



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00517

(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 HEXAHIDRO -
ȘI OCTAHIDROPENTALENIC FUNCȚIONALIZAT, PENTRU
OBȚINEREA DE ANALOGI NOI PROSTAGLANDINICI

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși intermediari beta-ceto-fosfonați care conțin un fragment hexahidro- și octahidropentalenic funcționalizat, pentru obținerea de analogi prostaglandinici cu catena ω modificată. Compușii, conform invenției, au formula generală I, în care $n=0$ sau 1, $X=CH_2OPg$, $COCH_2P(O)(OCH_3)_2$, $COOH$,

$COOR^1$, în care R^1 este un radical alchil liniar sau ramificat sau o grupare fenil (ne)substituită, linia întreruptă semnifică o legătură simplă sau dublă.

Revendicări: 5



Invenția se referă la β -cetofosfonați noi ce conțin un fragment hexahidro- și octahidrodropentalenic funcționalizat, pentru obținerea de analogi prostaglandinici cu catena omega modificată.

Se cunoaște că modificările efectuate în catena omega a moleculei prostaglandinice a condus la analogi noi prostaglandinici cu cele mai importante activități biologice utile: controlul fertilității animalelor de fermă, reducerea presiunii intraoculare, utilă în tratamentul glaucomului și a afecțiunilor asociate, anti-trombotice, anti-ulcer, etc.

În varianta Corey de sinteză a prostaglandinelor și a analogilor structurali, catena omega este construită 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. Acest intermediar cheie (β -cetofosfonat) conține elementele structurale ale catenei omega, caracteristice noului analog prostaglandinic. Pentru obținerea β -cetofosfonaților sunt utilizate mai multe variante de sinteză, dintre care cele mai utilizate sunt:

-reacția metanfosfonatului 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*].

-reacția metanfosfonatului de dimetil cu o clorură acidă [P.Savignac, F.Matey, *Tetrahedron Lett*, 1976, 33, 2829; P.Savignac, F.Matey, *Tetrahedron*, 1977, 649; T.Durand, P.Savignac, J.P.Girard, R.Escale, J.C.Rossi, *Tetrahedron Lett*, 1990, 31(29), 4131].

-reacția metanfosfonatului de dimetil cu o anhidridă [L. Delmarche, P. Mosset, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 5453], în care se formează un fosfonat și un acid corespunzător. Pentru o anhidridă internă, este de așteptat să se obțină un β -cetofosfonat ce conține în moleculă și o grupă carboxil.

-reacția metanfosfonatului de dimetil cu o aldehydă, urmată de oxidarea hidroxifosfonatului la β -cetofosfonat [S-Y.Lui, M-D.Shen, X-R.Wu, *Chinese J of Pharmaceuticals*, 1990, 21(1), 28].

-reacția 2-oxo-propanfosfonatului de dimetil cu o halogenură de alchil [P.A.Grieco, C.S.Pogonowski, *J.Amm.Chem.Soc.*, 1973, 95, 3071, I.Szekely, et al., *WO 83/04021*].

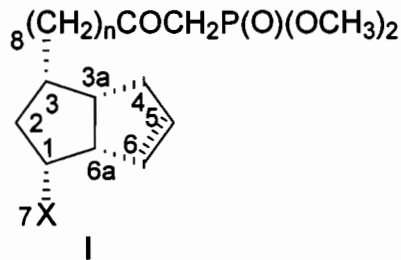


În literatură nu este prezentată sinteza unui β -cetofosfonat, care să conțină în moleculă un fragment structural hexahidropentalenic sau octahidropentalenic, utilizabil în sinteza de analogi prostaglandinici.

Problema tehnică a invenției este de a furniza intermediari cheie β -cetofosfonați, pentru obținerea de analogi prostaglandinici noi, iar soluția la această problemă este sinteza acestora din intermediari hexahidropentalenici 1,3 dioli sau anhidride 1,3 hexahidro- sau octahidropentalenici.

DESCRIEREA INVENTIEI

Invenția se referă la β -cetofosfonați cu formula I:



-în care:

$n = 0$ sau 1

$X = \text{COOH}, \text{COOR}^1,$

în care:

R^1 este un radical alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon

R^1 este o grupă (ne)substituită fenil, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, cu grupa fenil (ne)substituită

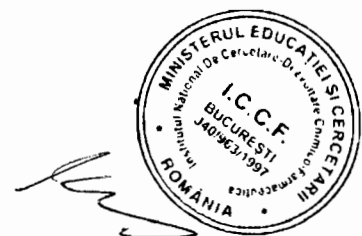
$X = \text{CH}_2\text{OPg}$

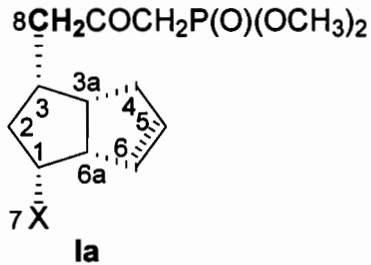
în care Pg este H, o grupă protectoare eterică: THP, 4-metoxitetrahidro-2H-piran 4-oxi-, tetrahidrofuran 2-oxi-, benzil, etoxietil, etoxi-*i*-butil, etoxialchil cu 3 la 10 atomi de carbon, grupa MOM, tritol (ne)substituit sau substituit la unul sau mai multe inele fenil, sau silil-eterică: *terț*-butil-dimetilsilil, *terț*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil.

$X = \text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$

-linia intreruptă semnifică o legătură simplă sau dublă

Într-o variantă preferată, intermediarii cheie β -cetofosfonați au formula generală la:

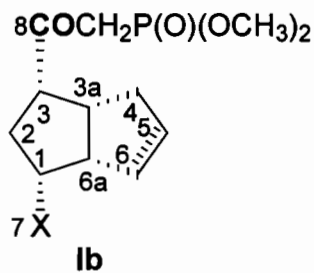




în care:

X = COOH, COOCH₃, COOR¹, CH₂OPg, iar R¹, Pg și linia intrerupă au semnificația menționată la structura I.

Într-o altă variantă preferată, intermediarii cheie β-cetofosonați au formula generală Ib:

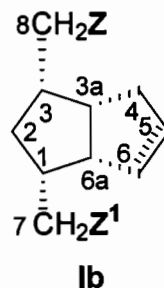


în care:

X = COOH, COOCH₃, COOR¹, CH₂OPg, iar R¹ și Pg au semnificația menționată la structura I, sau X = COCH₂P(O)(OCH₃)₂.

Invenția se referă și la procedee de obținere a acestora.

Intermediarii cheie β-cetofosonați cu formula generală Ia se obțin, conform Schemei de sinteză 1, pornind de la compușii hexahidropentalenici IIa (a căror sinteză a fost prezentată anterior [C. Tănase et al, Rev Roum. Chim. 2008, 53(3), 195]):



în care:

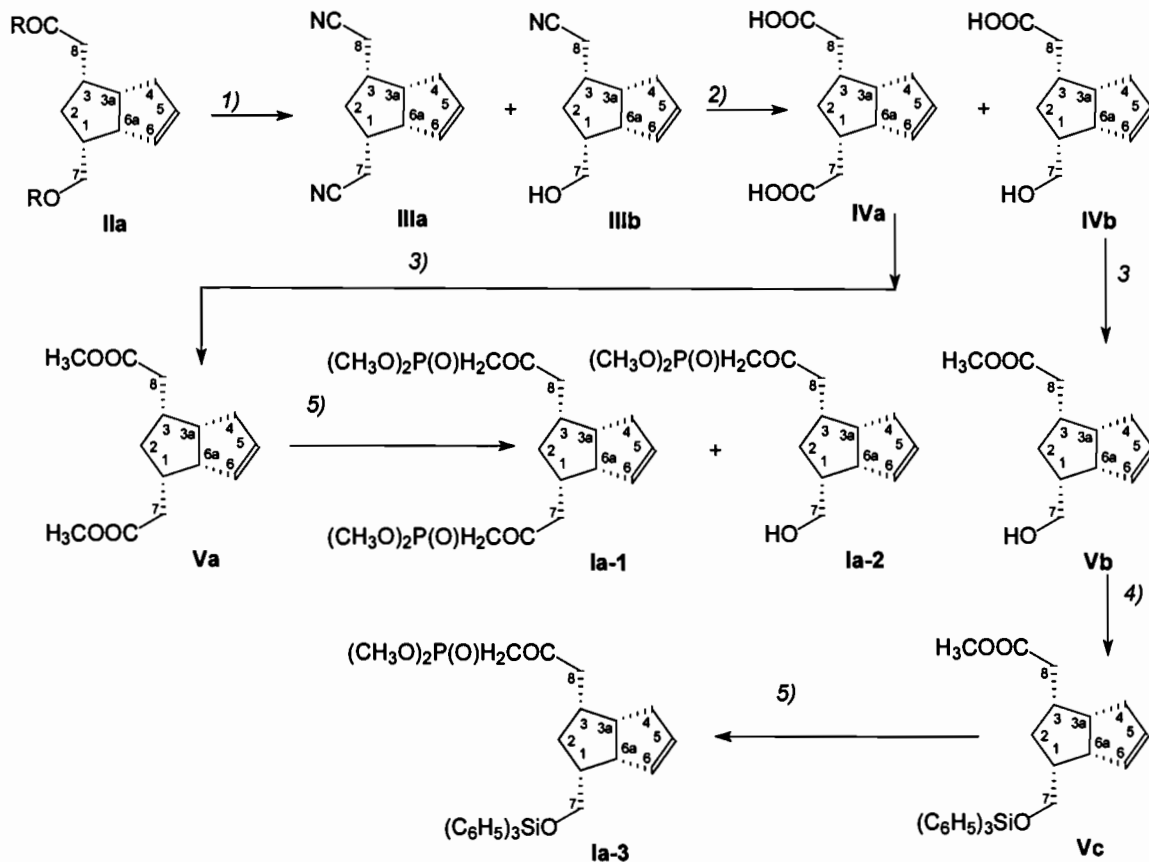
Z = Z¹ = Br, Cl, I, OMs, OTs sau

Z = Br, Cl, I, OMs, OTs, Z¹ este OPg, în care Pg are semnificația menționată la structura I,

sau de la compușii octahidropentalenici corespunzători (IIa cu legătură simplă între atomii de carbon C₅-C₆)

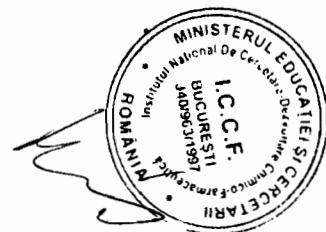
și care cuprinde următoarele etape de sinteză:

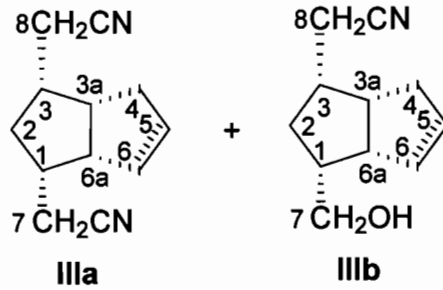
a) substituția grupei Z cu o grupă cian prin reacția cu o cianură de sodiu, potasiu sau cianură de tetraalchilamoniu sau hexaalchilfosfoniu, în prezența sau absența unui catalizator de tip eter-coroană sau o halogenură de tetraalchilamoniu, într-un solvent ca acetonitril, DMF, DMSO, THF, dioxan, acetonă, metiletilcetonă, sub agitare energetică, la temperaturi cuprinse între 60°C și 120°C, pentru un timp determinat prin cromatografie pe strat subțire (CSS) pe silicagel, cu formarea compușilor IIIa și IIIb, în funcție de raportul de reactiv cianură/IIa:



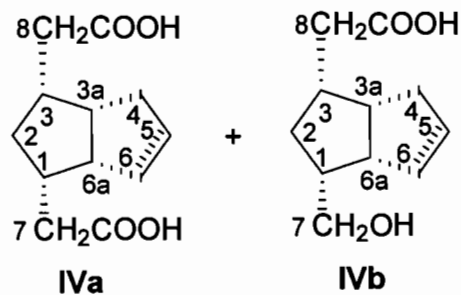
Schema 1. Sinteza β-cetofosfonaților Ia-1, Ia-2 și Ia-3 pornind de la diolul protejat IIa.

4

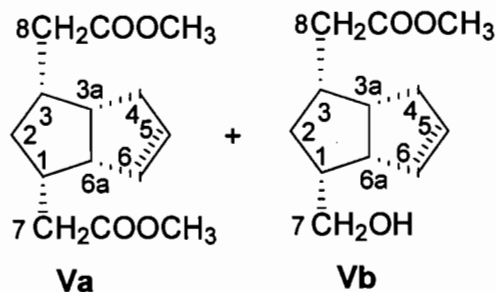




b) hidroliza grupei cian a compușilor IIIa și IIIb la grupa carboxil, prin reacția cu un hidroxid alcalin în soluție apoasă, ca de ex. LiOH, NaOH, KOH, într-un solvent ca metanol, etanol, i-propanol, THF, dioxan, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 100°C, cu formarea compușilor IVa și IVb:



c) esterificarea grupei carboxil a compușilor IVa și IVb 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 sau un alcool superior linear sau ramificat, cu 3 la 18 atomi de carbon, cu formarea esterilor Va și Vb:

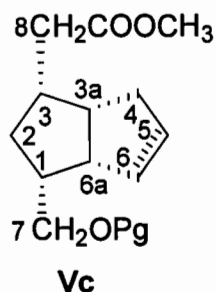


d) protejarea grupei hidroxil a compusului **Vb** se realizează *prin eterificare*, într-un solvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, diclorețan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*terț*-butileter, dimetoxietan, de preferat diclormetan, 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 30°C.

Sililarea grupei de alcool primar a compusului **Vb** 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 trialkil-, 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, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între -20°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C.

Eterificarea grupei de alcool primar a compusului **Vb** cu o *grupă 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 cosolvent inert, cu clorura de tritil corespunzătoare, fără sau de preferat cu DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C.

cu formarea compușilor **Vc**:



în care:

6

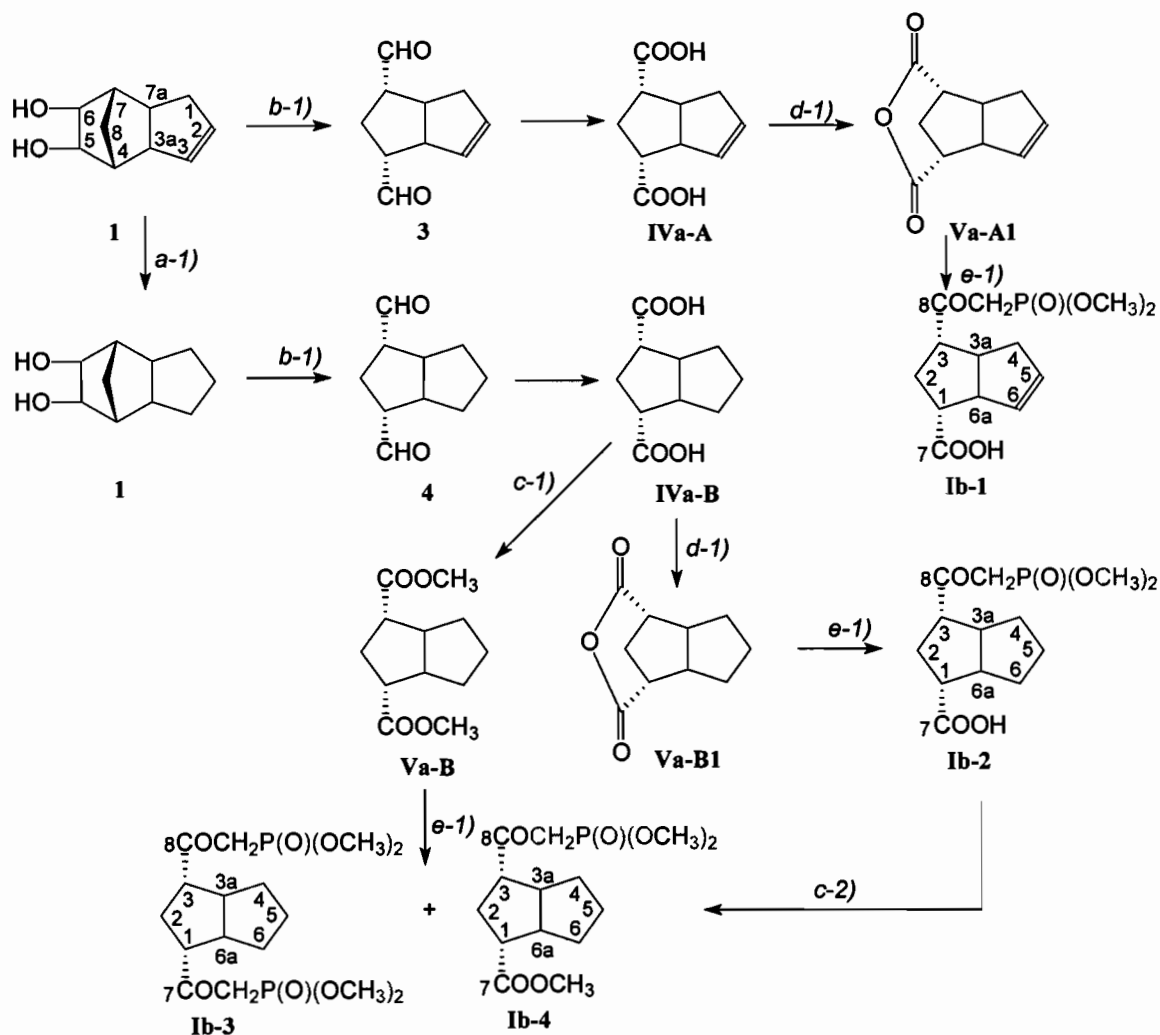


Pg este o grupă protectoare eterică, tritil nesubstituit sau substituit într-unul sau mai mulți radicali fenil, sau silileterică, definită mai sus în formula I.

e) Reacția compușilor esterici cu formula generală Va și Vc 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 sau la creșterea lentă a temperaturii la -20°C ÷ -40°C, 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 produsului brut și purificarea acestuia prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel, rezultând β-cetofosfonații cu formula generală I, în care n, X, R¹ și Pg sunt cei definiți mai sus.

Intermediarii cheie β-cetofosfonați cu formula generală Ib se obțin conform Schemei de sinteză 2, prezentată mai jos:





Schema 2. Sinteza β -cetofosfonaților **Ib-1** la **Ib-b** și **Ia-3** pornind de la diacizii **IVa-A** și **IVa-B**.

pornind de la compusul hexahidropentalenic **IVa-A**, a cărui sinteză a fost prezentată anterior [C. Tanase et al, *Rev Roum. Chim*, **2008**, 53(3), 195–202] și în literatură [Tolstikov, G.A. et al, *Zh.Org. Khim.* 1985, XXI (3), 675] și **IVa-B**, și care cuprinde următoarele etape de sinteză:

a-1) Hidrogenarea compusului **1** într-un solvent inert, ca de ex: metanol, etanol, THF, eter etilic, eter isopropilic, toluen, în prezența unui catalizator ca Pd/C, Pt/C, Rh/C, la o presiune cuprinsă între presiunea atmosferică și 50 atm. hidrogen

b-1) Oxidarea diolilor **1** și **2** cu scindare la dialdehidele **3** și **4**, cu KMnO_4 sau OsO_4 singur sau în prezența unui co-oxidant, urmat de oxidarea aldehidei cu un reactiv de oxidare ca reactivul Jones, în acetona, la teperaaturi cuprinse între -20°C și 10°C , pentru un timp determinat prin CSS.

c-1) esterificarea grupelor carboxil ale compusului **IVa-B**, în condițiile menționate anterior la etapa c).

d-1) transformarea grupelor carboxil ale compușilor **IVa-A** și **IVa-B** în anhidridele **IVa-A1** și **IVa-B1** prin reacția compușilor dicarboxilici cu anhidridă acetică la temperaturi cuprinse între 50°C și 100°C, pentru un timp determinat prin CSS.

e-1) Reacția diesterului **IVa-B** și a anhidridelor **IVa-A1** și **IVa-B1** cu sarea de litiu a metanfosfonatului de dimetil, format prin reacția acestuia cu *n*-butillitiu, într-un solvent inert anhidru, în condițiile prezentate anterior la etapa e).

c-2) Esterificarea β-cetofosfonatului **Ib-2** la β-cetofosfonatul **Ib-4** se realizează în condițiile menționate anterior la etapa c), de preferat cu diazometan.

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 în moleculă este prezentată în Schemele 1 și 2.

Exemplul 1. Sinteza bis-nitrilului 2 și a mono-nitrilului 3 din compusul bis-tosilat 1b

Un amestec de ((1R,3S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-diil)bis(metilen) bis(4-metilbenzenesulfonat) (16.23 g, 34.06 mmoli), KCN (13.6 g, 209 mmoli), 18-crown-6 (0.58 g) în acetonitril (80 mL) a fost refluxat timp de 50 h, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1). Amestecul de reacție a fost diluat cu 50 mL acetat de etil, s-au adăugat 100 mL apă, s-a agitat 30 min., fazele au fost separate și faza apoasă a mai fost extrasă cu 100 mL acetat de etil. Fazele organice reunite au fost spălate cu 2×50 mL apă, s-au uscat (MgSO₄) și s-au concentrat la sec, la presiune redusă, rezultînd 8.78 g produs brut sub formă de ulei (IR prezintă banda caracteristică pentru $\nu_{C=N}$ la 2250 cm⁻¹), care a fost utilizat ca atare la etapa următoare.

Exemplul 2. Sinteza bis-nitrilului 2 și a mono-nitrilului 3 din compusul bis-mesilat 1a.

Produsul brut de ((1R,3S,3aR,6aS)-1,2,dimetansulfonat de 3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-diil)bis(metilen), obținut din ((1R,3S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-diil)dimetanol (82 mmoli) [C. Tănase et al, Rev Roum. Chim. 2008, 53(3), 195], s-a reluat cu 50 mL DMSO, s-au adăugat 23 g (440 mmoli) KCN și s-a încălzit timp de 3 zile la 60°C și 45h la 90°C. Amestecul de reacție a fost turnat



H

peste gheață pisată, produsul a fost extras cu 4×200 mL diclormetan, fazele organice reunite au fost spălate cu 2×150 mL apă, 2×150 mL saramură, s-au uscat (MgSO₄), filtrat și concentrat la sec, rezultând 14 g produs brut 2,2'-((1S,3R,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-diil)diacetonitril sub formă de ulei, care a fost utilizat ca atare în etapa următoare.

Exemplul 3. Sinteza bis-acidului 4 și hidroxi-acidului 5

Nitrilul brut (14 g), obținut în exemplul 2, s-a dizolvat în 50 mL etanol, s-a adăugat o soluție de 12 g (300 mmoli) NaOH în 45 mL apă și amestecul a fost refluxat timp de 30 h, pînă cînd nitrilul a fost hidrolizat. Amestecul de reacție s-a răcit pe o baie de gheață, s-a acidulat cu ~ 30 mL HCl 32%, precipitatul rezultat a fost filtrat, spălat pe filtru cu apă rece, uscat la aer, rezultând 15,08 g produs cristalizat. Faza apoasă a fost extrasă cu 3×25 mL acetat de etil, din care au mai cristalizat 0,5 g. Produsul cristalizat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent, hexan-acetat de etil 2:1), rezultând 10,04 g de acid 2,2'-((1S,3R,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-dil)diacetic 4 pur (II, R_{f4} = 0,79), o fracție de 3,42 g sub formă de amestec de diacid și hidroxi-acid și 1,02 g hidroxi-acid 5 pur (II, R_{f5} = 0,69). Prin repurificarea fracției de 3,42 g, au rezultat 2,90 g di-acid pur și 0,42 g hidroxi-acid; randamentul de diacid a fost de 70.3% (12,94 g) pe 3 etape de sinteză, și de 8.9 % (1,44 g) hidroxi-acid pe 3 etape de sinteză.

Date analitice pentru compusii IVa și IVb:

-Di-acid, **IVa**: pt = 167.0-168,5°C, analiză elementală, calculată pentru C₁₂H₁₆O₄ (%): C:64.27; H:7.19; O:28.54, găsit (%): C: 64.06, H: 7.09, IR (KBr): bandă largă între 3600 și 2150 (cu picuri la: 3230-3200: 3030, 2890, 2650-2600, 2530), 1690, 1410, 1250, 930, ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ pm, J Hz): 5.72 (dq, 1H, H-6, 5.8, 2.2), 5.47 (dq, 1H, H-5, 2.2, 5.8), 3.45 (s lărgit, OH), 3.17 (t lărgit, 1H, H-6a, 8.1), 2.78 (m, 1H, H-3a, 8.1), 2.29-2.04 (m, 8H, H-1, H-3, 2H-4, 2H-7, 2H-8), 1.64 (dt, 1H, H-2, 11.6, 4.1), 0.70 (q, 1H, H-2, 11.6), ¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 174.58, 174.43 (COOH), 132.39 (C-6), 130.20 (C-5), 52.71 (C-6a), 43.13 (C-3a), 39.46 (C-3 or C-1), 38.89 (C-1 or C-3), 36.60 (C-2), 36.24, 35.80(C-7, C-8), 33.71 (C-4).

-Hidroxi-acid **IVb**:



2-((1R,3R,3aS,6aS)-3-(hidroximetil)-1,2,3,3a,6,6a-hexahidropentalen-1-il)acetic acid, 5: pt = 127-130°C, C₁₂H₁₆O₄ (%): C: 67.32, H: 8.28, găsit (%): C: 67.16, H: 8.15, IR (KBr); benzi largi între 3600 și 2200 (cu picuri la: 3230-3200; 3040, 2900, 2850, 2640-2610, 2530-2490) 1675, 1430, 1290, ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, δ ppm, J hz): 5.76-5.65 {1H, H-6; două t în raport de ~1:2, la 5.74 și 5.67 (dt, 2.1, 5.7)}, 5.60-5.46 {1H, H-5, două dt în raport de ~2:1, la 5.58 și 5.48 (dt, 2.3, 8.0)}, 3.50-3.25 (3 m, 3H, OH, 2H-7), 3.16 (t, 1H, H-6a), 2.79 (m, 1H, H-3), 2.28-2.10 (m, 5H, H-1, 2H-4, 2H-8), 2.05 (m, 1H, H-3a), 1.63 (m, 1H, H-2), 0.67(q, 1H, H-2, 12.3), ¹³C-RMN (DMSO, δ ppm): 174.13 (COOH), 132.58, 131.27 (C-6); 130.57, 129.80 (C-5), 62.39, 62.04 (C-7), 52.69, 51.48 (C-6a), 45.84, 45.09 (C-3a), 41.44, 42.96 (C-3), 38.79 (C-1), 36.15, 35.67 (C-8), 33.69 (C-2), 33.34, 33.10 (C-4).

Exemplul 4. Sinteza diesterului Va

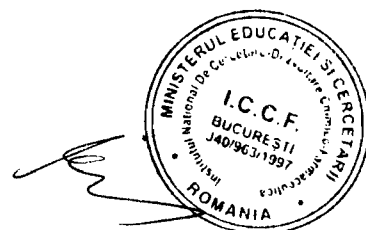
Di-acidul IVa (3,17 g, 14,1 mmoli) s-a dizolvat în 100 mL metanol, s-au adăugat 100 mg TsOH și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 10 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (III, R_{IVa} = 0,45, R_{Va} = 0,72). TsOH a fost neutralizat cu piridină, metanolul a fost distilat la presiune redusă, reziduiul a fost reluat în 100 mL acetat de etil, soluția a fost spălată cu 2x50 mL sol sat de NaHCO₃, 30 mL saramură, uscată (MgSO₄) și concentrată la sec. S-au obținut 3,1 g (86%) diester IVa sub formă de ulei. În una dintre sinteze, produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silica gel (eluent: hexani, apoi hexani-acetat de etil, 5:2) și produsul pur Va, diacetatul de 2,2'-((1S,3R,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-diil) dimetil, a fost obținut sub formă de ulei, th (%): C: 66.65, H: 7.99, găsit: C: 66.51, H: 7.82, IR (2% în CHCl₃): 3030, 2900, 2840, 1720, 1570, 1430, 1410, 1155, 990, IR (Nujol): 3030, 1725, 1440, 1250, 1165, 990, ¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 5.73 (dq, 1H, H-5, 2.2, 5.8), 5.49 (dq, 1H, H-6, 2.3, 5.8), 3.67 (s, 6H, OCH₃), 3.29 (dt, 1H, H-6a, 2.3, 8.2), 2.89(m_(qv), 1H, H-3a, 8.2, 5.2), 2.40-2.10 {multipleți, H-1, H-3, 2H-7, 2H-9, 2H-4, 2.17 (sext, H-4), 2.11 (sext, H-4)}, 1.73 (q, 1H, H-2, 12.1), 0.86 (q, 1H, H-2, 12.1), ¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 173.75, 173.62 (COO), 132.39 (C-5), 129.72 (C-6), 51.47, 51.45 (CH₃O), 52.75 (C-6a), 43.28 (C-3a), 39.42 (C-1 or C-3), 38.86 (C-3 or C-1), 36.31 (C-2), 36.00 (C-7 or C-8), 35.75 (C-8 or C-7), 33.75 (C-4).

Exemplul 5. Sinteza hidroxi-esterului Vb

1,55 g (7,9 mmoli) Hidroxi-acid **IVb** s-au dizolvat în 50 mL metanol, s-au adăugat 70 mg TsOH.H₂O și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 10 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (III, $R_{IVb} = 0,35$, $R_{Vb} = 0,57$). Amestecul de reacție a fost prelucrat și purificat cromatografic ca la ex. 4, rezultând 1,38 g (83%) de 2-((1R,3R,3aS,6aS)-3-(hidroximetil)-1,2,3,3a,6,6a-hexahidropentalen-1-il)acetat de metil **Vb** sub formă de ulei, C: 68.55, H: 8.63, C: 68.40, H: 8.50, IR (2% în CHCl₃): bandă largă: 3550-3200 (cu picuri la 3465-3500, 3250-3310, 3040, 2900, 2885, 2830), 1720, 1560, 1418, 1350, 1250, 1140, 975, (Nujol): bandă largă: 3600-3100 (cu picuri la: 3410-3480, 3270-3360, 2900-2930), 1725, 1440, 1370, 1160, 990, ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 5.69 (dq, 0.5H, H-6, 2.3, 5.8), 5.62 (dq, 0.5H, H-6, 2.1, 5.8), 5.56 (dq, 0.5H, H-5, 2.1, 5.8), 5.46 (dq, 0.5H, H-5, 2.3, 5.8), 3.86-3.68 (m, 2H, H-7), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (m, 1H, H-6a), 2.90 (m, 1H, H-3), 2.40-2.05 (m, 6H, H-1, H-3a, 2H-4, 2H-8), 1.63 (m, 1H, H-2), 0.76 (q, 1H, H-2, 12.3), ¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 173.96, 173.85 (COO), 135.44, 135.26 (C-6), 130.03 (C-5), 65.27, 64.95 (C-7), 52.96, 51.96 (C-6a), 51.52 (CH₃O), 45.92, 45.20 (C-3a), 43.44, 42.02 (C-1), 39.71, 39.16 (C-3), 36.26, 35.97 (C-4, C-8), 33.62 (C-2).

Exemplul 6. Sinteza compusului **Vc**

1,63 g (7,75 mmoli) Hidroxi-ester **Vb** s-au dizolvat în 5 mL toluen și 10 mL piridină anhidră, s-au adăugat 25 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de gheață cu sare (solă) și s-au adăugat 2,5 g (8,5 mmoli) clorură de trifeniilsilil în trei porții, sub agitare magnetică. Agitarea a fost continuată timp de 3h pe baia de răcire, apoi la tc peste noapte, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (VI, $R_{Vb} = 0,26$, $R_{Vc} = 0,76$). Amestecul de reacție a fost turnat peste gheață pisată, produsul extras cu 2×30 mL toluen-acetat de etil (1:1), fazele organice reunite au fost spălate cu 20 mL apă, 20 mL saramură, uscate (MgSO₄), concentrate la sec și purificate prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent: hexane-acetat de etil, 5:2), rezultând 3,27 g (90%) de compus pur **Vc** ($P_g = Ph_3Si$), 2-((1R,3R,3aS,6aS)-3-(((trifeniilsilil)oxi)metil)-1,2,3,3a,6,6a-hexahidropentalen-1-il)acetat de metil sub formă de ulei, IR (Nujol): 3040, 2900, 2840, 1720, 1600, 1430, 1240, 1105, 970, 810, 745, ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 7.65-7.61 (m, 6H, H-*o*), 7.44-7.36 (m, 9H, H-*m*, H-*p*), 5.73 (dq, 0.5H, H-6, 2.3, 5.8), 5.70 (dq, 0.5H, H-6, 2.2, 5.8), 5.54 (dq, 0.5H, H-5, 2.3, 5.8), 5.48 (dq, 0.5H, H-5, 2.3, 5.8), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.29-3.25 (m, 2H, H-7), 3.30 (m, 1H, H-6a), 2.90



(m, 1H, H-3a), 2.40-2.18 (m, 6H, H-1, H-3, 2H-4, 2H-8), 1.70 (m, 1H, H-2), 0.85(q, 1H, H-2, 12.5), ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ppm): 173.80, 173.67 (COO), 135.32(C-q), 134.95 (C-o), 132.41, 131.65 (C-6), 130.21, 129.02 (C-5), 130.02 (C-p), 127.86 (C-m), 74.36 (C-7), 52.75, 51.82 (C-6a), 51.48 (CH_3O), 43.29, 43.13 (C-3a), 39.43 (C-1), 38.86 (C-3), 36.32, 36.01 (C-4), 35.77 (C-8), 33.76, 33.56 (C-2).

Exemplul 7. Sinteza bis β -ceto-fosfonatului Ia-1

La o soluție de 3,418 g (2,95 mL, 27 mmol) metanfosfonat de dimetil în 30 mL tetrahidrofuran, răcită la -75°C în atmosferă inertă anhidră (Ar), s-a adăugat sub agitare și în picături 15,5 mL (27,9 mmol) soluție 11,68% *n*-BuLi în hexani. După 30 min., s-a adăugat o soluție de 1,51 g (6 mmol) diester Va în 6 mL tetrahidrofuran și s-a agitat la $<-60^\circ\text{C}$ timp de 8 h, apoi s-a lăsat ca temperatura amestecului de reacție să ajungă lent la tc. Sfirșitul reacției a fost monitorizat prin CSS (II, $R_{f\text{Va}} = 0,77$, $R_{f\text{Ia-2}} = 0,50$; $R_{f\text{Ia-1}} = 0,17$). S-au adăugat 1,5 mL acid acetic glacial, s-a agitat 10 min, s-a concentrat la sec și concentratul a fost reluat în 40 mL apă și 40 mL acetat de etil. După 10 min. agitare, fazele au fost separate, (faza apoasă extrasă cu încă 5×30 mL acetat de etil), fazele organice reunite au fost spălate cu 15 mL saramură, uscate (MgSO_4), concentrate la sec și produsul brut (4,2 g) a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silica gel (eluent: acetat de etil-hexani, 1:1, apoi 5:1 și în final acetat de etil-hexani-metanol, 5:1:0.5), rezultând:

-0,34g (1 mmol, 16.6%) 2-((1S,3R,3aS,6aS)-3-(3-(dimetoxifosforil)-2-oxopropil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalen-1-il)acetate de metal, Ia-2, sub formă de ulei, th(%): C: 55.81 H: 7.32, O: 27.88, P: 8.99, găsit: C: 55.49, H: 7.20, IR (2% în cloroform): 2900, 2840, 1700, 1430, 1360, 1250-1230, 1145, 1000, ^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 5.73 (m, 1H, H-6), 5.49 (2 dq, 1H, H-5, 2.2, 5.7), 3.79 (d, 6H, CH_3OP , $J_{\text{HP}} = 11.3$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (dt, 1H, H-6a, 2.3, 8.3), 3.10 (d, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.8$), 3.09 (d, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.8$), 2.89 (m, 1H, H-3a), 2.72-2.58 (m, 2H, H-8), 2.40-2.10 (m, 5H, H-1, H-3, 2H-7, H-4), 2.17 (m, 1H, H-4), 1.73 (brdt, 1H, H-2, 12.1), 0.86 (dt, 1H, H-2, 11.8, 12.1), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 201.48 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.2$), 201.29 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.6$), 174.33, 173.76 (COO), 132.33 (C-6), 129.83, 129.77 (C-5), 65.56, 65.48 (C-7), 53.05 (CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.5$), 52.61, 52.39 (C-6a), 51.45 (CH_3O), 46.21, 45.75 (C-7), 43.21, 42.96 (C-3a), 41.30 (d, CH_2P , $J_{\text{CP}} = 127.7$), 41.13 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.7$), 39.33, 38.78 (C-3), 37.92, 37.37 (C-1), 36.10, 36.05 (C-8), 35.74 (C-2), 33.92, 33.73 (C-4).



-1,94 g (74,1%), (((1S,3R,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentalene-1,3-diil)bis(2-oxopropane-3,1-diil)bis(fosfonat) de tetrametil, **la-1**, sub formă de ulei, th (%): C: 54.81 H: 7.26, O: 23.05, P: 14.88, găsit: C: 54.62, H: 7.12, IR (2% în cloroform): 2910-2880, 2840, 1700, 1430, 1365, 1230, 1255, 1145, 1000, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 5.71 (dq, 1H, H-6, 2.2, 5.8), 5.42 (dq, 1H, H-5, 2.5, 5.8), 3.79 (d, CH_3OP , 12H, $J_{\text{HP}} = 11.2$), 3.32 (brt, 1H, H-6a, 6.6), 3.09 (d, 2H, CH_2P , 22.8), 3.08 (d, 2H, CH_2P , 22.8), 2.91 (m, 1H, H-3a), 2.73 (dd, 1H, H-8, 7.7, 18.0), 2.67 (d, 2H, H-7, H-8, 18.0), 2.56 (dd, 1H, H-8 or 7, 6.5, 18.0), 2.45-2.20 (m, 2H, H-1, H-3), 2.11 (m, 1H, H-4), 2.05 (m, 1H, H-4), 1.69 (dt, 1H, H-2, 4.1, 5.3, 11.7), 0.76 (q, 1H, H-2, 12.4), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 201.48 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.3$), 201.29 (CO, $J_{\text{CP}} = 6.6$), 132.30 (C-6), 129.90 (C-5), 53.00 (d, CH_3OP , $J_{\text{CP}} = 6.2$), 52.28 (C-6a), 46.18 (CH_2CO , in 7 or 8), 45.72 (CH_2CO , in 8 or 7), 42.86 (C-3a), 41.32 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.1$), 41.14 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.1$), 37.85 (C-1 or C-3), 37.31 (C-3 or C-1), 35.85 (C-2), 33.92 (C-4).

Exemplul 8. Sinteza monofosfonatului **la-3**

La o soluție de 0,659 g (0,58 mL, 5,3 mmoli) în 12,5 mL tetrahidrofuran, răcită la -75°C în atmosferă inertă anhidră (Ar) s-a adăugat în picături 3,17 mL (5,7 mmoli) soluție 11,68% *n*-BuLi în hexani sub agitare mecanică. După 30 min., s-a adăugat în picături o soluție de 1,09 g (2,1 mmoli) monoester **Vc** în 5 mL tetrahidrofuran și agitat la temperatură scăzută ($<-60^\circ\text{C}$) timp de 6 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II, $R_{\text{Vc}} = 0,91$, $R_{\text{la-3}} = 0,65$; V, $R_{\text{Vc}} = 0,78$, $R_{\text{la-3}} = 0,27$). După prelucrarea ca la exemplul 7 și purificarea prin cromatografie rapidă sub presiune pe o coloană de silica gel (eluent: acetat de etil-hexani, 2:1) au rezultat 1,08 g (92%) (2-oxo-3-(((1R,3R,3aS,6aS)-3-(((trifenilsilil)oxi)metil)-1,2,3,3a,6,6a-hexahidropentalen-1-il)propil)fosfonat de dimetil **la-3**, sub formă de ulei, th (%): C: 68.55 H: 6.65, găsit: C: 64.40, H: 6.48, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.67-7.59 (m, 6H, H-*m* or *o*), 7.46-7.34 (m, 9H, 3H-*p*, 6H *o* or *m*), 5.72-5.60 (2m, 1H, H-6) {5.68 (dq, 0.5H, H-6, 2.2, 5.5), 5.61 (dq, 0.5H, H-6, 2.1, 5.6)}, 5.57-5.35 (2m, 1H, H-5) {5.55 (dq, 0.5H, H-5, 2.2, 5.6), 5.40 (dq, 0.5H, H-5, 2.2, 5.6)}, 3.78 (d, 3H, CH_3OP , $J_{\text{HP}} = 11.3$), 3.82-3.68 (m, 2H, H-7), 3.77 (d, 3H, CH_3OP , $J_{\text{HP}} = 11.3$), 3.36-3.27 (m, 1H, H-6a), 3.08 (d, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.8$), 3.07 (d, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.8$), 2.96-2.85 (m, 1H, H-3a), 2.71-2.56 (m, 2H, H-8), 2.42-2.16 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 2.10-2.00 (m, 1H, H-4), 1.63 (dt, 1H, H-2, 5.1, 11.3), 0.72 (q, 1H, H-2, 12.3), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 135.29 (C-*o* or *m*), 134.35,

134.30 (C-q), 132.83, 131.38 (C-6), 130.49, 129.54 (C-5), 129.89 (C-p), 127.76 (C-m or o), 65.11, 64.81 (C-7), 52.97 (d, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OP}$, $J_{\text{CP}} = 6.6$), 52.50, 51.71 (C-6a), 46.38, 45.88 (C-8), 45.70, 44.98 (C-1), 43.00, 41.81 (C-3a), 41.38 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.4$), 41.22 (CH_2P , $J_{\text{CP}} = 128.4$), 38.09, 37.56 (C-3), 33.75, 33.48 (C-4), 33.30, 33.21 (C-2).

Exemplul 9. Sinteza compusului 2.

100 g (0,6016 moli), (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoindene-5,6-diol, dizolvate în 1 L acetat de etil, au fost hidrogenate la 10 atm. H_2 pe 10 g catalizator 10% Pd/C, monitorizând sfârșitul reacției prin ^1H - și ^{13}C -RMN. Catalizatorul a fost filtrat, spălat pe filtru cu acetat de etil cu care a fost spălată autoclava (monitorizare CSS la spălarea catalizatorului), filtratul a fost concentrat la sec la presiune redusă, concentratul co-evaporat cu benzen, rezultând 97 g (97 %) produs cristalizat în masă. O probă de 11 g a fost cristalizată din benzen-hexan, rezultând 9,35 g produs pur 2, (3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-metanoindene-5,6-diol, cristalizat sub formă de ace, $t_{\text{p}} = 67\text{-}68.0\text{ }^\circ\text{C}$, ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz): 4.47 (s, 2H, OH), 3.73 (m, 2H, H-5, H-6), 2.31 (m, 2H, H-3a, H-7a), 1.90 (dt, 2H, H-4, H-7, 1.5, 5.4), 1.77 (dt, 1H, H-8, 1.7, 9.7), 1.59-1.52 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 1.47-1.21 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 1.15 (dq_v, 1H, H-8, 1.5, 9.7), ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$ +TFA, δ ppm, J Hz): 7.45 (OH se deplasează de la 4.47), 3.73 (d, 2H, H-5, H-6, 1.9), 2.30 (m, 2H, H-3a, H-7a), 1.90 (dt, 2H, H-4, H-7, 1.5, 5.4), 1.77 (dt, 1H, H-8, 1.7, 9.7), 1.59-1.49 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 1.46-1.20 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 1.14 (dq_v, 1H, H-8, 1.5, 9.7), ^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 68.68 (C-5, C-6), 48.32 (C-4, C-7), 43.38 (C-3a, C-7a), 36.41 (C-8), 28.32 (C-2), 26.37 (C-1, C-3).

Exemplul 10. Sinteza diacidului IVa-B.

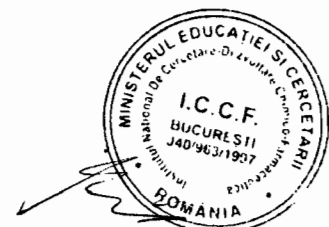
91,35 g (0,543 moli) Produs brut hidrogenat, 2, s-au dizolvat în 380 mL etanol, soluția rezultată a fost răcită la $< 0^\circ\text{C}$ pe o baie de gheață cu sare și s-a adăugat în picături, sub agitare energetică (mecanică), o soluție de 124 g (0,567 moli) 98% NaIO_4 în 1050 mL apă. S-au mai adăugat 190 mL etanol, amestecul de reacție a fost agitat pe baia de răcire, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (I, benzen-acetat de-hexan, 5:3:2, $R_{f2} = 0,40$, $R_{f4} = 0,64$). NaIO_3 , format în reacție, a fost filtrat, spălat cu 190 mL etanol și apoi cu 3×140 mL cloroform. Soluțiile etanolice au fost concentrate la presiune redusă, dizolvate în cloroformul utilizat la spălarea precipitatului, fazele

separate (faza apoasă extrasă cu încă 140 mL cloroform, apoi soluțiile cloroformice au fost spălate cu 140 mL saramură, uscate (Na_2SO_4) și jumătate din soluție a fost utilizată în etapa următoare de oxidare la diacidul **IVa-B** (1R,3S,3aR,6aS)-octahydropentalene-1,3-dicarboxylic acid.

Aldehida brută, după concentrare sub presiune redusă, a fost dizolvată în 500 mL acetonă, soluția obținută a fost răcită pe o baie de gheață-cu sare (solă) și s-a picurat o soluție de 222,5 mL (0,543 moli) reactiv Jones 2,44M sub agitare energetică. CSS (I, $R_f 4 = 0,64$, $R_f \text{IVa-B} = 0,11$; diacidul are sensibilitate redusă la vizualizarea cu iod și H_2SO_4) confirmă consumul dialdehidei după 3h și s-au adăugat 30 mL alcool isopropilic, s-a agitat o oră, amestecul de reacție a fost filtrat, sărurile au fost spălate cu 2×300 mL acetonă și filtratele concentrate la presiune redusă. Concentratul a fost extras cu 3×300 mL eter etilic. Sărurile de crom au fost dizolvate în saramură și extrase cu 3×300 mL eter etilic. Soluțiile eterice au fost re-extrase cu o soluție de 51,45 g KOH în 400 mL apă, în 3 porții, și concentrate la sec, rezultând 3,5 g produși secundari neutri. Soluțiile alcaline au fost acidulate la pH 5,5, concentrate la presiune redusă, concentratul extras cu 4×300 mL eter etilic, soluțiile uscate (Na_2SO_4) și concentrate la sec, rezultând 51 g diacid **IVa-B** brut. Prin cristalizare din acetat de etil, au rezultat 41,97 g (78 % pentru două etape), $pt = 218.0-221.0^\circ\text{C}$, $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz): 2.75 (dd, 2H, H-1, H-3, 5.9, 8.8), 2.66 (m, 2H, H-3a, H-6a), 1.80 (q, 1H, H-2, 12.5), 1.66 (m, 3H, H-2, 2H-4), 1.57 (dq, 1H, H-5, 2.8, 5.6), 1.21-1.05 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 173.63 (COO), 46.10 (C-1, C-3), 44.01 (C-3a, C-6a), 30.05 (C-4, C-6), 28.04 (C-2), 26.89 (C-5).

Exemplul 11. Sinteza diesterului Va-B.

Di-acidul **IVa-B** (22,8 g, 0,115 mol) s-a adăugat la o soluție de TsOH (2 g) în metanol (250 mL) s-a agitat peste noapte la t.c, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (II, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, $R_f \text{IVa-B} = 0,51$, $R_f \text{Va-B} = 0,78$). S-a neutralizat TsOH cu NaHCO_3 (3 g) solid, soluția s-a concentrat la presiune redusă, concentratul s-a dizolvat în acetat de etil (150 mL), soluția s-a spălat cu sol. sat. NaHCO_3 (50 mL), saramură (30 mL), s-a uscat (Na_2SO_4), s-a concentrat, coevaporat cu benzen, rezultând 25 g di-ester brut cristalizat. Prin cristalizare din acetat de etil-hexan, au rezultat 23,3 g produs pur, $pt = 71.0-73.1^\circ\text{C}$, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.68 (s,



6H, CH₃O), 2,80 (m, 4H, H-1, H-3, H-3a, H-6a), 2.14 (q, 1H, H-2, 12.8), 1.91 (m, 1H, H-2), 1.72 (m, 2H, H-4, H-6), 1.66 (tt, 1H, H-5, 2.3, 5.8), 1.27 (m, 1H, H-5), 1.11 (m, 2H, H-4, H-6), ¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 173.72 (COO), 51.29 (CH₃O), 46.55 (C-1, C-3), 44.51 (C-3a, C-6a), 30.24 (C-4, C-6), 27.78 (C-2), 27.10 (C-5).

Exemplul 12. Sinteza anhidridei saturate Va-B1.

Di-acidul **Va-B** (7,45 g, 37,6 mmol) s-a adaugat la anhidridă acetică (150 mL) și s-a agitat la 80-90°C timp de 9 h, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (II, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4;0.1, R_{f Va-B} = 0,51, R_{f Va-B1} = 0,75). Amestecul de reacție a fost concentrat la sec sub vid, s-a coevapotat cu toluen, concentratul s-a dizolvat în toluen (200 mL), soluția toluenică s-a spălat cu 10 % KHCO₃ (2×50 mL), saramură (30 mL), s-a uscat (Na₂SO₄ și concentrat la sec, rezultînd 6,87 g anhidridă **Va-B1**. O probă din anhidridă a fost cristalizată din toluen-hexan, pt = °C, ¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.24 (m, 2H, H-1, H-3), 2.97 (m, 2H, H-3a, H-6a), 2.34 (d, 1H, H-2, 12.6), 2.00 (dt, 1H, H-2, 4.0, 12.6), 1.78 (m, 2H, H-4, H-6), 1.67 (m, 2H, H-5), 1.49 (m, 2H, H-4, H-6), ¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 168.86 (COO), 46.62 (C-1, C-3), 46.06 (C-3a, C-6a), 34.05 (C-2), 27.66 (C-4, C-6), 27.45 (C-5).

Exemplul 13. Sinteza anhidridei ne-saturate Va-A1.

Di-acidul nesaturat **IVa-A** (7,77 g, 39,6 mmoli) în anhidridă acetică (150 mL) s-a agitat la 70-80°C, ca în exemplul 12. CSS (II, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4;0.1, R_{f IVa-A} = 0,39, R_{f Va-A1} = 0,73). După prelucrarea similară, au rezultat 5,74 g (81,3 %) compus cristalizat, pt = °C (toluen-hexan), ¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 5.78 (dq, 1H, H-5, 2.2, 5.8), 5.64 (dq, 1H, H-6, 2.2, 5.8), 3.43 (m, 1H, H-6a), 3.67 (m, 1H, H-), 3.46 (ddt, 1H, H-1, 1.1, 4.0, 7.3), 3.31 (dt, 1H, H-3, 3.7, 7.1), 3.15 (m, 1H, H-3a, 3.0, 7.8, 9.8), 2.59 (m dq, 1H, H-4, 2.2, 9.9), 2.33 (m, 2H, H-2, H-4), 1.97 (dt, 1H, H-2, 4.0, 12.6), ¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 168.45, 168.19 (COO), 133.21 (C-5), 128.33 (C-6), 52.66 (C-6a), 46.96, 46.90 (C-1, C-3), 42.35 (C-3a), 33.25 (C-4), 32.21 (C-2).

Exemplul 14. Sinteza β-cetofosfonatului Ib-2.

La o soluție de 9,95 g (9,65 g 100%; 8,6 ml 77,77 mmoli) metanfosfonat de dimetil (MFD) 97% în 200 ml THF anh., răcită la <-70°C în atmosferă inertă anhidră (azot), s-au adăugat în picături 48,1 mL soluție 1,7 M de *n*-BuLi în amestec de hexani (81,7

mmoli *n*-BuLi) în decurs de 20 min. S-a spălat cu 5 ml THF, s-a continuat agitarea la $< -70^{\circ}\text{C}$ timp de 40 min., apoi s-a picurat o soluție de 6,37 g (35,35 mmoli) anhidridă saturată **Va-B1** în 30 ml THF anh. în decurs de 20 min. S-au spălat vasele cu încă 10 ml THF și s-a continuat agitarea timp de 1h 45min. la $< -60^{\circ}\text{C}$, apoi s-a lăsat ca temperatura să crească lent de la -70°C la -35°C , urmărind evoluția reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1; R_f **Va-B1** = 0,77, R_f **Ib-2** = 0,13). (Conform CSS, reacția a fost terminată după 30 min.) S-au adăugat 10 ml acid acetic glacial, s-a agitat 15 min, solvenții s-au distilat sub vid, reziduiul s-a reluat cu 100 mL apă și 150 mL acetat de etil, fazele au fost separate (faza apoasă a fost extrasă cu încă 3x150 ml acetat de etil), fazele organice au fost extrase cu sol. 10% KHCO_3 (3x75 ml,) spălat cu 25 ml saramură, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat la sec. Fazele apoase s-au acidulat la $\text{pH} \sim 3$, s-au extras cu acetat de etil (100 mLx, control CSS), soluțiile organice s-au spălat cu 20 mL saramură, s-au uscat (MgSO_4), s-au concentrat la sec, obținând 11 g produs brut. Concentratul s-a reluat cu toluen la cald, s-a filtrat, și produsul cristalizat la t.c. a fost filtrat, rezultând 3,70 g (34,12%) produs cristalizat, cu p.t. = $148-150^{\circ}\text{C}$, IR (KBr): 3250-2500 bandă largă (cu picuri la: 2967s, 2935s, 2865s), 1724vs ($\nu_{\text{C=O}}$), 1706 (ν_{COOH}), 1393m, 1240vs ($\nu_{\text{P=O}}$), 1207s, 1165s, 1106m, 1036vs ($\nu_{\text{P-O-C}}$), 1024m, 895m, 860s, 832vs ($\nu_{\text{P-O-C}}$), 674m, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.66 (d, 3H, OCH_3 , $J_{\text{HP}} = 11.1$), 3.65 (d, 3H, OCH_3 , $J_{\text{HP}} = 11.1$), 3.50 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.0$, $J_{\text{gem}} = 14.3$), 3.12 (dd, 1H, CH_2P , $J_{\text{HP}} = 22.0$, $J_{\text{gem}} = 14.3$), 3.06 (t, 1H, H-3, 6.3), 2.86 (qv, 1H, H-3a, 8.5), 2.77 (m, 1H, H-1, 5.9, 9.1), 2.70 (m, 1H, H-6a, 5.9, 9.1, 12.0), 1.81 (q, 1H, H-2, 12.6), 1.72-1.59 (m, 2H, H-4, H-6), 1.59-1.49 (m, 2H, H-2, H-5), 1.18 (dq, 1H, H-5, 5.8, 11.8), 1.00 (m, 1H, H-6, 5.9, 8.3, 12.0), 0.78 (m, 1H, H-4, 5.9, 9.1, 12.0), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 202.26 ($\underline{\text{C=O}}$), 174.41 ($\underline{\text{COOH}}$), 54,52, 54,49 (C-3), 52.62 (d, OCH_3 , $J_{\text{CP}} = 5.8$), 52.51 (d, OCH_3 , $J_{\text{CP}} = 5.8$), 45.81 (C-1), 44.11 (C-6a), 43.55 (C-3a), 40,05 (d, CH_2P , $J_{\text{CP}} = 129$) acoperit de DMSO, 29.77 (C-6), 29.32 (C-4), 26.92 (C-5), 26.59 (C-2). $M = 304.27$, $M-1 = 303.22$, fragment: 269. Prin purificarea soluțiilor mume prin CPS (eluent:, acetat de etil-hexani, 2:1), s-au mai obținut 5,30 g produs pur (randament total 83,2 %).

Exemplul 15. Sinteza β -cetofosfonatului Ib-1.

În condițiile prezentate la exemplul 14, pornind de la 3,56 g (20 mmoli) **Va-A1** în 25 mL THF [5.6 g (4.9 mL, 44 mmoli) MFD în 110 mL THF, 27 mL soluție 1,7 M de *n*-

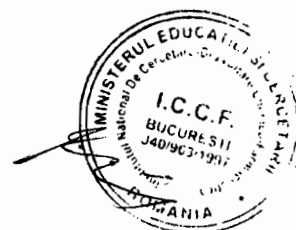
BuLi în amestec de hexani CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1; R_f Va-A1 = 0,71, R_f Ib-1 = 0,11)], s-au obținut 4.44 g (73.5 %) fosfonat Ib-1, pt = 113-114°C (acetona), IR (KBr): 3250-2300 bandă largă (cu picuri la: 2954s, 2911s), 1715vs ($\nu_{C=O}$), 1705 (ν_{COOH}), 1375m, 1289vs ($\nu_{P=O}$), 1210s, 1201s, 1053vs (ν_{P-O-C}), 1032vs, 910m, 866vs, 807s (ν_{P-O-C}), 1H -RMN ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz): 12.16 (COOH), 5.69 (dq, 1H, H-6, 2.1, 5.8), 5.37 (dq, 0.5H, H-5, 2.3, 5.8), 5.30 (dq, 0.5H, H-5, 2.3, 5.8), 3.67 (d, 3H, OCH₃, J_{HP} = 11.2), 3.65 (d, 3H, OCH₃, J_{HP} = 11.2), 3.53 (dd, 0.5H, CH₂P, J_{HP} = 22.1, J_{gem} = 14.4), 3.51 (dd, 0.5H, CH₂P, J_{HP} = 22.1, J_{gem} = 14.4), 3.48 (m, 1H, H-6a), 3.24 (dd, 0.5H, CH₂P, J_{HP} = 21.8, J_{gem} = 14.5), 3.21 (dd, 0.5H, CH₂P, J_{HP} = 21.8, J_{gem} = 14.5), 3.13 (m, 1H, H-3, 5.4, 8.7), 3.03 (dq, 1H, H-3a, 4.4, 8.4), 2.85 (m, 1H, H-1), 2.41 (m, 1H, H-4), 1.98 (m, 1H, H-4), 1.78-1.50 (m, 2H, H-2), ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 202.79, 201.75 (C=O), 174.49, 173.97 (C=OOH), 132.57, 132.42 (C-6), 129.32, 129.01 (C-5), 55.80, 55.76 (C-3), 52.65 (d, OCH₃, J_{CP} = 6.0), 52.55 (d, OCH₃, J_{CP} = 6.0), 52.66, 52.57 (C-6a), 51.69, 51.42 (C-1), 47.34, 46.89 (C-3a), 40.87 (d, CH₂P, J_{CP} = 128.8) acoperit de DMSO, 36.24, 35.85 (C-4), 26.84 (C-2), M = 302.26, M-1 = 301.21..

Exemplul 16. Esterificarea β -cetofosfonatului Ib-2 la β -cetofosfonatul Ib-4.

La o soluție de 100 mg β -cetofosfonat Ib-2 în 5 ml cloroform s-au adăugat 20 ml soluție eterică de diazometan (colorația gălbuie a diazometanului persistând la sfârșitul reacției) și s-a agitat la tc urmărind sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1, R_f Ib-2 = 0,09, R_f Ib-4 = 0,20; acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0,1; R_f Ib-2 = 0,29, R_f Ib-4 = 0,40). Solvenții au fost distilați sub vid, și produsul, deși pur la CSS, a fost purificat prin CSS, rezultând 95 mg (92 %) β -cetofosfonatul Ib-4, identic în RMN cu cel obținut în exemplul 17.

Exemplul 17. Sinteza bis- β -cetofosfonatului Ib-3 și mono- β -cetofosfonatului Ib-4.

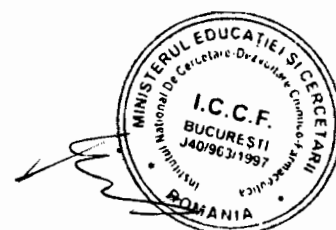
La o soluție de metanfosfonat de dimetil (MFD) (14,5 g, 12,5mL, 0,113 moli) în THF anh (300 mL), răcită în atmosferă inertă anhidră (Ar) la $< -65^\circ C$, s-a adăugat în picături o soluție 1,7 M *n*-BuLi în hexani (73 mL). S-a agitat 15 min. la $< -65^\circ C$, s-a picurat o soluție de diester Va-B (12,5 g, 55,2 mmoli) în THF (85 mL) în 30 min și s-a lăsat ca temperatura să crească lent la $-30^\circ C$, în 2,5 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (5:4:0,1, R_f Va-B = 0,75, R_f Ib-4 = 0,40, R_f Ib-3 = 0,09; 5:1:0,1, R_f Ib-4 = 0,51, R_f Ib-3 = 0,11). S-a adăugat acid acetic (15 mL), s-a agitat 5 min, solvenții s-au distilat la



presiune redusă, reziduiul s-a reluat în apă (50 mL) și acetat de etil (150 mL), fazele s-au separat și faza apoasă a fost extrasă cu încă 3×150 mL acetat de etil. Soluțiile organice s-au spălat cu 30% NaHPO₄ (30 mL), saramură (30 mL), s-au uscat (MgSO₄) și s-au concentrat la sec. S-au obținut 24,5 g produs brut ce a fost purificat prin CPS (eluent: acetat de etil-hexan, 1:1), rezultând următoarele fracții pure de:

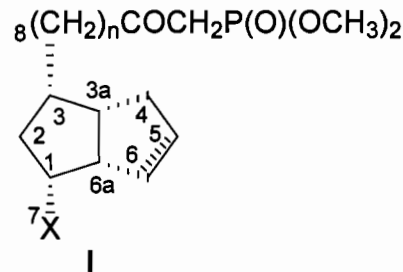
-5.91 g mono β-cetofosfonat **Ib-4**, sub formă de ulei, ¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.80 (d, 3H, OCH₃, J_{HP} = 11.3), 3.79 (d, 3H, OCH₃, J_{HP} = 11.3), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (d, 1H, CH₂P, J_{HP} = 22.7, J_{gem} = 14.0), 3.20 (m, 1H, H-3), 2.99 (d, 1H, CH₂P, J_{HP} = 22.7, J_{gem} = 14.0), 2.90-2.78 (m, 2H, H1, H-3a), 1.83-1.61 (m, 4H, H2, H-2, H-4, H-6, H-6a), 1.35-0.85 (m, 5H, H-2, H-4, 2H-5, H-6), ¹³C-NMR (CDCl₃, δ ppm): 201.36 (d, C=O, 6.2), 173.69 (C=OCH₃), 55.16 (C-3), 53.21 (d, POCH₃, J_{CP} = 6.5), 52.97 (d, POCH₃, J_{CP} = 6.5), 51.36 (COOCH₃), 46.28 (C-1), 44.96 (C-6a), 44.07 (C-3a), 40.55 (d, CH₂P, J_{CP} = 129.3), 29.97 (C-4), 29.78 (C-6), 27.30 (C-2), 26.63 (C-5).

-7.27 g (32.1 %) bis-β-cetofosfonat **Ib-3**, sub formă de ulei, ¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.80 (d, 6H, POCH₃, J_{HP} = 11.3), 3.79 (d, 6H, OCH₃, J_{HP} = 11.3), 3.30 (d, 2H, CH₂P, J_{HP} = 22.8), 3.29 (d, 1H, CH₂P, J_{HP} = 22.7), 3.10-2.80 (m, 4H, H-1, H-3, H-3a, H-6a), 2.15-1.90 (m, 2H, 2H-2), 1.75-1.63 (m, 2H, H-4, H-6), 1.50-1.30 (m, 2H, H-5), 1.10-0.85 (m, 2H, H-4, H-6), ¹³C-NMR (CDCl₃, δ ppm): 201.23, 201.14 (d, C=O), 173.69 (C=OCH₃), 55.76 (C-1, C-3), 53.18 (d, POCH₃, J_{CP} = 6.5), 53.00 (d, POCH₃, J_{CP} = 6.5), 44.45 (C-3a, C-6a), 40.59 (d, CH₂P, J_{CP} = 129.1), 29.47 (C-4, C-6), 27.46 (C-5), 25.57 (C-2).



Revendicari: 4

REVENDICĂRI

1. β -Cetofosfonați cu formula I:

-în care:

 $n = 0$ sau 1 $X = \text{COOH}, \text{COOR}^1,$

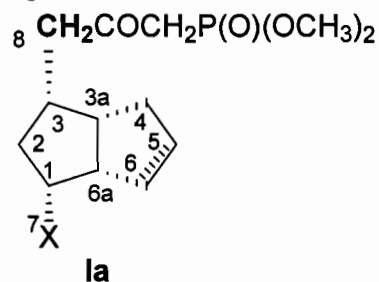
în care:

 R^1 este un radical alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon R^1 este o grupă fenil (ne)substituită, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, cu grupa fenil (ne)substituită $X = \text{CH}_2\text{OPg}$

în care Pg este H, o grupă protectoare eterică: THP, 4-metoxitetrahydro-2H-piran 4-oxi-, tetrahydrofuran 2-oxi-, benzil, etoxietil, etoxi-*i*-butil, etoxialchil cu 3 la 10 atomi de carbon, grupa MOM, tritol (ne)substituit sau substituit la unul sau mai multe inele fenil, sau silil-eterică: *tert*-butil-dimetilsilil, *tert*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil.

 $X = \text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$

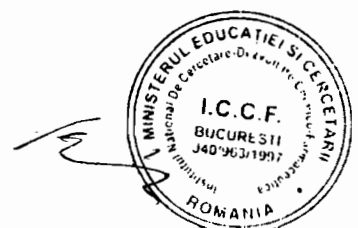
-linia intreruptă semnifică o legătură simplă sau dublă

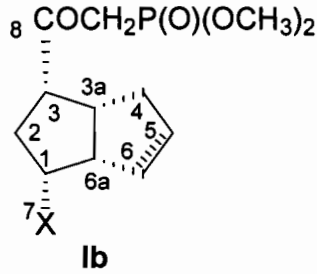
2. β -Cetofosfonați au formula generală Ia:

în care:

 $n = 1,$ $X = \text{COOH}, \text{COOCH}_3, \text{COOR}^1, \text{CH}_2\text{OPg}$, iar R^1 , Pg și linia intreruptă au semnificația menționată la revendicarea 1.3. β -Cetofosfonați au formula generală Ib:

1



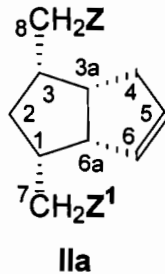


în care:

$n = 0,$

$X = \text{COOH}, \text{COOCH}_3, \text{COOR}^1, \text{CH}_2\text{OPg}$, iar R^1 și Pg au semnificația menționată la revendicarea 1 sau $X = \text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$.

4. Procedeu de obținere a β -cetofosfonaților Ia pornind de la compușii hexahidropentalenici IIa:



în care:

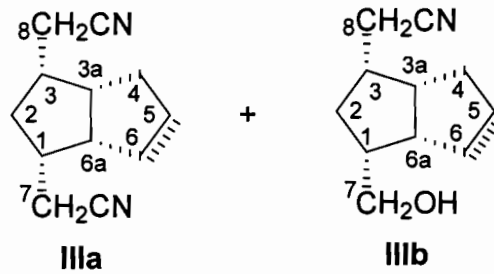
$Z = Z' = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{OMs}, \text{OTs}$ sau

$Z = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{OMs}, \text{OTs}$, Z' este OPg , în care Pg au semnificația menționată la structura I,

sau de la compușii octahidropentalenici corespunzători (IIa cu legătură simplă între atomii de carbon $\text{C}_5\text{-C}_6$)

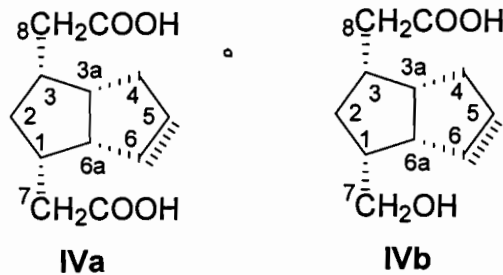
și care cuprinde următoarele etape de sinteză:

a) substituția grupei Z cu o grupă cian prin reacția cu o cianură de sodiu, potasiu sau cianura de tetraalchilamoniu sau hexaalchilfosfoniu, în prezența sau absența unui catalizator de tip eter-coroana sau o halogenura de tetraalchilamoniu, într-un solvent ca acetonitril, DMF, DMSO, THF, dioxan, acetona, sub agitare energetică, la temperaturi cuprinse între 60°C și 120°C , cu formarea compușilor IIIa și IIIb, în funcție de raportul de reactiv cianură/IIa:

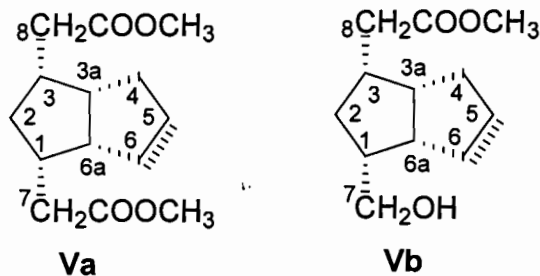


b) hidroliza grupei cian a compușilor IIIa și IIIb la grupa carboxil, prin reacția cu un hidroxid alcalin ca soluție apoasă, ca de ex. LiOH, NaOH, KOH, într-un solvent ca metanol, etanol, i-propanol, THF, dioxan, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 100°C.

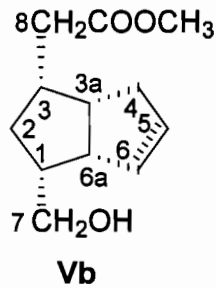
c) esterificarea grupei carboxil a compușilor IVa și IVb:



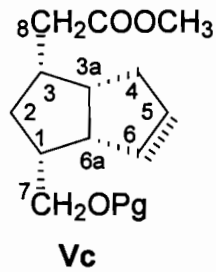
la grupa ester, prin reacție cu diazometan, metanol, etanol sau un alcool superior, în prezența unui catalizator acid organic sulfonic: benzenesulfonic, p-toluensulfonic, camforsulfonic, un acid sulfonic alchil-perfluorurat, o rășină sulfonică perfluorurată de tip "Nafion", o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă (sulfonică) în forma H⁺, sau transformarea grupei carboxil în clorură acidă și reacția acesteia cu metanol, etanol sau un alcool superior linear sau ramificat, cu 3 la 18 atomi de carbon, cu formarea estrilor Va și Vb:



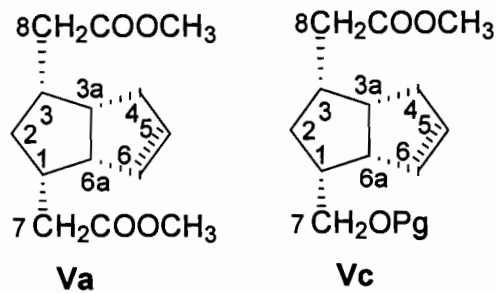
d) protejarea grupei hidroxil a compusului Vb:



cu o **grupă eterică**, prin reacție 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, într-un solvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*terț*-butileter, dimetoxietan, de preferat diclormetan, 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 30°C, cu o **grupă tritil**, sau tritil substituit la unul sau mai multe inele fenil, prin reacție cu clorura de tritil corespunzătoare, în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamina, cu sau fără un cosolvent inert, cu sau fără un cosolvent inert, fără sau de preferat cu DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C sau cu o **grupă silil** prin reacție cu un trialkil-, 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, cu sau fără DMAP catalizator, în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, imidazol, într-un solvent inert, ca cei menționați mai sus, la temperaturi cuprinse între -20°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C, cu formarea compușilor **Vc**:

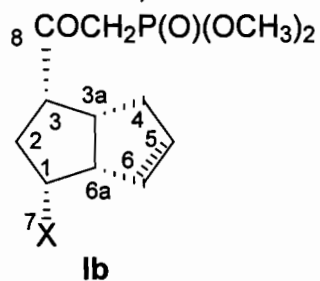


e) Reacția compușilor esterici cu formula generală **Va** și **Vc**:



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, eter isopropilic, în atmosferă inertă (azot, argon), la temperaturi cuprinse între -20°C și -70°C .

5. Procedeu de obținere a β -cetofosfonaților **Ib**:



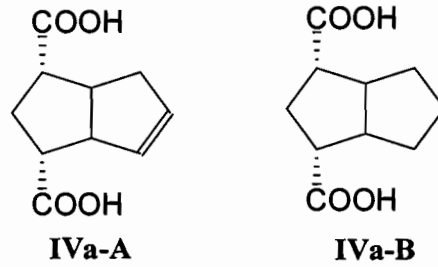
în care:

$X = \text{COOH}, \text{COOCH}_3, \text{COOR}^1, \text{CH}_2\text{OPg}$, iar R^1 și Pg au semnificația menționată la revendicarea 1, sau $X = \text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$,

care cuprinde următoarele etape de sinteză:

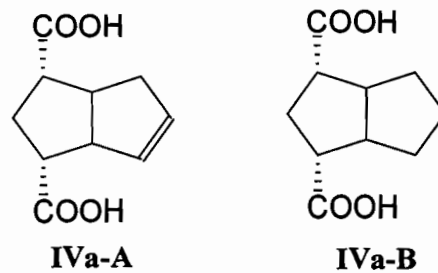
1) esterificarea grupelor carboxil ale compușilor **IVa-A** și **IVa-B**:

59

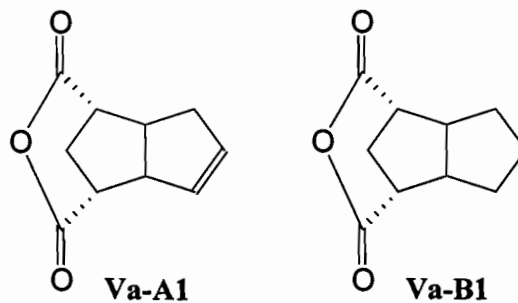


În condițiile menționate anterior la revendicarea 4, etapa c).

2) transformarea grupelor carboxil ale compușilor **IVa-A** și **IVa-B**

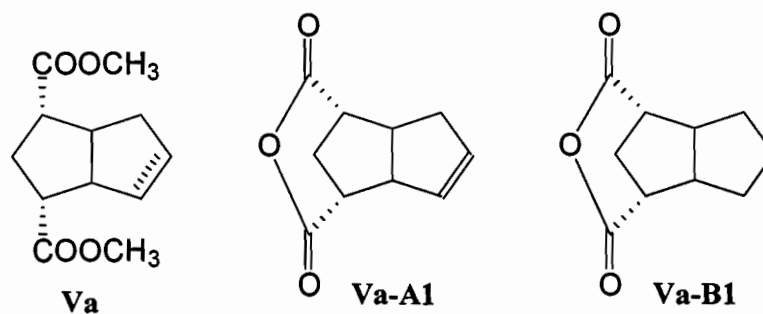


În anhidridele **IVa-A1** și **IVa-B1**:



prin reacția compușilor dicarboxilici cu anhidridă acetică la temperaturi cuprinse între 50°C și 100°C.

3) Reacția diesterilor **IVa** și anhidridelor **IVa-A1** și **IVa-B1**:



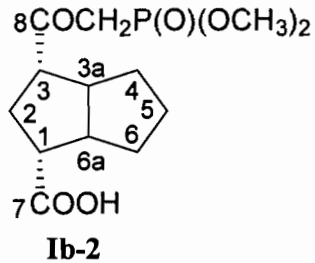
În care:

-linia intreruptă semnifică o legătură simplă sau dublă

8

cu sarea de litiu a metilfosfonatului de dimetil, format prin reacția acestuia cu *n*-butillitiu, într-un solvent inert anhidru, în condițiile prezentate anterior la procedeul prezentat în revendicarea 4, etapa e).

4) Esterificarea β -cetofosfonatului **Ib-2**:



la β -cetofosfonatul **Ib-4** se realizează în condițiile menționate la revendicarea 4, etapa c), de preferat cu diazometan.

