



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2017 00850**

(22) Data de depozit: **20/10/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**30/04/2019** BOPI nr. **4/2019**

(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;**

• **DRĂGHICI CONSTANTIN,  
BD. TIMIȘOARA NR. 49, BL. CC6, SC. A,  
ET. 2, AP. 7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **NEGUȚ CĂTĂLINA, BD. LIBERTĂȚII NR. 4,  
BL. 117, ET. 4, AP. 11, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONET  
NR. 14, BL. D 8, SC. 3, ET. 1, AP. 36,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **AMINE BICICLO[2.2.1]HEPTANICE PROTEJATE LA GRUPA  
HIDROXIL**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a aminelor biciclo[2.2.1]heptanice, protejate la gruparea hidroxil, utilizate ca intermediari în sinteze de compuși terapeutici. Procedeu conform invenției constă în protejarea grupării hidroxilice a cetolacolului inițial, reducerea selectivă a grupării cetonice, mesilarea și

separarea selectivă a mesilatului cu configurația endo, substituția grupării mesil cu gruparea azidă, și reducerea acesteia la amină.

Revendicări: 6

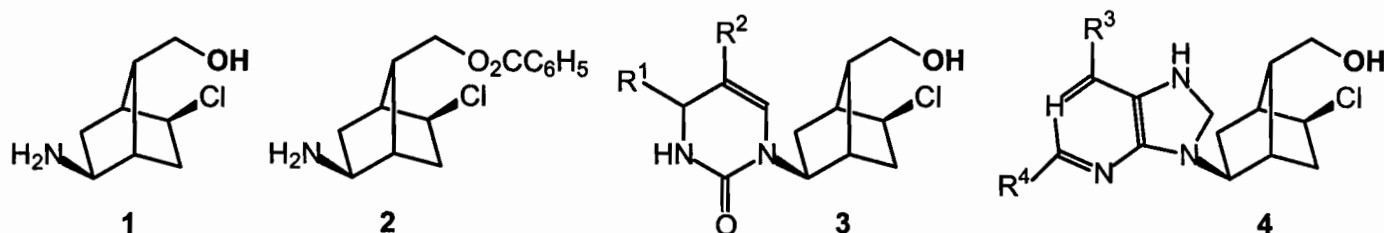


58

Invenția se referă la amine biciclo[2.2.1]heptanice și la un procedeu de obținere a acestora

Se cunoaște că în strategiile de sinteză ale nucleozidelor carbociclice, prin construirea inelului pirimidinic sau purinic, aminele funcționalizate corespunzător la grupele chimice atașate la fragmentul structural, pot fi utilizate neprotejate, sau mai convenabil pentru reacțiile ulterioare sau pentru izolarea compușilor, sau protejate mai ales la grupele hidroxilice cu grupe esterice sau (sill)eterice.

Anterior amina biciclo[2.2.1]heptanică, (1), sau protejată cu o grupă benzoat, (2), au fost utilizate la obținerea de nucleozide carbociclice de tip pirimidinic (3) sau purinic (4) ce conțin fragmentul structural al aminei, cu activitate antivirală [C. Tănase et al., Bioorg. Med. Chem. 2014, 22, 513-522]:

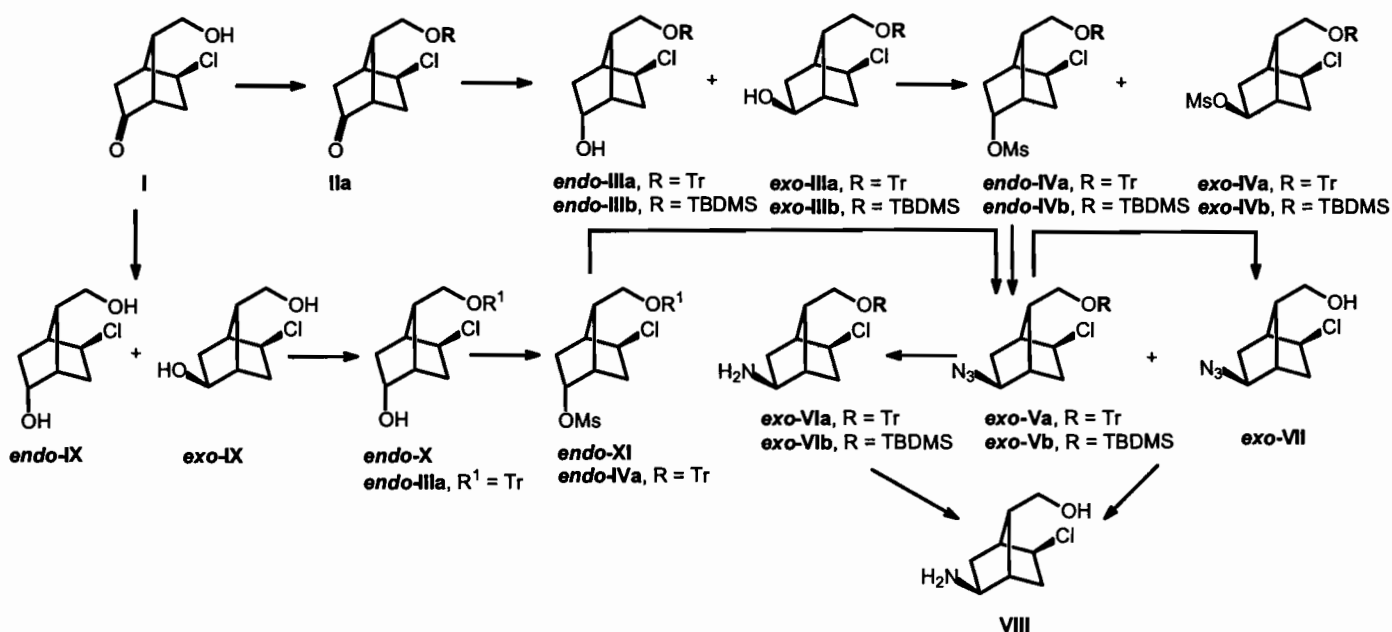


Dar modificările la nivelul radicalilor R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> necesită protejarea selectivă a grupei hidroxil, de preferat cu grupe eterice, sill-eterice, tritol, sau cu grupe esterice aromatice, ca de ex. *p*-fenilbenzoat, *p*-nitrobenzoat, sau fenil substituit, sau cu grupe esterice alifatic.

Invenția prezintă o variantă eficientă de transformare a cetoalcoolului 1 în aminele 8, ce conțin o grupă protectoare eterică, sill-eterică, tritol, stabile în condiții bazice, sau o grupă ester, stabile în condiții acide, precum și transformarea acestora în amina 9, intermediari utili pentru sinteza de analogi de nucleozide carbociclice, în sinteza organică fină, ca intermediari în sinteza de compuși de interes terapeutic (Schema 1).

ROMANIA  
 INSTITUTUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI  
 Cerere de brevet de invenție  
 a 2017 00850  
 de depozit ... 20.10.2017





Schema 1. Transformarea cetoalcoolului I în aminele substituite la grupele hidroxilice **exo-V**, amina **VIII** și azida **exo-VIIc**; pentru simplificare este prezentat numai halogenul Cl, dar transformările sunt valabile și pentru compușii cu atom de F, Br, I în loc de Cl.

Invenția se referă la un procedeu (Procedeu 1) de transformare a cetoalcoolului I în aminele **exo-VI** ce conțin o grupă protectoare eterică, silil-eterică, tritol, stabile în condiții bazice, sau o grupă ester, procedeu în care separarea alcoolului *endo* se realizează la etapa compușilor mesilați prin cristalizare selectivă,

în care:

R este o grupă eterică: THP, benzil, etoxietil, etoxi-*i*-butil, etc., tritol nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe fenil cu un atom de halogen, OH, nitro, CN, CF<sub>3</sub>, silileterică: trietilsilil, TBDMS, PhDMS, diPhMeS, Ph<sub>3</sub>Si, etc sau esterică: *p*-fenilbenzoil, *p*-nitrobenzoil,

R este o grupă esterică aromatică sau alifatică

Atomul de halogen din Schema 1 poate fi un atom de Cl, F, Br sau I

Acesta constă în protejarea grupei alcoolice a intermediarului I cu o grupă eterică sau esterică, reducerea selectivă a grupei cetonice a compusului II la alcoolul *endo-III* în prezență de 6-10% alcool *exo-III*, mesilarea amestecului de alcooli la compușii *endo*- și *exo-III*, separarea selectivă a mesilatului *endo-IV* prin cristalizare, transformarea grupei mesil în grupă azidă **exo-V**, cu inversia configurației și reducerea grupei azidă la grupa amină a compușilor **VI**; azida **exo-V** poate fi deprotejată la azida **exo-VII** (care poate fi redusă la amina **VIII**), iar amina **VI** la amina **VIII**.

Invenția se referă deasemenea la un procedeu alternativ (Procedeu 2), pentru transformarea cetoalcoolului I în aminele *exo-VI*, prin reducerea inițială selectivă a grupei cetonice la diolul *endo-III* și separarea alcoolului 5-*endo* prin cristalizare selectivă și purificare cromatografică la această etapă, urmată de protejarea selectivă a grupei de alcool primar, etapele ulterioare *endo-III* = *endo-IV* = *exo-V* = *exo-VI*, respectiv *exo-V* la *exo-VII* și *exo-VI* la *VIII*, fiind identice, R și X au semnificația de mai sus.

Etapele de sinteză cuprinse în cele două procedee, constau din:

1. Eterificarea grupării de alcool primar a cetoalcoolului I la compusul protejat II, se realizează într-un solvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter izopropilic, metil-terț-butileter, metoxietan, etc, de preferat diclormetan, cloroform, tetrahidrofuran, cu 3,4-dihidro-2H-piran, 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-piran, 2,3-dihidrofuran, vinil-alchil-eter, în care grupa alchil este un radical liniar cu 1 la 10 atomi de carbon, de preferință 2 la 4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3 la 10 atomi de carbon, de preferință 3 la 5 atomi de carbon, în prezența unui acid organic sulfonic ca de ex. acid benzensulfonic, acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau carboxilic ca de ex. acid oxalic, trifluoracetic, tricloracetic, sau a unei sări a acestora cu o bază organică terțiară ca piridină, trietilamină, ca de ex. tosilatul de piridiniu, la temperaturi cuprinse între 0°C și 50°C, de preferință între 15 și 40°C, cu un raport de agent de eterificare/cetoalcool cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare la un timp determinat prin CSS.

Sililarea grupării de alcool primar a cetoalcoolului I la compusul protejat II, se realizează într-un solvent inert, ca cei menționați mai sus, de preferat diclormetan sau tetrahidrofuran, în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, imidazol, cu un trialchil-, triaril- sau aril-alchil-halogeno-silan (halogen: clor, brom), de preferat clorsilan, ca de ex.: terț-butil-dimetilclorsilan, terț-butil-difenilclorsilan, dimetil-texil-clorsilan, trietilclorsilan, trifenilclorsilan, tribenzilclorsilan, trietilclorsilan, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între -20°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C, cu un raport de agent de sililare/cetoalcool cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare energetică la un timp determinat prin CSS.

Eterificarea grupării de alcool primar a cetoalcoolului I la compusul protejat II, cu o grupare benzil, tritil, sau tritil substituit la unul sau mai multe inele fenil, se realizează în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, cu sau fără un co-solvent inert, cu clorura dibenzil sau de tritil corespunzătoare, fără sau de preferat cu DMAP catalizator, la temperaturi



45

cuprinse între 0°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C, cu un raport de agent de eterificare (halogenură de alchil)/cetoalcool cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare la un timp determinat prin CSS.

Sililarea sau eterificarea selectivă a grupei de alcool primar a diolului *endo-IX* la compusul protejat *endo-III*, se realizează cu reactivi cu grupe voluminoase, ca de ex. *terț*-butil-dimetilclorsilan, *terț*-butil-difenilclorsilan, dimetil-texil-clorsilan, trietilclorsilan, trifenilclorsilan, tribenzilclorsilan sau tritol (ne)substituit, în condițiile menționate mai sus.

Esterificarea grupei de alcool a cetoalcoolului I la compusul II se realizează prin reacții cunoscute de acilare cu o clorură sau anhidridă de aril sau alchil în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, etc, care poate fi utilizată și ca solvent, cu un co-solvent inert, ca de ex. toluen, xilen, diclormetan, diclorețan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter izopropilic, metil-*tert*-butileter, dimetoxietan, etc, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60-80°C, de preferat cuprinse între 0°C și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/cetoalcool cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare la un timp determinat prin CSS.

2. Reducerea selectivă a grupei cetonice a compusului protejat II la alcoolul *endo-III*, în prezența unor cantități <10% de alcool *exo-III*, se realizează cu un reactiv de reducere, ca de ex. borohidruură de sodiu, litiu, potasiu sau a unei baze terțiare organice, hidruură de litiu și aluminiu, boran, alchilboran, într-un solvent adecvat reactivului de reducere, de preferință cu borohidruură de sodiu în metanol sau metanol-tetrahidrofuran, la temperaturi cuprinse între -60°C și temperatura camerei, sub agitare la un timp determinat prin CSS.

3. Acilarea grupei de alcool secundar a amestecului de alcooli *endo-III* + *exo-III*, sau al alcoolului pur *endo-X* la amestecul de compuși *endo-IV* + *exo-IV*, sau la compusul *endo-XI*, se realizează cu un reactiv ce conduce la o grupă ușor de substituit în etapa următoare, ca de ex. mesil, trifluorometansulfonil, tosil, etc. cu clorură de mesil, trifluorometansulfonil, tosil sau anhidridă trifluorometansulfonică, de preferat cu clorură de mesil, în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, etc, care poate fi utilizată și ca solvent, în prezența unui solvent inert, menționat mai sus, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60°C, de preferat cuprinse între 0°C și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/alcool cuprins între 1:1 și 5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare la un timp determinat prin CSS.

Acilarea selectivă a grupei de alcool primar al compusului *endo-IX* sau I, se realizează cu clorură de *p*-fenilbenzoil, *p*-nitro-benzoil, sau benzoil substituit, în condițiile menționate mai sus.



4. Substituția grupei mesil, trifluorometansulfonil, tosil, etc. cu o grupă azidă, reacție ce are loc cu inversia configurației, se realizează cu o azidă anorganică sau organică, de preferință cu azidă de sodiu, într-un solvent polar, ca de ex. dimetilformamidă (DMF), hexametilfosfortriamidă (HMPA), dimetilsulfoxid (DMSO), de preferat DMF, la temperaturi cuprinse între 80°C și 130°C, de preferat cuprinse între 110°C și 130°C cu un raport de azidă/compus mesil cuprins între 2:1 și 6:1, de preferat cuprins între 4:1 și 5:1, sub agitare la un timp determinat prin CSS.

5. Reducerea grupei azidă la grupă amină se realizează prin hidrogenare catalitică pe un catalizator de 10-20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 5-10%Pd/C, într-un solvent convenabil, ca de ex. metanol, etanol, acetat de etil, tetrahidrofuran, dioxan, diclorometan, cloroform, la presiune atmosferică sau la 1-30 atm, sau prin reducere Staudinger cu trifenilfosfină sau un fosfit la un iminofosforan, într-un solvent ca de ex. piridină, urmată de descompunerea acestuia cu amoniac apos, 25-30%.

6. Deprotejarea grupei protectoare *eterice, silil-eterice sau tritol* a alcoolului primar în compușii *exo-V* și *exo-VI*, la compușii *exo-VII* și *VIII*, se poate realiza într-o soluție apoasă a unui acid organic carboxilic, ca de ex.: acid acetic, oxalic, citric sau sulfonic, ca de ex. acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau într-o soluție apoasă a unui acid anorganic, ca de ex.: acid clorhidric, acid fluorhidric, acid percloric. Pentru îmbunătățirea solubilității se poate adăuga un solvent inert, miscibil cu apa, de tip alcool, ales între metanol, etanol, izopropanol, sau un eter, ales între tetrahidrofuran, dioxan, dimetoxietan, de preferință metanol sau tetrahidrofuran; în unele cazuri, deprotejarea se poate realiza numai în alcool, ca de ex. metanol. Grupările silil-eterice pot fi îndepărtate și în condiții mai blânde cu fluorură de tetrabutilamoniu sau amestec de clorură de tetrabutilamoniu și fluorură de potasiu, fluorură de cesiu, complex HF<sup>2-</sup> piridină. Unele grupări eterice sau silileterice pot fi deprotejate selectiv cu catalizatori neutri, ca de ex. sulfat de cupru, în mediu de acetonă-apă [Z.P. Tan et al., Chin. Chem. Lett., 11(9), 2000, 753-6], ZrCl<sub>4</sub> în acetonitril [G.V.M. Sharma et al., Let. in Org. Chem, 2005, 2, 57-60], etc. Grupa benzil se îndepartează prin hidrogenare catalitică pe un catalizator de 5-10%Pd/C.

Deprotejarea grupei protectoare *esterice* la aceiași compuși se realizează într-un solvent hidroxilic de tip alcool, de preferat alcool metilic, etilic, sau eter miscibil cu apa, ca de ex.: tetrahidrofuran, dioxan, în prezența sau absența unui co-solvent inert ca cei menționați mai sus, cu un hidroxid alcalin, de concentrație cuprinsă între 1M și 5M, de preferat între 1 și 2.5 M, sau prin transesterificare cu metoxid de sodiu în metanol, la temperatura camerei, sub agitare pentru un timp determinat prin CSS.



Compușii intermediari și produșii finali pot fi purificați prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel sau prin cristalizare, pentru compușii solizi.

Se dau în continuare exemple care să ilustreze invenția

În exemplele de mai jos au fost utilizați compușii enantiomerici ai celor cu configurația naturală sau compușii racemici, dar este de la sine înțeles că invenția se referă atât la compușii racemici, cât și la ambii enantiomeri. Numerotarea atomilor în moleculă se schimbă în funcție de ordinea de prioritate al substituenților, dar pentru o ușoară comparație, în spectrele RMN se păstrează numerotarea din Schema 1. Spectrele FT-IR au fost efectuate prin ATR, frecvențele sunt exprimate în număr de undă [ $\text{cm}^{-1}$ ], iar intensitatea benzilor prin w-slab, m-mediu, s-intens, vs-foarte intens.

Exemplul 1. *Sinteza compusului IIa*, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((tritoloxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă

82 g (0.475 moli) (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă I, cu  $[\alpha]_D = -40.5^\circ$  (1% în MeOH), s-au dizolvat în 220 mL Py distilată, apoi s-au adăugat 158.9 g (0.57 moli, 1.2 echiv.) clorură de tritol în porții, la temperatură camerei, în decurs de 3h. S-a agitat peste noapte urmărind evoluția reacției prin CSS (Silicagel, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, I,  $R_{fI} = 0.37$ ,  $R_{fIIa} = 0.75$ , hexan-acetat de etil-acid acetic, 5:2:0.1, II,  $R_{fI} = 0.15$ ,  $R_{fIIa} = 0.58$ ). S-a distilat piridina la presiune redusă, rezidul s-a reluat în 700 mL toluene-hexan (2:1), s-a adăugat 150g gheață pisată, s-a agitat până s-a topit gheața, s-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu 400mL sol. 20%  $\text{KHCO}_3$ , 200 mL saramură, s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.) s-a filtrat și s-a concentrat la sec (Apele au fost extrase cu 300 mL solvent recuperat de la evaporatorul rotativ), produsul brut (236.2 g) s-a dizolvat în 500 mL metanol și peste noapte, la temperatura camerei, au cristalizat 83.4 g produs pur, p.t. = (se înmoaie la  $96.9^\circ\text{C}$  și se topește la)  $112.8-114.9^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = -38.6^\circ$  (1% în  $\text{CHCl}_3$ ), IR: 3083w, 3058w, 3023w, 2938w, 2883w, 1750vs, 1489m, 1445m, 1399w, 1316w, 1277w, 1179w, 1147w, 1122w, 1089w, 1063m, 1029w, 971w, 899w, 755s, 701s, 633m,  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7.28 (d, 6H, H-o, 7.2), 7.33-7.20 (m, 9H, 6H-m, 3H-p), 3.88 (dd, 1H, H-2, 4.1, 7.6), 3.53 (t, 1H, H-8, 9.7), 3.41 (dd, 1H, H-8, 5.0, 9.7), 2.77 (d, 1H, H-1, 3.9), 2.70 (d, 1H, H-4, 4.2), 2.43 (dd, 1H, H-7, 5.0, 8.9), 2.21 (dd, 1H, H-6, 4.7, 18.1), 2.10 (dd, 1H, H-3, 8.0, 15.0), 1.84 (d, 1H, H-6, 18.1), 1.79 (dt, 1H, H-3, 4.2, 15.0),  $^{13}\text{C-RMN}$ -300MHz ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 213.62 (C-5), 144.04 (C<sub>q</sub>), 128.73 (C-m), 127.90 (C-o), 127.13 (C-p), 86.69 (C<sub>q</sub>-Tr), 60.61 (C-8), 57.71 (C-2), 53.51 (C-1), 49.29 (C-7), 46.93 (C-4), 45.91 (C-6), 34.16 (C-3). Prin concentrarea soluției murdare s-au mai obținut 80.0 g produs pur, randament total 83.2%.





Exemplul 2. Sinteza compusului **IIb**, (1R,4R,5R,7R)-7-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-on.

116.5 g (0.667 moli) (1R,4R,5R,7R)-5-cloro-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă I, s-au dizolvat în 0.8 L THF anh. (în locul THF-ului a fost utilizat ulterior CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), s-au adăugat 90.8 g (1.334 moli) imidazol, apoi s-au adăugat, în porții (45 min), 110.6 g (0.7337 moli) clorură de terț-butildimetilsilil (TBDMSCl) la temperatura camerei. S-a agitat apoi încă 1.5 h, controlând sfârșitul reacției prin CSS (I, R<sub>f</sub> I = 0.35, R<sub>f</sub> IIb = 0.72). S-a filtrat clorhidratul de imidazoliu sub vid, s-a spălat pe filtru cu tetrahidrofuran (300 mL), filtratul s-a concentrat la sec, s-a dizolvat în 800 mL toluen, soluția obținută a fost spălată cu soluție de acid oxalic (10 g în 500 mL apă), soluție de KHCO<sub>3</sub> (100 ml 20% + 400 mL apă), saramură (400 mL), uscată (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), concentrată la sec și co-evaporată cu toluen, rezultând 208 g produs brut sub forma de ulei, ce a cristalizat în asă la rece (în frigider). Prin cristalizare din 0.6 L hexan și 50 mL acetat de etil s-au obținut 153.06 g (în trei fracții) (soluțiile mume au fost purificate prin cromatografie pe coloană de silicagel, rezultând 30.95 g; randament total 95.5%) **IIb**, (1R,4R,5R,7R)-7-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-onă, p.t. = 40.5-41.6 °C, [α]<sub>D</sub> = - 35.3 °C (1% în CHCl<sub>3</sub>), IR: 1741s, 1471m, 1255m, 1070vs, 833vs, 771vs, 721m, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 4.01, (d, 1H, H-2, 3.9, 7.5), 4.01 (dd, 1H, H-8, 6.8, 10.8), 3.88 (dd, 1H, H-8, 5.8, 10.8), 2.79 (d, 1H, H-1, 5.0), 2.73 (m, 1H, H-4), 2.30-2.26 (m, 4H, 2H-3, H-6, H-7), 1.85 (d, 1H, H-6, 18.3), 0.88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C); -0.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), <sup>13</sup>C-RMN-300MHz (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 213.92 (C-5), 60.28 (C-8), 57.29 (C-2), 52.60 (C-1), 51.91 (C-7), 46.52 (C-4), 45.97 (C-6), 34.37 (C-3), 25.94 (CH<sub>3</sub>C), 18.34 (CH<sub>3</sub>C), -5.20, -5.26 (CH<sub>3</sub>Si).

Exemplul 3. Sinteza compusului (1S,2R,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((tritoloxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol, *endo-IIIa*.

Compusul **IIa** (148 g, 0.357 moli) s-a dizolvat în 1.5L THF și 1L metanol, soluția s-a răcit la -50 °C, apoi s-a picurat o soluție rece de 20.28 g (0.536 moli) NaBH<sub>4</sub> în 250 mL apă în decurs de 90 min., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (I, R<sub>f</sub> IIa = 0.42, R<sub>f</sub> IIIa = 0.20). S-au adăugat apoi în picături 45 mL AcOH, s-a agitat 30 min, s-au adăugat în porții 30g (0.283 M) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solid, metanolul s-a distilat la presiune redusă, apoi s-a concentrat la sec. Produsul a fost extras la cald cu acetat de etil (1L + 2<sup>x</sup> 0.5L), s-a filtrat, filtratul concentrat la evaporator până începe să cristalizeze, s-a redizolvat la cald și s-a lăsat să cristalizeze în prisme. Au cristalizat 78.69 g *endo-IIIa*. Soluțiile mume au fost purificate prin cromatografie pe o coloană de silicagel preparată în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și eluată cu sistemul CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 9:1. Au rezultat 14.64g *endo-IIIa* pur, și 17.59 g amestec de alcooli *endo-IIIa* (R<sub>f</sub> = 0.43 în sistemul 9:1) și *exo-IIIa* (R<sub>f</sub> = 0.35).





*endo-IIIa*: p.t. = 177.5-181.5°C,  $[\alpha]_D^{25} = -15.8^\circ$  (1% in  $\text{CDCl}_3$ ), IR: 3356brw, 2965m, 2159s, 2029m, 1977m, 1489m, 1448m, 1058s, 1031m, 1001m, 899m, 760m, 745s, 703.7vs, 695vs, 632s,  $^1\text{H-RMN-300MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7.45 (d, 6H, H-o, 7.3), 7.31-7.18 (m, 9H, 6H-m, 3H-p), 4.20 (m, 1H, H-5 $\alpha$ , 9.8), 3.84 (dd, 1H, H-2, 4.1, 8.0), 3.47 (t, 1H, H-8, 9.6), 3.28 (dd, 1H, H-8, 4.9, 9.6), 2.58 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.5), 2.49 (t, 1H, H-4, 4.1), 2.26 (d, 1H, H-1, 5.2), 2.05 (dd, 1H, H-7, 4.9, 9.9), 2.08 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 9.9, 13.7), 1.52 (dt, 1H, H-3, 3.7, 14.5), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.7),  $^{13}\text{C-RMN-75 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 144.40 (C<sub>q</sub>), 128.44 (C-m), 127.83 (C-o), 127.02 (C-p), 86.43 (C<sub>q</sub>-Tr), 70.45 (C-5), 61.40 (C-8), 60.51 (C-2), 49.46 (C-7), 48.36 (C-1), 45.58 (C-4), 39.87 (C-6), 32.43 (C-3).

Exemplul 4. *Sinteza compuşilor (1S,2R,4S,5S,7R)-7-(((terţ-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol, endo-IIIb şi (1S,2S,4S,5S,7R)-7-(((terţ-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol, exo-IIIb.*

181.6 g Compus brut **IIb** (~ 0.594 moli) s-au dizolvat în 1.5L metanol şi 1.5 L tetrahidrofuran într-un KPG de 6 L, prevăzut cu agitare mecanică, pâlnie de picurare, termometru, şi soluţia obţinută s-a răcit la criostat la -60°C. S-a picurat apoi o soluţie de 22.7 g (0.7 moli)  $\text{NaBH}_4$ , în 250 mL apă (Soluţia a fost preparată în porţii de 10g în 100 mL apă, ultima de 8 g în 100 mL apă) în decurs de 2.5 h, controlând evoluţia reacţiei prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, I,  $R_f \text{ IIb} = 0.72$ ,  $R_f \text{ III} = 0.65$ ). S-au picurat apoi cu atenţie 60 mL acid acetic glacial, pentru distrugerea excesului de hidrură, vasul de reacţie a fost scos din baia de răcire şi agitat încă 1 h. S-a concentrat la evaporator aproape la sec, s-a diluat cu 700 mL diclormetan, soluţia obţinută s-a spălat cu apă (1.5L), soluţie  $\text{KHCO}_3$  20% (500 mL), saramură (250 mL), s-a uscat, s-a concentrat la sec (Apele au fost extrase cu 500 mL diclormetan), s-a co-evaporat cu 500 mL toluen. S-au obţinut 174 g produs brut, sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D^{25} = -15.8^\circ$  (1% in  $\text{CHCl}_3$ ), IR: 3333br w, 2954m, 2929m, 2857m, 1472m, 1255s, 1080s, 1004m, 836vs, 776s,  $^1\text{H-RMN-300 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 4.12 (dddd, 1H, H-5-exo, 1.4, 3.0, 4.4, 9.6), 3.90 (dd, 1H, H-8, 9.1, 10.4), 3.72 (dd, 1H, H-8, 5.5, 10.4), 2.66 (dd, 1H, H-6, 8.0, 14.3), 2.36 (t, 1H, H-4, 4.4), 2.25 (d, 1H, H-1, 4.9), 2.28 (+ TFA, br s, 1H, H-7), 2.03 (ddd, 1H, H-3, 5.1, 9.9, 13.5), 1.84 (m, 1H, H-3), 1.83 (dt, 1H, H-6, 4.4, 14.3), 0.82(s, 9H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), -0.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ),  $^{13}\text{C-RMN-300MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 70.27 (C-5), 61.02 (C-8), 60.79 (C-2), 52.17 (C-7), 47.91 (C-1), 45.00 (C-4), 39.86 (C-6), 32.56 (C-3), 26.02 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 18.38 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), -5.14, -5.19 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

Exemplul 5. *Sinteza diolului (1S,2R,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol, endo-IX, din compusul I*

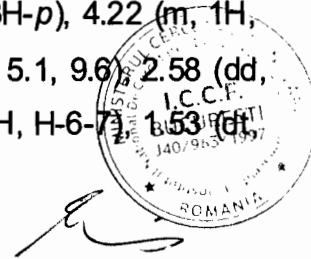


Compusul I (100 g, 0.5726 moli) s-a dizolvat în 1L metanol, soluția s-a răcit la  $-50^{\circ}\text{C}$ , apoi s-a picurat o soluție rece de 23.8 g ( $\sim 0.63$  moli)  $\text{NaBH}_4$  în 300 mL apă în decurs de 90 min., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (I,  $R_{f1} = 0.42$ ,  $R_{f \text{ endo-IX} + \text{exo-IX}} = 0.20$ ). S-au adăugat apoi în picături 55 mL  $\text{AcOH}$  s-a agitat 30 min, s-au adăugat în porții 30g (0.283 moli)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solid (soluția are pH 7-7.5), s-a distilat metanolul la presiune redusă, apoi s-a concentrat la sec. Concentratul a fost extras la cald ( $60^{\circ}\text{C}$ ) cu acetat de etil (1 L + 2<sup>x</sup> 0.5 L), s-a filtrat, filtratul s-a concentrat la evaporator până începe să cristalizeze, redizolvat la cald și lăsat să cristalizeze în prisme, rezultând 78.69 g alcool *endo-IX* pur, cu  $R_{f3} = 0.43$  (diclormetan-metanol, 9:1), p.t. =  $115.2-117.3^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = 11.4^{\circ}$  (1% în MeOH), IR: 3650w, 3240w, 2518m, 1348m, 1305m, 1080s, 1001s, 874s, 679s,  $^1\text{H-NMR-300MHz}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 4.69 (d, 1H, OH, 3.8), 4.43 (t, 1H, OH, 8-OH, 5.2), 4.00 (dd, 1H, H-5, 3.8, 8.0), 3.94 (dd, 1H, H-2, 4.1, 8.0), 3.71 (ddd, 1H, H-8, 5.2, 11.0), 3.56 (dt, 1H, H-8, 5.2, 11.0), 2.63 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.0), 2.26 (t, 1H, H-4, 4.1), 2.20 (d, 1H, H-1, 5.2), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 8.0, 13.2), 1.76 (dd, 1H, H-7, 5.2, 9.1), 1.75 (dt, 1H, H-3, 4.1, 14.0), 0.75 (dd, 1H, H-6, 3.2, 13.2),  $^{13}\text{C-NMR-75 MHz}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 68.66 (C-5), 61.68 (C-2), 59.15 (C-8), 51.76 (C-7), 47.69 (C-1), 44.81 (C-4), 39.45 (C-6), 32.65 (C-3).

Soluțiile mume s-au purificat pe o coloană de silicagel preparată în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  și eluată cu sistemul  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$  (9:1), rezultând 13.64 g *endo-IX* pur (randament total, 91.3%) și un amestec de alcool *endo-IX* cu alcool *exo-IX* ( $R_{f4} = 0.35$ ) de 9.1 g.

Exemplul 6. Sinteza compusului (1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-5-cloro-7-((tritoloxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol, **IIIa** din diolul *endo-IX*.

Diolul *endo-IX* (12.22 g, 70 mmoli) a fost trilitat selectiv, în 100 mL piridină, cu clorură de tritol (29.27 g, 105 mmoli, 1.5 echiv) ca în exemplul 1 (agitare peste noapte, monitorizare prin CSS în sistemul I,  $R_{f \text{ endo-IX}} = 0.12$ ,  $R_{f \text{ endo-IIIa}} = 0.54$  și sistemul II,  $R_{f \text{ endo-IX}} = 0.10$ ,  $R_{f \text{ endo-IIIa}} = 0.43$ ). S-a distilat piridina la presiune redusă, concentratul s-a reluat în 200 mL toluen și 200 mL hexan, s-a adăugat sub agitare peste 150 g gheață pisată, s-a agitat până s-a topit gheața, s-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu 200mL sol. 20%  $\text{KHCO}_3$ , 200 mL saramură, s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.) s-a filtrat și s-a concentrat la sec (Apele au fost extrase cu amestec: 100 mL toluen - 100 mL hexan). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 28.94 g produs pur sub formă de ulei, care în timp devine un produs sticlos, cu aceleași caracteristici fizico-chimice ca cel obținut în exemplul 3:  $^1\text{H-RMN-300MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7.44 (d, 6H, H-o, 7.4), 7.31-7.20 (m, 9H, 6H-*m*, 3H-*p*), 4.22 (m, 1H, H-5 $\alpha$ , 9.8), 3.84 (dd, 1H, H-2, 3.7, 7.8), 3.48 (t, 1H, H-8, 9.6), 3.29 (dd, 1H, H-8, 5.1, 9.6), 2.58 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.5), 2.49 (t, 1H, H-4, 3.9), 2.26 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.12-2.03 (m, 2H, H-6-7), 1.53 (dt, 1H, H-3, 4.1, 14.0).



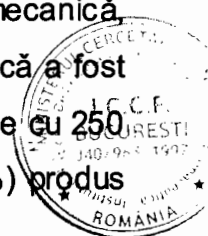
<sup>1</sup>H, H-3, 3.7, 14.5), 0.82 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.7), <sup>13</sup>C-RMN-100 MHz (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 144.31 (C<sub>q</sub>), 128.44 (C-*m*), 127.70 (C-*o*), 126.90 (C-*p*), 86.35 (C<sub>q</sub>-Tr), 70.36 (C-5), 61.31 (C-8), 60.39 (C-2), 49.39 (CH, C-7), 48.27 (C-1), 45.50 (C-4), 39.81 (C-6), 32.52 (C-3).

**Exemplul 7. Sinteza compusului endo-IVa din amestecul de alcooli endo-IIIa și exo-IIIa.**

43.36 g (0.104 moli) Produs brut de alcooli izomeri endo-IIIa și exo-IIIa s-au dizolvat în 55 mL piridină și 300 mL toluen, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 12.1 mL (17.9 g, 0.156 moli) clorură de metansulfonil (mesil) și s-a agitat peste noapte, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Benzen, R<sub>f</sub> IIIa+IVa = 0.26, R<sub>f</sub> va+va = 0.46). S-a turnat peste 250 mL sol. 20% KHCO<sub>3</sub> și 400 g gheață, sub agitare mecanică, după topirea gheții s-au separate fazele, faza organică s-a spălat cu 250 mL sol. 20% KHCO<sub>3</sub>, 250 mL saramură, uscat și concentrat la ~200 mL (Apele au fost extrase cu 3 × 200 mL toluen). Au cristalizat 41.44 g (80.5%) produs pur endo-IVa, (1S,2R,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il metansulfonat, p.t. = 96.9-97.9 °C, [α]<sub>D</sub> = ° (1% in CHCl<sub>3</sub>), IR: 17.10.2017: 2953m, 2929m, 2881w, 2856w, 1471w, 1357s, 1341s, 1251m, 1173s, 1078vs, 967vs, 832vs, 780vs, 677s, 663s, 523vs <sup>1</sup>H-RMN-300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, J Hz): 7.46 (d, 6H, H-*o*, 7.4), 7.34-7.17 (m, 9H, 6H-*m*, 3H-*p*), 4.99 (dddd, 1H, H-5α, 1.4, 3.0, 4.9, 9.9), 3.84 (dd, 1H, H-2, 4.4, 8.0), 3.50 (t, 1H, H-8, 9.6), 3.35 (dd, 1H, H-8, 4.9, 9.6), 2.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (t, 1H, H-4, 4.4), 2.52 (dd, 1H, H-3, 8.0, 15.1), 2.37 (d, 1H, H-1, 4.9), 2.24 (ddd, 1H, H-6, 4.9, 9.9, 14.3), 2.09 (dd, 1H, H-7, 5.2, 9.6), 1.62 (dt, 1H, H-3, 4.4, 15.1), 1.23 (dd, 1H, H-6, 3.0, 14.3), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 144.18 (C<sub>q</sub>), 128.79 (C-*m*), 127.91 (C-*o*), 127.13 (C-*p*), 84.64 (C<sub>q</sub>-Tr), 79.28 (C-5), 60.75 (C-8), 59.19 (C-2), 48.97 (C-7), 47.34 (C-1), 44.46 (C-4), 38.39 (S-CH<sub>3</sub>), 37.56 (C-6), 32.96 (C-3).

**Exemplul 8. Sinteza compușilor mesilați endo-IVb și exo-IVb din amestecul de alcooli endo-IIIb și exo-IIIb.**

80.92 g (~0.278 moli) Produs brut de alcooli endo-IIIb și exo-IIIb, obținut în reacția de reducere, s-au dizolvat în 150 mL piridină și 300 mL toluen anh., soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 32.6 mL (0.417 moli) clorură de metansulfonil în decurs de 1.5 h, controlând evoluția reacției prin CSS. ( Silicagel, I, 1R<sub>f</sub> endo-IIIb+ exo-IIIb = 0.65, R<sub>f</sub> endo-IVb+ exo-IVb = 0.71). S-au mai picurat 9.5 ml clorură de metansulfonil, apoi amestecul de reacție a fost lăsat peste noapte, sub agitare, pe baia de gheață. A doua zi, amestecul de reacție a fost turnat în porții, sub agitare mecanică, peste 300 mL soluție 20% KHCO<sub>3</sub> și s-a agitat încă 1h. S-au separat fazele, faza organică a fost spălată cu 250 mL soluție 20% KHCO<sub>3</sub>, uscată și concentrată la sec (Apele au fost extrase cu 250 mL toluen), apoi produsul uleios s-a co-evaporat cu toluen. S-au obținut 97.9 g (95.6%) produs



*Handwritten signature*

brut, care cristalizează în bloc în frigider. Produsul a fost cristalizat din hexan, rezultând 80.5 g (în trei fracții) *endo-IVb*, (1S,2R,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((tritoloxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il metansulfonat, p.t.= 51.5-52.6°C,  $[\alpha]_D = ^\circ(1\% \text{ in } \text{CHCl}_3)$ ,  $^1\text{H-RMN-300 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 4.93 (dddd, 1H, H-5 $\alpha$ , 1.6, 2.7, 4.4, 9.9), 3.97 (ddd, 1H, H-2, 1.1, 4.1, 8.0), 3.97 (dd, 1H, H-8, 9.1, 10.7), 3.80 (dd, 1H, H-8, 5.5, 10.7), 2.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (dt, 1H, H-4, 1.1 4.4), 2.67 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.8), 2.41 (d, 1H, H-1, 4.9), 2.25 (ddd, 1H, H-6, 4.9, 9.9, 14.3), 2.02 (dt, 1H, H-3, 4.4, 14.8), 1.97 (dd, 1H, H-7, 5.5, 9.1), 1.26 (dd, 1H, H-6, 3.0, 14.3), 0.89 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), -0.04, 0.01 (2 singlets, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ),  $^{13}\text{C-RMN-300MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 79.32 (C-5), 60.50 (C-8), 59.58 (C-2), 51.75 (C-7), 46.98 (C-1), 44.02 (C-4), 38.40 (S- $\text{CH}_3$ ), 37.69 (C-6), 32.21 (C-3), 26.09 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 18.44 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), -5.14, -5.19 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

Soluțiile mume (17.1 g) ce conțin *endo-IVb* și *exo-IVb* au fost purificate prin cromatografie pe o coloană de silicagel, rezultând 10.1 g *endo-IVb* pur și 7.2 g amestec de alcooli isomeri mesilați.

Exemplul 9. Sinteza compusului (1S,2S,4S,5S,7R)-2-azido-5-cloro-7-((tritoloxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan, *exo-Va* din compusul *endo-IVa*.

24.85 g (50 mmoli) Compus *endo-IVa* s-au dizolvat în 170 mL DMF, s-au adăugat 4 echivalenți  $\text{NaN}_3$  (13g, 200 mmoli) și s-a încălzit la 120°C sub agitare electromagnetică timp de 36 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II,  $R_f$  *endo-IVa* = 0.37,  $R_f$  *exo-Va* = 0.76). S-a distilat DMF la presiune redusă, concentratul s-a reluat în 150 mL toluen și 150 mL apă, s-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu 150 mL sol. 20%  $\text{KHCO}_3$ , 150 mL apă, 150 mL saramură, uscată ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) și concentrată la sec (Apele extrase cu 100 mL toluen), rezultând 20.5 g produs brut, cristalizat în masă. S-a dizolvat la cald în toluen și puțin izopropanol, s-a decolorat cu cărbune activ, s-a lăsat să cristalizeze peste noapte, rezultând 9.28 g produs pur *exo-Va*. Soluțiile mume au fost concentrate la sec și au fost purificate prin cromatografie sub presiune pe coloană de silicagel (eluent, benzină de extracție-acetat de etil, 5:1), rezultând o fracție pură de 9.5 g *exo-Va*, care, prin cristalizare s-au obținut 8.35 g (randament total, 83.9%), p.t. = 118.3-119.8°C,  $[\alpha]_D = -21.8$  °(1% in  $\text{CHCl}_3$ ), IR: 2974m, 2948m, 2895m, 2081vs ( $\text{N}_3$ ), 1492m, 1446m, 1335m, 1268m, 1061s, 1034m, 972m, 755s, 696s, 633s,  $^1\text{H-RMN-300 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 7.48 (d, 6H, H-o, 8.0), 7.32-7.22 (m, 9H, 6H-m, 3H-p), 3.64 (dd, 1H, H-2, 4.1, 8.0), 3.44-3.36 (m, 3H, 2H-8, H-5), 2.46 (d, 1H, H-4, 4.7), 2.37-2.32 (m, 2H, H-1, H-7), 1.80 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.8), 1.62 (dd, 1H, H-3, 4.4, 14.8), 1.60-1.56 (m, 2H, H-6),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 144.34 (C<sub>1</sub>-Ar), 128.84 (C-m), 127.86 (C-o), 127.02 (C-p), 86.48 (Cq-Tr), 62.58 (C-5), 60.88 (C-8), 59.24 (C-2), 47.53 (C-7), 46.71 (C-1), 44.54 (C-4), 37.64, 37.54 (C-3, C-6).

Exemplul 10. Sinteza azidei, *exo-Vb*, din compusul mesilat *endo-IVb*.



22.14 g (60 mmoli) Produs pur *endo-IVb*, dizolvat în 180 mL DMF anhidră, s-a agitat la  $120 \pm 10^\circ\text{C}$  pe o baie de ulei timp de 24 h, cu 23.4 g (0.36 moli)  $\text{NaN}_3$ , monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II,  $R_f$  *endo-IVb* = 0.35,  $R_f$  *exo-Vb* = 0.77). DMF a fost distilată la presiune redusă, reziduul a fost reluat în 200 mL acetat de etil și soluția rezultată a fost spălată cu 200 mL apă, 200 mL saramură, uscată ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrată, concentrată la sec și reziduul purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent, hexan-acetat de etil, 5:1), rezultând 13.9 g compus pur *exo-Vb*, (1S,2S,4S,5S,7R)-2-azido-5-cloro-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-biciclo[2.2.1]heptan, (73.3%), sub formă de ulei,  $[\alpha]_D^{25} = 0$  (1% în  $\text{CHCl}_3$ ), IR: 2954m, 2929m, 2856m, 2101s, 1472m, 1338w, 1252s, 1105s, 1079s, 838s, 777s, RMN-300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 3.88 (dd, 1H, 10.8, 8.7, H-8), 3.80 (dd, 1H, 10.8, 6.3, H-8), 3.74 (ddd, 1H, 4.2, 1.3, H-2), 3.41 (dd, 1H, 7.3, 3.7, H-5), 2.38-2.37 (m, 2H, H-1, H-4), 2.13 (br t, 1H, 7.5, H-7), 2.01 (dt, 1H, 15.2, 4.4, H-3), 1.92 (dd, 1H, 15.2, 8.4, H-3), 1.57 (dd, 1H, 13.6, 7.6, H-6), 1.50 (dd, 1H, 13.6, 4.6, H-6),  $^{13}\text{C}$ -RMN-75MHz ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 62.67 (C-2), 60.64 (C-8), 59.66 (C-5), 50.38 (C-7), 46.38 (C-1), 44.08 (C-4), 37.86 (C-3), 37.71 (C-6), 26.10 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 18.44 ( $\text{C-CH}_3$ ), -5.04 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

și 2.3 g (19.0%) azidă deprotejtă *exo-VII*, cu aceleasi caracteristici prezentate anterior [C. Tănase et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 513-522 <sup>X</sup>].

#### Exemplul 11. Sinteza azidei *exo-VII* din tritil-azidă *exo-Va*.

1.22 g (2.75 mmoli) Tritil-azidă *exo-Va*, s-au dizolvat în 30 mL metanol și 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , s-au adăugat 0.55 g rășină Dowex 50W <sup>2</sup> (spălată cu metanol) și s-a refluxat monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II,  $R_f$  *exo-Va* = 0.76,  $R_f$  *exo-VII* = 0.35). Soluția s-a răcit la temperatura camerei, s-a filtrat rășina, s-a spălat pe filtru cu metanol, filtratul s-a concentrat la sec și a fost purificat ca în exemplul 10, rezultând o fracție pură de 502 mg (90.5%) azidă *exo-VII*.<sup>X</sup>

#### Exemplul 12. Sinteza azidei *exo-VII* din azida *exo-Vb*.

La o soluție de 13.58 g (43 mmoli) de azidă *exo-Vb* în 80 mL metanol s-au adăugat 10 mL 48% HF și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II,  $R_f$  *exo-Vb* = 0.77,  $R_f$  *exo-VII* = 0.35). Amestecul de reacție a fost neutralizat cu  $\text{NaHCO}_3$  solid, concentrat la presiune redusă și produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă sub presiune (eluent, hexani-acetat de eti, 5:1), rezultând 8.06 g (93.0%) azidă pură *exo-VII*.<sup>X</sup>

#### Exemplul 13. Sinteza aminei *exo-VIa* din azida *exo-Va*.

2.22g (5 mmoli) Tritil-azidă *exo-Va* s-au dizolvat în 20 mL piridină, s-au adăugat 2 echiv (10 mM, 2.62g)  $\text{Ph}_3\text{P}$  și s-a agitat la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II,  $R_f$  *7a* = 0.76,  $R_f$  *8a* = 1a start). După 7h, s-au adăugat în picături 7 mL amoniac 25% și soluția s-a agitat peste noapte. [CSS (diclormetan-metanol, 4:1,  $R_f$  *exo-VIa* = 0.39, comparativ  $R_f$  *exo-VIa*,  $R = \text{OH}$  = 0.08)]. Amestecul de

reacție a fost concentrat la sec și produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent, diclorometan-metanol, 4:1), rezultând 1.92 g (92%) amină *exo-VIa*, (1S,2S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((tritoloxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-amină sub formă de ulei, [sub forma de clorhidrat, p.t. = 233.2-234.5°C(desc.)],  $[\alpha]_D = ^\circ(1\% \text{ in } \text{CHCl}_3)$ , 3060w, 3024w, 2973w, 2948w, 2896w, 1445m, 1336m, 1267m, 1062s, 973m, 756s, 697vs,  $^1\text{H-RMN-300 MHz (DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.28 ( $\text{NH}_3^+$ , pentru clorhidrat), 7.43-7.26 (m, 15H, 6H-*o*, 6H-*m*, 3H-*p*), 3.90 (dd, 1H, H-2, 4.7, 8.0), 3.27 (t, 1H, H-8, 9.6), 3.18 (dd, 1H, H-8, 5.5, 9.6), 3.04 (m, 1H, H-5), 2.71 (brt, m 1H, H-7), 2.53 (m, 1H, H-4, in DMSO), 2.33 (d, 1H, H-1, 4.1), 1.99 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.6), 1.74 (dd, 1H, H-6, 8.0, 13.5), 1.53 (dt, 1H, H-6, 4.1, 13.5), 1.46 (dt, 1H, H-3, 4.7, 14.6),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz (CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 143.87 (C-*Ar*), 128.23 (C-*m*), 127.84 (C-*o*), 126.99 (C-*p*), 85.61 (Cq-Tr), 60.38 (C-8), 58.90 (C-2), 51.13 (C-5), 46.52 (C-4), 46.02 (C-7), 42.78 (C-1), 37.44 (C-3), 35.24 (C-6).

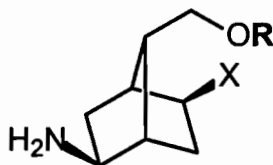
Exemplul 14. *Sinteza aminei exo-VIb din azida exo-Vb.*

5.61g (17.7 mmoli) TBDMS-azidă *exo-Vb* s-au dizolvat în 100 mL metanol, s-au adăugat 212 mg 10-20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C și s-a hidrogenat la presiune atmosferică barbotând hidrogen sub agitare magnetică la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (diclorometan-metanol, 95:5,  $R_f$  *exo-Vb* = 0.76,  $R_f$  *exo-VIb* = 0.06). Catalizatorul a fost filtrat, spalat pe filtru cu metanol, filtratul concentrat la sec, rezultând 5.02 g produs brut ce a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent, heptan-acetat de etil, 5:2, apoi diclorometan-metanol, 9:1). Au rezultat 3.5 g (68.2%) amină *exo-VIb*, (1S,2S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-amină, [sub forma de clorhidrat, p.t. = 202.0-205.3°C(desc.)], IR: 3229w, 2953w, 2929w, 2956w, 1466w, 1279w, 1253w, 1110w, 1065m, 834s, 38s,  $[\alpha]_D = ^\circ(1\% \text{ in } \text{CHCl}_3)$ ,  $^1\text{H-RMN-300 MHz (CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.20 ( $\text{NH}_3^+$ , pentru clorhidrat), 3.95 (brt, 1H, 10.5, H-8), 3.89 (dd, 1H, 10.5, 7.1 H-8), 3.80 (dd, 1H, 7.1, 4.4 H-2), 3.14 (t, 1H, 5.8, H-5), 2.60 (brs, m 1H, H-1), 2.51 (br s, 1H, H-4), 2.45 (t, 1H, H-7, 7.3), 2.09 (m, 2H, H-3), 1.80 (m, 2H, H-6),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz (CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 60.41 (C-8), 58.50 (C-2), 52.65 (C-5), 49.72 (C-7), 46.76 (C-1), 43.01 (C-4), 38.45 (C-3), 36.55 (C-6), 26.25 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}$ ), 18.56 ( $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$ ), -4.96 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$ ), și 1.08 g (20.8%) amină neprotejată *exo-VIII*.



Revendicări: 6.

## REVENDICĂRI

1. Procedeu pentru obținerea aminelor biciclo[2.2.1]heptanice **VI**:**VI**

ce conțin grupa de alcool primar protejată sub formă eterică, silil-eterică, benzil, tritil sau sub formă esterică, din intermediarul cetoalcoolic **I**, **caracterizat prin aceea că** se realizează printr-o secvență de 5 reacții: a). protejarea grupei de alcool primar cu o grupă eterică, silil-eterică, benzil, tritil sau sub formă esterică, b). reducerea selectivă a grupei cetonice, c). transformarea grupei alcool secundar într-o grupă ușor substituibilă, d). substituția acestei grupe cu grupa azidă și e). reducerea grupei azidă la amină,

în care:

R este o grupă silil-eterică, ca de ex. *tert*-butildimetilsilil, *tert*-butildifenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil, benzil, tritil sau eterică, ca de ex. tetrahidropiranil, 4-metoxipiranil, tetrahidrofuranil,  $\alpha$ -etoxietil,  $\alpha$ -etoxi-izobutil, etc.

R este o grupă esterică  $R^1CO$ , în care:

$R^1$  este, *cu excepția grupei fenil*, 1-naftil, 2-naftil, un fenil substituit cu:

- a)- o grupă *p*-fenil,
- b)- 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*,
- c)- cu două sau trei grupe din cele menționate la punctul b).

X este un atom de Cl, F, Br sau I.

2. Procedeu pentru obținerea aminelor biciclo[2.2.1]heptanice **VI**, ce conțin grupa de alcool primar protejată sub formă eterică, silil-eterică, benzil, tritil sau sub formă esterică din intermediarul cetoalcoolic **I**, **caracterizat prin aceea că** se realizează la prima etapă a). reducerea selectivă a grupei cetonice și separarea selectivă a alcoolului cu configurația *endo* (**IX**), următoarele 4 etape fiind realizate pe compusul cu alcoolul 5-*endo* pur, b). protejarea selectivă a grupei de alcool primar cu o grupă voluminoasă silil-eterică, tritil sau cu unele grupe esterice, c). transformarea grupei alcool secundar într-o grupă ușor substituibilă, d). substituția acestei grupe cu grupa azidă și e). reducerea grupei azidă la amină,

în care:



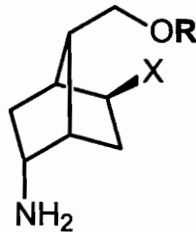


R este o grupă silil-eterică voluminoasă, ca de ex. *tert*-butildimetilsilil, *tert*-butildifenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil sau tritil, sau o grupă esterică voluminoasă, iar

X are semnificația de la revendicarea 1.

3. Compuși biciclo[2.2.1]heptanici noi, **II**, *endo*-**III**, *exo*-**III**, *endo*-**IV**, *exo*-**IV**, *endo*-**V**, *exo*-**V**, *exo*-**VI**, **caracterizați prin aceea că** R, R<sup>1</sup>, X au semnificația de la revendicarea 1.

4. Compuși cu formula *endo*-**VI**:



*endo*-**VI**

**caracterizați prin aceea că** R, R<sup>1</sup>, X au semnificația de la revendicarea 1, și se obțin printr-un procedeu similar celor prezentate la revendicările 1 și 2 din izomerii 5-*exo*-OH: *exo*-**III**, și *exo*-**IX**.

5. Compușii intermediari biciclo[2.2.1]heptanici noi, **II-V**, **IX** și **X**, **caracterizați prin aceea că** R, R<sup>1</sup>, X au semnificația de la exemplul 1, sunt de asemenea revendicați în această invenție

6. Invenția este de asemenea **caracterizată prin aceea că** se referă atât la compușii **II-X** optic puri sau racemici rezultați din enantiomerii (+)-, respectiv (-)-ai cetoalcoolului I sau de la (±)-I.



*[Handwritten signature]*