

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-987

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 307/935 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.12.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.06.2015**
(Věstník č. 24/2015)

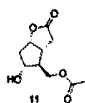
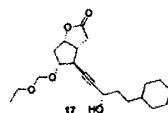
(71) Přihlašovatel:
Univerzita Pardubice, Pardubice, CZ

(72) Původce:
doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D., Pardubice, CZ
Ing. Karel Pauk, Králíky, CZ
Ing. Zdeněk Eliáš, Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:
Inventia s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělidle 3, 150 00 Praha 5

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu

(57) Anotace:
Předkládané řešení poskytuje způsob přípravy (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu 17 z gama-laktonu 11 s využitím jediné chránicí skupiny, s menším počtem kroků a za mírných reakčních podmínek.



Způsob přípravy (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-[(3*S*)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu

Oblast techniky

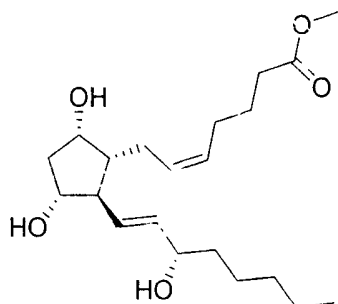
Vynález se týká nového způsobu syntézy klíčového intermediátu přípravy nehalogenovaného prostaglandinu alfaprostolu.

Dosavadní stav techniky

Prostaglandiny (PG) jsou sloučeniny odvozené od kyseliny arachidonové. Tyto látky jsou velice podobné hormonům, ale na rozdíl od nich je netvoří specializované orgány, nepřenášejí se krví a působí přímo na místě. Jejich účinky se mění dle toho, kde účinkují. Ovlivňují prokrvení, tvorbu řady látek včetně hormonů a trávicích šťáv, srážení krve, účastní se imunitních a zánětlivých procesů, zvyšují stahy děložní svaloviny atd. Jejich nadměrná činnost je tlumena některými léky, např. nesteroidními antiflogistiky, například ibuprofenem, kde protizánětlivý účinek léku je dán inhibicí biosyntézy prostaglandinů (Rowson, J. E. A.; Tervit, R.; Brand, A. *J. Reprod. Fert.* **1972**, 29, 145).

V roce 1972 bylo zjištěno, že prostaglandin F₂ Alpha (PGF_{2α}) způsobuje regresi žlutého tělíska (tzv. luteolytic effect) u skotu (Maffeo, G.; Redaelli, G.; Socci, A. *Folia Veterinaria Latina*, **1977**, 7, 71). Od té doby bylo využito mnoho látek podobného strukturního vzorce k ovlivnění říje dobytka. Látky z této skupiny byly využívány k dosažení postupné ovulace, zkracováním doby života žlutého tělíska. Kontrola říje těmito látkami přinesla možnost přesného načasování inseminace, což velice pomohlo reprodukčnímu managementu skotu a dobytka.

Strukturní vzorec prostaglandinu F_{2α}:



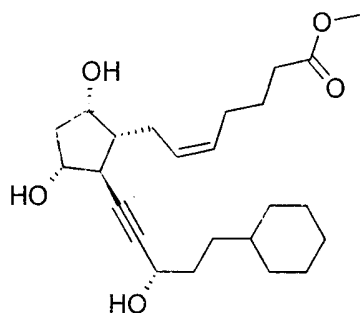
Prostaglandin F_{2α}

M: 368,51 g.mol⁻¹

CAS: 551-11-1

Alfaprostol, celým chemickým názvem methyl (Z)-7-[(1R,2S,3R,5S)-2-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-1-pentynyl]-3,5-dihydroxycyklopentyl]-5-heptenoát, je známé veterinární léčivo patřící do skupiny prostaglandinů. Alfaprostol se jako syntetický prostaglandin ukázal více vhodným než PGF_{2α} a od roku 1983 se začal využívat také u skotu (Howey, W.; Jochle, W.; Barnes, W. *Austr. Vet. J.* **1983**, 60,180) a kobyli. Podrobnou studií byl též objasněn jeho metabolismus. (Kaykaty, M.; Weiss, G.; Barbalas, M. *J. Agric. Food Chem.* **1986**, 34, 688-694.).

Strukturní vzorec Alfaprostolu:



Alfaprostol:

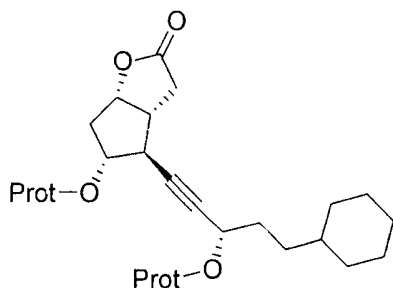
M: 406,56 g.mol⁻¹

CAS: 74176-31-1

Obchodní značky: Alfavet (Roche),

Alphacept (SKB)

Pro syntézu alfaprostolu je klíčovým intermediátem skelet Corey laktonu s připojeným ω-řetězcem:



kde Prot znamená chránicí skupinu.

Ve stavu techniky jsou známy dvě možnosti přípravy klíčového intermediátu.

Základem prvního přístupu (Schéma 1, Gandolfi *et al.*: CH 617186 a Gandolfi *et al.*: US 4,361,577) je reakce Corey laktonu **1** s vhodným fosfonátem **2a**, **2b** ve smyslu Wittig-Hornerovy reakce, který poskytoval nenasycený keton **3a** nebo **3b**. Brom derivát **3b** byl také připraven reakcí s fosfonátem **2a**, s tvorbou brom fosfonátu **2b** *in situ* pomocí *N*-bromsukcinimidu. Látka **3a** byla převedena na brom keton **3b** pomocí pyrrolidonu-2-hydrotribromidu. Následovala asymetrická redukce na příslušný alkohol **4a**, **4b** a záměna

dosavadní *O*-benzoyl chránící skupiny tetrahydropyranylovou chránící skupinou (THP) za vzniku intermediátů **5a**, **5b**.

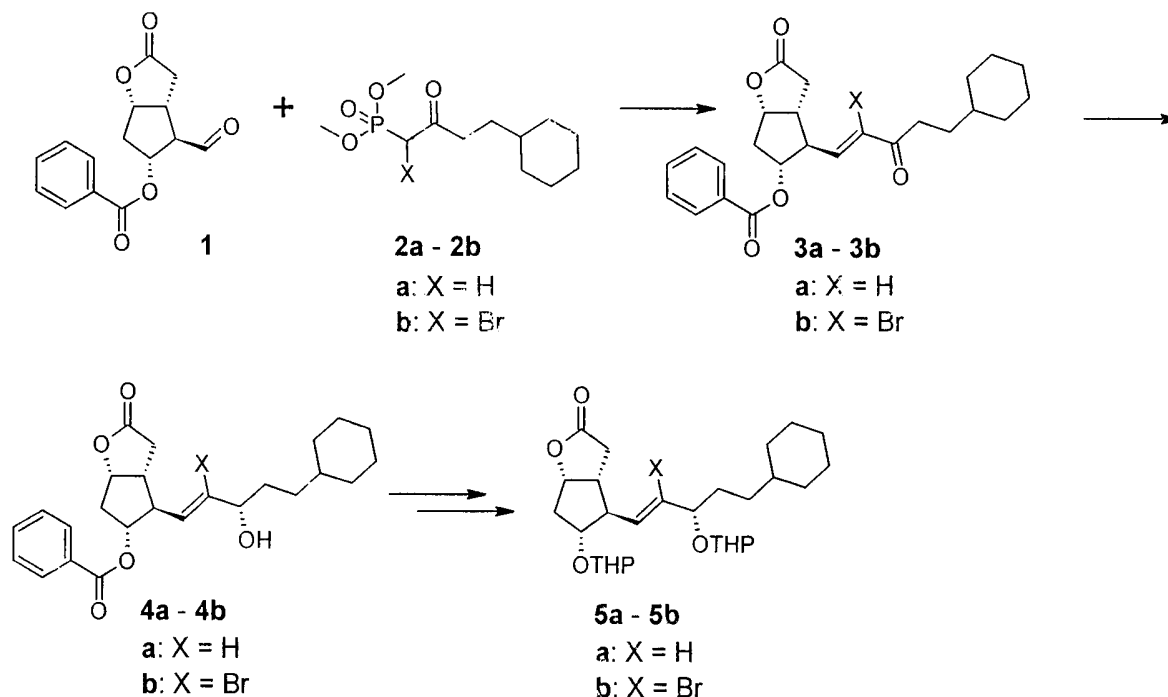


Schéma 1: Syntéza intermediátu **5a - 5b**.

Intermediát **5b** se převedl pyrrolidon-2-hydrotribromidem buď na dibrom sloučeninu **6**, nebo přímo vodným hydroxidem sodným na dehydrohalogenovanou formu **7**. Látka **6** byla také získána reakcí derivátu **5a** s elementárním bromem. Působením vodného hydroxidu sodného na dibrom **6** byl taktéž získán cílový intermediát **7** (Schéma 2).

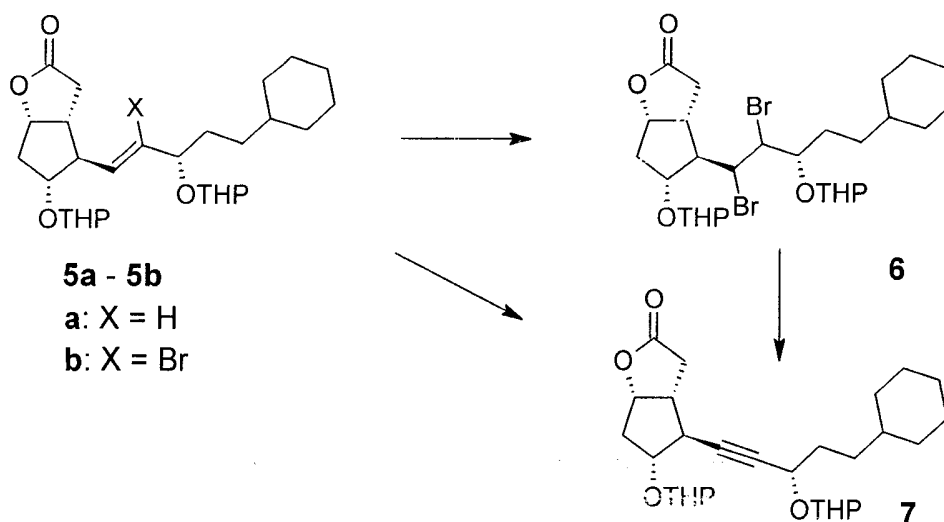


Schéma 2: Příprava dehydrohalogenovaného intermediátu **7**.

Druhý přístup dle literatury (Schéma 3, Klar, U.; Pletsch, A.; Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **1992**, 2(5), 445–448 a Klar, U.; Deicke, P.; Pletsch, A. *Synthetic communications*. **1993**, 23(22), 3185–3189) vychází ze stejného aldehydu **1** jako výše zmíněné patenty. Pomocí *N*-bromsukcinimidu je *in situ* generován brom, který selektivně bromuje příslušný fosfonát za vzniku brom derivátu, který je poté zredukován na alkohol **8**. Diol **9** byl získán bazickou hydrolyzou, a dále se přímo, bez ochrany hydroxy skupin, reakcí s CsOAc v toluenu za přítomnosti 18-Crown-6 etheru dehydrohalogenoval na diol **10**. Tento přístup nepopisuje syntézu klíčového intermediátu přípravy alfaprostolu, avšak klíčovou přípravu trojné vazby intermediátu.

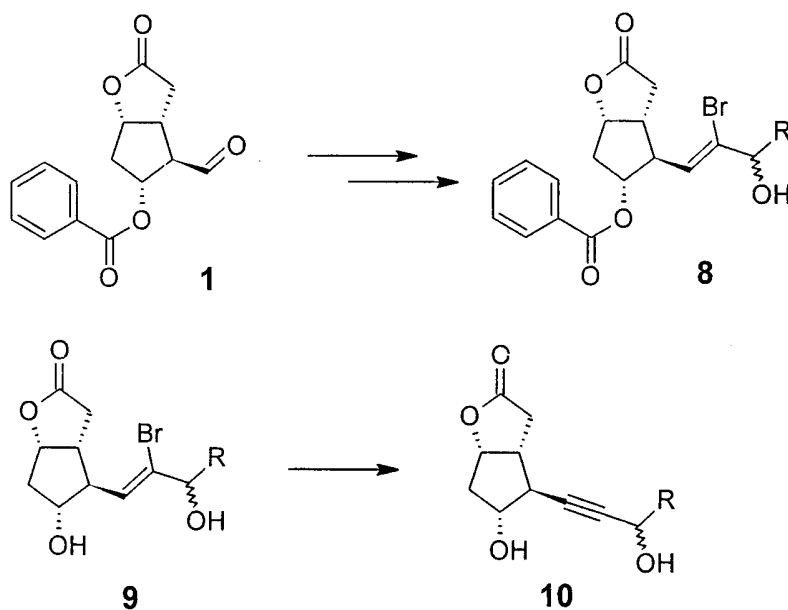


Schéma 3: Příprava dehydrohalogenovaného intermediátu **10**.

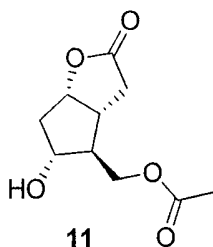
Použité skupiny R u alkoholu **8**, **9** a **10** jsou sumarizovány v Tabulce 1.

R	R

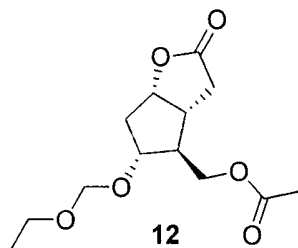
Tabulka 1: Použité řetězce u alkoholů **8**, **9** a **10**.

Podstata vynálezu

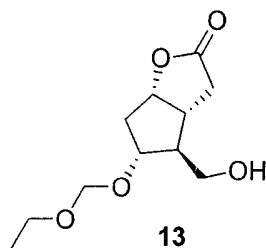
Předmětem vynálezu je způsob přípravy (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu, jehož podstata spočívá v tom, že se gama-lakton-A(-) **11**, který může být připraven dle Weidnera (J. Weidner a kol.: Liebigs Ann. Chem. 1991, 1301) nebo dle autorského osvědčení Veselého a kol. (I. Veselý a kol.: AO 226905)



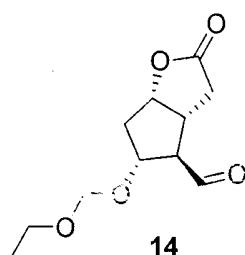
podrobí reakci s chlormethyl-ethyletherem (EOM-Cl) v přítomnosti diisopropylethylaminu (DIPEA) v dichlormethanu (DCM) za vzniku chráněného laktonu **12**,



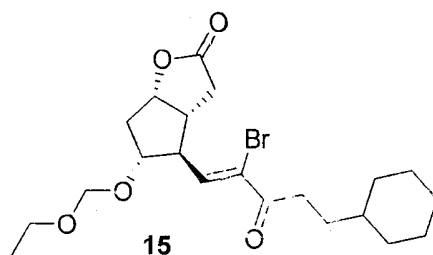
který se následně deacetyluje v bezvodém methanolu za přítomnosti ~~přítomnosti~~ bezvodého uhličitanu draselného za získání alkoholu **13**,



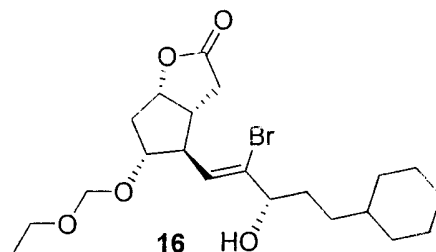
a získaný alkohol **13** se oxiduje Dess-Martin perjodnanem v dichlormethanu na odpovídající aldehyd **14**,



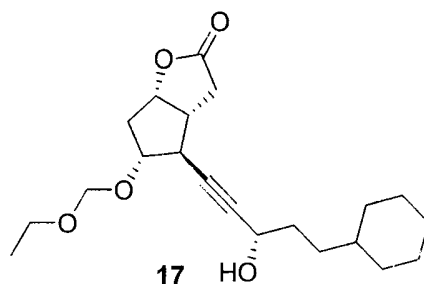
následně se aldehyd **14** podrobí reakci s dimethyl 4-cyklohexyl-2-oxobutylfosfonátem v dimethoxyethanu (DME) a v přítomnosti *N*-bromsukcinimidu, za vzniku (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(1Z)-2-bromo-5-cyklohexyl-3-oxopent-1-en-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu **15**,



který se poté redukcí převede na příslušný hydroxy derivát **16**,



a nakonec se hydroxy derivát **16** podrobí dehydrohalogenaci tetrabutylamonium fluoridem (TBAF) v tetrahydrofuranu (THF) za vzniku (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu **17**.



Způsobem podle vynálezu je tedy získán klíčový intermediát **17** přípravy alfaprostolu, který je charakteristický kompletním ω -řetězcem. Tento intermediát může být po deprotekcí EOM chránicí skupiny využit k syntéze molekuly alfaprostolu pomocí známých nebo nových syntetických postupů.

Výhodou způsobu podle vynálezu je příprava látky **17** s využitím mírných reakčních podmínek, menšího počtu syntetických kroků a s využitím jediné chránicí skupiny. Rovněž jsou využívána činidla, která nemohou způsobovat racemizaci jednotlivých intermediátů.

Vynález je dále osvětlen s použitím následujících příkladů, aniž je jimi jeho rozsah omezen.

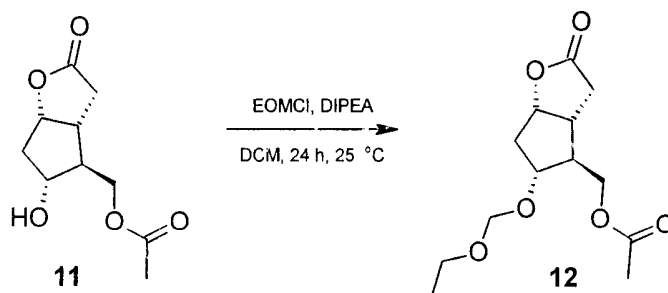
Příklady provedení vynálezu

Přístroje a metody

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich a TCI. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60 Å, velikost částic 0,060 - 0,200 mm, Acros Organics) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem (SiO_2 60 F254 (Merck)) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm) nebo ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenové. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji Bruker AVANCE III 400 při frekvencích 400,13 MHz pro ^1H resp. 100,62 MHz pro ^{13}C . Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm vůči středním signálům použitých rozpouštědel CDCl_3 a DMSO-d_6 . Interakční konstanty (J) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br (široký singlet), d (dublet), t (triplet), a m (multiplet).

Příklad 1

Příprava [(3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-5-(ethoxymethoxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-yl]methyl acetátu (**12**)

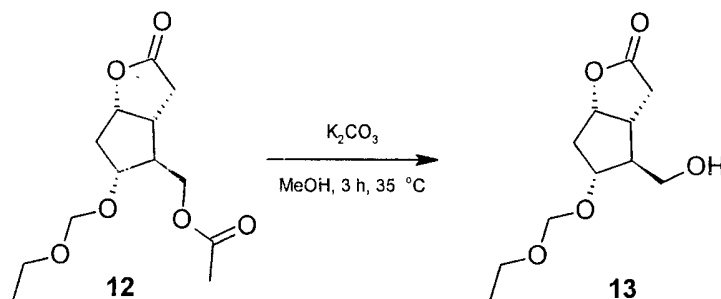


Do 100 ml jednohrdlé baňky byl předložen gama-lakton-A(-) **11** (0,023 mol), který byl za laboratorní teploty rozpuštěn v DCM (45 ml). Roztok byl ochlazen pod 5 °C a byl přidán DIPEA (0,058 mol) a následně EOM-Cl (0,051 mol). Po přidavku obou reakčních komponent byla chladicí lázeň odstraněna a směs se nechala míchat přes noc při laboratorní teplotě. Druhý den se do načervenalého roztoku přidala voda (25 ml) a směs se extrahovala ethylacetátem (EtOAc), (3x 40 ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny. Izolace produktu byla provedena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze EtOAc : n Hexan; 1 : 1). Byl získán produkt **12** ve formě nažloutlé olejovité látky s výtěžkem 95 %.

Charakterizace produktu: Rf: 0.3 (EtOAc : n-Hexan; 1 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.92 (1H, m), 4.61 (2H, m), 4.00 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.58 - 3.49 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.66 - 2.60 (1H, m), 2.52 - 2.47 (1H, dd, $J = 18.2$ Hz, $J = 2.64$ Hz), 2.31 - 2.18 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.08$ Hz) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.6, 170.7, 94.1, 83.5, 78.9, 63.9, 63.5, 51.3, 39.9, 37.9, 35.3, 20.8, 15.0.

Příklad 2

Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxymethoxy)-4-(hydroxymethyl)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**13**)

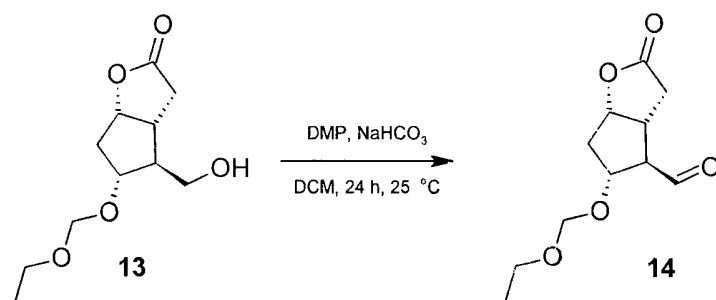


Do 100 ml jednohrdlé baňky byl předložen EOM-gama-lakton-A(-) **12** (0,004 mol), který byl suspendován v MeOH (35 ml). Poté byl najednou přidán K_2CO_3 a heterogenní směs se zahřívala při 35 °C (kontrola průběhu reakce prováděná tenkovrstvou kapalinovou chromatografií (TLC), mobilní fáze EtOAc : n-Hexan; 1 : 1, detekce 5% ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenanové). Po vymizení výchozí látky z reakční směsi (cca 3 hodiny) bylo rozpouštědlo odpařeno a produkt izolován sloupcovou chromatografií (EtOAc : n-Hexan, 3,5 : 0,5). Byl získán produkt **13** ve formě olejovité látky s výtěžkem 76 %.

Charakterizace produktu: Rf: 0.2 (EtOAc : n-Hexan; 3.5 : 0.5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.92 (1H, m), 4.64 (2H, m), 4.01 (1H, m), 3.60 - 3.53 (4H, m), 2.78 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.52 - 2.47 (1H, dd, $J = 17.64$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 2.40 (1H, br), 2.33 - 2.26 (1H, m), 2.12 - 2.04 (2H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.14$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.3, 94.3, 83.9, 79.7, 63.6, 62.6, 54.1, 39.3, 38.2, 35.4, 15.0.

Příklad 3

Příprava (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxymethoxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-karbaldehydu (**14**)

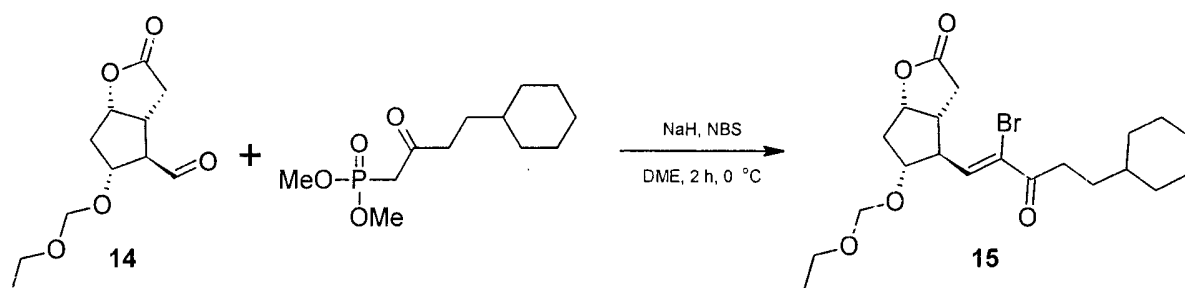


Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené teploměrem byl předložen alkohol **13** (0,029 mol), který byl rozpuštěn v DCM (100 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a najednou byl přidán nejmenší možný množství NaHCO_3 (0,143 mol) a poté po malých dávkách Dess-Martin periodinan (0,044 mol). Chladicí lázeň byla odstraněna a heterogenní směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Druhý den, byl do reakční směsi pomalu přidán 10% roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml). Po 20 minutách intenzivního míchání byla organická vrstva oddělena. Následně byla organická vrstva extrahována 10% roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3x 50 ml) a následně destilovanou vodou (2x 50 ml). Spojené vodné extrakty byly extrahovány DCM (1x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny Na_2SO_3 a odpařeny na vakuové rotační odparce (teplota lázně 40 °C), kdy byl získán produkt **14** ve formě olejovité látky ve výtěžku 97 %. Produkt byl ihned použit do dalšího reakčního kroku.

Charakterizace produktu: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.69 (1H, s), 5.00 (1H, m), 4.67 (2H, m), 4.47 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.90 - 2.82 (1H, m), 2.49 - 2.44 (1H, m), 2.31 - 2.27 (1H, m), 1.87 - 1.80 (1H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.01$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 199.0, 176.6, 94.3, 84.3, 77.9, 65.6, 63.9, 38.0, 36.6, 35.5, 15.1.

Příklad 4

Příprava (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-4-[(1*Z*)-2-brom-5-cyklohexyl-3-oxopent-1-en-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**15**)



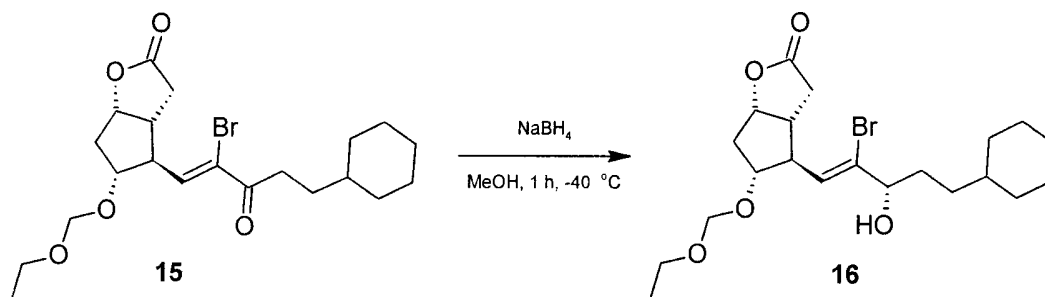
Do suspenze NaH (0,022 mol) v DME (50 ml) byl při 0 °C ve 250 ml trojhrdlé baňce opatřené teploměrem, míchadlem a přívodem N_2 přidán roztok *N*-bromsukcinimidu (0,022 mol) v DME (40 ml) a roztok dimethyl 4-cyklohexyl-2-oxobutylfosfonátu (0,024 mol)

v DME (20 ml). Tento roztok byl míchán 1 hodinu při stejné teplotě (0 °C). Následně byl přidán roztok aldehydu **14** (0,022 mol) v DME (20 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána 90 minut při laboratorní teplotě. Po této době byl roztok nalit do 100 ml destilované vody a extrahován EtOAc (3x 70 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny Na₂SO₄ a produkt izolován sloupcovou chromatografií (mobilní fáze n-Hexan : EtOAc; 3 : 1). Byl získán produkt ve formě olejovité látky ve výtěžku 60 %.

Charakterizace produktu: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.83 (1H, d, *J* = 9.06 Hz), 5.05 - 5.02 (1H, m), 4.65 (2H, m), 4.41 (1H, m), 3.96 (1H, m), 3.88 - 3.85 (2H, m), 3.62 - 3.52 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.83 - 2.75 (1H, m), 2.27 (2H, m), 1.71 - 1.61 (6H, m), 1.23 - 1.13 (10H, m), 0.95 - 0.83 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.0, 176.4, 141.5, 128.1, 94.1, 83.5, 81.5, 63.8, 55.1, 43.4, 38.6, 38.3, 37.3, 37.1, 37.0, 35.2, 33.2, 33.1, 31.8, 31.2, 26.6, 26.3, 15.2.

Příklad 5

Příprava (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-4-[(1*Z*,3*S*)-2-brom-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-en-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**16**)

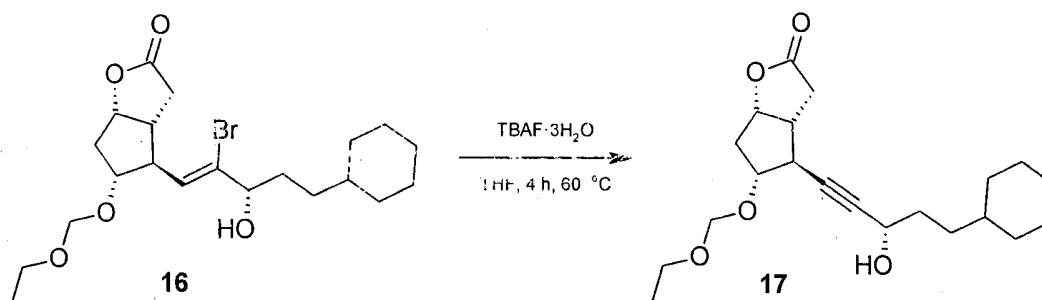


Do 50 ml tříhrdlé baňky opatřené teploměrem byl předložen keton **15** (0,0026 mol), který byl rozpuštěn v MeOH (20 ml). Roztok byl ochlazen na -40 °C a pomalu byl přidán NaBH₄ (0,0025 mol). Směs byla při stejné teplotě míchána 1 h. Po této době se přidalo 5 kapek ledové kyseliny octové a veškerý MeOH byl odpařen. Zbytek byl extrahován EtOAc (3x 50 ml). Produkt **16** se izoloval sloupcovou chromatografií (EtOAc : n-Hexan; 1 : 1) a byl izolován ve formě bezbarvé olejovité látky ve výtěžku 16 %.

Charakterizace produktu: R_f: 0.48 (EtOAc : n-Hexan; 1 : 1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (1H, d, *J* = 8.69 Hz), 5.00 - 4.98 (1H, m), 4.66 (2H, m), 4.04 - 4.00 (2H, m), 3.60 - 3.55 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.83 - 2.76 (1H, m), 2.72 - 2.67 (1H, m), 2.64 - 2.59 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.10 (1H, br), 1.69 - 1.56 (6H, m), 1.23 - 1.08 (10H, m), 0.89 - 0.82 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 134.3, 128.9, 93.8, 83.6, 81.6, 76.7, 63.6, 53.7, 43.6, 38.1, 37.4, 35.1, 33.3, 32.9, 32.8, 26.6, 26.3, 15.0.

Příklad 6

Příprava (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-4-[(3*S*)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**17**)

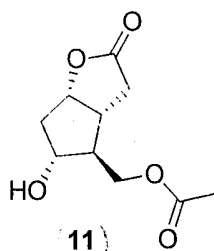


Do 50 ml jednohrdlé baňky byl předložen alkohol **16** (0,00022 mol), který se rozpustil v THF (10 ml) a najednou byl přidán 1M roztok TBAF $3\text{H}_2\text{O}$ v THF (0,0011 mol). Roztok byl zahříván po dobu 4 hodin na 60 °C (kontrola reakce: TLC, fáze EtOAc : n-Hexan; 1 : 1, detekce 5% ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenanové). Po ochlazení se do reakční směsi přidalo 20 ml vody a roztok se extrahoval EtOAc (3x 20 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny Na_2SO_4 a produkt **17** izolován sloupcovou chromatografií (n-Hexan : EtOAc; 2 : 1). Byla získána bezbarvá olejovitá látka ve výtěžku 30 %.

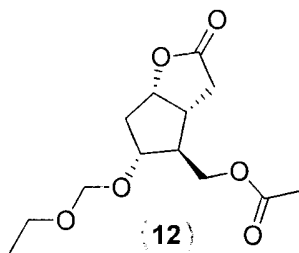
Charakterizace produktu: Rf: 0.4 (EtOAc : n-Hexan; 1 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.11 - 5.07 (1H, m), 4.70 - 4.66 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.22 - 4.19 (1H, m), 3.62 - 3.55 (2H, m), 3.07 - 3.02 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.57 - 2.52 (1H, m), 2.28 (2H, m), 1.77 (1H, br), 1.70 - 1.61 (6H, m), 1.30 - 1.14 (10H, m), 0.91 - 0.86 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.8, 94.1, 84.9, 84.2, 84.0, 82.5, 63.9, 63.9, 62.9, 44.8, 44.1, 37.8, 37.5, 35.5, 33.5, 33.4, 32.9, 26.7, 26.4, 15.2.

PATENTOVÝ NÁROK

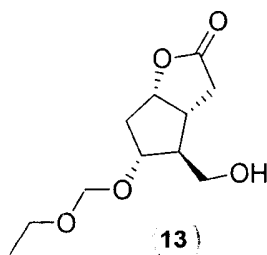
1. Způsob přípravy (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu, vyznačující se tím, že se gama-lakton-A(-) **11**



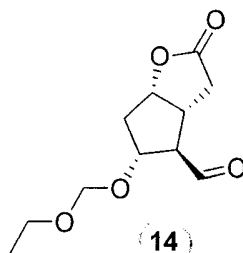
podrobí reakci s chlormethyl-ethyletherem v přítomnosti diisopropylethylaminu v dichlormethanu za vzniku chráněného laktonu **12**,



který se následně deacetyluje v bezvodém methanolu za přítomnosti přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného za získání alkoholu **13**,

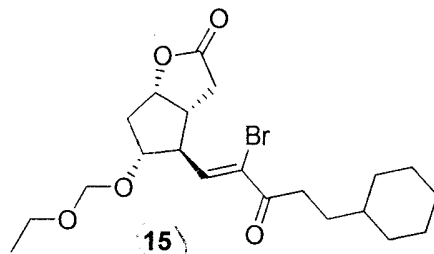


a získaný alkohol **13** se oxiduje Dess-Martin perjodnanem v dichlormethanu na odpovídající aldehyd **14**,

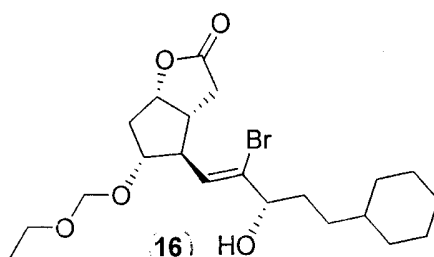


následně se aldehyd **14** podrobí reakci s dimethyl 4-cyklohexyl-2-oxobutylfosfonátem v dimethoxyethanu a v přítomnosti *N*-bromsukcinimidu, za vzniku (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(1Z)-

- 2-brom-5-cyklohexyl-3-oxopent-1-en-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu **15**,



který se poté redukcí převede na příslušný hydroxy derivát **16**,



- a nakonec se hydroxy derivát **16** podrobí dehydrohalogenaci tetrabutylamonium fluoridem v tetrahydrofuranu za vzniku (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl]-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu **17**.

