



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00574

(22) Data de depozit: 19/02/2013

(41) Data publicării cererii:  
30/03/2020 BOPI nr. 3/2020

(62) Divizată din cererea:  
Nr. a 2013 00160

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,  
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;  
• CĂPROIU MIRON TEODOR, ALEEA  
BĂIUȚ NR.13, BL.A 34, SC.A, ET.3, AP.12,  
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) COMPUȘI PROSTAGLANDINICI 9 $\beta$  HALOGENAȚI  
ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși prostaglandinici 9 $\beta$ -halogenați conținând o grupare esterică în catena  $\alpha$ , cu aplicații în industria de medicamente, și la un procedeu de obținere a acestora. Compușii conform invenției au formula generală la și lb. Procedeu conform invenției constă în sinteza acestora din intermediari cu formula generală I ( $R^1, R^2 = O$ ), prin reducerea grupei cetonică cu reactivi de reducere: borohidru de sodiu în prezență de clorură de ceriu

heptahidrat sau Dowex 1x8, diizoborniloxiizopropoxid de aluminiu, reactiv Yamamoto, reactiv Shibasaki, reactiv Corey, diizopinocamfenilboran, la temperaturi cuprinse între -80°C și temperatura camerei, într-un solvent de tip etanol, tetrahidrofuran anhidru, eter anhidru sau diclorometan anhidru.

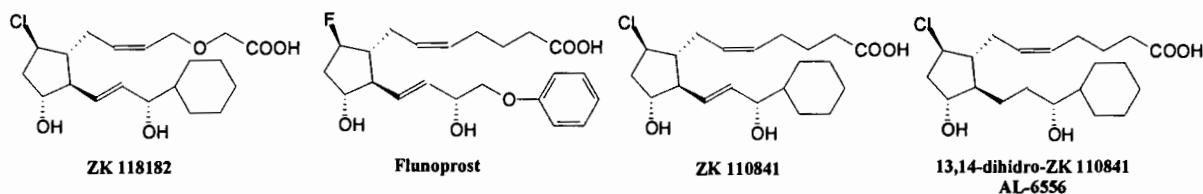
Revendicări: 1



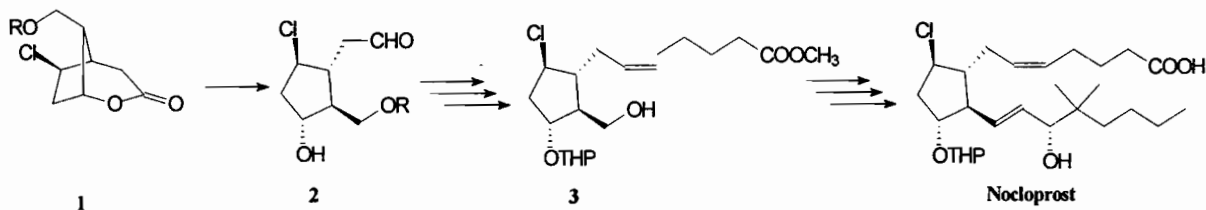
## DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția se referă la compuși prostaglandinici 9 $\beta$ -halogenați ce conțin o grupă esterică în catena  $\alpha$ , compuși cu aplicații în industria de medicamente.

**Se cunoaște că** au fost sintetizați numeroși analogi prostaglandinici ce conțin un atom de halogen (Cl, F sau Br) în inelul ciclopentanic în poziția 9 (9 $\alpha$  sau 9 $\beta$ ) sau 11(11 $\alpha$  sau 11 $\beta$ ), dar în special în poziția 9 $\beta$ , ce prezintă activitate biologică determinată în special de structura catenei  $\omega$ . Astfel, compusul "Nocloprost" are activitate antiulceroasă (citoprotectoare), ZK-118182 și flunoprost au activitate antitrombotică, 13,14-dihidro-ZK-118182(AL-6556) reduce presiunea intraoculară, etc. 9-Halogeno-prostaglandinele pot mima grupa 9-ceto și sunt astfel considerate analogi prostaglandinici de tip PGE<sub>2</sub>. Deasemenea, unele prezintă afinitate foarte mare pentru receptorii PGD<sub>2</sub>, ca de ex. compusul ZK 110841.

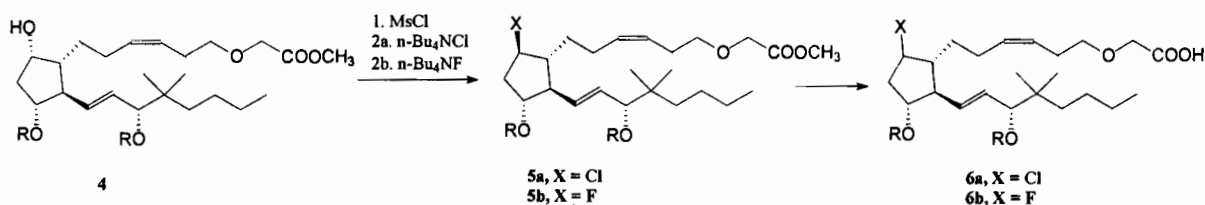


Inițial "Nocloprost" a fost sintetizat prin secvența de reacții de mai jos [B.Raduchel, W. Skuballa, H. Vorbruggen, *DE 3543991A*, 1985]:

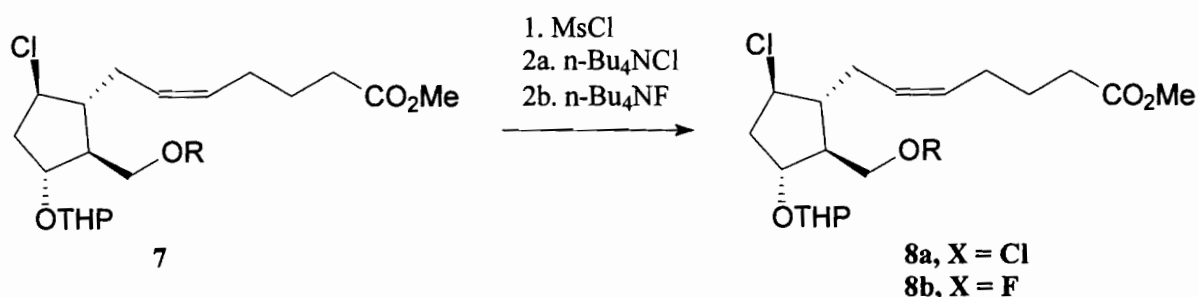


În această secvență, atomul de clor existent în compusul 1 se regăsește în produsul final.

În alte lucrări, atomul de halogen (Cl sau F) a fost introdus prin substituția nucleofilă a grupei 9 $\alpha$ -OH după transformarea acesteia în grupă mesil sau tosil [grupă substituibilă (leaving group) mai bună], cu *clorură de tetrabutilamoniu*, ca de ex. în secvența de mai jos [H. Vorbruggen, B. Raduchel, O. Loge, W.Elger, S.Sturzebecher, K-H. Thierauch, *DE 0299914A1/1988*]:



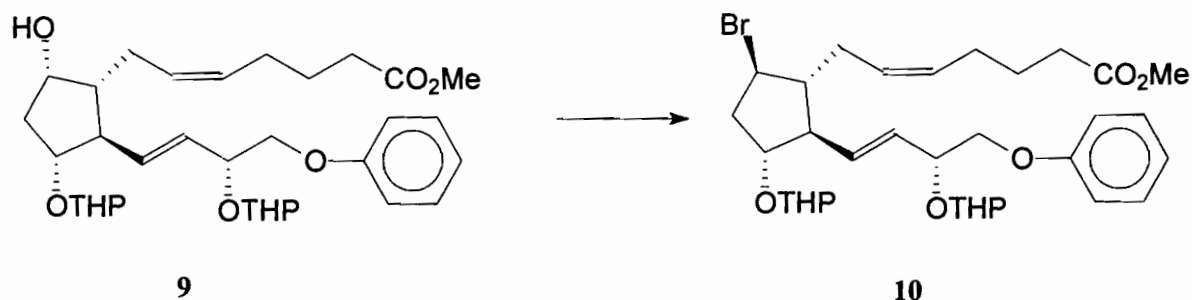
și în compuşii prezentați în S. Okamuro, S.Katayama, N.Ono, F. Sato, *Tetrahedron Asimmetry*, 3(12), 1992, 1525-1528 sau la intermediarul 7 [S. Ohucida, K.Tani, *EP 0974580 B1/2000*]:



în scopul hidrogenării ulterioare a dublei legături și a obținerii analogilor prostaglandinici corespunzători din seria PG-1, *LiCl în DMF, C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>/Ph<sub>3</sub>P/Et<sub>3</sub>N* [K.H. Thierauch, C.St. Sturzebecher, E. Schillinger, H. Rehwinkel, B. Raduchel, W. Skuballa, H. Vorbruggen, *Prostaglandins*, 35(6), 1988, 855-868], *CCl<sub>4</sub>/Ph<sub>3</sub>P* [C.E. Arroniz, J. Gallina, E. Martinez, J. Muchowski, E. Velarde, *Prostaglandins*, 16(1), 1978, 47-65] sau cu *fluorură de tetrabutilamoniu*, pentru introducerea fluorului (ex, 7→8b).

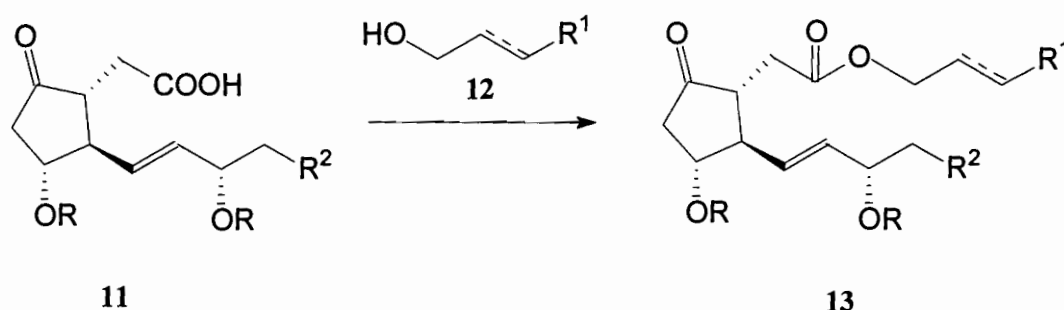
Pentru introducerea atomului 9 $\alpha$ -fluor prin substituția directă a grupei 9 $\alpha$ -OH cu 9 $\beta$ -F s-a utilizat ca agent de fluorurare: DAST, ca de ex. [H. Vorbruggen, B. Raduchel, O. Loge, W.Elger, S.Sturzebecher, K-H. Thierauch, *DE 0299914A1/1988*] (de ex.: 4→5b→6b), *dietil (2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)amină* [C.E. Arroniz, J. Gallina, E. Martinez, J. Muchowski, E. Velarde, *Prostaglandins*, 16(1), 1978, 47-65].

Atomul de brom din poziția 9 $\alpha$  a fost introdus prin substituția grupei 9 $\alpha$ -OH cu reactivul *tetrabrommetan-trifenilfosfină-piridină* [W. Skuballa, B.Raduchel, N. Schwarz, H. Vorbruggen, W. Elger, *DE 3148743 A1/1983*]:

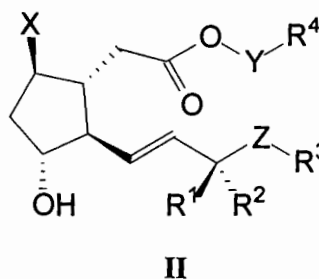


În același timp se cunoaște că au fost sintetizate prostaglandine din seria I care au o grupă esterică în poziția 6, ca de ex. analogii 13 din seria E1 [Y. Konishi, M. Kawamura, *EP 0386901 A1/1990*]

prin reacția acidului 11, activați cu iodură de 2-cloro-1-metilpiridiniu și 4-dimetilaminopiridină (bază: diisopropil-etil-amină) cu alcoolii 12:



Prezenta invenție se referă la **compuşii prostaglandinici de tipul II:**



în care:

X este un halogen, ca de ex.: Cl, Br, F,

Z este o grupă metilen, o grupă CHX, o grupă CX<sub>2</sub> (în care X are semnificatia de mai sus), o grupă CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, o grupă CH=CH,

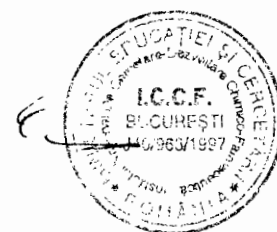
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> este oxigen, sau R<sup>1</sup> este H, iar R<sup>2</sup> este OH, sau R<sup>1</sup> este OH, iar R<sup>2</sup> este H, sau R<sup>1</sup> este H, iar R<sup>2</sup> este OR<sup>5</sup>, sau R<sup>1</sup> este OR<sup>5</sup> (în care R<sup>5</sup> este o grupă alchil cu 1 la 4 atomi de carbon, o grupă alil, etc.),

R<sup>3</sup> este un *radical alchil* (ne)substituit, cu 1 la 10 atomi de carbon, ca de ex. metil, etil propil, butil, izopropil, izobutil, *terț*-butil, pentil, neopentil, hexil, heptil, decil,

un *radical aril nesubstituit*, ca de ex. fenil, 1-naftil, 2-naftil sau *substituit* cu 1 la 3 atomi de halogen, 1 la 3 grupe alchil cu 1-4 atomi de carbon, o grupă fenil, cu o grupă hidroxil, o grupă alcooxi, carboxil, nitro, amino, clorometil, fluorometil, trifluorometil

un *radical ariloxi* nesubstituit (ca de ex. fenil) sau substituit în poziția *o*, *m* sau *p* cu: halogen (Cl, F), trifluorometil, hidroxi, nitro, amino, alchil

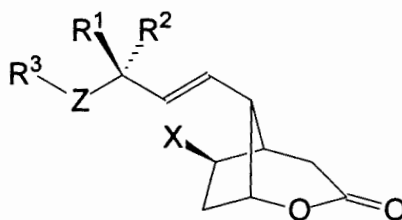
un *radical cicloalchil*, cu 1 la 10 atomi de carbon, nesubstituit sau substituit cu 1-4 grupe alchil; de preferat este un radical ciclopentil, ciclohexil, metil-ciclohexil.



un *radical heterociclic*, cu 5-6 atomi în heterociclu , cu un atom de oxigen, azot sau sulf în heterociclu sau mai multi.

Y este un radical alchil cu catenă normală sau ramificată, cu un număr de atomi de carbon cuprins între 1 și 16, sau un radical alchil cu una sau mai multe legături duble în catenă, una sau mai multe legături triple în catenă, sau o catenă perfluorurată total sau parțial. Deasemenea, radicalul alchil poate conține în catenă un ciclu saturat cu 3-7 atomi de carbon, un ciclu aromatic nesubstituit sau substituit cu un halogen (Cl, F, Br sau I), o grupă hidroxil, o grupă alcooxil (cu o grupă alchil de 1 la 4 atomi de carbon), o grupă amino, o grupă amino substituită cu un radical alchil (cu 1 la 4 atomi de carbon), aril sau heteroaril, în pozițiile *o*, *m* sau *p*. Deasemenea, radicalul alchil poate conține în catenă un radical biciclic sau policiclic, un ciclu saturat legat de un radical aromatic sau heteroaromatic, un radical aromatic biciclic sau policiclic.

R<sup>4</sup> este o grupă hidroxil, ester, COOR<sup>6</sup> sau amidă (ne)substituită sau substituită CONHR<sup>6</sup> (în care R<sup>6</sup> este o grupă alchil cu 1 la 4 atomi de carbon), o grupă amino secundară sau terțiată, NHR<sup>7</sup> sau NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, în care R<sup>7</sup> este o grupă alchil cu 1 la 12 atomi de carbon, normală sau ramificată, o grupă fenil, benzil, fenetil, naftil, etc., iar R<sup>8</sup> este o grupă identică sau diferită de R<sup>7</sup>, și la un procedeu de obținere a acestora din intermediarii I,



I

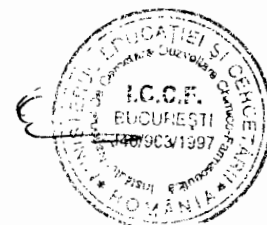
prin reacția acestora cu intermediarii III, HOY-R<sup>4</sup>,

în care R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X și Z au semnificația de mai sus în cataliză acidă, în prezența unui solvent aprotic inert, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și temperatura de reflux, de preferat la temperatura camerei, sub agitare moderată la un timp determinat prin CSS.

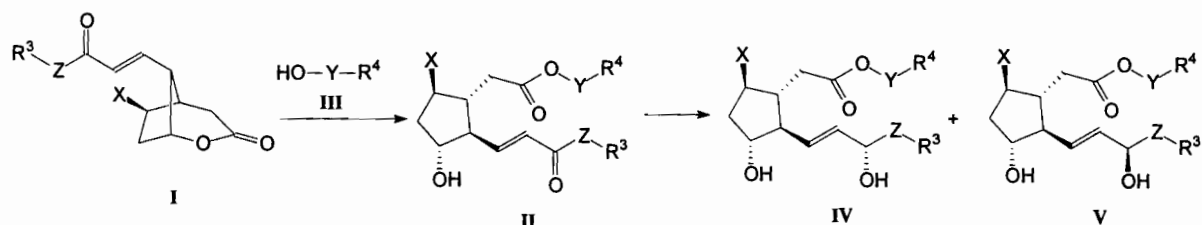
Drept catalizator acid se poate utiliza un acid organic sulfonic, ca de ex.: acid benzensulfonic, toluensulfonic, camforsulfonic, etc., o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, într-un raport molar față de intermediarul I cuprinsă între 0.2:1 și 4:1.

Ca solvent se poate utiliza: THF, dioxan, diclormetan, chloroform, metilcloroform, toluen, etc. sau un amestec de doi solvenți de acest tip.

Procedeu de sinteză este realizat în două variante:

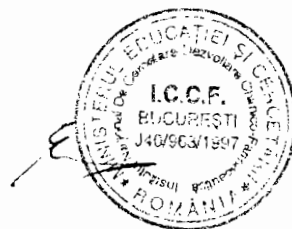
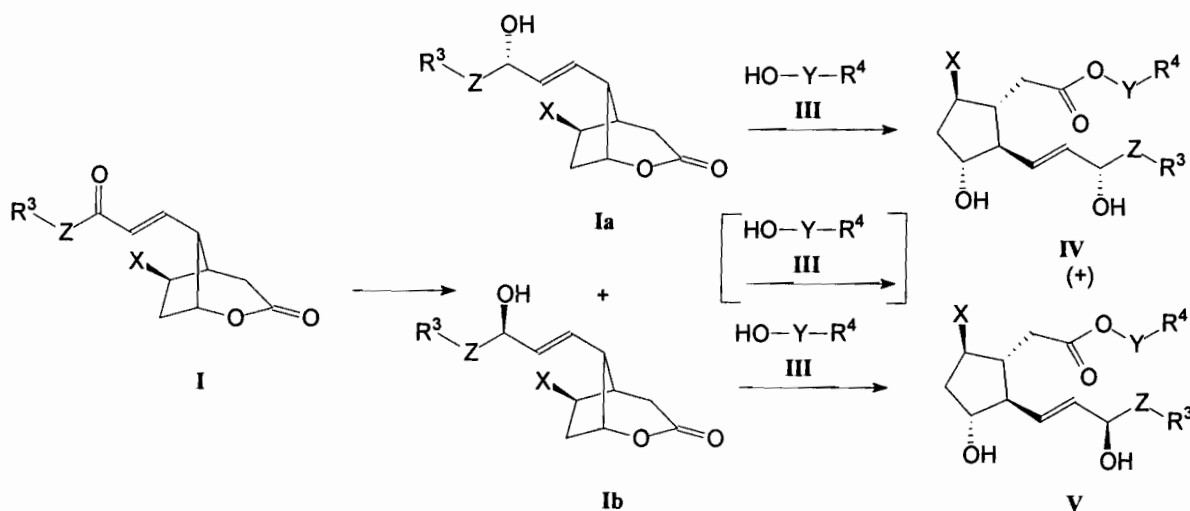


În prima variantă, intermediarii  $\delta$ -lactonici cu structură de enonă **I**, ce conțin catena  $\omega$  caracteristică analogilor prostaglandinici corespunzători, sunt esterificați în prima etapă cu intermediarii **III**, rezultând compușii prostaglandinici **II** cu activitate biologică, care în a doua etapă sunt reduși selectiv la grupa de cetonă  $\alpha,\beta$ -nesaturată la compușii prostaglandinici alilici **IV**, respectiv **V**, conform Schemei 1, compuși cu aplicații în industria de medicamente:



Schema 1. Sinteza compușilor prostaglandinici  $9\beta$ -halogenați **II** din intermediarii  $\delta$ -lactonici, **I**, și reducerea finală a grupei cetonice  $\alpha,\beta$ -nesaturate.

În a doua variantă, etapele de sinteză sunt inversate: reducerea grupei cetonice  $\alpha,\beta$ -nesaturate din catena  $\omega$  a intermediarilor **I** este efectuată în prima etapă (rezultând intermediarii **Ia**, respectiv **Ib**), în etapa a doua fiind efectuată esterificarea grupei  $\delta$ -lactonice cu intermediarii **III**, conform Schemei 2. Separarea alcoolilor alilici epimeri este realizată la nivelul compușilor **Ia** + **Ib** sau la nivelul compușilor **IV** + **V**, iar esterificarea este efectuată atât la nivelul amestecului de alcooli epimeri, cât și cu epimerii puri.



Schema 2. Sinteza compușilor prostaglandinici 9 $\beta$ -halogenați IV, respectiv V sau a amestecului lor, din intermediarii  $\delta$ -lactonici 15-hidroxi alilici, Ia, respectiv Ib sau a amestecului lor, prin reducerea inițială a grupei cetonice  $\alpha,\beta$ -nesaturate

Procedeul cuprinde următoarele etape de sinteză:

1). Esterificarea compușilor  $\delta$ -lactonici, I, care conțin catena  $\omega$  prostaglandinică construită, cu un reactiv, III, utilizat în exces, în prezența unui solvent organic inert, sau a unui amestec de solvenți organici inerti, în cataliză acidă.

-Ca reactivi III, se pot utiliza compușii alcoolici ce conțin în grupa Y o catenă normală sau o catenă ramificată, cu un număr de atomi de carbon cuprins între 1 și 16, una sau mai multe legături duble în catenă, una sau mai multe legături triple în catenă, o legătură triplă și una sau mai multe legături duble sau o catenă perfluorurată total sau parțial. Deasemenea, grupa Y poate conține în catenă un ciclu saturat cu 3-7 atomi de carbon, un ciclu aromatic nesubstituit sau substituit cu un halogen (Cl, F, Br sau I), o grupă hidroxil, o grupă alcooxil (cu grupă alchil de 1 la 4 atomi de carbon), o grupă amino, o grupă amino substituită cu un radical alchil (cu 1 la 4 atomi de carbon), aril sau heteroaril, în pozițiile *o*, *m* sau *p*. Deasemenea, grupa Y poate conține în catenă un radical biciclic sau policiclic, un ciclu saturat legat de un radical aromatic sau heteroaromatic, un radical aromatic biciclic sau policiclic. Grupa R<sup>4</sup> în reactivii III este o grupă hidroxil, o grupă ester, COOR<sup>6</sup> sau amidă (ne)substituită sau substituită CONHR<sup>6</sup> (în care R<sup>6</sup> este o grupă alchil cu 1 la 4 atomi de carbon), o grupă amino secundară sau terțiată, NHR<sup>7</sup> sau NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, în care R<sup>7</sup> este o grupă alchil cu 1 la 12 atomi de carbon, normală sau ramificată, o grupă fenil, benzil, fenetil, naftil, heteroaril, etc., iar R<sup>8</sup> este o grupă identică sau diferită de R<sup>7</sup>, dar de același tip.

Exemple de astfel de reactivi sunt *dioli*, ca de ex.: etilenglicool, 1,3-propandiol, 1,2-propandiol, 1,4-butandiol, 1,4-(2-buten)diol, 1,4-(2-buten)diol, 1,5-pentandiol, 1,6-hexandiol, 1,2-, 1,3 sau 1,4-bis-hidroximetil benzen, etc., *alcool-esteri*, 2-hidroxi-acetat de etil sau metil, 3-hidroxi-propanoat de etil sau metil, 4-hidroxi-butanoat de etil sau metil, *alcool-amide*, *alchil-amino-alcooli* 2-(N,N-dimetilamino)-1-etanol, 2-(N,N-dietilamino)-1-etanol, 3-(N,N-dimetilamino)-1-propanol, 3-(N,N-dietilamino)-1-propanol, 4-(N,N-dimetilamino)-1-butanol, 4-(N,N-etilamino)-1-butanol, etc.

-Ca solvenți aprotici se pot utiliza tetrahidrofuran, dioxan, diclormetan, dicloretan, chloroform, metilchloroform, benzen, toluen, etc, sau un amestec al acestora. De preferat este tetrahidrofuranul sau un amestec de tetrahidrofuran și diclormetan.

-Drept catalizator acid se poate utiliza un acid sulfonic organic, ca de ex. benzensulfonic, *p*-toluensulfonic, camforsulfonic, etc, un acid sulfonic perfluorurat, o rășină sulfonică perfluorurată de



tip "Nafion", o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă (sulfonică) în forma  $H^+$ , etc., într-un raport molar față de intermediarul I cuprinsă între 0.2 și 4:1, în funcție de natura radicalului  $R^4$ .

Se obțin astfel **compuşii prostaglandinici de tipul II**, care conțin o grupă cetonică  $\alpha,\beta$ -nesaturată în catena  $\omega$ , compuși cu activitate biologică.

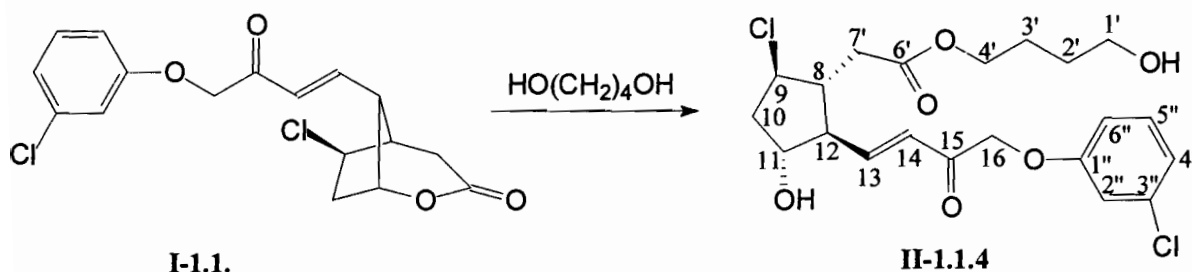
2). Reducerea selectivă a grupei enonice din intermediarul II la alcoolii alilici IV și V și din intermediarul I la alcoolii alilici Ia, respectiv Ib, se poate realiza cu reactivi de reducere cunoscuți, ca de ex.: borohidruură de sodiu în prezență de clorură de ceriu heptahidrat (reactivul Luche), borohidruură de sodium în prezență de catalizator Dowex 1x8, diizoborniloxiizopropoxid de aluminiu, reactivul Yamamoto, reactivul Corey, diisopinocampfenilboran, reactivul Shibasaki, etc., la temperaturi cuprinse între  $-80^\circ C$  și temperatura camerei, temperaturi specifice fiecărui reactiv de reducere, într-un solvent adecvat reducerii respectiv, ca de ex.: metanol (reactive Luche), tetrahidrofuran anh., eter anh., toluen anh, diclormetan anh, etc.

3). Separarea alcoolilor alilici epimeri IV și V, respectiv Ia și Ib, este realizată prin cromatografie rapidă sub presiune pe coloană de silicagel, utilizând ca eluent sisteme de solvenți, ca de ex.: toluen-acetat de etil, benzină de extracție-acetat de etil, hexan (sau amestec de hexane)-acetat de etil, diclormetan-hexan, în raport volumetric cuprins între 2:1 și 1:3, de preferat 1:1, diclormetan-metanol, în raport volumetric cuprins între 95:5 și 8:1, de preferat 9:1.

În continuare sunt date câteva exemple de sinteză a unor compuși prostaglandinici de tipul II, IV, V, Ia și Ib, care, pentru cunoscătorii în domeniu, nu limitează în nici un fel aplicațiile la acestea.

În exemple, numerotarea la RMN este cea prezentată în figuri, pentru a păstra o concordanță cu numerotarea prostaglandinică.

**Exemplul 1.** Ester 4-hidroxibutilic al acidului  $(\pm)$ -2-[[1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic

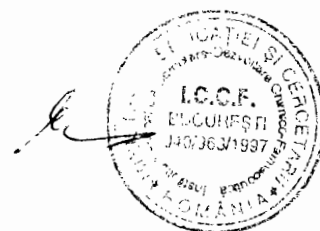


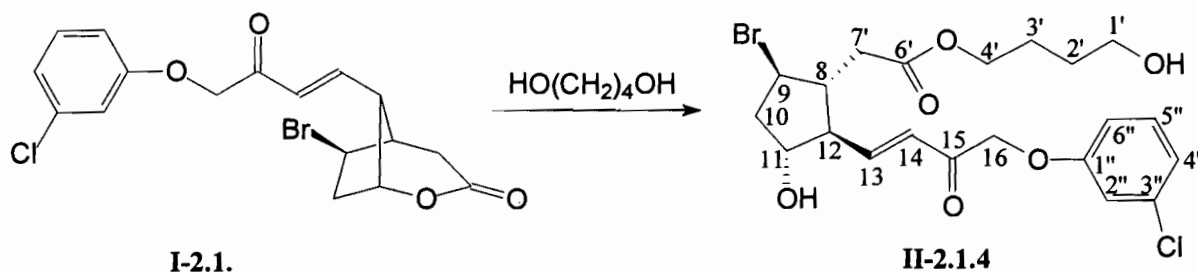


7,81 g ( $\pm$ )-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabiciclo[3.2.1]-octan și 4,18 g TsOH s-au dizolvat pe rând în 40 ml THF anh., apoi s-au adăugat 50 ml 1,4-butandiol și s-a agitat peste noapte la t.c., urmărind sfârșitul reacției prin CSS (Silicagel, placa Merck, toluene-acetat de etil, 1:1,  $R_{f\text{ in}}=0,62$ ,  $R_{f\text{ produs}}\sim 0,50$ ). S-a diluat cu 100ml apă, s-a evaporat tetrahidrofuranul la vid și s-a extras produsul cu eter etilic (100 + 3x50 ml). Fazele eterice reunite s-au spălat cu 50 ml apă, s-au uscat ( $\text{MgSO}_4$  anh.) și s-au concentrat la sec, obținând 11 g produs brut, care, prin recristalizare din etanol-eter etilic au rezultat 5,9 g ester 4-hidroxi-2-[[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]-acetic, cu p.t. = 89-90°C (recristalizat de două ori), analiză elementală, calculată pentru  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_6$ , calc. (%), C: 56.63, Cl: 15.92, găsit (%): C: 56.30, Cl: 16.10, IR (KBr): 3430, 3360, 3050, 2905, 1717, 1685, 1615, 1590, 1470, 1430, 1220, 870, 850, 765, IR (ATR): 3455s, 3369m, 3069w, 2956w, 2917w, 2898w, 1720vs, 1960s, 1620s, 1597s, 1583m, 1497m, 1445w, 1395w, 1361w, 1328m, 1301m, 1272w, 1223s, 1186m, 1154m, 1154m, 1081w, 1038s, 981m, 940m, 877w, 852w, 768m, 680w,  $^1\text{H}$ -RMN-400MHz( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 7.21(t, 1H, H-5", 8.2); 6.96(dd, 1H, H-4", 2.3, 8.2); 6.92(dd, 1H, H-13, 8.6, 15.8); 6.90(t, 1H, H-2", 2.3); 6.79(dd, 1H, H-6", 2.3, 8.2); 6.45(d, 1H, H-14, 15.8); 4.71(s, 2H, H-16); 4.27(q, 1H, H-11, 6.2); 4.18(q, 1H, H-9, 7.4); 4.07(t, 2H, H-4', 6.4); 3.65(t, 2H, H-1', 6.2); 2.57(dd, 1H, H-7', 5.1, 14.8); 2.44(dt, 1H, H-7', 6.4, 14.8); 2.42-2.38(m, 2H, H-8, H-12); 2.30(t, 2H, H-10, 7.0); 2.09(br s, 2H, OH); 1.70(cv, 2H, H-3', 6.4); 1.60(m cv, 2H, H-2', 6.0),  $^{13}\text{C}$ -RMN-100MHz( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 194.58(C-15), 171.40[C-6'], 158.49(1''); 148.04(CH-13); 135.11(C-3''); 130.47(CH, C-5''); 126.86(CH, C-14); 122.07(CH, C-4''); 115.33(C-2''); 113.13(C-6''); 74.98(CH, C-11); 72.05( $\text{CH}_2$ , C-16); 64.73( $\text{CH}_2$ , C-4'); 62.23( $\text{CH}_2$ , C-1'); 59.47(CH, C-9); 56.30(CH, C-12); 50.19(CH, C-8); 44.14( $\text{CH}_2$ , C-10); 35.62( $\text{CH}_2$ , C-7'); 29.08( $\text{CH}_2$ , C-3'); 25.10( $\text{CH}_2$ , C-2'),

Prin purificarea cromatografică similară (eluent : acetat de etil- hexan, 1 : 1) au rezultat încă 1,44 g (rand. 78,3%) produs pur.

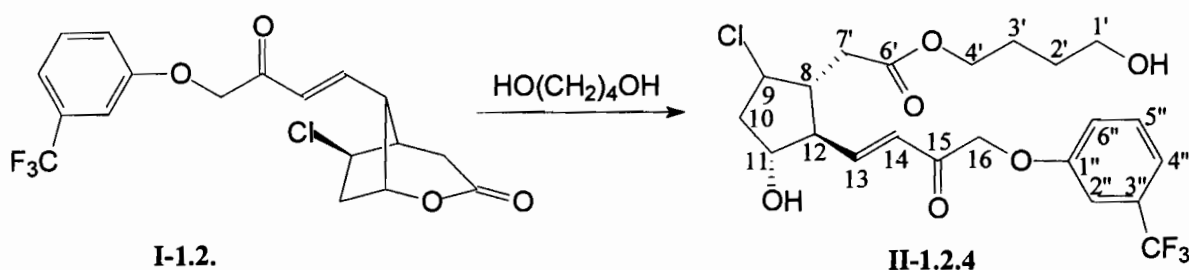
**Exemplul 2.** Ester 4-hidroxi-2-[[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]-acetic





În condițiile de reacție prezentate la exemplul 1, din 2 g (5 mmoli) (±)-exo-6-brom -3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan s-au obținut 2,98 g produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent, benzen-acetat de etil, 7:2) obținând 1,3 g (53,8%) produs pur, cu p.t.= 88-90°C (eter etilic-heptan), cu un conținut de Cl +Br de 23,6% (teoretic 23,5%).

**Exemplul 3.** Ester 4-hidroxibutilic al acidului (-)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil}acetic

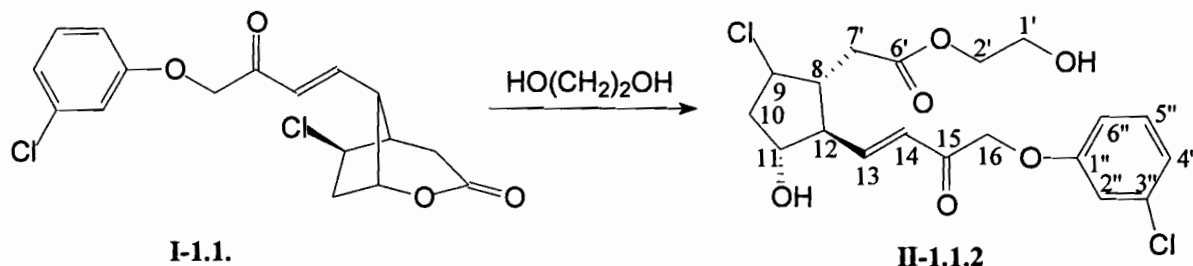


Pornind de la 1 mM (389 mg) (-)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan, 190 mg (1 mM) TsOH dizolvate în 2 ml THF anh. și 2.5 mL 1,4-butandiol, în condițiile prezentate la exemplul 1, după purificarea cromatografică (eluent: acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), s-au obținut 357 mg produs pur, sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = -20.26$  °(1% în THF), IR: 3406br m, 2941m, 1713s, 1623m, 1595w, 1493w, 1454m, 1326vs, 1289m, 1227m, 1165s, 1122vs, 1099m, 1063s, 978m, 875w, 790w, 697w, <sup>1</sup>H-RMN-300MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 7.41(t, 1H, H-5'', 8.2); 7.26(m, 1H, H-4''); 7.15(m, 1H, H-2''); 7.08(dd, 1H, H-6'', 2.3, 8.2); 6.95(dd, 1H, H-13, 8.5, 15.7); 6.46(d, 1H, H-14, 15.7); 4.79(s, 2H, H-16); 4.28(q, 1H, H-11, 6.3); 4.18(q, 1H, H-9, 7.7); 4.07(dt, 2H, H-4', 1.4, 6.3); 3.64(dt, 2H, H-1', 1.4, 6.3); 2.57(dd, 1H, H-7', 4.7, 14.7); 2.44(dt, 1H, H-7', 6.6, 14.6); 2.42(m, 2H, H-8, H-12); 2.31(br t, 2H, H-10, 7.0); 1.68(cv, 2H, H-3', 6.3); 1.60(m cv, 2H, H-2', 6.3), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 194.44(C-15), 171.61(C-6'), 157.96(1''); 148.38(CH-13); 132.13(d, C-3'', J=32.6Hz); 130.37(C-5'');



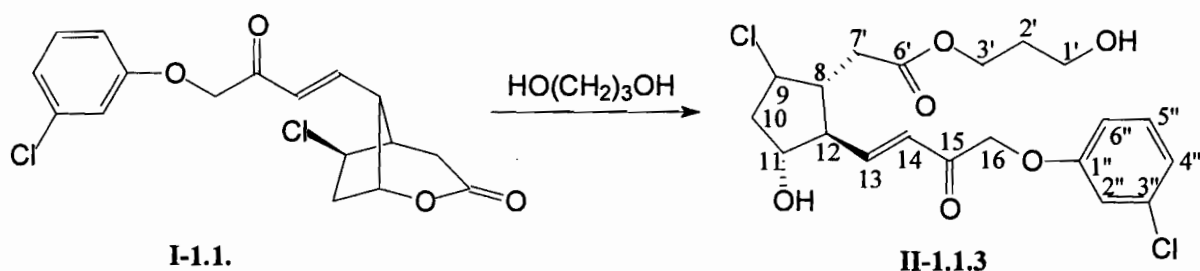
126.93(CH, C-14); 123.88(d, CF<sub>3</sub>,  $J=272.45\text{Hz}$ ); 118.66(d, CH, C-4'',  $J=3.44\text{Hz}$ ); 118.17(CH, C-2''); 111.87(d,  $J=3.5\text{Hz}$ , CH, C-6''); 74.98(CH, C-11); 71.99(CH<sub>2</sub>, C-16); 64.84(CH<sub>2</sub>, C-4'); 62.26(CH<sub>2</sub>, C-1'); 59.58(CH, C-9); 56.38(CH, C-12); 50.21(CH, C-8); 44.18(CH<sub>2</sub>, C-10); 35.73(CH<sub>2</sub>, C-7'); 29.10(CH<sub>2</sub>, C-3'); 25.14(CH<sub>2</sub>, C-2'),

**Exemplul 4.** Ester 2-hidroxietic al acidului ( $\pm$ )-2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic



1,42 g (4 mM) ( $\pm$ )-exo-6-clor -3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan au fost tratate în condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, cu 10 ml etilenglicol și 0,76 g TsOH în 20 ml THF, rezultând 2,2 g produs brut, din care au rezultat, după purificare prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent: acetat de etil-heptan), 0,7 g ester 2-hidroxietic al acidului ( $\pm$ )-2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic, pur, sub formă de ulei, cu IR (nujol) : 3430-3380, 2940-2920, 2900-2890, 1730, 1700, 1625, 1600, 1480, 1440-1430, 1275, 1230, 870.

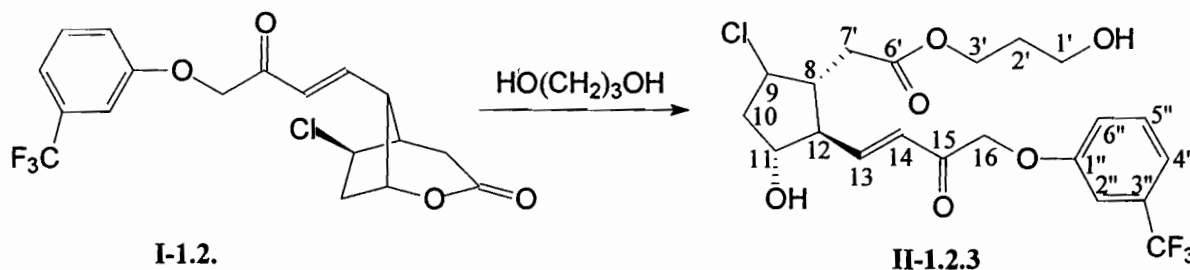
**Exemplul 5.** Ester 3-hidroxiopropilic al acidului ( $\pm$ )-2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic



În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 1,42 g (4 mM) ( $\pm$ )-exo-6-clor -3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 20 ml 1,3-propandiol și

0,76 g TsOH în 20 ml THF anh., au rezultat 0,85 g ester 3-hidroxiopropilic al acidului (±)-2- $\{[(1R,2R,3R,5R)-5\text{-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil}\}$ acetic, pur, caracterizat prin: analiză elementală, calculată pentru  $C_{20}H_{24}Cl_2O_6$ : calc.(%): C: 55.69, H: 5.61, Cl:16,44; găsit (%): C: 55.41, H: 5.54, Cl: 16,58, spectrul IR (nujol): 3460-3370, 2930-2910, 2890-2870, 1720, 1620, 1590, 1645, 1280, 1240, 870, IR (ATR): 3384br m, 2918s, 2850m, 1720vs, 1705m, 1691m, 1623s, 1595s, 1582m, 1477m, 1434w, 1402m, 1328m, 1299m, 1272w, 1223s, 1196m, 1158m, 1061m, 1029s, 980m, 945w, 891w, 758w, 677w,  $^1H\text{-RMN-300MHz}(CDCl_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.23(t, 1H, H-5''), 8.2); 6.98(dd, 1H, H-4''), 1.9, 8.2); 6.90(m, 1H, H-2''); 6.91(dd, 1H, H-13, 7.1, 15.7); 6.79(dd, 1H, H-6''), 2.5, 8.2); 6.43(d, 1H, H-14, 15.7); 4.73(s, 2H, H-16); 4.26(q, 1H, H-11, 6.3); 4.19(q, 1H, H-9, 7.1); 4.04(t, 2H, H-3', 6.6); 3.62(t, 2H, H-1', 6.3); 2.48-2.36(m, 4H, H-8, H-12, 2H-7'); 2.30(br t, 2H, H-10, 7.1); 1.68-1.52(m, 2H, H-2', 6.3),  $^{13}C\text{-RMN-75MHz}(CDCl_3, \delta \text{ ppm})$ : 194.68(C-15), 171.62(C-6'), 158.48(1''); 148.33(CH-13); 135.10(C-3''); 130.56(C-5''); 126.90(CH, C-14); 122.09(CH, C-4''); 115.30(CH, C-2''); 113.18(CH, C-6''); 74.92(CH, C-11); 71.94(CH<sub>2</sub>, C-16); 64.91(CH<sub>2</sub>, C-3'); 62.56(CH<sub>2</sub>, C-1'); 59.57(CH, C-9); 56.34(CH, C-12); 50.15(CH, C-8); 44.13(CH<sub>2</sub>, C-10); 35.67(CH<sub>2</sub>, C-7'); 32.16(C-2').

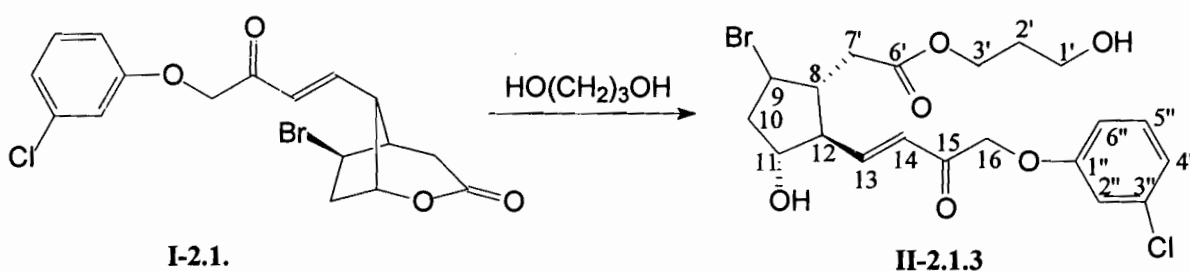
**Exemplul 6.** Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (±)-2- $\{[(1R,2R,3R,5R)-5\text{-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil}\}$ acetic



În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 389 mg (1 mM) (-)-exo-6-clor -3-exo-8-anti-4[-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 2.5 mL 1,3-propandiol și 190 mg TsOH.H<sub>2</sub>O în 4.5 mL THF anh., au rezultat după purificarea cromatografică (eluent: acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), 252 mg ester 3-hidroxiopropilic al acidului (-)-2- $\{[(1R,2R,3R,5R)-5\text{-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil}\}$ acetic, cu  $[\alpha]_D = -17.96^\circ(1\% \text{ în THF})$ , IR: 3366br s, 2958s, 2930s, 2875s, 1715s, 1624m, 1493w, 1455m, 1327vs, 1290m, 1227m, 1167s, 1125s, 1097m, 1044s, 980m, 876w, 790w, 697w,  $^1H\text{-RMN-300MHz}(CDCl_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.39(t, 1H, H-5''), 8.0); 7.24(dd, 1H, H-4''), 2.2, 8.0); 7.13(t, 1H, H-2''), 1.9); 7.06(dd, 1H, H-6''), 2.2, 8.0); 6.93(dd, 1H, H-13, 8.5, 15.7); 6.44(d, 1H, H-14, 15.7); 4.79(s,

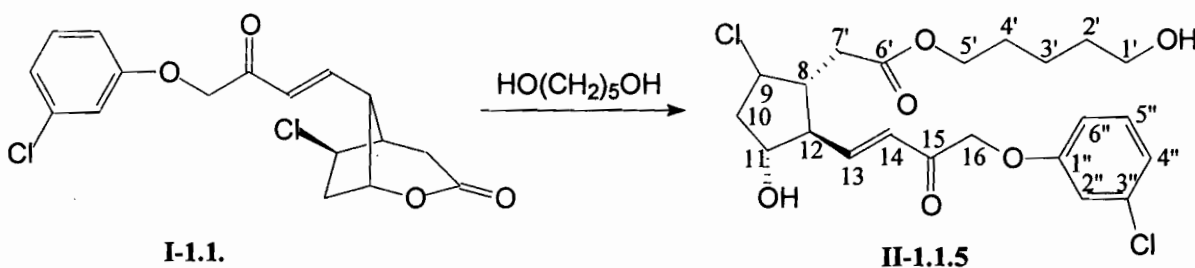
2H, H-16); 4.25(q, 1H, H-11, 6.3); 4.16(q, 1H, H-9, 7.1); 4.15(t, 2H, H-1' or 3', 6.3); 3.65(t, 2H, H-3' or 1', 6.6); 2.89(br s, 2H, OH); 2.59-2.38(m, 4H, H-8, 2H-7', H-12); 2.28(t, 2H, H-10, 7.1); 1.83(m, 2H, H-2', 6.0),  $^{13}\text{C}$ -RMN-75MHz( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 194.57(C-15), 171.88(C-6'), 157.93(1''); 148.40(CH-13); 132.07(q, C-3'',  $J=32.2\text{Hz}$ ); 130.33(C-5''); 126.85(CH, C-14); 123.85(d,  $\text{CF}_3$ ,  $J=271.55\text{Hz}$ ); 118.55(d, CH, C-4'',  $J=3.68\text{Hz}$ ); 118.13(CH, C-2''); 111.83(d, C-6'',  $J=3.46\text{Hz}$ ); 74.83(CH, C-11); 71.94( $\text{CH}_2$ , C-16); 61.95(C-3'); 59.60(CH, C-9); 59.00( $\text{CH}_2$ , C-1'); 56.31(CH, C-12); 50.14(CH, C-8); 44.12( $\text{CH}_2$ , C-10); 35.72( $\text{CH}_2$ , C-7'); 31.43( $\text{CH}_2$ , C-2').

**Exemplul 7.** Ester 3-hidroxiopropilic al acidului ( $\pm$ )-2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-brom-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic



În condițiile reacției precedente, pornind de la 2 g (5 mmoli) ( $\pm$ )-exo-6-brom -3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan s-au obținut, după purificarea cromatografică pe silicagel (eluent, benzen-acetat de etil, 7:2), 1,213 g (51%) produs pur, sub formă de ulei, cu un conținut de Br de 15,83% (teoretic 15,80%).

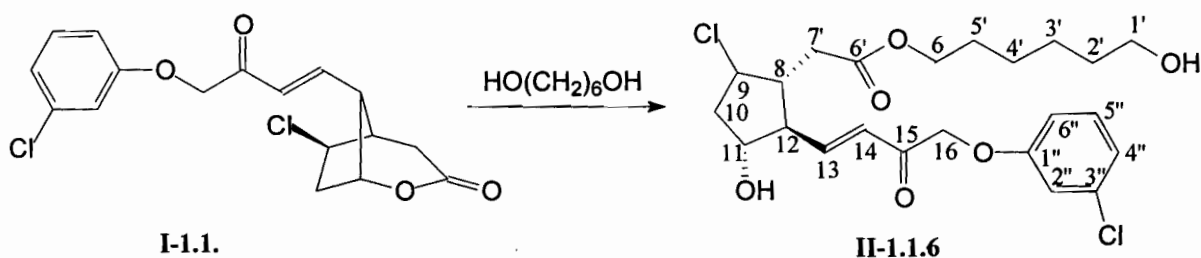
**Exemplul 8.** Ester 5-hidroxi-pentilic al acidului ( $\pm$ )-2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic



În condițiile prezentate în exemplul 1, din 1,42 g (4mM) ( $\pm$ )-exo-6-clor -3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 10 ml 1,5-pentandiol și 0,7 g

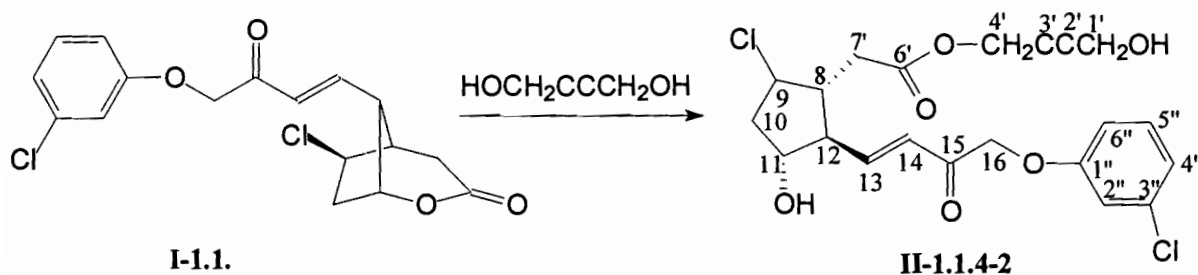
TsOH.H<sub>2</sub>O într-un amestec de 10 ml THF anh. și 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, au rezultat 2,5 g produs brut, iar prin cristalizare din eter etilic-heptan au rezultat 1,25 g ester 5-hidroxi-2-[[1-(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic, cu p.t.=63-65°C (recristalizat de două ori), ce a fost caracterizat prin: analiză elementală, calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: calc.(%): Cl: 15,44; găsit (%): Cl: 15,40, spectru IR (2% în CHCl<sub>3</sub>): 3030, 2920, 2910, 1715-1705, 1615, 1585, 1470, 1270, 1250.

**Exemplul 9.** ester 6-hidroxihexilic al acidului (±)-2-[[1-(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic



În condițiile prezentate în exemplul 1, din 1,42 g (4mM) (±)-exo-6-clor -3-exo-8-anti-4-[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, prin reacție cu 11,8 g 1,6-hexandiol și 0,76 g TsOH.H<sub>2</sub>O într-un amestec de 50 ml THF anh. și 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, au rezultat, după prelucrare similară și purificare cromatografică (eluent : acetat de etil-heptan, 1:1), 1,2g ester 6-hidroxihexilic al acidului (±)-2-[[1-(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic, sub formă de produs uleios, cu spectrul IR: 3450-3350, 2930, 2860, 1730, 1625, 1600, 1470, 1285, 870.

**Exemplul 10.** Ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului (±)-2-[[1-(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic

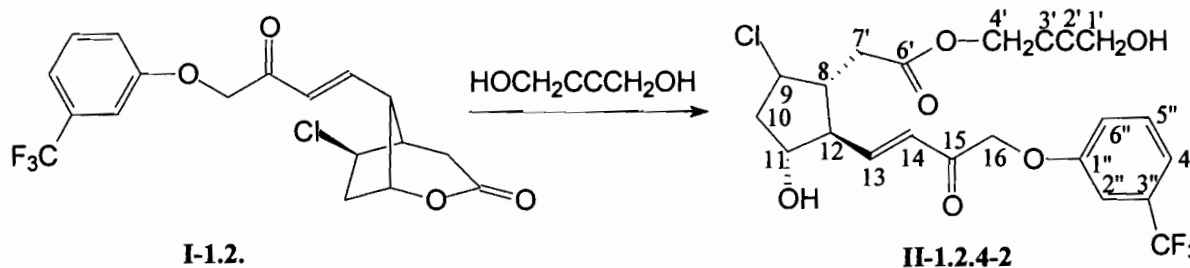


În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 353 mg (1 mM)  $(\pm)$ -exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 2.5 mL 1,4-(2-butin)-diol și 190 mg TsOH.H<sub>2</sub>O în 2.5 mL THF anh. și 4.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, au rezultat după purificarea cromatografică (eluent: acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), 200 mg ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului

$(\pm)$ -2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic, cu:

<sup>1</sup>H-RMN-300MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz): 7.15(t, 1H, H-5''), 8.2); 6.92(ddd, 1H, H-4''), 1.1, 1.9, 8.2); 6.85(t, 1H, H-2''), 1.9); 6.84(d, 1H, H-13, 15.7); 6.73(ddd, 1H, H-6''), 1.1, 2.5, 8.2); 6.41(d, 1H, H-14, 15.7); 4.70(s, 2H, H-16); 4.62(s, 2H, H-4'); 4.24(q, 1H, H-11, 6.3); 4.19(s, 2H, H-1'); 4.16(q, 1H, H-9, 7.4); 2.57(dd, 1H, H-7', 3.6, 14.6); 2.40(dt, 1H, H-7', 6.9, 14.8); 2.38-2.35(m, 2H, H-8, H-12); 2.25(dd, 2H, H-10, 6.4, 6.9), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 195.01(C-15), 170.80(C-6'), 158.46(1''); 148.09(CH-13); 135.19(C-3''); 130.61(C-5''); 127.41(CH, C-14); 122.20(CH, C-4''); 115.33(CH, C-6''); 113.23(CH, C-2''); 85.69(C-3'); 79.26(C-2'); 74.96(CH, C-11); 71.96(CH<sub>2</sub>, C-16); 59.26(CH, C-9); 56.27(CH, C-12); 52.50(C-4'); 50.88(C-1'); 50.28(CH, C-8); 44.04(CH<sub>2</sub>, C-10); 35.18(CH<sub>2</sub>, C-7').

**Exemplul 10.** Ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului  $(\pm)$ -2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic

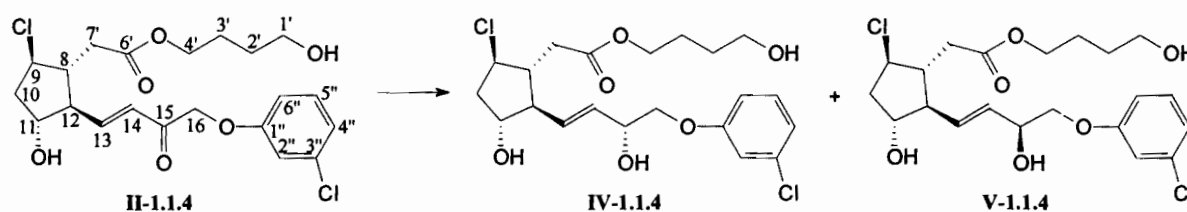


În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 353 mg (1 mM) (-)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 2.5 mL 1,4-(2-butin)-diol și 190 mg TsOH.H<sub>2</sub>O în 2.5 mL THF anh. și 4.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, au rezultat după purificarea cromatografică (eluent: acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), 1850 mg ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului (-)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic, sub forma de ulei, cu:  $[\alpha]_D = -14.27^\circ$  (1% în THF), IR (ulei în ATR): 3399br m, 2934w, 1735s, 1623m, 1595w, 1493w, 1453m, 1326vs, 1288m, 1226m, 1165s, 1122vs, 1064s, 1021s, 975m, 909m, 875w, 790w, 697m, 653m, <sup>1</sup>H-RMN-300MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz): 7.35(t, 1H, H-5''), 8.2); 7.19(m, 1H, H-4''); 7.08(m, 1H, H-2''); 7.01(dd, 1H, H-6''), 2.5, 8.2); 6.97(dd,

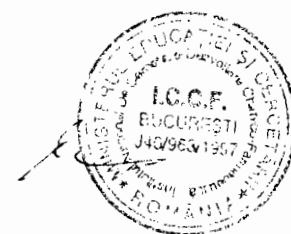


1H, H-13, 8.5, 15.7); 6.42(d, 1H, H-14, 15.7); 4.76(s, 2H, H-16); 4.61(s, 2H, H-4'); 4.24(q, 1H, H-11, 6.3); 4.18(t, 2H, H-1', 1.6 or 1.9); 4.18(q, 1H, H-9, 7.4); 2.71(br s, 2H, OH); 2.56(dd, 1H, H-7', 4.4, 14.8); 2.40(dt, 1H, H-7', 6.9, 14.8); 2.38-2.35(m, 2H, H-8, H-12); 2.25(br t, 2H, H-10, 7.0), <sup>13</sup>C-RMN-75MHZ(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 194.70(C-15), 170.83(C-6'), 157.89(1''); 148.22(CH-13); 132.12(d, C-3'', J=32.6Hz); 130.39(C-5''); 127.38(CH, C-14); 123.87(d, CF<sub>3</sub>, J=272.6Hz); 118.81(d, CH, C-4'', J=3.6Hz); 118.20(CH, C-6''); 111.80(d, J=3.6Hz, CH, C-2''); 85.65(C-3'); 79.23(C-2'); 74.93(CH, C-11); 71.90(CH<sub>2</sub>, C-16); 59.25(CH, C-9); 56.36(CH, C-12); 52.46(C-4'); 50.81(C-1'); 50.26(CH, C-8); 44.04(CH<sub>2</sub>, C-10); 35.16(CH<sub>2</sub>, C-7'),

**Exemplul 11.** Ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-{{[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-trans-butenil]ciclopentil}acetic



4,45 g (10 mmoli) Ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-{{[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil}acetic s-au dizolvat în 15 mL piridină, soluția obținută s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 5.5 mL trimetilclorsilan sub agitare, in mediu anh., si s-a continuat agitarea pînă cînd sililarea a fost completă. S-a diluat amestecul de reacție cu 80 mL eter etilic, iar soluția a fost turnată sub agitare energică peste 50 mL soluție 10% KHCO<sub>3</sub>. S-au separate fazele, faza organic a fost uscată (MgSO<sub>4</sub> anh.), filtrată și concentrată la sec. (Faza apoasă a fost extrasă cu 2x15 mL eter etilic, extractele fiind reunite cu fracția principală). Produsul brut a fost coevaporat cu toluene pentru îndepărtarea piridinei, apoi a fost dizolvat în 50 mL toluene anh. și 15 mL THF. Soluția s-a răcit la -78°C în atmosferă inertă, anhidră, apoi s-au picurat 82 mL soluție 0.25M de diizoborniloxiizopropoxid de aluminiu în toluen. S-a continuat agitarea pîna cînd la CSS nu se mai observa prezența compusului inițial. S-au adăugat apoi 25 mL sol. 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a agitat 1 h, s-a distilat la presiune redusă metanolul și THF-ul, s-au separat fazele, iar faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Extractele organice s-au uscat (MgSO<sub>4</sub> anh.), s-au concentrat la sec, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie multiplă pe coloana de silicagel (eluent: benzină de extracție pînă la eluarea izoborneolului, apoi benzen-acetonă, 4 : 1). S-au obținut 1,80 g compus epi, V-1.1.4 și 1,75 g produs IV-1.1.4 sub formă de ulei.





**V-1.1.4:**  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.20(t, 1H, H-5", 8.2); 6.95(dd, 1H, H-4", 2.2, 8.2); 6.91(t, 1H, H-2", 2.2); 6.80(dd, 1H, H-6", 2.2, 8.2); 5.74(dd, 1H, H-14, 7.7, 15.4); 5.67(dd, 1H, H-13, 5.5, 15.4); 4.50(dt, 1H, H-15, 3.9, 7.7); 4.17(t, 1H, H-11, 8.0); 4.14(t, 1H, H-9, 5.8); 4.12(t, 2H, H-4', 6.3); 3.96(dd, 2H, H-16, 3.9, 9.3); 3.87(dd, 1H, H-16, 7.7, 9.3); 3.66(t, 2H, H-1', 6.3); 2.57(dd, 1H, H-7', 5.5, 15.4); 2.46(dt, 1H, H-7', 6.6, 15.4); 2.27(br t, 2H, H-10, 8.0, 6.9), 2.32-2.16(m, 2H, H-8, H-12); 1.72(q, 2H, H-3', 6.3); 1.63(q, 2H, H-2', 6.3),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.13(C-6'), 159.26(1''); 135.06(C-3''); 133.04(CH-13); 131.31(CH, C-14); 130.50(C-5''); 121.60(CH, C-4''); 115.16(CH, C-6''); 113.26(CH, C-2''); 75.21(C-11); 71.94(C-16); 70.45(C-15); 64.73(C-4'); 62.35(C-1'); 59.71(CH, C-9); 56.56(CH, C-12); 50.37(CH, C-8); 35.69(CH<sub>2</sub>, C-7'), 29.16(C-2'); 25.19(C-3').

**IV-1.1.4:**  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.21(t, 1H, H-5", 8.2); 6.96(dd, 1H, H-4", 2.2, 8.2); 6.92(t, 1H, H-2", 2.2); 6.86(dd, 1H, H-6", 2.2, 8.2); 5.78(dd, 1H, H-14, 8.0, 15.4); 5.65(dd, 1H, H-13, 4.5, 15.4); 4.56(m, 1H, H-15); 4.21-4.08(m, 2H, H-9, H-11); 4.14(t, 2H, H-4', 6.3); 3.97(dd, 2H, H-16, 3.6, 9.6); 3.87(dd, 1H, H-16, 7.7, 9.6); 3.67(t, 2H, H-1', 6.3); 2.55(dd, 1H, H-7', 5.5, 15.4); 2.45(dt, 1H, H-7', 6.3, 15.4); 2.28(br t, 2H, H-10, 7.0), 2.36-2.16(m, 2H, H-8, H-12); 1.72(q, 2H, H-3', 6.3); 1.64(q, 2H, H-2', 6.3),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 171.91(C-6'), 159.45(1''); 135.07(C-3''); 133.27(CH-13); 131.12(CH, C-14); 130.50(C-5''); 121.63(CH, C-4''); 115.16(CH, C-6''); 113.26(CH, C-2''); 75.20(C-11); 71.96(C-16); 70.49(C-15); 64.67(C-4'); 62.43(C-1'); 59.70(CH, C-9); 56.68(CH, C-12); 50.58(CH, C-8); 35.75(CH<sub>2</sub>, C-7'), 29.18(C-2'); 25.20(C-3').

**Exemplul 12.** Ester 4-hidroxi-butilic al acidului ( $\pm$ )-2-[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic

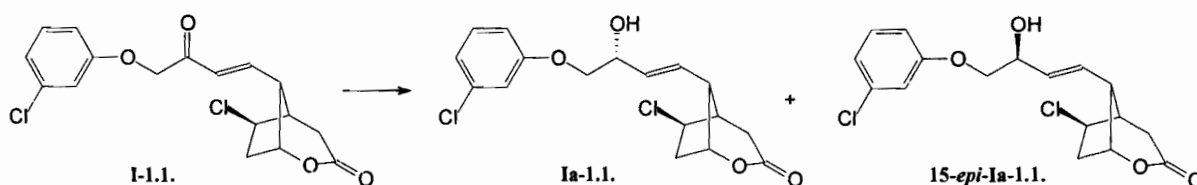
La o soluție de 222 mg (0.5 mM) ester 4-hidroxi-butilic al acidului ( $\pm$ )-2-[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic și 160 mg (0.43 mM)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  în 3 mL metanol, răcită la 0°C pe baie de gheață, s-au adăugat 25.8 mg (0.68 mM)  $\text{NaBH}_4$  și s-a agitat în continuare 1h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (toluene-acetat de etil, 1:1, eluat de două ori,  $R_{f \text{ initial}} = 0.30$ ,  $R_{f \text{ alcoolii}} = 0.18$ ). S-a diluat amestecul de reacție cu 2 mL apă și s-a extras cu 4x6 mL diclormetan. Soluțiile diclormetanice s-au spălat cu 2 mL saramură, s-au uscat ( $\text{MgSO}_4$  anh.), s-au filtrate și concentrate la sec, rezultând 215.2 mg amestec de alcooli alilici, în raport de ~1:1, ce au fost separați prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: acetat de etil-hexan, 5:1).



**Exemplul 13.** Ester 4-hidroxi-butilic al acidului  $(\pm)$ -2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic

La o soluție de 111 mg (0.25 mM) ester 4-hidroxi-butilic al acidului  $(\pm)$ -2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]ciclopentil]acetic în 2 mL tetrahidrofuran, s-au adăugat 3 mg Dowes 1x8, apoi, sub agitare magnetică, la temperatură camerei, s-au adăugat 9.5 mg (0.25 mM)  $\text{NaBH}_4$  și s-a agitat în continuare 90 min, monitorizând sfârșitul reacției ca la exemplul 12. Prin prelucrare similară s-au obținut 104.1 mg amestec de alcooli alilici, în raport de ~1:1, ce au fost separați prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: acetat de etil-hexan, 5:1).

**Exemplul 14.**  $(\pm)$ -exo-6-clor -3-exo-8-anti-4[-(3-clor-fenoxi)-3-hidroxi-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan

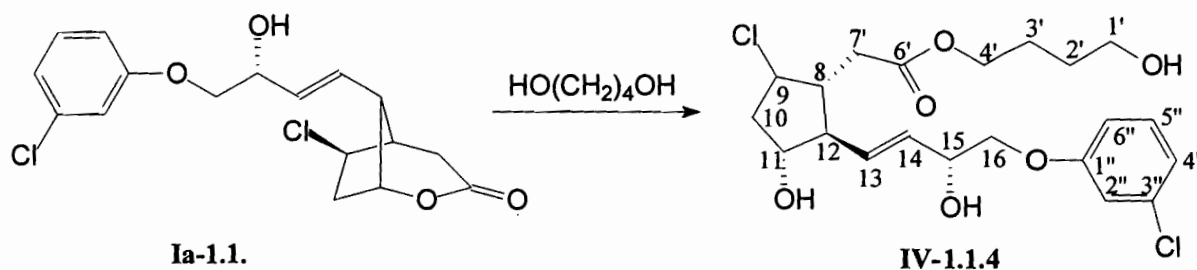


În condițiile de reacție prezentate în exemplul 11, din 353 mg (1 mM)  $(\pm)$ -exo-6-clor -3-exo-8-anti-4[-(3-clor-fenoxi)-3-oxo-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan au fost reduse la grupa cetonică, rezultând un amestec de alcooli epimeri la atomul de carbon C-15, care au fost separați similar prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel. Compusul **Ia-1.1.**, obținut pur sub formă de ulei (145 mg), a fost caracterizat prin:  $^1\text{H-RMN-400MHz(DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm, } J \text{ Hz)}$ : 7.33(t, 1H, H-5''), 8.2); 7.00(m, 1H, H-4''); 6.97(dd, 1H, H-2''), 0.8, 2.2); 6.92(dd, 1H, H-6''), 2.2, 8.2); 5.94(ddd, 1H, H-13, 1.1, 7.0, 15.7); 5.81(m, 1H, H-14, 15.7); 5.30(d, 1H, OH, 4.1); 4.74(m, 1H, H-1); 4.60(dd, 1H, H-6, 4.3, 8.0); 4.33(q, 1H, H-15, 5.3); 3.93(dd, 1H, H-16, 4.9, 10.0); 3.88(dd, 1H, H-16, 6.4, 10.0); 3.06(d, 1H, H-8, 7.0); 2.93(dd, 1H, H-4, 5.6, 18.7), 2.88(m, 1H, H-7, 7.6, 17.2); 2.70(dd, 1H, H-4, 1.6, 18.7); 2.59(m, 1H, H-5); 2.34(m, 1H, H-7, 17.2),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz(CDCl}_3, \delta \text{ ppm)}$ : 167.95(C-6'), 159.40(1''); 133.55(C-3''); 132.78(C-13); 130.69(CH, C-5''); 127.78(CH, C-14); 120.37(CH, C-4''); 114.53(C-2''); 113.51(C-6''); 83.58(C-1); 71.93(C-15); 68.84(C-9); 60.00(C-6); 48.95(C-5 sau 8); 47.16(C-8 sau 5); 43.80(C-7); 38.83(C-4).

Compusul **15-epi-Ia-1.1.** a fost obținut impurificat cu compusul **Ia-1.1.**, sub formă de ulei și a fost utilizat ca atare la reacția următoare.

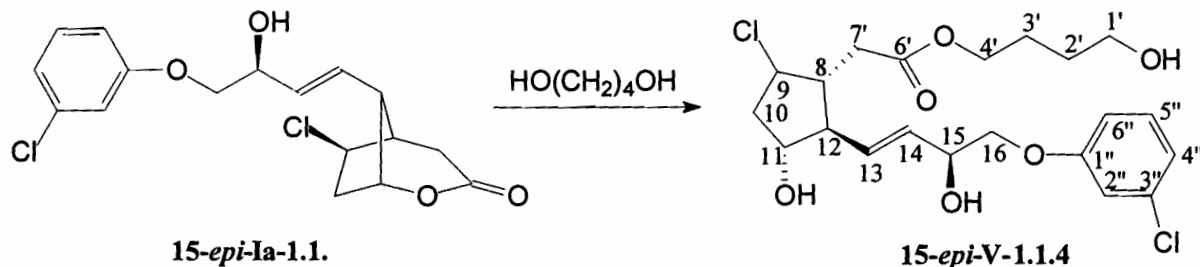


**Exemplul 15.** Ester 4-hidroxibutilic al acidului  $(\pm)$ -2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-exo-2-[4-(3-clorfenoxi)-3 $\alpha$ -hidroxi-1-trans-butenil]ciclopentil}acetic



178 mg (0.5 mM)  $(\pm)$ -exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3 $\alpha$ -hidroxi-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan au fost tratate, în condițiile de reacție prezentate la exemplul 1, cu 90 mg TsOH, 2.5 ml 1,4-butandiol în 2 ml THF anh., rezultând, după prelucrarea și purificarea similară, 165 mg compus prostaglandinic **IV-1.4.**, cu aceleași caracteristici cu ale produsului obținut în exemplul 11.

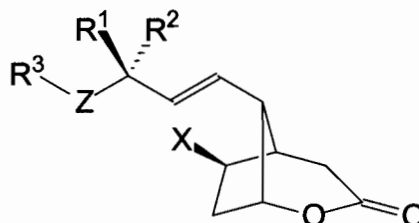
**Exemplul 16.** Ester 4-hidroxibutilic al acidului  $(\pm)$ -2-[[ $(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-exo-2-[4-(3-clorfenoxi)-3 $\alpha$ -hidroxi-1-trans-butenil]ciclopentil}acetic



267 mg (0.5 mM)  $(\pm)$ -exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3 $\beta$ -hidroxi-1-trans-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan în amestec cu 3 $\alpha$ -hidroxi-derivat au fost tratate, în condițiile de reacție prezentate la exemplul 1, cu 140 mg TsOH, 3.8 ml 1,4-butandiol în 3 ml THF anh., rezultând, după prelucrarea și purificarea similară, 165 mg compus prostaglandinic **15-epi-V-1.4.**, cu aceleași caracteristici cu ale produsului obținut în exemplul 11.

## Revendicări

### 1. Compuși prostaglandinici 9 $\beta$ -halogenați 15-hidroxi-alilici **Ia și Ib**:



**Ia și Ib**

în care:

- X este un halogen, ca de ex.: Cl, Br, F,

- Y este o grupare alchil saturată cu catenă normală sau ramificată, sau care conține în catenă una sau mai multe legături duble sau triple (sau legături duble și triple), cu 1 la 12 atomi de carbon; radicalul alchil poate conține în catenă un ciclu saturat cu 3-7 atomi de carbon, un ciclu aromatic nesubstituit sau substituit cu un halogen (Cl, F, Br sau I), o grupare hidroxil, o grupare alcooxil (cu o grupare alchil de 1 la 4 atomi de carbon), o grupare amino, o grupare amino substituită cu un radical alchil (cu 1 la 4 atomi de carbon), aril sau heteroaril, în pozițiile *o*, *m* sau *p*; radicalul alchil poate conține în catenă un radical biciclic sau policiclic, un ciclu saturat legat de un radical aromatic sau heteroaromatic, un radical aromatic biciclic sau policiclic,

- Z este o grupare metilen, o grupare CHX, o grupare CX<sub>2</sub> (în care X are semnificatia de mai sus), o grupare CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, o grupare CH=CH,

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> este oxigen, sau R<sup>1</sup> este H, iar R<sup>2</sup> este OH, sau R<sup>1</sup> este OH, iar R<sup>2</sup> este H, sau R<sup>1</sup> este H, iar R<sup>2</sup> este OR<sup>5</sup>, sau R<sup>1</sup> este OR<sup>5</sup>,

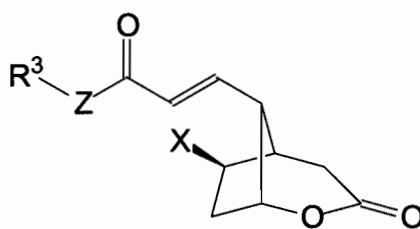
- R<sup>3</sup> este un *radical alchil* (ne)substituit, cu 1 la 10 atomi de carbon, un *radical aril nesubstituit*, sau *substituit* cu 1 la 3 atomi de halogen, 1 la 3 grupe alchil cu 1-4 atomi de carbon, o grupare fenil, cu o grupare hidroxil, o grupare alcooxi, carboxil, nitro, amino, clorometil, fluorometil, trifluorometil, un *radical ariloxi* nesubstituit sau substituit în poziția *o*, *m* sau *p* cu: halogen (Cl, F), trifluorometil, hidroxi, nitro, amino, alchil, un *radical cicloalchil*, cu 1 la 10 atomi de carbon, sau un *radical heterocyclic*, cu 5-6 atomi în heterociclu, cu unul sau mai multi atomi de oxigen, azot sau sulf în heterociclu,



*Signature*

$R^4$  este o grupare hidroxil, ester,  $COOR^6$  sau amidă (ne)substituită sau substituită  $CONHR^6$ , cu o grupare alchil cu 1 la 4 atomi de carbon, o grupare amino secundară sau terțiară,  $NHR^7$  sau  $NR^7R^8$ , în care  $R^7$  și  $R^8$  sunt identici sau diferiți și reprezintă o grupare alchil cu 1 la 12 atomi de carbon, normală sau ramificată, o grupare fenil, benzil, fenetil, naftil.

2. Procedeu de sinteză pentru obținerea compușilor 9 $\beta$ -halogenați **Ia** și **Ia**, din intermediarii cu formula generală **I**:

**I**

cu reactivi de reducere, cum ar fi borohidru $\bar{a}$  de sodiu în prezență de clorură de ceriu heptahidrat (reactivul Luche), borohidru $\bar{a}$  de sodiu în prezență de catalizator Dowex 1x8, diizoborniloxiizopropoxid de aluminiu, reactivul Yamamoto, reactivul Corey, diizopinocamfenilboran, la temperaturi cuprinse între  $-80^{\circ}C$  și temperatura camerei, temperaturi specifice fiecărui reactiv de reducere, reactivul Shibasaki, într-un solvent cum ar fi metanol (reactiv Luche), tetrahidrofuran anhidru, eter anhidru, toluen anhidru, diclorometan anhidru.

