



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00549**

(22) Data de depozit: **28/07/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/03/2021** BOPI nr. **3/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2017 BOPI nr. **1/2017**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

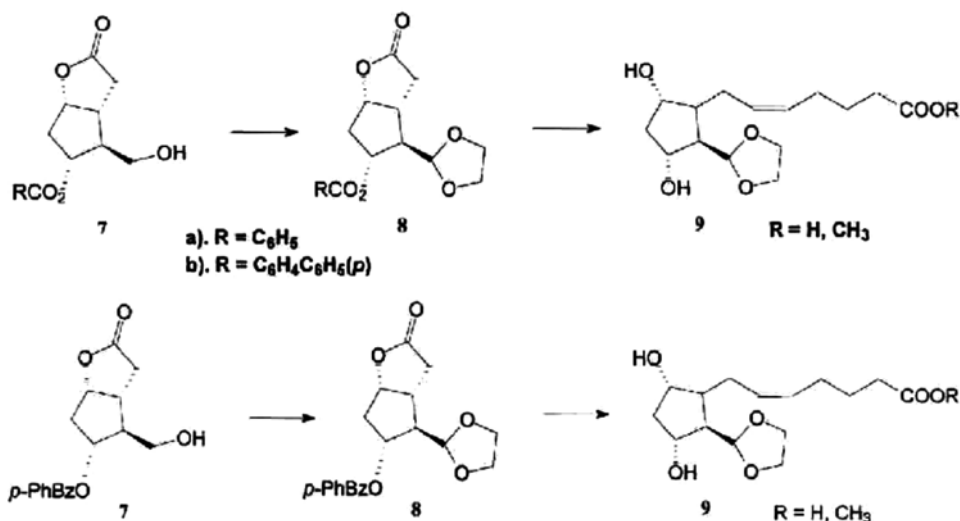
(72) Inventatori:
• **TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **COCU FLOREA, STR.MOLDOVIȚA NR.14,
BL.A 7, AP.40, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **DRĂGHICI CONSTANTIN,
BD. TIMIȘOARA NR. 49, BL. CC6, SC. A,
ET.2, AP. 7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **MAGANU MARIA, STR. IERBEI NR. 2,
BL. 158, SC. 1, ET. 2, AP. 13, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 129083 B1; US 4277403

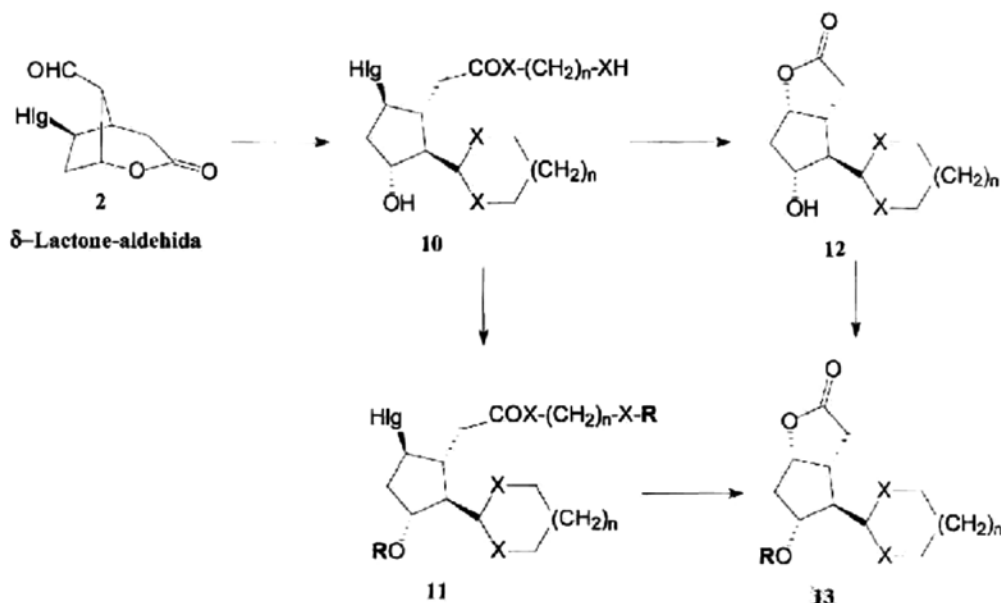
(54) **INTERMEDIARI ALDEHIDICI γ -LACTONICI DE TIP COREY
PROTEJAȚI CA ACETALI SAU TIOACETALI CICLICI**





În **RO 129083 B1** sunt descriși compuși cloroesterici ciclopentanici polifuncționali și γ -lactonici oxabicyclo[3.3.0] și procedeul de sinteză a acestora. **US 4277403** descrie compuși γ -lactonici ai acidului 2-[1-hidroxiciclopent-2-il]acetic, ca intermediari în sinteza prostaglandinelor.

Procedeul conform invenției constă în obținerea de intermediari ciclopentanici 10 și 11 și respectiv intermediari γ -lactonici 12 și 13, protejați la grupa aldehidă sub formă de acetali sau tioacetali ciclici (schema 4):



Schema 4

În care:

- Hlg este un atom de clor, brom, fluor sau iod, de preferat clor;
- X este un atom de oxigen sau sulf;
- n este un număr cuprins între 0 și 3, de preferat 0 și 1;
- R este o grupare protectoare eterică, silil-eterică, tritol sau o grupare esterică.

Intermediarii δ -lacton-aldehidici 2, obținuți prin oxidarea δ -lacton-alcoolului 1, prin reacția cu un compus HX-(CH₂)_n-XH (14), în care X are semnificația de mai sus, utilizat ca reactiv și ca solvent, sau în prezența unui cosolvent inert, ca de exemplu: toluen, xilen,

RO 131617 B1

1 diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter
propilic, eter isopropilic, metil-tert-butileter, dimetoxietan etc, în prezența unui catalizator
3 acid, de preferat un catalizator sulfonic organic ca de exemplu: acid benzensulfonic, acid *p*-
toluensulfonic, camforsulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H etc, la
5 temperaturi cuprinse între 0°C și 60-80°C, de preferat la temperatura camerei, sub agitare
moderată, la un timp determinat prin CSS, conduc la compușii haloesterici 10.

7 Aceștia sunt separați din amestecul de reacție prin extracție cu un solvent nemiscibil,
ca cei menționați mai sus, de preferat acetat de etil, eter etilic, diclormetan sau cloroform,
9 direct sau după neutralizarea catalizatorului cu soluție apoasă de KHCO_3 sau NaHCO_3 , iar
produsul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel sau utilizat ca
11 atare în reacția următoare.

Grupările funcționale OH și SH din compușii haloesterici 10 sunt protejate cu o
13 grupare esterică, eterică, silil-eterică sau tritol, rezultând compușii 11.

Transformarea compușilor haloesterici 10, respectiv 11 în compușii γ -lactonici 12,
15 respectiv 13 este realizată prin reacția cu o soluție apoasă de hidroxid alcalin, ca de
exemplu: NaOH, KOH, LiOH sau carbonat: K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 etc, în prezența unui
17 cosolvent inert ca cei menționați mai sus, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60°C, de
preferat la temperatura camerei, sub agitare, la un timp determinat prin CSS.

19 Amestecul de reacție este apoi acidulat la un pH acid, mai slab acid (pH 4,5-6,5) în
cazul compușilor protejați cu grupe eterice, silil-eterice sau tritol, saturat cu sulfat de amoniu
21 solid și extras rapid cu un solvent inert ca cel utilizat în cursul reacției sau diferit, de tipul
celor menționați mai sus.

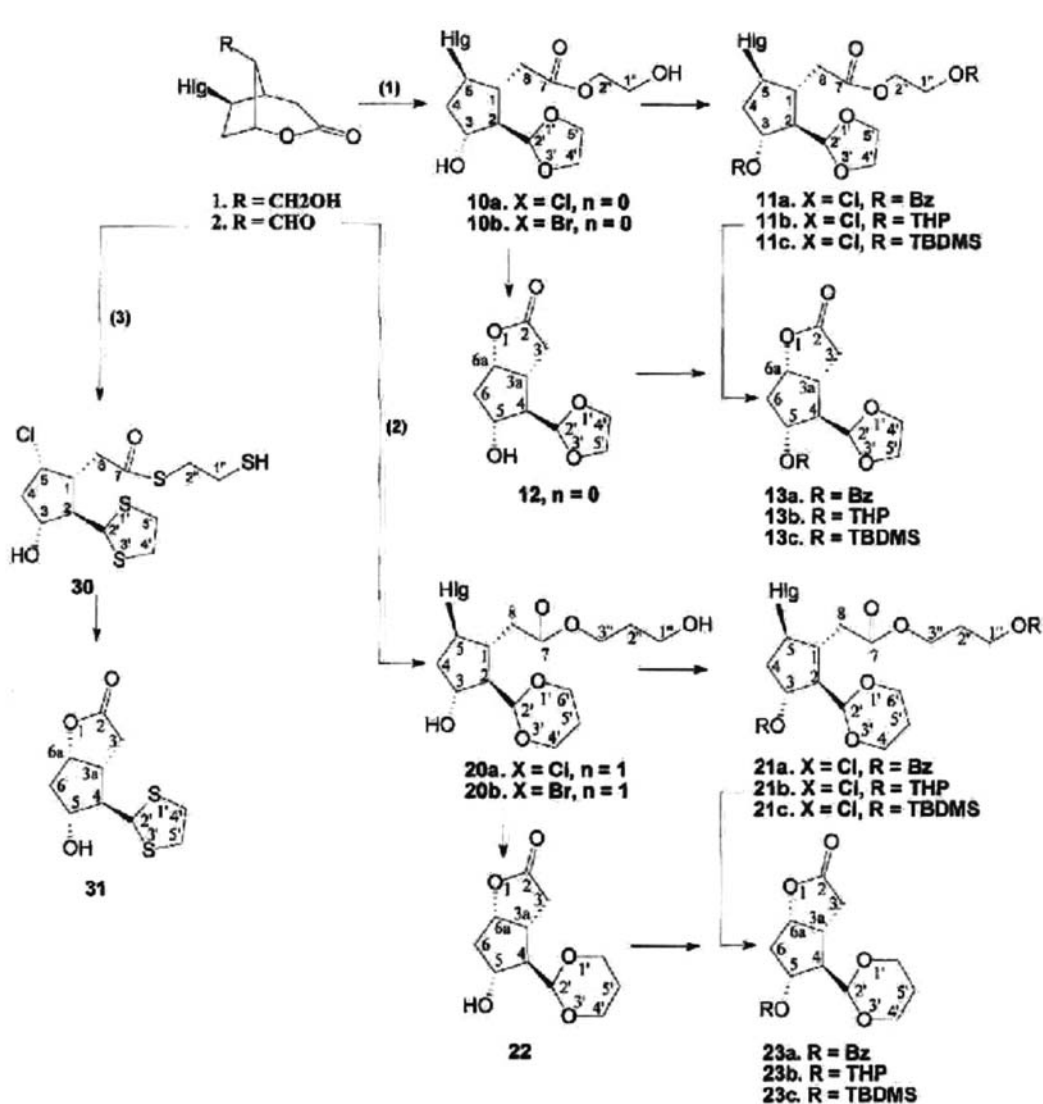
23 Produsul brut de reacție 12, respectiv 13, este purificat prin cromatografie rapidă pe
coloană de silicagel și/sau cristalizat. Compușii γ -lactonici 12 sunt protejați la grupa de alcool
25 secundar rezultând compușii 13,
în care:

- 27 - Hlg, X și n au semnificația de mai sus
- R este o grupare eterică, silil-eterică sau tritol sau o grupare ester.

29 Compușii de acest tip sunt importanți pentru sinteza analogilor prostaglandinici prin
grefarea inițială a catenei α , iar la o etapă ulterioară (mai apropiată de construcția scheletului
31 prostaglandinic) a catenei ω , cu posibilitatea de a crea serii de compuși prostaglandinici cu
catena ω diferită, un aspect extrem de important mai ales în etapa de descoperire a noi
33 analogi prostaglandinici cu activitate biologică (este cunoscut faptul că analogii
prostaglandinici cei mai eficienți au fost obținuți prin modificarea catenei ω).

35 Invenția prezintă avantajul că se obțin o serie de intermediari γ -lactonici cristalizați,
în special intermediarii 22, 23c, 13c și 31, care, în etapele ulterioare, asigură purificarea mai
37 bună a produșilor prin cristalizarea acestora.

Invenția este ilustrată prin următoarele exemple, care nu limitează în nici un fel
39 aplicabilitatea acesteia doar la aceste exemple. Identificarea compușilor și numerotarea
atomilor în fiecare compus, pentru urmărirea ușoară a atribuirii semnalelor în spectrele RMN,
41 este prezentată în schema 5.



Schema 5

Exemplul 1*Sinteza δ-lactonaldehidei 2 din δ-lactonalcoolul 1*

215,7 g (1,135 moli) δ-Lactonalcool optic activ (-)-exo-6-Clor-3-oxo-8-anti-4-hidroxi-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, 1, cu $[\alpha]_D = -63$ la $-64^\circ\text{C} = 1\%$ în THF), au fost oxidate prin procedeul Pfitzner-Moffat cu 350,7 g (1,7 moli) DCC dizolvate în 2,5 L benzen și 0,535 L dimetilsulfoxid la care s-au adăugat apoi 520 ml soluție de trifluoracetat de piridiniu (10 ml acid trifluoracetic, 20 ml piridină, și amestec benzen-DMSO, 3:1, până la 250 ml), în decurs de 1 h, menținând temperatura amestecului de reacție la 35-40°C. S-a continuat agitarea 1-2 h la această temperatură, controlând sfârșitul reacției prin CSS (Acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1, $R_{f1} = 0,58$; $R_{f2} = 0,68$). Diclohexilurea formată în reacție s-a filtrat, s-a spălat pe filtru cu benzen și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Concentratul, ce conține aldehida și cea mai mare parte a dimetilsulfoxidului, a fost utilizat ca atare în reacția următoare.

Exemplul 2

Ester 2-hidroxi-2-ietilic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioxi-metil)-ciclopentil]acetic, (±)-10a.

47,63 g (0,265 moli) δ-Lactonalcool racemic 1 au fost oxidate la (±)-5-lactonaldehida 2, în condițiile prezentate la exemplul 1. La aldehida obținută s-au adăugat 210 ml etilenglicol, 47,5 g TsOH · H₂O și s-a agitat la temperatura camerei 24 h, controlând sfârșitul

RO 131617 B1

1 reacției prin CSS (eluent:cloroform-etanol, 9:1, $R_{f\text{ in}} = 0,69$, $R_{f\text{ fin}} = 0,60$; acetat de etil-hexan-
acid acetic, 5:1:0,1, $R_{f\text{ in}} = 0,68$, $R_{f\text{ fin}} = 0,32$). S-a neutralizat cu o soluție de 34,5 g KHCO_3
3 în 200 mL apă, s-a saturat cu sulfat de amoniu solid, produsul a fost extras cu acetat de etil
(5 x 200 ml), extractele organice s-au apălat cu sol. sat. NaHCO_3 , s-au uscat (MgSO_4) și s-au
5 concentrat la sec. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de
silica gel (eluent:acetat de etil-hexan, 1:1) rezultând 49,20 g (63,0%) produs pur (\pm)-10a sub
7 formă de lichid uleios, IR (2% în CHCl_3): 3450-3400 (ν_{OH}), 2925, 2875, (ν_{CH_2}), 1725 (ν_{CO} în
COO), 1150, 1075 (etilencetal), cm^{-1} ,

9 ^1H -RMN 300 MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4,94 (d, 1H, H-2', 4,9), 4,34-4,21 (m, 4H, H-
3, H-5, 2H-2"), 4,04-3,79 (m, 6H, 2H-1", 2H-4', 2H-5'), 2,70 (d, 2H, H-8, 5,8), 2,38 (ddt, 1H,
11 H-1, 5,8, 8,5, 8,8), 2,26 (ddd, 1H, H-4, 3,9, 7,2, 13,7), 2,12 (ddd, 1H, H-4, 6,6, 8,8, 13,7),
2,09 (m, 1H, H-2, 4,9, 8,8),

13 ^{13}C -RMN-75MHz (CDCl_3 , δ ppm): 172,20 (C-7), 104,73 (C-2'), 71,60 (C-3), 66,32
(CH_2 , C-2"), 65,27, 65,02 (C-4', C-5'), 60,76 (CH_2 , C-1"), 60,63 (C-5), 54,74 (CH, C-2), 46,01
15 (CH, C-1), 44,14 (CH_2 , C-4), 36,04 (CH_2 , C-8).

Exemplul 3

17 Ester 2-hidroxietic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-
etilendioxi-metil)-ciclopentil]acetic, (+)-10a.

19 Aldehida obținută de la 7,63 g (40 mmoli) ent- δ -lactonalcool 1 a fost transformată în
compusul enantiomer (+)-10a, similar: 32 ml etilenglicol, 7,17 g $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, temperatura
21 camerei, 24 h. Au rezultat 7,2 g (62,8%) compus enantiomer pur (+)-10a, sub formă de ulei
cu $[\alpha]_{\text{D}} = +12,31^\circ$ (c = 1% în CDCl_3) sau cu $[\alpha]_{\text{D}} = +13,61^\circ$ (c = 1% în THF), IR: 3408 br s,
23 2952m, 2888m, 1728vs, 1391w, 1292m, 1254m, 1182m, 1141s, 1081s, 1028s, 943m, 884w.

Exemplul 4

25 Ester 2-hidroxietic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-(1-
etilendioxi-
metil)-ciclopentil]acetic, (\pm)-10b.

27 În condițiile de reacție prezentate în exemplul 2, aldehida obținută din 9119 g
(35 mmloli) (\pm)-exo-6-Brom-3-oxo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabi-
29 ciclo[3.2.1]octan a fost transformată, cu 20 ml etilenglicol și 4,5 g TsOH (CSS, acetat de etil-
hexan-acid acetic, 5:1:0,1, $R_f = 0,42$) în 10,5 g produs brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent, dicloretan-metanol, 9:1), rezultând 4,75 g
31 (40,2%) ester 2-hidroxietic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-(1-etilendioxi-
33 metil)-ciclopentil]acetic, sub formă de ulei. Analiză elementală calc. pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrO}_6$, th.
Br (%): 23,56, găsit: 23,24%.

Exemplul 5

35 Ester 3-hidroxi-propilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-
37 propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (\pm)-20a.

39 Aldehida obținută din 47,63 g (0,25 moli) δ -lactonalcool racemic conform procedurii
prezentat la exemplul 1, a fost tratată cu 181 mL 1,3-propandiol și 47,5 g (0,25 moli) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$
(24 h, t.c.), monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic,
41 5:1:0,1, $R_{f\text{ in}} = 0,66$, $R_{f\text{ fin}} = 0,35$). După prelucrarea emestecului de reacție [neutralizare cu
34,5 g (0,25 moli) KHCO_3 în 200 mL apă, saturare cu sulfat de amoniu solid, extracție cu
43 acetat de etil, uscare și concentrare la sec] produsul brut a fost purificat prin cromatografie
rapidă sub presiune pe o coloană de silicagel (eluent: acetat de etil-hexani, 1:1), rezultând
45 57,3 g (71,0%) produs pur (\pm)-20a, sub formă de ulei, IR: 3470-3430, 2925, 2910, 2860, 1730,
1460, 1150, 1100 cm^{-1} .

Exemplul 6

47 Ester 3-hidroxi-propilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-
49 propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-20a.

RO 131617 B1

În condițiile reacției precedente, din aldehida obținută din 7,625 g (0,04 moli) ent- δ -lactonalcool 1, 30 mL 1,3-propandiol și 7,6 g (0,04 moli) TsOH \cdot H₂O, după prelucrare și purificare cromatografică au rezultat 9,03 g (70,0 %) produs pur (+)-20a sub formă de ulei cu [cc]D = +21,47° (c = 1% în CDCl₃). 1
3

IR: 3425br s, 2962m, 2858m, 1762s, 1729vs, 1461w, 1379m, 1285m, 1239m, 1181s, 1142vs, 1094s, 1036s, 993 s, 942m, 894w. 5

¹H-RMN-300MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4,61 (d, 1H, H-2', 6,0), 4,36 (t, 1H, H-3, 6,6) 4,27-4,44 (m, 5H, 2H-3", H-4', H-6', H-5), 3,81-3,65 (m, 4H, H-4', H-6', 2H-1"), 2,63 (dd, 1H, H-8, 5,8, 15,6), 2,57 (dd, 1H, H-8, 5,8, 15,6), 2,48 (q, 1H, H-1, 8,2), 2,32-1,96 (m, 3H, 2H-4, H-5'), 1,93-1,83 (m, 3H, H-2, 2H-2"), 1,36 (brd, 1H, H-5', 3,5), 9

¹³C-RMN-75MHz (CDCl₃, 8 ppm): 172,68 (C-7), 103,30 (C-2'), 71,88 (C-3), 67,05, 66,89 (C-4', 6'); 61,76 (CH₂, C-3"), 60,81 (C-5), 59,33 (C-1"), 56,18 (CH, C-2), 46,36 (CH, C-1), 43,47 (CH₂, C-4), 36,55 (CH₂, C-8), 31,67 (CH₂, C-2"), 25,80 (CH₂, C-2'). 11
13

Exemplul 7

Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-[(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil] acetic, (\pm)-20b. 15

În condițiile de reacție prezentate la exemplul 5, aldehida obținută din 0,92 g (3,5 mmoli) (\pm)-exo-6-Brom-3-oxo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan a fost transformată, cu 3,5 ml 1,3-propandiol și 0,665 g TsOH (CSS, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0,1, R_f = 0,45) în 1,16 g produs brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent, dicloretan-metanol, 9:1), rezultând 575 mg (44,7%) ester 2-hidroxiopropilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-(1,3-propandioximetil)-ciclopentil]acetic, sub formă de ulei. Analiză elementală calc. pentru C₁₄H₂₃BrO₆, th. Br (%): 21,76, găsit: 21,67%. 17
19
21
23

Exemplul 8

Ester 2-benzoiloxietilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (\pm)-11a. 25
27

4,4 g (15 mmoli) Ester 2-hidroxi-etilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 20 ml piridină și 70 mL toluen, soluția obținută s-a răcit pe baie de gheață, s-au picurat 5,2 ml clorură de benzoil sub agitare și s-a agitat în continuare peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, R_{f in} = 0,20, R_{f fin} = 0,80). S-a turnat amestecul de reacție peste gheață pisată, s-a agitat 2 h, s-au separate fazele, faza organică a fost spălată cu soluție saturată de NaHCO₃ (2 x 70 mL), saramură (70 mL), uscată și concentrată la sec. (Apele au fost extrase cu 50 mL toluen). După coevaporare cu toluen pentru îndepărtarea piridinei, produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: benzină de extracție-acetat de etil, 2:1) rezultând 6,66 g (89%) produs pur dibenzoilat (\pm)-11a, sub formă de ulei, IR (2% în cloroform): 3020, 2930, 2870, 1710-1700, 1600, 1580, 1450-1440, 1250, 1210, 1100 cm⁻¹. 29
31
33
35
37
39

Exemplul 9

Ester 2-benzoiloxietilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-11a. 41

În condițiile de reacție prezentate la exemplul 8, din 2,39 g (8,1 mmoli) ester 2-hidroxi-etilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, 33 mL toluen anh., 10 mL piridină, 3,9 mL clorură de benzoil, s-au obținut 3,64 g (90%) produs pur (+)-11a sub formă de ulei, cu [α]D = +31,6° (c = 1% în CDCl₃), IR: 2958w, 2889w, 1715vs, 1492w, 1315w, 1269vs, 1176m, 1151m, 1108s, 1069s, 1025s, 950w, 707s, 686w, 43
45
47

RO 131617 B1

1 $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8,06-7,97 (m, 4H, H-o), 7,58-7,40 (m, 6H,
2H-p, 4H-m), 5,36 (dt, 1H, H-3, 1,9, 6,6), 5,13 (d, 1H, H-2', 2,8), 4,53-4,40 (m, 4H, 2H-1", 2H-
3 2"), 4,26 (ddd, 1H, H-5, 6,6, 9,3, 11,3), 4,01-3,78 (m, 4H, 2H-4', 2H-5'), 2,76 (dd, 1H, H-8,
5,8, 15,1), 2,69 (dd, 1H, H-8, 5,8, 15,1), 2,56-2,45 (m, 2H, H-1, H-2), 2,42 (ddt, 1H, H-4, 1,4,
5 6,6, 14,0), 2,24 (ddd, 1H, H-4, 6,1, 11,0, 14,0),

7 $^{13}\text{C-RMN}$ -75MHz (CDCl_3 , δ ppm): 171,71 (C-7), 166,45, 165,89 (2COO), 133,48 (C-
p), 130,29 (Cq), 129,81, 129,71 (4C-o), 128,58, 128,51 (4C-w), 103,46 (C-2'), 74,60 (C-3);
65,48, 65,30 (2CH₂, C-5', C-5'), 62,70, 62,43 (C-1", 2"), 60,61 (C-5), 52,38 (CH, C-2), 44,98
9 (CH, C-1), 42,56 (CH₂, C-4), 36,49 (CH₂, C-8).

Exemplul 10

11 Ester 2-(tetrahidropirani-2-oxi)etilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetra-
hidropirani-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (\pm)-11b.

13 4,4 g (15 mmoli) Ester 2-hidroxietilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-
(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 50 ml clorură de metilen, s-au adăugat
15 380 mg tosilat de piridiniu și apoi s-au picurat sub agitare 5,5 mL (60 mmoli) dihidropiran și
s-a agitat peste noapte la temperatura camerei, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS
17 (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, $R_{f\text{ in}} = 0,17$, $R_{f\text{ fin}} = 0,66$). Amestecul de reacție a
fost spălat cu 20 mL soluție saturată de NaHCO_3 , s-a uscat Na_2SO_4 , filtrat și concentrat la
19 sec. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:
hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 6,94 g (100%) bis-tetrahidropiranileter, sub formă de ulei,
21 IR (2% în chloroform): 2930, 2910, 2860-2850, 1720, 1440, 1120, 1060, 1010, 960 cm^{-1} .

Exemplul 11

23 Ester 2-(tetrahidropirani-2-oxi)etilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-
(tetrahidropirani-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-11b.

25 Pornind de la 2,06 g (7 mmoli) (+)- ester 2-hidroxietilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-
5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, în condițiile reacției precedente, s-au
27 obținut 3,23 g produs optic activ (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-2-oxi)-2-(1-
etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, sub formă de ulei, cu $[\alpha]_D = +14,1^\circ$ ($c = 1\%$ în EtOH).
29 Datorită chiralității introduse de cei doi atomi de carbon acetalici ai grupelor THP, spectrele
de proton și carbon devin mult mai complexe, dar semnalele caracteristice grupelor sunt
31 prezente în spectre.

33 $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4,93 (m, 1H, H-3), 4,68-4,60 (m, 3H, H-2',
2H-1-THP), 4,26-4,10 (m, 4H, 2H-2", H-3, H-5), 3,96-3,96 (m, 2H, H-1"), 3,93-3,49 (m, 6H,
2H-5-THP, 4H-4', 5'), 2,67-2,58 (m, 2H, H-8), 2,42 (m, 1H, H-1), 2,26-2,05 (m, 3H, H-1, 2H-
35 4), 1,95 (m, 1H, H-2), 1,90-1,45 (m, 12H, H-2-3-4-THP).

37 $^{13}\text{C-RMN}$ -75MHz (CDCl_3 , δ ppm): 171,97 (C-7), 103,89 (C-2'), 98,70, 97,60 (2CH, C-
1-THP), 75,60 (C-3), 67,33, 66,94 (2CH₂, C-2"), 66,60, 66,34 (2CH₂, C-5-THP), 65,17, 65,00
(C-4', 5'), 61,54 (CH₂, C-1"), 60,67 (C-5), 53,46, 53,24 (CH, C-2), 45,95 (CH, C-1), 43,61
39 (CH₂, C-4), 35,85 (CH₂, C-8), 37,31, 37,01 (C-8), 30,74, 30,68 (2C, C-4-THP), 25,42, 25,34
(2C, C-3-THP), 20,22, 19,88 (2C, C-2-THP).

Exemplul 12

41 Ester 2-terț-butildimetilsilaniloxi etilic al acidului (+)-{[(1R, 2S, 3R, 5R)-5-clor-3- terț-
43 butildimetilsilaniloxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-11c.

45 1,8 g (6,1 mmoli) Ester 2-hidroxietilic al acidului (+)-{[(1R, 2S, 3R, 5R)-5-clor-3-
hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 50 mL chloroform, s-au
adăugat 3,32 g (48,8 mmoli) imidazol, apoi s-a picurat o soluție de 3,7 g (24,4 mmoli) clorură
47 de terț-butildimetilsilil în 10 mL chloroform și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei,
monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, $R_{f\text{ in}} = 0,17$,

RO 131617 B1

$R_{f \text{ fin}} = 0,71$). S-a filtrat clorhidratul de imidazol, s-a spălat pe filtru cu 100 mL toluen, filtratul a fost spălat cu 2 x 100 mL sol. sat. NaHCO_3 , uscat (Na_2SO_4) și concentrat la sec. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 3:1), rezultând 2,87 g (90%) produs pur (+)-11c sub formă de ulei, cu $[\alpha]_D^{25} = +13,95^\circ$ ($c = 1\%$ în CDCl_3),

$^1\text{H-RMN}$ 300 MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4,92 (d, 1H, H-2', 5,2), 4,31 (dt, 1H, H-3, 4,7, 6,6), 4,26 (q, 1H, H-5, 8,0), 4,16 (dd, 2H, H-2'', 4,7, 6,0), 3,98 (dt, 1H, H-1'', 3,8, 6,0), 3,97 (dt, 1H, H-1'', 6,3, 9,1), 3,91-3,80 (m, 4H, 2H-4', 2H-5'), 2,70 (dd, 1H, H-8, 5,8, 16,2), 2,62 (dd, 1H, H-8, 5,8, 16,2), 2,40 (ddt, 1H, H-1, 5,8, 8,3, 8,5), 2,26 (ddd, 1H, H-4, 4,7, 7,4, 13,7), 2,16 (ddd, 1H, H-4, 6,6, 8,0, 13,7), 2,01 (dt, 1H, H-2, 5,2, 8,8),

$^{13}\text{C-RMN}$ -75MHz (CDCl_3 , δ ppm): 172,16 (C-8), 105,03 (C-2'), 71,73 (C-3), 65,88 (CH_2 , C-2''), 65,22, 64,96 (C-4', 5'), 61,19 (CH_2 , C-1''), 60,55 (C-5), 55,04 (CH, C-2), 46,03 (CH, C-1), 43,94 (CH_2 , C-4), 35,85 (CH_2 , C-8), 25,85 (CH_3C), 18,36 (CCH_3), -5,27 (CH_3Si).

Exemplul 13

Ester 3-benzoiloxipropilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-21a.

4,05 g (12,54 mmoli) Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 15 ml piridină și 50 mL toluen anh., soluția s-a răcit pe baie de gheață, s-au adăugat în picături 6 ml clorură de benzoil și s-a agitat peste noapte sfârșitul reacției prin CSS (elent, cloroform-etanol 9:0,5, $R_{f \text{ in}} = 0,22$, $R_{f \text{ fin}} = 0,70$; acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, $R_{f \text{ in}} = 0,24$, $R_{f \text{ fin}} = 0,83$). După prelucrarea reacției și purificarea produsului brut prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel ca la exemplul 8, s-au obținut 6,18 g (93%) produs pur (+)-21a sub formă de ulei, cu $[\alpha]_D^{25} = +31,6^\circ$ ($c = 1\%$ în CDCl_3), $[\alpha]_D^{25} = +29,5^\circ$ ($c = 1\%$ în THF),

IR: 2966w, 2855w, 1714vs, 1452w, 1270s, 1212m, 1175m, 1152m, 1096ms, 1070m, 1040m, 1026m, 996m, 708ms,

$^1\text{H-RMN}$ -300MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8,18-7,98 (m, 10H, 2H-p, 4H-o, 4H-m), 5,38 (dt, 1H, H-3, 2,5, 6,3), 4,82 (d, 1H, H-2', 3,6), 4,41 (t, 2H, H-3'', 6,3), 4,35 (m, 1H, H-5, 6,0), 4,28-4,22 (m, 2H, H-1''), 4,08 (br dt, 2H, H-4', H-6', 4,9, 11,0), 3,75 (ddt, 2H, H-4', H-6', 1,9, 12,6, 11,0), 2,72-2,03 (m, 9H, H-1, H-2, 2H-4, 2H-8, 2H-2'', H-5'), 1,30 (d, 1H, H-5', 3,5),

$^{13}\text{C-RMN}$ -75MHz (CDCl_3 , δ ppm): 171,94 (C-8); 166,48, 165,92 (2COO), 133,02 (C-p), 130,58, 130,17 (2Cq), 129,58 (4C-o), 128,89, 128,39 (4C-m), 101,17 (C-2'), 74,93 (C-3), 66,93, 66,84 (C-4', 6'), 61,63 (CH_2 , C-3''), 61,21 (C-1''), 60,51 (C-5), 53,50 (CH, C-2), 44,92 (CH, C-1), 42,58 (CH_2 , C-4), 36,23 (CH_2 , C-8), 28,10 (CH_2 , C-2''), 25,65 (CH_2 , C-2').

Exemplul 14

Ester 3-benzoiloxipropilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (\pm)-21a.

5,25 g (17 mmoli) Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 25 ml piridină și s-au dibenzoilat, în condițiile de reacție prezentate la exemplul 13, cu 7 mL clorură de benzoil. După prelucrarea reacției și purificarea produsului brut prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel ca la exemplul 13, s-au obținut 8,26 g (94%) produs pur (\pm)-21a sub formă de ulei, IR (2% în cloroform): 3020, 2920, 2850, 1720-1700, 1600, 1580, 1450, 1270-1220, 1105-1090 cm^{-1} .

Exemplul 15

Ester 3-(tetrahidropirani-2-oxi)propilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-2-oxi)-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (\pm)-21b.

RO 131617 B1

1 5,25 g (17mmoli) Ester 3-hidroxi-propilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-
hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 50 ml clorură de metilen,
3 s-au adăugat 500 mg tosilat c piridiniu și apoi 8,2 ml dihidropiran și s-a lăsat la t.c. 2 zile,
controlând sfârșitul reacției prin CSS (eluent: acetat de etil-izo-octan-acid acetic, 5:3:0,1; $R_{f_{in}} = 0,24$, $R_{f_{fin}} = 0,83$). Prin prelucrarea uzuală a amestecului de reacție (spălare cu 2 x 15 ml
5 sol. sat. NaHCO_3 , 10 ml sol. sat. NaCl , uscat și concentrat la sec) au rezultat 8,2 g (100%)
7 produs pur sub formă de ulei, cu spectrul IR (2% în cloroform): 2920, 2855, 1725, 1440,
9 1140-1120, 1065, 1020 cm^{-1} . Produsul (\pm)-21b a fost utilizat ca atare în reacția următoare de
ciclizare și închidere a inelului γ -lactonic (exemplul 23). Produsul (+)-21b a fost obținut
similar.

11 Exemplul 16

12 Ester 3-terț-butildimetilsiloxi-propilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(terț-
13 butildimetilsiloxi) -2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-21c.

14 2,53 g (7,8 mmoli) Ester 3-hidroxi-propilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-
15 hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 60 mL diclormetan (sau
THF), s-au adăugat 2,124 g (31,2 mmoli) imidazol, apoi s-a picurat o soluție de 3,06 g
17 (20,28 mmoli) clorură de terț-butildimetilsilil în 10 mL diclormetan și s-a agitat peste noapte
la temperatura camerei, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid
19 acetic, 5:4:0,1, $R_{f_{in}} = 0,22$, $R_{f_{Qn}} = 0,95$). S-a filtrat clorhidratul de imidazol, s-a spălat pe
21 filtru cu diclormetan, filtratul s-a spălat cu 2x100 mL soluție saturată de NaHCO_3 , s-a uscat
și s-a concentrat la sec (Apele au fost extrase cu 50 mL diclormetan), rezultând 4,83 g pro-
23 dus brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:
benzină extracție-acetat de etil, 2:1). S-au obținut 3,58 g (83,3%) produs pur (+)-21c sub
formă de ulei, cu $[\alpha]_D = +16,29^\circ$ ($c = 1\%$ în CDCl_3), (și o fracție impură de 350 mg).

24 IR: 2954vs, 2930vs, 2887m, 2856vs, 1737s, 1469w, 1388w, 1253s, 1181w, 1151m,
1083s, 1049m, 1028m, 1004m, 833vs, 812m, 774vs,

25 $^1\text{H-RMN-300MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4,58 (d, 1H, H-2', 3,6), 4,28 (dt, 1H, H-3, 3,3,
27 6,6), 4,17 (t, 2H, H-3", 6,6), 4,16 (m, 1H, H-5), 4,13-4,04 (m, 2H, H-4' H-6'), 3,81-3,65 (m, 4H,
29 H-4', H-6', 2H-1"), 2,62 (dd, 1H, H-8, 3,8, 14,8), 2,54 (dd, 1H, H-8, 6,6, 14,8), 2,49 (mq, 1H,
31 H-1, 8,0), 2,15-1,92 (m, 3H, 2H-4, H-5'), 1,91-1,81 (m, 3H, H-2, 2H-2"), 1,36 (br d, 1H, H-5',
3,5),

32 $^{13}\text{C-RMN-75MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm): 172,30 (C-7), 101,61 (C-2'), 71,93 (C-3), 66,93,
33 66,79 (C-4', 6'), 61,83 (C-5), 61,47 (CH₂, C-1"sau 3"), 59,59 (C-3" sau 1"), 57,52 (CH, C-2),
45,65 (CH, C-1), 45,16 (CH₂, C-4), 37,94 (CH₂, C-8), 31,82 (CH₂, C-2"), 25,94, 25,78
35 (6CH₃C), Semnalul include și C-2', 18,32, 17,92 (2CCH₃), -4,84, -5,38 (4CH₃Si).

37 Exemplul 17

38 (\pm)-(3 α ,4 β ,5 α ,6 α)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-
one, (\pm)-22.

39 5,25 g (17 mmoli) Ester 3-hidroxi-propilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-
hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 50 ml tetrahidrofuran,
41 s-a adăugat o soluție de 1,5 g (-26,8 mmoli) KOH în 10 ml apă și s-a agitat peste noapte la
t.c, controlând sfârșitul reacției prin CSS (eluent, cloroform-etanol, 9:1). S-au separat fazele,
43 faza organică s-a spălat cu 10 ml soluție KOH 10%, dzele apoase s-au acidulat la pH ~ 5 cu
sol. 30% NaH_2PO_4 , apoi cu NaH_2PO_4 solid, s-a saturat cu sulfat de amoniu solid și s-a extras
45 repetat cu acetat de etil. S-au obținut 4,2 g produs brut care a fost purificat prin cromatografie
rapidă pe coloană de silicagel (eluent, acetat de etil-heptan, 1:1), rezultând 3,09 g (79,6%)
47 produs pur cristalizat în masă (p.t.= 76-82°C), cu spectrul IR (2% în CHCl_3): 3530-3515,
2920, 2860, 1760, 1460, 1150,1100, 1035 cm^{-1} ,

RO 131617 B1

FT-IR in ATR: 3433vs, 2961s, 2944m, 2927m, 2878w, 2859w, 1730vs, 1424w, 1412w, 1382m, 1309m, 1280w, 1262w, 1218s, 1205s, 1171m, 1152m, 1129m, 1079vs, 1044w, 1031m, 1001m, 974s, 936m, 921m, 896m, 853w, 801w, 1

$^1\text{H-RMN-OOMHz}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4,86 (dt, 1H, H-6a, 3,3, 6,8), 4,59 (d, 1H, H-2', 5,3), 4,21 (dt, 1H, H-5, 6,8, 7,0), 4,11 (dt, 2H, H-4' sau 6', 4,9, 11,5), 3,75 (dt, 2H, H-6' sau 4', 2,1, 11,5), 2,78 (m, 1H, H-3a), 2,74 (dt, 1H, H-3, 9,8, 15,6), 2,59 (d, 1H, H-3, 15,6), 2,48 (dt, 1H, H-6, 6,8, 14,6), 2,13-1,98 (m, 2H, H-5', H-4) [2,76 (dt, 1H, H-5', 5,0, 13,1)], 1,96 (ddd, 1H, H-6, 3,3, 7,0, 14,6), 1,37 (d, 1H, H-5', 3,7), 3

$^{13}\text{C-RMN-100MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm): 177,05 (C-2), 102,76 (C-2'), 83,28 (C-6a), 73,42 (C-5), 66,92, 66,87 (C-4', 6'), 57,06 (C-4), 40,40 (C-6), 38,73 (C-3a), 35,39 (C-3), 25,71 (C-5'). 5

$^1\text{H-RMN-400MHz}$ (DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz): 4,87 (dt, 1H, H-6a, 2,0, 6,4), 4,75 (d, 1H, OH_5 , 3,6), 4,50 (d, 1H, H-4', 4,8), 4,05 (m, 1H, H-5), 4,11 (dt, 2H, H-1', 4,9, 11,4), 3,68 (dt, 2H, H-1', 2,1, 11,4), 2,92-2,76 (m, 2H, H-3, H-3a), 2,33 (dd, 1H, H-3, 1,6($J_{7,8}$), 16,8), 2,09 (dt, 1H, H-6, 6,8, 14,4), 1,91 (m, 1H, H-4), 1,83 (m, 1H, H-2'a), 1,77 (m, 1H, H-6), 1,33 (d, 1H, H-2'e, 13,2), 7

$^{13}\text{C-RMN-100MHz}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 177,30 (C-2), 100,88 (C-2'), 84,62 (C-6a), 72,46 (C-5), 66,35, 66,24 (C-4', 6'), 58,85 (C-4), 40,57 (C-6), 37,54 (C-3a), 36,21 (C-3), 25,47 (C-5'). 9

Exemplul 18

(+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-22. 11

În condițiile de reacție și de purificare cromatografică a produsului brut, menționate la exemplul 17, pornind de la ent- δ -lactonalcool 1, s-a obținut (+)-22 sub formă de ulei, care cristalizează în masa, p.t. = 55,2-57,4°C, $[\alpha]_D = +18,3^\circ$ (1% în CHCl_3). 13

Exemplul 19

(\pm)-(3aa,4p,5a,6aa)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (\pm)-12. 15

În condițiile de reacție prezentate la exemplul 17, din 4,4 g (15 mmoli) ester 2-hidroxietic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic s-au obținut 1,4 g produs pur (\pm)-12 sub formă de ulei, cu spectrul IR (2% în CHCl_3): 3540-3500, 2925, 2875, 1760-1750, 1140, 1080, 1020 cm^{-1} , 17

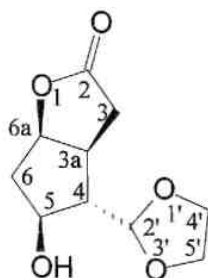
$^1\text{H-RMN-300MHz}$ (DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz): 4,90 (dt, 1H, H-6a, 1,9, 6,6), 4,72 (d, 1H, H-2', 3,9), 4,06 (dt, 1H, H-5, 3,6, 5,5), 3,89-3,72 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,90 (dd, 1H, H-3, 10,8, 14,1), 2,80 (m, 1H, H-3a), 2,36 (dt, 1H, H-3, 8,0, 14,1), 2,10 (ddd, 1H, H-6, 5,5, 6,6, 14,7), 1,82 (dq, 1H, H-6, 1,9, 14,7), 19

$^{13}\text{C-RMN-75 MHz}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 177,28 (C-2), 103,12 (C-2'), 84,64 (C-6a), 72,93 (C-5), 64,70, 64,51 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 57,47 (C-4), 40,63 (C-6), 37,23 (C-3a), 36,07 (C-3). 21

Din reacție s-au mai obținut 1,7 g hidroxiacid nelactonizat, cu $R_f \sim 0,05$, cu spectrul IR similar cu al produsului, care a fost lactonizat ulterior la (\pm)-12. 23

Exemplul 20

(+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-hydroxyhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one(+)-12. 25



RO 131617 B1

1 În condițiile de reacție prezentate la exemplul 18, din 4,78 g (16,22 mmoli) ester 2-
hidroxietic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic s-au obținut 2,95 g 85,0%) produs pur (\pm)-12 sub formă de ulei, $[\alpha]_D = +20,8^\circ$ (1% în EtOH).

5 Exemplul 21

7 (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-ditiolan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-31.

9 La 17,6 mmoli aldehydă 2 s-au adăugat 6,7 mL 1,2-etanditiol și 3,35 g (17,6 mmoli) TsOH·H₂O și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS. S-a neutralizat amestecul de reacție cu o soluție de 2,2 g KHCO₃ în 15 mL apă la pH ~6, s-a agitat 30 min și s-a extras cu eter etilic (2 x 50 mL). Faza apoasă a fost saturată cu sulfat de amoniu solid și extrasă multiplu cu acetat de etil, monitorizând prin CSS în sistemul de solvenți: acetat de etil-hexan-acid acetic. Fazele organice au fost spălate cu sol. sat. NaHCO₃, saramură, uscate și concentrate la sec. (Apele au fost extrase în ordine cu 3 x 50 mL acetat de etil). Produsul brut a fost adsorbit pe silicagel și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: heptan-acetat de etil, 3:2), rezultând o fracție pură (0,62 g) de compus cristalizat (+)-31, p.t. = 114,7-115,2°C (CH₂Cl₂-hexan), $[\alpha]_D = +21,6^\circ$ (c = 1% în EtOH),

11 IR: 3383vs, 2961m, 2931m, 2917m, 2887m, 1733s, 1418m, 1362m, 1305m, 1327w, 1305m, 1236w, 1199s, 1089m, 1054m, 1030m, 978m, 951w,

13 ¹H-RMN-300MHZ (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4,85 (dt, 1H, H-6a, 3,3, 6,6), 4,51 (d, 1H, H-2', 6,9), 4,08 (q, 1H, H-5, 6,0), 3,19-3,18 (m, 4H, SCH₂CH₂S-), 2,78 (dd, 1H, H-3, 9,3, 16,5), 2,71 (m, 1H, H-3a, 6,6, 11,3), 2,63 (dd, 1H, H-3, 1,9, 16,5), 2,40 (dt, 1H, H-6, 6,6, 14,8), 2,12 (br q, 1H, H-4, 6,3), 1,98 (ddd, 1H, H-6, 3,3, 5,8, 14,8),

15 ¹³C-RMN 75MHz (CDCl₃, δ ppm): 177,06 (COO-2), 83,10 (CH, C-6a), 76,54 (CH, C-5), 60,01 (CH, C-4), 55,26 (CH, C-2'), 42,42 (CH, C-3a), 40,62 (CH₂, C-6), 38,78 (S-CH₂CH₂S), 36,15 (CH₂, C-3).

17 Aestul fracțiilor ce conțin (+)-31 și (+)-30 s-au reunit, s-au dizolvat în 40 mL diclorometan, s-a picurat sub agitare o soluție de 1,3 g KOH în 9 mL apă și s-a agitat peste noapte la t.c. După acidulare și prelucrarea amestecului de reacție ca la exemplul 18, produsul brut a fost purificat cromatografie ca mai sus, rezultând 1,65 g (+)-31 (randament global 40%) produs cristalizat (reacție neoptimizată).

27 Exemplul 22

29 (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-ditiolan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (\pm)-31.

31 În condițiile de reacție prezentate la exemplul 22, pornind de la 25 mmoli 5-lactonalcool racemic 1, s-au obținut 3,02 g (48%) compus cristalizat (\pm)-31, p.t. = 135,2-135,7°C, IR: 3445vs, 2922vs, 2874m, 1726vs, 1394m, 1332m, 1285m, 1177m, 1155m, 1044m, 1006m,

33 ¹H-RMN-300MHZ (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4,91 (dt, 1H, H-3, 3,5, 6,7), 4,60 (d, 1H, H-2', 6,9), 4,15 (q, 1H, H-5, 6,2), 3,26 (s, 4H, SCH₂-CH₂S), 2,85 (dd, 1H, H-3, 9,3, 16,4), 2,78 (m, 1H, H-3a), 2,70 (dd, 1H, H-3, 1,8, 16,4), 2,47 (dt, 1H, H-6, 6,6, 14,8), 2,20 (brq, 1H, H-4, 6,4), 2,05 (ddd, 1H, H-6, 3,5, 6,2, 14,8),

35 ¹³C-RMN-75MHz (CDCl₃, δ ppm): 176,99 (COO), 83,10 (C-6a), 76,57 (C-5), 60,04 (C-4), 55,33 (C-2'), 42,42 (C-3a), 40,70 (C-6), 38,78 (SCH₂-CH₂S), 36,17 (CH₂, C-3).

41 Exemplul 23

43 (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-23b.

45 a). Prin hidroliza esterului 3-(tetrahidropiranil-2-oxi)propilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropiranil-2-oxi)-2-fl-(1,3'-propandioximetil)]-ciclopentil}acetic, (+)-21b.

RO 131617 B1

7,3 g (15,4 mmoli) Ester 3-(tetrahidropiranil-2-oxi)propilic al acidului (\pm)-{[(1R, 2S, 3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropiranil-2-oxi)-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-21b s-au dizolvat în 50 mL tetrahidrofuran, s-a picurat o soluție de 2,6 g KOH în 30 mL apă și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (tolumacetat de etil, 1:1, $R_{f \text{ in}} = 82$, $R_{f \text{ hidroxiaacid}} = 0,06$). A doua zi s-a mai adăugat o soluție de 1,3 g KOH în 15 mL apă și s-a continuat agitarea peste noapte. Acidulat la pH ~ 6 și extras multiplu cu acetat de etil. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:hexan-acetat de etil, 2:1), rezultând 4,36 g (90,5%) produs pur sub formă de lichid uleios, cu aceleași caracteristici cu ale produsului 23b obținut în exemplul 26, din 22.

Exemplul 24

(+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-13b.

a). Prin hidroliza esterului 2-(tetrahidropiranil-2-oxi)etilic al acidului (+)-{[(1R,2S, 3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropiranil-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-11b.

6,2 g (13,4 mmoli) Ester 2-(tetrahidropiranil-2-oxi)etilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropiranil-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-11b s-au lactonizat în condițiile reacției precedente, obținând 4,15 g produs brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel. S-au obținut 3,6 g (90%) produs pur, sub formă de ulei, cu spectrul IR (2% în cloroform): 1750, 710, 1430, 1130-1110, 1070, 1010, 930 cm^{-1} ,

$^1\text{H-RMN-300MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4,94 (brdt, 1H, H-6a, 2,8, 6,0), 4,73 (d, 1H, H-2', 3,5), 4,63 (t, 1H, H-1-THP, 3,2), 4,14 (dt, 1H, H-5, 3,3, 5,5), 3,91-3,87 (2m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,80 (mdd, 1H, H-5-THP, 3,7, 11,0), 3,44 (ddt, 1H, H-5-THP, 2,0, 3,7, 11,0), 2,79 (dd, 1H, H-3, 2,2, 17,2), 2,78 (m, 1H, H-3a), 2,44 (dd, 1H, H-3, 2,2, 17,2), 2,29-2,14 (m, 3H, H-4, 2H-6), 1,74-1,40 (m, 6H 2H-2-THP, 2H-3, 2-H-4-THP), $^{13}\text{C-RMN-75 MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm): 177,32 (C-2), 103,12 (C-2'), 97,94 (C-1-THP), 85,24 (C-6a), 79,40 (C-5), 65,32; 65,06 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61,94 (C-5-THP), 55,94 (C-4), 39,88 (C-6), 37,48 (C-3a), 36,45 (C-3), 30,79 (C-4-THP), 25,51 (C-3-THP), 18,91 (C-2-THP).

Exemplul 25

Benzoat de (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-il, (+)-23a.

56 mg (2 mM) (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one s-au dizolvat în 4 mL toluen și 1,5 mL piridină, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 0,3 mL clorură de benzoil. Soluția s-a agitat peste noapte la te, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, $R_{f \text{ in}} = 0,14$, $R_{f \text{ fin}} = 0,53$). S-a turnat pe gheață marunțită și NaHCO_3 solid, s-a agitat 1 h, s-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu 8 mL sol. sat. NaHCO_3 (Apele extrase cu 10 mL toluen), s-a uscat (Na_2SO_4), s-a filtrat, s-a concentrat la sec și produsul brut (0,95 g) a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: heptan-acetat de etil, 3:2); au rezultat 690 mg (100%) produs pur sub formă de ulei, cu $[\alpha]_D = +73,7^\circ$ ($c = 1\%$ în CDCl_3), IR: 2967w, 2856w, 1768s, 1712vs, 1314s, 1212m, 1174m, 1149m, 1109m, 1096m, 1071m, 1040m, 995m, 707m,

$^1\text{H-RMN-300MHz}$ (CDCl_3 , 8 ppm, J Hz): 7,94 (dd, 2H, H-o, 1,3, 7,3), 7,49 (m, 1H, R-p), 7,38 (t, 2H, U-m, 7,3), 5,43 (dt, 1H, H-6a, 2,2, 7,5), 5,03 (ddd, 1H, H-5, 1,5, 4,8, 7,0), 4,70 (d, 1H, H-2', 3,3), 4,04 (dd, 2H, H-4', H-6', 5,0, 12,1), 3,71 (dd, 1H, H-4', H-6', 2,6, 12,1), 3,18 (m, 1H, H-3a, 3,3), 2,90 (dd, 1H, H-3, 10,4, 18,3), 2,50 (dd, 1H, H-3, 3,3, 18,3), 2,38-2,25 (m, 3H, 2H-6, H-4), 2,00 (m, 1H, H-5', 7,7, 13,4), 1,30 (dhept, 1H, H-5', 1,3, 13,4),

RO 131617 B1

1 ¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 177,23 (C-2), 166,13 (COO), 133,28 (C-p), 129,76
(C-o); 128,58 (C-m), 100,95 (C-2'), 86,15 (C-6a), 77,97 (C-5), 67,01, 66,97 (C-4', C-6'), 58,20
3 (C-3a), 39,22 (C-6), 38,71 (C-4), 37,03 (C-3), 25,70 (C-5').

Exemplul 26

5 (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-
ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-23b

7 230 mg (1,007 mM) (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-
ciclopenta[b]furan-2-one s-au dizolvat în 10 mL diclormetan, s-au adăugat 60 mg TsOH-H₂O,
9 s-au picurat 0,13 mL dihidropiran în picături și s-a agitat la t.c. peste noapte, monitorizând
sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, R_{f in} = 0,14, R_{f fin} = 0,40).
11 S-au adăugat 10 mL sol. sat. NaHCO₃, s-au separat fazele, faza organică s-a uscat
(Na₂SO₄), s-a filtrat, s-a concentrat la sec și produsul brut a fost purificat prin cromatografie
13 rapidă pe o coloană de silicagel (eluent:heptan-acetat de etil, 3:2), rezultând 270 mg (86,4%)
produs pur sub formă de ulei, cu [α]_D = +34,3° (c = 1% în CDCl₃),

15 IR: 2941s, 2852m, 2733w, 1765vs, 1380w, 1347w, 1281w, 1237w, 1176m, 1128s,
1096m, 1075s, 1034s, 1001s, 920w, 870m,

17 ¹H-RMN-300MHZ (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 5,04 (t, 1H, H-6a, 5,9), 4,71 (t, 1H, H-I-THP,
3,4), 4,59 (d, 1H, H-2', 3,6), 4,21 (dt, 1H, H-5, 2,5, 5,0), 4,15-4,08 (m, 2H, H-4', H-6'), 3,89-
19 3,70 (m, 3H, H-4', H-6', H-5-THP), 3,55 (m, 1H, H-5-THP, 5,2, 13,6), 3,16 (ddt, 1H, H-3a,
3,3, 7,0, 7,7), 2,88 (dd, 1H, H-3, 11,0, 18,4), 2,62 (dd, 1H, H-3, 3,6, 18,4), 2,34 (m, 1H, H-4,
21 3,6), 2,24-1,98 (m, 3H, 2H-6, H-5'), [Probabil: 2,21 (br dd, 1H, H-6, 1,6, 15,1), 2,10 (ddd, 1H,
H-6, 4,8, 6,0, 15,1)] 1,81-1,48 (m, 6H, 2H-2-THP, 2H-3-THP, 2H-4-THP), 1,37 (m_{dhept}, 1H, H-
23 5', 1,4, 13,5),

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 177,85 (C-7), 101,31 (C-2'), 95,62 (C-1-THP),
25 85,67 (C-6a), 77,35 (C-4 67,03, 66,93 (C-4', C-6'), 62,36 (C-5-THP), 58,55 (C-4), 38,02 (C-
3a), 36,84, 36,69 (C-3-THP, C-4-THP), 30,58 (C-6), 25,75 (C-4 or C-5'), 25,55 (C-5' or C-4),
27 19,35 (C-2-THP).

Exemplul 27

29 (3aS,4S,5S,6aR)-5-((fert-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,3-dioxan-2-il)hexahidro-2H-
ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-23c.

31 228,3 mg (1 mM) (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-
ciclopenta[b]furan-2-one s-au dizolvat în 6 mL diclormetan, s-au adăugat 272 mg (4 mM)
33 imidazol apoi 226 mg (1,5 mM) clorură de *t*-butildimetilsilil și s-a agitat peste noapte la t.c.,
monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, R_{f in} = 0,14,
35 R_{f fin} = 0,70). S-a turnat pe gheață marunțită și 1 g NaHCO₃ solid, s-a agitat 1 h, s-au separat
fazele, faza organică s-a spălat cu 5 mL sol. sat. NaHCO₃, 5 mL saramură (Apele extrase
37 cu 10 mL diclormetan), s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat, s-a concentrat la sec și produsul brut
(0,368 g) a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:heptan-
39 acetat de etil, 3:2); au rezultat 297,2 mg (86,8%) produs pur sub formă de ulei, care
cristalizează în masa, p.t. = 75,8-77,0°C, [α]_D = +41,3° (c = 1% în CDCl₃), IR: 2957m, 2927s,
41 2891w, 2863s, 1761vs, 1468w, 1384w, 1253w, 1234w, 1172m, 1138w, 1118w, 1097vs,
1047w, 1022w, 981m, 955w, 902w, 860m, 835s, 776s,

43 ¹H-RMN-300MHZ (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4,86 (dt, 1H, H-6a, 2,2, 7,2), 4,41 (d, 1H, H-
2', 3,6), 4,16 (dt, 1H, H-5, 4,1, 5,5), 4,01 (dd, 2H, H-4', H-6', 5,0, 10,7), 3,69-3,59 (m, 2H, H-
45 4', H-6'), 2,94 (ddd, 1H, H-3a, 3,6, 5,0, 10,7), 2,74 (dd, 1H, H-3, 10,7, 18,4), 2,51 (dd, 1H, H-
3, 3,6, 18,4), 2,13 (ddd, 1H, H-6, 5,5, 6,6, 14,6), 2,03-1,85 (m, 2H, H-4, H-6), 1,92 (dt, 1H,
47 H-5', 5,0, 12,4), 1,26 (dhept, 1H, H-5', 1,4, 13,5), 0,80 (s, 9H, CH₃C), -0,02 (s, 6H, CH₃Si),

RO 131617 B1

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 177,74 (C-2), 101,05 (C-2'), 84,85 (C-6a), 74,39 (C-5), 67,09, 66,93 (C-4', C-6'), 59,73 (C-4), 41,66 (C-6), 37,49 (C-3a), 36,49 (C-3), 25,78 (C-2'), 25,78 (3CH₃C, C-5'), 17,99 (C-CH₃), -4,71, -5,95 (CH₃Si). 1

Exemplul 28

Benzoat de (±)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-il, 13a. 5

142 mg (0,66 mmoli) (±)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-hidroxi-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one au fost benzoilate în condițiile de reacție prezentate la exemplul 25: 3,5 mL piridină, 0,12 mL clorură de benzoil, CSS (eluent: acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1; R_{f in} = 0,48, R_{f produs} = 0,61). Produsul pur, 13a, a fost obținut sub formă de ulei. 7 9

Exemplul 29

(+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, 13b. 11 13

107 mg (0,5 mmoli) (±)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-hidroxi-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one au fost protejate la grupa hidroxil sub formă de tetrahidropirani-eter în condițiile de reacție prezentate la exemplul 28: 10 mL diclorometan, 20 mg TsOH·H₂O, 0,06 mL dihidropiran, peste noapte la t.c, CSS (eluent: acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1; R_{f in} = 0,48, R_{f produs} = 0,65). După prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:heptan-acetat de etil, 3:2) au rezultat 132 mg (88,6%) produs pur 13b, sub formă de ulei, cu aceleași semnale în spectrul IR, 15 17 19

¹H-RMN-300MHZ (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4,94 (brt, 1H, H-6a, 6,3), 4,75 (d, 1H, H-2', 3,5), 4,63 (brt, 1H, H-1-THP, 3,2), 4,14 (dt, 1H, H-5, 3,3, 5,5), 3,91-3,87 (2m, 4H, OCH₂CH₂O), 3,80 (m, 1H, H-5-THP), 3,43 (m, 1H, H-5-THP), 2,79 (brd, 1H, H-3, 17,4), 2,78 (m, 1H, H-3a), 2,49 (dd, 1H, H-3, 2,2, 17,4), 2,29-2,14 (m, 3H, H-4, 2H-6), 1,74-1,40 (m, 6H 2H-2-THP, 2H-3, 2-H-4-THP), 21 23 25

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 177,67 (C-2), 103,46 (C-2'), 95,83 (C-1-THP), 85,51 (C-6a), 79,41 (C-5), 65,38; 64,97 (OCH₂CH₂O), 62,54 (C-5-THP), 55,97 (C-4), 39,89 (C-6), 37,57 (C-3a), 36,44 (C-3), 30,57 (C-4-THP), 25,48 (C-3-THP), 18,91 (C-2-THP). 27

Exemplul 30

(+)-(3aS,4S,5S,6aR)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,3-dioxolan-2-il)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, 13c. 29 31

322 mg (1,5 mmoli) (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-5-hidroxi-4-(1,3-dioxolan-2-il)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, dizolvate în 10 mL diclorometan, au fost sililate la grupa hidroxil, în condițiile de reacție prezentate la exemplul 29: 452 mg clorură de terț-butildimetilsilil, 240 mg imidazol, CSS: (eluent:acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1; R_{f in} = 0,48, R_{f produs} = 0,74). După prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:heptan-acetat de etil, 3:2) au rezultat 452 mg (91,8%) produs pur 13c, sub formă de ulei, care cristalizează în masa, p.t. = 42,0-45,0°C, cu [α]_D = +12,38° (c = 1% în CDCl₃), 33 35 37 39

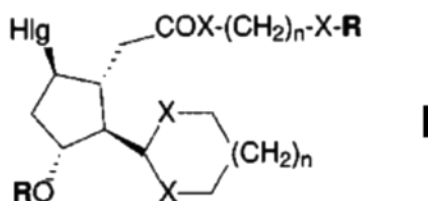
¹H-RMN-300MHZ (CDCl₃, δ J ppm, Hz): 4,88 (dt, 1H, H-6a, 1,9, 6,9), 4,68 (d, 1H, H-2', 3,6), 4,16 (dt, 1H, H-5, 3,3, 5,2), 3,88-3,73 (2m, 4H, OCH₂CH₂O), 2,83 (m, 1H, H-3a), 2,75 (d, 1H, H-3, 18,3), 2,49 (dd, 1H, H-3, 2,8, 18,3), 2,17 (dq, 1H, H-4, 1,1, 3,3), 2,11 (ddd, 1H, H-6, 4,7, 5,5, 14,8), 1,92 (dqv, 1H, H-6, 1,4, 14,8), 0,77 (s, 9H, CH₃C), -0,04 (s, 6H, CH₃Si), 41 43

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 177,50 (C-2), 103,42 (C-2'), 85,09 (C-6a), 75,10 (C-5), 65,34; 65,06 (OCH₂CH₂O), 58,65 (C-4), 41,73 (C-6), 37,32 (C-3a), 36,53 (C-3), 25,79 (3CH₃C), 18,02 (C-CH₃), -4,70, -4,97 (CH₃Si). 45

RO 131617 B1

Revendicări

1. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)-corespunzători, cu formula 1:



în care:

Hlg este un atom de Cl, F, Br sau I

X este O sau S,

n este cuprins între 0 și 3

R este H, sau R este o grupare eterică, ca de ex. tetrahidropiranil, 4-metoxipiranil, tetrahidrofuranil, α -etoxietil, α -etoxi-izobutil, tritil sau tritil substituit la una, două sau trei grupe fenil cu un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupare nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil, sau silil-eterică, ca de ex: terț-butil-dimetilsilil, terț-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil, sau

R este o grupare esterică COR¹, în care:

- R¹ este un radical alchil, cu 1 la 5 atomi de carbon cu lanț liniar sau ramificat, sau substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, ca de exemplu: clor, fluor,

R¹ este un radical fenil, 1-naftil, 2-naftil sau fenil substituit cu:

a. - un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupare nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil cu 1 la 3 atomi de carbon, fenil, în poziția *o*, *m* sau *p*;

b. - cu două sau trei grupări din cele menționate la punctul a).

2. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)-corespunzători, conform revendicării 1:

în care:

Hlg și R au semnificația de la revendicarea 1

X este O,

n este 0 sau 1

3. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)-corespunzători, conform revendicării 1:

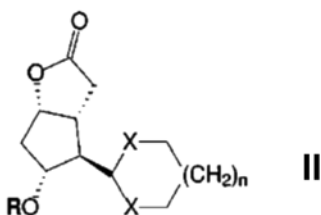
în care:

Hlg și R au semnificația de la revendicarea 1.

X este O,

n este 1

4. Intermediari γ -lactonici racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)-corespunzători, cu formula 2:



RO 131617 B1

în care:	1
X, R și n au semnificația de la revendicarea 1.	
5. Intermediari γ -lactonici racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)- corespunzători, conform revendicării 4:	3
în care:	5
R are semnificația de la revendicarea 1, X este O, n este 0 sau 1	
6. Intermediari γ -lactonici racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)- corespunzători, conform revendicării 4:	7
în care:	9
R are semnificația de la revendicarea 1.	
X este O, Y este O	11
n este 1	
7. Intermediari γ -lactonici, racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)- corespunzători, conform revendicării 4:	13
în care:	15
R are semnificația de la revendicarea 1	
X este S,	17
n este 0 sau 1.	



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 130/2021