

**Descriere:**

Prezenta invenție se referă la unele procedee diastereoselective de obținere a cis-nucleozidelor, analogilor și derivaților lor optic activi. Procedeele, conform prezentei invenții, asigură posibilitatea sintezei stereo-controlate a enantiomerului cis-nucleozidei dezirabile sau analogului sau derivatului nucleozidei cu o puritate optică înaltă. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la unii compuși intermediari noi, utili în procedeele conform prezentei invenții.

Nucleozidele, analogii și derivații lor reprezintă o clasă importantă de agenți terapeutici. De exemplu, unele nucleozide manifestă o activitate antivirală contra retrovirusurilor, cum este virusul imunodeficienței (HIV), virusul hepatitei B (HVB) și virusul T-limfotropnic uman (HTLV) [1, 2]. Exemplele de nucleozide cu activitate antivirală includ: 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT), 2',3'-dideoxi-citidina (DDC), 2-hidroximetil-5-(citozin-1'-il)-1,3-oxatiolanul și 2-hidroximetil-4-(guanin-9'-il)-1,3-dioxolanul [3, 4].

Majoritatea nucleozidelor, analogilor și derivaților lor conțin cel puțin două centre chirale (marcate cu asterisce în formula (A)), și există sub formă de două perechi de izomeri optici (adică, două în configurația cis și două în configurația trans). Însă, de obicei, numai izomerii cis manifestă o activitate biologică utilă.



(A)

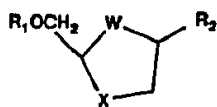
Însă, diferite forme enantiomere ale uneia și aceleiași cis-nucleozide pot avea activități antivirale foarte diferite. De aceea o sarcină importantă este elaborarea unei sinteze stereoselective, generale și atractive din punct de vedere economic, a enantiomerilor cis-nucleozidelor biologic active. **Bază purinică sau pirimidinică**

Multe din procedeele cunoscute de obținere a nucleozidelor, analogilor și derivaților lor optic activi modifică nucleozidele de origine naturală (de exemplu, optic active) prin modificarea bazei sau a zahărului prin procedee de reducere, de exemplu, prin deoxigenarea sau reducerea inițiată de radicali. Aceste transformări implică multiple etape, incluzând protecția și deprotecția și, de obicei, au randamente joase. În plus, nucleozida inițială este optic activă și își menține această activitate optică și în continuare. Astfel, nucleozidele obținute prin aceste procedee sunt limitate doar la analogii specifici ai formei enantiomere a nucleozidei de origine naturală. În plus, aceste procedee necesită disponibilitatea unor nucleozide de origine naturală, care deseori reprezintă o materie primă costisitoare.

Alte procedee cunoscute de obținere a nucleozidelor optic active se bazează pe procedee tradiționale de glicosilare pentru adăugarea zahărului la bază. Aceste procedee dau în mod invariabil amestecuri anomerice de izomeri cis- și trans- ce necesită separări laborioase și au randamente joase pentru cis-nucleozidele biologic active dezirabile.

Procedeele perfecționate de glicosilare pentru obținerea numai a cis-nucleozidei necesită adăugarea la zahăr a substituentului 2'- sau 3'-. Deoarece substituentul 2'- sau 3'- este util numai pentru reglarea sintezei cis-nucleozidei într-o unică configurație (atunci când substituentul 2' sau 3' ocupă poziția trans- față de substituentul 4'), sunt necesare multiple etape pentru introducerea acestui substituent în configurația potrivită. Apoi, substituentul 2' sau 3' trebuie să fie eliminat după glicosilare, necesitând etape suplimentare [5]. În plus, pentru a obține o nucleozidă pură, din punct de vedere optic, zahărul de pornire trebuie să fie optic pur. Aceasta necesită de asemenea o serie de etape de sinteză și purificare de lungă durată cu un consum mare de timp.

Prezenta invenție depășește aceste dificultăți și dezavantaje din stadiul cunoscut al tehnicii și asigură procedee de obținere a cis-nucleozidelor optic active (1,3-oxatiolani, 2,4-dioxolani, și 1,3-ditiolani) sau analogilor și derivaților nucleozidelor cu formula (I)



(I)

în care W reprezintă S, S=O, SO<sub>2</sub>, sau O;

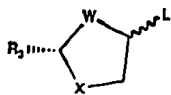
X reprezintă S, S=O, SO<sub>2</sub>, sau O;

R<sub>1</sub> reprezintă hidrogen sau acil; și

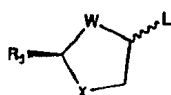
R<sub>2</sub> reprezintă o bază purinică sau pirimidinică sau un analog sau derivat al acestora.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este crearea unor procedee noi de obținere a cis-nucleozidelor optic active, care asigură obținerea cis-nucleozidelor sau analogilor sau derivaților lor cu o puritate optică mai înaltă, precum și creșterea randamentului produsului dezirabil.

Procedeele, conform prezentei invenții, includ etapa de glicosilare a unei baze purinice sau pirimidinice dezirabile sau a analogilor sau derivaților acestora cu un compus intermediar cu formula (IIa) sau (IIb)

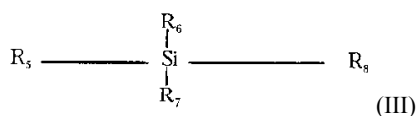


(IIa)



(IIb)

în care R<sub>3</sub> reprezintă un carbonil sau un derivat carbonilic substituit și L reprezintă grupa care părăsește molecula. Glicosilarea este realizată utilizând acidul Lewis cu formula (III):



(III)

în care R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> și R<sub>8</sub> au semnificațiile definite în continuare și compusul intermediar obținut se reduce și rezultă o nucleozidă sau un analog sau un derivat de nucleozidă cu formula (I).

Procedeele, conform prezentei invenții, au avantajul că permit obținerea unei nucleozide cu formula (I) (sau a analogilor sau derivaților acesteia) fără utilizarea unor materii prime costisitoare, a unor etape incomode de protecție și deprotecție, sau de adăugare și

eliminarea a substituenților 2'- sau 3'-. Procedeele, conform prezentei invenții, asigură randamente mari la obținerea nucleozidelor cu o puritate înaltă și specificitate optică majoră. Procedeele, conform invenției, mai au avantajul de a genera nucleozide a căror configurație stereochemică poate fi ușor controlată printr-o simplă selectare a materialelor prime adecvate.

Rezultatul tehnic al invenției constă în asigurarea randamentului înalt al cis-nucleozidelor cu o puritate înaltă și cu activitate optică sporită.

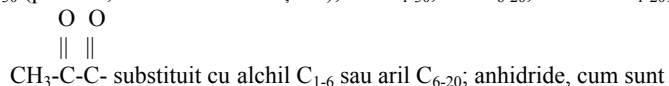
În procedeele de obținere a compușilor optic activi, conform prezentei invenții, în mod configurațional și diastereoselectiv, sunt utilizate următoarele definiții:

R<sub>2</sub> reprezintă o bază purinică sau pirimidinică sau un analog sau un derivat al acestora.

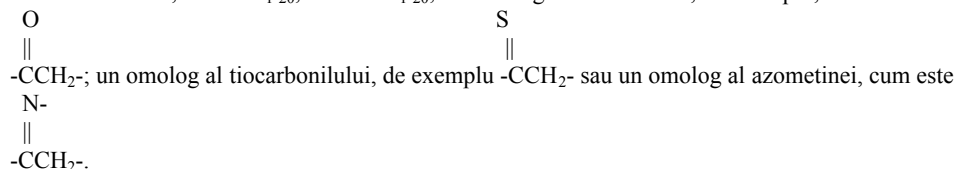
O bază purinică sau pirimidinică este o bază purinică sau pirimidinică conținută în nucleozidele naturale. Un analog al acestora este o bază care imită astfel de bază de origine naturală, prin aceea că structurile lor (tipurile de atomi și aranjamentul lor) sunt similare, dar pot să posedă sau să fie lipsite de anumite proprietăți funcționale ale acestor baze de origine naturală. Astfel de analogi includ pe acei derivați, care rezultă la înlocuirea radicalului CH cu un atom de azot, de exemplu, 5-azapirimidinele, cum este 5-azacitozina) sau invers (de exemplu, 7-diazapurinele, cum este 7-deazaadenina sau 7-deazaguanina) sau ambele (de exemplu, 7-deaza, 8-azapurinele). Prin derivați sau analogi ai unor astfel de baze se înțeleg acele baze în care substituenții inelului sunt fie încorporați, eliminați sau modificați cu substituenți potriviți cunoscuți în domeniul de specialitate, de exemplu, halogen, hidroxil, amino, C<sub>1-6</sub> alchil. Astfel de baze purinice sau pirimidinice, analogi sau derivați sunt bine cunoscuți specialiștilor în domeniu.

Un "analog de nucleozidă sau un derivat" reprezintă 1,3-oxatolan, 2,4-dioxolan sau 1,3-ditolan care au fost modificați prin oricare din procedeele care urmează sau printr-o combinație de aceste procedee: modificări ale bazelor, cum este adăugarea unui substituent (de exemplu, 5-fluorocitozinei) sau înlocuirea uneia dintre grupe cu grupa izoterică (de exemplu, 7-deazaadenina); modificări ale zaharurilor, cum este substituirea grupelor hidroxil C-2 și C-3 cu oricare substituent, inclusiv și cu hidrogen (de exemplu, 2',3'-dideoxinucleozidele); schimbarea poziției de atașare a zahărului la bază (de exemplu, baze pirimidinice atașate în mod obișnuit la zahăr în poziția N-1 pot fi, de exemplu, atașate în poziția N-3 sau C-6 și purinele atașate în poziția N-9, de exemplu, atașate în poziția N-7); schimbarea poziției de atașare a bazei la zahăr (de exemplu, baza poate fi atașată la zahăr în C-2, cum este izo-DDA); sau modificarea configurației legăturii zahăr-bază (de exemplu, configurații cis- sau trans-).

R<sub>3</sub> reprezintă un carbonil substituit cu hidrogen, hidroxil, trialchilsilil, trialchiloxi, alchil C<sub>1-30</sub>, aralchil C<sub>7-30</sub>, alcoxi C<sub>1-30</sub>, amină C<sub>1-30</sub> (primară, secundară sau terțiară), tiol C<sub>1-30</sub>, aril C<sub>6-20</sub>, alchenil C<sub>1-20</sub>, achinil C<sub>1-20</sub>, 1,2-dicarbonil, de exemplu,



$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{-C-O-C-} \end{array}$  substituite cu alchil C<sub>1-6</sub> sau aril C<sub>6-20</sub>; azometină substituită în poziția atomului de azot cu hidrogen, alchil C<sub>1-20</sub> sau alcoxi C<sub>1-10</sub>, sau dialchilamino C<sub>1-10</sub>, sau în poziția atomului de carbon cu hidrogen, alchil C<sub>1-20</sub>, sau alcoxi C<sub>1-20</sub>; tiocarbonil (C=S) substituit cu hidroxil, alcoxi C<sub>1-20</sub>, sau tiol C<sub>1-20</sub>; un omolog al carbonilului, de exemplu,



Derivații preferați carbonil/carbonil substituiți sunt alcocarbonilii, cum este metil-, etil-, izopropil-, terț-butil- și mentil-; carboxilii, dietilcarboxamida, pirolidinamida, metilcetona și fenilcetona. Cei mai potriviți derivați carbonil/carbonil substituiți sunt esterii și carboxilii, mai potriviți fiind esterii.

R<sub>4</sub> reprezintă un agent auxiliar chiralic. Termenul "agent auxiliar chiralic" descrie molecule asimetrice care sunt utilizate pentru a efectua separarea chimică a unui amestec racemic. Astfel de agenți auxiliari chirali pot avea un centru chiralic (de exemplu, metilbenzilamina) sau mai multe centre chiralice (de exemplu, mentolul). Destinația agentului auxiliar chiralic, în cazul în care el este inclus în componența materialului inițial, este de a permite simpla separare a amestecului diastereoizomeric rezultat. (J.Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", pp. 251-369, John Wiley & Sons, New York (1981).)

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> și R<sub>7</sub> sunt selectați în mod independent din grupe constând din hidrogen, alchil C<sub>1-20</sub> (de exemplu, metil, etil, terț-butil), substituit opțional cu halogeni (F, Cl, Br, J), alcoxi C<sub>1-20</sub> (de exemplu, metoxi) sau ariloxi C<sub>1-20</sub> (de exemplu, fenoxi); aralchil C<sub>7-20</sub> (de exemplu, benzil), substituit opțional cu halogen, alchil C<sub>1-20</sub> sau alcoxi C<sub>1-20</sub> (de exemplu, para-metoxibenzil); aril C<sub>6-20</sub> (de exemplu, fenil), substituit opțional prin halogeni, alchil C<sub>1-20</sub> sau alcoxi C<sub>1-20</sub>; trialchilsilil; halogeni (F, Cl, Br, J).

R<sub>8</sub> se selectează din grupa constând din halogen (F, Cl, Br, I); esteri sulfonați C<sub>1-20</sub>, opțional substituiți cu halogeni (de exemplu, sulfonat de trifluormetan); esteri alchilici C<sub>1-20</sub>, substituiți opțional cu halogen (de exemplu, trifluoracetat); halogenuri polivalente (de exemplu, triiodură); grupe silile trisubstituite cu formula generală (R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>)Si (în care R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> și R<sub>7</sub> au semnificațiile definite anterior); selenil arili C<sub>6-20</sub> saturați sau nesaturați; arilsulfenil C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> substituit sau nesubstituit; alcocalchil C<sub>1-20</sub> substituit sau nesubstituit și trialchilsiloxi.

L reprezintă o "grupă care pleacă", adică, un atom sau grupa care poate fi substituită în urma reacției cu o bază purinică sau pirimidinică potrivită, cu sau fără prezența acidului Lewis. Grupele potrivite care pleacă includ grupele: aciloxi, alcoxi, de exemplu, grupele alcocarbonile, cum este etoxi carbonilul; halogeni, de exemplu, iod, brom, clor sau fluor; amido; azido; izocianato; tiolați substituiți sau nesubstituiți, saturați sau nesaturați, de exemplu, tiometil sau tiofenil; compuși de selen, seleninil sau selenonil substituiți sau nesubstituiți, saturați sau nesaturați, de exemplu, fenil selenidă sau alchilselenidă.

Grupa potrivită care părăsește molecula poate fi de asemenea -OR, în care R reprezintă grupa alchil substituită sau nesubstituită,

saturată sau nesaturată, de exemplu, grupa alchil sau alchenil  $C_{1-6}$ ; grupa acil alifatică sau aromatică substituită sau nesubstituită, de exemplu, grupa acil alifatică  $C_{1-6}$ , cum este acetil, și grupa acil aromatică substituită sau nesubstituită, cum este benzoil; grupa alcoxi sau ariloxicarbonil substituită sau nesubstituită, saturată sau nesaturată, cum este carbonatul de metil și carbonatul de fenil; sulfonilimidazolida substituită sau nesubstituită; grupa amino carbonil alifatică sau aromatică, substituită sau nesubstituită, cum este carbamatul de fenil; grupa alchilimidiată substituită sau nesubstituită, cum este trichloracetamidatul; fosfonat substituit sau nesubstituit, saturat sau nesaturat, cum este dietilfosfonatul; grupa sulfinil sau sulfonil alifatică sau aromatică, substituită sau nesubstituită, cum este tosilatul; sau hidrogenul.

Termenul "alchil", utilizat în această descriere, reprezintă un fragment hidrocarbonat substituit (cu halogen, hidroxil sau aril  $C_{6-20}$ ) sau nesubstituit, cu catenă liniară sau ramificată sau ciclică, ce conține de la 1 la 30 atomi de carbon, de preferință, de la 1 la 6 atomi de carbon.

Termenii "alchenil" și "alchinil" reprezintă catene hidrocarbonate liniare, ramificate sau ciclice, având de la 1 la 20 atomi de carbon și preferabil de la 1 la 5 atomi de carbon, substituite (cu un halogen, hidroxil sau aril  $C_{6-20}$ ) sau nesubstituite, și care conțin cel puțin o grupă nesaturată (de exemplu, alil).

Termenul "alcoxi" reprezintă grupa alchil substituită sau nesubstituită, ce conține de la 1 la 30 atomi de carbon și preferabil de la 1 la 6 atomi de carbon, totodată grupa alchil este cuplată covalent la un element adiacent prin intermediul unui atom de oxigen (de exemplu, metoxi și etoxi).

Termenul "amină" reprezintă grupe alchil, aril, alchenil, alchinile sau aralchil, ce conțin de la 1 la 30 atomi de carbon și preferabil de la 1 la 12 atomi de carbon, cuplați covalent la un element adiacent printr-un atom de azot (de exemplu, pirolidină). Ele includ amine primare, secundare și terțiare și săruri cuaternare de amoniu.

Termenul "tiol" reprezintă grupe alchil, aril, aralchil, alchenil sau alchinil ce conțin de la 1 la 30 atomi de carbon și preferabil de la 1 la 6 atomi de carbon, cuplați covalent la un element adiacent printr-un atom de sulf (de exemplu, tiometil).

Termenul "aril" reprezintă un radical carbociclic care poate fi substituit cu cel puțin un heteroatom (de exemplu, N, O, sau S) și conține cel puțin un inel de tip benzenic și preferabil conține de la 6 la 15 atomi de carbon (de exemplu, fenil sau naftil).

Termenul "aralchil" reprezintă grupa aril atașată la atomul adiacent printr-un alchil (de exemplu, benzil).

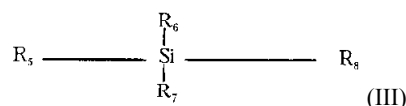
Termenul "alcoxialchil" reprezintă grupa alcoxi atașată la grupa adiacentă printr-o grupă alchil (de exemplu, metoximetil).

Termenul "ariloxi" reprezintă un radical aril substituit printr-un halogen, trifluormetil sau alcoxi  $C_{1-5}$  sau nesubstituit, cuplat covalent printr-un atom de oxigen (de exemplu, fenoxi).

Termenul "acil" se referă la un radical obținut dintr-un acid carboxilic, substituit (cu un halogen (F, Cl, Br, I), aril  $C_{6-20}$  sau alchil  $C_{1-6}$ ) sau nesubstituit, prin înlocuirea grupei -OH. Ca și acidul cu care este înrudit, radicalul acil poate fi alifatic sau aromatic, substituit (cu halogen, alcoxialchil  $C_{1-5}$ , nitro sau  $O_2$ ) sau nesubstituit, și oricare ar fi structura restului moleculei, proprietățile grupei funcționale rămân în mod esențial aceleași (de exemplu, acetil, propionil, izobutanoil, pivaloil, hexanoil, trifluoracetil, cloracetil și ciclohexanoil).

O caracteristică cheie a procedeelelor, conform prezentei invenții, este utilizarea în calitate de  $R_3$  a unui carbonil substituit sau a unui derivat de carbonil și nu a unei grupe hidroximetilice protejate așa cum s-a descris mai înainte în literatura de specialitate. În mod surprinzător, carbonilul sau derivatul de carbonil substituit nu este scindat prin expunere la acțiunea unui acid Lewis, după cum ar fi fost de așteptat pentru un specialist în cazul în care un acid Lewis cu formula (III) se adaugă la un amestec de bază purinică sau pirimidinică sililată și de compus chiralic auxiliar - zahăr obținut în Etapa 3. În loc de aceasta, carbonilul substituit sau derivatul de carbonil în compusul intermediar cu formulele (VI) forțează baza purinică sau pirimidinică ( $R_2$ ) să se alipească în configurația cis-față de grupa carbonilică substituită sau de derivatul carbonilic. Fără un derivat carbonilic sau un carbonil substituit atașat la  $C_4'$  (de exemplu, atunci când în loc de acesta se utilizează grupa hidroximetilică), procedura de cuplare descrisă în Etapa 4 va conduce la un amestec de izomeri cis- și trans-.

O altă caracteristică cheie a procedeelelor, conform prezentei invenții, este alegerea acidului Lewis. Acizii Lewis utilizați la prepararea compușilor cu formula (I) au formula generală (III)



în care  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  și  $R_8$  au semnificațiile definite anterior. Acești acizi Lewis pot fi generați in situ sau pot fi preparați utilizând orice metodă cunoscută în domeniul de specialitate. (A. H. Schmidt, "Bromotrimethylsilane and Iodotrimethylsilane-Versatile Reagents for Organic Synthesis", *Aldrichimica Acta*, 14, pp. 31-38 (1981).) Acizii Lewis preferați din această invenție sunt iodotrimethylsilanul și trimethylsilantriflatul. Grupele  $R_5$ ,  $R_6$  și  $R_7$  potrivite reprezintă metil sau iod. Cele mai preferate grupe  $R_5$ ,  $R_6$  și  $R_7$  sunt metilul. Grupările  $R_8$  preferate sunt iod, clor, brom sau esteri sulfonați. Cele mai preferate grupe  $R_8$  sunt iodul și sulfonatul de trifluorometan.

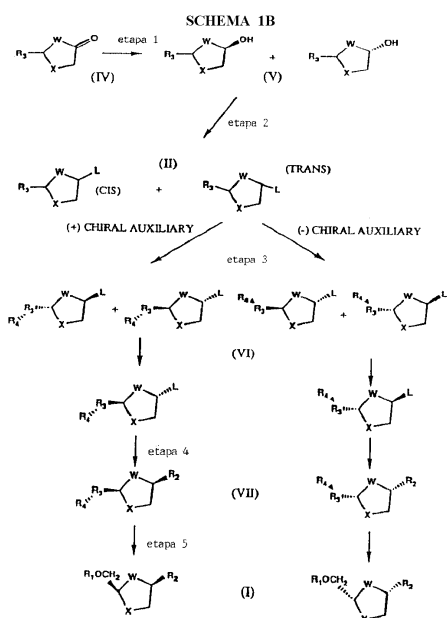
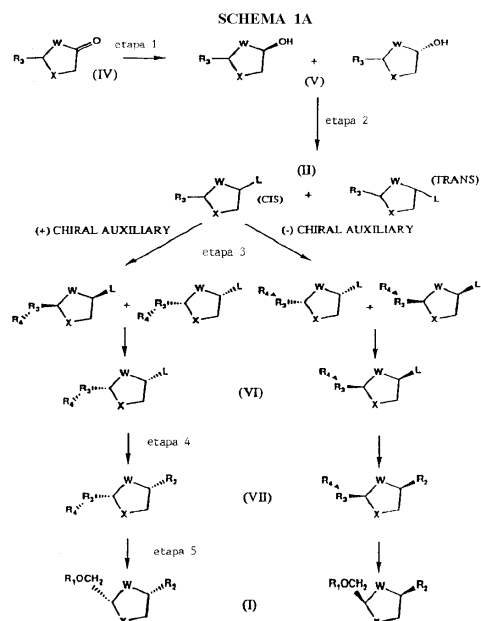
În procedeu preferat, conform prezentei invenții, ilustrat în Schemele 1 și 2, izomerii cis- și trans- cu formula (II)



se separă prin cristalizare funcțională și se selectează izomerul de configurația dorită. Apoi izomerul cis- sau trans- selectat poate fi separat chimic, de exemplu utilizând un agent auxiliar chiralic, pe cale enzimatică, sau prin alte metode cunoscute în domeniul de specialitate. Diastereoizomerul pur se cuplează apoi la o bază purinică sau pirimidinică sililată în prezența unui acid Lewis pentru a produce o nucleozidă activă din punct de vedere optic de configurație -cis- care ulterior este redusă pentru a da o nucleozidă cu formula (I).

Schemele 1A și 1B descriu acest procedeu preferat așa cum este el aplicat pentru obținerea 1,3-oxatiolanului, 2,4-dioxolanului sau 1,3-ditiolanului.

Diverse etape așa cum sunt ilustrate în schemele 1A și 1B pot fi descrise pe scurt după cum urmează:



Etapa 1: Carbonil-zahărul de pornire cu formula (IV) poate fi preparat prin orice metodă cunoscută în domeniu (de exemplu, J.M. McIntosh et al., "2-Mercaptoaldehide Dimers and 2,5-Dihydrothiophenes from 1,3-oxathiolan-5-ones". *Can. J. Chem.*, 61, pp. 1872-1975 (1983)). Grupa carbonil a acestui compus de pornire este redusă în mod chemoselectiv cu un agent de reducere adecvat, cum este disiamilboranul pentru a obține izomerii cis și trans cu formula (V). În mod obișnuit este produs mai puțin izomer cis decât trans.

Etapa 2: Grupa hidroxilică din compusul intermediar cu formula (V) este transformată cu ușurință într-o grupă care părăsește molecula prin orice metode cunoscute în domeniu (de exemplu, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", pp. 50-72, John, Wiley & Sons New York (1981)) pentru a obține compușii intermediari noi cu formula (II).

Acest amestec anomic este separat apoi prin cristalizare fracționată în cei doi izomeri configuraționali. Solventul poate fi adaptat pentru a selecta fie izomerul cis-, fie izomerul trans-. (D.J. Pasto and C. R. Johnson, "Organic Structure Determination", pp. 7-10, Prentice-Hall, Inc., New Jersey (1969))

Etapa 3: Fie izomerul cis- (Schema 1A) sau izomerul trans- (Schema 1B) cu formula (II) se separă pe cale chimică utilizând un agent auxiliar chiralic ( $R_4$ ). Un agent auxiliar chiralic convenabil este unul de înaltă puritate optică și în care imaginea în oglindă este accesibilă cu ușurință, cum este d- și l-mentolul. Diastereoizomerii rezultați cu formula (VI) se separă cu ușurință prin cristalizare fracționată. În mod alternativ, izomerul cis- sau izomerul trans- pot fi separați pe cale enzimatică sau prin alte metode cunoscute în specialitate. (Jacquies et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, pp. 251-369, John Wiley & Sons, New York (1981))

Puritatea optică a diastereoizomerului (VI, VII sau I) poate fi determinată prin metode HPLC chirale, măsurările rotației specifice și tehnici RMN. Ca regulă generală, dacă este necesar enantiomerul opus, acesta poate fi obținut utilizând imaginea în oglindă a agentului auxiliar chiralic folosit inițial. De exemplu, dacă agentul auxiliar chiralic d-mentolul produce enantiomerul (+) nucleozidei, atunci imaginea sa în oglindă, l-mentolul, va produce enantiomerul (-).

Etapa 4: O bază purinică sau pirimidinică sililată mai înainte (sau sililată in situ) este apoi glicosilată cu diastereoizomerul pur rezultat în prezența unui acid Lewis cu formula (III), cum este iodtrimetilsilanul (TMSI) sau trimetilsililtriflatul (TMSOTf), și rezultă

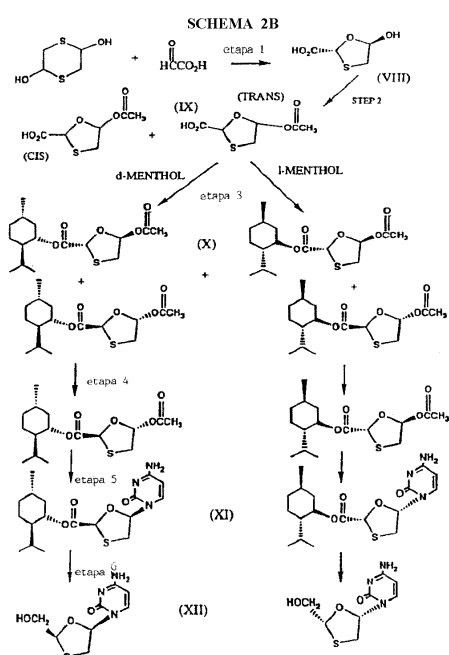
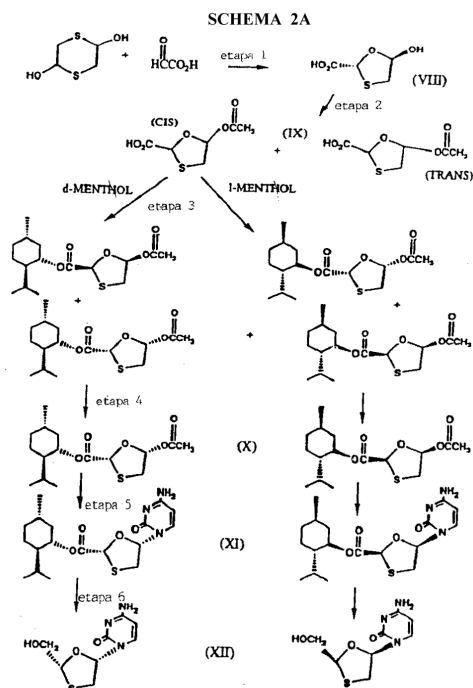
o nucleozidă de configurație -cis- cu formula (VII). Această nucleozidă este optic activă și este substanțial lipsită de izomerul -trans corespunzător (adică, conține mai puțin de 20%, preferabil nu mai mult de 10%, și mai ales nu mai mult de 5% din izomerul -trans).

Agenții preferați de sililare pentru bazele pirimidinice sunt terț-butildimetilsilil triflatul 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazanul și trimetilsililtriflatul. Se crede că grupa terț-butil voluminoasă mărește randamentele prin slăbirea interacțiunii între acidul Lewis și baza pirimidinică sililată.

Metoda preferată de amestecare a reactivilor în Etapa 4 constă în adăugarea, mai întâi, a reactivului chiralic-zahăr cu formula (VI) la baza purinică sau pirimidinică. Apoi la amestec se adaugă acidul Lewis cu formula (III).

Etapa 5: Cis-nucleozida obținută în Etapa 4 poate fi apoi redusă cu un agent reducător corespunzător pentru a separa agentul auxiliar chiralic și a obține un stereoisomer specific cu formula (I). Configurația absolută a acestui stereoisomer corespunde configurației absolute a intermediarului cu formula (VII). Așa cum se arată în Schema 1, izomerii cis (Schema 1A) sau izomerii trans (Schema 1 B) obținuți în etapa 2 vor duce la obținerea unui produs final cis.

Schemele 2A și 2B ilustrează aplicarea procedurii din Schemele 1A și 1B la sinteza enantiomerilor de cis-2-hidroximetil-5 (citozin-1'-il)-1,3-oxatiolani. Deși acest procedeu este ilustrat utilizând reactivi și materii prime concrete, se va putea aprecia de către specialiștii în domeniu, că se pot utiliza reactivi analogi și materii prime adecvate pentru a prepara compuși analogi.



Diversele etape ilustrate în Schemele 2A și 2B pot fi descrise pe scurt după cum urmează:

Etapa 1: Un monomer mercaptoacetaldehidă, produs preferabil dintr-un dimer (cum este 2,5-dihidroxi-1,4-ditian) într-un solvent potrivit (preferabil eter terț-butilmetil) este reacționat cu acid glioxilic pentru a da în exclusivitate acidul trans de formula (VIII).

Etapa 2: Acidul cu formula (VIII) este reacționat cu o cloranhidridă acidă, cum este clorura de acetyl în prezența piridinei și a unui catalizator de acilare, cum este 4-dimetilaminopiridina, sau preferabil cu o anhidridă a unui acid, cum este anhidrida acetică în prezența acidului acetic și a unui catalizator de acilare, cum este acidul sulfuric, pentru a da un amestec diastereoizomeric de acizi cis- și trans-acetoxi cu formula (IX).

Amestecul de acid diastereoizomeric racemic obținut în Etapa 2 este cristalizat fracționat, utilizând orice combinație de solvenți (preferabil, benzen și eter) pentru a da în exclusivitate fie acidul trans-acetoxi, fie acidul cis-acetoxi cu formula (IX), fiecare ca un amestec racemic.

Etapa 3: Acidul cis- sau trans-acetoxi cu formula (IX) este reacționat cu un agent auxiliar chiralic corespunzător, preferabil l-mentol sau d-mentol, într-un solvent organic corespunzător, cum este diclorometanul, utilizând un agent activant, cum este dicitlohexilcarbodiimida, și un catalizator de esterificare, cum este 4-dimetilaminopiridina, pentru a da un amestec diastereoizomeric de esteri cis- sau respectiv trans-.

În mod alternativ, compusul cu formula (IX) poate fi transformat într-o cloranhidridă a unui acid prin orice modalități cunoscute în specialitate, cum este cu clorură de oxalil într-un solvent corespunzător, de exemplu, diclorometan sau N<sub>1</sub>N-dimetilformamidă. Cloranhidrida unui acid este apoi reacționată cu un reagent auxiliar chiralic într-un solvent organic potrivit utilizând un catalizator de esterificare.

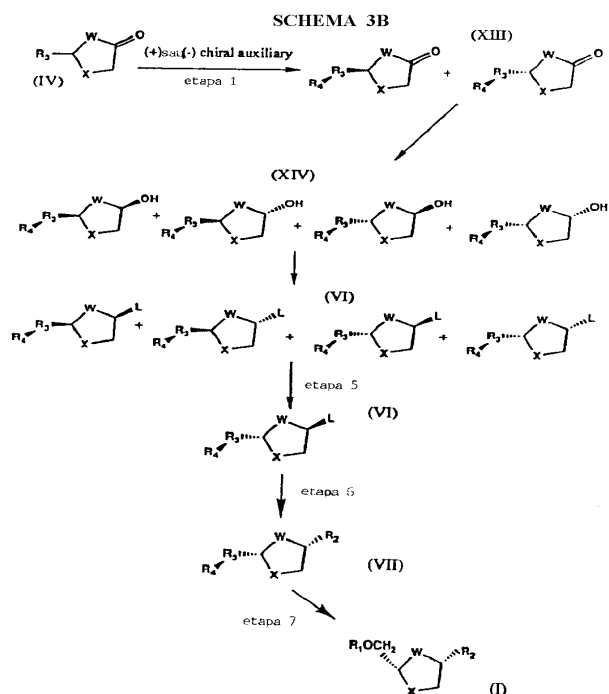
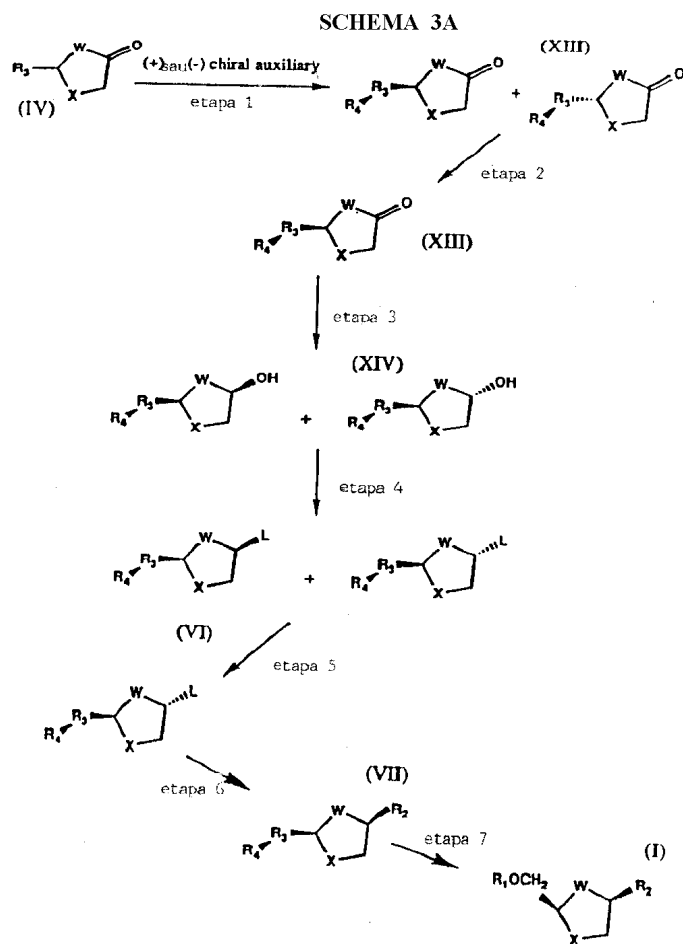
Etapa 4: Amestecul diastereoizomeric din esteri cis- sau trans- obținut în modul menționat mai sus este cristalizat fracționat utilizând orice combinație de solvenți (preferabil eterul și eterul de petrol la (40-60°C), preferabil la o temperatură joasă) pentru a da în exclusivitate ester cis- sau trans-acetoxi mentil cu formula (X) respectivă.

Etapa 5: Compusul cis- sau trans-acetoxi cu formula (X) este reacționat cu citozină sau altă bază purinică sau pirimidinică sau cu un analog al acestora. Baza purinică, sau pirimidinică, sau analogul, este preferabil sililată în prealabil cu hexametildisilazan sau mai preferabil este sililată in situ cu terț-butiltrimetilsilil triflat într-un solvent organic compatibil, cum este diclorometanul care conține o bază dificilă, preferabil 2,4,6-colidina. Un acid Lewis cu formula (III), preferabil iodtrimetilsilanul sau trimetilsililtriflatul, este adăugat apoi pentru a da compusul cis- cu formula (XI) într-o manieră de înaltă diastereoselectivitate.

Etapa 6: Cis-nucleozida optic activă cu formula (XI) este redusă stereospecific cu un agent reducător preferabil-trietilborohidruă de litiu sau mai preferabil cu alumohidruă de litiu într-un solvent corespunzător, cum este tetrahydrofuranul sau eterul dietilic pentru a da compusul cu formula (XII) și mentol.

Un al doilea procedeu de sinteză diastereoselectivă a compușilor cu formula (I) este ilustrat prin Schemele 3A și 3B și 4A și 4B. În procedeul din Schemele 3A și 3B carbonil-zahărul cu un substituent R<sub>3</sub> la C<sub>4</sub>' este reacționat cu un reagent auxiliar chiralic (R<sub>4</sub>) pentru a da un amestec diastereoizomeric de doi compuși ai agenților auxiliari chiralici optic activi și zahăr. Realul diastereoizomer obținut astfel depinde de tipul de agent auxiliar chiralic (+) sau (-) utilizat. Acest amestec optic activ poate fi redus chemoselectiv și grupa hidroxil rezultată este transformată într-o grupare care părăsește molecula pentru a produce un amestec diastereoizomeric de patru agenți auxiliari chiralici-zaharuri, doi în configurația cis- și doi în configurația trans- (Schema 3B). Cristalizarea fracționată ulterior dă un diastereoizomer unic.

În mod alternativ, amestecul optic activ de agenți auxiliari chiralici-zaharuri poate fi mai întâi separat prin cromatografie sau cristalizare fracționată și apoi redus, totodată grupa hidroxilică rezultată este transformată într-o grupă care părăsește molecula (Schema 3A). Cristalizarea fracționată ulterioară duce la obținerea oricărui diastereoizomer dorit. Solventul poate fi ajustat pentru a selecta fie izomerul cis-, fie pe cel trans-. Fiecare diastereoizomer optic activ selectat poate fi dus mai departe la compuși cu formula (I) într-o manieră similară celei descrise în Schemele 1 și 2.



Schemele 3A și 3B prezintă al doilea procedeu conform acestei invenții aplicat pentru 1,3-oxatiolan, 2,4-dioxolan, sau 1,3-ditiolan.

Diversele etape implicate în sinteza nucleozidelor cu formula (I) așa cum sunt prezentate în Schemele 3A pot fi descrise pe scurt după cum urmează:

Etapa 1: Materia primă cu formula (IV), preparată prin orice metodă cunoscută în domeniu, este reacționată cu un agent auxiliar chiralic (de exemplu, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York (1981)) pentru a da un amestec de doi diastereoizomeri cu formula (XIII). Amestecul concret produs va depinde de tipul de agent auxiliar chiralic (+) sau

(-) utilizat.

Etapa 2: Amestecul de doi diastereoizomeri cu formula (XIII), se separă prin cristalizare fracționată sau prin cromatografie pentru a da un diastereoizomer cu formula (XIII).

Etapa 3: Unicul izomer cu formula (XIII) este redus în mod chemoselectiv cu un agent de reducere corespunzător, cum este disiamilboranul pentru a da un amestec de doi diastereoizomeri cu formula (XIV).

Etapa 4: Grupările hidroxilice ale celor doi diastereoizomeri cu formula (XIV) sunt transformate în grupe care părăsesc molecula prin orice metodă cunoscută în domeniu pentru a da un amestec de doi diastereoizomeri cu formula (VI).

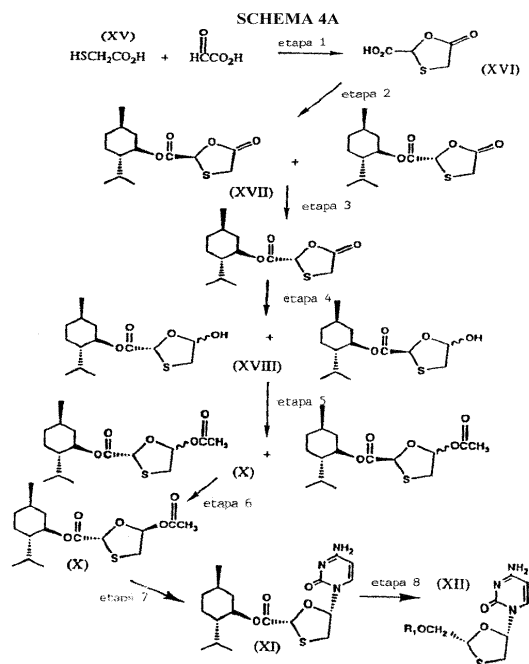
Etapa 5: Izomerul cis- sau trans- sunt separați din amestecul celor doi diastereoizomeri cu formula (VI), obținuți în Etapa 4, prin cristalizare fracționată sau prin cromatografie. Solventul poate fi ajustat pentru a selecta izomerul cis- sau trans-.

Etapa 6: Diastereoizomerul unic cu formula (VI) este reacționat cu o bază purinică sau pirimidinică sau cu analogi sau derivați sililați în prealabil (sau sililați in situ). Apoi adăugarea unui acid Lewis cu formula (III), cum este iodtrimetilsilanul (TMSI) sau trimetilsililtriflatul (TMSOTf) duce la obținerea unei nucleozide de configurație cis- cu formula (VII). Această nucleozidă este în cea mai mare parte lipsită de izomerul trans-corespunzător.

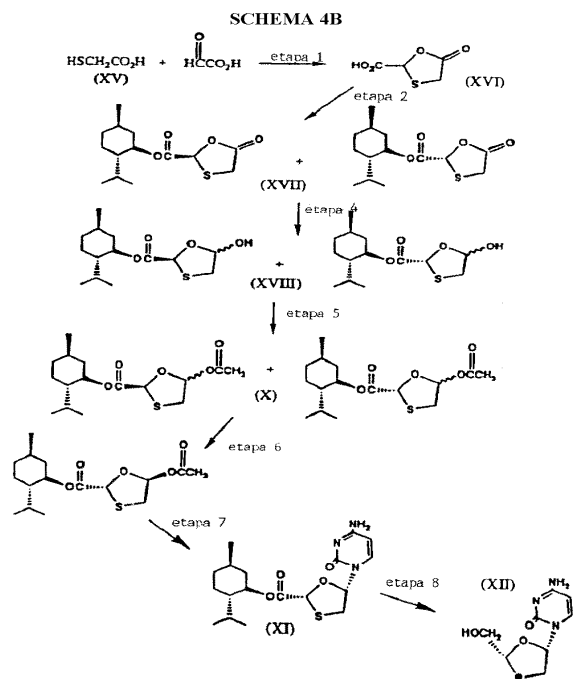
Etapa 7: Cis-nucleozida optic activă cu formula (VII) este redusă stereospecific cu un agent de reducere preferabil trietilborhidruură sau mai preferabil alumohidruură de litiu într-un solvent adecvat, cum este tetrahidrofuranul sau eterul dietilic pentru a da compusul cu formula (I) și metanol.

În mod alternativ, așa cum se arată în Schema 3B, amestecul de diastereoizomeri cu formula (XIII) este redus chemoselectiv cu un agent corespunzător de reducere, cum este disiamilboranul pentru a da un amestec de patru diastereoizomeri cu formula (XIV). Grupele hidroxilice în acest amestec de patru diastereoizomeri cu formula (XIV) sunt transformate în grupe care părăsesc molecula prin orice metodă cunoscută în domeniu, pentru a da un amestec de patru diastereoizomeri cu formula (VI). Un izomer cis- sau unul trans- este separat din amestecul de patru diastereoizomeri cu formula (VI) prin cristalizarea fracționată sau prin cromatografie. Solventul poate fi ajustat pentru a selecta un izomer cis- sau trans-. Diastereoizomerul unic cu formula (VI) este reacționat cu o bază purinică sau pirimidinică sau cu un analog sau cu un derivat sililat în prealabil sau sililat in situ. Apoi, adăugarea de acid Lewis cu formula (III), cum este iodtrimetilsilanul (TMSI) sau trimetilsililtriflatul (TMSOTf) produce o nucleozidă de configurație cis- cu formula (VII) care este redusă cu un agent de reducere adecvat pentru a da un stereoizomer specific cu formula (I).

Schemele 4A și 4B ilustrează aplicarea procedurii din Schema 3 la sinteza enantiomerilor cis-2-hidroximetil-5-(citozin-1'-il)-1,3-oxatiolanilor. Deși acest procedeu este ilustrat utilizând reactive și materii prime specifice, se va putea aprecia de către un specialist, că se pot utiliza reactive și materii prime similare adecvate pentru a obține compuși analogi.







Diversele etape implicate în sinteza nucleozidelor cu formula (I) așa cum sunt prezentate în Schema 4 pot fi descrise pe scurt după cum urmează:

Etapa 1: Acidul mercaptoacetic cunoscut cu formula (XV) este reacționat cu o aldehydă potrivită cu formula  $R_3CHO$ , în care  $R_3$  reprezintă de preferință un alcocarbonil, cum este glioxilatul de metil și mai preferabil cu grupa carboxil, cum este acidul glioxilic (de exemplu, J.M. McIntosh et al., "2-Mercaptoaldehyde Dimers and 2,5-Dihydrothiophenes from 1,3-oxathiolan-5-ones". Can. J. Chem., 61, pp. 1872-1975 (1983)) într-un solvent organic compatibil, cum este toluenul, pentru a da un compus intermediar cu formula (XVI).

Etapa 2: Compusul cu formula (XVI) este reacționat cu un agent auxiliar chiral corespunzător, preferabil 1-mentolul sau d-mentolul într-un solvent organic compatibil, cum este diclorometanul, utilizând un agent de activare, cum este dicitlohexilcarbodiimida și un catalizator de eterificare, cum este 4-dimetilaminopiridina, pentru a da compusul cu formula (XVII).

Etapa 3: Compușii diastereoizomerici cu formula (XVII) sunt separați preferabil prin cristalizare fracționată (Schema 4A), dar pot fi folosiți mai departe fără purificare suplimentară (Schema 4B).

Etapa 4: Compușii cu formula (XVII) sunt reduși cu un agent de reducere adecvat, cum este disiamilboranul într-un solvent organic compatibil, cum este tetrahydrofuranul (A. Pelter et al. "Borane Reagents", Academic Press, pag. 426 (1988)), pentru a da compușii cu formula (XVIII).

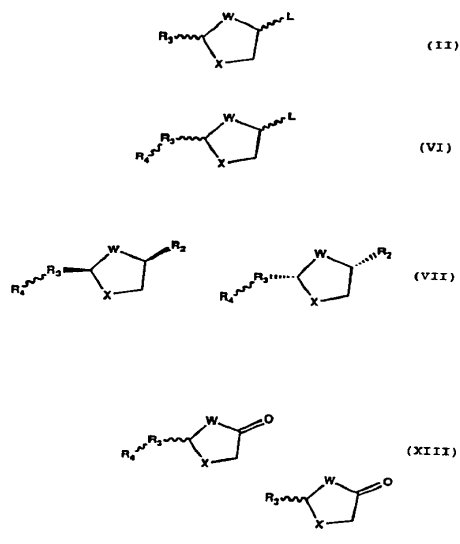
Etapa 5: Compușii cu formula (XVIII) sunt reacționați cu o cloranhidridă a unui acid sau cu anhidrida unui acid, cum este anhidrida acetică în prezența piridinei și unui catalizator de acilare, cum este 4-dimetilaminopiridina, pentru a da compușii cu formula (X).

Etapa 6: Compușii diastereoizomerici cu formula (X), dacă nu sunt deja separați (Schema 4A), sunt separați acum preferabil prin cristalizare fracționată (Schema 4B) pentru a da fie compusul cis-acetoxi, fie trans-acetoxi cu formula (X).

Etapa 7: Compusul cis- sau trans-acetoxi cu formula (X) este reacționat cu citozină sau cu altă bază purinică sau pirimidinică sau cu analogul acestora. Baza purinică sau pirimidinică sau analogul este preferabil sililat în prealabil cu hexametildiasilazan sau mai preferabil este sililat in situ cu terț-butildimetilsililtriflat într-un solvent organic compatibil, cum este diclorometanul, care conține o bază împiedicată steric preferabil 2,4,6-colidină. Apoi se adaugă un acid Lewis, preferabil unul derivat al compușilor cu formula (III), mai preferabil iodtrimetilsilan sau trimetilsililtriflat pentru a da compusul cis- cu formula (XI) într-o manieră de mare distereoselectivitate.

Etapa 8: Cis-nucleozida optic activă cu formula (XI) este redusă stereospecific cu un agent reducător, preferabil trietilborohidruură de litiu sau, în special, alumohidruură de litiu, într-un solvent corespunzător, cum este tetrahydrofuranul sau eterul dietilic, pentru a da compusul cu formula (XII).

În procedeele distereoselective din această invenție sunt de importanță deosebită următorii compuși intermediari:



în care R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, și L au semnificațiile definite anterior;

acidul trans-5-hidroxi-oxatiolan-2-carboxilic;

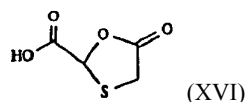
(1'R, 2'S, 5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-5-on-2S-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-5-on-2R-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5S-hidroxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-hidroxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5S-hidroxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-hidroxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5S-(citozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5S-(citozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-(citozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5R-(citozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-(5''-fluorcitozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5S-(5''-fluorcitozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-5S-(N-4''-acetilcitozin-1''-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-4R-hidroxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat; și  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-4S-hidroxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-4R-clor-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat; și  
 (1'S, 2'S, 5'R)-mentil-4S-clor-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat;  
 cis-2 (N-metil-N-metoxiaminocarbonil)-5-(uracil-1'-il)-1,3-oxatiolan;  
 cis- și trans-2-benzoil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan;  
 cis-2-(1'-pirolidinocarbonil)-5-acetoxi-1,3-oxatiolan;  
 cis-2-carbometoxi-5-(5'-bromuracil-1'-il)-1,3-oxatiolan;  
 cis-2-carboxil-5-(uracil-1'-il)-1,3-oxatiolan;  
 cis-2-(1'-pirolidinocarbonil)-5-(uracil-1'-il)-1,3-oxatiolan;  
 cis-2-benzoil-5-(uracil-1'-il)-1,3-oxatiolan;  
 cis- și trans-izopropil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilat;  
 cis-izopropil-5-(citozin-1'-il)-1,3-oxatiolan-2-carboxilat;  
 cis- și trans-terț-butil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilat;  
 cis-terț-butil-1-5-(citozin-1'-il)-1,3-oxatiolan-2-carboxilat;  
 cis- și trans-2-N,N-dietilaminocarbonil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan;  
 cis-2-N,N-dietilaminocarbonil-5-(citozin-1'-il)-1,3-oxatiolan;  
 cis- și trans-2-carboetoxi-4-acetoxi-1,3-dioxolan;  
 cis- și trans-2-carboetoxi-4-(timin-1'-il)-1,3-dioxolan; și  
 cis- și trans-2-carboetoxi-4-(N-4'-acetilcitozin-1'-il)-1,3-dioxolan.

Următoarele exemple ilustrează prezenta invenție într-o manieră care poate fi pusă în practică dar, ca atare, nu trebuie interpretate ca o limitare față de domeniul general al procedeeleor din această invenție. Cu excepția cazului în care se notează în mod specific

altfel, toate măsurările  $[a]_D$  au fost înregistrate la temperatura ambiantă.

## EXEMPLUL 1

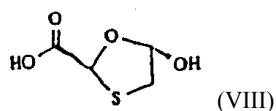
Acidul 1,3-oxatiolan-5-on-2-carboxilic



700 mL de toluen, 38 mL (50,03 g 0,543 moli) acid mercaptoacetic și 1,0 g acid para-toluensulfonic sunt adăugate la o soluție din 50,0 g (0,543 moli) monohidrat de acid glioxalic în 200 mL THF într-un balon cu volumul de 2 L cu fund rotund echipat cu tub de sifonare Denn-Stark și condensator. Amestecul de reacție rezultat se încălzește în reflux timp de 3 ore până când se îndepărtează azeotropic 24,0 mL H<sub>2</sub>O. Amestecul de reacție se răcește, apoi se elimină solventul la o presiune redusă pentru a da o substanță solidă aproape albă. Acest material se purifică prin recristalizare (hexani-etilacetat) pentru a da 60,0 g de produs sub formă de substanță solidă albă cristalină: temperatura de topire 140-143°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 3,84 (q, 2H, JAB =16,7 Hz), 6,00 (s, 1H).

## EXEMPLUL 2

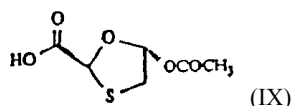
Acidul trans-5-hidroxioxatiolan-2-carboxilic



O suspensie din 82,70 g (0,54 mol) ditian-1,4-diol și 100,0 g (1,09 mol) monohidrat de acid glioxalic în 1,1 L de eter terț-butilmetilic se agită sub un strat protector de azot și se încălzește în reflux în condiții Dean și Stark. Încălzirea în reflux se continuă timp de 8 ore, timp în care se colectează 15,3 mL (0,85 mol) de apă. Amestecul ușor tulbure se filtrează și solventul se distilează la presiune atmosferică până rămâne un volum de 600 mL. Se adaugă 340 mL ciclohexan și soluția se răcește până la 5°C, se adaugă agentul de cristalizare și se lasă să se agite și să se cristalizeze. Suspensia se agită la 0-5°C timp de 2 ore. Produsul se izolează prin filtrare, se spală cu 100 mL amestec eter terț-butilmetilic și ciclohexan (2:1), și se usucă peste noapte în vid la temperatura camerei (94,44 g): temperatura de topire 94,5°C, <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,85 (dd, 1H, J=2,4, 10,5 Hz), 3,13 (dd, 1H, J=4,3, 10,5 Hz), 5,47 (s, 1H), 5,84 (larg, 1H), 6,95 (d, 1H, J=4,7 Hz).

## EXEMPLUL 3

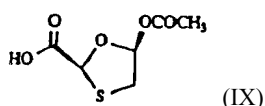
Acidul trans-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic



O picătură de acid H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat se adaugă la o soluție agitată cu grijă din 7 g, 46,7 mmol de acid trans-5-hidroxi-oxatiolan-2-carboxilic în 40 mL acid acetic glacial și 15 mL (15,9 mmol/anhidridă acetică la temperatura ambiantă. Soluția limpede rezultată se agită timp de 1 oră și apoi se toarnă peste gheață pisată cu saramură (20 mL). Acest amestec se extrage cu 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează la presiune redusă pentru a da 8,5 g (95%) sirop gălbui care constă din acid trans- și cis-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic în raport 2:1. Amestecul se dizolvă în 20 mL benzen și se lasă peste noapte, timp în care se formează cristale albe. Se adaugă o mică cantitate de eter dietilic și substanța solidă se colectează prin filtrare și se spală repetat cu eter pentru a da 2 g (22%) acid trans-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic: temperatura de topire 111,3°C, <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,03 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, J=12 Hz), 3,32 (dd, 1H, J=3, 12 Hz), 5,65 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=4 Hz); <sup>13</sup>C RMN (DMSO) δ 20,91, 36,51, 78,86, 99,15, 169,36, 170,04.

## EXEMPLUL 4

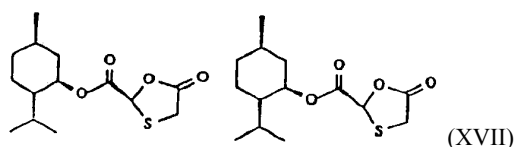
Acid cis-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic



Filtratul, obținut din Exemplul 3, se concentrează la presiune redusă și se redizolvă în eter dietilic. Această soluție se păstrează la temperatura camerei și acidul cis-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic se cristalizează lent devenind o substanță solidă albă (2,1 g, 23 %): temperatura de topire 111,7°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,96 (s, 3H), 3,25-3,33 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J=3 Hz); <sup>13</sup>C RMN (DMSO) δ 21,91, 37,16, 79,57, 98,58, 169,36, 170,69.

## EXEMPLUL 5

(1'R,2'S,5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-5-on-2S-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-5-on-2R-carboxilat

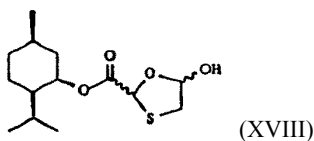


11 mL clorură de oxalil (123,6 mmol) se adaugă printr-o pâlnie de picurare timp de 30 minute la o soluție agitată din 12,2 g (82,4 mmol) acid 1,3-oxatiolan-5-on-2-carboxilic în 20 mL THF anhidru și 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Soluția rezultată se încălzește la 65°C timp de 30 minute și apoi se concentrează sub vid pentru a da un produs uleios (11,6 g, 90%). Acidul clorhidric brut obținut este redizolvat în 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> uscat și se răcește la 0°C. La această soluție răcită se adaugă cu încetul 12,8 g (82,4 mmol) (1R, 2S, 5R)-mentol dizolvat în 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Soluția rezultată se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se diluează cu 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și se spală cu apă, soluție NaHCO<sub>3</sub> apoasă saturată, saramură și apoi se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. Solventul se îndepărtează și produsul brut astfel obținut se filtrează printr-o coloană scurtă cu dioxid de siliciu (100 g, Merk) eluată cu amestecul acetat de etil-hexani. Concentrarea fracțiilor corespunzătoare dă un amestec 1:1 de (1'R,2'S,5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-5-on-2S-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-mentil-1,3-oxatiolan-5-on-2S-carboxilat (20 g, 84,7% în total) sub formă de ulei vâcos: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,77 (3H), 0,91 (6H), 1,00-1,15 (2H), 1,40-2,10 (6H), 3,56 (1H), 3,82 (1H), 4,80 (1H), 5,62 (1H); <sup>13</sup>C-RMN δ 16,7, 21,2, 21,3, 22,5, 23,80, 23,84, 26,7, 26,8, 30,6, 31,91, 31,94, 34,57, 40,6, 41,07, 47,5, 47,6, 74,1, 74,2, 77,7, 168,1, 172,8.

Amestecul de mai sus (20 g) se dizolvă într-o cantitate minimă (30 mL) de amestec pentan-ester de petrol (40-60°C, 1:2). Soluția rezultată se răcește la -70°C timp de 10 minute și compusul cristalin care se formează se colectează rapid prin filtrare și se spală din nou cu 10 mL ester de petrol. Acest compus cristalin, izolat cu randament de 12,5% constituia, cum a fost determinat, un izomer așa cum indică spectroscopia <sup>1</sup>H RMN și <sup>13</sup>C RMN: temperatura de topire 78,5°C; [α]<sub>D</sub> +31,7° (c, 0,984, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,77 (3H), 0,91 (6H), 1,00-1,15 (2H), 1,40-2,10 (6H), 3,56 (1H), 3,82 (1H), 4,79 (1H), 5,62 (1H), <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 16,7, 21,2, 22,5, 23,8, 26,7, 30,0, 32,0, 34,6, 41,1, 47,6, 77,7, 168,1, 172,9.

#### EXEMPLUL 6

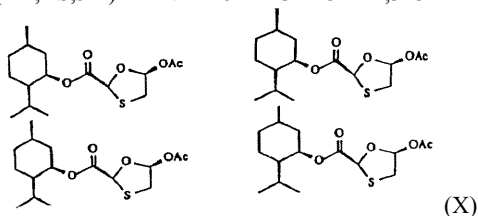
(1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5S-HIDROXI-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT,  
 (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-HIDROXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT,  
 (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5S-HIDROXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT,  
 (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-HIDROXI-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT



O soluție proaspăt preparată din 13,4 mmol (0,5 M în THF) disiamilboran se adaugă prin intermediul unei canule la o soluție agitată de amestec 1:1 ester mentilic al carboxilatului cu formula (XVII) (1,28 g, 4,47 mmol) în 10 mL THF la 0°C sub atmosferă de argon. Soluția limpede rezultată se agită timp de 15 minute la 0°C și 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se răcește brusc cu 5 mL metanol, se concentrează și se diluează cu 20 mL clorură de metilen. Soluția rezultată se spală cu saramură (5 x 2 mL) și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Îndepărtarea solventului dă un ulei limpede. Supunând acest material cromatografierii pe coloană cu silicagel (acetat de etil-hexani, 1:2, V/V) se obțin 0,65 g (50%) lactoli în patru forme diastereoizomerice: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,71-2,09 (m, 18H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 4,66-4,83 (m, 1H), 5,53-5,59 (m, 1H), 5,88-6,09 (m, 1H).

#### EXEMPLUL 7

(1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5S-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT,  
 (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT,  
 (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5S-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT,  
 (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT



Cei patru compuși din titlu au fost preparați sub forma unui amestec prin următoarele două procedee.

#### Procedeeul A

0,65 g (2,25 mmol) lactoli cu formula (XVIII) se dizolvă în 1,5 mL piridină anhidră și 5 mL clorură de metilen. Cu încetul la această soluție se adaugă 0,5 mL (7,0 mmol) clorură de acetil la 0°C. Suspensia albă rezultată se agită la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Apoi reacția se oprește brusc cu 1 mL soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Amestecul se extrage cu clorură de metilen (5 x 2 mL) și extractul combinat se concentrează pentru a da un material brun gumos. Acest material se supune cromatografierii pe coloană (acetat de etil-hexani, 1:3 V/V) și rezultă 0,3 g din cei patru acetati sub formă de ulei galben pal: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,75 (d, 6H, J=7 Hz), 0,78 (d, 6H, J=7 Hz), 0,88-0,94 (m, 24H), 0,98-2,03 (m, 36H), 2,10 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 3,15 (d, 2H, J=12 Hz), 3,23-3,30 (m, 4H), 3,42 (dd, 1H, J=4, 12 Hz), 3,44 (dd, 1H, J=4, 12 Hz), 4,65-4,75 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,62 (s,

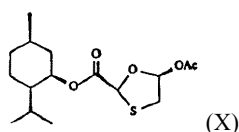
1H), 5,63 (s, 1H), 5,64 (9s, 1H), 6,64 (m, 4H).

#### Procedeu B

O soluție din 21,86 g (0,106 mmol) deciclohexil-carbodiimidă în 100 mL diclorometan se adaugă într-un vas de 500 mL cu fund rotund ce conține o soluție din 18,5 g (0,096 mmol acid trans- și cis-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (IX), 16,5 g (0,106 mmol) (1R,2S,5R)-(-)-mentol și 1,17 g (9,63 mmol) 4-dimetilamino-piridină în 200 mL diclorometan la 0°C. Suspensia densă, albă, rezultată se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, timp în care se adaugă 4,0 mL metanol și 2,0 mL acid acetic glacial. După agitare timp de 10 minute, amestecul de reacție se diluează cu 200 mL hexani și se filtrează prin Celite. Separarea ulterioară a solventului asigură 32,5 g produs brut. Această substanță se redizolvă în 100 mL hexani, se filtrează prin Celite și se concentrează pentru a da 30,5 g de material care se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant : de la 100% hexani până la 5% etilacetat-hexani) pentru a da 5,5 g de amestec (circa 1:1) de (1'R,2'S,5'R) mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat; 10,28 g de material care conține în principal cei doi diastereoizomeri de mai sus împreună cu (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat; 7,6 g dintr-un amestec întâmplător din cei patru diastereoizomeri de mai sus; și 2,2 g dintr-un amestec (circa 1:1) de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat.

#### EXEMPLUL 8

##### (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



(1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilatul se prepară prin următoarele trei procedee.

#### Procedeu A

Un amestec de 5,5 g (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat, obținut în Exemplul 7, se dizolvă în ester de petrol (40-60°C) ce conține o cantitate minimă de eter dietilic simplu și se răcește într-o baie cu gheață uscată și acetonă. Această substanță solidă albă precipitată imediat se colectează prin filtrare sub vid pentru a da 1,6 g de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat: temperatura de topire 105,2°C;  $[\alpha]_D^{20}$ (c, 0,51, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,77 (d, 3H, J=7 Hz), 0,91 (d, 3H, J=7 Hz), 0,92 (d, 3H, J=7 Hz), 0,86-2,06 (m, 9H), 2,10 (s, 3H), 3,16 (d, 1H, J=12 Hz), 3,44 (dd, 1H, J=4, 12 Hz), 4,74 (dt, 1H, J=5, 12 Hz), 5,63 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J=4 Hz); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 16,16, 20,74, 21,11, 21,97, 23,29, 26,08, 31,38, 34,13, 37,24, 40,62, 47,07, 76,11, 79,97, 99,78, 168,60, 169,68.

#### Procedeu B

Un amestec din cei patru diastereoizomeri cu formula (X) (300 mg) se dizolvă în n-pentan care conține o cantitate minimă de eter dietilic și se menține la -20°C timp de 24 ore. Acele albe formate se filtrează rapid până ele se mențin reci, după ce rezultă 25 mg de substanță. Substanța astfel izolată este identică din toate punctele de vedere cu cele obținute prin procedeu A sau C.

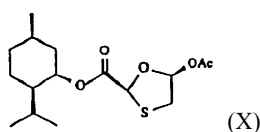
#### Procedeu C

O soluție din 1,362 g (6,6 mmol) dicitlohexilcarbodiimidă în 5 mL diclorometan se adaugă într-un balon cu fund rotund cu capacitatea de 50 mL care conține o soluție din 1,16 g (6,04 mmol) acid trans-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic, 1,038 g (6,60 mmol), (1R,2S,5R)-(-)-mentol și 75 mg (0,62 mmol) 4-dimetilaminopiridină în 10 mL diclorometan la 0°C. Suspensia albă rezultată se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, timp în care se adaugă 0,2 mL acid acetic glacial și 0,2 mL metanol. După agitare timp de 10 minute, amestecul de reacție se diluează cu 25 mL hexani, se filtrează prin Celite și se concentrează. Produsul brut astfel obținut se dizolvă în 25 mL hexani, se filtrează prin Celite și se concentrează pentru a da 1,98 g (100%) (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,75 (9d, 3H, J=7 Hz), 0,78 (d, 3H, J=7 Hz), 0,85-0,92 (m, 12H), 0,95-2,19 (m, 18H), 2,10 (s, 6H), 3,15 (d, 2H, J=12 Hz), 3,42 (dd, 1H, J=4, 12 Hz), 3,44 (dd, 1H, J=4, 12 Hz), 4,74 (dt, 2H, J=5, 12 Hz), 5,61 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

Amestecul de diastereoizomeri de mai sus se dizolvă în eter de petrol (40-60°C), care conține o cantitate minimă de eter dietilic și se răcește într-o baie cu gheață uscată și acetonă. Precipitatul solid alb se colecta imediat (620 mg) prin filtrare sub vid. Acest material se recrystalizează din nou în aceleași condiții pentru a da 450 mg substanță solidă albă. Acest compus este identic din toate punctele de vedere cu cei preparați utilizând fie procedeu A, fie procedeu B.

#### EXEMPLUL 9

##### (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT



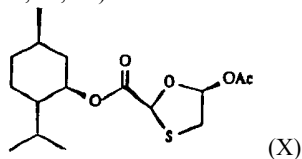
O soluție din 491 mg (2,38 mmol) dicitlohexilcarbodiimidă în 7 mL diclorometan, se adaugă într-un balon cu fund rotund ce conține o soluție din 416 mg (2,2 mmol) acid trans-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (IX), 3,72 mg (2,38 mmol) (1S,2R,5S)-(+)-mentol și 26 mg (0,21 mmol) de 4-dimetil-aminopiridină în 5 mL diclorometan la 0°C. Suspensia densă rezultată se agită la

temperatura camerei timp de 3 ore, timp în care se adaugă 0,2 mL metanol și 0,2 mL acid acetic glacial. După agitare timp de 10 minute, amestecul se diluează cu 25 mL hexani, se filtrează prin Celite și se concentrează. Acest produs brut obținut se dizolvă în 25 mL hexani, se filtrează prin Celite și se concentrează pentru a da 0,715 mg (100%) din cei doi diastereoizomeri, și anume (1'S,2'R,5'S)-metil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat și (1'S,2'R,5'S)-metil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75 (d, 6H,  $J=7$  Hz), 0,85-0,92 (m, 12H), 0,95-2,19 (m, 18H), 2,10 (s, 6H), 3,15 (d, 2H,  $J=12$  Hz), 3,42 (dd, 1H,  $J=4,12$  Hz), 3,44 (dd, 1H,  $J=4,12$  Hz), 4,72 (dt, 2H,  $J=5,12$  Hz), 5,61 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

Amestecul de esteri acetoxi metilici diastereoizomerici de mai sus se dizolvă în ester de petrol (40-60°C), ce conține o cantitate de eter dietilic și se răcește într-o baie cu gheață uscată și substanța albă precipitată, se colectează imediat (200 mg) prin filtrare sub vid. Acest material se recrystalizează din nou în aceleași condiții pentru a da 130 mg (34% bazat pe un enantiomer) de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat: temperatura de topire 104,2°C;  $[\alpha]_D + 59,2^\circ$  (c, 11,02,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  RMN, ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,77 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,9 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,92 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,86-2,06 (n, 9H), 2,10 (s, 3H), 3,16 (d, 1H,  $J=12$  Hz), 3,44 (dd, 1H,  $J=4,12$  Hz), 4,74 (dt, 1H,  $J=5,12$  Hz), 5,63 (s, 1H), 6,79 (d, 1H,  $J=4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,16, 20,74, 21,11, 21,97, 23,29, 26,08, 31,38, 34,13, 37,24, 40,62, 47,07, 76,11, 79,96, 99,70, 168,60, 169,68.

#### EXEMPLUL 10

##### (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT



(1'R,2'S,5'R)-mentil-5-R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilatul se prepară prin următoarele două procedee:

#### Procedeeul A

O soluție saturată a unui amestec al celor patru diastereomeri (12,28 g), obținută în Exemplul 7, se prepară în ester de petrol care conține o cantitate minimă de eter dietilic și se păstrează la -20°C timp de 72 de ore. Substanța solidă cristalină albă produsă se izolează prin filtrare pentru a da 1,6 g de (1'R,2'S,5'R)-metil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat: temperatura de topire 110,2°C;  $[\alpha]_D - 177^\circ$  (c, 0,7,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,88 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,92 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,97-2,02 (m, 9H), 2,12 (g, 3H), 3,22 (d, 1H,  $J=11$  Hz), 3,29 (dd, 1H,  $J=4,11$  Hz), 4,74 (dt, 1H,  $J=4,11$  Hz), 5,63 (s, 1H), 6,65 (d, 1H,  $J=3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,9, 20,69, 21,10, 21,95, 23,29, 26,10, 31,34, 34,0, 37,62, 40,3, 46,82, 75,69, 80,20, 99,36, 168,55, 170,23.

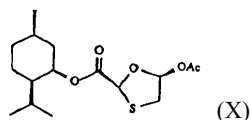
#### Procedeeul B

O soluție de dicitlohexilcarbodiimidă (118 mg, 0,572 mmol) în diclormetan (5 mL) se adaugă într-un balon cu fund rotund de 25 mL care conține o soluție de cis-5-acetoxi 1,3-oxatiolan-2-acid carboxilic (100 mg, 0,52 mmol), (1R,2S,5R)-(-)-mentol (85 mg, 0,54 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (DMAP) (8 mg, 0,053 mmol) în diclormetan (10 mL) la 0°C. Precipitatul alb care rezultă se agită la temperatura camerei timp de trei ore, timp în care se adaugă metanol (0,1 mL) și acid acetic glacial (0,1 mL). După agitare timp de 10 minute, amestecul se diluează cu hexani (15 mL), se filtrează prin Celite, și se concentrează. Produsul brut obținut din nou se dizolvă în hexani (15 mL), se filtrează prin Celite, și se concentrează obținându-se 170 mg (100%) de (1'R,2'S,5'R)-metil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat și (1'R,2'S,5'R)-metil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,78 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,88-0,94 (m, 12H), 0,97-2,03 (m, 18H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 4H), 4,65-4,75 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,64 (m, 2H).

Amestecul de mai sus de diastereomeri se recrystalizează din ester de petrol (40-60°C) și o cantitate minimă de eter dietilic la temperatura camerei. Materia cristalină albă formată se colectează (95 mg) prin filtrare. Această materie se recrystalizează din esterul de petrol cu eter dietilic, obținându-se 74 mg (78% bazat pe un enantiomer) de (1'R,2'S,5'R)-metil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat.

#### EXEMPLUL 11

##### (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



O soluție de dicitlohexilcarbodiimidă (1,588 g, 7,7 mmol) în diclormetan (7 mL) se adaugă într-un balon cu fund rotund de 50 mL care conține o soluție de acid cis-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (1,36 g, 7 mmol), (1S,2R,5S)-(+)-mentol (1,216 g, 7,7 mmol), și 4-dimetilamino-piridină (85 mg, 0,7 mmol) în diclormetan (16 mL) la 0°C. Suspensia densă care rezultă se agită la temperatura camerei timp de trei ore. Reacția se întrerupe rapid cu metanol (0,4 mL) și acid acetic glacial (0,4 mL) și amestecul se agită timp de 10 minute. Amestecul care rezultă se diluează cu hexani (25 mL), se filtrează prin Celite și se concentrează. Materia brută astfel obținută este redizolvată în hexani (25 mL) și se filtrează prin Celite. Prin îndepărtarea solventului sub presiune redusă se obțin 2,3 g de substanță solidă albă (100%) care constă din (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat și (1'S,2'R,5'S)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat.

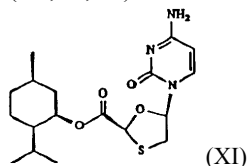
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75 (d, 3H,  $j=7$  Hz), 0,78 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,88-0,94 (m, 12H), 0,97-2,03 (m, 18H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 4H), 4,65-4,74 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,64 (m, 2H).

Amestecul de mai sus de diastereomeri se recrystalizează din ester de petrol (40-60°C) și o mică cantitate de eter dietilic la temperatura camerei pentru a da 1,3 g substanță solidă albă. Acest material este încă o dată recrystalizat din ester de petrol cu eter dietilic (40-60°C) pentru a da 900 mg (78% bazat pe un enantiomer) de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat:

temperatura de topire 110,2°C;  $[\alpha]_D + 177^\circ$  (c, 1,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,75 (d, 3H, J=7 Hz), 0,89 (d, 3H, J=7 Hz), 0,92 (d, 3H, J=7 Hz), 0,98-2,02 (m, 9H), 2,22 (s, 3H), 3,22 (d, 1H, J=11 Hz), 3,29 (dd, 1H, J=4, 11 Hz), 4,74 (dt, 1H, J=11, 4 Hz), 5,63 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=3 Hz); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 16,9, 20,69, 21,19, 21,95, 23,29, 26,10, 31,34, 34,09, 37,62, 40,32, 46,82, 75,79, 80,20, 99,36, 168,55, 170,23.

## EXEMPLUL 12

## (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5S-(CITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT

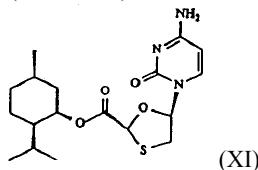


Terț-butildimetilsilil-trifluorometan-sulfonatul (1,1 mL, 4,79 mmol) se adaugă la o suspensie de citozină (0,27 g, 2,5 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) care conține 2, 4, 6-colidină (0,65 mL, 4,92 mmol) la temperatura camerei. Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute și rezultă o soluție transparentă. La amestec se adaugă soluția de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (0,66 g, 1,99 mmol) în clorură de metilen (1,5 mL) și agitarea continuă timp de cinci minute. Iodtrimetilsilanul (0,31 mL, 2,18 mmol) se introduce sub formă de picături și când adiția este completă, se produce un precipitat alb. Amestecul de reacție este apoi lăsat spre agitare timp de 18 ore. Reacția este stinsă prin adăugarea unei soluții apoase saturate de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) și CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Stratul organic se separă și se spală cu apă sărată (2 x 10 mL). Solventul se separă sub vid pentru a da un ulei vâcos, care se suspensionează în eter dietilic (30 mL). Acestei suspensii i se adaugă o soluție apoasă saturată de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) prin agitare viguroasă. Apare un precipitat alb și suspensia care rezultă se diluează cu hexani (10 mL). Precipitatul se colectează prin filtrare pentru a da 0,57 g (75%) de substanță solidă albă. Spectrul <sup>1</sup>H RMN al acestui material indică ca este un amestec de diastereomeri cis- și trans- ai nucleozidei necesare într-un raport de 23:1.

Acest produs se purifică apoi prin recristalizare din amestecul acetat de etil-hexani-MeOH:  $[\alpha]_D 144^\circ$  (c, 1,02, CHCl<sub>3</sub>); temperatura de topire 219°C (cu descompunere): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,76 (d, 3H, J=7 Hz), 0,85-0,94 (m, 6H), 1,02-1,10 (m, 2H), 1,42-2,06 (m, 7H), 3,14 (dd, 1H, J=6,6, 12,1 Hz), 3,54 (dd, 1H, J=4,7, 12,1 Hz), 4,72-4,78 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,99 (d, 1H, J=7,5 Hz), 8,43 (d, 1H, J=7,6 Hz); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 16,1, 20,7, 21,9, 23,2, 26,4, 31,4, 34,0, 36,3, 40,7, 47,1, 76,7, 78,4, 90,3, 94,6, 141,8, 155,4, 165,4, 165,6, 169,8.

## EXEMPLUL 13

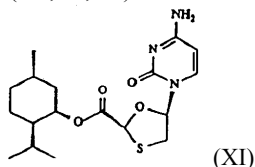
## (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-(CITOZIN-1"-IL)-1-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



2,4,6-colidina (0,317 mL, 2,4 mmol) și terț-butildimetilsilil-trifluorometansulfonatul (0,551 mL, 2,4 mmol) se adaugă succesiv la o suspensie de citozină (133,3 mg, 1,2 mmol) și CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) la temperatura camerei sub o atmosferă de argon. Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute pentru a produce o soluție transparentă. Se introduce apoi o soluție de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (330 mg, 1 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL), urmată de iodtrimetilsilan (0,156 mL, 1,1 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 3 ore. Amestecul se diluează cu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) și se spală succesiv cu NaHSO<sub>3</sub> apos saturat, apă și apă sărată. Solventul se evaporează și rezidul se dizolvă într-un amestec de eter dietilic-hexani (1:1, 10 mL) și NaHCO<sub>3</sub> apos saturat (2 mL). Agitarea continuă timp de 15 minute. Stratul apos se separă și faza organică se centrifughează pentru a rezulta o substanță solidă albă care se spală cu hexani (3 x 5 mL) și se usucă în vid. Această substanță, și anume (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-(citosin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (380 mg, 100%) este contaminată cu aproximativ 3% de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5R-(citosin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (așa cum se indică în spectrul său <sup>1</sup>H RMN), și de aceea se recristalizează din MeOH pentru a da (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-(citosin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat:  $[\alpha]_D 58^\circ$  (c, 0,506, CHCl<sub>3</sub>); p.t. 235°C (descompus); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80 (3H), 0,92 (6H), 1,06 (2H), 1,37-2,10 (7H), 3,11 (1H), 3,55 (1H), 4,77 (1H), 5,47 (1H), 5,79 (1H), 6,49 (1H), 8,37 (1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,8, 21,3, 22,5, 23,9, 26,8, 32,0, 34,6, 37,0, 40,7, 47,4, 77,3, 79,3, 90,9, 95,3, 142,9, 155,1, 164,9, 170,1.

## EXEMPLUL 14

## (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-(CITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT

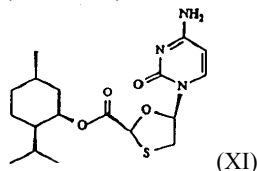


2,4,6-colidina (0,317 mL, 2,4 mmol) și terț-butildimetilsilil-trifluorometansulfonatul (0,551 mL, 2,4 mmol) se adaugă succesiv la o suspensie de citozină (133,3 mg, 1,2 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) la temperatura camerei sub o atmosferă de argon. Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute și se obține o soluție transparentă. O soluție de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (330 mg, 1 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) se introduce, urmată de iodtrimetilsilan (0,156 mL, 1,1 mmol). Agitarea continuă timp de trei ore. Amestecul se diluează cu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se spală succesiv cu NaHSO<sub>3</sub> apos saturat, cu apă, cu apă sărată și apoi se concentrează. Rezidul se dizolvă în amestecul eter simplu hexani (1:1, 10 mL) și NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) apos saturat și apoi se agită la temperatura camerei timp de 15 minute. Stratul apos se separă și faza organică se centrifughează pentru a da o substanță albă, care se

spală cu hexani (3x5 mL) și apoi se usucă în vid. Produsul (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-(citozin-1-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (336,3 mg, 88%) conține circa 6% (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-(citozin-1-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (RMN). Acest material se recrystalizează din MeOH obținând produsul cu destinație specială:  $[\alpha]_D^{+56}$  (cu 1,08 CHCl<sub>3</sub>); temperatura de topire 235°C (cu descompunere); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80 (3H), 0,91 (6H), 1,00 (2H), 1,37-2,10 (7H), 3,11 (1H), 3,55 (1H), 4,77 (1H), 5,47 (1H), 5,79 (1H), 6,49 (1H), 8,37 (1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 16,8, 21,3, 22,5, 23,9, 26,8, 32,0, 34,6, 36,8, 40,7, 47,4, 77,1, 78,8, 90,9, 95,6, 141,9, 156,3, 166,6, 179,2.

## EXEMPLUL 15

## (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5R-(CITIZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT



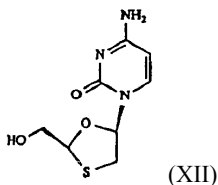
(XI)

2,4,6-colidina (0,106 mL, 0,8 mmol) și terț-butildimetilsilil-trifluormetansulfonatul se adaugă succesiv la o suspensie de citozină (44 mg, 0,4 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) la temperatura camerei sub o atmosferă de argon. Agitarea continuă la temperatura camerei timp de 15 minute și se formează o soluție transparentă. O soluție de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (110 mg, 0,33 mmol în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 mL) se adaugă urmată de iodtrimetilsilan (0,052 mL, 0,36 mmol). Amestecul care rezultă se agită la temperatura camerei peste noapte și apoi se diluează cu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se spală succesiv cu NaHSO<sub>3</sub> apos saturat, cu apă, cu apă sărată și se concentrează sub presiune redusă. Reziduu se diluează cu un amestec eter simplu-hexani (1:1, 5 mL) și NaHCO<sub>3</sub> apos saturat (1 mL) și se agită continuu la temperatura camerei timp de 20 de minute. Stratul apos se separă și substanța solidă albă se suspensionează în faza organică, se colectează prin centrifugare. Această substanță solidă se spală cu hexani (3x5 mL) și se usucă în vid pentru a da 65 mg (51,2%) de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5R-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat contaminat cu circa 5% de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat după cum indică spectroscopia <sup>1</sup>H RMN. Se recrystalizează materialul brut din amestecul metanol-eterul dietilic și rezultă produsul dorit: temperatura de topire 210-211°C;  $[\alpha]_D^{+179}$  (c, 0,66, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,77 (3H), 0,92 (6H), 1,00 (2H), 1,37-2,10 (6H), 3,14 (1H), 3,55 (1H), 4,76 (1H), 5,46 (1H), 5,88 (1H), 6,45 (1H), 8,38 (1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 16,8, 21,3, 21,8, 22,5, 23,9, 26,7, 31,9, 34,7, 38,7, 40,9, 47,4, 76,4, 80,8, 100,0, 169,1, 170,8.

Apele de lavaj și supernatantul se combină și se spală cu HCl 1N, apă, apă sărată, și apoi se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporarea solventului dă 53 mg (48%) de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat.

## EXEMPLUL 16

## 2R-HIDROXIMETIL-5S-(CITIZIN-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN

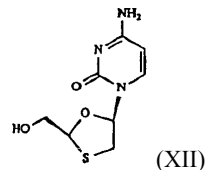


(XII)

O soluție de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (67 mg, 0,18 mmol) în THF (1 mL) se adaugă încet într-o suspensie agitată de alumohidru de litiu (19 mg, 0,5 mmol) în THF (2 mL) la temperatura ambiantă sub o presiune de argon. Agitarea continuă timp de treizeci de minute. Reacția se întrerupe rapid cu metanol (3 mL), urmată de adăugarea de silicagel (5 g). Suspensia care rezultă se agită timp de 30 minute și apoi se transportă într-o coloană scurtă cu Celite și silicagel, și se eluează cu un amestec de 1:1:1 de etilacetat-hexan-etanol (50 mL). Eluatul se concentrează și se supune unei cromatografii pe coloană de silicagel (etilacetat-hexan-metanol, 1:1:1) și rezultă o substanță solidă rășinoasă. Această substanță solidă se usucă azeotropic cu toluen și se obțin 38 mg (94%) de produs cu destinație specială:  $[\alpha]_D^{-122}$  (c, 1,01, MeOH); temperatura de topire 128-130°C; <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 3,05 (dd, 1H, J=4,3, 11,9 Hz), 3,42 (dd, 1H, J= 5,3, 11,9 Hz), 3,76-3,89 (m, 2H), 5,19-5,21 (m, 1H), 5,81 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,20-6,23 (m, 1H), 7,01-7,16 (brm, 2H, schimbabil), 7,98 (d, 1H, J = 7,5 Hz); <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD) δ 38,5, 64,1, 88,0, 88,9, 95,7, 142,8, 157,9, 167,7.

## EXEMPLUL 17

## 2S-HIDROXIMETIL-5R-(CITIZIN-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



(XII)

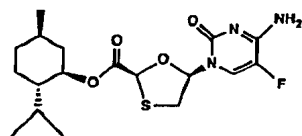
O soluție de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (102 mg, 0,27 mmol) în THF (3 mL) se adaugă încet într-o suspensie agitată de alumohidru de litiu (20 mg, 0,54 mmol) în THF (2 mL) la temperatura ambiantă sub o presiune de argon. Agitarea continuă timp de 30 de minute și apoi reacția se oprește cu metanol (5 mL), cu adăugarea ulterioară de silicagel (7 g). Suspensia care rezultă se agită timp de treizeci de minute, se transferă într-o coloană scurtă cu Celite și silicagel, și se eluează cu un amestec de 1:1:1 de acetat de etil-hexan-MeOH (50 mL). Eluatul se concentrează și se supune unei cromatografii pe coloană de silicagel etilacetat-hexan-MeOH (1:1:1), pentru a da o substanță solidă rășinoasă care se usucă azeotropic cu toluen și rezultă 50 mg



(82%) de substanță solidă albă, ca produsul:  $[\alpha]_D^{+125^\circ}$  (c, 1,01, MeOH); temperatura de topire 130-132°C;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,05 (dd, 1H,  $J=4,3, 11,9$  Hz), 3,42 (dd, 1H,  $J=5,3, 11,9$  Hz), 3,76-3,89 (m, 2H), 5,19-5,21 (m, 1H), 5,81 (d, 1H,  $J=7,6$  Hz), 6,20-6,23 (m, 1H), 7,01-7,16 (brm, 2H, schimbabil), 7,98 (d, 1H,  $J=7,5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  38,5, 64,1, 88,0, 88,9, 95,7, 142,8, 157,9, 167,7.

## EXEMPLUL 18

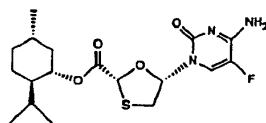
## (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5R-(5'-FLUORCITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2S-CARBOXILAT



Unei suspensii de 5-fluorcitozină (155 mg, 1,2 mmol) în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) la temperatura camerei sub o presiune de argon, i se adaugă succesiv 2,4,6-colidină (0,317 mL, 2,4 mmol) și terț-butildimetilsililtrifluorometan-sulfonat (0,551 mL, 2,4 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute și se obține o soluție transparentă. Se introduce o soluție de (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (330 mg, 1 mmol) în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mL), urmată de iodmetilsilan (0,156 mL; 1,1 mmol). Agitarea continuă timp de trei ore. Amestecul se diluează cu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) și se spală succesiv cu  $\text{NaHSO}_3$  apos saturat, apă, apă sărată și apoi se concentrează. Reziduul se dizolvă în amestecul eter dietilic-hexan (1:1, 10 mL) și  $\text{NaHCO}_3$  apos saturat (2 mL) și se agită la temperatura camerei timp de 15 minute. Stratul apos se îndepărtează și faza organică se centrifughează pentru a da o substanță solidă albă, care se spală cu hexani (3 x 5 mL) și apoi se usucă în vid. Produsul (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-(5"-fluorcitozin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (350 mg, 88%) astfel obținut conține aproximativ 6% (1'R, 2'S, 5'S)-mentil-5S-(5"-fluorcitozină-1"-il)-1,3-oxatiolan-1S-carboxilat (RMN). Acest material se recrystalizează din  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{benzen}$  și rezultă un produs cristalin:  $[\alpha]_D^{+22^\circ}$  (c, 0,19 MeOH); temperatura de topire 216-218°C,  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,78 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,91 (t, 6H,  $J=7,3$  Hz), 1,00 (m, 2H), 1,39-2,04 (m, 7H), 3,12 (dd, 1H,  $J=6,6$  Hz, 6,1 Hz), 3,52 (dd, 1H,  $J=4,7$  Hz, 6,1 Hz), 4,79 (dt, 1H,  $J=4,4$  Hz, 4,3 Hz), 5,46 (s, 1H), 5,75 (larg, 1H, schimbabil), 6,42 (5t, 1H,  $J=5,0$  Hz), 8,10 (bs, 1H, schimbabil), 8,48 (d, 1H,  $J=6,6$  Hz);  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  16,7, 21,2, 22,4, 23,7, 26,6, 31,8, 34,4, 36,6, 40,5, 47,2, 77,1, 79,1, 90,8, 126,3 (d,  $J=33$  Hz), 137,1 (d,  $J=244$  Hz), 154,2, 158,3 (d,  $J=15$  Hz), 170,1.

## EXEMPLUL 19

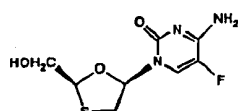
## (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-(5"-FLUORCITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



Unei suspensii de 5-fluorcitozină (180,0 mg, 1,4 mmol) în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de argon i se adaugă succesiv 2,4,6-colidină (0,46 mL, 3,5 mmol) și terț-butildimetilsililtrifluorometan-sulfonat (0,67 mL, 2,9 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute și se obține o soluție transparentă. Se introduce o soluție de (1'S, 2'R, 5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-1R-carboxilat (414 mg, 1,25 mmol) în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) și se spală succesiv cu  $\text{NaHSO}_3$  apos saturat, cu apă și cu saramură. Solventul se evaporă și reziduul se diluează în amestecul eter dietilic-hexani (1:1, 10 mL) și  $\text{NaHCO}_3$  apos saturat (2 mL). Agitarea continuă timp de 15 minute. Stratul apos se separă și faza organică se centrifughează, rezultă o substanță solidă albă, care se spală cu hexani (3 x 4 mL) și se usucă în vid. Această substanță, și anume (1'S, 2'R, 5'S)-mentil-5S-(5"-fluorcitozin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (454 mg, 91%) care conține aproximativ 7% (1'S, 2'R, 5'S)-mentil-5R-(5"-fluorcitozin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (după cum o indică spectrul său  $^1\text{H RMN}$ ) se recrystalizează din  $\text{benzen}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$  obținând compusul:  $[\alpha]_D^{26-20^\circ}$  (c, 0,072, MeOH); temperatura de topire 220-222°C (cu descompunere),  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 0,90 (t, 6H,  $J=7$  Hz), 1,0 (m, 2H), 1,39-2,04 (m, 7H), 3,12 (dd, 1H,  $J=6,6$  și 6 Hz), 3,52 (dd, 1H,  $J=5$  și 6 Hz), 4,8 (dt, 1H,  $J=4,4$  și 4,3 Hz), 5,46 (s, 1H), 5,78 (bs, 1H, schimbabil), 6,42 (t, 1H,  $J=5$  Hz), 8,1 (larg, 1H, schimbabil), 8,5 (d, 1H,  $J=6,6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,2, 20,7, 21,9, 23,3, 26,2, 31,4, 34,0, 36,3, 40,1, 46,8, 76,7, 78,7, 90,5, 125,9 (d,  $J=33$  Hz), 136,5 (d,  $J=242$  Hz), 153,7, 158,2 (d,  $J=14$  Hz), 169,6.

## EXEMPLUL 20

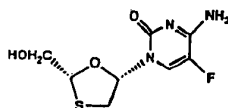
## 2S-HIDROXIMETIL-5R-(5'-FLUORCITOZIN-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



Unei suspensii de alumohidură de litiu (10 mg, 0,54 mmol) în THF (1 mL) la temperatura ambiantă sub o atmosferă de argon, i se adaugă încet o soluție de (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5R-(5"-fluorcitozin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2S-carboxilat (54 mg, 0,135 mmol) în THF (2 mL). Amestecul de reacție se lasă spre agitare timp de treizeci de minute, apoi se răcește brusc cu un extras de metanol (2 mL), cu adăugarea ulterioară a silicagelului (3 g). Amestecul care rezultă se cromatografiază pe coloană de silicagel (acetat de etilhexan-MeOH, 1:1:1), obținând astfel o substanță solidă rășinoasă, care se usucă azeotropic cu toluen pentru a da 20,7 mg (63%) de substanță solidă albă ca produs.  $[\alpha]_D^{+114^\circ}$  (c,0,12, MeOH);  $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,14 (dd, 1H,  $J=4,3, 11,9$  Hz), 3,42 (dd, 1H,  $J=5,3, 11,9$  Hz), 3,76 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,42 (t, 1H,  $J=4,8$  Hz), 6,14 (m, 1H), 7,59 (larg, m, 1H, schimbabil), 7,83 (larg, m, 1H, schimbabil), 8,20 (d, 1H,  $J=7,66$  Hz).

## EXEMPLUL 21

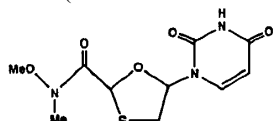
## 2H-HIDROXIMETIL-5S-(5'-FLUORCITOZIN-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



Unei suspensii agitate de alumohidru $\bar{r}$  de litiu (22 mg, 1,13 mmol)  $\bar{m}$  THF (2 mL) la temperatura ambient $\bar{a}$  sub o atmosfer $\bar{a}$  de argon i se adaug $\bar{a}$   $\bar{m}$ ncet o solu $\bar{t}$ ie de (1'R, 2'S, 5'R)-mentil-5S-(5"-fluorocitozin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (91 mg, 0,23 mmol)  $\bar{m}$  THF (8 mL). Amestecul de reac $\bar{t}$ ie se las $\bar{a}$  spre agitare timp de 2 ore,  $\bar{m}$  se r $\bar{a}$ ce $\bar{s}$ te brusc cu metanol (3 mL), urmat de silicagel (5 g). Suspensia ob $\bar{t}$ inut $\bar{a}$  se agit $\bar{a}$  timp de treizeci de minute. Apoi amestecul se trece print-un strat sub $\bar{t}$ ire de Celite  $\bar{m}$  silicagel eluat cu un amestec 1:1:1 de acetat de etil hexan-metanol (10x5 mL). Eluatul se concentreaz $\bar{a}$   $\bar{m}$  se cromatografiaz $\bar{a}$  pe coloan $\bar{a}$  de silicagel acetat de etil-hexan-metanol (1:1:1), ob $\bar{t}$ in $\bar{a}$ nd o substan $\bar{t}$  $\bar{a}$  solid $\bar{a}$  r $\bar{a}$  $\bar{s}$ inoas $\bar{a}$ . Aceast $\bar{a}$  substan $\bar{t}$  $\bar{a}$  solid $\bar{a}$  se usuc $\bar{a}$  azeotropic cu toluen pentru a da 45 mg (80%) de produs cu destina $\bar{t}$ ie special $\bar{a}$ .  $[\alpha]_D^{26}$  119 $^{\circ}$  (c, 1,01, MeOH),  $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,14 (dd, 1H, J=4,3, 11,9 Hz), 3,42 (dd, 1H, J=5,3, 11,9 Hz), 3,76 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,42 (t, 1H, J=4,8 Hz), 6,14 (m, 1H), 7,59 (larg, m, 1H, schimbabil), 7,83 (larg, m, 1H, schimbabil), 8,20 (d, 1H, J=7,66 Hz).

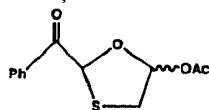
## EXEMPLUL 22

## CIS-2(N-MENTIL-N-METOXIAMINOCARBONIL)-5-(URACIL-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



Trimetilsililtrifluormetansulfonatul (TMSOTf) (107  $\mu\text{L}$ , 0,552 mmol) se introduce  $\bar{m}$ tr-o suspensie agitat $\bar{a}$  de uracil (31 mg, 0,276 mmol)  $\bar{m}$  diclorometan (1,5 mL) care con $\bar{t}$ ine colidin $\bar{a}$  (73  $\mu\text{L}$ , 0,552 mmol) sub atmosfer $\bar{a}$  de argon. Amestecul care rezult $\bar{a}$  se agit $\bar{a}$  timp de 15 minute pentru a da o solu $\bar{t}$ ie omogen $\bar{a}$ . Apoi se introduce o solu $\bar{t}$ ie de trans-2-(N-metil-N-metoxiaminocarbonil)-5-acetoxi-1,3-oxatiolan (50 mg, 0,23 mmol)  $\bar{m}$  diclorometan (1 mL), urmat $\bar{a}$  de iodtrimetilsilan (TMSI) (33/ $\mu\text{L}$ , 0,23 mmol). Reac $\bar{t}$ ia decurge timp de 2,5 ore  $\bar{m}$  apoi se opre $\bar{s}$ te cu o solu $\bar{t}$ ie saturat $\bar{a}$  de  $\text{NaHCO}_3$   $\bar{m}$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1). Amestecul care rezult $\bar{a}$  se agit $\bar{a}$  timp de cinci minute  $\bar{m}$  apoi se transfer $\bar{a}$   $\bar{m}$ tr-un tub separator, ad $\bar{a}$ ug $\bar{a}$ nd totodat $\bar{a}$  diclorometan. Faza apoas $\bar{a}$  se separ $\bar{a}$   $\bar{m}$  stratul organic se spal $\bar{a}$  cu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturat, ap $\bar{a}$ , saramur $\bar{a}$   $\bar{m}$  apoi se usuc $\bar{a}$  ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Evaporarea solventului sub presiune redus $\bar{a}$  duce la formarea produsului brut, care se tritureaz $\bar{a}$  cu amestecul acetat de etil-hexan (1:1)  $\bar{m}$  rezult $\bar{a}$  54 mg (87%) de compus men $\bar{t}$ ionat  $\bar{m}$  titlu sub form $\bar{a}$  de substan $\bar{t}$  $\bar{a}$  alb $\bar{a}$  solid $\bar{a}$ :  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,14 (d din d, 1H, J=8,0, 11,8 Hz), 3,25 (s, 3H), 3,38 (d din d, 1H, J=4,7, 11,8 Hz), 3,74 (s, 3H), 5,80 (d, 1H, J=8,2 Hz), 5,82 (s, 1H), 6,44 (d din d, 1H, J=4,7, 8,0 Hz), 8,64 (d, 1H, J=8,2 Hz), 9,64 (larg, s, 1H).

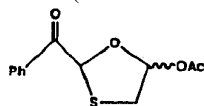
## EXEMPLUL 23

CIS-  $\bar{M}$  TRANS-2-BENZOLIL-5-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN

Fenilgloxalmonohidratul (608 mg, 4,0 mmol)  $\bar{m}$  2,5-dihidroxi-1,4-ditianul (304 mg, 2,0 mmol) se  $\bar{m}$ ncal $\bar{z}$ esc timp de circa 5 minute la 65 $^{\circ}\text{C}$  p $\bar{a}$ n $\bar{a}$  c $\bar{a}$ nd reagen $\bar{t}$ ii se topesc. Amestecul de reac $\bar{t}$ ie se dilueaz $\bar{a}$  cu diclorometan (40 mL). Piridina (1,32 mL, 16,0 mmol) 4-dimetilamino-piridina (DMAP) (48 mg),  $\bar{m}$  clorura de acetil (0,85 mL, 12,0 mmol) se adaug $\bar{a}$  solu $\bar{t}$ iei agitate la 0 $^{\circ}\text{C}$ . Amestecul de reac $\bar{t}$ ie se agit $\bar{a}$  la temperatura camerei timp de 4,5 ore  $\bar{m}$  se dilueaz $\bar{a}$  cu solu $\bar{t}$ ie de saramur $\bar{a}$  (15 mL). Stratul organic se separ $\bar{a}$ , se spal $\bar{a}$  cu solu $\bar{t}$ ie de bicarbonat de sodiu  $\bar{m}$  saramur $\bar{a}$ , se usuc $\bar{a}$  (sulfat de sodiu),  $\bar{m}$  se evapor $\bar{a}$  p $\bar{a}$ n $\bar{a}$  la un lichid brun (1,89 g). Reziduul se purific $\bar{a}$  prin cromatografie pe silicagel, elu $\bar{a}$ nd cu hexani acetat de etil (3:1) pentru a da izomerii trans-  $\bar{m}$  cis- (2:4:1) (714 mg, 71%);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,0 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H).

## EXEMPLUL 24

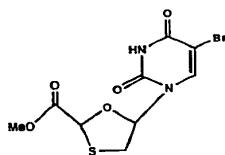
## CIS-2-(1'-PIROLIDINCARBONIL)-5-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN



Unei solu $\bar{t}$ ii de acid 5-acetoxi-oxatiolan-2-carboxilic (576 mg, 3,0 mmol), piridin $\bar{a}$  (0,533 mL, 6,60 mmol),  $\bar{m}$  diclorometan (20 mL) la 0 $^{\circ}\text{C}$ , se adaug $\bar{a}$  clorur $\bar{a}$  de oxalil (0,314 mL, 3,6 mmol). Amestecul de reac $\bar{t}$ ie se agit $\bar{a}$  la 0 $^{\circ}\text{C}$  timp de 30 minute,  $\bar{m}$  apoi se r $\bar{a}$ ce $\bar{s}$ te la -70 $^{\circ}\text{C}$  c $\bar{a}$ nd se adaug $\bar{a}$  pirolidina (0,5 mL, 6,0 mmol)  $\bar{m}$ tr-o por $\bar{t}$ ie. Amestecul de reac $\bar{t}$ ie se agit $\bar{a}$  la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi se adaug $\bar{a}$  HCl 1N (5 mL). Stratul organic se separ $\bar{a}$ , se spal $\bar{a}$  cu solu $\bar{t}$ ii de bicarbonat de sodiu  $\bar{m}$  saramur $\bar{a}$ , se usuc $\bar{a}$  (sulfat de sodiu),  $\bar{m}$  se concentreaz $\bar{a}$  pentru a da 0,851 g de produs brut. Reziduul se purific $\bar{a}$  prin cromatografie pe silicagel elu $\bar{a}$ nd cu o solu $\bar{t}$ ie acetat de etil:hexani (9:1) pentru a da 616 mg (84%) din produsul dorit:  $^1\text{RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,80-2,00 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 6,60 (m, 1H).

## EXEMPLUL 25

## CIS-2-CARBOMETOXI-5-(5'-BROMURACIL-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN

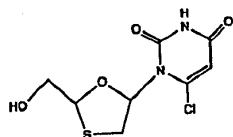


Bis-trimetilsilil-acetamida (4 mL, 16,2 mmol) se adaugă unei suspensii de 5-bromuracil (1,5 g, 7,9 mmol) în diclormetan (10 mL). Amestecul de reacție se agită timp de 30 minute, dând o soluție transparentă. Apoi se adaugă soluția (5 mL) de 2-carbometoxi-5-acetoxi-1,3-oxatiolan (1,6 g, 7,8 mmol, cis:trans 1:2) în diclormetan, urmată de iodtrimetilsilan (1,1 mL, 7,7 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 18 ore și apoi se tratează succesiv cu soluție apoasă saturată de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  și  $\text{NaHCO}_3$  pentru a da o suspensie albă. Suspensia se filtrează pentru a îndepărta substanța solidă (bază reactată). Filtratul se concentrează și se triturează cu amestecul acetat de etil-hexan (1:1) obținând o soluție solidă albă, care se filtrează, se spală și se usucă pentru a da 0,98 g (38%) de produs.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,2 (dd, 1H, J=7 și 12 Hz), 3,47 (dd, 1H, J=5 și 12 Hz), 3,87 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,42 (dd, 1H, J=5 și 7 Hz), 8,72 (s, 1H), 9,19 (larg, s, 1H).

## EXEMPLUL 26

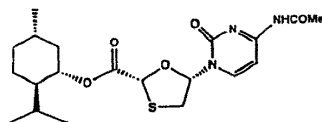
## CIS-2-HIDROXIMETIL-5-(6'-CLORURACIL-1'-IL)-1,3-OXATIOLANUL



Se adaugă trimetilsililtrifluormetansulfonatul (4,5 mL, 27,3 mmol) la o suspensie de bis-O-silil-6-cloruracil (9,5 g, 32,6 mmol) și 2-carbetoxi-5-acetoxioxatiolan (6,3 g, 27,4 mmol) în 1,2-diclormetan (40 mL). Soluția transparentă care rezultă se încălzește încet până la  $60^\circ\text{C}$  și se ține la această temperatură 1 oră, timp în care apare un precipitat gras. Amestecul se răcește la temperatura ambiantă și precipitatul alb se colectează prin filtrare, se spală și se usucă pentru a da 3,5 g (42%) sub formă de produs esteric de numai cis nucleozidă ( $^1\text{H}$  RMN). La suspensia de produs esteric de nucleozidă (2,6 g, 8,5 mmol) în tetrahidrofuran (THF) (50 mL), sub presiune de argon, se adaugă încet  $\text{LiBH}_4$  (0,4 g, 18,6 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 5 ore, apoi se răcește brusc cu metanol. Solventul se elimină, urmat de supunerea materialului rășinos care rezultă la o cromatografie pe coloană (2:2:1, acetat de etil-hexan-MeOH, V/V) obținând 1,9 g (85%) din nucleozida numită în titlu. Randamentul total al acestor două transformări este de 64%, puritatea HPLC (96%); temperatura de topire  $202-204^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,09-3,30 (1H), 3,38-3,47 (1H), 3,60-3,72 (2H), 4,45 (1H), 5,05-5,09 (1H), 5,27 (1H), 5,59-5,62 (1H), 6,71-6,76 (1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  32,6, 63,2, 64,2, 84,7, 87,9, 94,4, 106,6, 128,6, 164,4.

## EXEMPLUL 27

## (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-(N-4"-ACETILCITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT

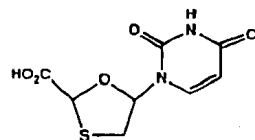


Unei suspensii agitate de N-4-acetilcitosină (68 mg, 0,4 mmol) în diclormetan (0,5 mL) care conține 2,4,6-colidină (105  $\mu\text{L}$ , 0,8 mmol) sub o atmosferă de argon i se adaugă trimetilsililtrifluormetansulfonatul (155  $\mu\text{L}$ , 0,8 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute pentru a da o soluție omogenă. Substratul, (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilatul (110 mg, 0,333 mmol) se introduce în soluția de mai sus într-o porție. Într-un balon de sticlă separat, echipat cu un condensor, se încălzește în reflux timp de treizeci de minute sub atmosferă de argon o soluție de hexametildisilazan (34  $\mu\text{L}$ , 0,167 mmol) și iod (942 mg, 0,167 mmol) în diclormetan (0,5 mL). După ce s-a răcit la temperatura camerei, soluția purpurie formată se transferă, printr-o seringă, în amestecul care conține substratul și baza sililată.

Amestecul de reacție se ține la temperatura camerei timp de 7 ore și apoi se răcește rapid cu o soluție de 1:1 amestec de  $\text{NaHCO}_3$  și  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$  saturați. Amestecul care rezultă se agită timp de 5 minute și apoi se transferă printr-un tub separator adăugând totodată diclormetan. Faza organică se separă și stratul organic se spală cu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$  saturat, apă, saramură și apoi se usucă ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Solventul se elimină sub presiune redusă pentru a da 153 mg de produs brut. Pentru determinarea raportului dintre cis-[(1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-(N-4"-acetilcitosin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat] și trans-[(1'S,2'R,5'S)-mentil-5R-(N-4"-acetilcitosin-1"-il)-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat] izomeri produși, produsul brut se supune analizei  $^1\text{H}$  RMN în  $\text{CDCl}_3$ . Judecând după semnele de protoni  $\text{C}_6$  ai fragmentului de citozină, raportul de cis- [ $\delta$  8,70 (d, J=7,6 Hz)] la trans- [ $\delta$  7,79 (d, J=7,6 Hz)] este de 7:1.

## EXEMPLUL 28

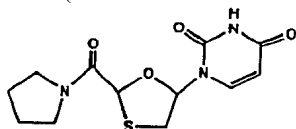
## CIS-2-CARBOXIL-5-(URACIL-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



Iodtrimetilsilanul (113  $\mu\text{L}$ , 0,832 mmol) se adaugă unei suspensii agitate de bis-trimetilsililuracil (122 mg, 0,474 mmol) și trans-2-carboxil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan (76 mg, 0,396 mmol) în diclormetan (2,5 mL), care conține colidină (53  $\mu\text{L}$ , 0,396 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 18 ore la temperatura camerei sub atmosferă de argon și apoi se răcește brusc prin adăugarea a 5 mL soluție 0,5 M de carbonat de sodiu. Faza apoasă se acidulează cu soluție de HCl 1 M până la pH 4, urmată de extracția cu tetrahidrofuran (3x6 mL). Extractul combinat se usucă pe  $\text{MgSO}_4$  și solventul se separă sub presiune redusă. Produsul brut obținut se triturează cu diclormetan pentru a da o suspensie albă. Substanța albă se izolează prin centrifugare și se usucă în vid pentru a da 27 mg din produsul dorit al cărui spectru de  $^1\text{H}$  RMN indică prezența unei cantități mici de uracil (circa 10%) și o puritate izomerică >95%. Compusul numit în titlu are următoarele caracteristici spectrale:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  2,26 (d din d, 1H,  $J=4,9, 12,3$  Hz), 3,49 (d din d, 1H,  $J=5,2, 12,4$  Hz), 5,57 (s, 1H), 5,71 (d din d, 1H,  $J=2,2, 8,0$  Hz; acest semnal se atenuează până la dublet la tratare cu  $\text{D}_2\text{O}$  ( $J=8,2$  Hz)), 6,29 (t, 1H,  $J=5,2$  Hz), 8,07 (d, 1H,  $J=8,2$  Hz), 11,41 (larg, s, 1H, schimbător cu  $\text{D}_2\text{O}$ ).

## EXEMPLUL 29

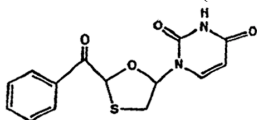
## CIS-2-(1'-PIROLIDINOCARBONIL)-5-(URACIL-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



Iodtrimetilsilanul (37  $\mu\text{L}$ , 1 echivalent) se adaugă unei soluții agitate de cis 2-(1'-pirolidincarbonil)-5-acetoxi-1,3-oxatiolan (64 mg, 0,26 mmol) și bis-trimetilsililuracil (80 mg, 1,2 echivalenți) în diclormetan (1,5 mL) sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție se ține timp de 1 oră 20 minute la temperatura camerei. Reacția se oprește brusc cu o soluție de 1:1 amestec de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  și  $\text{NaHCO}_3$  saturați (2 mL), apoi se efectuează diluarea cu diclormetan (4 mL). Amestecul care rezultă se agită timp de 5 minute și apoi se transferă într-un tub separator adăugând totodată diclormetan. Faza apoasă se îndepărtează și faza organică se spală cu apă, saramură și se usucă pe  $\text{Na}_2\text{CO}_4$  anhidru. Se separă solventul sub presiune redusă și produsul brut obținut se cromatografiază pe coloană (7% MeOH-EtOAc) și rezultă 74 mg (95%) din compusul numit în titlu:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85-2,00 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 3,25-3,70 (m, 6H), 5,61 (s, 1H), 5,80 (d din d, 1H,  $J=2,3, 8,2$  Hz), 6,44 (d din d, 1H,  $J=4,8, 7,0$  Hz), 8,29 (larg, s, 1H), 8,88 (d, 1H,  $J=8,1$  Hz).

## EXEMPLUL 30

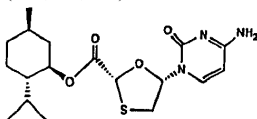
## CIS-2-BENZOIL-5-(URACIL-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN



Se introduce trimetilsililfluorometansulfonatul (92  $\mu\text{L}$ , 0,475 mmol) într-o suspensie agitată de uracil (50 mg, 0,238 mmol) în diclormetan (1,5 mL), care conține colidină (63  $\mu\text{L}$ , 0,475 mmol) sub atmosferă de argon. Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute pentru a da o soluție omogenă. În amestec (2,4:1, trans:cis) de 2-benzoil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan (50 mg, 0,198 mmol) se adaugă ca soluție în diclormetan (1,5 mL), urmată de iodtrimetilsilan (28  $\mu\text{L}$ , 0,198 mmol). Reacția este lăsată să aibă loc timp de 22 ore și apoi se întrerupe brusc cu o soluție de amestec 1:1 de  $\text{NaHCO}_3$  și  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturat. Amestecul care rezultă se agită timp de cinci minute și apoi se transferă într-un tub separator, adăugând totodată diclormetan. Faza apoasă se elimină și stratul organic se spală cu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturat, cu apă, saramură și apoi se usucă ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Analiza cromatografică în strat subțire a produsului brut indică faptul că o cantitate mică din materialul de pornire nu a participat la reacție. Produsul brut se triturează cu acetat de etil pentru a da 26 mg (43%) de compus numit în titlu sub formă de substanță solidă albă.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  3,19 (d din d, 1H,  $J=6,8, 12,1$  Hz), 3,60 (d din d, 1H,  $J=5,1, 12,2$  Hz), 5,77 (d, 1H,  $J=8,2$  Hz), 6,38 (d din d, 1H,  $J=5,2, 6,9$  Hz), 6,81 (s, 1H), 7,52-7,64 (m, 1H), 7,66-7,76 (m, 1H), 7,94-8,04 (m, 1H), 8,22 (d, 1H,  $J=8,1$  Hz), 11,44 (larg, s, 1H).

## EXEMPLUL 31

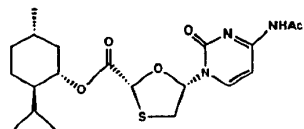
## (1'R,2'S,5'R)-MENTIL-5S-(N-4"-ACETILCITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



Un amestec 12:1 de (1'R,2'S,5'R)-mentil-5S-(N-4"-acetilcitosin-1"-il)-oxatiolan-2R-oxatiolan carboxilat (izomer cis) și (1'R,2'S,5'R)-mentil-5R-(N-4"-acetilcitosin-1"-il)-oxatiolan-2R-oxatiolan carboxilat (izomer trans) (47 mg, 0,11 mmol) se dizolvă în diclormetan (0,5 mL) și 2-propanol (1 mL). Acidul trifluoroacetic (0,2 mL) se adaugă acestei soluții și amestecul care rezultă se încălzește la 60°C timp de două ore și apoi se ține la temperatura camerei timp de 14,5 ore. Amestecul de reacție se diluează cu diclormetan și se spală cu soluție saturată de  $\text{NaHCO}_3$ , cu apă, cu saramură, și apoi se usucă ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru). Acest solvent se îndepărtează sub presiune redusă și produsul obținut se usucă în vid pentru a da 40 mg (95%) din compușii menționați în titlu. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al materialului de mai sus sugerează o puritate >97%. Bazat pe semnalele derivate din poziția  $\text{C}_6$  a hidrogenului din fragmentul de citozină, prezent în amândoi izomerii, raportul de 12:1 dintre nucleozidele cis [ $\delta$  8,38] (d,  $J=7,3$  Hz) și trans [ $\delta$  7,48] (d,  $J=7,3$  Hz) este menținut. Compusul de bază se obține prin cristalizarea fracționată cu metanol și posedă proprietăți fizice identice cu cele raportate în acest exemplu.

## EXEMPLUL 32

## (1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-(N-4"-ACETILCITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT

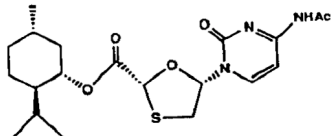


(1'S,2'R,5'S)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilatul (55 mg, 0,166 mmol) în diclorometan (0,5 mL) și iodtrimetilsilanul (0,026 mL, 0,166 mmol) se adaugă la N-4-acetilcitozină monosilată (59 mg, 0,198 mmol), generată prin refluxarea N-4-acetilcitozinei în 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan (HMDS), peste noapte, în prezența unei cantități catalitice de sulfat de amoniu și apoi prin îndepărtarea HMDS, în diclorometan (0,5 mL) sub atmosferă de argon la temperatura camerei. Agitarea continuă timp de 19 ore și cromatografia în strat subțire prezintă consumarea aproape completă a oxatiolanului de la care s-a plecat. Amestecul de reacție se diluează cu diclorometan, se spală cu bicarbonat de sodiu apos saturat, cu tiosulfat de sodiu apos și cu saramură, se usucă pentru a da 70 mg (100%) de produs brut. <sup>1</sup>H RMN sugerează un raport cis:trans de 15:1 și prezența a circa 4,6% oxatiolan nereactat. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (d, 3H), 0,80-2,10 (m, 15H), 2,27 (s, 3H), 3,12-3,30 (m, 1H), 3,52-3,78 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,51 (s, 0,896H), 5,60 (s, 0,046H), 5,82 (s, 0,058H), d 6,42 (t, 0,896H), 6,63 (dd, 0,046H), 6,68 (d, 0,058H), 7,47 (d, 0,954H), 7,77 (d, 0,058H), 8,70 (d, 0,896H).

Compusul de bază se izolează prin cristalizare din metanol sau prin triturare cu amestecuri de etilacetat și eter dietilic.

#### EXEMPLUL 33

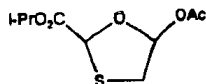
(1'S,2'R,5'S)-MENTIL-5S-(N-4"-ACETILCITOZIN-1"-IL)-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



2,6-lutidina (0,023 mL, 0,199 mmol) și trimetilsililtrifluormetansulfonatul (0,038 mL, 0,199 mmol) se adaugă la N-4-acetilcitozină (30,5 mg, 0,199 mmol) în diclorometan (0,2 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Amestecul se agită timp de 20 minute și se introduc succesiv o soluție de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5S-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (55 mg, 0,166 mmol) în diclorometan (0,3 mL) și iodtrimetilsilan (0,026 mL, 0,166 mmol). Agitarea continuă timp de 2,5 ore și cromatografia în strat subțire prezintă consumarea completă a oxatiolanului de plecare. Amestecul de reacție se diluează cu diclorometan, se spală cu bicarbonat de sodiu apos saturat, tiosulfat de sodiu apos și saramură, se usucă pe sulfat de sodiu, se concentrează și se usucă pentru a da 70 mg (100%) de produs brut. <sup>1</sup>H RMN sugerează un raport cis:trans de 10:1 și nici o altă impuritate detectabilă de spectru. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,78 (d, 3H), 0,80-2,10 (m, 15H), 2,27 (s, 3H), 3,16 (dd, 0,91H), 3,25 (d, 0,09H), 3,63 (dd, 0,91H), 3,74 (dd, 0,09H), 4,78 (m, 1H), 5,51 (s, 0,91H), 5,82 (s, 0,09H), δ 6,42 (t, 0,91H), 6,68 (d, 0,09H), 7,47 (d, 1H), 7,77 (d, 0,09H), 8,70 (d, 0,91H).

#### EXEMPLUL 34

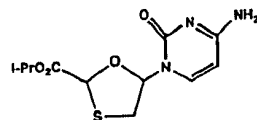
CIS- ȘI TRANS-IZOPROPIL-5-ACETOXI-1,3- OXATIOLAN-2-CARBOXILAT



O soluție de cis- și trans- acid 5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (260 mg, 1,3528 mmol) și izopropanol (0,11 mL, 1,3528 mmol) în diclorometan (4 mL) la 0°C se tratează cu diciohexilcarbodimidă (DCC) (279 mg, 1,3528 mmol) în diclorometan (1 mL) și 4 dimetilaminopiridină (DMAP) (914 mg, 0,135 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se diluează cu eter dietilic și se filtrează printr-un strat de Celite. Filtratul se concentrează și reziduul se cromatografiază pe silicagel cu amestec de etilacetat și hexan pentru a da produsele sub forma unui ulei incolor (9263 mg, 83%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (6H, d); 2,10, 2,11 (3H, s); 3,13-3,46 (2H, m); 5,05 (1H, m); 5,60, 5,61 (1H, s); 6,63 (0,54H, m); 6,78 (0,46H, d).

#### EXEMPLUL 35

CIS-IZOPROPIL-5-(CITOZIN-1'-IL)-1,3- OXATIOLAN-2-CARBOXILAT



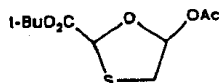
2,4,6-colidină (0,23 mL, 1,74 mmol) și terț-butil-dimetilsilil trifluormetansulfonat (0,4 mL, 1,74 mmol) se adaugă într-o suspensie de citozină (96,7 mg, 0,87 mmol) în diclorometan (0,8 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Amestecul se agită timp de 25 minute și se introduce succesiv o soluție de cis:trans (1,2:1) izopropil 5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilat (168 mg, 0,717 mmol) în diclorometan (0,8 mL) și o soluție de iodtrimetilsilan (0,114 mL, 0,88 mmol). Agitarea continuă timp de 1 oră și amestecul de reacție se diluează cu diclorometan, se spală cu tiosulfat de sodiu apos saturat, cu apă și saramură, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Reziduul se triturează cu un amestec (1:1,7 mL) eter dietilic-hexan și bicarbonat de sodiu apos saturat (1,5 mL). Stratul apos se elimină și amestecul care rămâne se centrifughează.

Substanța solidă se spală de două ori cu hexani și apele de lavaj se combină cu centrifugatul, se spală cu HCl 1N, cu apă și saramură, se usucă și se concentrează pentru a da materialul inițial care nu a participat la reacție, în formă virtual pură (64 mg, 38% cis:trans=1:9). Substanța solidă albă se usucă și rezultă produsele sub formă de amestec cis: trans în raport de 12:1 (122,6 mg, 60%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (t, 6H), 3,11 (dd, 1H), 3,52 (dd, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,47 (dd, 0,92H), 6,72 (m,

0,08H), 7,49 (d, 0,08H), 8,32 (d, 0,9H).

#### EXEMPLUL 36

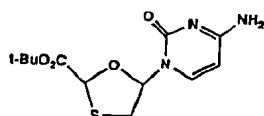
##### CIS- ȘI TRANS-TERȚ-BUTIL-5-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2-CARBOXILAT



O soluție de cis- și trans- acid 5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (176 mg, 0,915 mmol) și terț-butanol (0,095 mL, 0,915 mmol) în diclormetan (4 mL) la 0°C se tratează cu dicitlohexilcarbodiimidă (207 mg, 1 mmol) în diclormetan (1 mL) și 4-dimetilaminopiridină (11 mg, 0,09 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se diluează cu eter dietilic și se filtrează printr-un strat de Celite. Filtratul se concentrează și reziduul se cromatografiază pe silicagel cu acetat de etilacetat și hexan pentru a da produsele sub forma unui ulei incolor (175 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46 (9H, d); 2,07, 2,09 (3H, s); 3,10-3,44 (2H, m); 5,50, 5,52 (1H, s); 6,60 (0,42H, m); 6,74 (0,58 H, d).

#### EXEMPLUL 37

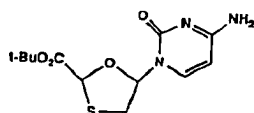
##### CIS-TERȚ-BUTIL-5-(CITIZIN-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN-2-CARBOXILATUL



2,4,6-colidina (0,187 mL, 1,4 mmol) și terț-butil-dimetilsililtrifluormetansulfonatul (0,325 mL, 1,4 mmol) se adaugă într-o suspensie de citozină (78,6 mg, 0,7 mmol) în diclormetan (0,6 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Amestecul se agită timp de 25 minute și se introduc succesiv un amestec de cis- și trans- (1:1,4) terț-butil-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilat (146,5 mg, 0,59 mmol) în diclormetan (0,6 mL) și iodtrimetilsilan (0,092 mL, 0,65 mmol). Agitarea continuă timp de 1 oră și amestecul de reacție se diluează cu diclormetan, se spală cu tiosulfat de sodiu apos saturat, cu apă și saramură, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Reziduul se triturează cu eter-hexani (1:1,7 mL) și bicarbonat de sodiu apos saturat (1,5 mL). Stratul apos se separă și amestecul care rămâne se centrifughează. Substanța solidă se spală de două ori cu hexani, iar apele de lavaj se combină cu centrifugatul, se spală cu HCl 1N, cu apă și saramură, se usucă, și se concentrează pentru a da materialul de plecare care nu a participat la reacție în formă virtuală pură (77 mg, 52,6% cis:trans=1:11). Substanța solidă albă se usucă și rezultă produsele sub forma unui amestec cis:trans în raport de 16:1 (82,6 mg, 46,4%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50, 1,52 (s, 9H), 3,12 (dd, 0,94H), 3,20 (dd, 0,06H), 3,52 (dd, 0,94H), 3,72 (dd, 0,06H), 5,37 (s, 0,94H), 5,75 (s, 0,06H), 5,82 (d, 1H), 6,44 (dd, 0,94H), 6,71 (d, 0,06H), 7,49 (d, 0,06H), 8,38 (d, 0,98H).

#### EXEMPLUL 38

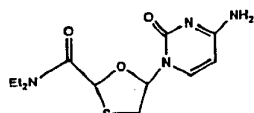
##### CIS- ȘI TRANS-2-N,N-DIETILAMINOCARBONIL-5-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN



O soluție de cis- și trans- acid 5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (119 mg, 0,62 mmol) și dietilamină (0,07 mL, 0,68 mmol) în diclormetan (2 mL) la 0°C se tratează cu dicitlohexilcarbodiimidă (140 mg, 0,68 mmol) în diclormetan (1 mL) și 4-dimetilaminopiridină (7,6 mg, 0,06 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se diluează cu eter dietilic și se filtrează printr-un strat de Celite. Filtratul se concentrează și reziduul se cromatografiază pe silicagel cu amestec de acetat de etil-hexan pentru a da produsele sub formă de ulei incolor (84,5 mg, 55%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10, 1,40 (6H, t); 2,07, 2,10 (3H, s); 3,15-3,56 (6H, m); 5,80, 5,87 (1H, s); 6,58 (0,53H, m); 6,83 (0,47H, d).

#### EXEMPLUL 39

##### CIS-2-N,N-DIETILAMINOCARBONIL-5-(CITIZIN-1'-IL)-1,3-OXATIOLAN

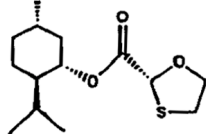


2,4,6-colidina (0,108 mL, 0,82 mmol) și terț-butil-dimetilsililtrifluormetansulfonatul (0,188 mL, 0,82 mmol) se adaugă unei suspensii de citozină (45,5 mg, 0,41 mmol) în diclormetan (0,4 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Amestecul se agită timp de 25 minute și se introduc succesiv un amestec de cis- și trans- (1,12:1) 2-N,N-diethylaminocarbonyl-5-acetoxi-1,3-oxatiolan (84 mg, 0,34 mmol) în diclormetan (0,4 mL) și o soluție de iodtrimetilsilan (0,053 mL, 0,375 mmol). Agitarea continuă timp de o oră și amestecul de reacție se diluează cu diclormetan, se spală cu tiosulfat de sodiu apos saturat, cu apă și saramură, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Reziduul se triturează cu amestec (1:1,7 mL) eter-hexan și bicarbonat de sodiu apos saturat (1,5 mL). Stratul apos se separă și amestecul care rămâne se centrifughează. Substanța solidă se spală de două ori cu hexani și apele de lavaj se combină cu centrifugatul, se spală cu HCl 1N, cu apă și saramură, se usucă și se concentrează pentru a da materialul de la care s-a plecat în formă virtuală pură 917 mg, 20%, numai trans). Substanța solidă albă se usucă pentru a da produsele sub formă de amestec cis:trans în raport de 24:1 (47,5 mg, 47,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,04 (t, 3H, J=7 Hz), 1,12 (t, 3H, J=7 Hz), 3,17 (dd, 1H, J=5 Hz, 9 Hz), 3,30 (m, 4H), 3,53 (d, 1H, J=5 Hz, 9 Hz), 5,74 (d, 1H, J=7 Hz), 5,96 (s, 1H), 6,28 (t, 0,96 H, J=5 Hz),

6,62 (m, 0,04H), 7,16 (larg, s, NH), 7,22 (larg, s, NH), 7,60 (d, 0,04H), 8,46 (d, 0,96H, J = 7 Hz).

## EXEMPLUL 40

(1'S,2'R,5'S)-MENTIL-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT

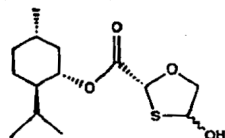


Unui amestec de (1'S,2'R,5'S)-mentil-5R-acetoxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (2,01 g, 6,08 mmol) și trietilsilan (9,67 mL, 60,05 mmol) la temperatura camerei sub atmosferă de argon i se adaugă trimetilsililtrifluor-metansulfonatul (1,17 mL, 6,04 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 12 ore, apoi se diluează cu diclormetan, se spală cu soluție de bicarbonat de sodiu apos saturat, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se evaporă până la uscare în vid pentru a da produsul brut. Cromatografia pe silicagel folosind amestecul hexan-acetat de etil ca eluant dă produsul sub formă de ulei incolor (1,33 g, 80,5%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75-2,10 (m, 15H), 2,97-3,20 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,72 (dt, 1H), 5,45 (s, 1H), [α]<sub>D</sub> +104° (c 1,16, CHCl<sub>3</sub>).

## EXEMPLUL 41

(1'S,2'R,5'S)-MENTIL-4R-HIDROXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT,

(1'S,2'R,5'S)-MENTIL-4S-HIDROXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT

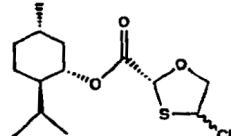


Un amestec de (1'S,2'R,5'S)-mentil-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (0,500 g, 1,84 mmol) și benzoilperoxid (0,489 g, 97%, 1,96 mmol) în 20 mL de benzen se încălzește până la reflux timp de 6 ore. Solventul organic se îndepărtează în vid și reziduul se diluează cu diclormetan, se spală cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă până la uscare în vid pentru a da produsul brut benzoat. Cromatografia ulterioară prin folosirea amestecului de hexan-acetat de etil ca eluant dă benzoatul sub formă de substanțe solide (0,21 g, 30,3%). Amestecul de benzoat (0,200 g, 0,531 mmol) și carbonat de potasiu (0,073 g, 0,532 mmol) în THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (4 mL/5 mL/2m) se agită la 0°C timp de 7 ore și solventul organic se separă sub vid. Reziduul se diluează cu H<sub>2</sub>O (7 mL), se extrage cu eter (10 mL), se acidulează cu HCl apos, și se extrage cu diclormetan. Stratul de diclormetan se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă până la uscare în vid pentru a da un produs brut. Cromatografia ulterioară, folosind amestecul eter și hexan, ca eluant, dă produsul sub formă de substanță solidă (67 mg, 43,7%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75-2,10 (m, 15H), 4,03-4,83 (m, 2H), 5,52-5,75 (m, 2H).

## EXEMPLUL 42

(1'S,2'R,5'S)-MENTIL-4R-CLOR-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT ȘI

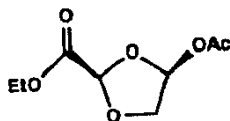
(1'S,2'R,5'S)-MENTIL-4S-CLOR-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



Unui amestec de (1'S,2'R,5'S)-mentil-4R-hidroxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat și (1'S,2'R,5'S)-mentil-4S-hidroxi-1,3-oxatiolan-2R-carboxilat (40 mg, 0,138 mmol) și clorură de metiltrifluormetansulfonil (18,24 μL, 0,239 mmol) în diclormetan (5 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de argon i se adaugă trietilamină (57,99 mL, 0,416 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi se diluează cu diclormetan, se spală cu soluție de bicarbonat de sodiu apos saturat, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se evaporă până la uscare în vid pentru a da produsul brut. Cromatografia ulterioară prin folosirea amestecului de hexan eter ca eluant dă produsul sub formă de doi diastereomeri (18 mg, 42,3%, 14,6 mg, 34,3%) epimerici la C<sub>4</sub>, <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75-2,05 (m, 15H), 4,55 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,80 (m, 1H); 0,75-2,10 (m, 15H), 4,33 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,68 (m, 1H).

## EXEMPLUL 43

CIS-2-CARBOETOXI-4-ACETOXI-1,3-DIOXOLAN

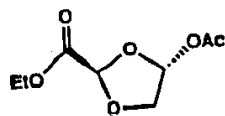


Un amestec (2,5:1) de cis- și trans-2-carboetoxi-4-acetil-1,3-dioxolan (406 mg, 2,16 mmol), 85% acid meta-clorparbenzoic (mCPBA) (68 mg, 3,81 mmol) și carbonat de sodiu (389 mg, 3,67 mmol) în diclormetan uscat (10 mL) se agită sub atmosferă de argon timp de 16 ore la temperatura camerei. Suspensia care rezultă se diluează cu diclormetan și apă și se agită timp de 10 minute. Faza apoasă se separă și faza organică se spală succesiv cu tiosulfat de sodiu saturat, cu apă, cu saramură și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se elimină sub presiune redusă și produsul brut astfel obținut se supune cromatografiei pe coloană rapidă (30% acetat de etil-hexani) pentru a da compusul din titlu (randamentul 11%) care are următoarele caracteristici spectrale: <sup>1</sup>H

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, 3H, J=7,2 Hz), 2,07 (s, 1H), 4,15 (d din d, 1H, J=4,5, 9,1 Hz), 4,21-4,29 (m, 3H), 5,42 (s, 1H), 6,39 (d din d, J=2,4, 4,5 Hz); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,05, 20,97, 29,59, 71,34, 94,04, 99,80, 167,19, 170,11.

## EXEMPLUL 44

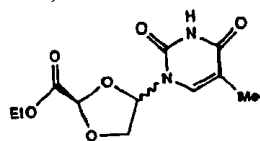
## TRANS-2-CARBOETOXI-4-ACETOXI-1,3-DIOXOLAN



Un amestec (2,5:1) de cis- și trans-2-carboetoxi-4-acetil-1,3-dioxolan (406 mg, 2,16 mmol), 85% mCPBA (68 mg, 3,81 mmol) și carbonat de sodiu (389 mg, 3,67 mmol) în diclormetan uscat (10 mL) se agită sub atmosferă de argon timp de 16 ore la temperatura camerei. Suspensia care rezultă se diluează cu diclormetan și apă și se agită timp de 10 minute. Faza apoasă se elimină și faza organică se spală succesiv cu tiosulfat de sodiu saturat, cu apă, cu saramură și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se separă sub presiune redusă și produsul brut astfel obținut se supune cromatografiei rapide pe coloană (30% acetat de etil-hexani) pentru a da compusul din titlu (randamentul 49%), care prezintă următoarele caracteristici spectrale: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>2</sub>): δ 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,09 (s, 1H), 4,12 (d din d, 1H, J=0,9, 9,1 Hz), 4,19-4,31 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 6,48 (d din d, 1H, J=0,9, 3,9 Hz).

## EXEMPLUL 45

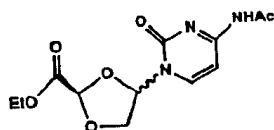
## CIS- ȘI TRANS-2-CARBOETOXI-4-(TIMIN-1'-IL)-1,3-DIOXOLAN



Unei suspensii agitate de timină (44,4 mg, 0,333 mmol) în diclormetan (1 mL) care conține 2,6-litidină (82 μL, 0,706 mmol) sub atmosferă de argon se adaugă trimetilsililtrifluormetansulfonat (136 μL, 0,706 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute pentru a da o soluție omogenă. O soluție de substrat, etil-4-acetoxi-1,3-dioxolan-2-carboxilat (60 mg, 0,194 mmol) în diclormetan (1 mL) și iodtrimetilsilan (42 μL, 0,294 mmol) sunt introduse în soluția de mai sus. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 5 ore și apoi se răcește brusc cu o soluție semisaturată de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL), urmată de diluarea cu diclormetan (5 mL). Amestecul care rezultă se agită timp de 5 minute și apoi se transferă într-un tub separator cu adăugarea concomitentă a diclormetanului. Faza apoasă se separă și stratul organic se spală cu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturat, cu apă, 1 M HCl, saramură și apoi se usucă (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Solventul se elimină sub presiune redusă pentru a da produsul brut. Acest material se suspensionează în diclormetan (circa 1,5 mL) și apoi se triturează cu un amestec de 1:1 acetat de etil-hexani (circa 6 mL) pentru a da 25 mg de nucleozidă cis sub formă de substanță solidă albă; <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>): δ 1,23 (t, 3H, J=7,1 Hz), 1,78 (d, 3H, J=1 Hz), 1,78 (9d, 3H, J=1 Hz), 4,15-4,30 (m, 4H), 4,38 (d din d, 1H, J=2,3, 9,8 Hz), 5,33 (s, 1H), 6,33 (d din d, 1H, J=2,3, 5,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J=1,1 Hz), 11,42 (larg, s, 1H). Trituratul se concentrează și se supune cromatografiei pe coloană (70% EtOAc-Hexan) pentru a da 25 mg din cele două nucleozide sub forma unui amestec de 1:1; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (t, 1,5H, J=7,2 Hz), 1,35 (t, 1,5H, J=7,2 Hz), 1,91-1,99 (două dublete se suprapun d, 3H), 4,10 (d din d, 0,5H, J=1,9, 9,7 Hz), 4,20-4,38 (m, 3H), 4,53 (d din d, 0,5H, J=5,8, 9,7 Hz), 5,30 (s, 0,5H), 5,72 (s, 0,5H), 6,44 (d din d, 0,5H, J=3,3, 5,4 Hz), 6,60 (d din d, 0,5H, J=2,0, 5,8 Hz), 7,10 (d, 0,5H, J=1,3 Hz), 7,75 (d, 0,5H, J=1,3 Hz), 9,40 (larg, s, 0,5H), 9,4(larg, s, 0,5H).

## EXEMPLUL 46

## CIS- ȘI TRANS-2-CARBOETOXI-4-(N-4'-ACETILCITOZIN-1'-IL)-1,3-DIOXOLAN

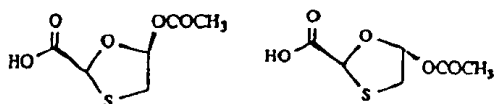


Unei suspensii agitate de N-acetilcitozină (66 mg, 0,430 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 mL) sub atmosferă de argon i se adaugă, succesiv, 2,6-lutidină (100 μL, 0,859 mmol), și trimetilsililtrifluormetansulfonat (166 μL, 0,859 mmol). Amestecul care rezultă se agită timp de 15 minute pentru a produce o soluție omogenă. Apoi se introduce o soluție de amestec (4:1) de cis și trans-2-carboetoxi-4-acetoxi-1,3-dioxolan (73 mg, 0,358 mmol) în diclormetan (1 mL), urmată de iodtrimetilsilan (51 μL, 0,358 mmol). Reacția decurge timp de 16 ore și apoi se întrerupe brusc cu tiosulfat de sodiu saturat. Amestecul care rezultă se diluează cu diclormetan și se spală succesiv cu tiosulfat de sodiu saturat, cu apă, saramură și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Îndepărtarea solventului sub presiune redusă dă produsul brut care se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (2% MeOH-EtOAc) pentru a da 44% din compusul numit în titlu sub forma unui amestec (3:1) de izomeri cis și trans. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (t, 3H, J=7,0 Hz), 2,28 (s, 0,75H), 2,21 (s, 0,25H), 4,21-4,35 (m, 3H), 4,36 (d din d, 0,75H, J=5,2, 9,9 Hz), 4,59 (d din d, 0,25 H, J=5,2, 9,9 Hz), 5,39 (s, 0,75H), 5,77 (s, 0,25H), 6,24 (d din d, 0,75H, J=2,8, 5,1 Hz), 6,39 (d din d, 0,25H, J=1,7, 5,1 Hz), 7,49 (2 dublete care se suprapun, 1H), 7,79 (d, 0,25H, J=7,6 Hz), 8,40 (d, 0,75H, J=7,6 Hz), 9,95 (larg, s, 1H).

## EXEMPLUL 47

## ACID (±) CIS- ȘI TRANS-5-ACETOXI-1,3-OXATIANOLAN-2-CARBOXILIC

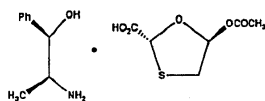




Acid trans-5-hidroxi-1,3-oxatiolan-2- carboxilic (250 g, 1,67 mmol) se adaugă în porțiuni unei soluții agitate de anhidridă acetică (0,625 mL, 6,62 mmol) și acid metansulfonic (5 mL, 77 mmol) la temperatura camerei. Soluția transparentă care rezultă se agită la temperatura camerei 60 de minute, se adaugă încet la 0,03 M soluție de bicarbonat de sodiu apos (2,5 L) și apoi amestecul se agită încă 60 minute. Se adaugă apoi clorură de sodiu (750 g, 12,83 mmol) și amestecul se agită pentru alte 30 minute, se limpește și apoi se extrage cu acetat de izopropil (1x1,25 L, 3x0,625 L). Extractele combinate se concentrează până la 1,25 L sub presiunea redusă. Se adaugă apoi xilen și amestecul se reconcentrează până la 1,25 L sub presiune redusă. Procedul de adădire a xilenului/reconcentrare se repetă și suspensia care rezultă se răcește la temperatura camerei și se agită timp de 18 ore. Substanța solidă se colectează prin filtrare în vid, se spală cu xilen (2x0,25 L), se usucă în vid la 40-45°C pentru a da compusul din titlu (265 g, 83%) care prin comparație cu spectrul <sup>1</sup>H RMN, este un amestec de 65:35 al compușilor din Exemplele 3 și 4.

## EXEMPLUL 48

SAREA ACIDULUI 5R-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILIC CU 1S,2R-α-(1-AMINOETIL) BENZENMETANOL (1:1)

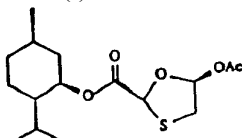


a) O soluție de 1S-2R-α-(1-aminoetil)-benzenmetanol (125,9 g, 0,83 mmol) în acetat de izopropil (0,5 L) se adaugă unei soluții agitate de acid (±) cis-/trans-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2-carboxilic (Exemplul 47; 400 g, 2,08 mmol) în acetat de izopropil (4,2 L), la temperatura camerei sub atmosferă de azot. Soluția care rezultă se agită timp de 10 minute, se aruncă în ea produs autentic (0,4 g) și se agită încă 4 ore la temperatura camerei. Suspensia se agită la 15-18°C timp de 17 ore și substanța solidă se colectează prin filtrare în vid, se spală cu acetat de izopropil (1x0,4 L, 1x0,2 L) și se usucă în vid la 45°C pentru a da compusul din titlu (205,9 g, 28%). [α]<sub>D</sub> +34° (MeOH), temperatura de topire 151-2°C (cu descompunere), δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,91 (d, 3H, J=6,8 Hz), 2,05 (s, 3H), 3,04 (d, 1H, J=11 Hz), 3,32 (dd, 1H, J=4,2 Hz), 3,40 (dg, 1H, J=6,8, 2,4 Hz), 4,97 (d, 1H, J=2,4 Hz), 5,34 (larg, 9s, 1H), ca. 6,4 (larg, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), ca. 8,3 (larg, 3H).

b) O soluție de 1S,2R-α-(1-aminoetil)-benzenmetanol (177 mg, 1,17 mmol) în acetat de izopropil (1 mL) se adaugă unei soluții agitate de acid (±)-trans-5-acetoxi-1,3-oxatiolan-2- carboxilic (500 mg, 2,60 mmol) în acetat de izopropil (6 mL) la 25-30°C și se adaugă alt acetat de izopropil (0,5 mL). Cristalizarea începe după 5 minute. Suspensia se agită la 25-30°C timp de 18 ore, apoi substanța solidă se colectează prin filtrare în vid, se spală cu acetat de izopropil (1 mL) și se usucă în vid la 40°C pentru a da compusul din titlu (353 mg, 40%), după cum se vede din comparația spectrală sau <sup>1</sup>H RMN cu cel din partea (a).

## EXEMPLUL 49

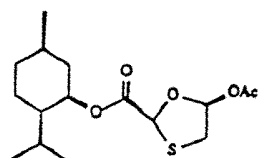
ACID (-)-TRANS-5-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2-CARBOXILIC



5 M de acid clorhidric apos (126 mL, 0,63 mmol) se adaugă unei suspensii agitate a compusului din Exemplul 48 (180 g, 0,52 mmol) în clorură de sodiu apoasă saturată (414 mL) la temperatura camerei. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, se răcește la 10°C și se agită la această temperatură încă 30 minute, substanța solidă se colectează prin filtrare în vid, se spală cu apă rece (2x90 mL), și se usucă în vid la 33°C pentru a da compusul din titlu (81,3 g, 81%).

## EXEMPLUL 50

(1'R, 2'S, 5'R)-MENTIL-5R-ACETOXI-1,3-OXATIOLAN-2R-CARBOXILAT



a) O soluție de clorură de oxalil (66,5 g, 0,52 mmol) în diclormetan (120 mL) se adaugă timp de 30 minute unui amestec rece agitat (-5°C) de N,N-dimetilformamidă (32 mL) și diclormetan (240 mL) și suspensia formată se agită la -5°C până la 0°C timp de 30 minute. Compusul din Exemplul 49 (80 g, 0,42 mmol) se adaugă în porțiuni și soluția galbenă care rezultă se agită la 0°C timp de 45 minute. Această soluție se adaugă timp de 60 minute unei soluții reci (-5°C), agitate de (1R,2S,5R)-(-)-mentol (65,2 g, 0,425 mmol) în diclormetan (200 mL) și piridină (84 mL, 1,04 mmol) și suspensia care rezultă se agită la 0-5°C încă 2 ore.

Amestecul de reacție se spală cu 2 M de acid clorhidric apos (1x240 mL, 1x160 mL) și apele de lavaj acide combinate se extrag din nou cu diclormetan (160 mL). Fazele organice se unesc, se limpezesc și se concentrează în vid până la circa 240 mL, se adaugă 2,2,4-trimetilpentan (400 mL) și soluția se concentrează sub vid până la circa 240 mL. Cristalizarea produsului are loc în timpul distilării. Se mai adaugă 2,2,4-trimetilpentan (400 mL) și amestecul se concentrează până la circa 700 mL. Suspensia agitată se răcește la 5°C și se lasă 60 de minute. Substanța solidă se colectează prin filtrare în vid, se spală cu 2,2,4-trimetilpentan (2x80 mL) și se usucă în vid la 33°C pentru a da compusul din titlu (93,2 g, 68%) după cum se arată din comparația spectrului <sup>1</sup>H RMN cu cel al

Exemplului 8.

b) Clorura de oxalil (102 g, 0,80 mmol) se adaugă timp de 20 minute unui amestec agitat, rece (-10°C) de N,N-dimetilformamidă (63 mL) și diclorometan (840 mL) și suspensia formată se agită la -10°C până la -6°C timp de 15 minute. Compusul din Exemplul 49 (140 g, 0,728 mmol) se adaugă și soluția galbenă pal care rezultă se agită la -8°C timp de 20 minute. Se adaugă (1R, 2S, 5R)-(-) mentol (126 g, 0,80 mmol) urmat de piridină (140 mL, 1,73 mmol), adăugată peste 50 minute. Suspensia formată se agită la -9°C timp de 18 ore și apoi se adaugă 1M de acid clorhidric apos. Faza acidă apoasă separată se extrage cu diclorometan (140 mL) și fazele organice combinate se spală cu 1 M acid clorhidric apos (280 mL). Faza apoasă se extrage din nou cu diclorometan (140 mL) și fazele organice combinate se spală cu o soluție combinată de hidrocarbonat de sodiu (5,6 g) și clorură de sodiu (28 g) în apă (266 mL). Faza apoasă se extrage cu diclorometan (140 mL) și fazele organice combinate se limpezesc și se concentrează până la 560 mL prin distilare la presiune atmosferică. Se adaugă 2,2,4-trimetilpentan (700 mL) și soluția se concentrează în vid până la 700 mL. Adiția de 2,2,4-trimetilpentan și reconcentrarea se repetă și soluția care rezultă este răcită până la 17°C (+ produs autentic (0,7 g) la 34°C și 23°C). Suspensia se agită la 17°C timp de 2 ore și substanța solidă se colectează prin filtrare în vid, se spală cu 2,2,4-trimetilpentan (2x70 mL) și se usucă în vid la 43°C pentru a da compusul din titlu (332 g, 14% după cum se arată prin comparație cu spectrul <sup>1</sup>H RMN al celui din Exemplul 8).

Au fost prezentate un șir de variante de realizare ale invenției, însă specialiștilor din domeniu le vor apărea multe alternative, modificări și variații ale acestor întruchipări.

Deci, volumul prezentei invenții se determină nu de exemplele concrete prezentate mai sus, ci de revendicările anexate.