



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00516

(22) Data de depozit: 14/08/2020

(41) Data publicării cererii:
30/03/2022 BOPI nr. 3/2022

(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;
• MIRON TEODOR CĂPROIU, ALEEA BĂIUȚ
NR.13, BL.A-34, SC.A, AP.12, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• DRĂGHICI CONSTANTIN, BD. TIMIȘOARA
NR. 49, BL. CC6, SC. A, ET.2, AP. 7,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) BETA - CETOFOSFONAȚI CU UN FRAGMENT
PENTALENOFURANIC FUNCȚIONALIZAT PENTRU
OBȚINEREA DE ANALOGI NOI PROSTAGLANDINICI

(57) Rezumat:

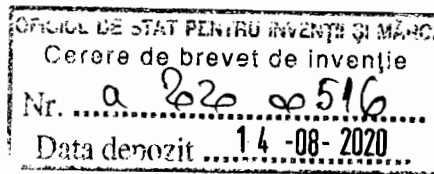
Invenția se referă la compuși intermediari beta-ceto-fosfonați care conțin un fragment pentalenofuranic funcționalizat, pentru obținerea de analogi prostaglandinici cu catena ω modificată și la un procedeu de obținere a acestora. Compușii, conform invenției, au formula 5, în

care X=H, I, Br, Cl, F, OH. Procedeu, conform invenției, constă în trei etape de sinteză, pornind de la alcooli pentalenofuranici.

Revendicări: 5

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





Invenția se referă la β -cetofosfonați noi ce conțin un fragment pentalenofuranic funcționalizat, pentru obținerea de analogi prostaglandinici cu catena omega modificată și la un procedeu de obținere a acestora.

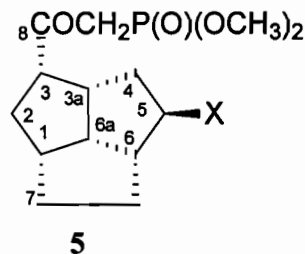
Se cunoaște că modificările efectuate în catena omega a moleculei prostaglandinice a condus la analogi noi prostaglandinici cu cele mai importante activități biologice utile. Catena omega este construită cel mai ușor printr-o reacție de olefinare *E*-stereoselectivă Horner-Emmons-Wardworth [L. Horner et al, *Ber.* **1958**, *91*, 61-63; W.S. Wadsworth, W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733] a unei aldehide cu un β -cetofosfonat, care conține elementele structurale dorite a fi regăsite în molecula analogului prostaglandinic specific. Variante de sinteză a acestor β -cetofosfonați utilizați pentru obținerea de analogi noi prostaglandinici sunt prezentate în literatură, dar cea mai utilizată este reacția metilfosfonatului de dimetil cu un ester [E.J.Corey, G.T.Kwiatkowski, *J.Amm.Chem.Soc.*, **1966**, *88*, 5654; J.S.Bindra, M.R.Johnson, *US 4,024,179/1977*, I.Kalder, V.Simonidesz, *WO 8807. 537/1988*, I.Szekely, et al, *WO 83/04021*].

În literatură nu este prezentată sinteza unui β -cetofosfonat, care să conțină în moleculă un fragment structural pentalenofuranic funcționalizat, utilizabil în sinteza de analogi prostaglandinici.

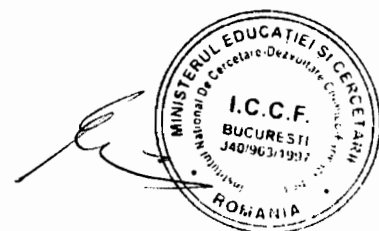
Problema tehnică a invenției este de a furniza intermediari cheie β -cetofosfonați cu structură pentalenofuranică, pentru obținerea de analogi prostaglandinici noi, iar soluția la această problemă este obținerea acestora, prin trei etape de sinteză, pornind de la alcoolii pentalenofuranici [C. Tănase et al. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 6852-6859].

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția se referă la β -cetofosfonați cu formula 5:



1

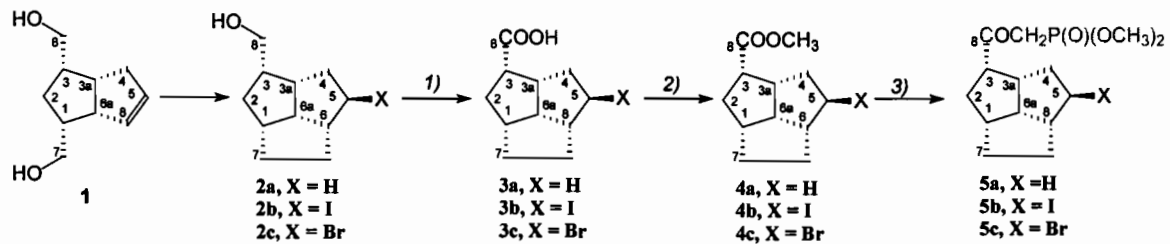


-în care:

X = H, I, Br Cl, F, OH.

Invenția se referă și la un procedeu de obținere a acestora.

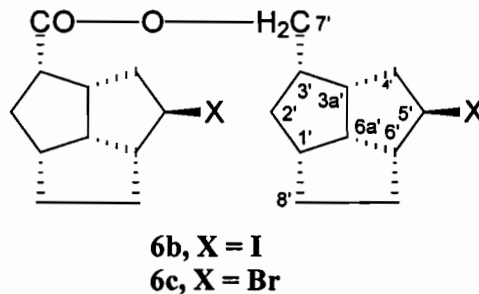
Intermediarii cheie β -cetofosfonați cu formula generală **5** se obțin, conform Schemei 1 de sinteză, pornind de la compușii pentalenofuranici **2** (a căror sinteza a fost prezentată anterior [C. Tăanase et al, Tetrahedron. **2015**, *71*, 6852-6859]):



Schema 1. Sinteza β -ceto-fosfonaților pentalenofuranici **5a-5c**.

și care cuprinde următoarele etape de sinteză:

1) Oxidarea alcoolului primar la acid carboxilic prin reacție cu un oxidant, precum reactiv Jones, într-un solvent ca acetonă, la temperaturi cuprinse între -20°C și 20°C . În reacție s-a format și un produs secundar de tip esteric între acidul nou format și alcoolul inițial:



2) Esterificarea grupei carboxil a compușilor **3** la grupa ester, prin reacție cu diazometan, cu metanol, etanol sau un alcool superior, în prezența unui catalizator acid organic sulfonic: benzenesulfonic, *p*-toluensulfonic, camforsulfonic, un acid sulfonic alchil-perfluorurat, o rășină sulfonică perfluorurată de tip "Nafion", o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă (sulfonică) în forma H^+ , etc., sau transformarea grupei carboxil în clorură acidă și reacția acesteia cu metanol, etanol.

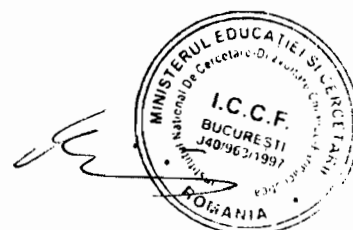
3) Reacția compușilor esterici cu formula generală **4** cu sarea de litiu a metilfosfonatului de dimetil, format prin reacția acestuia cu *n*-butillitiu, într-un solvent inert anhidru, ca de ex. THF, eter etilic, toluen, în atmosferă inertă anhidră (azot, argon), la temperaturi cuprinse între -20°C și -70°C, urmată de perfectarea reacției la aceeași temperatură, neutralizarea bazei cu un acid organic, ca de ex.: acid acetic glacial (de preferat), acid trifluoracetic, acid oxalic, sau o soluție diluată de acid anorganic: HCl, H₂SO₄, îndepărtarea solventului, prelucrarea și purificarea produsului brut, rezultând β-cetofosfonații cu formula **5**.

În continuare invenția va fi ilustrată prin următoarele exemple de realizare, care, pentru o persoană cu cunoștințe în domeniu, nu pot limita în nici un fel invenția la aceste exemple. Compușii intermediari și produșii finali sunt purificați prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel sau prin cristalizare, pentru compușii solizi. Numerarea atomilor este prezentată în Schema 1.

Compusul **2a** a fost obținut prin reacția de oximercurare-demercurare a diolului **I**, iar compușii **2b-2d** au fost obținuți prin reacția de halo-eterificare internă a diolului **I**, conform procedeele prezentate în literatură [C. Tănase et al, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 6852-6859].

Exemplul 1. Sinteza compusului **3a**.

La o soluție de compus **2a** (18,09 g, 0,1075 moli) în acetonă (500 mL). răcită la <-10 °C pe o solă de gheață-sare, se adaugă în picături reactiv Jones 2,4M (85 mL) în 1.5 h, sub agitare mecanică energetică, menținând temperatura amestecului de reacție sub 0 C. Agitarea se continuă 1 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (I, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0,1, R_f **2a** = 0,59; R_f **3a** = 0,76). Se adaugă 21 mL alcool isopropilic, se agită amestecul de reacție 30 min., sărurile formate se filtrează [sărurile se spală cu 300 mL acetonă, apoi se dizolvă în saramură și se extrag cu acetat de etil (2×150 mL)] și soluțiile acetone se concentrează sub presiune redusă. Concentratul se reia cu extractele de acetat de etil, soluția obținută se spală cu saramură (50 mL), se usucă (MgSO₄), se concentrează obținând o masă cristalizată (18.3 g) ce se recrystalizează din acetonă-hexan. Se obțin 10.53 g compus **3a** cu p.t. = 98.5-100.5°C, FT-IR: 3375-2350 (bandă largă, (ν_{OH}), 2951vs (ν_{CH2} asym.), 2868vs (ν_{CH2} sym.), 1687 (ν_{C=O}), 1460s, 1425



(δ_{CH_2}), 1355m, 1290s (vc-o-c), 1265s, 1211m, 1105m, 1075m (vc-oh), 1000m, 896m (vc-o-c), 801m (vc-o-c), 717m, 679m. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 4.09 (dd, 1H, H-6, 3.6, 6.3), 3.58 (d, 1H, H-7, 8.6), 3.35 (dd, 1H, H-7, 4.9, 8.6), 2.93 (dt, 1H, H-6a, 6.3, 9.1), 2.78 (dt, 1H, H-3a, 6.7, 12.8), 2.62 (m, 1H, H-3, 9.1), 2.55 (mdq, 1H, H-1, 5.0, 9.1), 1.91 (m, 1H, H-4, 6.3, 12.8), 1.81 (dd, 1H, H-2, 5.0, 12.5), 1.53 (dd, 1H, H-4, 10.2, 12.8), 1.46 (m, 1H, H-5), 1.41 (m, 1H, H-5), 1.36 (m, 1H, H-2, 12.5), $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 174.26 (COO), 84.60 (C-6), 72.70 (C-7), 54.25 (C-6a), 48.30 (C-3a), 46.11 (C-3), 43.59 (C-1), 33.03 (C-2), 32.67 (C-4), 25.74 (C-5).

Prin purificarea soluțiilor mume prin cromatografie rapidă sub presiune (CPS) pe o coloană de silicagel (eluent: benzen-acetat de etil, 2:1) se mai obțin 3,32 g (randament total 81,8%) de acid pur **3a** și se recuperează 2,48 g **2a** nereacționat.

Exemplul 2. Sinteza compusului **3b**.

Iodo-alcoolul **2b** (9,76 g, 33.18 mmoli) în acetonă (175 mL) a fost oxidat în aceleași condiții cu cele menționate la exemplul 1, cu reactiv Jones 2,4M (29 mL), monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, $R_f 2b = 0,48$; $R_f 3b = 0,63$). În reacție se formează și un produs secundar, cu $R_f = 0,75$). După adăugarea alcoolului isopropilic (10 mL) și prelucrarea ca la exemplul 1, concentratul s-a dizolvat în extractele cu acetat de etil, soluția rezultată s-a spălat cu saramură, s-a extras cu soluție 10% KHCO_3 , s-a uscat și s-a concentrat la sec. Au rezultat 2.8 g produs neutru **6b**, care a fost cristalizat din acetat de etil-hexan, rezultând 720 mg ce au fost analizate prin: FT-IR: 2933vs (ν_{CH_2} asym.), 2840vs (ν_{CH_2} sym.), 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1447m, 1338 (δ_{CH_2}), 1271s (vc-o-c), 1224m, 1152s, 1153s, 992s, 936m (vc-c), 908m (vc-o-c), 809m (vc-o-c), $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.59 (d, 1H, H-5, 4.9), 4.54 (d, 1H, H-5', 5.4), 4.43 (d, 2H, H-6, H-6', 4.5), 4.05 (dd, 1H, H-8, 6.7, 11.0), 3.94 (dd, 1H, H-8, 8.2, 11.0), 3.55 (dd, 2H, H-, 5.1, 8.9), 3.27 (m, 3H, H-), 2.97 (m, 1H, H-), 2.93 (dd, 1H, H-, 6.6, 13.0), 2.68 (m, 2H, H-, 4.8), 2.38 (m, 2H, H-), 2.21 (m, 1H, H-), 2.16-1.97 (m, 4H, H-), 1.88 (dd, 1H, H-, 7.3, 14.3), 1.74 (dt, 1H, H-, 10.1, 13.0), 1.17 (dt, 1H, H-2, 9.9, 12.9), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 174.80 (COO), 92.77, 92.44 (C-6, C-6'), 74.36, 74.21 (C-7, C-7'), 65.19 (C-8'), 53.49, 53.39 (C-6a, C-6a'), 47.67 (C-3), 56.09 (C-), 45.49 (C-3a), 46.11 (C-3),



43.93 (C-1), 42.40 (C-), 37.18 (C-4), 35.39 (C-), 34.67 (C-), 33.72 (C-2), 33.22, 32.79 (C-4, C-4').

Soluțiile alcaline de KHCO_3 au fost acidulate la pH 2 cu HCl 2N, precipitatul format a fost extras cu acetat de etil ($3 \times 75 \text{ mL}$), extractele au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate (Na_2SO_4), concentrate, iar produsul a fost cristalizat din acetat de etil-hexan, rezultând 8.5g (85.15 %) **3b** sub formă de prisme, p.t. = 166.0-169.0°C (dec), $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz): 4.45 (d, 1H, H-5, 4.4), 4.43 (d, 1H, H-6, 5.9), 3.68 (d, 1H, H-7, 8.7), 3.43 (dd, 1H, H-7, 5.1, 8.7), 3.21 (dt, 1H, H-6a, 5.9, 9.1), 3.02 (tt, 1H, H-3a, 7.4, 9.1), 2.91 (dt, 1H, H-3, 6.6, 12.6), 2.63 (dq, 1H, H-1, 5.1, 10.0), 2.07 (m, 1H, H-2), 1.96 (ddt, 1H, H-4, 4.4, 9.9, 14.7), 1.87 (dd, 1H, H-4, 7.4, 14.7), 1.50 (dt, 1H, H-2, 10.0, 12.8), $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 173.86 (COO), 92.01 (C-6), 73.57 (C-7), 52.99 (C-6a), 47.04 (C-3), 45.50 (C-3a), 42.87 (C-1), 36.89 (C-4), 33.48 (C-2), 32.92 (C-5).

Exemplul 3. Sinteza compusului **3c**.

Bromo-alcoolul **2c** (11.67 g, 47 mmoli), dizolvat în acetonă (250 mL) a fost oxidat în condițiile de reacție prezentate la exemplul 1: reactiv Jones 2,4 M (37 mL), alcool isopropilic (16 mL), CSS (II, (5:4:0.1, $R_{f2c} = 0,43$, $R_{f3c} = 0,57$. În reacție s-a format și un produs secundar de tip esteric între acidul nou format și alcoolul inițial, cu $R_{f6c} = 0,72$). Au rezultat 9.04 g (73.7%) acid **3c** cristalizat, p.t. = 159-160.0°C, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz): 12.06 (COOH), 4.49 (d, 1H, H-5, 4.1), 4.28 (d, 1H, H-6, 6.2), 3.67 (d, 1H, H-7, 8.7), 3.46 (dd, 1H, H-7, 5.1, 8.7), 3.22 (dt, 1H, H-6a, 6.2, 9.3), 3.01 (tt, 1H, H-3a, 7.3, 9.8), 2.90 (dt, 1H, H-3, 6.7, 12.6), 2.65 (dq, 1H, H-1, 4.9, 9.8), 2.06 (m, 1H, H-2), 1.99 (ddt, 1H, H-4, 4.1, 9.8, 14.8), 1.90 (dd, 1H, H-4, 7.4, 14.8), 1.50 (dt, 1H, H-2, 10.0, 12.6), $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 173.99 (COO), 90.19 (C-6), 73.59 (C-7), 56.52 (C-5), 52.95 (C-6a), 47.30 (C-3), 44.72 (C-3a), 42.90 (C-1), 35.55 (C-4), 33.15 (C-2).

Prin CPS a extractelor neutre în acetat de etil, au rezultat 1.20 g (5.5%) **6c** pur, mp 122.0-124.0 °C, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.46-4.37 (m, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 4.10-3.72 (m, 4H, 2H-7, 2H-7'), 3.62, 3.55 (m, 2H, H-8'), 3.35-3.15 (m, 2H, H-6a, H-6a'), 3.02-2.89 (m, 2H, H-3a, H-3a'), 2.80-2.65 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.39 (H-3), 2.23-1.65 (m, 8H, H-3', 2H-2, H-2', 2H-4, 2H-4'), 1.17 (dt, 1H, H-7', 9.9, 12.7), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 172.85 (COO), 90.93, 90.64 (C-6, C-6'), 74.36, 74.19 (C-7, C-7'), 65.15 (C-8'),



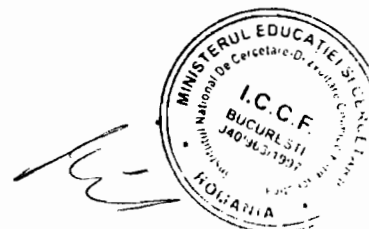
55.78, 55.45 (C-5, C-5'), 53.47, 53.35 (C-6a, C-6a'), 47.89, 45.30 (C-3, C-3'), 44.64, 43.92 (C-3a, C-4a'), 43.45, 42.64 (C-1, C-1'), 35.80, 34.38 (C-4, C-4'), 34.05, 33.46 (C-2, C-2').

Exemplul 4. Sinteza compusului 4a.

Compusul **3a** (5,26 g, 28,86 mmoli) s-a dizolvat în metanol (175 mL), s-a adăugat TsOH (200 mg) și soluția a fost agitată peste noapte la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (5:4:0.1, $R_{f3} = 0.55$, $R_{f4} = 0.67$). S-a neutralizat acidul cu KHCO_3 (0.5 g), soluția s-a agitat 30 min, metanolul s-a distilat la presiune redusă și reziduiul a fost reluat în apă (20 mL) și cloroform (150 mL). Fazele au fost separate, faza organică a fost spălată cu sol. sat NaHCO_3 (30 mL) (fazele apoase au fost extrase cu 30 mL cloroform), uscată (Na_2SO_4), concentrată la sec și produsul brut a fost purificat prin CPS (eluent: acetat de etil-hexani, 1:1). S-a obținut o fracție pură de ester **4a** (4,89 g, 86,4 %) sub formă de ulei, IR: 2909vs (ν_{CH_2} asim.), 2833vs (ν_{CH_2} sim.), 1713vs ($\nu_{\text{C=O}}$), 1492 (δ_{CH_2}), 1347m, 1256s, 982s, 882m, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.21 (dd, 1H, H-6, 3.4, 6.1), 3.73 (d, 1H, H-7, 8.9), 3.65 (s, 3H, CH_3), 3.50 (dd, 1H, H-7, 4.8, 8.9), 2.79 (dt, 1H, H-6a, 6.3, 9.3), 2.85 (dt, 1H, H-3a, 6.6, 12.8), 2.72 (m, 1H, H-3), 2.61 (ddt, 1H, H-1, 4.8, 10.0, 12.9), 2.07 (m, 1H, H-2, 6.9, 12.9), 2.61-1.43 (m, 3H, H-4, 2H-5), 2.01 (m, 1H, H-4), 1.78 (dt, 1H, H-2, 10.2, 12.9), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 173.79 (COO), 85.42 (C-6), 73.39 (C-7), 54.65 (C-6a), 51.25 (CH_3O), 48.79 (C-3), 46.69 (C-3a), 44.20 (C-1), 33.57 (C-4), 32.77 (C-2), 26.07 (C-5).

Exemplul 5. Sinteza compusului 4b.

Iodo-acidul **3b** (5,06 g, 16,4 mmoli) a fost esterificat cu metanol (175 mL) în prezență de TsOH (200 mg) catalizator, ca la exemplul 5. CSS (5:4:0.1, $R_{f3b} = 0.48$, $R_{f4b} = 0.63$). Prin prelucrarea amestecului de reacție, ca la exemplul 5, au rezultat 4,88 g (92,4 %) ester pur **4b** sub formă de ace lungi, $pt = 69.5-70.5$ °C, IR: 2997, 2972s, 2945vs (ν_{CH_2} asim.), 2847vs (ν_{CH_2} sim.), 1736vs ($\nu_{\text{C=O}}$), 1461s, 1434s (δ_{CH_2}), 1377s, 1353m, 1295s, 1271m, 1238m, 1171s, 1070m, 951s, 914s ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 810s ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 797s, 737m, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.55 (d, 1H, H-6, 5.8), 4.42 (d, 1H, H-5, 5.7), 3.80 (d, 1H, H-7, 8.9), 3.66 (s, 3H, CH_3O), 3.54 (dd, 1H, H-7, 5.0, 8.9), 3.30 (dt, 1H, H-6a, 5.8, 8.8), 3.21



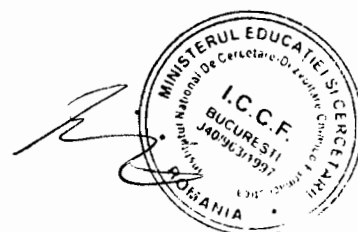
(m, dt, 1H, H-3a, 6.8, 9.5), 2.95 (dt, 1H, H-3, 6.6, 12.8), 2.68 (ddt, 1H, H-1, 5.0, 8.5, 9.9), 2.20 (m, dt, 1H, H-2, 6.7, 13.0), 2.09 (ddt, 1H, H-4, 4.7, 9.9, 14.8), 1.99 (dd, 1H, H-4, 9.3, 14.8), 1.76 (dt, 1H, H-2, 10.0, 13.0), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 173.42 (COO), 92.80 (C-6), 74.21 (C-7), 53.36 (C-6a), 51.60 (CH_3O), 47.48 (C-3), 46.09 (C-3a), 43.35 (C-1), 37.07 (C-4), 33.80 (C-2), 32.89 (C-5).

Exemplul 6. Sinteza compusului 4c.

Bromo-acidul 3c (5,41 g, 20,7 mmoli) a fost esterificat în condițiile de reacție menționate la exemplul 5: metanol (125 mL), TsOH (150 mg), 3 zile, KHCO_3 (400 mg), CSS (5:4:0.1, R_f 3c = 0,57, R_f 4c = 0,75). Produsul brut a fost purificat prin CPS (eluent, acetat de etil-hexani, 1:2) și cristalizat din acetat de etil-hexan, rezultând 4,61 g (81,0 %) de iodoester pur 4c, $p_t = 57.5\text{-}58.0$ °C, ^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.41-4.39 (m, 2H, H-5, H-6), 3.78 (d, 1H, H-7, 9.0), 3.66 (s, 3H, CH_3O), 3.50 (dd, 1H, H-7, 5.0, 9.0), 3.29 (dt, 1H, H-6a, 6.0, 8.7), 3.19 (m, 1H, H-3a), 2.94 (dt, 1H, H-3, 6.6, 12.9), 2.69 (ddt, 1H, H-1, 5.0, 8.5, 9.8), 2.19 (m, 1H, H-2), 2.15 (ddt, 1H, H-4, 4.4, 9.9, 14.1), 2.01 (dd, 1H, H-4, 9.3, 14.1), 1.75 (dt, 1H, H-2, 10.0, 13.0), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 173.32 (COO), 91.01 (C-6), 74.19 (C-7), 55.49 (C-5), 53.36 (C-6a), 51.47 (CH_3O), 47.77 (C-3), 45.32 (C-3a), 43.49 (C-1), 35.73 (C-4), 33.54 (C-2).

Exemplul 7. Sinteza β -cetofosfonatului 5a.

La o soluție de metanfosfonat de dimetil 93,6 % (7,42 g 100%, 56 mmoli) în tetrahidrofuran (THF) anh. (60 mL), răcită la < -70 °C la ULTRA-KRYOMAT Lauda în atmosferă inertă anhidră (Ar), s-a adăugat în picături o soluție de *n*-butillitium 1.5 M (39 mL) în hexan sub agitare mecanică, menținând temperatura amestecului de reacție sub -65 °C. S-a agitat 30 min. și s-a picurat o soluție de ester 4a (4,21g, 21,45 mmoli) în THF (25 mL), monitorizând evoluția reacției prin CSS (5:4:0.1, R_f 4a = 0,67, R_f 5a = 0,16). S-a adăugat acid acetic (3.7 mL) pentru neutralizarea bazei, s-a agitat 15 min și amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduiul a fost reluat cu apă (70 mL) și cloroform (100 mL), fazele au fost separate (faza apoasă a fost extrasă cu 2×100 mL cloroform), faza cloroformică a fost spălată cu saramură (70 mL), uscată (Na_2SO_4) și concentrată la sec. Produsul brut (11.7 g) a fost purificat prin CPS (eluent: acetat de etil-hexani, 1:1), rezultând 4,10 g (88,0%) de β -ceto-fosfonat 5a, sub formă de



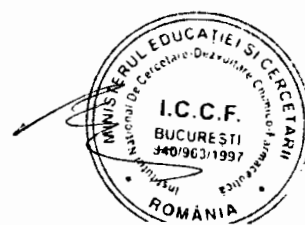
ulei, ^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.21 (dd, 1H, H-6, 3.7, 6.3), 3.80 (d, 3H, CH_3OP , 11.3), 3.79 (d, 3H, CH_3OP , 11.3), 3.73 (d, 1H, H-7, 9.0), 3.51 (dd, 1H, H-7, 4.9, 9.0), 3.26 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.7$, $J_{\text{vic}} = 14.0$), 3.258 (dt, 1H, H-3, 6.7, 12.4), 3.05 (dt, 1H, H-6a, 6.4, 9.3), 3.01 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.7$, $J_{\text{vic}} = 14.0$), 2.79 (m, dt, 1H, H-3a, 4.9, 10.2), 2.65 (ddt, 1H, H-1, 4.8, 8.5, 12.6), 1.99 (m, 2H, H-2, H-4), 1.79 (dt, 1H, H-2, 10.2, 12.6), 1.50 (m, 1H, H-4), 1.45 (m, 1H, H-5), 1.38 (dt, 1H, H-5, 3.7, 6.3), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 201.58 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.2$), 85.02 (C-6), 73.42 (C-7), 57.79 (C-3), 55.04 (C-6a), 53.22 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.7$), 53.02 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.7$), 46.44 (C-3a), 44.01 (C-1), 40.50 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 129.4$), 37.72 (C-4), 31.50 (C-2), 25.68 (C-5).

Exemplul 8. Sinteza β -cetofosfonatului 5b.

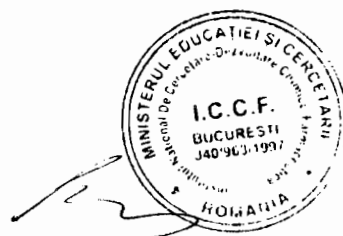
Iodo β -ceto-fosfonatul **5b** a fost sintetizat în condițiile de reacție menționate în Exemplul 9: metanfosfonat de dimetil 93,6% (4,66 g 100 %, 37,6 mmoli) în THF anh. (35 mL), *n*-butillitium 1,5 M (24,5 mL) în hexan, iodo-ester **4b** (4,64 g, 14,4 mmoli) în THF anh. (20 mL), acid acetic (2,5 mL), CSS (5:4:0.1, R_f **4b** = 0,77, R_f **5b** = 0,18). Produsul brut a fost cristalizat din acetat de etil-hexan, rezultând 4,69 g (78,6 %) β -ceto-fosfonat pur **5b**, sub formă de bile albe, $p_t = 70.5$ - 72.5 °C, ^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.53 (d, 1H, H-6, 5.7), 4.40 (d, 1H, H-5, 4.7), 3.80 (d, 3H, CH_3OP , 11.2), 3.79 (d, 3H, CH_3OP , 11.2), 3.79 (in the signal of CH_3OP , 1H, H-7), 3.54 (dd, 1H, H-7, 5.0, 8.9), 3.36 (m, 1H, H-6a), 3.33 (m, 1H, H-3a), 3.30 (m, 1H, H-3), 3.22 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.9$, $J_{\text{vic}} = 13.7$), 3.01 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.9$, $J_{\text{vic}} = 13.7$), 2.70 (dq, 1H, H-1, 5.0, 9.3), 2.11 (dd, 1H, H-2, 6.1, 12.8), 1.98 (ddd, 1H, H-4, 4.7, 9.8, 14.8), 1.88 (dd, 1H, H-4, 7.2, 14.8), 1.78 (dt, 1H, H-2, 10.0, 12.8), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 201.19 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.2$), 92.39 (C-6), 74.16 (C-7), 56.29 (C-6a), 53.72 (C-3), 53.23 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.5$), 53.02 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.5$), 45.87 (C-3a), 43.29 (C-1), 40.93 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.5$), 36.62 (C-4), 32.72 (C-2 or C-4), 32.69 (C-4 or C-2, (C-5).

Exemplul 9. Sinteza β -cetofosfonatului 5c.

Bromo β -ceto-fosfonatul **5c** a fost sintetizat în condițiile de reacție menționate în Exemplul 9: metanfosfonat de dimetil 93,6% (5.03 g 100 %, 40,5 mmoli) în THF anh. (50 mL), *n*-butillitium 1,5 M (27 mL) în hexan, iodo-ester **4c** (4,46 g, 16,2 mmoli) în THF anh. (25 mL), acid acetic (3 mL), (5:4:0.1, R_f **4c** = 0,75, R_f **5c** = 0,21). Produsul brut a fost

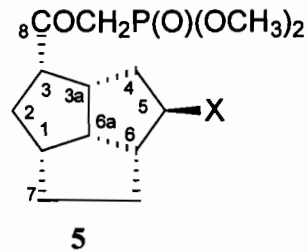


cristalizat din acetat de etil-hexan, rezultând 4,96 g (83,3 %) β -ceto-fosfonat **5c** pur, sub formă de ace pufoase, pt = 75.5-77.0 °C, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.40-4.37 (m, 2H, H-6, H-5), 3.80 (d, 3H, CH_3OP , 11.3), 3.79 (d, 3H, CH_3OP , 11.3), 3.75 (m, 1H, H-7), 3.56 (dd, 1H, H-7, 5.1, 8.9), 3.36-3.31 (m, 2H, H-6a, H-3a), 3.30 (m, 1H, H-3), 3.22 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.9$, $J_{\text{vic}} = 13.7$), 3.02 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.9$, $J_{\text{vic}} = 13.7$), 2.72 (dq, 1H, H-1, 5.0, 9.5), 2.07 (m, 1H, H-2), 1.98 (ddd, 1H, H-4, 4.3, 9.8, 14.7), 1.90 (dd, 1H, H-4, 7.3, 14.7), 1.77 (dt, 1H, H-2, 10.0, 12.7), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 201.18 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.0$), 90.57 (C-6), 74.16 (C-7), 56.54 (C-6a), 55.43 (C-5), 53.69 (C-3), 53.20 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.4$), 52.99 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.4$), 45.05 (C-3a), 43.30 (C-1), 40.90 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.2$), 36.62 (C-4), 35.23 (C-2 or C-4), 32.37 (C-4 or C-2).



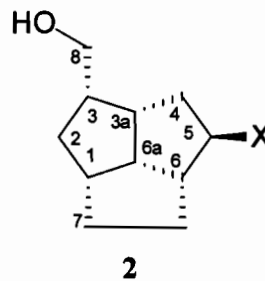
Revendicari: 2

REVEDICĂRI

1. β -Cetofosfonați cu formula generală **5**:

-în care:

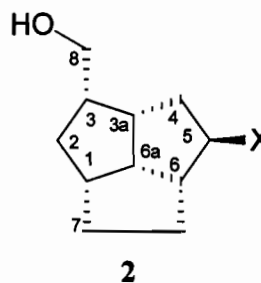
X = H, I, Br Cl, F, OH.

4. Procedeu de obținere a β -cetofosfonaților **5** pornind de la compușii pentalenofuranici **2**:

-în care:

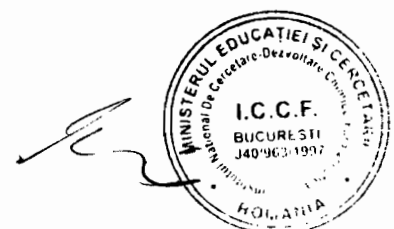
X = semnificația de la revendicarea 1.

și care cuprinde următoarele etape de sinteză:

1) Oxidarea alcoolului primar al compușilor **2**:

-în care:

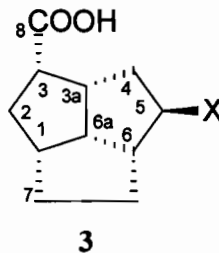
1



X = semnificația de la revendicarea 1.

la acid carboxilic, prin reacție cu un oxidant, precum reactiv Jones, într-un solvent ca acetona, la temperaturi cuprinse între -20°C și 20°C ,

2) Esterificarea grupei carboxil a compușilor 3:

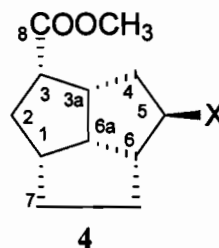


-în care:

X = semnificația de la revendicarea 1.

la grupa ester, prin reacție cu diazometan, cu metanol, etanol sau un alcool superior, în prezența unui catalizator acid organic sulfonic: benzenesulfonic, *p*-toluensulfonic, camforsulfonic, un acid sulfonic alchil-perfluorurat, o rășină sulfonică perfluorurată de tip "Nafion", o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă (sulfonică) în forma H^+ , etc., sau transformarea grupei carboxil în clorură acidă și reacția acesteia cu metanol, etanol.

3) Reacția compușilor esterici cu formula generală 4:



-în care:

X = semnificația de la revendicarea 1.

cu sarea de litiu a metilfosfonatului de dimetil, format prin reacția acestuia cu *n*-butillitiu, într-un solvent inert anhidru, ca de ex. THF, eter etilic, toluen, în atmosferă inertă anhidră (azot, argon), la temperaturi cuprinse între -20°C și -70°C , urmată de perfectarea reacției la aceeași temperatură, neutralizarea bazei cu un acid organic, ca

de ex.: acid acetic glacial (de preferat), acid trifluoracetic, acid oxalic, sau o soluție diluată de acid anorganic: HCl, H₂SO₄, îndepărtarea solventului, prelucrarea și purificarea produsului brut, rezultând β -cetofosfonații cu formula 5.

