



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2015 00549

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

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

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

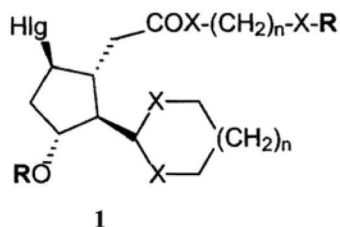
(72) Inventatori:
• TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;

• 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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la intermediari haloesterici și γ -lactonici de tip Corey aldehidici, cu grupa aldehidică protejată sub formă de acetali sau tioacetali ciclici, utilizați pentru sinteza analogilor prostaglandinici. Intermediarii haloesterici, racemici sau enantiomerici puri (+)-, respectiv, (-)- sunt corespunzători formulei 1:



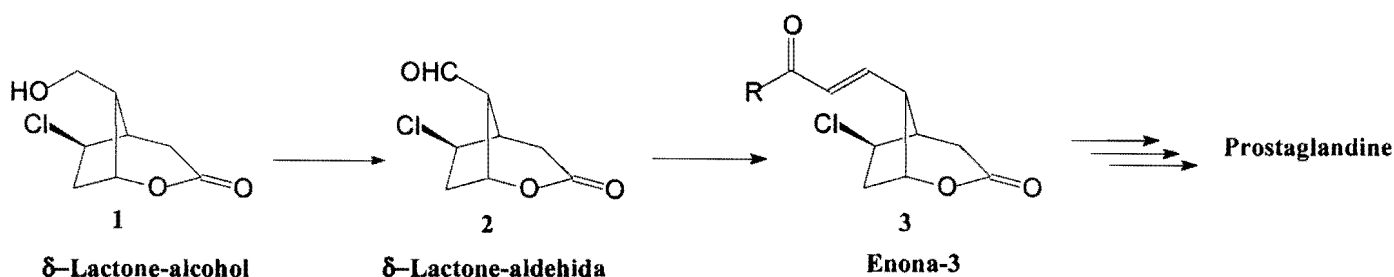
în care Hlg este un atom de Cl, F, Br sau I, X este O sau S, n este 0...3, R este o grupare protectoare eterică, siliu-eterică, tritil sau o grupare esterică. Intermediarii γ -lactonici racemici sau enantiomerici puri (+)-, respectiv, (-)- sunt corespunzători formulei 2, în care X, R și n au semnificația de mai sus.

Revendicări: 7



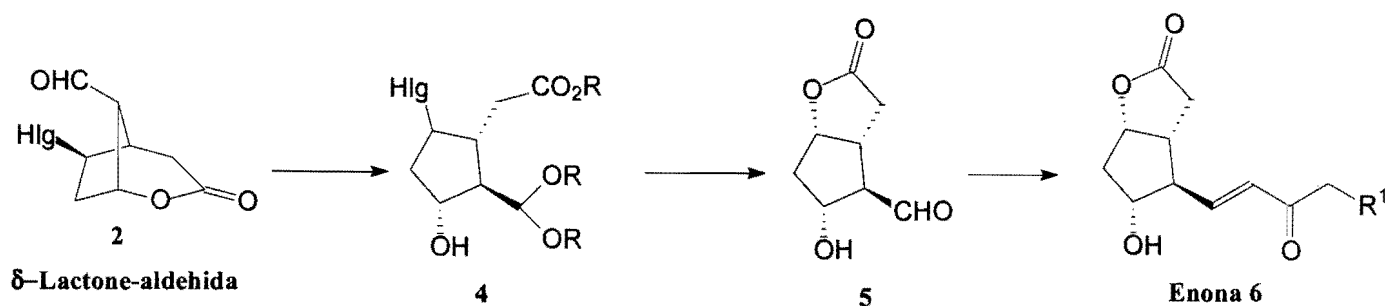
Invenția se referă la intermediari cloroesterici și γ -lactonici de tip Corey alchidici, cu grupa alchidică protejată sub formă de acetali, tioacetali-ciclici și la procedee de obținere a acestora.

Se cunoaște că în strategia de sinteză Corey a prostaglandinelor δ -lacton-alcoolul **1** este oxidat la alchida **2**, iar aceasta, fără a fi izolată, este olefinată E-stereoselectiv prin reacție Horner-Emmons la enona **3**, enonă care conține catena ω a prostaglandinelor (Schema 1). Aceasta este apoi transformată în prostaglandine și analogi de sinteză ai acestora prin reacții cunoscute:



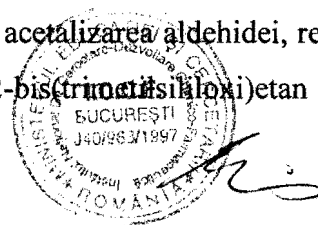
Schema 1.

Într-o variantă de sinteză [K. B. Mallion, US4233454/1979] δ -lactonalchida **2** este transformată în γ -lactonalchida Corey **5** prin intermediul alchidei haloesterice **4**, cu grupa alchidică protejată sub formă de dialchil (C1-C-4) acetal; acești intermediari **4**, deși au fost revendicați, nu au fost izolați și caracterizați (Schema 2). Alchida **2** (se revendică un atom de halogen în locul atomului de clor) a fost alcoolizată cu alcooli având 1-4 atomi de carbon în moleculă în prezența unui acid tare și transformată în compușii de tip **4** care, fără a fi izolați și caracterizați, au fost utilizați direct la închiderea inelului γ -lactonic și deprotejarea grupei alchidice la lactonalchida Corey, **5**; Aceasta a fost utilizată *in situ* la obținerea enonei **6**, intermediar cunoscut în sinteza prostaglandinelor (Schema 2):

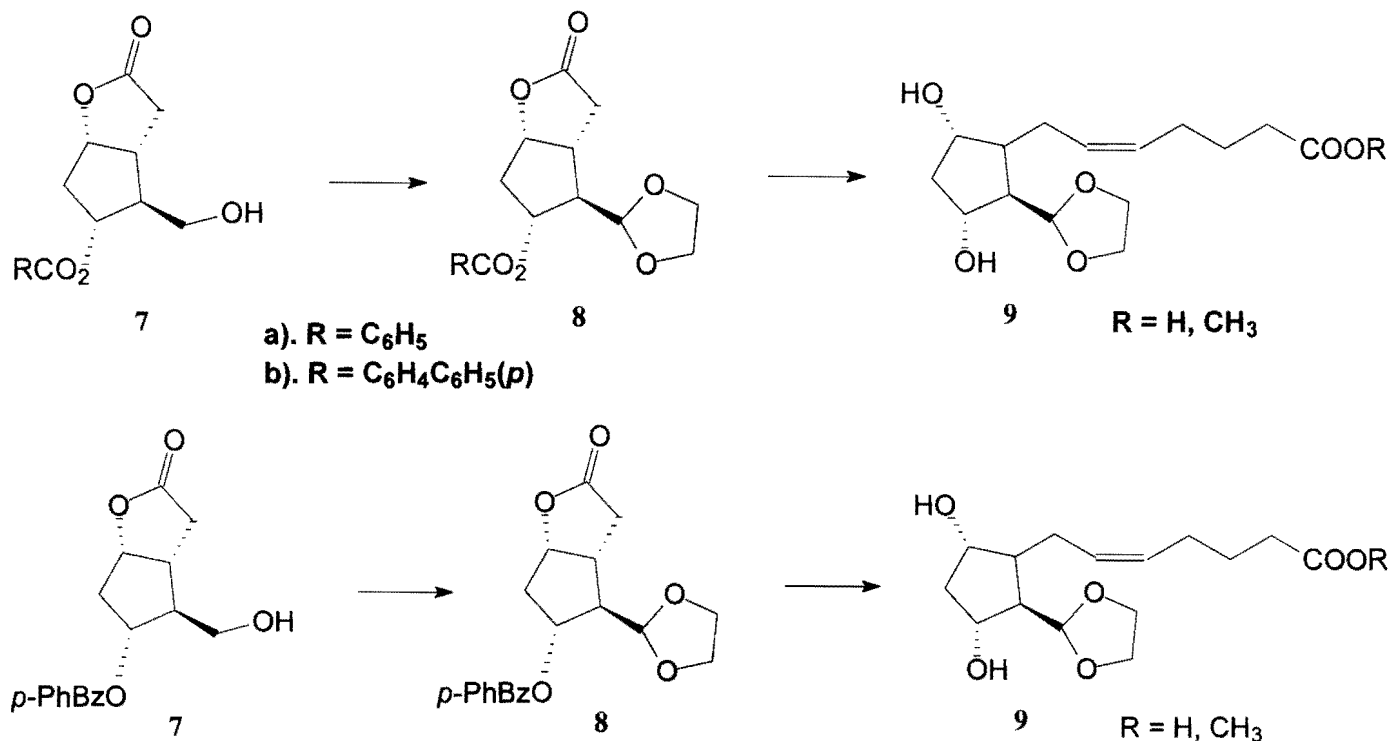


Schema 2.

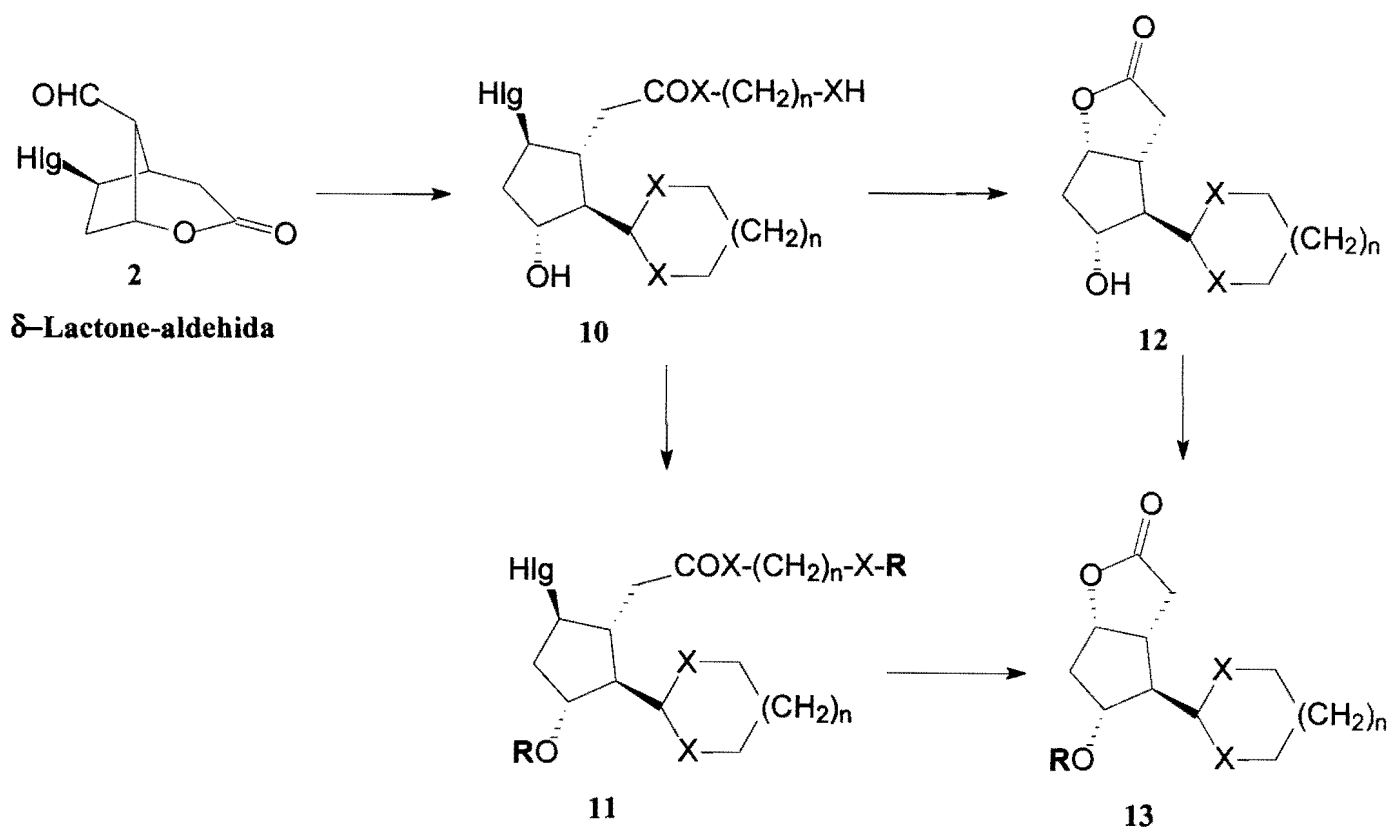
Alte modalități de protejare a alchidei în intermediarul **4** nu sunt cunoscute. Doar într-un brevet [deLong M. A., Amburgey Jr, J. S., Woss J. A., De B., Soper D. L. US6410780B1/2002] și în [D.D. Long et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 939-943] este menționat un intermediar de sinteză **8**, protejat la grupa hidroxil sub formă de benzoat (**8a**) sau *p*-fenilbenzoat (**8b**) obținut prin acetalizarea alchidei, rezultată prin oxidarea alcoolului **7a**, respectiv **7b** cu reactiv Dess Martin, cu 1,2-bis(trimetilsiloxi)etan în absența,



respectiv prezența TMSTf catalizator; în ambele cazuri, intermediarii 8 au fost utilizați, fără a fi izolați, pentru grefarea catenei α prostaglandinice și obținerea intermediarilor 9 (Schema 3):



Procedeeul, conform invenției, constă în obținerea de intermediari ciclopentanici 10 și 11 și respectiv intermediari γ -lactonici 12 și 13, protejați la grupa aldehydă 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 oxygen sau sulf,
- n este un număr cuprins între 0 și 3, de preferat 0 și 1
- R este o grupă protectoare eterică, silil-eterică, tritol sau o grupă esterică

Intermediarii δ -lacton-aldehidici **2**, obținuți prin oxidarea δ -lacton-alcoolului **1**, prin reacția cu un compus $HX-(CH_2)_n-XH$ (**14**), în care X are semnificația de mai sus, utilizat ca reactiv și ca solvent, sau în prezența unui cosolvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-tert-butiletter, dimetoxietan, etc, în prezența unui catalizator acid, de preferat un catalizator sulfonic organic ca de ex. acid benzensulfonic, acid *p*-toluensulfonic, camforsulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma **H**, etc., la 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**.

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, 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 atare în reacția următoare.

Grupele funcționale OH și SH din compușii haloesterici **10** sunt protejate cu o grupă esterică, eterică, silil-eterică sau tritol, rezultând compușii **11**.

Transformarea compușilor haloesterici **10**, respectiv **11** în compușii γ -lactonici **12**, respectiv **13** este realizată prin reacția cu o soluție apoasă de hidroxid alcalin, ca de ex.: NaOH, KOH, LiOH sau carbonat: K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , etc., în prezența unui 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.

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 solid și extras rapid cu un solvent inert ca cel utilizat în cursul reacției sau diferit, de tipul celor menționați mai sus.

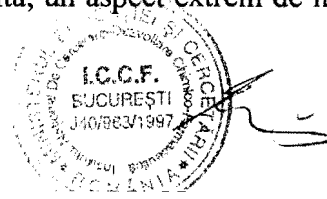
Produsul brut de reacție **12**, respectiv **13**, este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel și/sau cristalizat.

Compușii γ -lactonici **12** sunt protejați la grupa de alcool secundar rezultând compușii **13**,

în care:

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

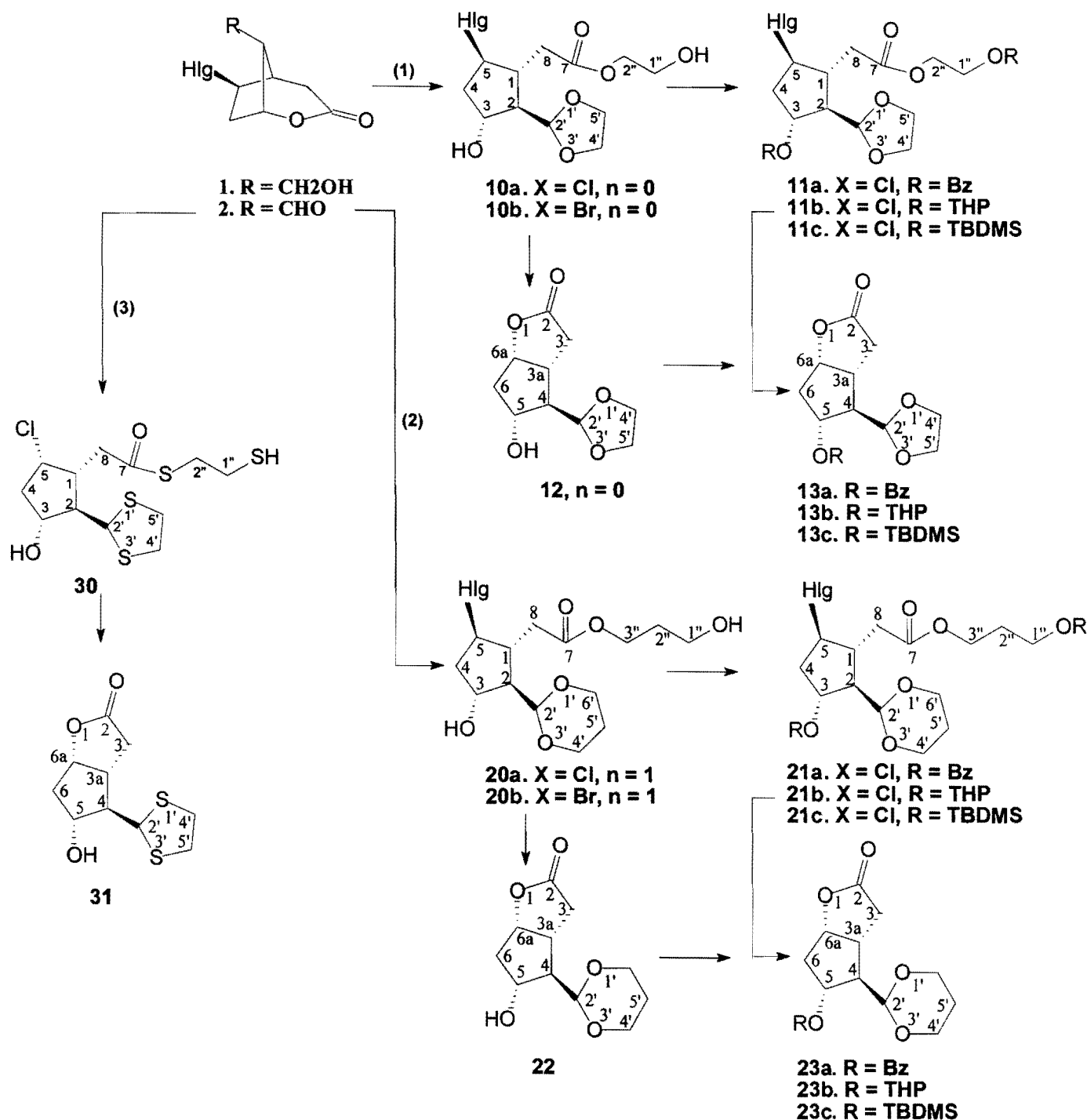
Compușii de acest tip sunt importanți pentru sinteza analogilor prostaglandinici prin grefarea inițială a catenei α , iar la o etapă ulterioară (mai apropiată de construcția scheletului prostaglandinic) a catenei ω , cu posibilitatea de a crea serii de compuși prostaglandinici cu catena ω diferită, un aspect extrem de important



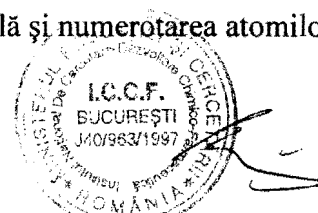
mai ales în etapa de descoperire a noi analogi prostaglandinici cu activitate biologică (este cunoscut faptul că analogii prostaglandinici cei mai eficienți au fost obținuți prin modificarea catenei ω).

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 bună a produșilor prin cristalizarea acestora.

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



Schema 5. Sinteza compușilor prezentați la partea experimentală și numerotarea atomilor în formulele structurale.



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

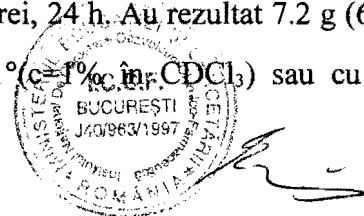
215.7 g (1.135 moli) δ -Lactonalcool optic activ (-)-exo-6-Clor-3-oxo-8-anti-4-hidroxi-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, 1, cu $[\alpha]_D = -63$ la -64° ($c=1\%$ în THF), au fost oxidate prin procedeul Pfitzner-Moffat cu 350.7 g (1.7 moli) DCC dizolvate în 2.5 L benzen și 0.535 L dimetilsulfoxid la care s-au adăugat apoi 520 ml soluție de trifluoracetat de piridiniu (10 ml acid trifluoracetic, 20 ml piridină, și amestec benzen-DMSO, 3:1, pînă la 250 ml), în decurs de 1h, menținînd temperatura amestecului de reacție la 35-40°C. S-a continuat agitarea 1-2h la această temperatură, controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (Acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1, $R_{f1} = 0.58$; $R_{f2} = 0.68$). Diciclohexilurea 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-etic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (\pm)-10a.

47.63 g (0.265 moli) δ -Lactonalcool racemic 1 au fost oxidate la (\pm)- δ -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, controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (eluent: cloroform-etanol, 9:1, $R_{fin} = 0.69$, $R_{fin} = 0.60$; acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1, $R_{fin} = 0.68$, $R_{fin} = 0.32$). S-a neutralizat cu o soluție de 34.5 g KHCO₃ în 200 mL apă, s-a saturat cu sulfat de amoniu solid, produsul a fost extras cu acetat de etil (5x200 ml), extractele organice s-au apălat cu sol. sat. NaHCO₃, s-au uscat (MgSO₄) și s-au concentrat la sec. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silica gel (eluent: acetat de etil-hexan, 1:1) rezultînd 49.20 g (63,0%) produs pur (\pm)-10a sub formă de lichid uleios, IR (2% în CHCl₃): 3450-3400 (ν_{OH}), 2925, 2875, (ν_{CH_2}), 1725 (ν_{CO} în COO), 1150, 1075 (etilencetal), cm⁻¹,
¹H-RMN 300 MHz (CDCl₃, 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, 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),
¹³C-RMN-75MHz (CDCl₃, δ ppm): 172.20 (C-7), 104.73 (C-2'), 71.60 (C-3), 66.32 (CH₂, C-2''), 65.27, 65.02 (C-4', C-5'), 60.76 (CH₂, C-1''), 60.63 (C-5), 54.74 (CH, C-2), 46.01 (CH, C-1), 44.14 (CH₂, C-4), 36.04 (CH₂, C-8).

Exemplul 3. Ester 2-hidroxi-etic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-10a.

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 TsOH·H₂O, temperature camerei, 24 h. Au rezultat 7.2 g (62.8%) compus enantiomer pur (+)-10a, sub formă de ulei cu $[\alpha]_D = +12,31^\circ$ ($c=1\%$ în CDCl₃) sau cu $[\alpha]_D =$



+13,61°(c=1% în THF), IR: 3408 br s, 2952m, 2888m, 1728vs, 1391w, 1292m, 1254m, 1182m, 1141s, 1081s, 1028s, 943m, 884w.

Exemplul 4. Ester 2-hidroxietic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (±)-**10b**.

În condițiile de reacție prezentate în exemplul 2, aldehida obținută din 9.19 g (35 mmoli) (±)-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 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 (40.2%) ester 2-hidroxietic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, sub formă de ulei. Analiză elementală calc. pentru $C_{12}H_{19}BrO_6$, th. Br (%): 23.56, găsit: 23.24%.

Exemplul 5. Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (±)-**20a**.

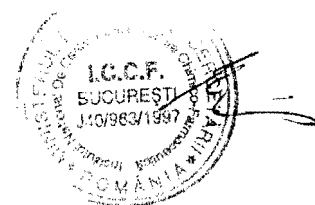
Aldehida obținută din 47.63 g (0.25 moli) δ -lactonalcool racemic conform procedurii prezentat la exemplul 1, a fost tratată cu 181 mL 1,3-propandiol și 47.5 g (0.25 moli) TsOH·H₂O (24 h, t.c.), monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1, $R_{f\text{ in}} = 0.66$, $R_{f\text{ fin}} = 0.35$). După prelucrarea emestecului de reacție [neutralizare cu 34.5 g (0.25 moli) KHCO₃ în 200 mL apă, saturare cu sulfat de amoniu solid, extracție cu 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 57.3 g (71.0 %) produs pur (±)-**20a**, sub formă de ulei, IR: 3470-3430, 2925, 2910, 2860, 1730, 1460, 1150, 1100 cm^{-1} .

Exemplul 6. Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-**20a**.

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·H₂O, după prelucrare și purificare cromatografică au rezultat 9.03 g (70.0 %) produs pur (+)-**20a** sub formă de ulei cu $[\alpha]_D^{20} = +21.47^\circ$ (c=1% în CDCl₃).

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

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),



^{13}C -RMN-75MHz (CDCl_3 , δ ppm): 172.68 (C-7), 103.30 (C-2'), 71.88 (C-3), 67.05, 66.89 (C-4', 6'); 61.76 (CH_2 , C-3''), 60.81 (C-5), 59.33 (C-1''), 56.18 (CH, C-2), 46.36 (CH, C-1), 43.47 (CH_2 , C-4), 36.55 (CH_2 , C-8), 31.67 (CH_2 , C-2''), 25.80 (CH_2 , C-2').

Exemplul 7. Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (\pm)-**20b**.

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 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$, th. Br (%): 21.76, găsit: 21.67%.

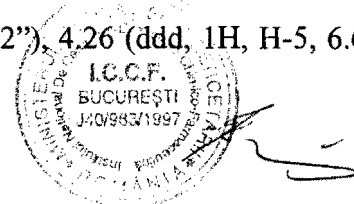
Exemplul 8. Ester 2-benzoiloxietilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (\pm)-**11a**.

4.4 g (15 mmoli) Ester 2-hidroxi-2-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, $R_{f\text{ in}} = 0.20$, $R_{f\text{ fin}} = 0.80$). S-a turnat amestecul de reacție peste gheață pisată, s-a agitat 2 h, s-au separat fazele, faza organică a fost spălată cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x 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} .

Exemplul 9. Ester 2-benzoiloxietilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-**11a**.

În condițiile de reacție prezentate la exemplul 8, din 2.39 g (8.1 mmoli) ester 2-hidroxi-2-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 $[\alpha]_D^{25} = +31.6^\circ$ ($c=1\%$ în CDCl_3), IR: 2958w, 2889w, 1715vs, 1492w, 1315w, 1269vs, 1176m, 1151m, 1108s, 1069s, 1025s, 950w, 707s, 686w,

^1H -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-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, 6.6, 14.0), 2.24 (ddd, 1H, H-4, 6.1, 11.0, 14.0),
¹³C-RMN-75MHz (CDCl₃, δ ppm): 171.71 (C-7), 166.45, 165.89 (2COO), 133.48 (C-*p*), 130.29 (C_q), 129.81, 129.71 (4C-*o*), 128.58, 128.51 (4C-*m*), 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 (CH, C-1), 42.56 (CH₂, C-4), 36.49 (CH₂, C-8).

Exemplul 10. Ester 2-(tetrahidropirani-2-oxi)etilic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (±)-11b.

4.4 g (15 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 clorură de metilen, s-au adăugat 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 (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R_{f in} = 0.17, R_{f fm} = 0.66). Amestecul de reacție a fost spălat cu 20 mL soluție saturată de NaHCO₃, s-a uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat la 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, IR (2% în chloroform): 2930, 2910, 2860-2850, 1720, 1440, 1120, 1060, 1010, 960 cm⁻¹.

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

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 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 [α]_D = +14,1° (c=1% în EtOH), 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 prezente în spectre.

¹H-RMN 300 MHz (CDCl₃, 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-4), 1.95 (m, 1H, H-2), 1.90-1.45 (m, 12H, H-2-3-4-THP).

¹³C-RMN-75MHz (CDCl₃, 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 (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. Ester 2-terț-butildimetilsilaniloxi etilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-terț-butildimetilsilaniloxi-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-11c.



28-07-2015

52

1.8 g (6.1 mmoli) Ester 2-hidroxietic 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 de *tert*-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, $R_{f\text{ in}} = 0.17$, $R_{f\text{ fin}} = 0.71$). S-a filtrat clorhidratul de imidazol, s-a spălat pe filtru cu 100 mL toluen, filtratul a fost spălat cu 2×100 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 $[\alpha]_{\text{D}} = +13.95^\circ$ (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).

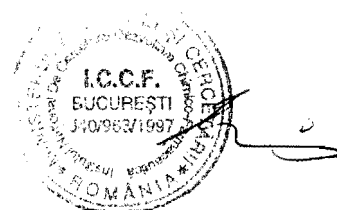
Exemplul 13. Ester 3-benzoiloxipropilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-benzoiloxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-**21a**.

4.05 g (12.54 mmoli) Ester 3-hidroxiropilic 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 controlând 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 $[\alpha]_{\text{D}} = +31.6^\circ$ (c=1% în CDCl_3), $[\alpha]_{\text{D}} = +29.5^\circ$ (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 (2C*q*), 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**.

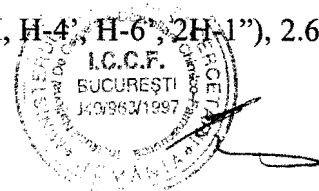
5.25 g (17mmoli) Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (\pm)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 50 ml clorură de metilen, s-au adăugat 500 mg tosilat de piridiniu și apoi 8.2 ml dihidropiran și s-a lăsat la t.c. 2 zile, controlând sfârșitul reacției prin CSS (eluent: acetat de etil-*izo*-octan-acid acetic, 5:3:0.1; $R_{f \text{ in}} = 0.24$, $R_{f \text{ fin}} = 0.83$). Prin prelucrarea uzuală a amestecului de reacție (spălare cu 2×15 ml sol. sat. NaHCO_3 , 10 ml sol. sat. NaCl , uscat și concentrat la sec) au rezultat 8.2 g (100%) produs pur sub formă de ulei, cu spectrul IR (2% în cloroform): 2920, 2855, 1725, 1440, 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.

Exemplul 16. Ester 3-*terț*-butildimetilsililoxi-propilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(*terț*-butildimetilsililoxi)-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]acetic, (+)-**21c**.

2.53 g (7,8 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 60 mL diclorometan (sau THF), s-au adăugat 2.124 g (31.2 mmoli) imidazol, apoi s-a picurat o soluție de 3.06 g (20.28 mmoli) clorură de *terț*-butildimetilsilil în 10 mL diclorometan și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, $R_{f \text{ in}} = 0.22$, $R_{f \text{ fin}} = 0.95$). S-a filtrat clorhidratul de imidazol, s-a spălat pe filtru cu diclorometan, filtratul s-a spălat cu 2×100 mL soluție saturată de NaHCO_3 , s-a uscat și s-a concentrat la sec (Apele au fost extrase cu 50 mL diclorometan), rezultând 4.83 g produs 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 $[\alpha]_D^{20} = +16,29^\circ$ ($c=1\%$ în CDCl_3), (și o fracție impură de 350 mg).

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

$^1\text{H-RMN-300MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.58 (d, 1H, H-2', 3.6), 4.28 (dt, 1H, H-3, 3.3, 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, 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 (m_q, 1H, 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),

¹³C-RMN-75MHz (CDCl₃, δ ppm): 172.30 (C-7), 101.61 (C-2'), 71.93 (C-3), 66.93, 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 (6C_H3C), Semnalul include și C-2', 18.32, 17.92 (2C_H3), -4.84, -5.38 (4CH₃Si).

Exemplul 17. (±)-(3α,4β,5α,6α)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (±)-22.

5.25 g (17 mmoli) Ester 3-hidroxipropilic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil}acetic s-au dizolvat în 50 ml tetrahidrofuran, 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., controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (eluent, cloroform-etanol, 9:1). S-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu 10 ml soluție KOH 10%, fazele apoase s-au acidulat la pH ~5 cu sol. 30% NaH₂PO₄, apoi cu NaH₂PO₄ solid, s-a saturat cu sulfat de amoniu solid și s-a extras 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), rezultînd 3,09 g (79.6%) produs pur cristalizat în masă (p.t.=76-82°C), cu spectrul IR (2% în CHCl₃): 3530-3515, 2920, 2860, 1760, 1460, 1150, 1100, 1035 cm⁻¹,

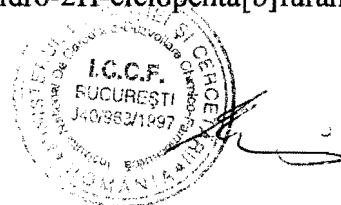
FT-IR in ATR: 3433vs, 2961s, 2944m, 2927m, 2878w, 2859w, 1730vs, 1424w, 1412w, 1382m, 1309m, 1280w, 1262w, 1218s, 1205s, 1171m, 1152m, 1129m, 1079vs, 1044w, 1031m, 1001m, 974s, 936m, 921m, 896m, 853w, 801w,

¹H-RMN-400MHz (CDCl₃, 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), ¹³C-RMN-100MHz (CDCl₃, 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').

¹H-RMN-400MHz (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 4.87 (dt, 1H, H-6a, 2.0, 6.4), 4.75 (d, 1H, OH_s, 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),

¹³C-RMN-100MHz (DMSO-d₆, 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').

Exemplul 18. (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-22.



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 forma de ulei, care cristalizează în masa, p.t. = 55.2-57.4°C, $[\alpha]_D = +18.3^\circ$ (1% în CHCl_3).

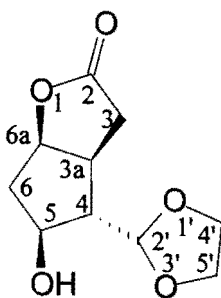
Exemplul 19. (\pm)-(3 $\alpha\alpha$,4 β ,5 α ,6 $\alpha\alpha$)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (\pm)-**12**.

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} ,

$^1\text{H-RMN-300MHz}$ (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), $^{13}\text{C-RMN-75 MHz}$ (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).

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**.

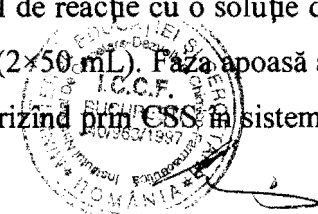
Exemplul 20. (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-hydroxyhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (+)-**12**.



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)

Exemplul 21. (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-ditiolan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-**31**.

La 17.6 mmoli aldehydă **2** s-au adăugat 6.7 mL 1,2-etanditiol și 3.35 g (17.6 mmoli) $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS. S-a neutralizat amestecul de reacție cu o soluție de 2.2 g KHCO_3 în 15 mL apă la pH ~ 6 , s-a agitat 30 min. și s-a extras cu eter etilic (2×50 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, saremură, uscate și concentrate la sec. (Apele au fost extrase în ordine cu 3×50 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), [α]_D = +21.6° (c=1% în EtOH),

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

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),

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-CH₂-CH₂-S), 36.15 (CH₂, C-3).

Restul 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 cromatografic ca mai sus, rezultând 1.65 g (+)-**31** (randament global 40%) produs cristalizat (reacție neoptimizată).

Exemplul 22. (±)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-ditiolan-2-il)-5-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (±)-**31**.

În condițiile de reacție prezentate la exemplul 22, pornind de la 25 mmoli δ-lactonalcool racemic **1**, s-au obținut 3.02 g (48%) compus cristalizat (±)-**31**, p.t. = 135.2-135.7°C,

IR: 3445vs, 2922vs, 2874m, 1726vs, 1394m, 1332m, 1285m, 1177m, 1155m, 1044m, 1006m,

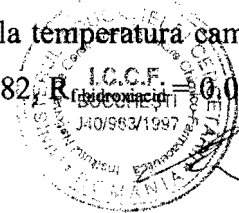
¹H-RMN-300MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4.91 (dt, 1H, H-3, 3.5, 6.7), 4.60 (d, 1H, H-2', 6.9), 4.15 (q, 1H, H-5, 6.2), 3.26 (s, 4H, SCH₂-CH₂S), 2.85 (dd, 1H, H-3, 9.3, 16.4), 2.78 (m, 1H, H-3a), 2.70 (dd, 1H, H-3, 1.8, 16.4), 2.47 (dt, 1H, H-6, 6.6, 14.8), 2.20 (brq, 1H, H-4, 6.4), 2.05 (ddd, 1H, H-6, 3.5, 6.2, 14.8),

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).

Exemplul 23. (+)-(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**.

a). Prin hidroliza esterului 3-(tetrahidropirani-2-oxi)propilic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-2-oxi)-2-[1-(1,3-propandioximetil)]-ciclopentil]}acetic, (+)-**21b**.

7.3 g (15.4 mmoli) Ester 3-(tetrahidropirani-2-oxi)propilic al acidului (±)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-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 (toluen-acetat de etil, 1:1, R_f in = 82, R_f out = 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-(tetrahidropirani-2-oxi)etilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-**11b**.

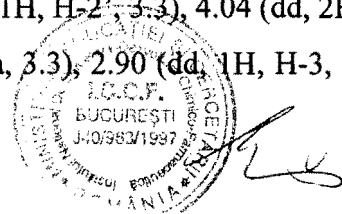
6.2 g (13,4 mmoli) Ester 2-(tetrahidropirani-2-oxi)etilic al acidului (+)-{[(1R,2S,3R,5R)-5-clor-3-(tetrahidropirani-2-oxi)-2-(1-etilendioximetil)-ciclopentil]acetic, (+)-**11b** s-au lactonizat în condițiile reacției precedente, obținând 4.15 g produs brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel. S-au obținut 3.6 g (90%) produs pur, sub formă de ulei, cu spectrul IR (2% în cloroform): 1750, 1710, 1430, 1130-1110, 1070, 1010, 930 cm^{-1} ,

^1H -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 (m_{dd} , 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}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 t.c., 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 $[\alpha]_{\text{D}} = +73.7^\circ$ ($c=1\%$ în CDCl_3), IR: 2967w, 2856w, 1768s, 1712vs, 1314s, 1212m, 1174m, 1149m, 1109m, 1096m, 1071m, 1040m, 995m, 707m,

^1H -RMN-300MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.94 (dd, 2H, H-o, 1.3, 7.3), 7.49 (m, 1H, H-p), 7.38 (t, 2H, H-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),

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 (C-3a), 39.22 (C-6), 38.71 (C-4), 37.03 (C-3), 25.70 (C-5').

Exemplul 26. (+)-(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**

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, 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). 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 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),

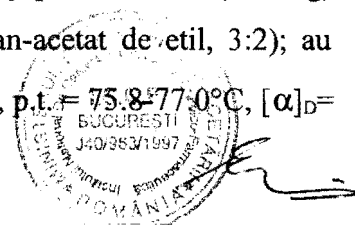
IR: 2941s, 2852m, 2733w, 1765vs, 1380w, 1347w, 1281w, 1237w, 1176m, 1128s, 1096m, 1075s, 1034s, 1001s, 920w, 870m,

¹H-RMN-300MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 5.04 (t, 1H, H-6a, 5.9), 4.71 (t, 1H, H-1-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'), 3.89-3.70 (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, 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-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), 85.67 (C-6a), 77.35 (C-5), 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), 19.35 (C-2-THP),

Exemplul 27. (3aS,4S,5S,6aR)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,3-dioxan-2-il)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, (+)-**23c**.

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) 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, 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 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-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, 2891w, 2863s, 1761vs, 1468w, 1384w, 1253w, 1234w, 1172m, 1138w, 1118w, 1097vs, 1047w, 1022w, 981m, 955w, 902w, 860m, 835s, 776s,
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-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, 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), 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 (3C-CH₃C, C-5'), 17.99 (C-CH₃), -4.71, -5.95 (CH₃Si).

Exemplul 28. Benzoat de (±)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-il, **13a**.

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.

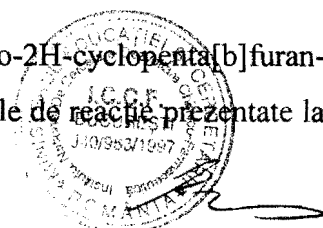
Exemplul 29. (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, **13b**.

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 tetrahidropiranil-eter în condițiile de reacție prezentate la exemplul 28: 10 mL diclormetan, 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,

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), 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).

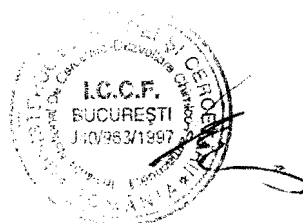
Exemplul 30. (+)-(3aS,4S,5S,6aR)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,3-dioxolan-2-il)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-one, **13c**.

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 diclormetan, au fost sililate la grupa hidroxil, în condițiile de reacție prezentate la



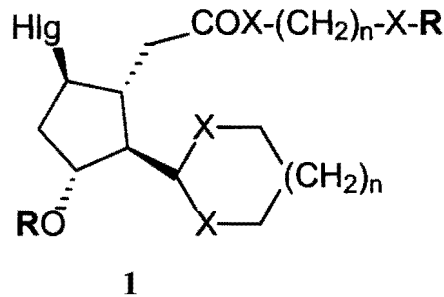
exemplul 29: 452 mg clorură de *tert*-butildimetilsilil, 240 mg imidazol, CSS: (eluent: acetat de etil-hexan- acid acetic, 5:4:0.1; $R_{f \text{ in}} = 0.48$, $R_{f \text{ produs}} = 0.74$). După prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: heptan-acetat de etil, 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 $[\alpha]_D^{25} = +12,38^\circ$ (c=1% în CDCl_3),

$^1\text{H-RMN-300MHz}$ (CDCl_3 , δ 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, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 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 (dq, 1H, H-6, 1.4, 14.8), 0.77 (s, 9H, CH_3C), -0.04 (s, 6H, CH_3Si), $^{13}\text{C-RMN-75 MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm): 177.50 (C-2), 103.42 (C-2'), 85.09 (C-6a), 75.10 (C-5), 65.34; 65.06 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 58.65 (C-4), 41.73 (C-6), 37.32 (C-3a), 36.53 (C-3), 25.79 ($3\text{CH}_3\text{C}$), 18.02 (C- CH_3), -4.70, -4.97 (CH_3Si).



REVENDICĂRI

1. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)- corespunzatori, 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 grupă *eterică*, ca de ex. tetrahidropiraniil, 4-metoxipiraniil, tetrahidrofuraniil, α -etoxietil, α -etoxi-izobutil, etc., *tritol* sau *tritol* substituit la una, două sau trei grupe fenil cu un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupă nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil, sau *silil-eterică*, ca de ex: *terț*-butil-dimetilsilil, *terț*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil, etc., sau

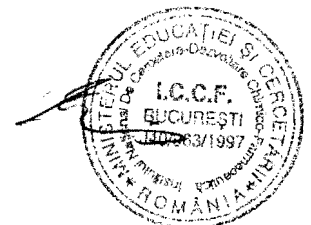
R este o grupă esterică COR^1 , în care:

- R^1 este un radical alchil, cu 1 la 5 atomi de carbon cu lanț linear sau ramificat, sau substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, ca de ex. clor, fluor,

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

a)- un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupă 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 grupe din cele menționate la punctul a).



în care:

R are semnificația de mai sus.

X este O,

n este 0 sau 1

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

în care:

R are semnificația de mai sus.

X este O, Y este O

n este 1

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

în care:

R are semnificația de mai sus

X este S,

n este 0 sau 1

