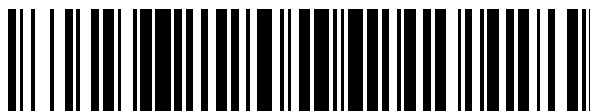


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 603**

51 Int. Cl.:

C07D 493/22 (2006.01)

C07D 307/28 (2006.01)

C07C 6/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2014 PCT/US2014/063960**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15066729**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2014 E 14858240 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3066102**

54 Título: **Reacciones de macrociclación y productos intermedios útiles en la síntesis de análogos de halicondrina B**

30 Prioridad:

04.11.2013 US 201361899697 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.10.2020

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**FANG, FRANCIS, G.;
KIM, DAE-SHIK;
CHOI, HYEONG-WOOK;
CHASE, CHARLES, E. y
LEE, JAEMOON**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 787 603 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Reacciones de macrociclación y productos intermedios útiles en la síntesis de análogos de halicondrina B

Antecedentes

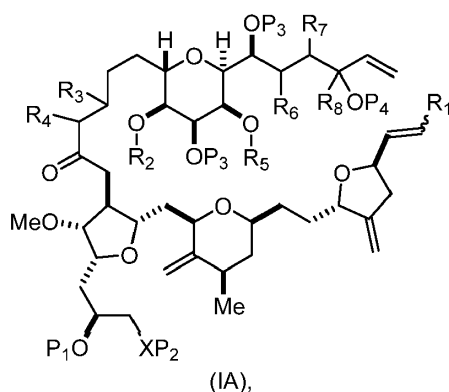
La invención se refiere a productos intermedios útiles en la síntesis de compuestos macrólidos farmacéuticamente activos y métodos para sintetizar compuestos macrólidos. La halicondrina B es un potente agente anticanceroso aislado originalmente de la esponja marina *Halichondria okadai*, y posteriormente encontrado en *Axinella* sp., *Phakellia carteri* y *Lissodendoryx* sp. Una síntesis total de halicondrina B se publicó en 1992 (Aicher, T. D. y cols., J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164). El mesilato de eribulina (también llamado Halaven®, E7389, y la sal de mesilato de B1939), un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos no taxánico, es un análogo sintético estructuralmente simplificado de halicondrina B. Métodos y productos intermedios para la síntesis de mesilato de eribulina y otros análogos de halicondrina B se describen en las Publicaciones Internacionales N° WO 2005/118565, WO 2009/046308, WO 2009/064029, WO2013142999 y WO 2009/124237; la Patente de EE. UU. N° 6.214.865; Austad y cols., Synlett 24(3):333-337, 2013; Austad y cols., Synlett. 24(3):327-332, 2013; y Chase y cols., Synlett 24(3):323-326, 2013; son deseables nuevos métodos para la síntesis de análogos de halicondrina B, en particular eribulina.

Sumario de la Invención

En general, la presente invención proporciona métodos para la macrociclación de productos intermedios en la síntesis de eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La invención también proporciona productos intermedios que se pueden emplear en las reacciones de macrociclación descritas en la presente.

En un primer aspecto, la invención proporciona un método para preparar un producto intermedio en la síntesis de eribulina, incluyendo el método realizar una reacción de macrociclación sobre un producto intermedio no macrocíclico, produciendo la reacción de macrociclación el producto intermedio en la síntesis de eribulina al formar un enlace C.15-C.16, o C.3-C.4, en la estructura de la eribulina.

En una realización del primer aspecto, realizar la reacción de macrociclación implica poner en contacto el producto intermedio no macrocíclico (p. ej., un compuesto de fórmula (IA)) con un catalizador de metátesis de olefinas (p. ej., un complejo de rutenio-carbeno). El producto intermedio no macrocíclico puede ser un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales:



donde

R₁ es H o -CH₂X₁CH₂CH=CH₂, donde X₁ es O, -C(R₉)₂- o NP₅, y donde cada R₉ es independientemente H o -COOR₁₀, P₅ es un grupo protector de N y R₁₀ es alquilo C₁₋₆;

(a1) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₃ es éter alquílico C₁₋₆ y R₄ es H;

(a2) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace; o

(a3) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

(b1) R₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₆ y R₇ se combinan para formar un doble enlace; o

(b2) R₅ y R₆ se combinan para formar un enlace, y R₇ es H;

(c1) R₈ es H, y P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

(c2) R₈ y P₄ se combinan para formar un doble enlace;

5 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

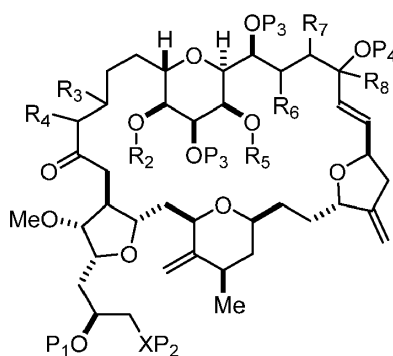
10 X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo; y

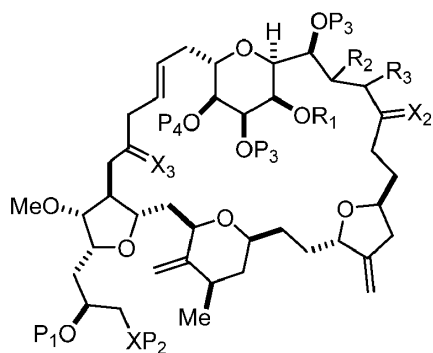
15 donde el producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IB) o una de sus sales:



(IB).

En la fórmula (IA) o (IB), cada P₃ y P₄ puede ser independientemente un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IA) o (IB), P₁ puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IA) o (IB), X puede ser O. En la fórmula (IA) o (IB), P₂ es un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IA) o (IB), X puede ser N, y P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se pueden combinar para formar un amina. En la fórmula (IA) o (IB), R₂ y R₃ se pueden combinar para formar un enlace, y R₄ puede ser H. En la fórmula (IA) o (IB), R₅ y R₆ se pueden combinar para formar un enlace, y R₇ puede ser H. En la fórmula (IA) o (IB), R₈ puede ser H, y P₄ puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo).

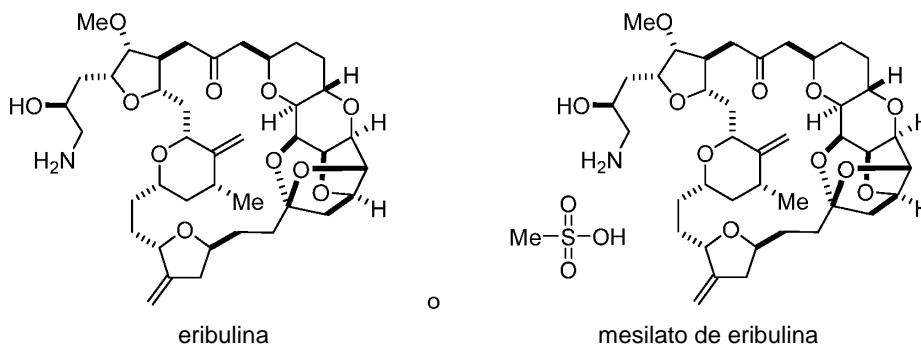
25 En otra realización del primer aspecto, realizar la reacción de macrociclación implica poner en contacto el producto intermedio no macrocíclico (p. ej., un compuesto de fórmula (IIIA)) con un catalizador de metátesis de olefinas (p. ej., un complejo de rutenio-carbeno). El producto intermedio no macrocíclico puede ser un compuesto de fórmula (IIIA) o una de sus sales:



(IIIB).

En la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₄ puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IIIA) o (IIIB), ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se pueden combinar para formar cetal. En la fórmula (IIIA) o (IIIB), R₁ y R₂ pueden formar un enlace, y R₃ puede ser H. En la fórmula (IIIA) o (IIIB), X₃ puede combinarse con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OP₅))- . En particular, en la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₅ puede ser H. En la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₁ puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., sililo). En la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₂ puede ser un grupo protector de hidroxilo.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método para preparar:

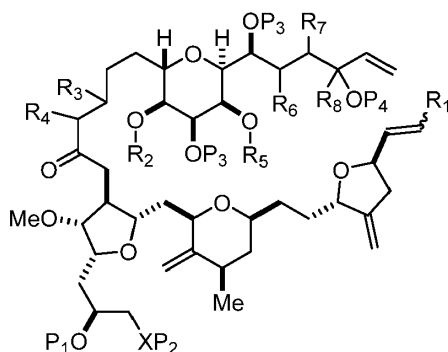


eribulina

mesilato de eribulina

En una realización del segundo aspecto, el método implica:

(A) producir un compuesto de fórmula (IB) a partir de un compuesto de fórmula (IA), teniendo el compuesto de fórmula (IA) la siguiente estructura:



(IA),

donde

R₁ es H o -CH₂X₁CH₂CH=CH₂, donde X₁ es O, -C(R₉)₂- o NP₅, y donde cada R₉ es independientemente H o -COOR₁₀, P₅ es un grupo protector de N y R₁₀ es alquilo C₁₋₆;

(a1) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₃ es éter alquílico C₁₋₆, y R₄ es H; (a2) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace; o

(a3) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

(b1) R₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₆ y R₇ se combinan para formar un doble enlace; o

5 (b2) R₅ y R₆ se combinan para formar un enlace, y R₇ es H;

(c1) R₈ es H, y P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

(c2) R₈ y P₄ se combinan para formar un doble enlace;

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; y

10 X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

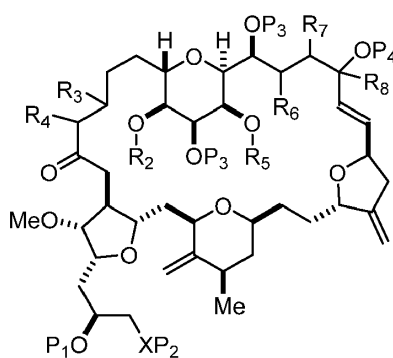
X es N, y

15 P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo;

teniendo el compuesto de fórmula (IB) la siguiente estructura:

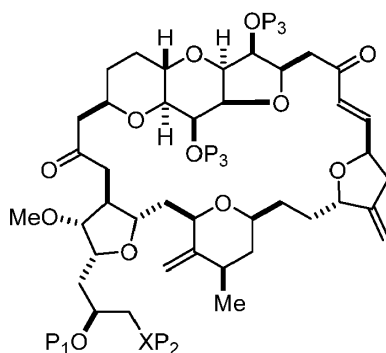


(IB),

20

donde cada variable es como se define para la fórmula (IA).

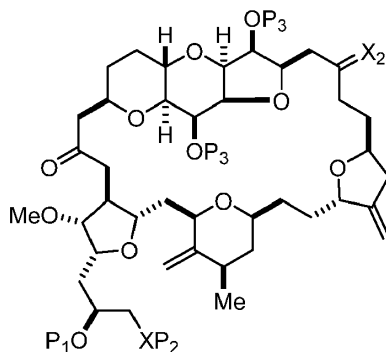
El método puede implicar (B) producir un compuesto de fórmula (IC) a partir del compuesto de fórmula (IB), teniendo el compuesto de fórmula (IC) la siguiente estructura:



(IC),

donde cada variable puede ser como se define para la fórmula (IB).

- 5 El método puede implicar (C) producir un compuesto de fórmula (ID) a partir del compuesto de fórmula (IC), teniendo el compuesto de fórmula (ID) la siguiente estructura:



(ID),

- 10 donde cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetál; y cada una de las variables restantes es como se define para la fórmula (IC).

- 15 El método puede implicar además (D) producir eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID).

- 20 En la fórmula (IA) o (IB), P_4 puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IA) o (IB), R_2 y R_3 se pueden combinar para formar un enlace, y R_4 puede ser H. En la fórmula (IA) o (IB), R_5 y R_6 se pueden combinar para formar un enlace, y R_7 puede ser H. En la fórmula (IA) o (IB), R_8 puede ser H, y P_4 puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo).

- 25 En la fórmula (IA) o (IB), cada P_3 puede ser independientemente un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IC), P_3 puede ser H o un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo).

- 30 En la fórmula (IA), (IB), (IC), o (ID), P_1 puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IA) o (IB), X puede ser O. En la fórmula (IA), (IB), (IC), o (ID), P_2 es un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IA), (IB), (IC), o (ID), X puede ser N, y P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se pueden combinar para formar un amina.

- 35 El método puede implicar además oxidar el compuesto de fórmula (IB) (p. ej., cuando R_8 es H) con un catalizador de metátesis de olefinas, p. ej., al hacer reaccionar con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo (p. ej., peryodinato de Dess-Martin). Si P_4 es un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo) en el compuesto de fórmula (IB), este compuesto se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo antes de oxidar el compuesto de fórmula (IB).

- 40 Producir el compuesto de fórmula (IB) a partir del compuesto de fórmula (IA) puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un catalizador de metátesis de olefinas.

La producción del compuesto de fórmula (IC) puede incluir oxidar el compuesto de fórmula (IB), donde, en el compuesto de fórmula (IB), R_8 es H, y P_4 es H, p. ej., al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IB) con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo (p. ej., peryodinano de Dess-Martin).

5 La producción del compuesto de fórmula (ID) puede incluir hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IC) con un agente reductor de 1,4. El compuesto de fórmula (ID), en la que cada P_3 es independientemente un grupo protector de hidroxilo, se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo para proporcionar el compuesto de fórmula (ID), en la que cada P_3 es H o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetral.

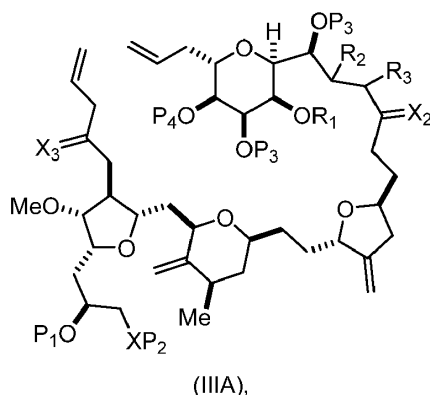
10 En la fórmula (ID), ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se pueden combinar para formar cetral. En la fórmula (ID), P_1 puede ser H. En la fórmula (ID), X puede ser O, y P_2 puede ser H. La producción de eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID) puede incluir aminar el compuesto de fórmula (ID).

15 En la fórmula (ID), X y P_2 se pueden combinar para formar un amino enmascarado. La producción de eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID) puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (ID) con un agente desenmascarante de amino.

20 El mesilato de eribulina se puede producir al salificar eribulina con ácido metanosulfónico.

En otra realización del segundo aspecto, el método implica:

(A) producir un compuesto de fórmula (IIIB) a partir del compuesto de fórmula (IIIA), teniendo el compuesto de fórmula (IIIA) la siguiente estructura:



25

donde

(i) R_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y R_2 y R_3 se combinan para formar un doble enlace; o

(ii) R_1 y R_2 se combinan para formar un enlace, y R_3 es H;

30 X_3 es oxo, o X_3 se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar un cetral, un tiocetal o $-(CH(OP_5))-$, donde P_5 es H o un grupo protector de hidroxilo; cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetral;

P_4 es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

35 cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

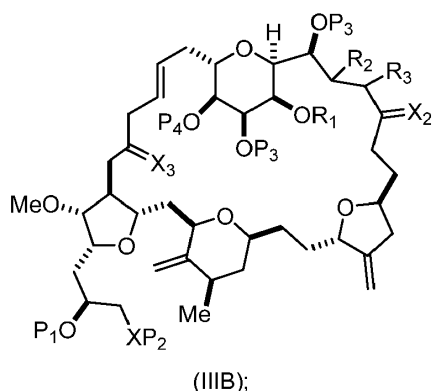
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

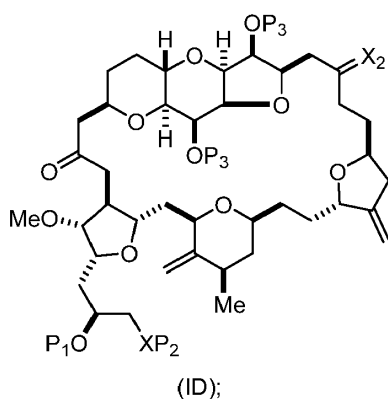
o

- 5 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo;

teniendo el compuesto de fórmula (IIIB) la siguiente estructura:



- 10 (B) producir un compuesto de fórmula (ID) a partir del compuesto de fórmula (IIIB), teniendo el compuesto de fórmula (ID) la siguiente estructura:



y

(C) producir eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID).

- 15 En la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₄ puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., un sililo). En la fórmula (IIIA) o (IIIB), R₁ y R₂ pueden formar un enlace, y R₃ puede ser H. En la fórmula (IIIA) o (IIIB), X₃ se puede combinar con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OP₅))- . En particular, en la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₅ puede ser H. En la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₁ puede ser un grupo protector de hidroxilo (p. ej., sililo). En la fórmula (IIIA) o (IIIB), P₂ puede ser un grupo protector de hidroxilo. En la fórmula (IIIA), (IIIB), o (ID), ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se pueden combinar para formar cetala.

20 La producción del compuesto de fórmula (IIIB) puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIA) con un catalizador de metátesis de olefinas.

25 La producción del compuesto de fórmula (ID) puede implicar oxidar (p. ej., al hacer reaccionar con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo) el compuesto de fórmula (IIIB), donde, en el

compuesto de fórmula (IIIB), X_3 , junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma $-(CH(OP_5))-$, donde P_5 es H.

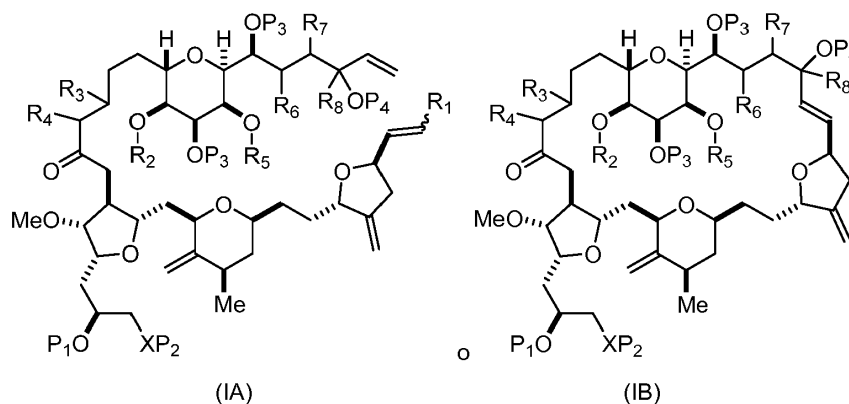
5 La producción del compuesto de fórmula (ID) también puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIB), donde, en el compuesto de fórmula (IIIB), P_4 es un grupo protector de hidroxilo, y R_4 y R_5 se combinan para formar un doble enlace, con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo.

10 En la fórmula (ID), ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se pueden combinar para formar cetel. En la fórmula (ID), P_1 puede ser H. En la fórmula (ID), X puede ser O, y P_2 puede ser H. La producción de eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID) puede incluir aminor el compuesto de fórmula (ID).

15 En la fórmula (ID), X y P_2 se pueden combinar para formar un amino enmascarado. La producción de eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID) puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (ID) con un agente de desenmascaramiento de amino.

El mesilato de eribulina se puede producir al salificar eribulina con ácido metanosulfónico.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIIA) y (IIIB). Un compuesto de este aspecto es un compuesto de fórmula (IA) o (IB):



25 o una de sus sales,
donde

R_1 es H o $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, donde X_1 es O, $-C(R_9)_2-$ o NP_5 , y donde cada R_9 es independientemente H o $-COOR_{10}$, P_5 es un grupo protector de N, y R_{10} es alquilo C_{1-6} ;

(a1) R_2 es H o un grupo protector de hidroxilo, R_3 es éster alquílico C_{1-6} , y R_4 es H;

(a2) R_2 es H o un grupo protector de hidroxilo, y R_3 y R_4 se combinan para formar un doble enlace;

30 o

(a3) R_2 y R_3 se combinan para formar un enlace, y R_4 es H;

(b1) R_5 es H o un grupo protector de hidroxilo, y R_6 y R_7 se combinan para formar un doble enlace;

o

(b2) R_5 y R_6 se combinan para formar un enlace, y R_7 es H;

35 (c1) R_8 es H, y P_4 es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

(c2) R_8 y P_4 se combinan para formar un doble enlace;

cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

5 o

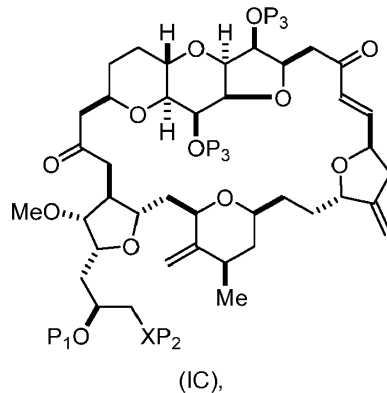
X es N, y

P_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

10 P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

Un compuesto de este aspecto es un compuesto de fórmula (IC):



15 o una de sus sales,

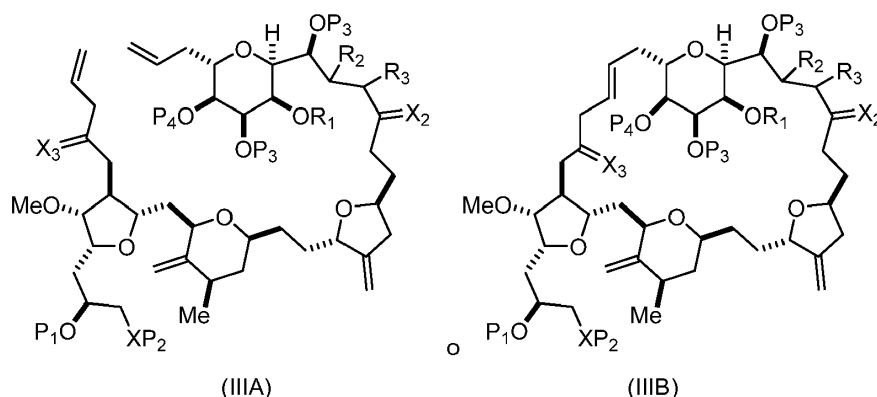
donde

cada P_3 es independientemente un grupo protector de hidroxilo; y

20 X es O, P_1 es un grupo protector de hidroxilo, y P_2 es H o un grupo protector de hidroxilo; o

P_1 es un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

Un compuesto de este aspecto es un compuesto de fórmula (IIIA) o (IIIB):



o una de sus sales,

donde

5 (i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace; o

(ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;

X₃ es oxo, o X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar un cetal, un tiocetal o - (CH(OP₅))- , donde P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo;

10 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

15 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

20 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

Definiciones

25 Compuestos útiles en la invención puede ser compuestos marcados isotópicamente. Isótopos útiles incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno (p. ej., ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O y ¹⁷O). Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar al sintetizar un compuesto usando un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible en lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

30 Para cualquiera de las siguientes definiciones químicas, un número que sigue a un símbolo atómico indica el número total de átomos de ese elemento que está presente en un resto químico particular. Como se entenderá, otros átomos, tales como átomos de hidrógeno, o grupos sustituyentes, según se describe en la presente, pueden estar presentes, según sea necesario, para satisfacer las valencias de los átomos. Por ejemplo, un grupo alquilo C₂ no

sustituido tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. Cuando se use con los grupos definidos en la presente, una referencia al número de átomos de carbono incluye el carbono divalente en grupos acetal y cetal pero no incluye el carbono carbonílico en grupos acilo, éster, carbonato o carbamato. Una referencia al número de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre es un grupo heteroarilo solo incluye los átomos que forman parte de un anillo heterocíclico.

5 Por "acetal" se entiende $-\text{O}(\text{CHR})\text{O}-$, donde R es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

10 Por "acilo" se entiende $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, donde R es H, alquilo, alquenilo, arilo o arilalquilo. En grupos acilo ejemplares, R es H, alquilo C_{1-12} (p. ej., alquilo C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-4} , C_{2-7} , C_{3-12} o C_{3-6}), alquenilo C_{2-12} (p. ej., alquenilo C_{2-8} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_{3-12} o C_{3-6}), arilo C_{6-20} (p. ej., arilo C_{6-15} , C_{6-10} , C_{8-20} o C_{8-15}), heteroarilo C_{1-6} monocíclico (p. ej., heteroarilo C_{1-4} o C_{2-6} monocíclico), heteroarilo C_{4-19} (p. ej., heteroarilo C_{4-10}), aril(C_{6-15})-alquilo(C_{1-6}), heteroaril(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}) o heteroaril(C_{4-19})-alquilo(C_{1-6}). Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo acilo tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. Un grupo acilo puede no estar
15 sustituido o estar sustituido (p. ej., acilo opcionalmente sustituido). En el grupo acilo opcionalmente sustituido, el sustituyente R es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

20 Por "agente acilante" se entiende un compuesto que reacciona con una amina o un grupo hidroxilo para producir una amida o un éster, respectivamente. Un agente acilante tiene una fórmula R-LG , donde R es acilo y LG es halógeno, carbonato o $-\text{OR}'$, donde R' es acilo.

25 Por "alcóxido" se entiende un compuesto aniónico RO^- , donde R es alquilo. Un ion conjugado para el alcóxido puede ser un catión de metal alcalino, un catión de metal alcalinotérreo o un catión tetraalquilamonio. El alcóxido puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que el alquilo.

Por "alcoxi" se entiende $-\text{OR}$, donde R es alquilo. El alcoxi puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que el alquilo.

30 Por "alcoxialquilo" se entiende $-\text{OR}$, donde R es alquilo sustituido con alcoxi. Cada porción del alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida del mismo modo que el alquilo.

35 Por "alquilo" se entiende un grupo hidrocarbonado cíclico (es decir, cicloalquilo) o acíclico de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 carbonos, a menos que se especifique otra cosa. Grupos alquilo ejemplares incluyen alquilo C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-4} , C_{2-7} , C_{3-12} y C_{3-6} . Ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-metil-1-propilo, 1-butilo, 2-butilo, y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, oxo, alquiltio, alquilenditio, alquilamino, [alqueni]alquilamino, [aril]alquilamino, [arilalquil]alquilamino, dialquilamino, sililo, sulfonilo, ciano, nitro, carboxilo y azido.

40 Por "alquilamino" se entiende $-\text{NHR}$, donde R es alquilo. Por "[alqueni]alquilamino" se entiende $-\text{NRR}'$, donde R es alquilo y R' es alquenilo. Por "[aril]alquilamino" se entiende $-\text{NRR}'$, donde R es alquilo, y R' es arilo. Por "[arilalquil]alquilamino" se entiende $-\text{NRR}'$, donde R es alquilo, y R' es arilalquilo. Por "dialquilamino" se entiende $-\text{NR}_2$, donde cada R es alquilo, seleccionado independientemente.

45 Por "alquileno" se entiende un grupo alquilo divalente. Los grupos alquileno pueden estar opcionalmente sustituidos del mismo modo que los grupos alquilo. Por ejemplo, un grupo alquileno C_1 es $-\text{CH}_2-$.

50 Por "alquilenditio" se entiende $-\text{S-alquilen-S}-$. El alquilenditio puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que un grupo alquileno.

Por "alquiltio" se entiende $-\text{SR}$, donde R es alquilo. El alquiltio puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que un grupo alquilo.

55 Por "alquenilo" se entiende un grupo hidrocarbonado cíclico o acíclico de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique otra cosa, 2 a 12 carbonos y que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alquenilo ejemplares incluyen alquenilo C_{2-8} , C_{2-7} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_{3-12} y C_{3-6} . Ejemplos específicos incluyen etenilo (es decir, vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (es decir, alilo), 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo (es decir, crotilo), y similares. El grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que los grupos alquilo. Los grupos alquenilo, usados en cualquier contexto en la presente, también puede estar sustituido con un grupo arilo.

60 Por "amido" se entiende $-\text{NHR}$, donde R es acilo. El amido puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que el acilo.

65 Por "aminal" se entiende $-\text{O-CR}_2\text{-NR}'$, donde cada R es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, o ambos

grupos R son conjuntamente alquileo opcionalmente sustituido, y R' es H o un grupo protector de N. En particular, R' puede ser un grupo protector de N (p. ej., Boc).

5 Por "amino" se entiende -NR₂, donde N y R₂ se combinan para formar azido, o cada R es independientemente H o un grupo protector de N, o ambos R se combinan para formar un grupo protector de N. El amino puede estar desenmascarado, cuando cada R sea H, o enmascarado, cuando al menos un R no sea H. Así, el amino opcionalmente enmascarado puede ser amino enmascarado o desenmascarado.

10 Por "arilo" se entiende un sistema anular monocíclico o multicíclico que tiene uno o más anillos aromáticos, donde el sistema anular es carbocíclico o heterocíclico. Los grupos arilo heterocíclicos también se denominan grupos heteroarilo. Un grupo heteroarilo incluye de 1 a 4 átomos seleccionados independientemente de O, N y S. Grupos arilo carbocíclicos ejemplares incluyen arilo C₆₋₂₀, C₆₋₁₅, C₆₋₁₀, C₈₋₂₀ y C₈₋₁₅. Un grupo arilo preferido es un grupo arilo C₆₋₁₀. Ejemplos específicos de grupos arilo carbocíclico incluyen fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo y fluorenilo. Grupos heteroarilo ejemplares incluyen anillos monocíclicos que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y de 1 a 6 carbonos (p. ej., C₁₋₆, C₁₋₄, y C₂₋₆). Grupos heteroarilo monocíclicos incluyen preferiblemente de 5 a 9 miembros de anillo. Otros grupos heteroarilo incluyen preferiblemente de 4 a 19 átomos de carbono (p. ej., C₄₋₁₀). Ejemplos específicos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinazolilo y tetrahidroquinazolilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, alquilenditio, alquilamino, [alquenil]alquilamino, [aril]alquilamino, [arilalquil]alquilamino, dialquilamino, sililo, sulfonilo, ciano, nitro, carboxilo y azido.

25 Por "arilalquilo" se entiende -R'R", donde R' es alquileo y R" es arilo. El arilalquilo puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que se define para cada grupo R' y R".

Por "arilalquilo" se entiende -OR, donde R es arilalquilo. El arilalquilo puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que se define para el arilalquilo.

30 Por "ariloxi" se entiende -OR, donde R es arilo. El ariloxi puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que el arilo.

Por "azido" se entiende -N₃.

35 Por "boronato" se entiende -OBRO-, donde R es alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, alcoxi o 2,6-diacetamidofenilo. El boronato puede estar sustituido, cuando R sea un alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido o alcoxi sustituido. Alternativamente, el boronato puede no estar sustituido, cuando R sea alquilo no sustituido, alquenilo no sustituido, arilo, arilalquilo no sustituido, alcoxi no sustituido o 2,6-diacetamidofenilo.

40 Por "carbamato" se entiende un grupo, cuando es un grupo protector de hidroxilo, que tiene la fórmula -OC(O)NR₂, o, cuando es un grupo protector de amina, que tiene la fórmula -NR'-C(O)OR, donde cada R y R' es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

45 Por "carbonato" se entiende -OC(O)OR, donde R es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Por "carbonilo" se entiende -C(O)-.

50 Por "carboxilo" se entiende -C(O)OH, en forma ácida libre, ionizada o salina.

Por "ácido carboxílico" se entiende R-OH, donde R es acilo opcionalmente sustituido.

55 Por "anhídrido de ácido carboxílico" se entiende R-O-R, donde cada R es independientemente acilo opcionalmente sustituido.

Por "dicarbonilo" se entiende -C(O)-C(O)-.

60 Por "éster" se entiende -OC(O)R, donde -C(O)R es un grupo acilo opcionalmente sustituido.

Por "éter" se entiende -OR, donde R es alquilo, alquenilo, arilalquilo, sililo o 2-tetrahidropiranilo. El éter puede estar opcionalmente sustituido según se define para cada grupo R.

65 Por "halógeno" se entiende fluoro, cloro, bromo o yodo.

Por "grupo protector de hidroxilo" se entiende cualquier grupo capaz de proteger al átomo de oxígeno al que está ligado de la reacción o la unión. Grupos protectores de hidroxilo son conocidos en la técnica, p. ej., según se describe en Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4ª Edición, 2006. Grupos protectores ejemplares (con el átomo de oxígeno al que están ligados) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ésteres, carbonatos, carbamatos, sulfonatos y éteres. En grupos protectores de hidroxilo de éster ejemplares, R del grupo acilo es alquilo C₁₋₁₂ (p. ej., alquilo C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₂₋₇, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), alquenilo C₂₋₁₂ (p. ej., alquenilo C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), arilo C₆₋₂₀ carbocíclico (p. ej., arilo C₆₋₁₅, C₆₋₁₀, C₈₋₂₀ y C₈₋₁₅), heteroarilo C₁₋₆ monocíclico (p. ej., heteroarilo C₁₋₄ y C₂₋₆), heteroarilo C₄₋₁₉ (p. ej., heteroarilo C₄₋₁₀), aril(C₆₋₁₅)-alquilo(C₁₋₆), heteroaril(C₄₋₁₉)-alquilo(C₁₋₆) o heteroaril(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆). Ejemplos específicos de grupos acilo para el uso en ésteres incluyen formilo, benzoilformilo, acetilo (p. ej., no sustituido o cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, trifenilmetoxiacetilo y p-clorofenoxiacetilo), 3-fenilpropionilo, 4-oxopentanoilo, 4,4-(etilendio)pentanoilo, pivaloilo (Piv), vinilpivaloilo, crotonoilo, 4-metoxi-crotonoilo, naftoilo (p. ej., 1- o 2-naftoilo) y benzoilo (p. ej., no sustituido o sustituido, p. ej., p-metoxibenzoilo, ftaloilo (incluyendo sales, tales como una trietilamina y potasio), p-bromobenzoilo y 2,4,6-trimetilbenzoilo). Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo éster tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. En grupos protectores de hidroxilo de carbonato ejemplares, R es alquilo C₁₋₁₂ (p. ej., alquilo C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₂₋₇, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), alquenilo C₂₋₁₂ (p. ej., alquenilo C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), arilo C₆₋₂₀ carbocíclico (p. ej., arilo C₆₋₁₅, C₆₋₁₀, C₈₋₂₀ y C₈₋₁₅), heteroarilo C₁₋₆ monocíclico (p. ej., heteroarilo C₁₋₄ y C₂₋₆), heteroarilo C₄₋₁₉ (p. ej., heteroarilo C₄₋₁₀), aril(C₆₋₁₅)-alquilo(C₁₋₆), heteroaril(C₄₋₁₉)-alquilo(C₁₋₆) o heteroaril(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆). Ejemplos específicos incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo, t-butilo, p-nitrobencilo y carbonatos de bencilo. Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo carbonato tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. En grupos protectores de hidroxilo de carbamato ejemplares, cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₁₂ (p. ej., alquilo C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₂₋₇, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), alquenilo C₂₋₁₂ (p. ej., alquenilo C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), arilo C₆₋₂₀ carbocíclico (p. ej., arilo C₆₋₁₅, C₆₋₁₀, C₈₋₂₀ y C₈₋₁₅), heteroarilo C₁₋₆ monocíclico (p. ej., heteroarilo C₁₋₄ y C₂₋₆), heteroarilo C₄₋₁₉ (p. ej., heteroarilo C₄₋₁₀), aril(C₆₋₁₅)-alquilo(C₁₋₆), heteroaril(C₄₋₁₉)-alquilo(C₁₋₆) o heteroaril(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆). Ejemplos específicos incluyen carbamatos de N-fenilo y N-metil-N-(o-nitrofenilo). Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo carbamato tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. Grupos protectores de hidroxilo de éter ejemplares incluyen alquilo C₁₋₁₂ (p. ej., alquilo C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₂₋₇, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), alquenilo C₂₋₁₂ (p. ej., alquenilo C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), aril(C₆₋₁₅)-alquilo(C₁₋₆), heteroaril(C₄₋₁₉)-alquilo(C₁₋₆), heteroaril(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alquiltio(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), aril(C₆₋₁₀)-alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y sililo (p. ej., tri(alquil C₁₋₆)sililo, tri(aril C₆₋₁₀ o heteroaril C₁₋₆)sililo, di(aril C₆₋₁₀ o heteroaril C₁₋₆)(alquil C₁₋₆)sililo y (aril C₆₋₁₀ o heteroaril C₁₋₆)di(alquil C₁₋₆)sililo). Ejemplos específicos de éteres alquílicos incluyen metilo y t-butilo, y un ejemplo de un éster alquenílico es alilo. Se pueden usar grupos protectores de hidroxilo de éter para proteger un grupo carboxilo (p. ej., con un alquilo C₁₋₁₂ (p. ej., alquilo C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₂₋₇, C₃₋₁₂ y C₃₋₆), aril(C₆₋₁₅)-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alquiltio(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) o aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆)). Ejemplos de alcoxiálquilos y alquiltioalquilos que se pueden usar como grupos protectores de hidroxilo de éter incluyen metoximetilo, metiltiommetilo, (2-metoxietoxi)metilo y β-(trimetilsilil)etoximetilo. Ejemplos de grupos arilalquilo que se pueden usar como grupos protectores de hidroxilo de éter incluyen éteres bencílico, p-metoxibencílico (MPM), 3,4-dimetoxibencílico, trifenilmetílico (trifílico), o-nitrobencílico, p-nitrobencílico, p-halobencílico, 2,6-diclorobencílico, p-cianobencílico, naftilmetílico y 2- y 4-picolílico. Ejemplos específicos de éteres silílicos incluyen éteres trimetilsilílico (TMS), trietilsilílico (TES), t-butildimetilsilílico (TBS), t-butildifenilsilílico (TBDPS), triisopropilsilílico (TIPS) y trifenilsilílico (TPS). Un ejemplo de un éter arilalquiloalquilo es éter benciloximetílico. Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo éter tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. Los dioles vecinales o 1,3 se pueden proteger con un grupo protector de diol (p. ej., para producir un "diol protegido cíclico"), tal como acetal (p. ej., que contiene alquileo C₁₋₆), cetal (p. ej., que contiene alquileo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆), silileno cíclico, carbonato cíclico y boronato cíclico. Ejemplos de grupos acetal y cetal incluyen metilendioxo, etilendioxo, bencilendioxo, isopropilendioxo, ciclohexilendioxo y ciclopentilendioxo. Un ejemplo de un silileno cíclico es di-t-butilsilileno. Otro grupo protector de diol es 1,1,3,3-tetraisopropilsiloxanodiilo. Ejemplos de boronatos cíclicos incluyen boronatos de metilo, etilo, fenilo y 2,6-diacetamidofenilo. Los grupos protectores pueden estar sustituido como se sabe en la técnica; por ejemplo, grupos arilo y arilalquilo, tales como fenilo, bencilo, naftilo o piridinilo, pueden estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, carboxilo o halógeno. Los grupos alquilo, tales como grupos metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, t-butilo, n-butilo y sec-butilo, y los grupos alquenilo, tales como vinilo y alilo, también pueden estar sustituidos con grupos oxo, arilsulfonilo, halógeno y trialkilsililo. Grupos protectores preferidos son TBS y Piv. Los grupos protectores que son ortogonales se retiran bajo diferentes condiciones, como se sabe en la técnica.

Por "imido" se entiende -NR₂, donde cada R es independientemente acilo opcionalmente sustituido.

Por "cetal" se entiende -O-CR₂-O-, donde cada R es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, o ambos grupos R son conjuntamente alquileo opcionalmente sustituido.

Por "macroclación" se entiende una reacción que convierte un compuesto no macrocíclico en un compuesto que contiene al menos un anillo de *n* miembros, donde *n* es igual a o mayor que 16.

Por "no enolizable" se entiende un grupo que, bien solo o bien en combinación con un grupo al que está ligado, no puede formar un enol a través de una secuencia de desprotonación/reprotonación. Por ejemplo, un "alquilo no enolizable" puede estar unido a un grupo sulfona o a un grupo carbonilo a través de un átomo de carbono cuaternario (es decir, el átomo de carbono que no está unido a un átomo de hidrógeno).

5 Por "no macrocíclico" se entiende un compuesto que no contiene anillos o que contiene uno o más anillos de m miembros, donde m es menor que o igual a 15.

10 Por "grupo protector de N " se entiende un grupo que protege un átomo de nitrógeno en una molécula de la participación en una o más reacciones no deseables durante la síntesis química (p. ej., reacciones de oxidación, o ciertas sustituciones nucleófilas y electrófilas). Grupos protectores de N usados comúnmente se divulgan en Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4ª Edición, 2006. Grupos protectores de N ejemplares incluyen acilo (p. ej., formilo, acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo y 4-bromobenzoilo); grupos que contienen sulfonilo (p. ej., bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, o-nitrobencenosulfonilo, y p-nitrobencenosulfonilo); grupos formadores de carbamato (p. ej., benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo y feniltiocarbonilo), arilalquilo (p. ej., trifenilmetilo); grupos sililo (p. ej., trimetilsililo); y grupos formadores de imina (p. ej., difenilmetileno). Grupos protectores de N preferidos son acetilo, benzoilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, p-nitrobencenosulfonilo, o-nitrobencenosulfonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

20 Por "1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo" se entiende 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con H o un grupo protector de N (p. ej., Boc).

30 Por "oxo" o (O) se entiende =O.

35 Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuada para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivos y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge y cols., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl y C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Sales por adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobriuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Una sal preferida es la sal de mesilato.

45 Por "sililo" se entiende $-\text{SiR}_3$, donde cada R es independientemente alquilo, alquenilo, arilo o arilalquilo. Ejemplos de grupos sililo incluyen tri(alquil C_{1-6})sililo, tri(aril C_{6-10} o heteroaril C_{1-6})sililo, di(aril C_{6-10} o heteroaril C_{1-6})(alquil C_{1-6})sililo y (aril C_{6-10} o heteroaril C_{1-6})di(alquil C_{1-6})sililo. Se entenderá que, cuando un grupo sililo incluye dos o más grupos alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o arilalquilo, estos grupos se seleccionan independientemente. Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo sililo tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. El sililo puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que se define para cada grupo R.

50 Por "silileno" se entiende $-\text{SiR}_2-$, donde cada R es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo o alcoxi. Por "dialquilsilileno" se entiende un silileno donde cada R es alquilo. El silileno puede estar opcionalmente sustituido del mismo modo que se define para cada grupo R.

60 Por "base fuerte" se entiende una base de Brønsted, cuyo ácido conjugado tiene un pKa que es mayor que o igual a 13. Ejemplos no limitativos de bases fuertes incluyen alquilmetales alcalinos (p. ej., butil-litio o base de Schlosser), reactivos de Grignard (p. ej., haluro de alquilmagnesio), alcóxidos (p. ej., alcóxidos terciarios, tales como *t*-butóxido), amidas (p. ej., diisopropilamida, tetrametilpiperidida o bis(trimetilsilil)amida) y bases de fosfaceno (p. ej., base de Schwesinger).

65 Por "sulfonamida" se entiende $-\text{NR}$, donde R es sulfonilo.

5 Por "sulfonato" se entiende $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}$, donde R es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido. En sulfonatos ejemplares, R es alquilo C₁₋₁₂ (p. ej., alquilo C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₂₋₇, C₃₋₁₂ o C₃₋₆), alqueno C₂₋₁₂ (p. ej., alqueno C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₃₋₁₂ o C₃₋₆), arilo C₆₋₂₀ carbocíclico (p. ej., arilo C₆₋₁₅, C₆₋₁₀, C₈₋₂₀ o C₈₋₁₅), heteroarilo C₁₋₆ monocíclico (p. ej., heteroarilo C₁₋₄ y C₂₋₆), heteroarilo C₄₋₁₉ (p. ej., heteroarilo C₄₋₁₀), aril(C₆₋₁₅)-alquilo(C₁₋₆), heteroaril(C₄₋₁₉)-alquilo(C₁₋₆) o heteroaril(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆). Según se define en la presente, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo sulfonato tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

10 Por "sulfonilo" se entiende $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, donde R es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o sililo. Grupos R preferidos para el sulfonilo son los mismos que los descritos anteriormente para sulfonatos.

15 Por "tioacetil" se entiende $-\text{S}(\text{CHR})-\text{S}-$, donde R es H, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Por "tioacetal" se entiende $-\text{S}(\text{CR}_2)-\text{S}-$, donde cada R es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

20 Por "triflato" se entiende trifluorometanosulfonato.

Los valores de pKa citados en la presente se refieren a los valores de pKa de un ácido de Brønsted conjugado en agua a temperatura ambiente, a menos que se indique otra cosa.

Breve Descripción de los Dibujos

25 La Figura 1 es un esquema que muestra la preparación de eribulina a través de una macrociclación por formación de enlace C.15-C.16.

La Figura 2 es un esquema que muestra la preparación de eribulina a través de una macrociclación por formación de enlace C.2-C.3.

La Figura 3 es un esquema que muestra la preparación de eribulina a través de una macrociclación por formación de enlace C.3-C.4.

30 La Figura 4 es un esquema que muestra la preparación de eribulina a través de una macrociclación por formación de enlace C.19-C.20.

La Figura 5 es un esquema que muestra la preparación de eribulina a través de una macrociclación por formación de enlace C.0-C.1.

35 La Figura 6 es un esquema que muestra la preparación de eribulina a través de una macrociclación por formación de enlace C.26-C.27.

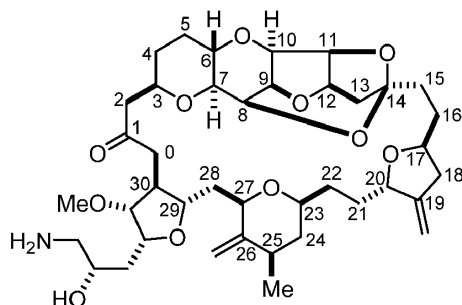
La Figura 7 es una representación de un cocrystal de pivalato de 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,9-dihidrodecadhidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etil y su epímero C3.

Descripción Detallada

40 La presente descripción proporciona métodos para la síntesis de eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina) a través de macrociclaciones. Las macrociclaciones de la presente descripción implican someter a un producto intermedio no macrocíclico a una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., metátesis catalítica de olefinas con cierre de anillo, una reacción de olefinación (p. ej., olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons), reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi o reacción de Dieckmann) para proporcionar un producto intermedio macrocíclico (p. ej., un compuesto de fórmula (IB), (IIB), (IIIB), (IVB), (VB) o (VIB)). La reacción de formación de enlace carbono-carbono proporciona un enlace C.0-C.1, C.2-C.3, C.3-C.4, C.15-C.16, C.19-C.20 o C.26-C.27 en la estructura de la eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El esquema de numeración de los átomos de carbono para la eribulina y sus sales farmacéuticamente aceptables se muestra en el Gráfico 1.

45

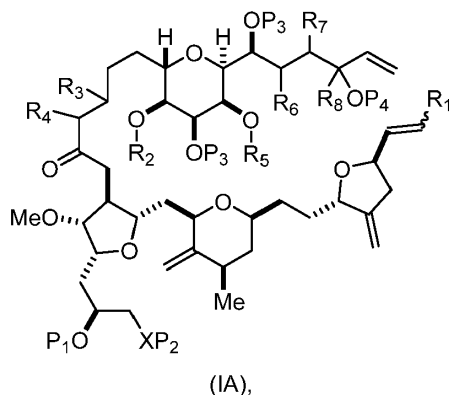
Gráfico 1



5 La descripción también proporciona productos intermedios en la síntesis de eribulina y métodos para preparar los mismos, según se describen en la presente.

Macrociclación con formación de Enlace C.15-C.16

10 La reacción de macrociclación de la descripción puede ser una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., metátesis catalítica de olefinas con cierre de anillo (RCM)) que proporciona un enlace C.15-C.16 en la eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La secuencia sintética general que incluye RCM que se puede usar para preparar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., una sal de mesilato) se muestra en la Figura 1. Según se muestra en la Figura 1, el producto intermedio no macrocíclico en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IA):



15 donde

R_1 es H o $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, en donde X_1 es O, $-C(R_9)_2-$ o NP_5 , y donde cada R_9 es independientemente H o $-COOR_{10}$, P_5 es un grupo protector de N grupo, y R_{10} es C_{1-6} alquil;

(a1) R_2 es H o un grupo protector de hidroxilo, R_3 es éter alquílico C_{1-6} , y R_4 es H;

(a2) R_2 es H o un grupo protector de hidroxilo, y R_3 y R_4 se combinan para formar un doble enlace; o

20 (a3) R_2 y R_3 se combinan para formar un enlace, y R_4 es H;

(b1) R_5 es H o un grupo protector de hidroxilo, y R_6 y R_7 se combinan para formar un doble enlace;

o

(b2) R_5 y R_6 se combinan para formar un enlace, y R_7 es H;

(c1) R_8 es H, y P_4 es H o un grupo protector de hidroxilo;

25 o

(c2) R₈ y P₄ se combinan para formar un doble enlace;

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

5 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

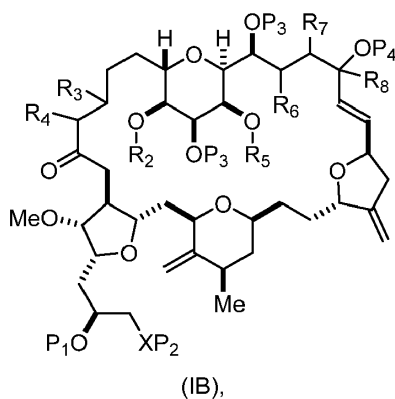
P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

10 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

Un producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IB), que se puede producir al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un catalizador de metátesis de olefinas (p. ej., un complejo de rutenio-carbeno). El compuesto de fórmula (IB) tiene la siguiente estructura:

15



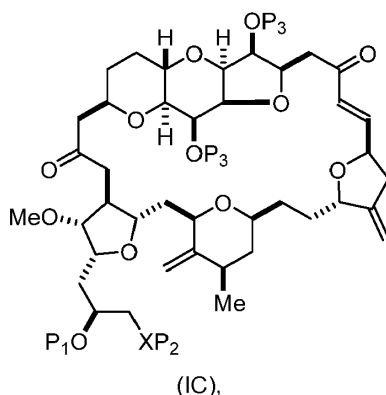
donde todas las variables son como se definen para el compuesto de fórmula (IA).

20

Los catalizadores que se pueden usar para convertir el compuesto de fórmula (IA) en el compuesto de fórmula (IB) pueden ser conocidos en la técnica. Catalizadores de metátesis de olefinas incluyen complejos de Ru-carbeno (p. ej., catalizadores de Grubbs y Hoveyda-Grubbs).

25

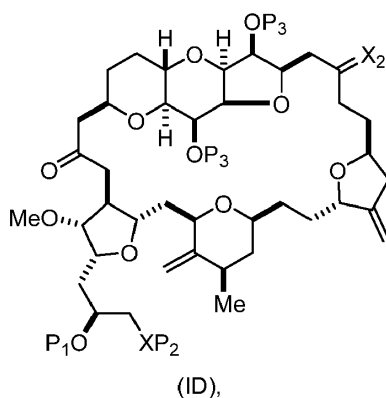
El compuesto de fórmula (IB) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo y, opcionalmente, un agente oxidante (p. ej., cuando R₈ es H en el compuesto de fórmula (IB)) capaz de convertir un alcohol en un grupo carbonilo (p. ej., capaz de convertir un alcohol alílico en una enona) para proporcionar el compuesto de fórmula (IC):



donde P_1 , P_2 , P_3 y X son como se definen para el compuesto de fórmula (IB).

- 5 El agente de retirada del grupo protector de hidroxilo usado en la etapa de formación del compuesto de fórmula (IC) puede ser un ácido de Brønsted (p. ej., un ácido carboxílico, tal como un ácido carboxílico que tiene un pK_a de 4 ± 1).

- 10 El compuesto de fórmula (ID) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IC) mediante una síntesis que implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IC) con un agente reductor de 1,4 para proporcionar un compuesto de fórmula (ID):

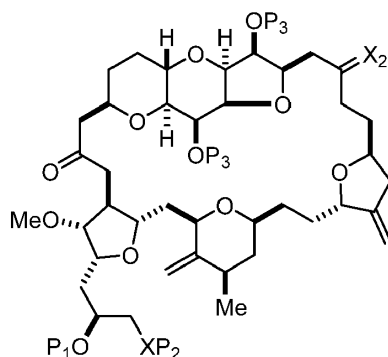


donde P_1 , P_2 y X son como se definen para el compuesto de fórmula (IC); y

- 15 cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal.

- 20 Los agentes reductores de 1,4 incluyen hidruros de cobre (I), que se pueden aislar (p. ej., reactivo de Stryker) o preparar *in situ* (p. ej., a partir de una sal de cobre (I) o cobre (II) y una fuente de hidruro). Cantidades catalíticas de una sal de cobre (sal bien de cobre (I) o bien de cobre (II)) en combinación con cantidades estequiométricas o superestequiométricas de una fuente de hidruro (p. ej., una sal de borohidruro, borano, PMHS o un hidrosilano (p. ej., Ph_2SiH_2)). Un ejemplo no limitativo de las condiciones de reacción que se puede usar para la conversión del compuesto de fórmula (IC) en el compuesto de fórmula (ID) se describe, p. ej., en Baker y cols., *Org. Lett.*, 10:289-292, 2008, cuya divulgación se incorpora en la presente mediante referencia. Se pueden usar otros metales para catalizar la reducción en 1,4 del compuesto de fórmula (IC) para proporcionar el compuesto de fórmula (ID), p. ej.,
- 25 compuestos de Ru, Pd e Ir.

Si P_1 es un grupo protector de hidroxilo en el compuesto de fórmula (ID), el compuesto de fórmula (ID) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo para proporcionar:



(ID),

5 donde

ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

X es O, y cada uno de P_1 y P_2 es H,

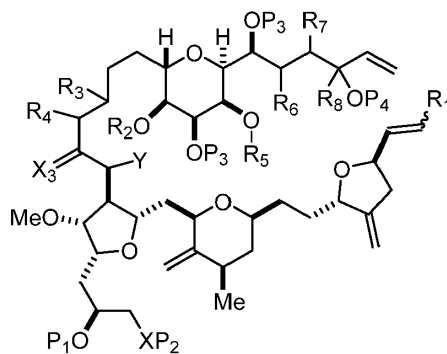
o

10 P_1 es H, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

El compuesto de fórmula (ID) (p. ej., el compuesto de fórmula (ID), en la que X es O, P_2 es H, y ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal) se puede aminorar para proporcionar eribulina, p. ej., usando sulfonilación seguida por el tratamiento con una fuente de nitrógeno (p. ej., amoníaco (p. ej., amoníaco acuoso) o ácido sulfámico). Cuando la fuente de nitrógeno no sea amoníaco o ácido sulfámico, se puede usar la puesta en contacto adicional con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina. El compuesto de fórmula (ID), en la que P_1 es un grupo protector de hidroxilo antes de la reacción de aminación. Alternativamente, el compuesto de fórmula (ID) (en la que P_1 es H, X y P_2 se combinan para formar un amino enmascarado, y ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina, según se describe en la presente memoria. A continuación, se puede producir mesilato de eribulina mediante la salificación de eribulina con ácido metanosulfónico. Los detalles de las reacciones de aminación y salificación se describen posteriormente.

El compuesto de fórmula (IA) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IE):

25



(IE),

donde

30 R_1 es H o $-CH_2X_1CH_2CHCH_2$, en donde X_1 es O, $-C(R_9)_2$ o NP_5 , y donde cada R_9 es independientemente H o $-COOR_{10}$, P_5 es un grupo protector de N, y R_{10} es alquilo C_{1-6} ;

(a1) R_2 es H o un grupo protector de hidroxilo, R_3 es éter alquílico C_{1-6} , y R_4 es H;

(a2) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace;

o

(a3) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

(b1) R₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₆ y R₇ se combinan para formar un doble enlace;

5 o

(b2) R₅ y R₆ se combinan para formar un enlace, y R₇ es H;

(c1) R₈ es H, y P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

(c2) R₈ y P₄ se combinan para formar un doble enlace;

10 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo;

Y es SO₂R₁₁ y R₁₁ es arilo opcionalmente sustituido o alquilo no enolizable opcionalmente sustituido; o Y es COOR₁₁, y R₁₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

X₃ es oxo, o X₃, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma -(CH(OH))-; y X es O, y

15 cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

20 P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

25 En algunas realizaciones, la preparación del compuesto de fórmula (IA) a partir del compuesto de fórmula (IE) implica una reacción de descarboxilación (cuando X₃ es oxo y Y es COOR₁₁) o una reacción de desulfonilación (cuando X₃ es oxo y Y es SO₂R₁₁). Las condiciones para la reacción de descarboxilación o desulfonilación pueden ser las descritas en la presente. La preparación del compuesto de fórmula (IA) a partir del compuesto de fórmula (IE) puede implicar además oxidar el compuesto de fórmula (IE) (p. ej., el compuesto de fórmula (IE), en la que X₃, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma -(CH(OH))-), p. ej., al poner en contacto con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo.

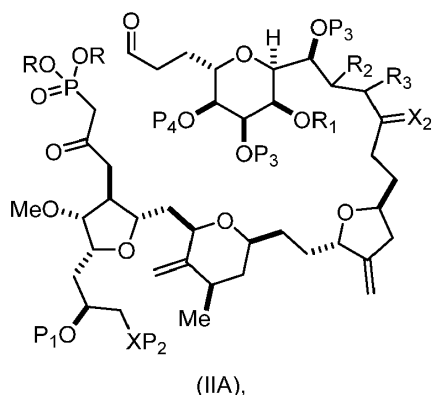
30

Macro ciclación con formación de Enlace C.2-C.3

La reacción de macro ciclación de la descripción puede ser una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., reacción de Horner-Wadsworth-Emmons) que proporciona un enlace C.2-C.3 en eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La secuencia sintética general que incluye la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons que se puede usar para preparar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente

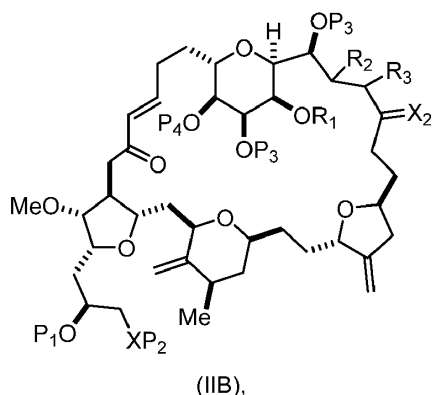
35

aceptables (p. ej., una sal de mesilato) se muestra en la Figura 2. Según se muestra en la Figura 2, el producto intermedio no macrocíclico puede ser un compuesto de fórmula (IIA):



- 5 donde
- cada R es independientemente alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;
- (i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace; o
- (ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;
- 10 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetál;
- P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo; y
- X es O, y
- cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, o
- 15 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;
- o
- X es N, y
- P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;
- o
- 20 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

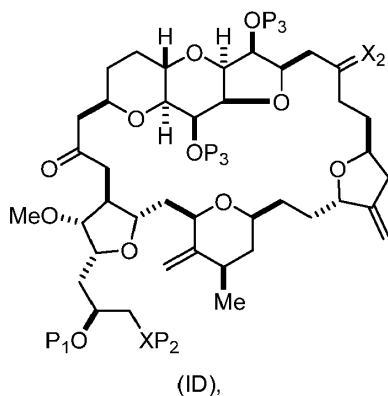
El producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IIB), que se puede producir a partir del compuesto de fórmula (IIA) usando la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. El compuesto de fórmula (IIB) tiene la siguiente estructura:



donde todas las variables son como se definen para el compuesto de fórmula (IIA).

- 5 Las condiciones de reacción que se pueden usar para convertir el compuesto de fórmula (IIA) en el compuesto de fórmula (IIB) incluyen las conocidas en la técnica para la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, p. ej., las condiciones de Masamune-Roush o el protocolo de Helquist. En particular, el compuesto de fórmula (IIA) se puede hacer reaccionar con una base orgánica (p. ej., una base orgánica cuyo ácido conjugado tiene un pKa de 11 ± 2) y un ácido de Lewis (p. ej., una sal de Li, Mg o Zn). Ejemplos no limitativos de una base orgánica que se pueden usar en la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons incluyen trietilaminas (p. ej., trietilamina o base de Hünig), DBU y DBN. Ejemplos no limitativos de ácidos de Lewis que se pueden usar en la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons incluyen LiCl, Zn(OTf)₂ y MgCl₂.

15 El compuesto de fórmula (IIB) se puede convertir en un compuesto de fórmula (ID):



donde

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

20 X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

25 X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

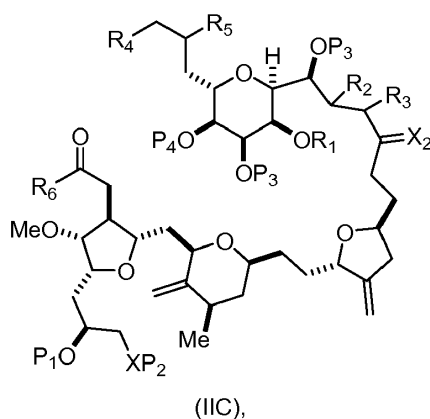
o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

5 En un ejemplo no limitativo, la síntesis del compuesto de fórmula (ID) a partir del compuesto de fórmula (IIB) puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) (p. ej., el compuesto de fórmula (IIB), en la que P₄ es un grupo protector, R₁ y R₂ forman un enlace, y R₃ es H) con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo.

10 El compuesto de fórmula (ID) (en la que X es O, P₁ y P₂ son H, y ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetral) se puede aminorar para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (ID) (en la que P₁ es H, X y P₂ se combinan para formar un amino enmascarado, y ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetral) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. Se puede producir mesilato de eribulina mediante la salificación de eribulina, según se describe en la presente.

15 El compuesto de fórmula (IIA) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIC):



donde

20 (i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace; o

(ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;

R₄ es OH, y R₅ es H, o R₄ y R₅ se combinan para formar un doble enlace;

R₆ es -OP₅ o CH₂P(O)(OR₆)₂, donde P₅ es grupo protector de hidroxilo de éter, y cada R₆ es independientemente alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

25 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetral;

P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

30 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

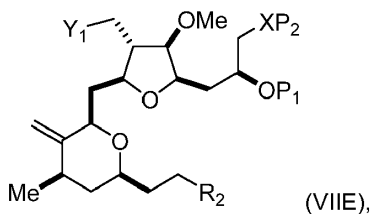
P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

5 En algunas realizaciones, la preparación del compuesto de fórmula (IIA) a partir del compuesto de fórmula (IIC) puede implicar realizar una reacción de hidrobioración/oxidación sobre el compuesto de fórmula (IIC) (p. ej., el compuesto de fórmula (IIC), en la que R₄ y R₅ se combinan para formar un doble enlace; R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace; y R₃ es H). La preparación puede implicar someter el compuesto de fórmula (IIC) (p. ej., el compuesto de fórmula (IIC), en la que R₆ es -OP₅) a una reacción de tipo fosfa-Claisen con CH₃P(O)(OR₆)₂. Las condiciones de reacción de tipo fosfa-Claisen pueden ser las conocidas en la técnica. En un ejemplo no limitativo, CH₃P(O)(OR₆)₂ se puede desprotonar (p. ej., mediante un contacto con una base fuerte) y posteriormente ponerse en contacto con el compuesto de fórmula (IIC). La preparación también puede implicar oxidar el compuesto de fórmula (IIC) (p. ej., el compuesto de fórmula (IIC), en la que R₄ es OH, R₅ es H y R₆ es CH₂P(O)(OR₆)₂), p. ej., al poner en contacto este producto con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo.

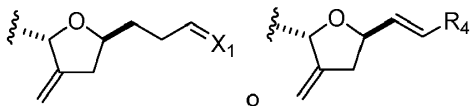
10 El compuesto de fórmula (IIC) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIIE), teniendo el compuesto de fórmula (VIIE) la siguiente estructura:



20 donde

Y₁ es SO₂R₁ y R₁ es alquilo no enolizable opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o Y₁ es COOR₁, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

R₂ es



25 donde X₁ es oxo, y R₄ es CHO; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

30 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

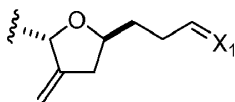
P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

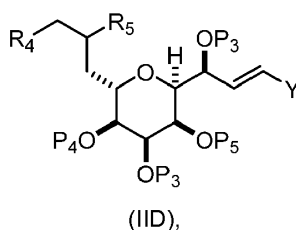
P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

En un ejemplo no limitativo, el compuesto de fórmula (IIC) se prepara al hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIIE (p. ej., el compuesto de fórmula VIIE, en la que R₂ es

5



y X₁ es oxo) con un compuesto de fórmula (IID), teniendo el compuesto de fórmula (IID) la siguiente estructura:



10

donde

R₄ es OH o OP₅, y R₅ es H, o R₄ y R₅ se combinan para formar un doble enlace;

cada P₃, P₄, y P₅ es independientemente un grupo protector de hidroxilo; y

15 Y es cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato.

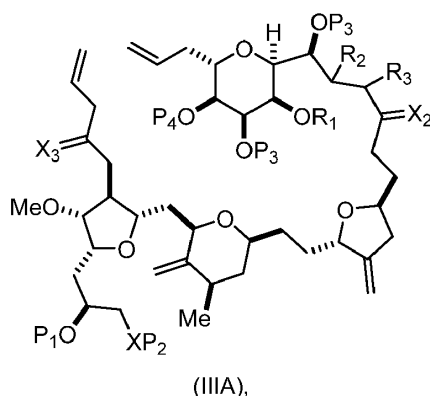
El compuesto de fórmula (VIIE), en la que X₁ es oxo, se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (IID) bajo las condiciones de reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, según se describe en la presente.

Macro ciclación con formación de enlace C.3-C.4

La reacción de macro ciclación de la descripción puede ser una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., metátesis catalítica de olefinas con cierre de anillo (RCM)) que proporcione un enlace C.3-C.4 en la eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La secuencia sintética general que incluye RCM que se puede usar para preparar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., un sal de mesilato) se muestra en la Figura 3. Según se muestra en la Figura 3, el producto intermedio no macrocíclico en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IIIA):

20

25



donde

(i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace; o

30 (ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;

X_3 es oxo, o X_3 se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar un cetel, un tiocetel o $-(CH(OP_5))-$, en donde P_5 es H o un grupo protector de hidroxilo;

cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetel;

5 P_4 es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

10 o

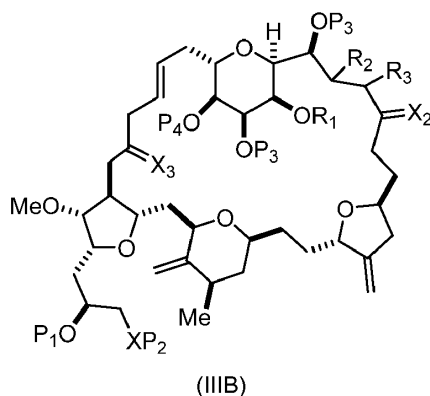
X es N, and

P_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

15 P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

Un producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IIIB), que se puede producir al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIA) con un catalizador de metátesis de olefinas (p. ej., un complejo de rutenio-carbeno). El compuesto de fórmula (IIIB) tiene la siguiente estructura:



20

donde todas las variables son según se definen para la fórmula (IIIA).

25 Los catalizadores que se pueden usar para convertir el compuesto de fórmula (IIIA) en el compuesto de fórmula (IIIB) pueden ser los conocidos en la técnica. Catalizadores de metátesis de olefinas incluyen complejos de Ru-carbeno (p. ej., catalizadores de Grubbs y Hoveyda-Grubbs).

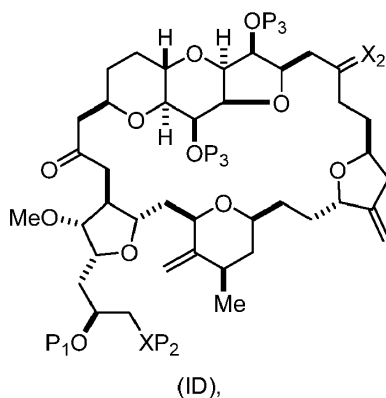
30 El compuesto de fórmula (IIIB) se puede convertir en un compuesto de fórmula (ID), a partir del cual se puede preparar eribulina o mesilato de eribulina según se describe en la presente. Un ejemplo no limitativo de la preparación del compuesto de fórmula (ID) a partir del compuesto de fórmula (IIIB) se proporciona posteriormente.

El compuesto de fórmula (IIIB), en la que X_3 , junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma $-(CH(OP_5))-$, donde P_5 es H, se puede oxidar para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIB), en la que X_3 es oxo.

35 La oxidación del $-(CH(OH))-$ en el compuesto de fórmula (IIIB) para dar el compuesto de fórmula (IIIB), en la que X_3 es oxo, se puede realizar usando métodos conocidos en la técnica para la oxidación de alcoholes hasta grupos

carbonilo, p. ej., al poner en contacto el compuesto de fórmula (IIIB) con un agente oxidante capaz de convertir un alcohol en un grupo carbonilo.

- 5 El compuesto de fórmula (IIIB) (p. ej., el compuesto de fórmula (IIIB), en la que X_3 es oxo, y P_1 es un grupo protector de hidroxilo) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo para proporcionar un compuesto de fórmula (ID):



- 10 donde

cada P_3 es H, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

X es O, y P_1 y P_2 son H;

- 15 o

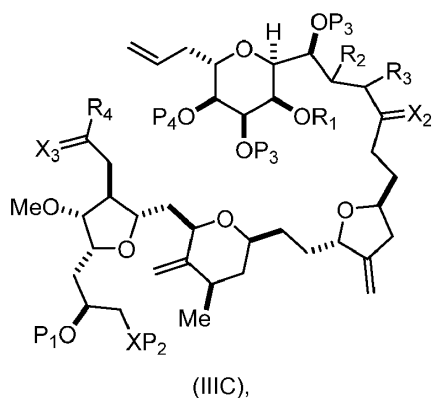
P_1 es H, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

- 20 Las condiciones para la reacción usada al preparar el compuesto de fórmula (ID) a partir del compuesto de fórmula (IIIB) pueden ser las que permitan la isomerización de una β,γ -enona en una α,β -enona (p. ej., incluyendo compuestos básicos o ácidos). Por ejemplo, un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo, tal como una fuente de fluoruro (p. ej., TBAF), puede mediar en la isomerización de una β,γ -enona en una α,β -enona, mientras que desenmascara grupos hidroxilo protegidos con grupos sililo opcionalmente sustituidos.

- 25 El compuesto de fórmula (ID) (en la que X es O, P_1 y P_2 son H, y ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal) se puede aminorar para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (ID) (en la que P_1 es H, X y P_2 se combinan para formar un amino enmascarado, y ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. El mesilato de eribulina se puede producir mediante las salificación de eribulina, según se describe en la presente.

- 30

El compuesto de fórmula (IIIA) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIIC):



donde

(i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace;

o

(ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;

- 5 X₃ es oxo y R₄ es H o OP₆, o X₃ y R₄ se combinan con el átomo de carbono al que están ligados para formar un acetal, un tioacetal o -CH₂OP₅; donde P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y P₆ es un grupo protector de hidroxilo de éter;

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetel;

- 10 P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

- 15 o

X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

- 20 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

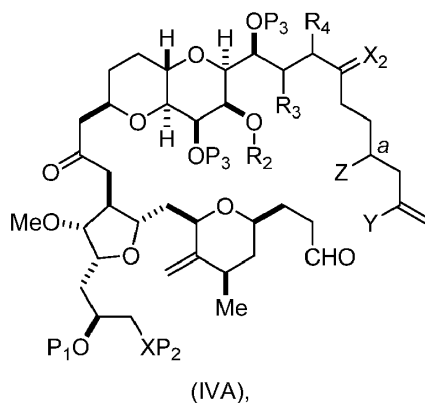
- 25 En algunas realizaciones, la preparación del compuesto de fórmula (IIIA) a partir del compuesto de fórmula (IIIC) implica alilar el compuesto de fórmula (IIIC) (p. ej., el compuesto de fórmula (IIIC), en la que R₄ es H, y X₃ es oxo, o X₃ y R₄ se combinan con el átomo de carbono al que están ligados para formar un tioacetal). La alilación del compuesto de fórmula (IIIC) se puede realizar usando condiciones conocidas en la técnica. En un ejemplo no limitativo, cuando X₃ es oxo y R₄ es H, la alilación del compuesto de fórmula (IIIC) puede ser una alilación nucleófila (p. ej., al poner en contacto el compuesto de fórmula (IIIC) con un agente alilante nucleófilo (p. ej., un reactivo de alilboro (p. ej., boronato de alilo o alilborano), alilestannano, reactivo de Grignard alílico, aliilsilano o alilindio). Alternativamente, la alilación del compuesto de fórmula (IIIC) se puede realizar usando alilación electrófila (p. ej., cuando X₃ y R₄ se combinan con el carbono al que están ligados para formar un tioacetal). En un ejemplo no limitativo de alilación electrófila, el compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ y R₄ se combinan con el carbono al que están ligados para formar un tioacetal, se puede poner en contacto con una base fuerte seguido por un electrófilo alílico (p. ej., haluro de alilo o sulfonato de alilo).

- 35 La preparación del compuesto de fórmula (IIIA) a partir del compuesto de fórmula (IIIC) también puede implicar reducir el compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ es oxo y R₄ es OP₆, con un agente reductor en 1,2 para proporcionar un compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ es oxo o -(CH(OH))- , y R₄ es H. La formación del compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ es oxo y R₄ es H, puede ser directa (p. ej., al tratar con DIBAL a una temperatura entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -80°C) o indirecta a través del compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OH))- y R₄ es H. La ruta indirecta para el compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ es oxo y R₄ es H, implica así reducir en primer lugar el compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ es oxo y R₄ es OP₆, con un agente reductor en 1,2 para dar el compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OH))- y R₄ es H. El último compuesto se puede hacer reaccionar con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo para suministrar el compuesto de fórmula (IIIC), en la que X₃ es oxo y R₄ es H.

5 En todas las reacciones de oxidación, reducción y alilación descritas anteriormente, los grupos funcionales sensibles presentes en el compuesto de fórmula (IIIC) pueden estar protegidos (p. ej., R_1 y cada P_3 es independientemente un grupo protector de hidroxilo) o pueden estar presentes en una forma no reactiva (p. ej., ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal).

Macrociclación con formación de enlace C.19-C.20

10 La reacción de macrociclación de la descripción puede ser una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)) que proporciona un enlace C.19-C.20 en la eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La secuencia de síntesis general que incluye NHK que se puede usar para preparar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., una sal de mesilato) se muestra en la Figura 4. Según se muestra en la Figura 4, el producto intermedio no macrocíclico en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IVA):



15 donde

Y es yoduro, bromuro o trifluorometanosulfonato;

a indica un centro estereogénico *R* y Z es un sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro; o a indica un centro estereogénico *S* y Z es OR_1 , en donde R_1 es un grupo protector de hidroxilo;

20 (i) R_2 es H o un grupo protector de hidroxilo, R_3 y R_4 se combinan para formar un doble enlace;

o

(ii) R_2 y R_3 se combinan para formar un enlace, y R_4 es H;

cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

25 X es O, y

cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

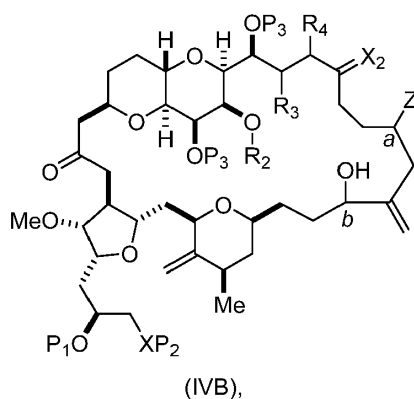
30 X es N, y

P_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

- 5 Un producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (IVB), que se puede producir al someter el compuesto de fórmula (IVA) a condiciones de reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (p. ej., al hacer reaccionar con una sal de Cr(II) y una sal de Ni(II)). El compuesto de fórmula (IVB) tiene la siguiente estructura:



- 10 donde P₁, P₂, P₃, X y X₂ son como se definen para el compuesto de fórmula (IVB);

a indica un centro estereogénico *R*, b indica un centro estereogénico *S*, Z es un sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro;

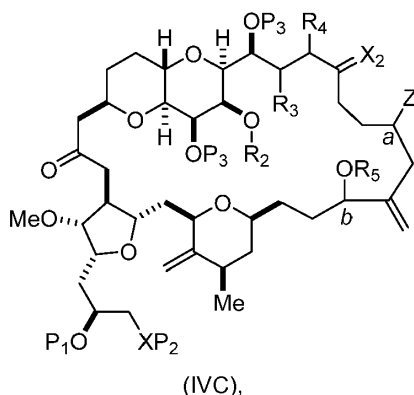
o

- 15 a indica un centro estereogénico *S*, b indica un centro estereogénico *R*, y Z es OR₁, en donde R₁ es un grupo protector de hidroxilo.

20 Condiciones de reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi que se pueden usar para preparar el compuesto de fórmula (IVB) a partir del compuesto de fórmula (IVA) pueden ser las conocidas en la técnica. Una reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi sobre el compuesto de fórmula (IVA) puede incluir hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVA) con una sal de Cr(II) y una sal de Ni(II). Se pueden usar ligandos auxiliares en combinación con las sales metálicas. En un ejemplo no limitativo, se puede usar una 1,10-fenantrolina sustituida en combinación con una sal de Ni(II). Se pueden usar ligandos auxiliares quirales para hacer la reacción estereoselectiva. En un ejemplo no limitativo, se pueden usar N-(dihidrooxazolil-fenil)-sulfonamidas quirales con una sal de Cr(II) para controlar la estereoquímica del carbono carbonílico, al que se añade un nucleófilo vinílico en el trascurso de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi.

25 El compuesto de fórmula (IVB) se puede convertir en un compuesto de fórmula (ID), a partir del cual se puede preparar eribulina o mesilato de eribulina, según se describe en la presente. Una secuencia de reacciones ejemplar del compuesto de fórmula (IVB) al compuesto de fórmula (ID) se proporciona posteriormente.

30 El compuesto de fórmula (IVB) se puede convertir en un compuesto de fórmula (ID) directamente o a través de un producto intermedio de fórmula (IVC). Así, el compuesto de fórmula (IVB), en la que Z es un éster, a indica un centro estereogénico *S*, b indica un centro estereogénico *R*, se puede convertir en el compuesto de fórmula (IVC), p. ej., a hacer reaccionar con un electrófilo sulfonílico, tal como un cloruro de sulfonilo o un anhídrido de sulfonilo.



donde

a indica un centro estereogénico *S*;

5 *b* indica un centro estereogénico *R*;

Z es un éster;

(i) *R*₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, *R*₃ y *R*₄ se combinan para formar un doble enlace; o

(ii) *R*₂ y *R*₃ se combinan para formar un enlace, y *R*₄ es H;

*R*₅ es sulfonilo;

10 cada *P*₃ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, y *X*₂ es oxo; o ambos grupos *P*₃ y *X*₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

y

X es O, y

cada uno de *P*₁ y *P*₂ es independientemente un grupo protector de hidroxilo,

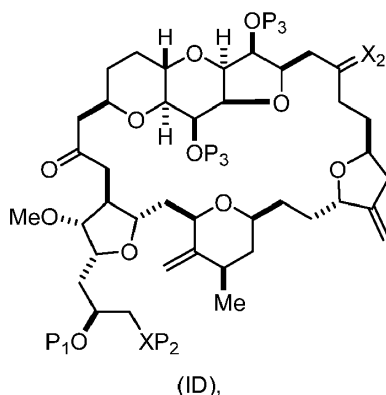
15 o

*P*₁ y *P*₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

*P*₁ es un grupo protector de hidroxilo, y *X* y *P*₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

20 La preparación del compuesto de fórmula (ID) a partir del compuesto de fórmula (IVC) puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVC) con un alcóxido C₁₋₆. El compuesto de fórmula (ID) tiene la siguiente estructura:



donde

- 5 cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

X es O, y

cada uno de P_1 y P_2 es independientemente un grupo protector de hidroxilo,

o

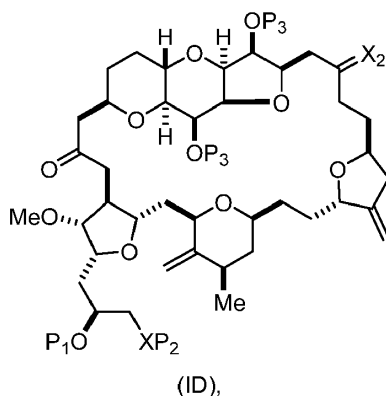
- 10 P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

P_1 es un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

- 15 El compuesto de fórmula (IVB) (en la que Z es un sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro, a indica un centro estereogénico R, b indica un centro estereogénico S, R_2 y R_3 se combinan para formar un enlace, y R_4 es H) se puede convertir en el compuesto de fórmula (ID) directamente, p. ej., al alilar de la mezcla de reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (p. ej., mediante tratamiento con una base) o al poner en contacto una mezcla que contiene el producto de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi con gel de sílice.

- 20 El compuesto de fórmula (ID) (p. ej., el compuesto de fórmula (ID) en la que P_1 es un grupo protector de hidroxilo) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo para proporcionar:



donde

- 25 cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

5 X es N, y

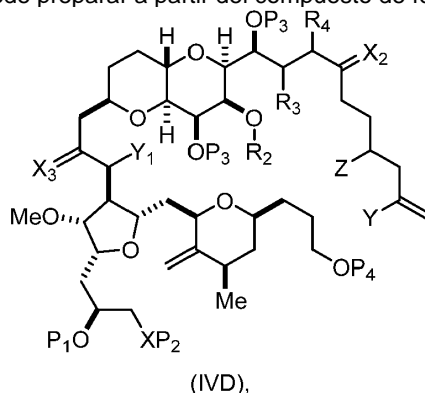
P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

- 10 El compuesto de fórmula (ID) (en la que X es O, P₁ y P₂ son H y ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetál) se puede aminorar para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (ID) (en la que P₁ es H, X y P₂ se combinan para formar un amino enmascarado, y ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetál) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina, según se describe en la presente.
- 15 El mesilato de eribulina se puede producir mediante salificación de eribulina, según se describe en la presente.

El compuesto de fórmula (IVA) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IVD):



20 donde

Y es yoduro, bromuro o trifluorometanosulfonato;

- 25 Y₁ es H, COOR₆ o SO₂R₆, donde, cuando Y₁ es COOR₆, R₆ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, y, cuando Y₁ es SO₂R₆, R₆ es arilo opcionalmente sustituido o alquilo no enolizable opcionalmente sustituido;

Z es un éster, un sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro;

(i) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace;

o

(ii) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

- 30 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetál;

X₃ es oxo, o X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OH))-; y X es O, y cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

5 o

X es N, y

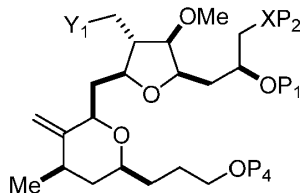
P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

15 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

En algunas realizaciones, la preparación del compuesto de fórmula (IVA) implica oxidar el compuesto de fórmula (IVD), en la que X₃ es -(CH(OH))-; y/o P₄ es H, p. ej., al hacer reaccionar con un agente oxidante capaz de oxidar un alcohol hasta un grupo carbonilo. La preparación del compuesto de fórmula (IVA) también puede implicar realizar una reacción de descarboxilación o desulfonilación sobre el compuesto de fórmula (IVA), en la que Y₁ es COOR₆ (descarboxilación) o SO₂R₆ (desulfonilación).

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (IVD) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IVE) y el compuesto de fórmula (VIIE):

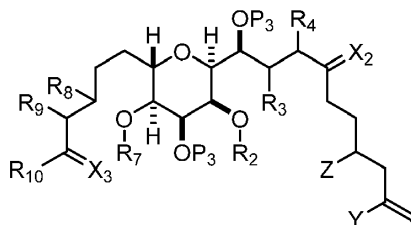


20

(VIIE),

o una de sus sales, donde todas las variables son según se definen en la fórmula (IVD).

25 El compuesto de fórmula (IVE) puede tener la siguiente estructura:



(IVE),

donde

30 (a1) R₇ y R₈ se combinan para formar un enlace, y R₉ es H;

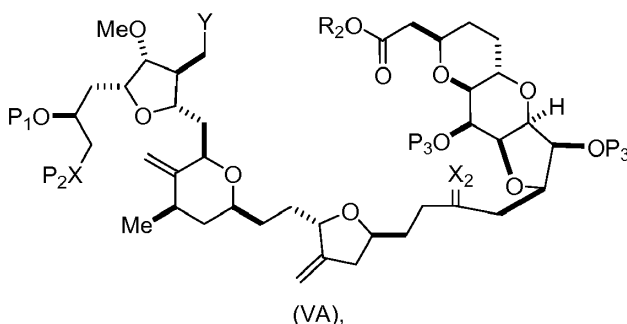
o

(a2) R_7 es H o un grupo protector de hidroxilo, y R_8 y R_9 se combinan para formar un doble enlace; X_3 es oxo, y R_{10} es H o $-OP_5$, donde P_5 es H o un grupo protector de hidroxilo de éter; y las variables restantes son según se definen en la fórmula (IVD).

5 En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (IVD) se prepara al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVE) (p. ej., el compuesto de fórmula (IVE), en la que X es oxo) con el compuesto de fórmula (VIIIE) que se pretrataba con una base fuerte.

Macro ciclación con formación de enlace C.0-C.1

10 La reacción de macro ciclación de la descripción puede ser una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., reacción de Dieckmann) que proporciona un enlace C.0-C.1 en la eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La secuencia sintética general que incluye la reacción de Dieckmann que se puede usar para preparar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., una sal de mesilato) se muestra en la Figura 5. Según se muestra en la Figura 5, el producto intermedio no macrocíclico en la síntesis de eribulina puede ser:



donde

20 Y es SO_2R_1 o $COOR_1$, donde, cuando Y es SO_2R_1 , R_1 es opcionalmente sustituido aril o opcionalmente sustituido non-enolizable alquilo, y cuando Y es $COOR_1$, R_1 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo opcionalmente sustituido;

cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo, o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

R_2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y X es O, y

25 cada uno de P_1 y P_2 es independientemente un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

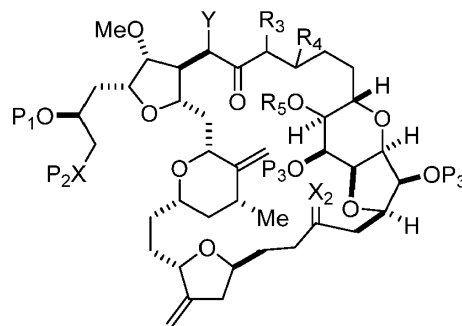
X es N, y

30 P_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

Un producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (VB), que se puede producir a partir del compuesto de fórmula (VA) usando la reacción de Dieckmann. El compuesto de fórmula (VB) tiene la siguiente estructura:



(VB),

5

donde P₁, P₂, P₃, X, X₂ y Y son como se definen para el compuesto de fórmula (VA); y

(i) R₃ es H, R₄ es éter alquílico C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y R₅ es H;

(ii) R₅ es H, y R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace;

10 o

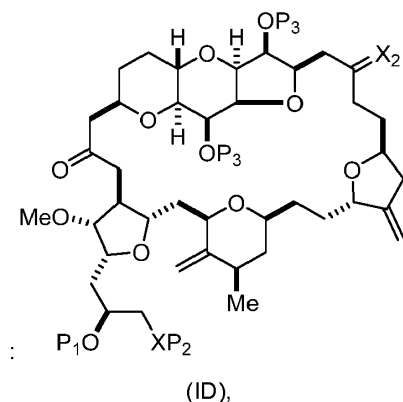
(iii) R₃ es H, y R₄ y R₅ se combinan para formar un enlace

Las condiciones de reacción que se pueden usar para convertir el compuesto de fórmula (VA) en el compuesto de fórmula (VB) incluyen las conocidas en la técnica para la reacción de Dieckmann o la condensación de Claisen. En particular, el compuesto de fórmula (VA) se puede poner en contacto con una base fuerte (p. ej., un alcóxido C₄₋₆) para proporcionar el compuesto de fórmula (VB). El compuesto de fórmula (VB)(i) o (VB)(ii) se puede convertir en el compuesto de fórmula (VB)(iii) antes de la siguiente etapa al poner en contacto el compuesto de fórmula (IIB)(i) o (VB)(ii) con bicarbonato acuoso (p. ej., durante un tratamiento de la mezcla de reacción de Dieckmann) o con gel de sílice (p. ej., mediante la purificación del compuesto de fórmula (VB) mediante cromatografía en gel de sílice).

El compuesto de fórmula (VB) se puede convertir en el compuesto de fórmula (ID), a partir del que se puede producir eribulina o mesilato de eribulina según se describe en la presente. Por ejemplo, la secuencia de reacción desde el compuesto de fórmula (VB) hasta el compuesto de fórmula (ID) puede incluir (i) una desulfonilación o una reacción de descarboxilación y (ii) reacciones con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo o un agente enmascarante de amino. Las condiciones para la reacción de descarboxilación pueden ser las conocidas en la técnica, p. ej., descarboxilación de Krapcho o una secuencia que incluye desprotección (convertir R₁ en H) y protodescarboxilación. Las condiciones para la reacción de desulfonilación pueden ser las conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción de desulfonilación puede incluir poner en contacto el compuesto de fórmula (IIB), en el que Y es SO₂R₁, con un agente reductor transferente de electrones (p. ej., Sml₂; sal de Cr(III) y Mn(0); o Mg(0)). Para condiciones de desulfonilación ejemplares, véase el documento WO 2009/064029.

El compuesto de fórmula (ID) (p. ej., el compuesto de fórmula (ID) en la que P₁ es un grupo protector de hidroxilo) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo para proporcionar:

30



donde

5 ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

X es O, y cada uno de P_1 y P_2 es H,

o

10

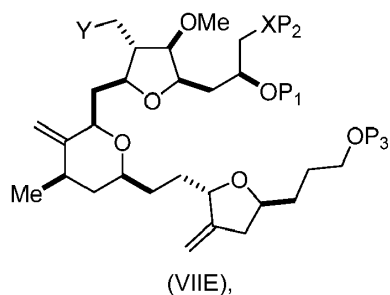
P_1 es H, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

15

El compuesto de fórmula (ID) (en la que X es O, P_1 y P_2 son H, y ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal) se puede aminorar para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (ID) (en la que P_1 es H, X y P_2 se combinan para formar un amino enmascarado, y ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. El mesilato de eribulina se puede producir mediante la salificación de eribulina, según se describe en la presente.

20

El compuesto de fórmula (VA) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VIIE:



donde

25 Y es SO_2R_1 o $COOR_1$, donde, cuando Y es SO_2R_1 , R_1 es arilo opcionalmente sustituido o alquilo no enolizable opcionalmente sustituido, y cuando Y es $COOR_1$, R_1 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

P_3 es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

30

cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

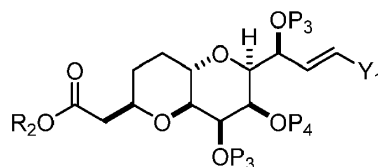
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

5 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

La preparación del compuesto de fórmula (VA) a partir del compuesto de fórmula (VIIIE) puede implicar oxidar el compuesto de fórmula (VIIIE), en la que P₃ es H, y someter el producto a la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi con un compuesto de fórmula (VC):



10

(VC),

donde

R₂ es alquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

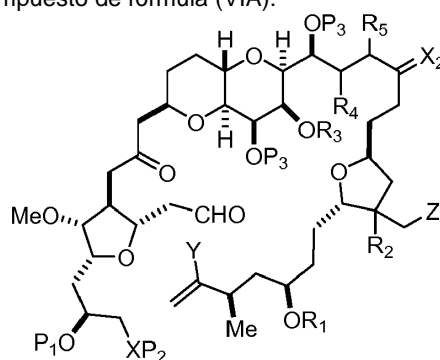
Y₁ es cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato; y

15 cada P₃ y P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo.

Una reacción adicional con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo y una reacción con un ácido de Brønsted puede proporcionar el compuesto de fórmula (VA).

Macro ciclación con formación de Enlace C.26-C.27

20 La reacción de macro ciclación de la descripción puede ser una reacción de formación de enlace carbono-carbono (p. ej., una reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)) que proporciona un enlace C.26-C.27 en eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). La secuencia de síntesis general que incluye NHK que se puede usar para preparar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., una sal de mesilato) se muestra en la Figura 6. Según se muestra en la Figura 6, el producto intermedio no macrocíclico en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (VIA):



25

(VIA),

donde

Y es yodo, bromo o trifluorometanosulfonato;

(a1) R₃ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₄ y R₅ se combinan para formar un doble enlace, cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un carbonilo o -(CH(OR₆))- , donde R₆ es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

5 (a2) R₃ y R₄ se combinan para formar un enlace, R₅ es H, y

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un carbonilo o -(CH(OR₆))-;

o

ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

10 (b1) Z es cloro, bromo o yodo, y R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace;

o

(b2) Z y R₂ se combinan para formar un doble enlace, y R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

15 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

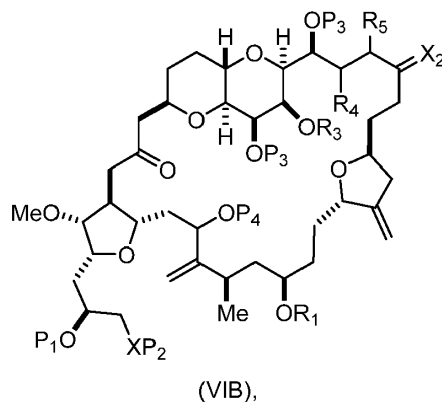
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

20 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-il

25 Un producto intermedio en la síntesis de eribulina puede ser un compuesto de fórmula (VIB), que se puede producir al someter el compuesto de fórmula (VIA) a condiciones de reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (p. ej., al hacer reaccionar con una sal de Cr(II) y una sal de Ni(II)). El compuesto de fórmula (VIB) tiene la siguiente estructura:

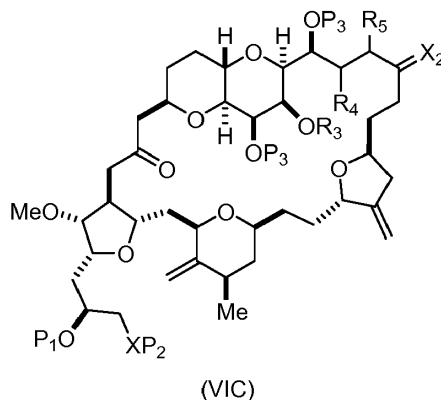


donde todas las variables son como se definen para el compuesto de fórmula (VIA); y

P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo.

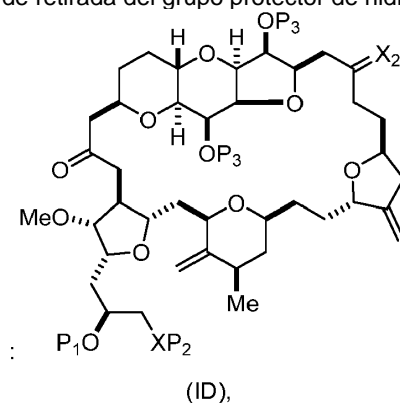
Las condiciones de reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi son según se describen anteriormente.

- 5 El compuesto de fórmula (VIC) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VIB:



donde todas las variables son según se definen para el compuesto de fórmula (VIB).

- 10 La síntesis del compuesto de fórmula (VIC) puede implicar una fragmentación de Vasella, una reacción o reacciones con uno o más agentes protectores de hidroxilo, una reacción de ciclación nucleófila y reacciones de oxidación, p. ej., antes o después de la etapa de NHK (es decir, la reacción que proporciona el compuesto de fórmula (VIB)).
- 15 El compuesto de fórmula (VIC) se puede convertir en el compuesto de fórmula (ID), a partir del cual se puede preparar eribulina o mesilato de eribulina según se describe en la presente. En un ejemplo no limitativo, el compuesto de fórmula (VIC) (p. ej., el compuesto de fórmula (VIC) en la que cada uno de P₁, P₂, P₃ y R₃ es un grupo protector de hidroxilo, X₂ es oxo y R₄ y R₅ se combinan para formar un doble enlace) se puede convertir en un compuesto de fórmula (ID) a través de una síntesis que implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIC) con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo. La síntesis puede implicar además una reacción con un ácido de Brønsted (p. ej., un ácido de Brønsted que tiene un pKa de 5 ± 3) después de la reacción del compuesto de fórmula (VIC) con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo.
- 20 El compuesto de fórmula (ID) (p. ej., el compuesto de fórmula (ID) en la que P₁ es un grupo protector de hidroxilo) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo:
- 25



donde

- 30 ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; y

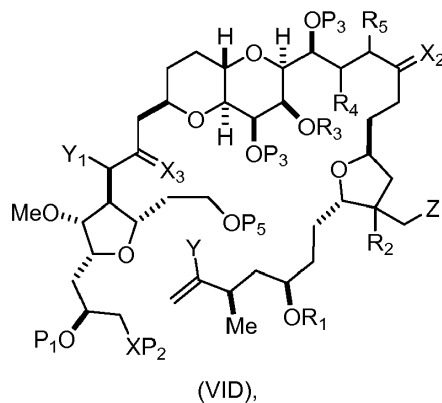
X es O, y cada uno de P₁ y P₂ es H,

o

P₁ es H, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

5 El compuesto de fórmula (ID) (en la que X es O y P₁ y P₂ son H) se puede aminorar para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (ID) (en la que P₁ es H y X y P₂ se combinan para formar un amino enmascarado) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina, según se describe en la presente. El mesilato de eribulina se puede producir mediante la salificación de eribulina, según se describe en la presente.

El compuesto de fórmula (VIA) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (VID):



- 10 donde
- Y es yodo, bromo o trifluorometanosulfonato;
- 15 Y₁ es H, SO₂R₇ o COOR₇, donde, cuando Y₁ es COOR₇, R₇ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, y, cuando Y₁ es SO₂R₇, R₇ es arilo opcionalmente sustituido o alquilo no enolizable opcionalmente sustituido;
- X₃ es oxo, o X₃ se combina con el carbono al que está ligado para formar -(CH(OR₆))-;
- P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo;
- 20 (a1) R₃ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₄ y R₅ se combinan para formar un doble enlace, cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un carbonilo o -(CH(OR₆))-;
- o
- (a2) R₃ y R₄ se combinan para formar un enlace, R₅ es H, y
- 25 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un carbonilo o -(CH(OR₆))-;
- o
- ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;
- (b1) Z es cloruro, bromuro o yoduro, y R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace;
- o
- 30 (b2) Z y R₂ se combinan para formar un doble enlace, y R₁ es un grupo protector de hidroxilo; y
- X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

5 X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

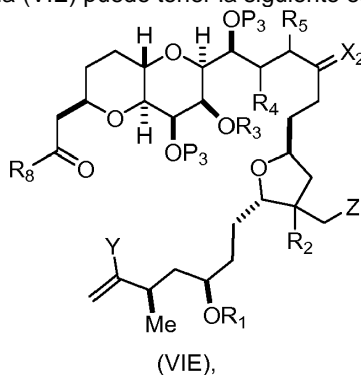
P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo;

10 donde cada R₆ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo.

La preparación del compuesto de fórmula (VIA) puede implicar oxidar el compuesto de fórmula (VID) (p. ej., el compuesto de fórmula (VID), en la que P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y/o X₃ se combina con el carbono al que está ligado para formar -(CH(OR₆))-), p. ej., al hacer reaccionar un agente oxidante capaz de oxidar hidroxilo hasta un grupo carbonilo. La mezcla que contiene el agente oxidante también puede actuar como un agente de retirada de la protección de hidroxilo. La preparación puede implicar además una reacción de desulfonilación (cuando Y₁ es COOR₇) o una desulfonilación (cuando Y₁ es SO₂R₇), según se describe en la presente.

15

El compuesto de fórmula (VID) se puede formar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIE) con el compuesto de fórmula (VIF). El compuesto de fórmula (VIE) puede tener la siguiente estructura:



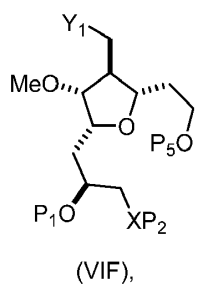
20

donde

R₈ es H o -OR₉, donde R₉ es H o un grupo protector de hidroxilo de éter; y

las variables restantes son según se definen en la fórmula (VID).

25 El compuesto de fórmula (VIF) puede tener la siguiente estructura



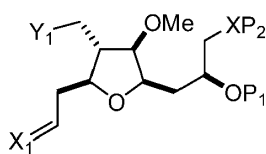
donde todas las variables son según se definen en la fórmula (VID).

Reacción de Prins Alénica en la Preparación de Fragmentos C.20-C.35, C.16-C.35 y C.14-C35 de Eribulina

La descripción presenta además un método para preparar un fragmento de eribulina (p. ej., fragmentos C.20-C.35, C.16-C.35 y C.14-C35), que puede ser un producto intermedio en la síntesis de eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina). Las ventajas del procedimiento con relación a la síntesis actual de fragmentos C.14-C.35, C.16-C.35 y C.20-C.35 de eribulina incluyen el ensamblaje no mediado por metales que no emplea un grupo de salida de C.23. Adicionalmente, el procedimiento obvia la necesidad de un ligando quiral. El método implica realizar una reacción de Prins alénica sobre un compuesto de fórmula (VIIA), un compuesto de fórmula (VIIB) y R₃OH para proporcionar el producto intermedio en la síntesis de eribulina,

donde R₃ es un acilo opcionalmente sustituido;

donde el compuesto de fórmula (VIIA) tiene la siguiente estructura:



(VIIA),

donde

Y₁ es SO₂R₁ o COOR₁, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

X₁ es O, o X₁, junto con el carbono al que están ligados los grupos X₁, forma un acetal cíclico;

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

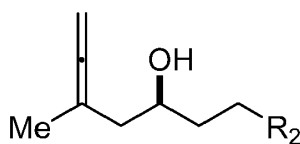
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

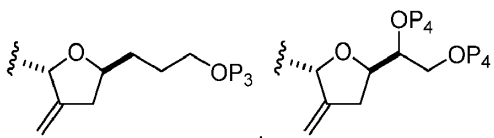
P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo; y

donde el compuesto de fórmula (VIIB) tiene la siguiente estructura:

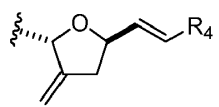


(VIIB),

donde R2 es -CH₂-OP₃, -CH=CH₂,



o

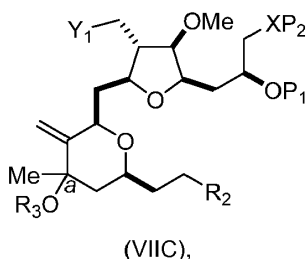


5

donde

P₃ es H o un grupo protector de hidroxilo; cada P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, o ambos grupos P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y R₄ es H o -CH₂X₂CH₂CH=CH₂, donde X₂ es O, -CH₂- o NP₅, donde P₅ es sulfonilo;

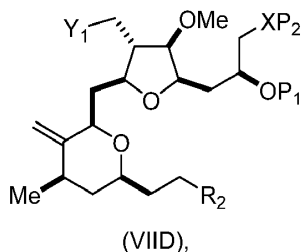
10 y donde el producto intermedio en la síntesis de eribulina es un compuesto de fórmula (VIIC):



donde a indica un centro estereogénico R o un centro estereogénico S.

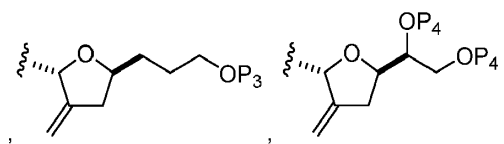
15 Las condiciones de reacción que se pueden usar para preparar el compuesto de fórmula (VIIC) usando reacción de Prins de alénica son las conocidas en la técnica para la reacción de Prins y pueden incluir hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIA), el compuesto de fórmula (VIIB) y R₃OH con un ácido de Lewis (p. ej., trifluoruro de boro o uno de sus solvatos).

20 El compuesto de fórmula (VIIC) se puede someter a condiciones de reducción alílica para proporcionar un compuesto de fórmula (VIID):

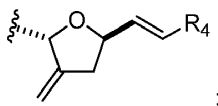


Y₁ es SO₂R₁ o COOR₁, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

R₂ es -CH₂-OP₃ -CH=CH₂



o



donde

- 5 P₃ es H o un grupo protector de hidroxilo; cada P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, o ambos grupos P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y R₄ es H o -CH₂X₂CH₂CH=CH₂, donde X₂ es O, -CH₂- o NP₅, donde P₅ es sulfonilo;

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

10 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

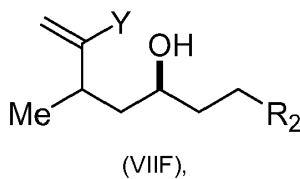
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

15 o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

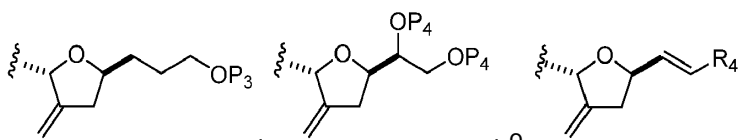
El compuesto de fórmula (VIIB) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (VIIF):



20

donde

Y es cloro, bromo, yodo o sulfonato; y



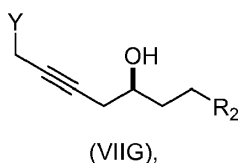
R₂ es -CH₂-OP₃, -CH=CH₂,

donde

P₃ es un grupo protector de hidroxilo; cada P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, o ambos grupos P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y R₄ es H o -CH₂X₂CH₂CH=CH₂, donde X₂ es O, -CH₂- o NP₅, donde P₅ es sulfonilo.

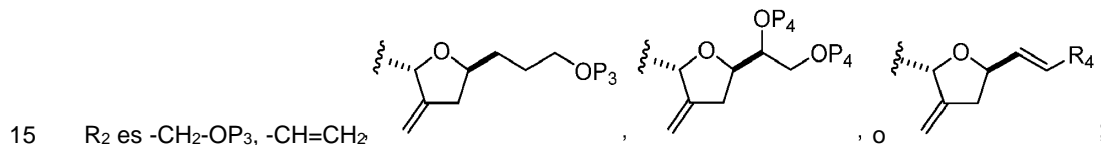
5 El compuesto de fórmula (VIIF) se puede hacer reaccionar con un complejo de Pd(0), que se puede preparar *in situ*, y una base para proporcionar el compuesto de fórmula (VIIB). Alternativamente, el compuesto de fórmula (VIIB) se puede hacer reaccionar con una base directamente (p. ej., N-metilimidazol) para proporcionar el compuesto de fórmula (VIIB).

10 El compuesto de fórmula (VIIB) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIIG):



donde

Y es cloro, bromo, yodo o sulfonato; y

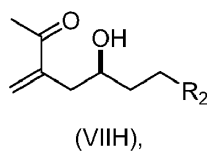


donde

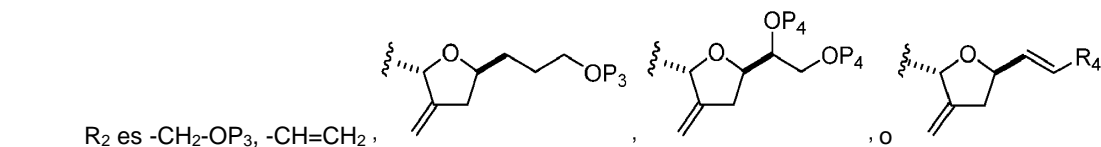
P₃ es un grupo protector de hidroxilo; cada P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, o ambos grupos P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y R₄ es H o -CH₂X₂CH₂CH=CH₂, donde X₂ es O, -CH₂- o NP₅, donde P₅ es sulfonilo.

20 El compuesto de fórmula (VIIG) se puede hacer reaccionar con una sal de metilcuprato (I) (p. ej., metilcianocuprato de litio) para formar el compuesto de fórmula (VIIB).

El compuesto de fórmula (VIIB) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIIH):



25 donde



donde

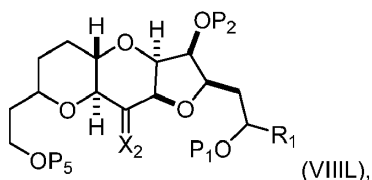
35 P₃ es un grupo protector de hidroxilo; cada P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, o ambos grupos P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y R₄ es H o -CH₂X₂CH₂CH=CH₂, donde X₂ es O, -CH₂-, o NP₅, donde P₅ es sulfonilo.

El compuesto de fórmula (VIIH) se puede hacer reaccionar con una sulfonilhidrazida (p. ej., mesitilsulfonilhidrazida) y una base (p. ej., una base orgánica que tiene un pKa de 10 a 14).

Fragmento C.1-C.15

La descripción también presenta un fragmento C.1-C.15 de eribulina, que se puede usar en la síntesis de eribulina. El fragmento C.1-C.15 se puede preparar a partir de la corriente residual en la síntesis de eribulina divulgada en el documento WO 2005/118565 (véase la preparación del producto intermedio ER-806055). El fragmento C.1-C.15 puede ser un compuesto de fórmula (VIII L):

5



donde

10 R₁ es H o -CH₂OP₄;

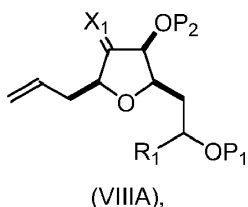
X₂ es oxo, o X₂, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un cetal o -(CH(OP₆))-;

cada uno de P₁ y P₄, cuando está presente, es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, o P₁ y P₄, cuando están presentes, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y

15 cada uno de P₂, P₅ y P₆ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo.

El método para preparar el fragmento C.1-C.15 puede implicar:

(A) escindir el doble enlace en un compuesto de fórmula (VIII A) para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII B), teniendo el compuesto de fórmula (VIII A) la estructura:



20 donde

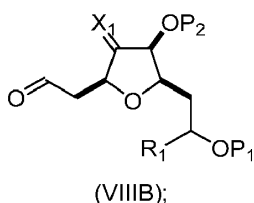
X₁ es oxo, o X₁, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un cetal o -(CH(OP₃))-, en donde P₃ es H o un grupo protector de hidroxilo;

R₁ es H o -CH₂OP₄;

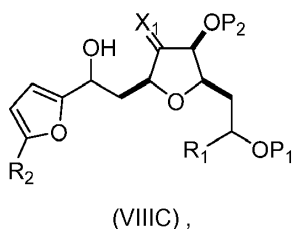
cada uno de P₁, P₂ y P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, o

25 P₁ y P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; y

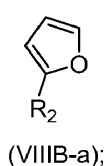
teniendo el compuesto de fórmula (VIII B) la estructura:



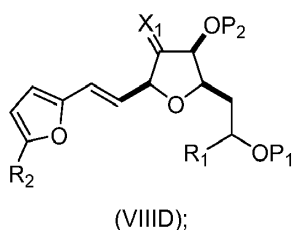
(B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII B) con un compuesto de fórmula (VIII B-a) para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII C):



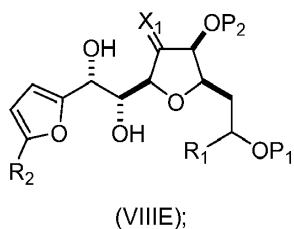
5 donde R₂ es H o -CH₂CH₂OP₅, y P₅ es un grupo protector de hidroxilo; y el compuesto de fórmula (VIII B-a) tiene la siguiente estructura:



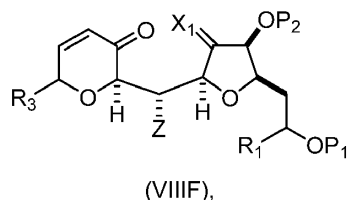
(C) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII C) con un agente deshidratante para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII D):



10 (D) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII D) con un agente dihidroxilante para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII E):

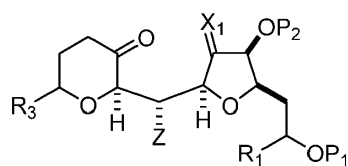


15 (E) preparar un compuesto de fórmula (VIII F) a través de una secuencia de reacción que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII E) con *N*-bromosuccinimida para proporcionar un primer producto intermedio, y (a), cuando R₂ es -CH₂CH₂OP₅, poner en contacto dicho primer producto intermedio con un agente reductor (p. ej., un hidrosilano y un ácido de Brønsted o Lewis), o (b), cuando R₂ es H, hacer reaccionar dicho primer producto intermedio con un agente acilante (p. ej., anhídrido de ácido carboxílico) para proporcionar un segundo producto intermedio, y alilar dicho segundo producto intermedio para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII F):



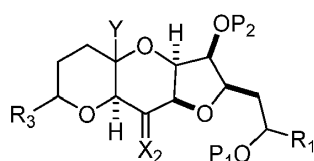
20 donde Z es un éster o -OP₇, donde P₇ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₃ es -CH₂CH₂OP₅ o -CH₂CH=CH₂;

(F) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII F) con un agente reductor de 1,4 para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII G):



(VIII G);

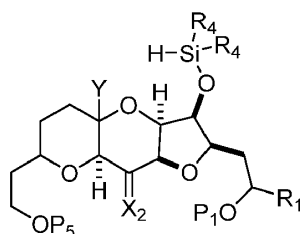
- 5 (G) formar un compuesto de fórmula (VIII H) a través de una secuencia de reacciones que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII G) con un ácido de Brønsted e Y-H, en donde Y es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, teniendo el compuesto de fórmula (VIII H) la siguiente estructura:



(VIII H),

donde Y es éter alquílico C₁₋₆ opcionalmente sustituido; R₃ es -CH₂CH₂OP₅; X₂ es oxo, o X₂, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un cetal o -(CH(OP₆))- , donde P₆ es un grupo protector de hidroxilo;

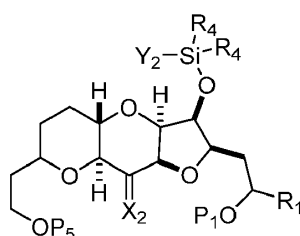
- 10 (H) reemplazar P₂ en el compuesto de fórmula (VIII H) por -Si(R₄)₂H para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII J):



(VIII J),

donde cada R₄ es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

- 15 (I) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII J) con un ácido de Lewis para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII K):

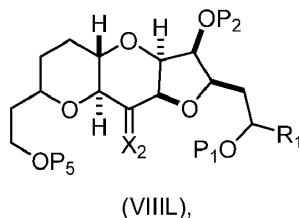


(VIII K),

donde Y₂ es fluoro, cloro o bromo;

y

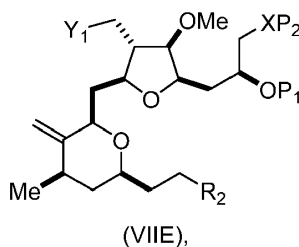
(J) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIIK) con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo y a continuación hacer reaccionar con un agente protector de hidroxilo para proporcionar un compuesto de fórmula (VIIL):



5 donde P₂ es un grupo protector de hidroxilo.

Compuestos

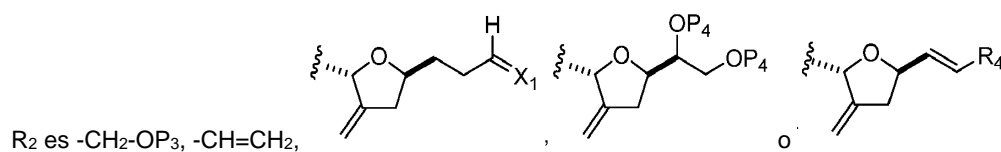
La presente descripción también proporciona compuestos que se pueden usar en la síntesis de eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., mesilato de eribulina), p. ej., los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (VA), (VB), (VIA), (VIB), (VIC), (VID), (VIIB), (VIIC), (VIIF), (VIIG), (VIIH), o (VIIL), o una de sus sales. La presente descripción también incluye un compuesto de fórmula (VIIE):



15 o una de sus sales,

donde

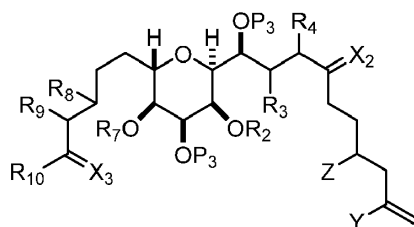
Y₁ es SO₂R₁ o COOR₁, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;



20 donde X₁ es oxo, o X₁ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OP₃))-; cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; cada P₄ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, o ambos grupos P₄, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico; R₄ es H, CHO o -CH₂X₂CH₂CH=CH₂, donde X₂ es O, -CH₂- o NP₅, donde P₅ es sulfonilo; y

25 X es N, y P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado; o P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

La presente descripción incluye un compuesto de fórmula (IVE):



(IVE),

donde

Y es yodo, bromo o trifluorometanosulfonato;

5 Z es un éster, un sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro;

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetál;

(a1) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace;

o

10 (a2) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

(b1) R₇ y R₈ se combinan para formar un enlace, y R₉ es H;

o

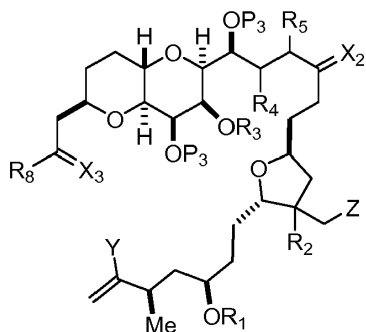
(b2) R₇ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₈ y R₉ se combinan para formar un doble enlace; y

(c1) X₃ es oxo, y R₁₀ es H o -OP₅, donde P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo de éter;

15 o

(c2) X₃ y R₁₀ se combinan con el átomo de carbono al que están ligados para formar un acetal o -CH₂OP₆, donde P₆ es H o un grupo protector de hidroxilo.

La presente descripción incluye un compuesto de fórmula (VIE):



(VIE),

20

donde

Y es yodo, bromo o trifluorometanosulfonato;

(a1) R_3 es H o un grupo protector de hidroxilo, R_4 y R_5 se combinan para formar un doble enlace, cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 , junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un carbonilo o $-(CH(OR_6))-$;

o

5 (a2) R_3 y R_4 se combinan para formar un enlace, R_5 es H, y

cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 , junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma un carbonilo o $-(CH(OR_6))-$;

o

ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

10 (b1) Z es cloruro, bromuro o yoduro, y R_1 y R_2 se combinan para formar un enlace;

o

(b2) Z y R_2 se combinan para formar un doble enlace, y R_1 es H o un grupo protector de hidroxilo;

(c1) X_3 es oxo, y R_8 es H o $-OR_9$, donde R_9 es H o un grupo protector de hidroxilo;

(c2) X_3 y R_8 se combinan con el carbono al que están ligados para formar un acetal;

15 (c3) X_3 y R_8 se combinan con el carbono al que están ligados para formar $-CH_2OR_6$;

o

(c4) X_3 y R_8 se combinan con el carbono al que están ligados para formar $-CN$;

y

X es O, y

20 cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

25 P_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo;

donde cada R_6 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo.

30

Aminación

Las condiciones de aminación pueden ser las conocidas en la técnica. En un ejemplo no limitativo, el hidroxilo C.35 en el compuesto de fórmula (IC) (p. ej., un compuesto de fórmula (IC) en la que cada uno de P₁ y P₂ es H y X es O) se puede sulfonilar (p. ej., mediante una reacción con un anhídrido de sulfonilo o un cloruro de sulfonilo) y hacer reaccionar con una fuente de nitrógeno (p. ej., amoniaco, azida, ácido sulfámico, urea (H₂NCONH₂) o tiourea (H₂NCSNH₂)) para proporcionar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tras el desenmascaramiento opcional del grupo amino (si la fuente de nitrógeno era azida, urea o tiourea). En otro ejemplo no limitativo, el hidroxilo C.35 en el compuesto de fórmula (IC) (p. ej., un compuesto de fórmula (IC) en la que P₁ es un grupo protector de hidroxilo, y P₂ es H y X es O) se puede halogenar (p. ej., mediante la reacción de Appel o una reacción con cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de fósforo(III) u oxiclорuro de fósforo(V)) y hacer reaccionar con una fuente de nitrógeno (p. ej., amoniaco, azida, ácido sulfámico, una sal de ftalimida, urea (H₂NCONH₂) o tiourea (H₂NCSNH₂)) para proporcionar eribulina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tras el desenmascaramiento del grupo amino (si la fuente de nitrógeno era azida, una sal de ftalimida, urea o tiourea). En otro ejemplo no limitativo más, el hidroxilo C.35 en el compuesto de fórmula (IC) (p. ej., un compuesto de fórmula (IC) en la que P₁ es un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado) se puede hacer reaccionar con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo para proporcionar eribulina (cuando X y P₂ se combinan para formar amino desenmascarado) o, cuando X y P₂ se combinan para formar un amino enmascarado, bien antes o bien después del tratamiento con el agente de retirada del grupo protector de hidroxilo, el compuesto de fórmula (IC) se puede hacer reaccionar con un agente enmascarante de amino para proporcionar eribulina. Los agentes enmascarantes de amino se describen adicionalmente en la presente. La reacción de aminación puede proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina directamente. Alternativamente, la reacción de aminación puede proporcionar eribulina en una forma de base libre. Una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina se puede preparar a partir de eribulina a través de una reacción de salificación según se describe en la presente.

Salificación

Las condiciones de la reacción de salificación son conocidas en la técnica. La salificación de eribulina puede proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina (p. ej., mesilato de eribulina). En particular, la reacción de salificación puede implicar poner en contacto eribulina con un ácido de Brønsted (p. ej., un ácido de Brønsted farmacéuticamente aceptable (p. ej., ácido metanosulfónico)) para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina (p. ej., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed.: Stahl y Wermuth, Wiley-VCHNHCA, Weinheim/Zúrich, 2002). Las sales farmacéuticamente aceptables de eribulina, p. ej., mesilato de eribulina, se pueden formar mediante métodos conocidos en la técnica, p. ej., in situ durante el aislamiento y la purificación final del compuesto o separadamente al hacer reaccionar el grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado. En un ejemplo, la eribulina se trata con una solución de MsOH y NH₄OH en agua y acetonitrilo. La mezcla se concentra. El residuo se disuelve en DCM-pentano, y la solución se añade a pentano anhidro. El precipitado resultante se filtra y se seca bajo alto vacío para proporcionar mesilato de eribulina

Agentes oxidantes Capaces de Convertir un Alcohol en un Grupo Carbonilo

Agentes oxidantes capaces de convertir un alcohol en un grupo carbonilo se conocen en la técnica. Ejemplos no limitativos de estos agentes oxidantes incluyen peryodinano de Dess-Martin, TEMPO (en presencia de lejía o BAIB), un compuesto de dimetilsulfonio (p. ej., cloruro de dimetilclorosulfonio), trialcóxido de aluminio con un exceso de una cetona (p. ej., acetona), y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) catalítico (en presencia de óxido de *N*-metilmorfolina). El compuesto de dimetilsulfonio se puede preparar *in situ* bajo las condiciones conocidas para la oxidación de Parikh-Doering, la oxidación de Swern, la oxidación de Corey-Kim o la oxidación de Pfitzner-Moffatt. Una reacción de oxidación de un alcohol en un grupo carbonilo (p. ej., una cetona) se puede realizar usando trialcóxido de aluminio y un exceso de una cetona (p. ej., acetona) bajo las condiciones conocidas en la técnica para la oxidación de Oppenauer. Los alcoholes alílico y bencilico también se pueden oxidar con MnO₂.

Agentes Reductores

Agentes reductores que se pueden usar en los métodos de la descripción son los conocidos en la técnica. Un agente reductor puede ser un agente reductor de transferencia electrónica, un hidruro de metal o un hidruro de metaloide. Ejemplos no limitativos de agente reductor de transferencia electrónica incluyen metales alcalinos en estado de oxidación (0), metales alcalinotérreos en estado de oxidación (0), arenos alcalinos, sales de lantánido (II) (p. ej., Sml₂, Zn(0), Fe(0) y Mn(0)). Ejemplos no limitativos de hidruros de metales e hidruros de metaloides incluyen compuestos de hidruro de boro (p. ej., NaBH₄, LiBH₄, LiB(Et)₃H, selectruros (p. ej., L-selectruro) y boranos (p. ej., 9-BBN y alpinoborano)), compuestos de hidruro de aluminio (p. ej., LiAlH₄, Red-Al® y alanos (p. ej., DIBAL)), hidrosilanos (p. ej., PMHS y Ph₂SiH₂), hidroestannanos (p. ej., Bu₃SnH), complejos de hidruro de cobre (p. ej., reactivo de Stryker), complejos de hidruro de paladio, complejos de hidruro de platino, complejos de hidruro de iridio,

complejos de hidruro de rodio y complejos de hidruro de rutenio. Los agentes reductores se pueden formar *in situ*, p. ej., un complejo de hidruro de cobre se puede formar mediante una reacción de una sal de cobre con, p. ej., un compuesto de hidruro de boro o un hidrosilano. Así, algunos agentes reductores (p. ej., compuestos de hidruro de boro, hidrosilanos e hidroestannanos) se pueden usar en combinación con una cantidad catalítica de una sal metálica (p. ej., sal de Cu, Pd, Pt, Ir, Rh o Ru). Alternativamente, los agentes reductores catalíticos pueden ser sales metálicas (p. ej., isopropóxido de aluminio o un complejo de rutenio) en combinación con un alcohol, que sufre hidrogenación por transferencia de compuestos que contienen carbonilo sin la intermediación de un hidruro metálico. Ejemplos no limitativos de reacciones de hidrogenación por transferencia incluyen la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley (p. ej., usando isopropóxido de aluminio/isopropanol) e hidrogenación por transferencia catalizada por Ru (p. ej., Hashiguchi y cols., J. Am. Chem. Soc., 117:7562-7563, 1995).

Cuando un sustrato es un compuesto carbonílico α,β -insaturado (p. ej., una α,β -enona), un agente reductor puede ser un agente reductor de 1,2 o un agente reductor de 1,4. Por ejemplo, una reacción entre un compuesto carbonílico α,β -insaturado y un agente reductor de 1,2 puede proporcionar, p. ej., un alcohol alílico (o una amina alílica, si el compuesto de partida es una enamida), mientras que una reacción entre un compuesto carbonílico α,β -insaturado y un agente reductor de 1,4 puede proporcionar un compuesto α,β -saturado y puede dejar el grupo carbonilo intacto después del tratamiento de la mezcla de reacción. Ejemplos no limitativos de agentes reductores de 1,2 incluyen hidruros de metales e hidruros de metaloides, p. ej., compuestos de hidruro de aluminio, compuestos de hidruro de boro (p. ej., CeCl_3 con NaBH_4) y complejos de hidruro de rutenio. Ejemplos no limitativos de agentes reductores de 1,4 incluyen compuestos de hidruro de boro, hidroestannanos, complejos de hidruro de cobre (p. ej., reactivo de Stryker), complejos de hidruro de paladio, complejos de hidruro de platino, complejos de hidruro de iridio, complejos de hidruro de rodio y complejos de hidruro de rutenio.

Un compuesto que tiene un grupo de salida alílico (p. ej., un carboxilato, un haluro o un sulfonato) se puede tratar con un agente reductor alílico para reemplazar el grupo de salida por un átomo de hidrógeno. Un ejemplo no limitativo de agente reductor alílico es una sal de paladio en combinación con una sal de ácido fórmico (p. ej., formiato de trialkilamonio).

Aminas Enmascaradas y Agentes Desenmascarantes de Amina

Los compuestos usados en los métodos de la descripción pueden contener una amina enmascarada o desenmascarada (p. ej., en el carbono C.35 de la estructura de eribulina). Una amina desenmascarada es $-\text{NH}_2$. La amina se puede enmascarar usando métodos conocidos en la técnica, p. ej., al proteger la amina con un grupo protector de *N*. Alternativamente, la amina se puede enmascarar como un resto que contiene nitrógeno, que se puede hacer reaccionar con un agente desenmascarante de amina para proporcionar una amina. Ejemplos no limitativos de los restos que contienen nitrógeno incluyen azida, una imida (p. ej., ftalimida). Los agentes desenmascarantes de amina pueden ser los conocidos en la técnica para retirar grupos protectores de *N* de las aminas. En un ejemplo no limitativo, un grupo Boc se puede retirar usando agentes desenmascarantes de amina conocidos en la técnica, p. ej., un ácido de Brønsted (p. ej., HCl en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético). Cuando la amina se enmascara como azida, la amina se puede desenmascarar al someter el compuesto que contiene la amina enmascarada a condiciones de reacción de Staudinger (p. ej., al poner en contacto con una fosfina, tal como trialkilfosfina, dialkilarilfosfina, alquildiarilfosfina o triarilfosfina) o al hacer reaccionar el compuesto que contiene la amina enmascarada con un agente reductor (p. ej., LiAlH_4). Cuando la amina está enmascarada como una imida (p. ej., ftalimida), la amina se puede desenmascarar al hacer reaccionar con un agente desenmascarante de amina conocido en la técnica, p. ej., hidrazina.

Grupos Protectores de Hidroxilo y Agentes de Retirada de Grupos protectores de Hidroxilo

Los grupos protectores de hidroxilo pueden ser como se definen en la presente. En particular, un grupo protector de hidroxilo puede ser un acilo, un sulfonilo, un arilalquilo (p. ej., bencilo o *p*-metoxibencilo), un arilo (p. ej., *p*-metoxifenilo), o un sililo opcionalmente sustituido (p. ej., TMS, TES, TBS, TIPS, TBDPS o TPS). Grupos protectores de hidroxilo, agentes protectores de hidroxilo y condiciones de reacción protectoras de hidroxilo se pueden seleccionar para proteger selectivamente ciertos grupos hidroxilo en un compuesto, mientras que dejan otros grupos hidroxilo desprotegidos. La elección de grupos protectores de hidroxilo para un compuesto puede facilitar estrategias de desprotección posteriores, ya que algunos grupos protectores de hidroxilo se pueden retirar en presencia de otros usando agentes de retirada del grupo protector de hidroxilo apropiados. Algunas de estas estrategias que implican la elección de grupos protectores de hidroxilo sililo se analizan, p. ej., en Silicon-Based Blocking Agents, Gelest, Inc., 2011.

Agentes de retirada del grupo protector de hidroxilo son los agentes que pueden reaccionar con un compuesto que tiene un grupo hidroxilo protegido para proporcionar el compuesto con un grupo hidroxilo desprotegido. Agentes de retirada del grupo protector de hidroxilo y condiciones de reacción de desprotección pueden ser conocidos en la técnica. En un ejemplo no limitativo, hidroxilo enmascarado como éter silílico se puede desenmascarar mediante una reacción con una fuente de fluoruro (p. ej., una sal de fluoruro, tal como KF o TBAF). Alternativamente, hidroxilo

protegido como éter de TMS o TES se puede desproteger mediante una reacción con un ácido de Brønsted (p. ej., un ácido carboxílico). En otro ejemplo no limitativo, hidroxilo protegido como un éster se puede desproteger mediante una reacción con un alcóxido C₁₋₆ (p. ej., alcóxido C₁₋₆ alcalino o alcóxido C₁₋₆ alcalinotérreo). En otro ejemplo no limitativo, hidroxilo protegido como un éter arilalquílico (p. ej., éter 1-arilalqu-1-ílico) se puede desproteger usando una reacción de reducción, p. ej., con Pd/C y H₂ o con Na/NH₃. Alternativamente, hidroxilo protegido como un éter alcoxiarilalquílico (p. ej., éter de MPM) se puede desproteger mediante una reacción con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). En otro ejemplo no limitativo más, hidroxilo protegido como éter alcóxialquílico (p. ej., 1-alcóxialqu-1-ilo) o éter de THP se puede desproteger mediante una reacción con un ácido de Brønsted. Dioles protegidos cíclicos, tales como acetales o cetales (p. ej., como 2-alkuil-1,3-dioxolano, 2,2-dialquil-1,3-dioxolano, 2-alkuil-1,3-dioxano o 2,2-dialquil-1,3-dioxano), se pueden desproteger mediante una reacción con un ácido de Brønsted (p. ej., un ácido carboxílico).

Dihidroxilación y Escisión Oxidativa del Enlace Carbono-Carbono

La reacción de dihidroxilación produce dioles a partir de olefinas. Las condiciones de reacción pueden ser las conocidas en la técnica. La reacción de dihidroxilación puede ser directa (p. ej., dihidroxilación de Sharpless, dihidroxilación de Upjohn o dihidroxilación de Milas) o indirecta (p. ej., a través de epoxidación/hidrólisis, ditorilación/oxidación o carboxilación/hidrólisis (p. ej., reacción de Woodward o reacción de Prévost)). Una reacción de dihidroxilación directa se puede realizar usando un complejo de osmio (p. ej., OsO₄ o sal de osmiato). Una cantidad catalítica del complejo de osmio se puede usar en las reacciones de dihidroxilación en combinación con un agente oxidante adicional (p. ej., *N*-óxido de *N*-metilmorfolina o peróxido de hidrógeno). La reacción de dihidroxilación se puede hacer estereoselectiva al incluir un ligando quiral (p. ej., en mezcla AD, que es una mezcla de osmiato y un ligando quiral).

Cuando se realiza una reacción de dihidroxilación con un complejo de osmio y una sal de peryodato como agente oxidante, el doble enlace carbono-carbono de una olefina se puede escindir para proporcionar dos grupos carbonilo. La transformación de una olefina en dos grupos carbonilo se denomina en la presente una reacción de escisión. Las condiciones de la reacción de escisión pueden ser conocidas en la técnica. Ejemplos no limitativos de condiciones de la reacción de escisión pueden ser condiciones de reacción de ozonólisis o una reacción con un complejo de osmio (p. ej., OsO₄ o sal de osmiato) y una sal de peryodato. Un diol vecino se puede escindir mediante peryodato sódico o permanganato potásico.

Epimerizaciones

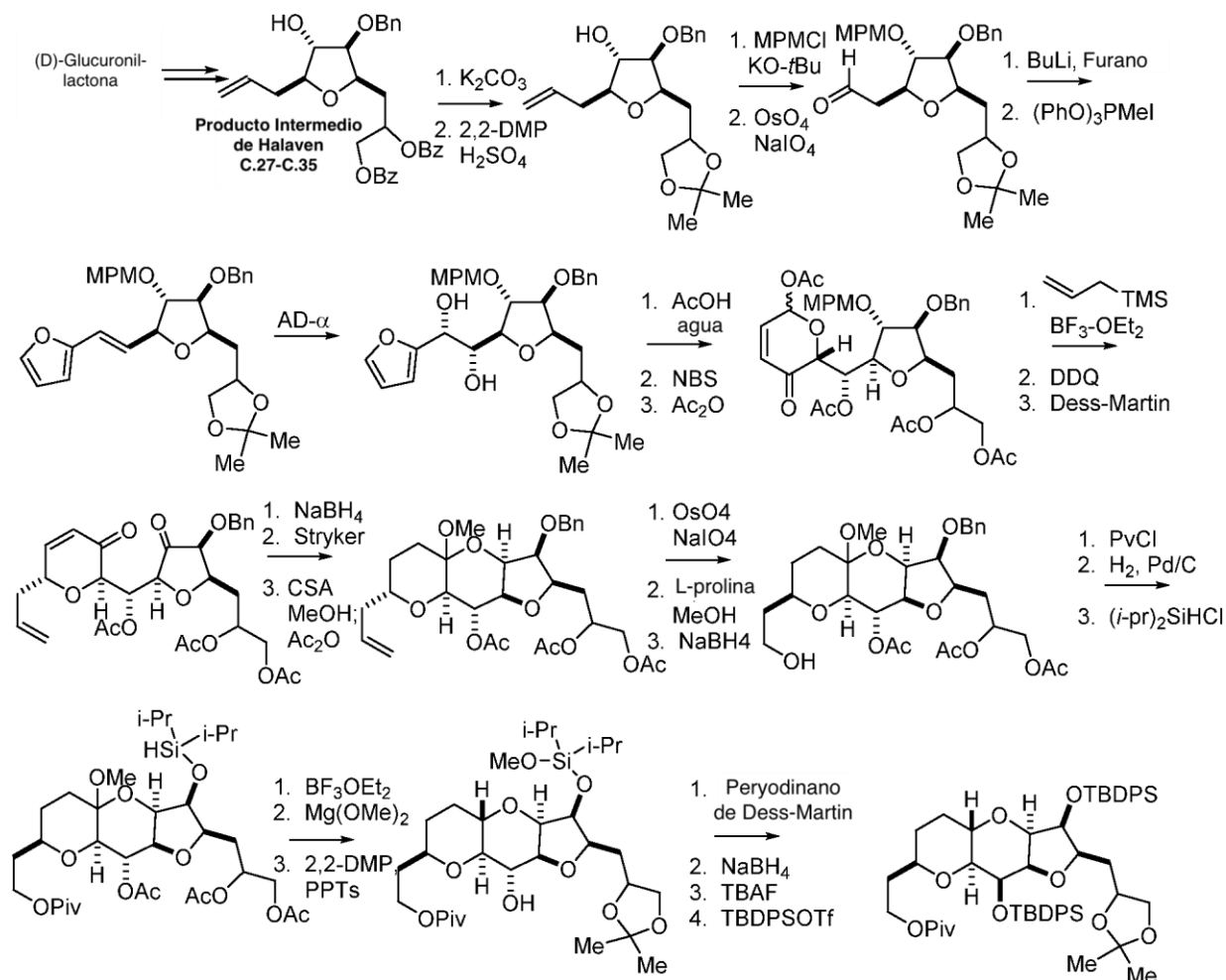
Se pueden usar reacciones de epimerización para invertir un centro estereogénico que tiene una identidad estereoquímica no deseada. Por ejemplo, a través de epimerización, el centro estereogénico R se puede convertir en el centro estereogénico S y viceversa. La epimerización de un carbono *sp*³ estereogénico unido a un átomo de nitrógeno y a un grupo hidroxilo se puede conseguir a través de una secuencia de reacciones que implica la oxidación del grupo hidroxilo hasta un grupo carbonilo seguida por una reacción de reducción de 1,2. La reacción de reducción de 1,2 puede proporcionar la identidad estereoquímica deseada diastereoselectivamente, o la reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador quiral, un adyuvante quiral o un agente reductor quiral. Ejemplos no limitativos de agentes reductores quirales incluyen alpinoborano y prapinoborano. Ejemplos no limitativos de reacciones de reducción en 1,2 que implican catalizadores quirales son reducción de Corey-Bakshi-Shibata, hidrogenación de Noyori e hidrogenación por transferencia de Noyori. La secuencia de reacción de oxidación/reducción se puede llevar a cabo *in situ* usando resolución cinética dinámica. Una resolución cinética dinámica puede implicar además una reacción con un agente protector de hidroxilo, que retira el estereoisómero deseado del equilibrio reducción/oxidación. En un ejemplo no limitativo, una resolución cinética dinámica de alcoholes secundarios quirales puede implicar el equilibrado de reducción/oxidación usando η⁵-Ph₅CpRu(CO)₂H en combinación con esterificación enantioselectiva usando acetato de isopropenilo catalizada por una enzima lipasa (p. ej., lipasa B procedente de *Candida Antarctica*, véase, p. ej., Martin-Matute y cols., J. Am. Chem. Soc., 127:8817-8825, 2005).

La epimerización también se puede llevar a cabo sobre un compuesto que contiene un resto tetrahidropiran-2-il-acetaldehído, en el que el carbono 2 del anillo de pirano exhibe una identidad estereoquímica no deseada. La puesta en contacto de este compuesto con L-prolina puede proporcionar equilibrio entre dos estereoisómeros. Si están presentes otros centros estereogénicos no equilibradores en el compuesto, el estereoisómero más estable estará presente en una cantidad mayor con relación a otro u otros estereoisómeros en equilibrio con el estereoisómero más estable.

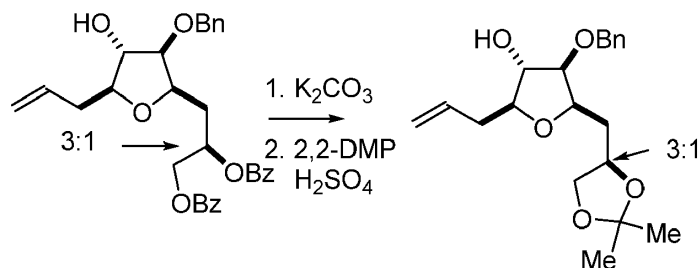
Se entiende que los siguientes ejemplos ilustran los métodos de la descripción. No pretenden limitar los métodos de ningún modo. (Solo los métodos o productos intermedios cubiertos por el alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención).

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación del Fragmento C.1-C.15



(2S,3S,4R,5R)-2-alil-4-(benciloxi)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tetrahidrofuran-3-ol



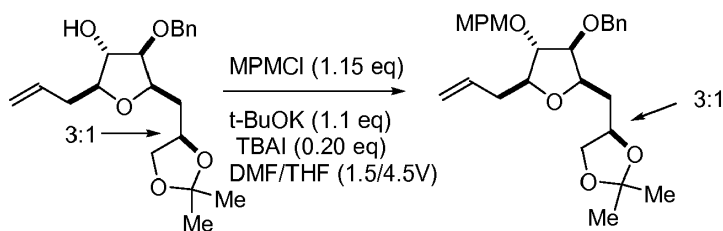
5

10

Una mezcla diastereoisómera 3:1 (600 g) de dibenzoato de (R)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-alil-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo y dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-alil-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo se disolvió en metanol (1800 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato potásico (241 g, 1742 mmol) y la mezcla resultante se agitó entre 55 y 60°C durante 4 h. Se añadió agua (1500 ml) y la mezcla resultante se extrajo cuatro veces con n-heptano (2400 ml cada vez). La capa acuosa se diluyó con agua (1200 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (3000 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se destilaron azeotrópicamente dos veces con tolueno (1200 ml, cada vez). Tras la adición de la acetona (1200 ml), se generaron materiales insolubles. La mezcla se filtró a través de 200 g de taco de gel de sílice, que a continuación se enjuagó con acetona (1200 ml). El filtrado combinado se concentró a

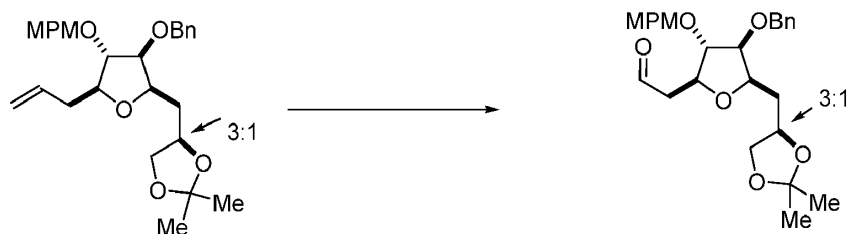
vacío para dar 216 g de aceite pardo, que se disolvió en acetona (864 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (103 ml, 841 mmol) y ácido sulfúrico (1,9 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h y a continuación se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (216 ml) y agua (540 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (864 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (430 ml cada vez) y a continuación tres veces con agua (450 ml cada vez). La capa orgánica resultante se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (864 ml) para dar 219 g del producto buscado como un aceite pardo. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 3 H (minoritario)) 1,36 (s, 3 H (mayoritario)) 1,40 (s, 3 H) 1,93 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 2,32 - 2,41 (m, 1 H) 2,42 - 2,52 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,66 (td, J=6,7, 4,7 Hz, 1 H) 3,79 (dd, J=4,7, 2,1 Hz, 1 H (mayoritario)) 3,81 (dd, J=4,7, 2,1 Hz, 1 H (minoritario)) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,06 - 4,12 (m, 1 H) 4,12 - 4,17 (m, 1 H) 4,24 (dt, J=13,1, 6,5 Hz, 1 H) 4,51 (d, J=12,0 Hz, 1H (minoritario)) 4,54 (d, J=12,0 Hz, 1 H (mayoritario)) 4,65 (d, J=11,7 Hz, 1 H (mayoritario)) 4,66 (d, J=12,0 Hz, 1 H (minoritario)) 5,05 - 5,18 (m, 2 H) 5,77 - 5,93 (m, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 5 H).

4-(((2R,3S,4S,5S)-5-allyl-3-(benciloxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Una mezcla diastereoisómera 3:1 de (2S,3S,4R,5R)-2-allyl-4-(benciloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tetrahidrofuran-3-ol y (2S,3S,4R,5R)-2-allyl-4-(benciloxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tetrahidrofuran-3-ol (219 g, 629 mmol) se destiló azeotrópicamente con THF anhidro (329 ml). El aceite resultante se añadió a un reactor con DMF (329 ml). Se añadió TBAI (46,4 g, 126 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta una temperatura que variaba de 0 a 5°C. Se añadió alcohol terc-butílico, derivado potásico 1,0 M (691 ml, 691 mmol) a una velocidad tal para mantener la temperatura interna por debajo de 10°C. Tras la adición, la reacción se dejó agitar durante 15 minutos. A continuación, se añadió alfa-cloro-4-metoxitolueno (98 ml, 720 mmol) a una velocidad tal para mantener la temperatura interna por debajo de 15°C. Tras la adición, la reacción se agitó entre 0-5°C. Después del consumo completo de la materia prima, la reacción se desactivó con MeONa (25 %) en solución de MeOH (21,6 ml, 94,3 mmol) diluido en metanol acuoso (288 ml) a tal velocidad que la temperatura interna permaneciera por debajo de 10°C. A continuación, la mezcla se dejó calentar hasta 20-25°C y a continuación se concentró a vacío para retirar materias volátiles. La solución restante se repartió entre agua (1095 ml) y MTBE (1643 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 30% (876 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se diluyó con MTBE (219 ml) y el sólido restante se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar 295 g del producto buscado como un aceite pardo rojizo. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 3 H (minoritario)) 1,35 (s, 3 H (mayoritario)) 1,37 - 1,42 (m, 3 H) 1,87 - 2,03 (m, 2 H) 2,26 - 2,52 (m, 2 H) 3,57 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 3,72 (dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H (mayoritario)) 3,74 (d, J=3,2 Hz, 1 H (minoritario)) 3,78 - 3,86 (m, 5 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,30 (m, 1 H) 4,33 - 4,41 (m, 2 H) 4,42 - 4,46 (m, 1 H) 4,57 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 5,00 - 5,10 (m, 2 H) 5,73 - 5,91 (m, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,39 (m, 5 H)

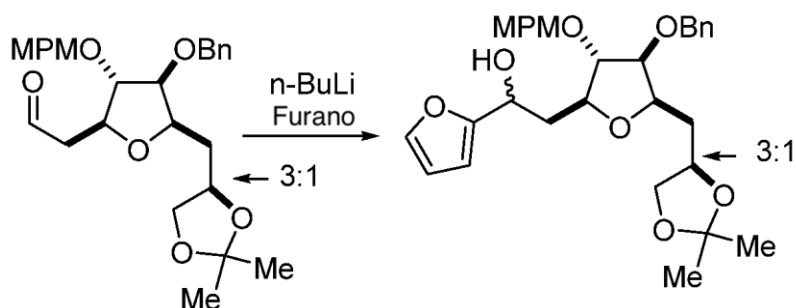
2-(((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)acetaldéhid)



Una mezcla diastereoisómera 3:1 de 2-(((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)acetaldéhid) y 2-(((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)acetaldéhid) (100 g, 213 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (600 ml) y agua (200 ml). Se añadieron 2,6-lutidina (49,7 ml, 427 mmol) y una solución de ácido ósmico (2,5% en peso, 25 ml, 2,458 mmol) en t-BuOH. La mezcla resultante se enfrió hasta una temperatura por debajo de 20°C y se añadió

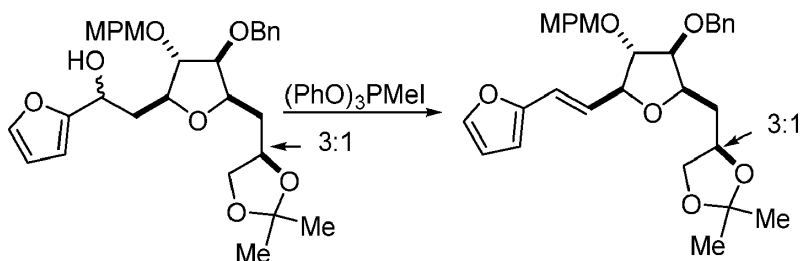
metaperyodato sódico (137 g, 640 mmol). Después de agitarse durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con agua (1250 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con tolueno (1000 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución de sulfito sódico (40,3 g, 320 mmol) en agua (200 ml), ácido clorhídrico 1,0 M en agua (500 ml, 500 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (200 ml) y NaCl acuoso al 30% (200 ml). La capa orgánica se concentró a vacío, y el residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (150 ml), que se enjuagó con n-heptano/acetato de etilo (1/1 = 1000 ml). La concentración a vacío proporcionaba 102 g del producto buscado como un aceite pardo oscuro. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 1 H (minoritario)) 1,35 (s, 3 H (mayoritario)) 1,39 (s, 3 H) 1,87 - 2,14 (m, 2 H) 2,66 (dd, *J*=5,8, 1,8 Hz, 1 H) 2,70 - 2,78 (m, 1 H) 3,55 (dd, *J*=8,2, 7,3 Hz, 1 H) 3,76 (dd, *J*=2,9, 0,8 Hz, 1 H (mayoritario)) 3,77 (dd, *J*=2,7, 0,6 Hz, 1 H (minoritario)) 3,79 - 3,84 (m, 4 H) 4,00 (dd, *J*=7,8, 6,0 Hz, 1 H (mayoritario)) 4,06 (dd, *J*=8,2, 5,8 Hz, 1 H (minoritario)) 4,12 (dt, *J*=8,9, 3,8 Hz, 1H) 4,17 - 4,24 (m, 1 H) 4,28 (ddd, *J*=7,3, 5,6, 2,9 Hz, 1 H) 4,36 - 4,50 (m, 3 H) 4,54 (d, *J*=12,2 Hz, 1 H) 4,55 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 2 H) 7,15 - 7,39 (m, 7 H) 9,73 (t, *J*=2,0 Hz, 1 H)

2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)-1-(furan-2-il)etan-1-ol



Se añadieron furano (22,40 ml, 308,0 mmol) y THF (800 ml) a un reactor y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M, 110 ml, 276 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15°C. Después de agitarse durante 1 h a una temperatura entre 10 y 20°C, la solución resultante se enfrió hasta una temperatura por debajo de -20°C. Se añadió una solución de una mezcla diastereoisómera 3:1 de 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)acetaldehído y 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)acetaldehído (102 g, 212 mmol) en THF (300 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura entre -5 y -15°C durante 1 h. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (500 ml) y agua (200 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 30% (400 ml) y se concentró a vacío. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (300 ml), enjuagando con n-heptano/acetato de etilo (3/2, 1300 ml). La concentración del filtrado proporcionaba 94 g del producto buscado como un aceite pardo.

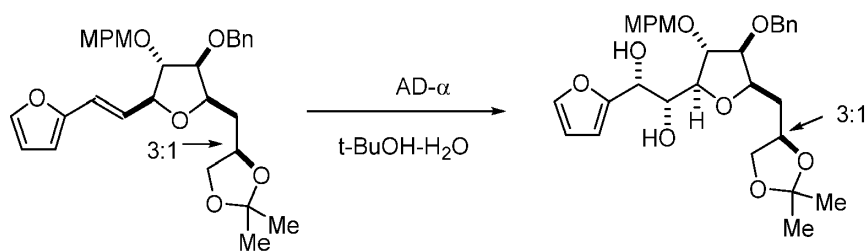
4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(benciloxi)-5-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Se disolvió 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (94 g) en dimetilacetamida (893 ml). Se añadió yoduro de metiltrifenoilfosfonio (99 g, 218 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C. La reacción resultante se mantuvo agitando entre 20-25°C en la oscuridad durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (1410 ml) y se enfrió hasta por debajo de 10°C. Se añadió una solución de KOH (88 g, 1571 mmol) en agua (1128 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30°C. La capa acuosa se separó y se extrajo

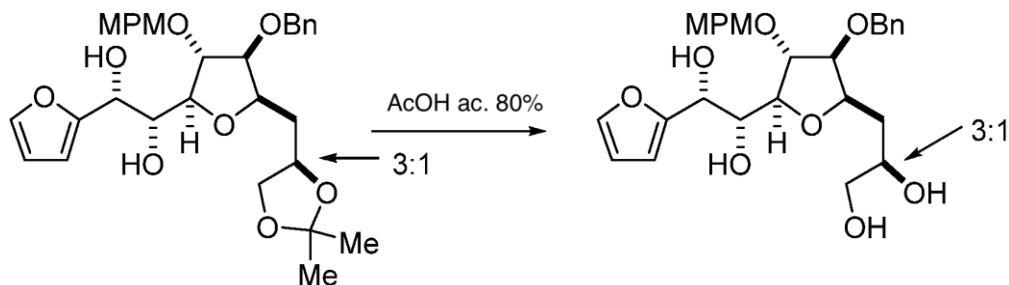
dos veces con MTBE (940 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con NaCl acuoso al 30% (1128 ml) y se concentraron a vacío. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (200 ml), que a continuación se enjuagó con n-heptano/acetato de etilo (2/1, 1500 ml). La concentración del filtrado daba 87,9 g del producto buscado como un aceite pardo. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 3 H(minoritario)) 1,35 (s, 3 H(mayoritario)) 1,40 (s, 3 H) 1,87 - 2,20 (m, 2 H) 3,58 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H) 3,78 - 3,81 (m, 3 H) 3,88 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H(mayoritario)) 3,89 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H(minoritario)) 4,03 (dd, *J*=7,8, 6,0 Hz, 1 H(minoritario)) 4,09 (dd, *J*=8,2, 6,1 Hz, 1 H(mayoritario)) 4,17 (dt, *J*=9,5, 3,7 Hz, 1 H) 4,22 - 4,31 (m, 1 H) 4,36 (dd, *J*=7,3, 3,4 Hz, 1 H) 4,42 - 4,51 (m, 3 H) 4,59 (d, *J*=12,5 Hz, 1 H(mayoritario)) 4,60 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H(minoritario)) 6,15 - 6,26 (m, 2 H) 6,37 (dd, *J*=3,2, 2,0 Hz, 1 H) 6,39 - 6,49 (m, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,38 (m, 5 H)

10 **(2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diol**



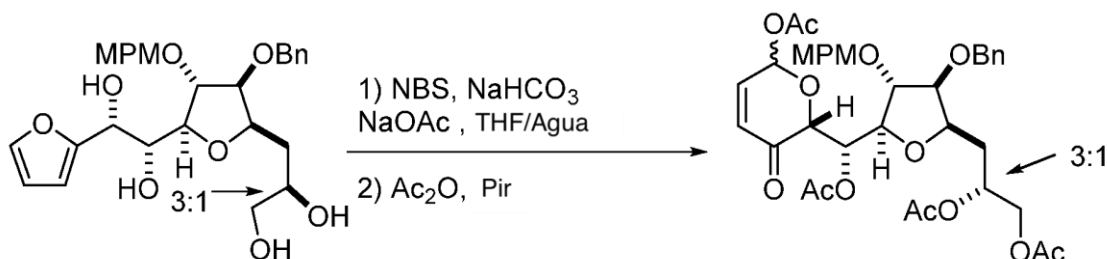
Se añadieron a un reactor (DHQ)₂PHAL (1,267 g, 1,627 mmol), óxido de potasio y osmio(VI) (0,216 g, 0,651 mmol), carbonato potásico (67,5 g, 488 mmol) e hidrato de ferricianuro(III) potásico (161 g, 488 mmol). Se añadieron agua (847 ml) y 2-metilpropan-2-ol (424 ml). La mezcla resultante se enfrió por debajo de 7°C. Se añadió metanosulfonamida (18,57 g, 195 mmol) seguido por una solución de una mezcla diastereoisómera 3:1 de (R)-4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(benciloxi)-5-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano y (S)-4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(benciloxi)-5-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (84,7 g, 162,693 mmol) en *tert*-butanol (424 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 días entre 13-18°C. Se añadieron sulfito sódico (103 g, 813 mmol) y agua (339 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30-60 min mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (2100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KOH acuoso 2 M (296 ml) y NaCl acuoso al 30% (424 ml). La concentración a vacío seguida por purificación en bloque de gel de sílice usando un gradiente de 25 - 66% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaba 71,6 g del producto buscado como un aceite pardo. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,33 - 1,38 (m, 3 H) 1,39 - 1,42 (m, 3 H) 1,85 - 2,09 (m, 2 H) 3,57 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 3,78 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,83 - 3,87 (m, 1 H) 3,89 (s a., 1 H) 4,04 - 4,12 (m, 3 H) 4,16 - 4,24 (m, 1 H) 4,34 - 4,49 (m, 3 H) 4,62 (d, *J*=11,6 Hz, 1 H(mayoritario)) 4,63 (d, *J*=11,6 Hz, 1 H(minoritario)) 4,73 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H(mayoritario)) 4,76 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H(minoritario)) 6,34 - 6,37 (m, 2 H) 6,86 - 6,91 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,44 (m, 6 H).

30 **3-((2R,3S,4R,5S)-3-(benciloxi)-5-((2R)-2-(furan-2-il)-1,2-dihidroxi)etil)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol**



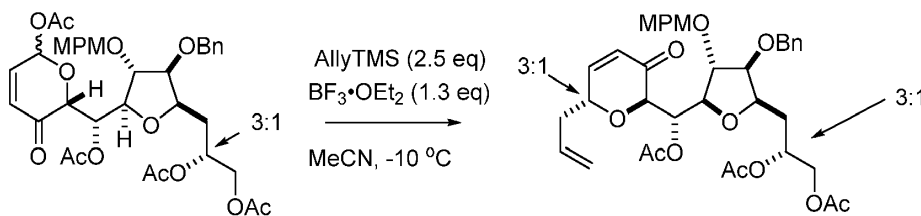
Una mezcla diastereoisómera 3:1 de (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diol y (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diol (71,6 g, 129 mmol) se disolvió en ácido acético (501 ml). Se añadió agua (125 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (500 ml). El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (200 ml), que a continuación se enjuagó con n-heptano/acetato de etilo (1/1, 1 l) y acetato de etilo (3,5 l). La concentración del filtrado daba 69,4 g del producto buscado como un aceite pardo.

Diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetoxi((2R)-6-acetoxi-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo



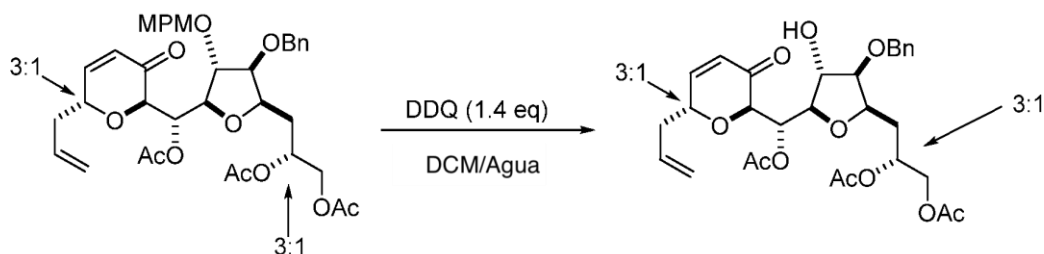
Una mezcla diastereoisómera 3:1 de (R)-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(benciloxi)-5-((1R,2R)-2-(furan-2-il)-1,2-dihidroxi)etil)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol y (S)-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(benciloxi)-5-((1R,2R)-2-(furan-2-il)-1,2-dihidroxi)etil)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (69,4 g) se disolvió en THF (989 ml) y agua (247 ml) y se enfrió hasta por debajo de 5°C. Se añadieron bicarbonato sódico (21,53 g, 256,3 mmol) y acetato sódico (10,51 g, 128,1 mmol). Se añadió NBS (23,94 g, 134,5 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C. Después de agitarse durante 1 h a una temperatura entre 0 y 5°C, la mezcla de reacción se trató con una solución de yoduro potásico (10,63 g, 64,06 mmol) en agua (165 ml) y se diluyó con EtOAc (2000 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato sódico (16,21 g, 102,5 mmol) en agua (198 ml) seguido por NaCl acuoso al 30% (132 ml). Los disolventes se retiraron a vacío. El residuo resultante (71 g) se disolvió en diclorometano (613 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron piridina (198 ml, 2444 mol), anhídrido acético (121 ml, 1285 mol) y 4-dimetilaminopiridina (1,57 g, 12,8 mmol). Después de agitarse durante la noche a una temperatura entre 0 y 15°C, la mezcla de reacción se trató con NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (545 ml) y agua (136 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (341 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (409 ml) seguido por NaCl acuoso al 30% (477 ml). La concentración seguida por filtración a través de un taco de gel de sílice (60 ml), que a continuación se enjuagó con heptano/acetato de etilo (1/1, 1500 ml), proporcionaba 92 g del producto buscado como un aceite pardo.

Diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetoxi((2R)-6-aliil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo



Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetoxi((2R)-6-acetoxi-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (92 g, 129 mmol) en acetonitrilo (902 ml) y se enfrió hasta -15°C. Se añadió aliltrimetilsilano (51,3 ml, 323 mmol) seguido por BF₃·OEt₂ (21,26 ml, 167,7 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -10°C. La solución resultante se agitó a una temperatura entre -10 y 0°C hasta que la reacción fuera completa. A continuación, se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (902 ml) y MTBE (721 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con MTBE (721 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (721 ml) y se concentraron a vacío. El residuo se diluyó con MTBE (1500 ml) y se lavó con HCl 1 M (250 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (250 ml) y NaCl acuoso al 30% (250 ml). La concentración seguida por filtración a través de un taco de gel de sílice (100 ml), que a continuación se enjuagó con n-heptano/acetato de etilo (2/3, 1200 ml), proporcionaban 54,2 g del producto buscado como un aceite pardo.

Diacetato de 3-((2R,3R,4R,5R)-5-((1S)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo

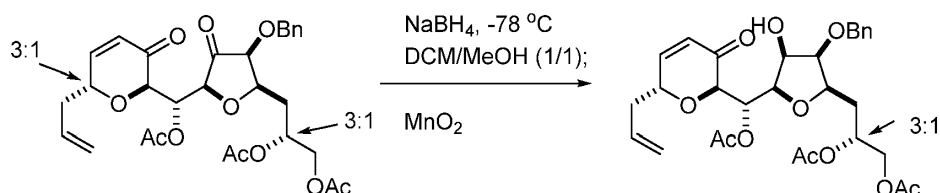


5 Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (54,2 g) en diclorometano (542 ml) y se trató con agua (136 ml) y DDQ (25,3 g, 111 mmol). Después de agitarse durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (700 ml) y agua (700 ml). Se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (870 ml) y tiosulfato sódico (35,2 g, 223 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (271 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (325 ml) y NaCl acuoso al 30% (217 ml). La concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 60% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 31,2 g del producto buscado como un aceite pardo. $^1\text{H NMR}$ (una mezcla de 4 diastereoisómeros 9:3:3:1, 400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,84 - 1,98 (m, 2 H) 2,04 (d, $J=12,9$ Hz, 9 H) 2,43 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H) 3,89 (dt, $J=7,6$, 2,1 Hz, 1 H) 3,98 - 4,06 (m, 2 H) 4,07- 4,18 (m, 2 H) 4,34 (dd, $J=11,9$, 3,3 Hz, 1 H) 4,43 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 4,55 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H) 4,60-4,65 (m, 1 H) 4,66 - 4,73 (m, 1 H) 5,12 - 5,23 (m, 3 H) 5,51 (dd, $J=6,6$, 5,1 Hz, 1 H (mayoritario)) 5,55 (dd, $J=5,9$, 4,7 Hz, 1 H (minoritario)) 5,75 - 5,88 (m, 1 H) 6,12 (dd, $J=10,6$, 2,3 Hz, 1 H) 6,90 (dd, $J=10,4$, 1,4 Hz, 1 H (minoritario)) 6,95 (dd, $J=10,6$, 2,3 Hz, 1 H (mayoritario)) 7,27 - 7,40 (m, 5 H)

20 **Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-oxotetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo**

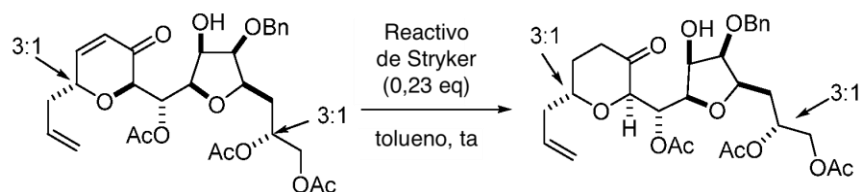


25 Se añadió diclorometano (219 ml) a temperatura ambiente a diacetato de 3-((2R,3R,4R,5R)-5-((1S)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (27,4 g, 48,9 mmol). Se añadieron bicarbonato sódico (12,32 g, 146,6 mmol), peryodinano de Dess-Martin (30,1 g, 70,872 mmol) y agua (0,176 ml, 9,78 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumía toda la materia prima. A continuación, se diluyó con agua (301 ml) y MTBE (301 ml). Se añadieron bicarbonato sódico (12,32 g, 146,6 mmol) y tiosulfato sódico (19,32 g, 122,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (219 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (137 ml) y NaCl acuoso al 30% (137 ml). La concentración a vacío seguida por destilación azeotrópica con tolueno proporcionaba 33,1 g del producto buscado como un aceite pardo oscuro.

Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo

5 Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-oxotetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo en diclorometano (406 ml) y MeOH (406 ml) y se enfrió hasta una temperatura por debajo de -75°C . Se añadió en porciones borohidruro sódico (2,75 g, 72,3 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -75°C . Después de 1 h, se añadió acetona (95 ml, 1290 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -75°C . Se añadieron NH_4Cl acuoso saturado (27% en peso) (216 ml), agua (108 ml) y MTBE (325 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente.

10 Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (271 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (189 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . La filtración seguida por concentración a vacío proporcionaban 30,8 g de aceite pardo espeso, que se disolvió en diclorometano (271 ml). Se añadió dióxido de manganeso (42,1 g, 484 mmol) a la solución resultante. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron 40 g de Celite®, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La filtración a través de un taco de Celite®, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando n-heptano/acetato de etilo (1/2) como eluyente daban 23,8 g del producto buscado como un sólido espumoso.

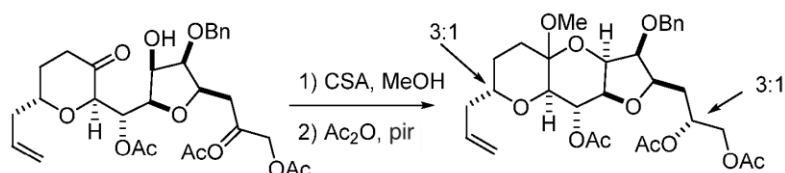
Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo

20 Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (20 g, 35,7 mmol) en tolueno desoxigenado (460 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se purgó con nitrógeno durante 1 h y se desoxigenó y se añadió agua desoxigenada (purgada con nitrógeno durante 40 min) (1,22 ml, 67,8 mmol). Se añadió en 3 porciones hexámero de hidrido(trifenilfosfina)cobre(I) (16,0 g, 8,16 mmol). La suspensión roja resultante se agitó a lo largo de 4 h. Tras la finalización, la reacción se expuso a aire. Precipitaban productos de descomposición que contenían cobre. La suspensión parda resultante se filtró a través de un taco de Celite, que a continuación se enjuagó con tolueno hasta que no se observaba producto en el eluyente. La concentración a vacío seguida por purificación mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 20 - 66% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente daban

25

30 18,07 g del producto buscado como un aceite pardo.

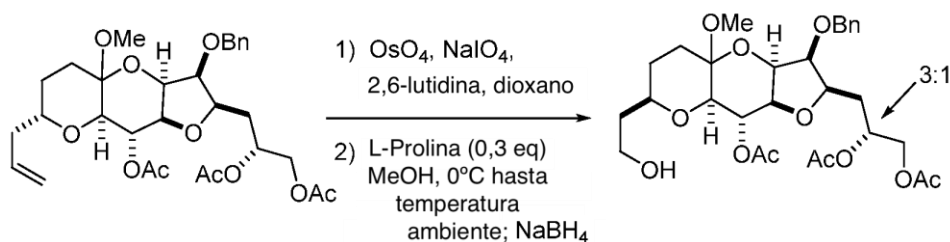
Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-7-alil-3-(benciloxi)-4a-metoxidecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo



Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetoxi((2R)-6-alil-3-oxotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benciloxi)-4-oxotetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (23,4 g, 41,6 mmol) en metanol (281 ml). Se añadió ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfónico (1,1 g, 5,0 mmol) y la solución resultante se agitó a 60°C hasta que toda la materia prima se consumía. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con TEA (0,870 ml, 6,24 mmol). Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en acetato de etilo (468 ml). La solución resultante se lavó con NaCl acuoso al 30% (70,2 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (140 ml) y piridina (46,8 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron anhídrido acético (23,59 ml, 249,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,508 g, 4,16 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (140 ml), agua (46,8 ml) y MTBE (281 ml). La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1 M (94 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (70,2 ml) y NaCl acuoso al 30% (70,2 ml). El secado sobre MgSO₄, la filtración, la concentración y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 25 - 40% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 12,3 g del producto buscado como un aceite pardo claro.

¹H NMR (mezcla de 4 diastereoisómeros 9:3:3:1, CDCl₃) δ ppm 1,29 - 1,48 (m, 1 H) 1,54 - 1,78 (m, 3 H) 1,93 - 2,16 (m, 11 H) 2,17 - 2,40 (m, 2 H) 3,25 (s, 3H (minoritario 1)) 3,29 (s, 3H (minoritario 2)) 3,30 (s, 3H (mayoritario)) 3,55 (d, J=11,1 Hz, 1 H (mayoritario)) 3,56 (d, J=11,4 Hz, 1 H (minoritario)) 3,62-3,75 (m, 1 H) 3,98 - 4,26 (m, 4 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 4,39 - 4,45 (m, 1 H) 4,50 (d, J=11,7 Hz, 1 H (minoritario 2)) 4,52 (d, J=12,0 Hz, 1 H (mayoritario)) 4,57 (d, J=12,0 Hz, 1 H (minoritario 3)) 4,59 (d, J=12,3 Hz, 1 H (minoritario 1)) 4,73 - 4,83 (m, 1 H) 4,96 - 5,09 (m, 2 H) 5,18 - 5,27 (m, 1 H) 5,26 (dd, J=11,3, 6,0 Hz, 1 H) 5,37 (dd, J=11,4, 5,9 Hz, 1 H (mayoritario)) 5,72 (dd, J=17,1, 10,1 Hz, 1 H (minoritario)) 7,27 - 7,40 (m, 5 H)

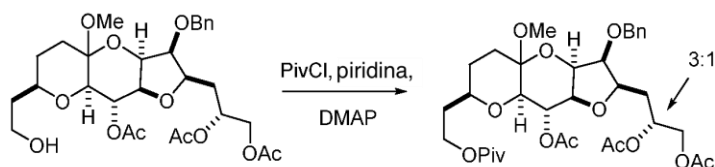
Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-(benciloxi)-7-(2-hidroxi)etil)-4a-metoxidecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-12-diilo



Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,3aS,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-7-alil-3-(benciloxi)-4a-metoxidecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo (13,5 g, 23,4 mmol) en 1,4-dioxano (176 ml) y agua (58,1 ml). Se añadieron 2,6-lutidina (8,18 ml, 70,2 mmol), ácido ósmico al 4,0% en agua (3,27 ml, 0,515 mmol) y metaperyodato sódico (25,04 g, 117,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que toda la materia prima se consumía. Tras la finalización, se añadieron agua (203 ml) y tolueno (203 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con tolueno (135 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (67,5 ml, 67,5 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (54,0 ml), Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (40,5 ml) y NaCl acuoso al 30% (81 ml). La solución resultante se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo (15,6 g) se disolvió en metanol (201 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió hasta una temperatura por debajo de 10°C y se añadió L-prolina (0,801 g, 6,96 mmol) en una porción. La solución resultante se agitó durante la noche mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Después de agitarse durante 6 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (335 ml) y se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (201 ml) y agua (108 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (201 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (107 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo (21 g) se disolvió en metanol (201 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro sódico (1,14 g, 30,1 mmol) en 5 porciones. Una vez que la reacción se completaba, se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (134 ml) y agua (67,1 ml, 3723,506 mmol). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (470 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso al 30% (107 ml), se secó sobre

MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (200 ml), que a continuación se enjuagó con n-heptano/acetato de etilo (1/1, 400 ml) y acetato de etilo (1200 ml). El filtrado combinado se concentró a vacío para dar 10,75 g del producto buscado.

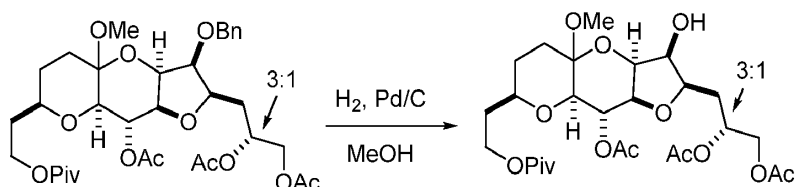
5 **Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-(benciloxi)-4a-metoxi-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo**



10 Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-(benciloxi)-7-(2-hidroxi)etil)-4a-metoxidcahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo (10,6 g, 18,3 mmol) en diclorometano (106 ml) a 17-22°C. Se añadieron piridina (10,60 ml, 131 mmol), cloruro de pivaloilo (6,74 ml, 54,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,446 g, 3,65 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (106 ml), agua (31,8 ml) y MTBE (159 ml). Después de 10 min de agitarse a temperatura ambiente, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (53,0 ml) y NaCl acuoso al 30% (53,0 ml). El secado sobre MgSO₄, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 33 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente
15 proporcionaban 12,1 g del producto buscado como un aceite pardo claro.

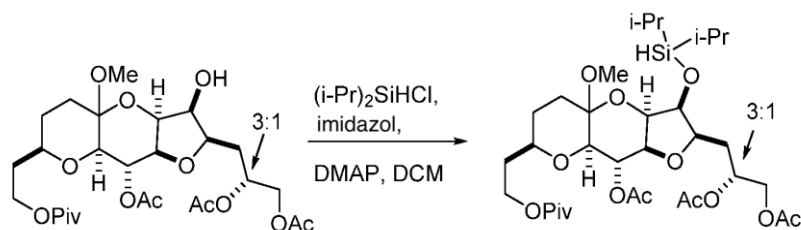
¹H NMR (solamente el isómero principal, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 - 1,20 (m, 9 H) 1,43 - 1,88 (m, 6 H) 1,93 - 2,14 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,16 - 2,28 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,76 (s, 1 H) 4,01 - 4,20 (m, 6 H) 4,24 (t, J=4,0 Hz, 1 H) 4,36 (dd, J=12,0, 2,9 Hz, 1 H) 4,58 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 4,80 (dd, J=12,0, 3,8 Hz, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 5,13 - 5,29 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 5 H)
20

25 **Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-hidroxi-4a-metoxi-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo**



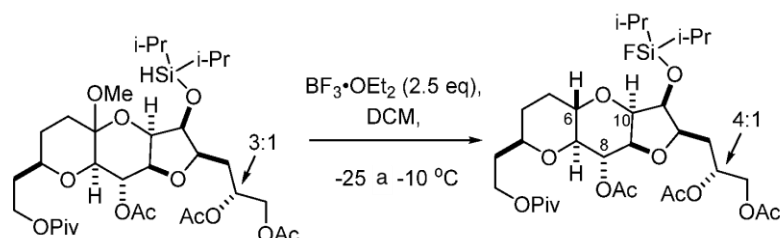
25 Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-(benciloxi)-4a-metoxi-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo (12,08 g, 18,17 mmol) en metanol (121 ml) y EtOAc (60,4 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (4,8 g) y la mezcla resultante se trató con hidrógeno usando un globo de hidrógeno a temperatura ambiente hasta que toda la materia prima se consumía. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y se filtró a través de un taco de Celite® (20 g), que a continuación se enjuagó con EtOAc hasta que no quedaba producto buscado en el taco. El filtrado se concentró a vacío y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (72,5 ml). El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (200 ml), que a continuación se enjuagó con n-heptano/acetato de etilo (de 50% a 100%). La concentración del filtrado combinado
30 proporcionaba 9,5 g del producto buscado.

Diacetato de 3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-((diisopropilsilil)oxi)-4a-metoxi-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo



Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-hidroxi-4a-metoxi-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo (9,5 g, 16,5 mmol) en diclorometano (95 ml, 1480 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron imidazol (3,49 g, 51,3 mmol), diisopropilclorosilano (5,64 ml, 33,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,202 g, 1,65 mmol). Después de agitarse durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (27% en peso) (95 ml). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (143 ml) y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (47,5 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 180 g de gel de sílice pretratado con n-heptano/EtOAc/TEA (500/50/1 ml) proporcionaban 9,5 g del producto buscado como un aceite incoloro. ^1H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl_3) d ppm 0,99 - 1,10 (m, 14 H) 1,18 (s, 9 H) 1,44 - 2,00 (m, 7 H) 2,01 - 2,07 (m, 9 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,72 (t, $J=3,2$ Hz, 1H(minoritario)) 3,76 (t, $J=3,8$ Hz, 1 H(mayoritario)) 3,98 - 4,19 (m, 5 H) 4,28 (s, 1 H) 4,35 (dd, $J=12,2, 2,8$ Hz, 1 H) 4,47 (dd, $J=6,9, 4,5$ Hz, 1 H) 4,96 (t, $J=2,9$ Hz, 1 H(minoritario)) 5,01 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H(mayoritario)) 5,12 - 5,32 (m, 1 H)

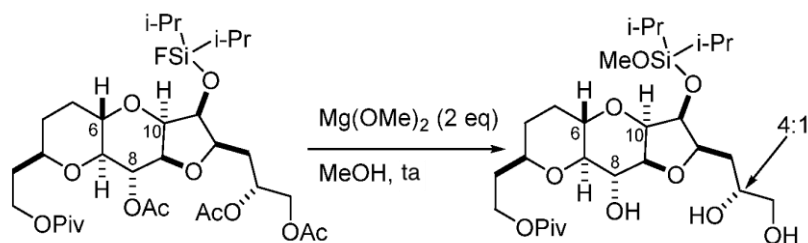
Diacetato de 3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9R,9aR)-9-acetoxi-3-((fluorodiisopropilsilil)oxi)-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo



Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetoxi-3-((diisopropilsilil)oxi)-4a-metoxi-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo (9,50 g, 13,8 mmol) en diclorometano (143 ml, 2215 mmol) y se enfrió por debajo de -25°C . Se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2,55 ml, 20,7 mmol) y la solución amarillo claro resultante se agitó durante 5 h mientras se calentaba hasta -10°C . Se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (95 ml) y diclorometano (47,5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (28,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (47,5 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . La concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 100% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 5,24 g del producto buscado.

^1H NMR (mezcla diastereoisómera 4:1, 400 MHz, CDCl_3) d ppm 1,12 - 1,16 (m, 14 H) 1,18 (s, 9 H) 1,23 - 1,47 (m, 2 H) 1,64 - 1,77 (m, 3 H) 1,78 - 1,88 (m, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 2 H) 2,04 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 2,92 (dd, $J=10,3, 9,4$ Hz, 1 H) 3,29 - 3,40 (m, 1 H) 3,84 - 3,97 (m, 2 H) 3,98 - 4,19 (m, 4 H) 4,29 (dd, $J=12,0, 3,2$ Hz, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 2 H) 5,13 - 5,25 (m, 1 H) 5,32 (dd, $J=10,5, 7,9$ Hz, 1 H).

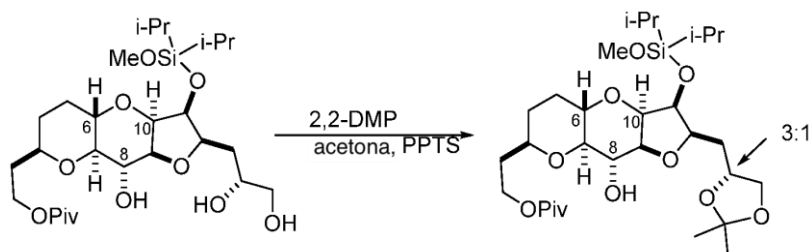
Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-2-(2,3-dihidroxiopropil)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-9-hidroxi-decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



5 Se disolvió diacetato de 3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-9-acetoxi-3-((fluorodiisopropilsilil)oxi)-7-(2-(pivaloiloxi)etil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diilo (297 mg, 0,439 mmol) en metanol (4,46 ml) a temperatura ambiente. Se añadió metóxido magnésico 0,5 M en MeOH (1,573 ml, 0,878 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche. Se añadió solución de metóxido magnésico adicional (0,5 M, 1,57 ml, 0,878 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h antes de la desactivación mediante

10 NH_4Cl acuoso saturado (27% en peso) (5,0 ml). Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (2,0 ml) y la mezcla blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (16 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (4,0 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y la concentración a vacío proporcionaban 0,211 g del producto buscado como un sólido espumoso blancuzco.

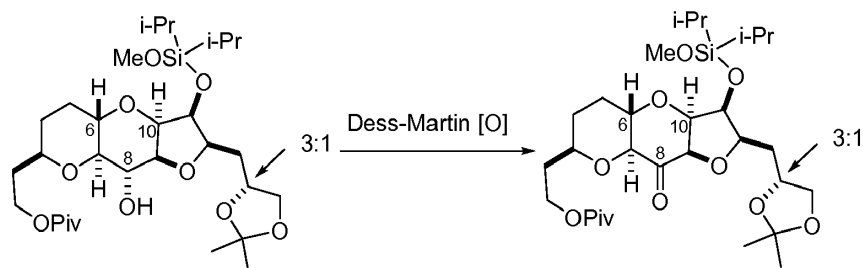
Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxi-decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-2-(2,3-dihidroxiopropil)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-9-hidroxi-decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (0,190 g, 0,338 mmol) en acetona (2,280 ml). Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (0,570 ml, 4,641 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,017 g, 0,068 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1 h y se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (3,80 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (1,900 ml, 33,299 mmol) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y la concentración daban 0,214 g del producto buscado.

20

Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-oxo-decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo

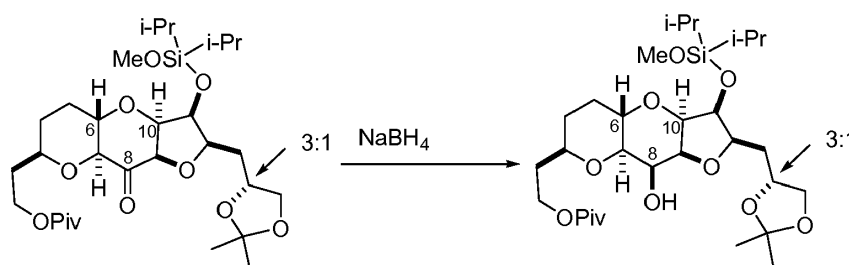


Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxi-decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (0,214 g) en diclorometano (4,07 ml). Se añadieron bicarbonato sódico (0,113 g, 1,349 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,286 g, 0,674 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (10,17 ml, 85,34

30

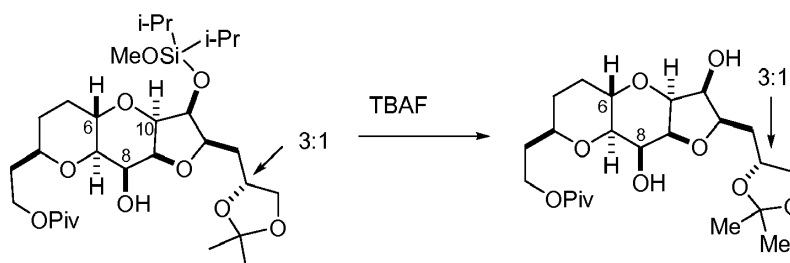
5 mmol) y agua (4,07 ml, 225,7 mmol). A continuación, se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (2,033 ml) y tiosulfato sódico (0,213 g, 1,349 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (6,10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (2,033 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por la concentración daban 206 mg del producto buscado.

Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxidecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



10 Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-oxodecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (206 mg) en metanol (4,04 ml) y se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió borohidruro sódico (0,019 g, 0,504 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0°C y se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (4,0 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (8,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por la concentración a vacío proporcionaban 216 mg del producto buscado.

15 **Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,9-dihidroxidecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo**

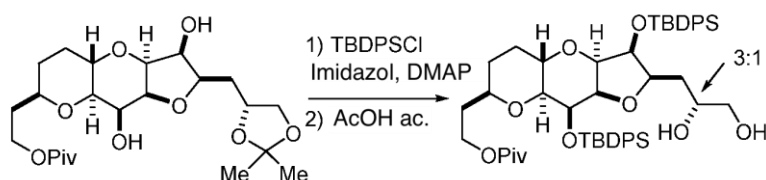


20 Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((diisopropil(metoxi)silil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxidecahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (216 mg) en THF (4,0 ml) a temperatura ambiente y se enfrió por debajo de 10°C. Se añadió TBAF 1,0 M en THF (0,500 ml, 0,50 mmol). Una vez que se consumía toda la materia prima, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (4,0 ml) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (10,04 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 33 - 80% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente daban 117 mg del producto buscado como un sólido blanco.

30 ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (s, 9 H) 1,35 (s, 3 H (minoritario)) 1,36 (s, 3 H (mayoritario)) 1,40 (s., 3 H (minoritario)) 1,41 (s, 3 H (mayoritario)) 1,70 - 2,01 (m, 7 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 3,00 (dd, J=9,7, 2,1 Hz, 1 H (mayoritario)) 3,01 (dd, J=9,7, 2,1 Hz, 1 H (minoritario)) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,59 (dd, J=8,2, 7,3 Hz, 1H (mayoritario)) 3,61 (dd, J=8,1, 7,2 Hz, 1 H (minoritario)) 4,00 - 4,22 (m, 8 H) 4,22 - 4,31 (m, 1 H) 4,43 (dd, J=8,9, 4,5 Hz, 1 H)

35 Se obtuvo un cocrystal del producto deseado y el epímero C3, y la estructura se confirmó mediante análisis de rayos X monocristalino (véase la Figura 7).

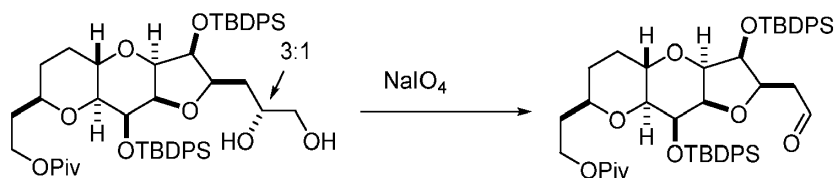
Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2,3-dihidroxi)propil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



5 Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,9-dihidroxi)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (110 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,200 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron imidazol (131 mg, 1,92 mmol), terc-butildifenilclorosilano (308 μ l, 1,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14,65 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante la noche. Se añadieron imidazol (163 mg, 2,40 mmol), TBDPS-Cl (308 μ l, 1,199 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (29,3 mg, 0,24 mmol)

10 adicionales. Después de agitarse a una temperatura entre 60 y 70°C durante 10 h, la mezcla de reacción se trató con MTBE (15 ml) y una solución saturada de NH_4Cl (8 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con MTBE (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (3 ml cada uno) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración seguida por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionaban 0,75 g de pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo de 10% en peso de pureza junto con éter monosilícico (81 mg) y la materia prima (19 mg). El éter monosilícico (81 mg, 0,116 mmol) y la materia prima recuperada (19 mg, 0,041 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,5 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,068 ml, 0,581 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butildifenilsililo (0,097 ml, 0,314 mmol). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con solución saturada de NH_4Cl (5 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (12 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (3 ml), NaHCO_3 saturado (2 ml) y NaCl acuoso al 30% (2 ml). El secado sobre MgSO_4 y la concentración a vacío proporcionaban 0,215 g de aceite espeso, que se combinó en el producto previamente aislado. Se añadieron al producto en bruto combinado ácido acético (8,0 ml) y agua (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25-30°C durante la noche. Se añadieron ácido acético (5 ml) y agua (1 ml) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 35 y 40°C durante 4 h. La concentración a vacío seguida por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 60% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 0,171 g del producto buscado como un aceite pelicular. ^1H NMR (mezcla diastereoisómera 3:1, 400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 - 1,12 (m, 18 H) 1,18 (s, 9 H) 1,28 - 1,68 (m, 5 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,95-2,10 (m, 1 H) 2,63 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H(mayoritario)) 2,75 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H(minoritario)) 3,00 (dd, $J=9,7$, 4,1 Hz, 1 H(mayoritario)) 3,15 (dd, $J=10,3$, 4,7 Hz, 1 H(minoritario)) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,31 - 3,38 (m, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,61 (dd, $J=6,7$, 4,7 Hz, 1 H) 3,70 (t, $J=5,0$ Hz, 1 H) 3,79 - 3,84 (m, 1 H) 3,87 (ddd, $J=9,3$, 6,2, 3,2 Hz, 1 H) 3,95 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 4,06 - 4,14 (m, 1 H) 4,23 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H) 4,30 (dd, $J=6,3$, 5,1 Hz, 1 H(mayoritario)) 4,33 (dd, $J=6,6$, 4,2 Hz, 1 H(minoritario)) 7,28 - 7,45 (m, 12 H) 7,62 - 7,79 (m, 8 H)

35 Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-oxoetil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



Se añadieron THF (2,9 ml) y agua (1,4 ml) a temperatura ambiente a pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2,3-dihidroxi)propil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (143 mg, 0,16 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y se trató con peryodato sódico (180 mg, 0,842 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (12 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (3,0 ml) y NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración seguida por concentración a vacío proporcionaban 136 mg del producto buscado.

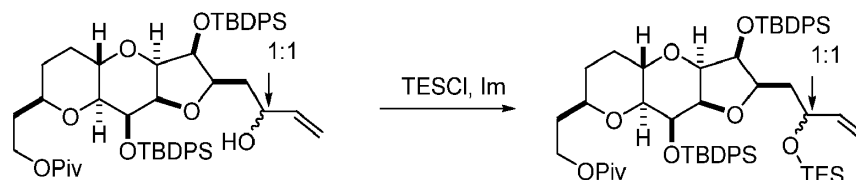
45

Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-hidroxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



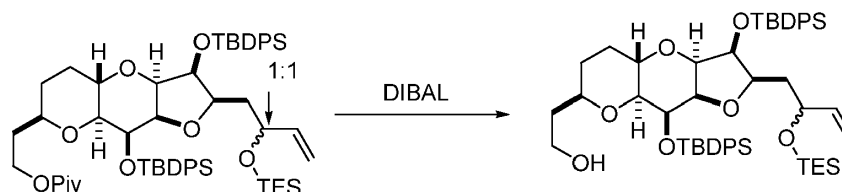
- 5 Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-oxoetil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (136 mg) en THF (2,72 ml, 33,2 mmol) y se enfrió hasta -30°C. Se añadió bromuro de vinilmagnesio (1,0 M en THF, 0,394 ml, 0,394 mmol) y la solución resultante se agitó a una temperatura entre -30 y -35°C durante 20 min. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (4,0 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con MTBE (10 ml) y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado proporcionaban 129 mg del producto buscado como un sólido espumoso blanco.

Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo



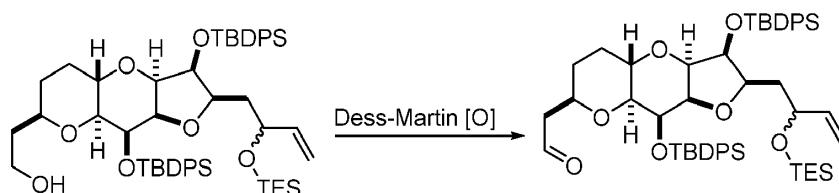
- 15 Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-hidroxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (129 mg) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron imidazol (39,4 mg, 0,579 mmol), clortrietilsilano (0,049 ml, 0,289 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,884 mg, 7,24 μmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso, 5,0 ml). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (3,0 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 0,155 g del producto deseado como un aceite.

2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etanol



- 25 Se disolvió pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etilo (155 mg, 0,145 mmol) en diclorometano (2,91 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió DIBAL en tolueno (1,0 M, 0,724 ml, 0,724 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadieron metanol (0,1 ml, 2,5 mmol) y una solución de sal de Rochelle (613 mg, 2,173 mmol) en agua (2,9 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2,91 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (1,457 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración, la concentración y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 107 mg del producto buscado como una espuma blanca. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 1:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,48 - 0,57 (m, 3 H) 0,58 - 0,67 (m, 3 H) 0,83 - 0,93 (m, 4,5 H) 0,94 - 1,02 (m, 4,5 H) 1,06 - 1,18 (m, 18 H) 1,28 - 1,72 (m, 6,5 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 0,5 H) 2,12 (dd, J=10,3, 4,4 Hz, 1 H) 2,98 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 0,5 H) 3,11 (dd, J=9,7, 6,2 Hz, 0,5 H) 3,30 (t, J=5,1 Hz, 0,5 H) 3,33 - 3,40 (m, 0,5 H) 3,41 - 3,57 (m, 2,5 H) 3,58 - 3,70 (m, 2 H) 3,84 - 3,90 (m, 0,5 H) 3,92 - 4,02 (m, 0,5 H) 4,03 - 4,25 (m, 2,5 H) 4,32 (dd, J=5,9, 3,2 Hz, 0,5 H) 4,34-4,41 (m, 0,5 H) 4,93 - 5,16 (m, 2 H) 5,59 - 5,80 (m, 1 H) 7,24 - 7,46 (m, 12 H) 7,57 - 7,83 (m, 8 H).

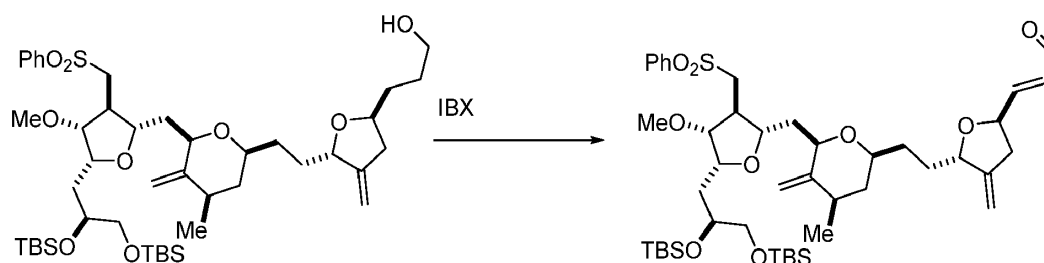
2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetaldehído



Se disolvió 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etanol (80 mg, 0,087 mmol) en diclorometano (1,60 ml, 24,9 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico (36,5 mg, 0,434 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (110 mg, 0,26 mmol). Después de agitarse durante 3 h, la mezcla de reacción se trató con MTBE (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (2,0 ml), agua (1,0 ml) y tiosulfato sódico (137 mg, 0,868 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración, la concentración y la filtración a través de un bloque de gel de sílice con n-heptano/EtOAc (2/1, 20 ml) proporcionaban 76 mg del producto buscado como una película incolora. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 1:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,45 - 0,56 (m, 3 H) 0,56 - 0,65 (m, 3 H) 0,79 - 1,00 (m, 9 H) 1,06 - 1,17 (m, 18 H) 1,27 - 1,40 (m, 4,5 H) 1,59 - 1,67 (m, 1 H) 1,77 (m, 0,5 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 2,04 - 2,09 (m, 1 H) 2,14 (s a., 0,5 H) 2,16 - 2,20 (m, 0,5 H) 2,23 (dd, J=4,5, 1,9 Hz, 0,5 H) 2,30 (dd, J=7,9, 2,1 Hz, 0,5 H) 2,97 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 0,5 H) 3,03 (m, J=9,8, 5,7 Hz, 0,5 H) 3,47 (dd, J=6,3, 4,5 Hz, 0,5 H) 3,54 - 3,76 (m, 2,5 H) 3,92 (dd, J=7,0, 5,6 Hz, 0,5 H) 3,98 - 4,29 (m, 3,5 H) 4,37 (dd, J=6,2, 3,2 Hz, 1 H) 4,94 (dt, J=10,3, 1,4 Hz, 0,5H) 4,99 - 5,07 (m, 1 H) 5,09 - 5,18 (m, 0,5 H) 5,58 - 5,78 (m, 1 H) 7,27 - 7,44 (m, 12H) 7,63 - 7,82 (m, 8 H) 9,43 (t, J=2,1 Hz, 0,5 H) 9,51 (t, J=1,9 Hz, 0,5 H)

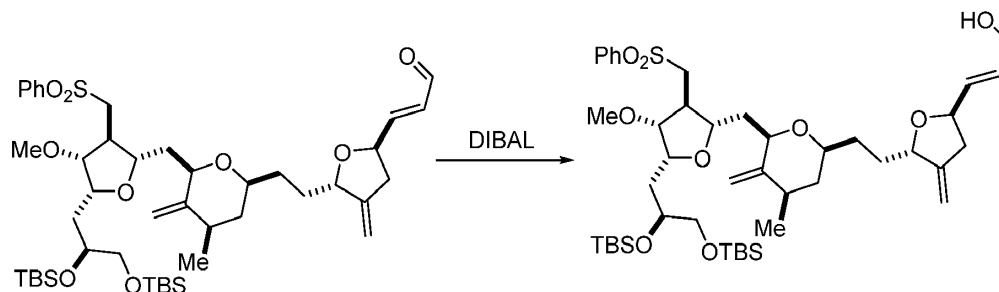
Ejemplo 2: Preparación del Sustrato para la Macrociclación C.15-C.16

(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)acrilaldehído



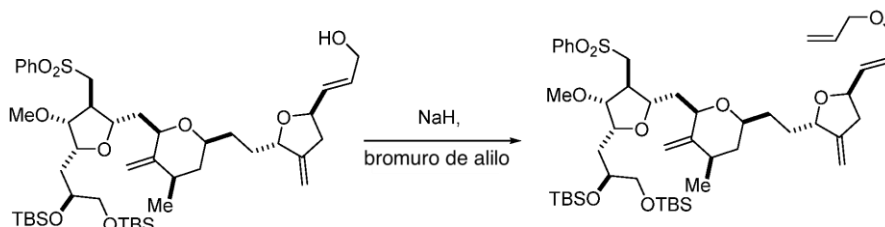
Se añadieron IBX (4,11g, 14,7 mmol), ácido benzoico (1,79 g, 14,7 mmol) y bicarbonato sódico (0,42 g, 5,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol (2,5 g, 2,9 mmol) en DMSO/tolueno (20/40 ml). Después de la desgasificación, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 75°C (el matraz de reacción se envolvió con papel de aluminio para protegerlo de la luz). Se añadió IBX adicional (2 g después de 5 h, 3 g después de 10 h) y la mezcla se agitó durante 6 h adicionales a 77°C. Se añadieron 150 ml de MTBE y la mezcla resultante se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,5 g del producto buscado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm - 0,03 - 0,02 (m, 12 H) 0,79 - 0,82 (m, 18 H) 1,01 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,38 - 1,341 (m, 1 H) 1,42 - 1,54 (m, 3 H) 1,58 - 1,85 (m, 4 H) 1,90 - 1,95 (m, 1 H) 1,97 - 2,16 (m, 3 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H) 2,46 - 2,49 (m, 2 H) 2,76 - 2,81 (m, 1 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 3,65 - 3,68 (m, 2 H) 3,70 - 3,77 (m, 2 H) 4,07 - 4,28 (m, 1 H) 4,66 - 4,70 (m, 2 H) 4,78 (s a., 1 H) 4,84 - 4,90 (m, 1 H) 6,17 (ddd, J = 15,6, 7,8, 1,6 Hz, 1H) 6,70 (dd, J = 15,6, 4,6 Hz, 1H) 7,50 - 7,55 (m, 2 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,87 (d, J = 9,9 Hz, 2 H) 9,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)prop-2-en-1-ol



5 Se disolvió (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)acrilaldehído (3,4 g) en THF (70 ml) y se enfrió hasta -70°C . Se añadió DIBAL en tolueno (1,0 M, 5,42 ml) a esta temperatura y la solución resultante se calentó lentamente hasta -50°C a lo largo de un período de 2 h. En este momento, la reacción se desactivó con metanol, seguido por la adición de cloruro amónico acuoso y MTBE. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El tratamiento extractivo de esta mezcla suministraba un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3:1 a 1:1) como eluyente para proporcionar 2,4 g del producto deseado como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0,03 - 0,05 (m, 12 H) 0,80 - 0,86 (m, 18 H) 0,94-1,03 (m, 4 H) 1,31 - 1,41 (m, 2 H) 1,42 - 1,53 (m, 3 H) 1,61 - 1,88 (m, 3 H) 1,92 - 1,98 (m, 2 H) 2,10 - 2,17 (m, 2 H) 2,20 - 2,33 (m, 1 H) 2,46 - 2,49 (m, 1 H) 2,50 - 2,66 (m, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,39 - 3,43 (m, 2 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,61 - 3,63 (m, 1 H) 3,64 - 3,78 (m, 3 H) 4,07 - 4,08 (m, 1 H) 4,02 - 4,05 (m, 1H) 4,36 - 4,41 (m, 1 H) 4,60 - 4,63 (s a, 1 H) 4,71 (s a, 1 H) 4,85 - 4,89 (m, 1 H) 5,62 - 5,68 (m, 1H) 5,79 - 5,81 (m, 1H) 7,52 - 7,56 (m, 2 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,87 - 7,89 (m, 1 H).

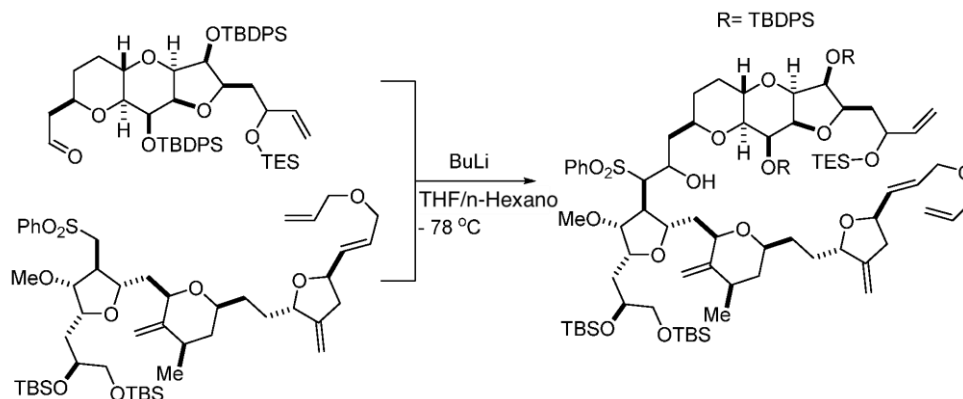
20 **(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano**



25 Se añadió hidruro sódico (60% en aceite, 30 mg, 0,74 mmol) a una solución de (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)prop-2-en-1-ol (0,42 g, 0,50 mmol) en THF seco (5 ml) a 5°C y la suspensión resultante se envejeció a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadieron bromuro de alilo (0,060 ml, 0,69 mmol) y TBAI (0,018 mg, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La extracción con acetato de etilo, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice daban 0,28 g del producto buscado como un aceite.

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,037 (s, 3 H) 0,044 (s, 3 H) 0,09 (s, 3 H) 0,10 (s, 3 H) 0,87 - 0,89 (m, 18 H) 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,22 - 1,32 (m, 1 H) 1,37 - 1,48 (m, 2 H) 1,52-1,62 (m, 2 H) 1,71 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 2,52 - 2,60 (m, 1 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,48 (m, $J=5,5$ Hz, 1 H) 3,54 - 3,62 (m, 2 H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 3,76-3,87 (m, 3 H) 3,94 - 4,00 (m, 4 H) 4,26 - 4,34 (m, 1 H) 4,43 (c, $J=6,6$ Hz, 1 H) 4,63 - 4,72 (m, 1 H) 4,77 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H) 4,85 (s, 1 H) 4,89 - 4,96 (m, 1 H) 5,17 (dq, $J=10,5, 1,3$ Hz, 1 H) 5,27 (dq, $J=17,2, 1,6$ Hz, 1 H) 5,65 - 5,82 (m, 2 H) 5,84 - 5,98 (m, 1 H) 7,61 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H).

(1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol



5

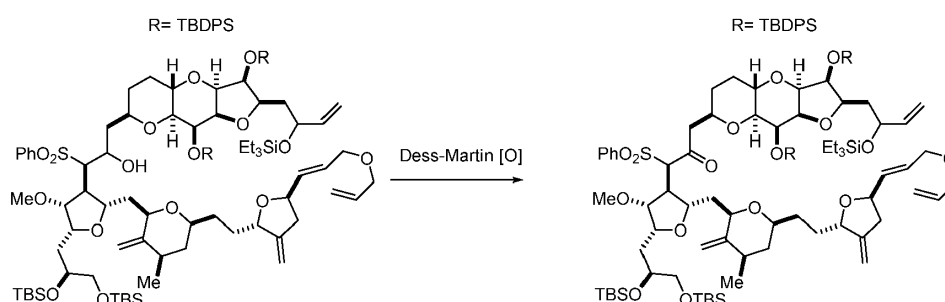
Se disolvió 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetaldehído (76 mg, 0,083 mmol) en THF (0,760 ml, 9,275 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 0,108 ml, 0,174 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y a continuación se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (147 mg, 0,165 mmol) en n-hexano (1,52 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (3,0 ml), agua (1,0 ml) y MTBE (8,0 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaba 152 mg del producto buscado.

10

15

(1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ona

20

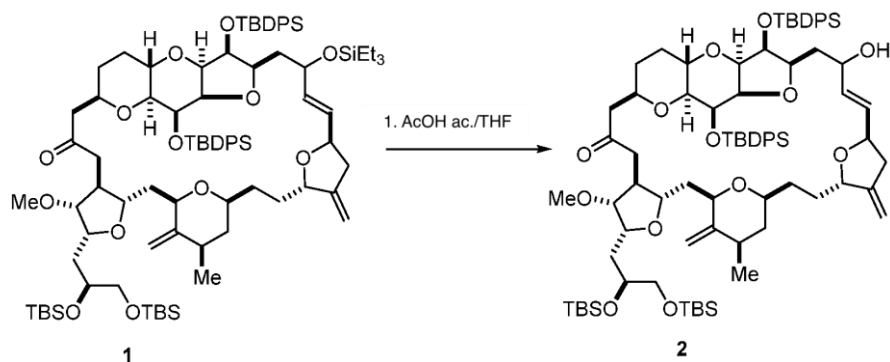


Se disolvió (1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol (152 mg, 0,084 mmol) en diclorometano (3,04 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico (35,3 mg, 0,42 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (89 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MTBE (7,600 ml), agua (1,52 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (3,04 ml) y tiosulfato sódico (133 mg, 0,84 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (3,0 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración, la concentración y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 12 - 25% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 77 mg del producto buscado.

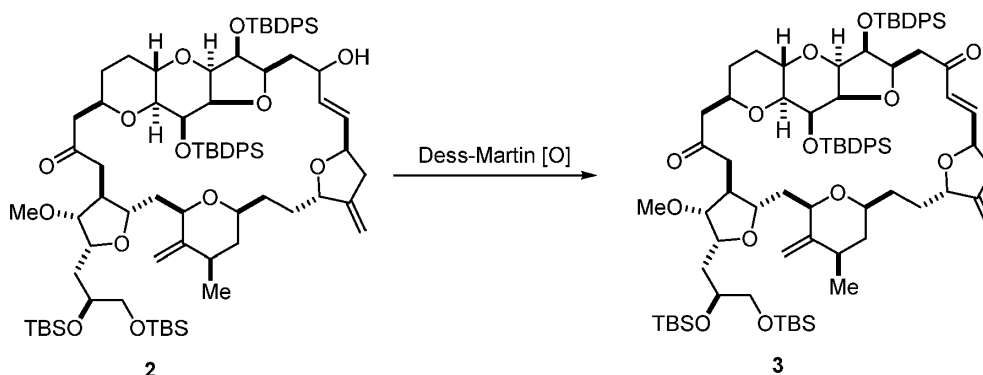
25

30

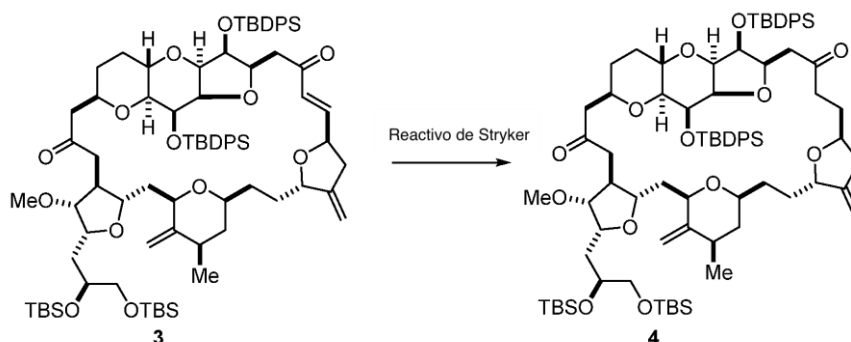
H(mayoritario)) 2,97 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H(minoritario)) 3,29 - 3,35 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H(mayoritario)) 3,42 (s, 3 H(minoritario)) 3,42-3,85 (m, 10H), 3,96 - 4,15 (m, 3 H) 4,34 (m, 2 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H) 4,54-4,70 (m, 1H) 4,78 - 4,82 (m, 1 H) 4,85 (s a., 1 H) 4,90 - 4,92 (m, 1 H) 4,96 - 5,01 (m, 1 H) 5,51 (dd, $J=15,2$, 7,0 Hz, 1 H(minoritario)) 5,81 (ddd, $J=15,4$, 7,6, 1,3 Hz, 1 H(mayoritario)) 6,32 (dd, $J=15,2$, 3,5 Hz, 1 H(mayoritario)) 6,59 (dd, $J=15,4$, 8,9 Hz, 1 H(minoritario)) 7,28 - 7,45 (m, 12 H) 7,52 - 7,78 (m, 8 H)



El compuesto 1 (4,6 mg, 2,9 μ mol) se disolvió en THF (1,1 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron ácido acético (0,5 ml) y agua (0,3 ml) a la solución. Después de agitarse durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente para dar 4,0 mg del compuesto 2. ^1H RMN (isómero principal, 400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0,02 - 0,09 (m, 12 H) 0,88 (s, 9 H) 0,89 (s, 9 H) 1,03 (s, 9 H) 1,05 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 1,07 (s, 9 H) 1,25 - 2,81 (m, 24 H) 2,95 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H) 3,33 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 3,44 - 3,53 (m, 2 H) 3,53 - 3,61 (m, 2 H) 3,66 - 3,85 (m, 8 H) 4,08 (dd, $J=8,6$, 3,7 Hz, 1 H) 4,29 - 4,40 (m, 2 H) 4,42 - 4,48 (m, 1 H) 4,60 - 4,69 (m, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 4,86 (s a., 1 H) 4,90 (s, 1 H) 4,99 (s a., 1 H) 5,79 (ddd, $J=15,7$, 7,9, 1,6 Hz, 1 H) 6,54 (dd, $J=15,4$, 3,7 Hz, 1 H) 7,28 - 7,45 (m, 12 H) 7,52 - 7,76 (m, 8 H)

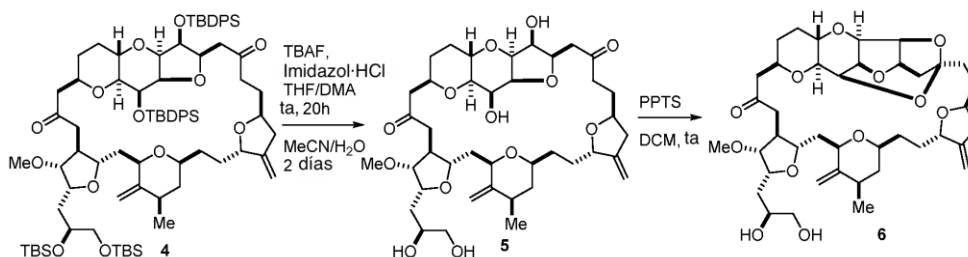


El compuesto 2 (4,0 mg, 2,751 μ mol) se disolvió en diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico (1,4 mg, 0,017 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (3,5 mg, 8,3 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MTBE (3,0 ml), agua (1,0 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (8%) (1,0 ml) y tiosulfato sódico (2,174 mg, 0,014 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 30 min. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso al 30% (0,5 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración seguida por concentración a vacío proporcionaban 3,3 mg de compuesto 3.



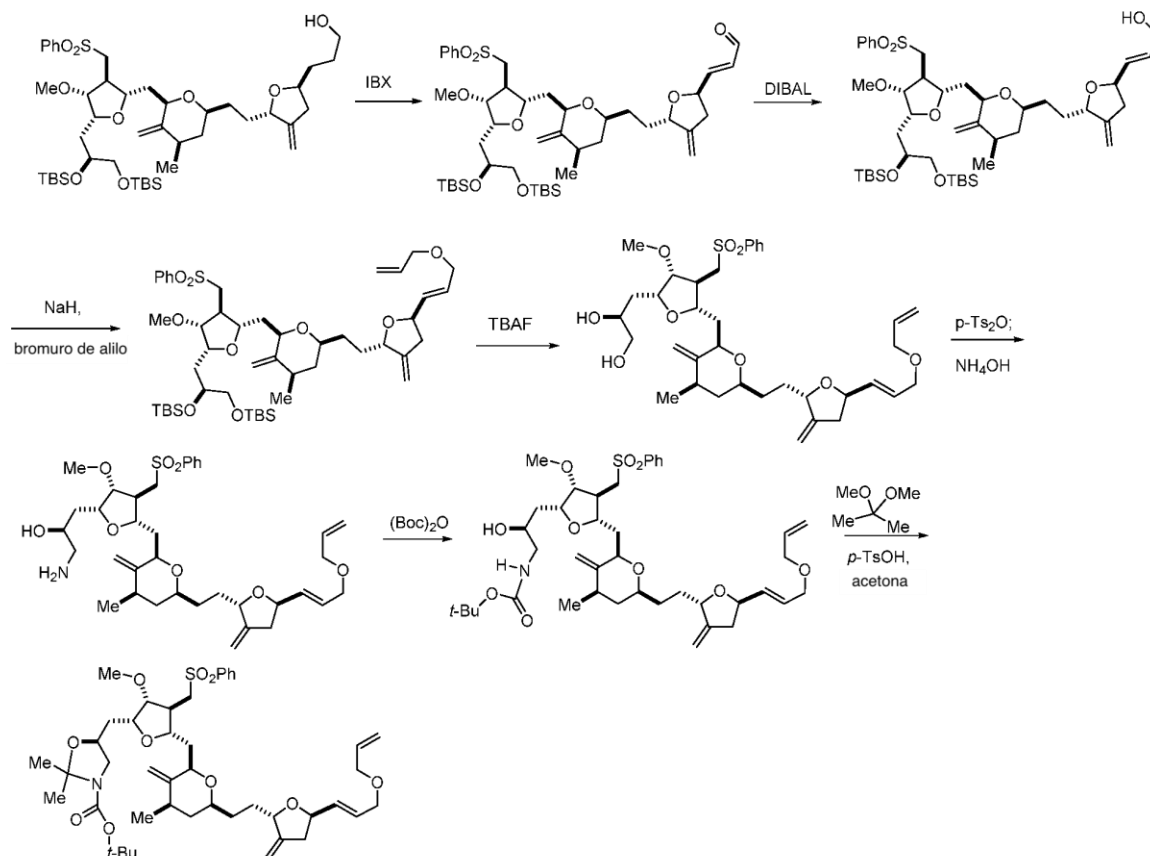
El compuesto **3** (3,3 mg, 2,3 μmol) se disolvió en tolueno desoxigenado (0,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió agua desoxigenada (purgada con nitrógeno durante 40 min) (2 μl , 0,11 mmol) seguida por reactivo de Stryker (4,5 mg, 2,3 μmol). Después de 1 h, se añadió reactivo de Stryker adicional (~2 mg). Después de agitarse durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se trató con aire. Se formaba un precipitado. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 10 - 20% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 2,5 mg del compuesto **4**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,03 - 0,10 (m, 12 H) 0,88 (s, 9 H) 0,90 (s, 9 H) 1,00 (s, 9 H) 1,05 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 1,08 (s, 9 H) 1,20 - 2,20 (m, 21 H) 2,25 - 2,35 (m, 1 H) 2,46 - 2,81 (m, 6H) 2,90-2,99 (m, 1 H) 3,05 (t, $J=11,7$ Hz, 1 H) 3,09 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H) 3,32 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 3,48 (dd, $J=4,5, 3,7$ Hz, 1 H) 3,51 (dd, $J=10,5, 5,0$ Hz, 1 H) 3,58 (dd, $J=10,4, 5,7$ Hz, 1 H) 3,69 - 3,92 (m, 7 H) 4,05 (dd, $J=8,8, 3,2$ Hz, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 4,37 - 4,44 (m, 1 H) 4,78 (s, 1 H) 4,86 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 4,90 (s, 1 H) 4,98 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,46 (m, 12 H) 7,58 - 7,69 (m, 8 H)

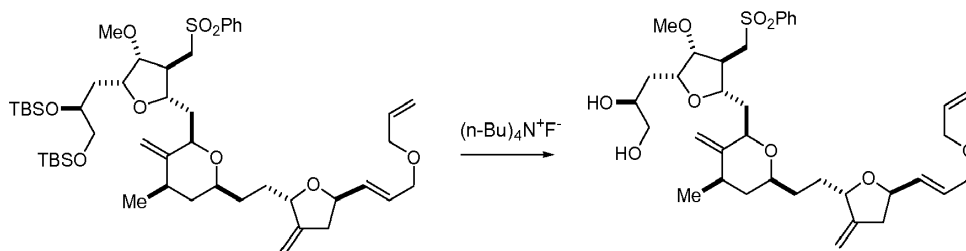


Se añadieron THF (230 μl) y *N,N*-dimetilacetamida (88 μl) a temperatura ambiente al compuesto **4** (2,5 mg, 1,719 μmol) en un vial. Se añadió una mezcla de TBAF (34 μl , 0,034 mmol) e hidrocloreuro de imidazol (1,8 mg, 0,017 mmol) y la mezcla resultante se agitó a lo largo de 20 h a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de acetonitrilo (60 μl) y agua (20 μl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron NaCl acuoso al 30% (0,13 ml) y tolueno (0,7 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de THF (1,4 ml) y tolueno (1,4 ml). La capa orgánica combinada se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en diclorometano (0,2 ml) a temperatura ambiente y se añadió PPTS (0,80 mg, 3,2 μmol). Después de 1 h y después de 4 h, se añadió PPTS adicional (0,4 mg y 3 mg, respectivamente). Una vez que se consumía toda la materia prima, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano/acetato de etilo (1/1), acetato de etilo y MTBE/MeCN (1/1) como eluyente para dar 1,6 mg del compuesto **6**. La estructura se confirmó mediante la comparación del espectro de ^1H NMR con el espectro presentado.

^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,01 - 1,10 (m, 2 H) 1,14 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,30 - 1,64 (m, 7 H) 1,70 - 2,54 (m, 17 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 2,87 - 2,94 (m, 1 H) 2,96 - 2,98 (m, 1 H) 3,38 - 3,41 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,50 (dd, $J=11,4, 6,2$ Hz, 1 H) 3,54 (dd, $J=11,0,4,4$ Hz, 1 H) 3,69 - 3,80 (m, 2 H) 3,84 - 3,94 (m, 3 H) 4,01 (t, $J=10,6$ Hz, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 2 H) 4,21 (dd, $J=6,4, 4,6$ Hz, 1 H) 4,27 - 4,39 (m, 2 H) 4,51 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H) 4,64 (t, $J=4,4$ Hz, 1 H) 4,74 (t, $J=4,6$ Hz, 1 H) 4,86 (s a., 1 H) 4,92 (s, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 5,17 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)



(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol



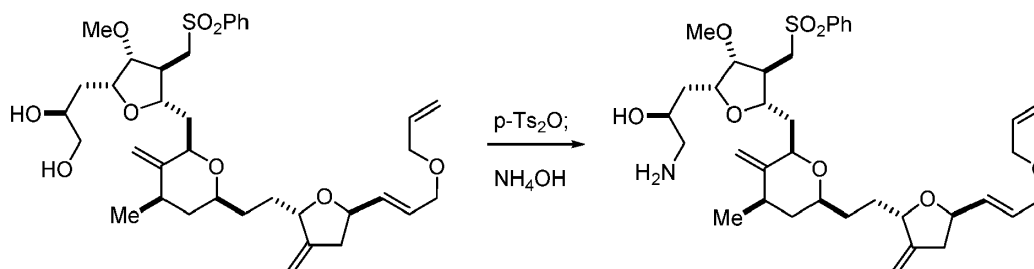
5

Se añadió solución en THF 1 M de TBAF (12,8 ml, 12,8 mmol) a una solución agitada de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (3,8 g, 4,27 mmol) en THF (50 ml) a 5°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de envejecer durante 16 h a esta temperatura, la reacción se desactivó mediante la adición de cloruro amónico acuoso (10 ml). Después de la dilución con acetato de etilo (30 ml), las fases se separaron. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente bajo presión reducida y la cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice del residuo con heptanos-acetato de etilo (2:1 a 1:2) como eluyente proporcionaban 2,3 g (81%) de producto deseado como un aceite.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 - 1,41 (m, 2 H) 1,47 - 1,54 (m, 4 H) 1,67 - 1,77 (m, 3 H) 1,86 - 1,96 (m, 3 H) 2,10 - 2,17 (m, 2 H) 2,28 - 2,33 (m, 1 H) 2,51 - 2,55 (m, 1 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 2,99 - 3,08 (m, 2 H) 3,29 - 3,34 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,39 - 3,59 (m, 4 H) 3,73 - 3,78 (m, 1 H) 3,84 - 3,90 (m, 3 H) 3,90 - 3,92 (m, 4 H) 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,37 - 4,39 (m, 1 H) 4,63 - 4,64 (m, 1 H) 4,73 (s a, 1 H), 4,78 (s a, 1 H) 4,86 (m, 1 H) 5,10 - 5,13 (m, 1 H) 5,19 - 5,23 (m, 1 H) 5,66 - 5,73 (m, 1H) 5,81 - 5,88 (m, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,86 - 7,90 (m, 2 H).

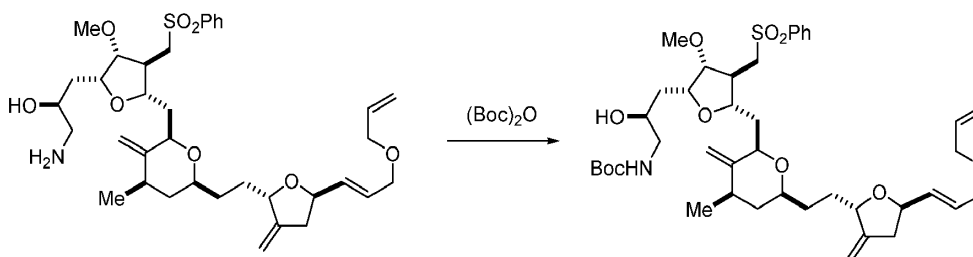
20

(S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)-3-aminopropan-2-ol



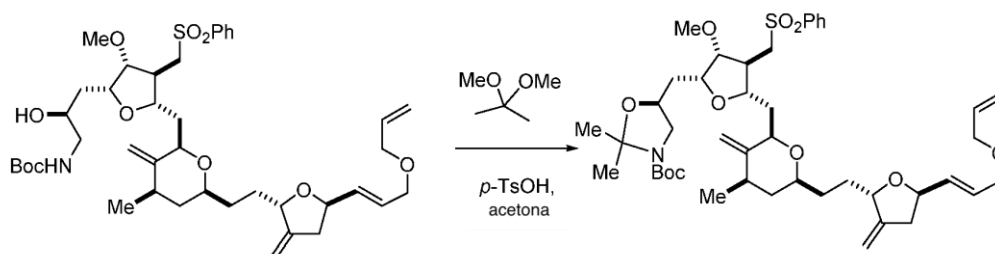
- 5 Se añadieron 2,4,6-colidina (0,84 ml, 6,35 mmol) y piridina (7 μ l, 0,08 mmol) a una solución agitada de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilen-tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (1,05 g, 1,59 mmol) en cloruro de metileno (30 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta -10°C y se añadió Ts₂O (1,1 g, 1,75 mmol) en dos porciones. La reacción se agitó durante 3 h a una temperatura entre -10 y -5°C y a 0°C durante 2 h. A
10 continuación, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadieron isopropanol (75 ml) e hidróxido amónico (85 ml). Después de envejecer 16 h a temperatura ambiente, se añadió hidróxido amónico adicional (20 ml) y la agitación se continuó durante 6 h a una temperatura entre 26 y 30°C. Después de la retirada de los disolventes orgánicos bajo presión reducida, el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente y la cromatografía en gel de sílice del residuo con hexanos/acetato de etilo (2:1 a acetato de etilo puro) como eluyente proporcionaban el producto deseado como una espuma. Puesto que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de 2,4,6-colidina, se purificó adicionalmente mediante la precipitación del producto de ciclohexano o n-heptano (740 mg, 70,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 - 1,11 (m, 3 H) 1,22 - 1,37 (m, 2 H) 1,46 - 1,50 (m, 2 H) 1,78 - 1,84 (m, 3 H) 2,04 - 2,19 (m, 3 H) 2,26 - 2,37 (m, 2 H) 2,50 - 2,59 (m, 2 H) 2,63 - 2,90 (m, 2 H) 2,92 - 3,04 (m, 2 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,36 - 3,39 (m, 2 H) 3,44 - 3,49 (m, 1 H) 3,54-3,56 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 1 H) 3,78 - 3,94 (m, 4 H) 4,03 - 4,06 (m, 1 H) 4,07 - 4,19 (m, 1 H) 4,36 - 4,38 (m, 1 H) 4,58 - 4,86 (m, 4 H) 5,08 - 5,16 (m, 2 H) 5,63 - 5,68 (m, 2 H) 5,66 - 5,83 (m, 1H) 7,48 - 7,62 (m, 3 H) 7,84 - 7,89 (m, 2 H).

((S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo



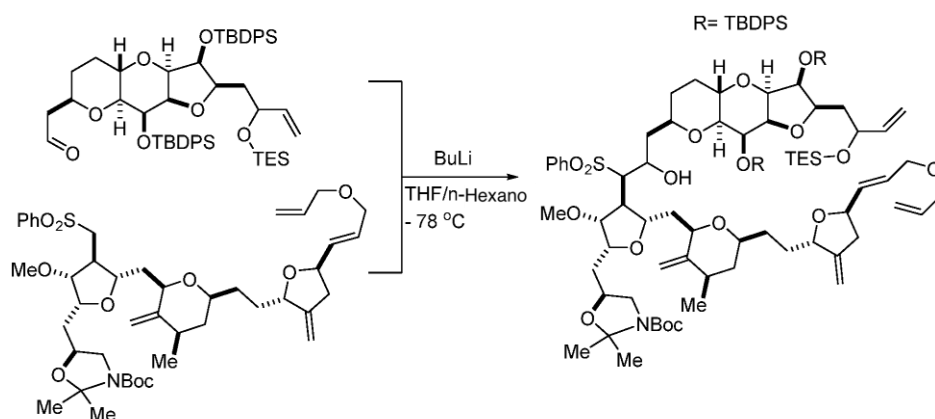
- Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (290 mg, 1,34 mmol) a temperatura ambiente a una solución agitada de (S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilen-tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)-3-aminopropan-2-ol (0,7 g, 1,06 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). La mezcla se envejeció durante 14 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una ventilación para la liberación de CO₂. Después de desactivar con cloruro amónico saturado acuoso (15 ml), las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron hasta sequedad. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos-acetato de etilo (3:1 a 1:1) para dar el producto como un aceite (0,6 g, 74%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 - 1,25 (m, 7 H) 1,30 - 1,42 (m, 2 H) 1,37 (s a, 9 H) 1,43 - 1,56 (m, 3 H) 1,67 - 1,72 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,27 - 2,33 (m, 1 H) 2,40 - 2,50 (m, 1 H) 2,51 - 2,59 (m, 1 H) 2,61 - 2,65 (m, 1 H) 3,00 - 3,10 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,51 - 3,53 (m, 1 H) 3,65 - 3,74 (m, 1 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 3,90 - 3,91 (m, 3 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 4,36 - 4,38 (m, 1 H) 4,62 (d, J = 1,9 Hz 1 H) 4,72 (s a, 1 H) 4,77 (s a, 1 H) 4,85 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 4,93 (s a, 1 H) 5,12 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1 H) 5,18 - 5,23 (m, 1 H) 5,65 - 5,72 (m, 2 H) 5,80 - 5,87 (m, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,845 - 7,89 (m, 2 H).

5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de (S)-terc-butilo



- 5 Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (1,0 ml, 8,16 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (15 mg, 0,08 mmol) a una solución agitada de ((S)-3-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilen-tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (0,50 g, 0,66 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después de añadir bicarbonato sódico (200 mg), la reacción se agitó durante 10 min adicionales. Después de la dilución con acetato de etilo (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), la mezcla resultante se separó en fases. La capa orgánica se reextrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron hasta sequedad. El producto en bruto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 2:1 de heptanos/acetato de etilo como eluyente para dar 400 mg del producto deseado como un aceite (76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 - 1,29 (m, 4 H) 1,3 - 1,5 (m, 4 H), 1,40 (s a 9H) 1,49 (s, 6 H) 1,66 - 1,69 (m, 1 H) 1,78 - 1,83 (m, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 3 H) 2,27 - 2,32 (m, 1 H) 2,51 - 2,59 (m, 1 H) 2,61 - 2,64 (m, 1 H) 2,97 - 3,08 (m, 3 H) 3,20 - 3,33 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 3 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 4,07 - 4,11 (m, 1 H) 4,20 - 4,25 (m, 1 H) 4,34 - 4,37 (m, 1 H) 4,65 (d, d = 2,0 Hz, 1 H) 4,71 (s a, 1 H) 4,78 (s a, 1 H) 4,84 (d J = 2,0 Hz, 1 H) 5,10 - 5,23 (m, 2 H) 5,61 - 5,72 (m, 2 H) 5,80 - 5,87 (m, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,89 - 7,90 (m, 2 H).

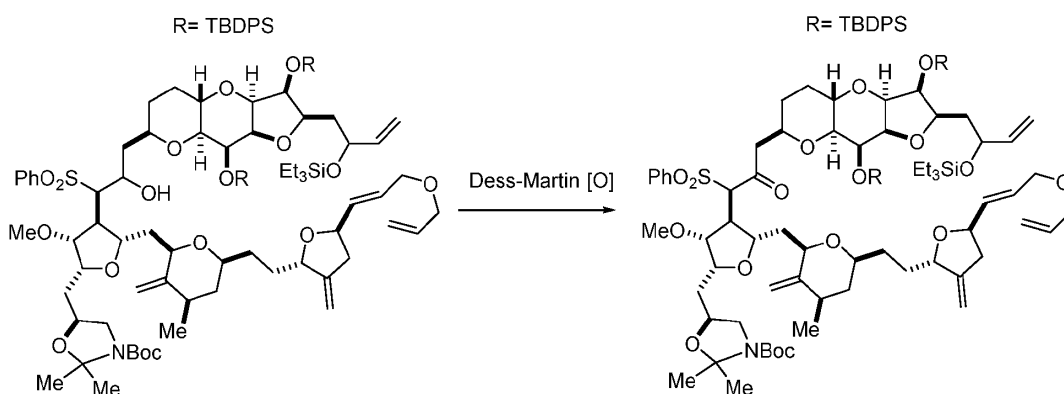
1-(((5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-7-il)-2-hidroxi-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



- 25 Se disolvió 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-7-il)acetaldehído (100 mg, 0,109 mmol) en THF (1,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 0,109 ml, 0,174 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y a continuación se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 1-((S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,128 g, 0,163 mmol) en n-heptano (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (4,0 ml), agua (1,3 ml) y MTBE (10,5 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso al 30% (2,6 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice

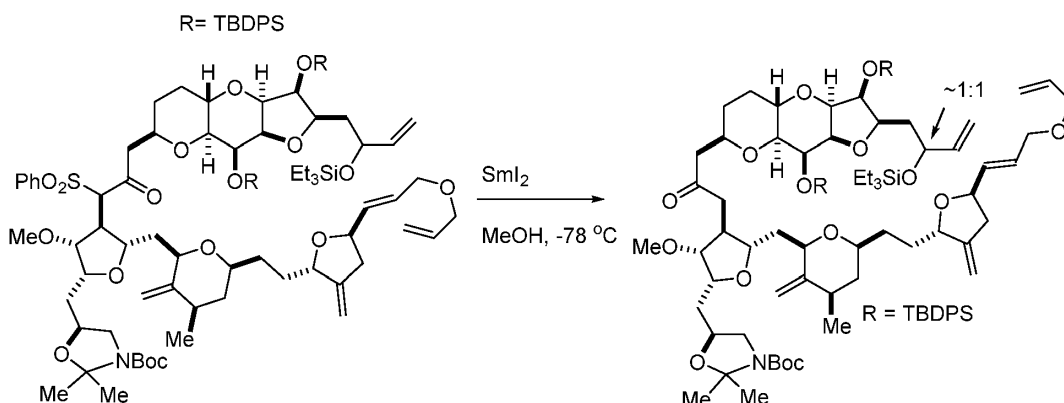
usando un gradiente de 20 - 66% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 142 mg del producto buscado.

5 **5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de (5S)-terc-butilo**



10 Se disolvió 5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-hidroxi-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de (5S)-terc-butilo (0,142 g, 0,083 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico (35 mg, 0,41 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (105 mg, 0,248 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MTBE (14,2 ml), agua (7,1 ml) y tiosulfato sódico (131 mg, 0,83 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante h, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (2,84 ml), NaCl acuoso al 30% (2,8 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración, la concentración y la filtración a través de un bloque de gel de sílice, que a continuación se enjuagó con acetato de etilo al 33% en n-heptano, proporcionaban 120 mg del producto buscado como una película incolora.

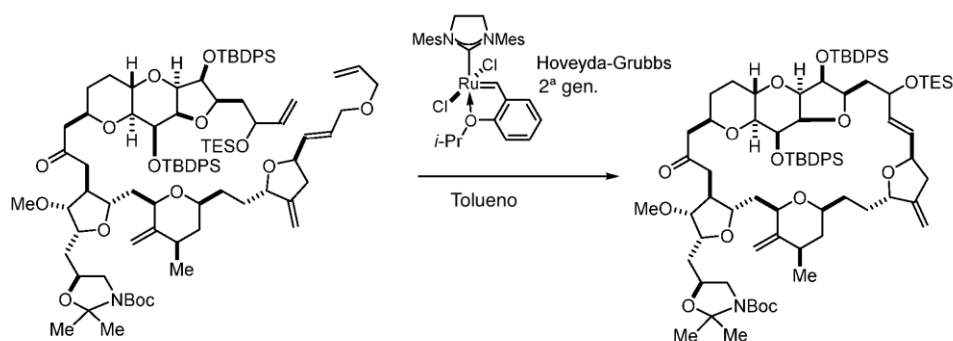
20 **5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxopropil)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de (5S)-terc-butilo**



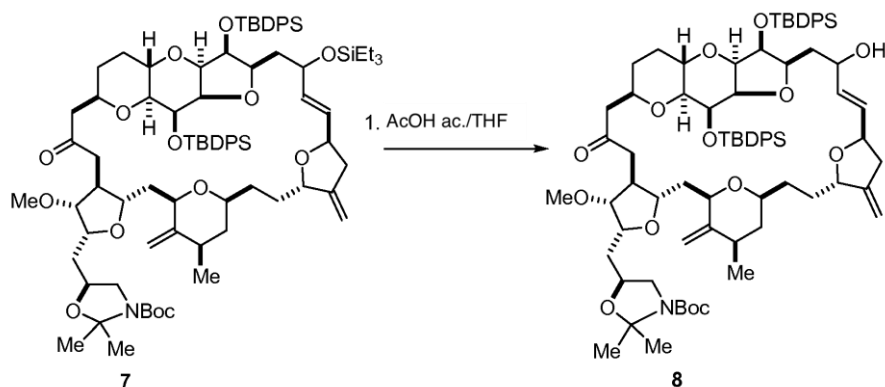
25 Se disolvió 5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de (5S)-terc-butilo (0,120 g, 0,07 mmol) en THF (1,9 ml) y MeOH (1,2 ml). La solución resultante se enfrió hasta -78°C y se trató con diyoduro de samario 0,1 M (2,1 ml, 0,21 mmol) durante 30 min. Se añadió diyoduro de samario 0,1 M adicional (2,1 ml, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78°C. La reacción se desactivó con solución saturada de sal de Rochelle (8 ml). Se añadieron agua (4 ml) y MTBE (7,2 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura

30

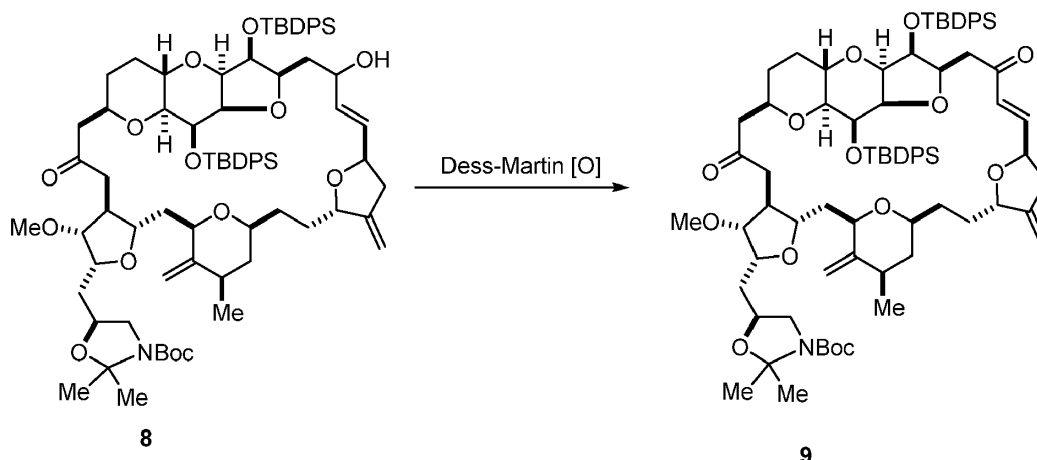
ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (7,2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (2,4 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración, la concentración y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 74 mg del producto buscado como una espuma blanca. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 1:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,45 - 0,65 (m, 6 H) 0,82 - 1,00 (m, 9 H) 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5 H) 1,04 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5 H) 1,06 - 1,17 (m, 18 H) 1,27 - 1,82 (m, 14 H) 1,47 (s a., 12 H) 1,85 - 2,47 (m, 10 H) 2,67 - 2,77 (m, 1 H) 2,95 - 3,07 (m, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 3,23 (s a., 1 H) 3,29 (s, 1,5 H) 3,31 (s, 1,5 H) 3,36 - 3,82 (m, 10 H) 3,87 (t, *J*=6,3 Hz, 0,5 H) 3,96 (d, *J*=5,5 Hz, 4 H) 3,99 - 4,25 (m, 5 H) 4,33 (dd, *J*=6,3, 3,1 Hz, 1 H) 4,41 (s a., 1 H) 4,44 - 4,52 (m, 1 H) 4,73 - 4,82 (m, 2 H) 4,83 (s, 1 H) 4,91 - 5,15 (m, 2 H) 4,97 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 5,16 (s a., 0,5 H) 5,18 (s, 0,5 H) 5,24 (d, *J*=1,6 Hz, 0,5 H) 5,28 (d, *J*=1,6 Hz, 0,5 H) 5,61 - 5,81 (m, 3 H) 5,84 - 5,97 (m, 1 H) 7,27 - 7,43 (m, 12 H) 7,62 - 7,81 (m, 8 H)



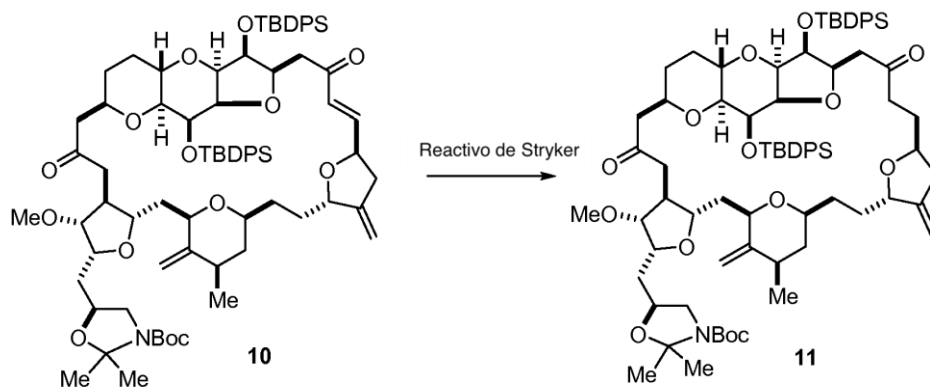
Se añadió una solución de 5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxopropil)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de (5S)-terc-butilo (74 mg, 0,47 mmol) en tolueno (10 ml) a una solución de catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (11,8 mg, 0,019 mmol) en tolueno (50 ml) a 70°C a lo largo de 4 h. Después de agitar a 80°C durante 10 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice del residuo usando un gradiente de 10 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaba 35 mg del producto buscado. ¹H NMR (mezcla diastereoisómera 1,4:1, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,45 - 0,66 (m, 6 H) 0,83 - 0,96 (m, 9 H) 0,99 - 1,16 (m, 21 H) 1,27 - 3,03 (m, 31 H) 1,47 (s a., 9 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,28 - 3,91 (m, 12 H) 3,35 (s, 3 H(mayoritario)) 3,40 (s, 3 H(minoritario)) 3,99 - 4,09 (m, 1 H) 4,11 - 4,17 (m, 1 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 4,56 - 4,70 (m, 1 H) 4,77 - 4,82 (m, 1 H) 4,85 (s a., 1 H) 4,89 - 4,93 (m, 1 H) 4,97 - 5,01 (m, 1 H) 5,51 (dd, *J*=15,4, 7,6 Hz, 1 H(minoritario)) 5,81 (ddd, *J*=15,4, 7,8, 1,4 Hz, 1 H(mayoritario)) 6,33 (d, *J*=15,6 Hz, 1 H(mayoritario)) 6,58 (dd, *J*=15,4, 9,2 Hz, 1 H(minoritario)) 7,27 - 7,45 (m, 12 H) 7,58 - 7,79 (m, 8 H)



El compuesto **7** (35 mg, 24 μmol) se disolvió en THF (3,9 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron ácido acético (1,8 ml) y agua (1,1 ml) a la solución. Después de agitarse durante 3,5 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente para dar 32 mg de compuesto **8**.



El compuesto **8** (32 mg, 23 μ mol) se disolvió en diclorometano (1,9 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico (11,8 mg, 0,141 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (30 mg, 0,070 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron MTBE (10 ml), agua (5 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (2,0 ml) y tiosulfato sódico (56 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 30 min. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso al 30% (2 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración a vacío y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 17 mg del compuesto **9** como una película incolora. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,04 - 1,10 (m, 12 H) 1,26 (s a., 3 H) 1,29-1,84 (m, 8 H) 1,47 (s a., 9H) 1,55 (s, 3 H) 1,90-1,98 (m, 2 H) 2,03 - 2,11 (m, 3 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 2,46 - 2,56 (m, 3 H) 2,61 (dd, *J*=16,0, 7,4 Hz, 2 H) 2,74-2,83 (dd, *J*=16,2, 5,7 Hz, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 3,25 - 3,33 (m, 1 H) 3,37 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H) 3,38 (s, 3 H) 3,44 - 3,52 (m, 1 H) 3,63 - 3,93 (m, 8 H) 4,06 (dd, *J*=8,4, 3,7 Hz, 1 H) 4,12 - 4,21 (m, 1 H) 4,35 (t, *J*=6,4 Hz, 1 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 4,70 (c, *J*=6,8 Hz, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 4,87 - 4,95 (m, 2 H) 5,03 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 6,58 (dd, *J*=16,0, 7,8 Hz, 1 H) 6,79 (dd, *J*=16,0, 5,5 Hz, 1 H) 7,28 - 7,44 (m, 12 H) 7,56 - 7,70 (m, 8 H)

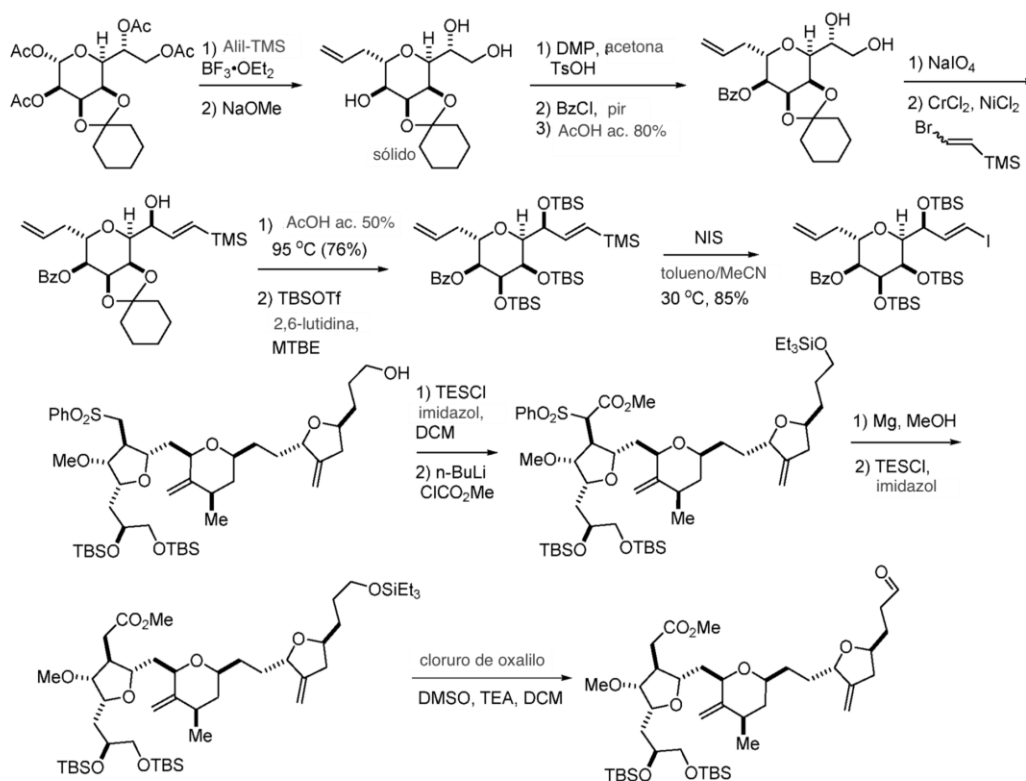


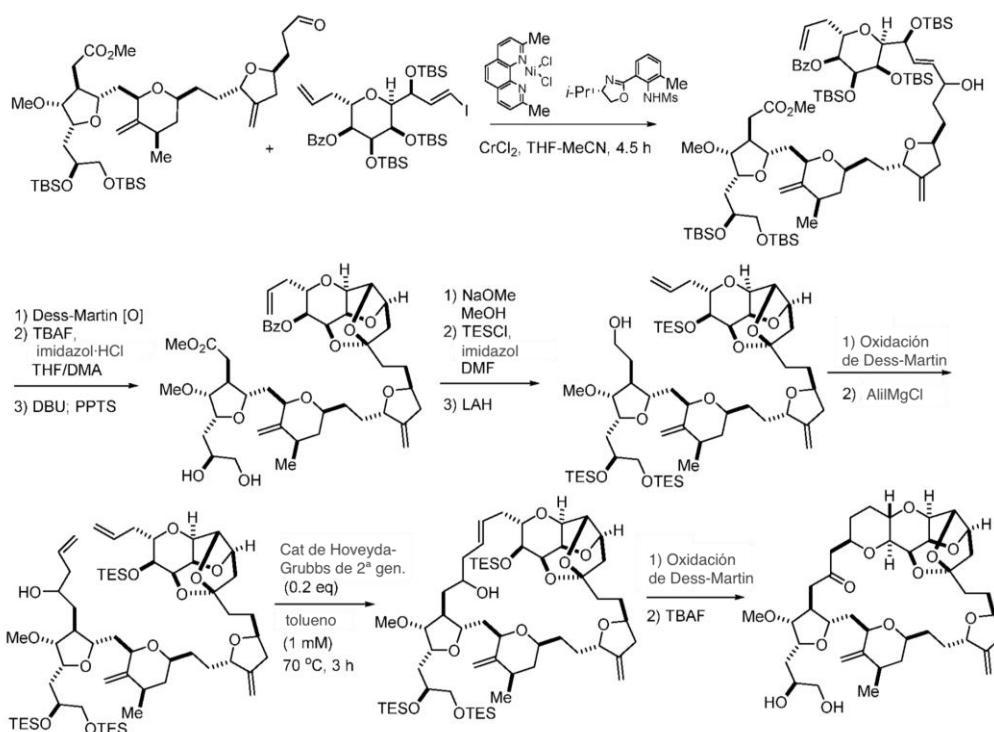
El compuesto **10** (17 mg, 0,012 mmol) se disolvió en tolueno desoxigenado (2,6 ml) a temperatura ambiente. Se añadió agua desoxigenada (purgada con nitrógeno durante 40 min) (10 μ l, 0,57 mmol) seguido por reactivo de Stryker (24,5 mg, 12 μ mol). Después de 1 h, se añadió reactivo de Stryker adicional (~20 mg). Después de agitarse durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se trató con aire. Se formaba un precipitado. La purificación mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 10 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaba 14,7 mg del compuesto **11** como una película incolora. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (s, 9 H) 1,06 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H) 1,08 (s, 9 H) 1,23 - 1,33 (m, 6 H) 1,47 (s a, 12H) 1,50 - 2,00 (m, 11 H) 2,06 -2,23 (m, 4 H) 2,26 - 2,34 (m, 1 H) 2,46 - 2,54 (m, 1 H) 2,54 - 2,82 (m, 5 H) 2,89 - 3,00 (m, 1 H) 3,03 - 3,12 (m, 2 H) 3,13 - 3,20 (m, 1 H) 3,36 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,47 - 3,51 (m,1 H) 3,63 - 3,85 (m, 7 H) 3,92 (ddd, *J*=10,9, 7,4, 3,5 Hz, 1 H) 4,05 (dd, *J*=8,8, 3,3 Hz, 1 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,31 - 4,42 (m, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 4,85 (s, 1 H) 4,90 (s, 1 H) 4,98 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 7,26-7,48 (m, 12 H) 7,57 - 7,71 (m, 8 H)

Se añadieron 2,6-lutidina (4,9 μ l, 0,042 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (5,9 μ l, 0,033 mmol) a una solución del compuesto **14** (3,2 mg, 3,9 μ mol) en diclorometano (0,5 ml) a 0°C y la solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h y 3 h, se añadieron cada vez 2,6-lutidina (5 μ l) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (6 μ l) adicionales. Después de 1,5 h de agitación adicionales, la reacción se desactivó con agua (3 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano (5 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y se añadió carbonato potásico (1 mg, 7 μ mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo, DCM/metanol (9/1) y DCM/metanol/NH₄OH (9/1/0,1) como eluyente para dar 1,6 mg del compuesto **15**. La estructura se confirmó mediante la comparación del espectro de ¹H NMR con el espectro presentado.

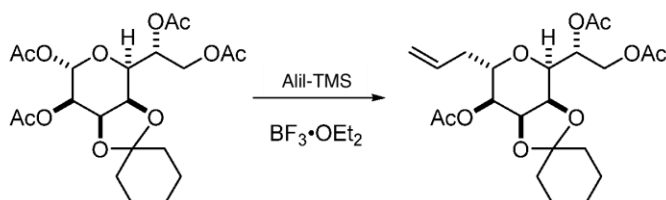
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,97 - 1,07 (m, 1 H) 1,11 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H) 1,30 - 1,62 (m, 6 H) 1,67 - 2,26 (m, 13 H) 2,27 - 2,42 (m, 3 H) 2,42 - 2,51 (m, 2 H) 2,62 - 2,78 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 3 H) 3,04 (dd, $J=12,7, 3,3$ Hz, 1 H) 3,37 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,74 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H) 3,82 - 4,02 (m, 5 H) 4,08 - 4,14 (m, 2 H) 4,18 (dd, $J=4,7, 6,6$ Hz, 1 H) 4,26 - 4,35 (m, 2 H) 4,48 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H) 4,62 (t, $J=4,3$ Hz, 1 H) 4,71 (t, $J=4,3$ Hz, 1 H) 4,82 - 4,84 (m, 1 H) 4,86 - 4,87 (m, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 5,14 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H)

Ejemplo 4: Preparación de un Compuesto de Fórmula (ID) a través de Macrociclación C.3-C.4



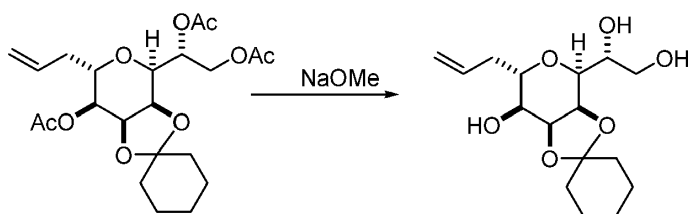


Diacetato de (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aR)-7-acetoxi-6-aliltetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexano]-4-il)etano-1,2-diilo



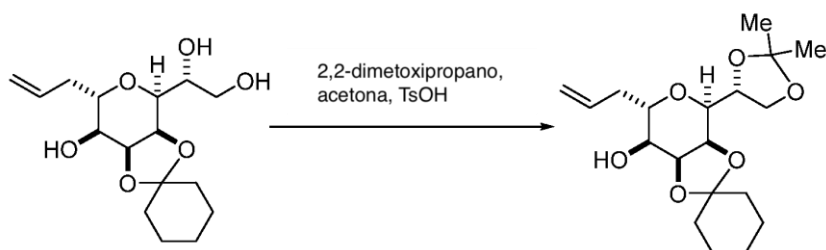
- 5 Se añadió aliltrimetilsilano (10,40 ml, 65,44 mmol) a una solución de diacetato de (3aR,4S,6S,7R,7aR)-4-((R)-1,2-diacetoxietil)tetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]pirano-2,1'-ciclohexano]-6,7-diilo (10 g, 21,812 mmol) en acetonitrilo (70,0 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió BF₃·OEt₂ (5,53 ml, 43,6 mmol), mientras que la temperatura interna se mantenía por debajo de 10°C. Después de agitarse durante 6 h a una temperatura entre 0 y 10°C, la mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con tolueno (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (200 ml) y se concentraron a vacío para dar 11 g del producto buscado como un sólido blanco.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 - 1,85 (m, 10 H) 2,07 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,21 - 2,33 (m, 2 H) 3,74 (dd, *J*=7,6, 1,8 Hz, 1 H) 4,11 (ddd, *J*=9,7, 6,6, 5,1 Hz, 1 H) 4,25 (dd, *J*=12,6, 4,4 Hz, 1 H) 4,32 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1 H) 4,46 (dd, *J*=12,6, 2,6 Hz, 1 H) 4,59 (dd, *J*=7,9, 2,6 Hz, 1 H) 4,92 (dd, *J*=9,7, 2,6 Hz, 1 H) 5,07 (t, *J*=1,2 Hz, 1 H) 5,09 - 5,16 (m, 1 H) 5,22 (ddd, *J*=7,5, 4,8, 2,6 Hz, 1 H) 5,69 - 5,90 (m, 1 H).

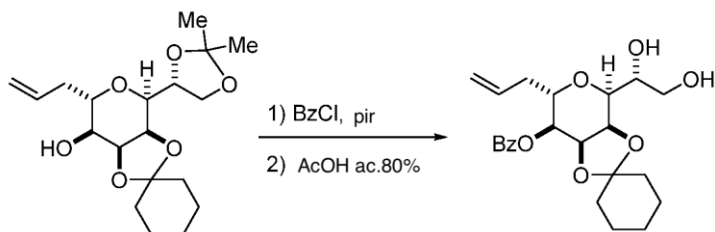
(R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-aliil-7-hidroxitetrahydro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-4-il)etano-1,2-diol

5 Se añadió solución de metóxido sódico en MeOH (25% en peso, 7,45 ml, 32,6 mmol) a temperatura ambiente a una solución de diacetato de (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aR)-7-acetoxi-6-aliiltetrahydro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-4-il)etano-1,2-diilo (11,0 g, 21,7 mmol) en metanol (12 ml) y MTBE (57 ml). Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10-15°C. Se añadió ácido acético (2,0 ml, 35 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (38,3 ml) y la mezcla resultante se extrajo cuatro veces con EtOAc (191 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (19 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración, la concentración a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 6,75 g del producto buscado como un sólido amarillo.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,33 - 1,80 (m, 10 H) 2,29 - 2,39 (m, 1 H) 2,47 - 2,56 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,73 (dd, J=11,7, 4,1 Hz, 1 H) 3,78 (dd, J=12,0, 3,8 Hz, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 2 H) 4,43 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1 H) 4,54 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 5,03 - 5,30 (m, 2 H) 5,78 - 5,99 (m, 1 H).



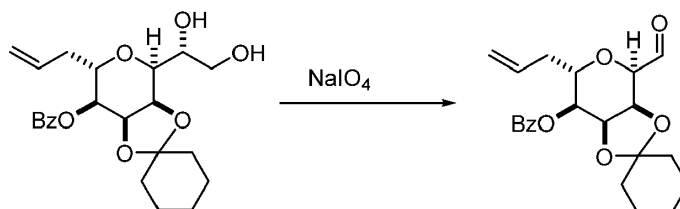
20 Se disolvió (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-aliil-7-hidroxitetrahydro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-4-il)etano-1,2-diolo (1,0 g, 3,18 mmol) en acetona (5,0 ml, 68,1 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (1,369 ml, 11,13 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,061 g, 0,318 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc (12 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración a vacío daban 1,09 g del producto buscado como un sólido blanco.

25 Benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-aliil-4-((R)-1,2-dihidroxietil)tetrahydro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo

30 Se añadieron cloruro de benzoilo (0,714 ml, 6,151 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,019 g, 0,154 mmol) a una solución de (3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-aliil-4-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tetrahydro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo (1,09 g, 3,075 mmol) en piridina (5,45 ml) a temperatura ambiente. Después del consumo completo de la materia prima, se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (15 ml), MTBE (40 ml) y agua (5,0 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1 M (10 ml, 10,00 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (5,0 ml) y NaCl acuoso al 30% (5,0 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo (1,1 g) se disolvió en ácido acético (16

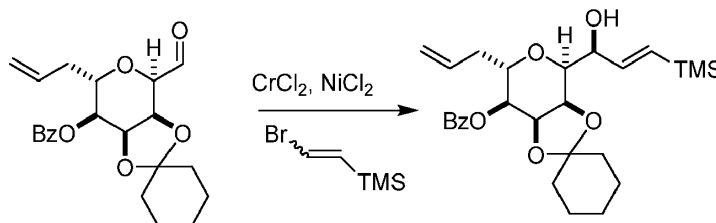
ml) y agua (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación a una temperatura entre 35 y 40°C durante 24 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno. El residuo se purificó mediante purificación en taco de gel de sílice para dar 1,1 g del producto buscado como un sólido amarillo claro.

5 **Benzoato de (3aS,4R,6S,7S,7aR)-6-alil-4-formiltetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo**



10 Se disolvió benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((R)-1,2-dihidroxiethyl)tetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo (1,1 g, 2,629 mmol) en acetato de etilo (11,00 ml) y agua (11,00 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió peryodato sódico (0,843 g, 3,943 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió peryodato sódico adicional (0,2 g). Después de la agitación adicional durante 2,5 h, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (11,00 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (5,50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración a vacío proporcionaban 0,98 g como un sólido espumoso.

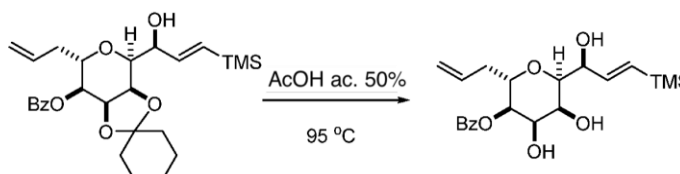
15 **Benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((S,E)-1-hidroxi-3-(trimetilsilil)alil)tetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo**



20 Se añadió (2-bromovinil)trimetilsilano (1,941 ml, 12,68 mmol) a una solución de benzoato de (3aS,4R,6S,7S,7aR)-6-alil-4-formiltetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo (0,98 g) en acetonitrilo (7 ml). La solución resultante se desgasificó durante 0,5 h. Se añadieron a otro reactor cloruro de cromo(II) (3,12 g, 25,36 mmol), cloruro de níquel(II) (0,033 g, 0,254 mmol), DMSO (6,86 ml) y MeCN (6,86 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0-5°C. La solución de aldehído y bromuro de vinilo se añadió a la mezcla de cromo y níquel. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura entre 5 y 15°C y a continuación se trató con metanol (20,42 ml), agua (20,58 ml) y MTBE (24,50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (34,3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl acuoso al 30% (19,60 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración a vacío proporcionaban 0,521 g del producto buscado como un sólido espumoso blanco.

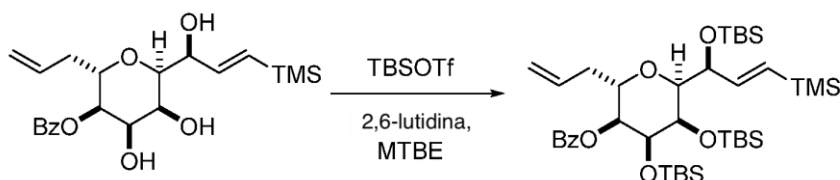
30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,07 (s, 9 H) 1,21 - 1,87 (m, 10 H) 2,24 - 2,33 (m, 1 H) 2,34 - 2,43 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 3,49 (dd, J=6,6, 2,0 Hz, 1 H) 4,28 - 4,37 (m, 2 H) 4,54 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 1 H) 4,72 (dd, J=7,8, 2,7 Hz, 1 H) 5,02 - 5,09 (m, 2 H) 5,13 (dd, J=9,8, 2,7 Hz, 1 H) 5,77 - 5,93 (m, 1 H) 6,07 (dd, J=18,7, 1,6 Hz, 1 H) 6,23 (dd, J=19,1, 4,3 Hz, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,57 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 2 H)

Benzoato de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-alil-4,5-dihidroxi-6-((S,E)-1-hidroxi-3-(trimetilsilil)alil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo



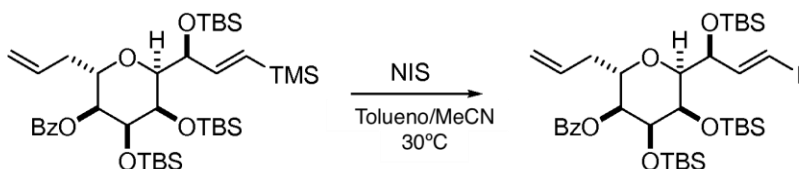
5 Se añadieron ácido acético (7,8 ml) y agua (7,8 ml) a benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((S,E)-1-hidroxi-3-(trimetilsilil)alil)tetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ilo (0,521 g, 1,071 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90-97°C durante 100 min y se concentró a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se purificó mediante un taco de gel de sílice para dar 0,33 g del producto buscado como un sólido espumoso blanco.

Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(trimetilsilil)alil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo



10 Se disolvió benzoato de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-alil-4,5-dihidroxi-6-((S,E)-1-hidroxi-3-(trimetilsilil)alil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo (0,33 g) en MTBE (4,95 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 2,6-dimetilpiridina (0,95 ml, 8,1 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (0,84 ml, 3,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (4,95 ml), MTBE (9,90 ml) y agua (3,30 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. La filtración, la concentración y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 - 10% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 0,619 g del producto buscado como un aceite.

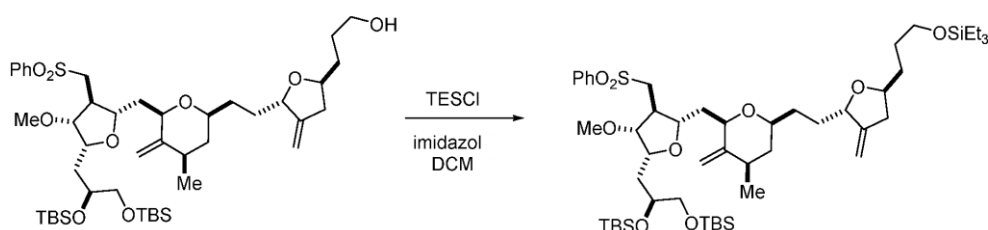
Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo



20 Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(trimetilsilil)alil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo (0,510 g, 0,681 mmol) en tolueno (2,295 ml) y MeCN (4,59 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución cloruro de terc-butildimetilsililo (7,69 mg, 0,051 mmol) y NIS (0,919 g, 4,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28-31°C durante 20 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (24,29 ml), tiosulfato sódico (1,076 g, 6,806 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (5,10 ml) y la mezcla resultante se agitó a lo largo de 2 h a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 30% (7,29 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 - 10% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 467 mg del producto buscado como un aceite amarillo claro.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,04 - 0,27 (m, 18 H) 0,89 (s a., 9 H) 0,90 (s a., 9 H) 0,96 (s, 9 H) 2,22 - 2,53 (m, 2 H) 3,24 - 3,69 (m, 1 H) 3,76 - 4,50 (m, 4 H) 4,95-5,35 (m, 3 H) 5,71 - 5,90 (m, 1 H) 6,36 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 6,50 - 6,73 (m, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,96 - 8,15 (m, 2 H).

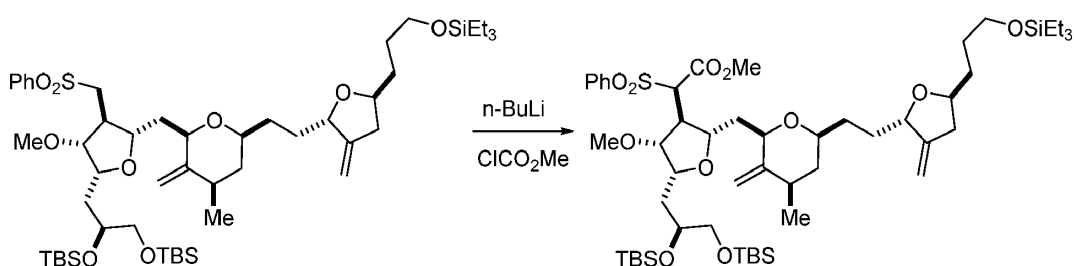
(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(trietilsilil)oxi)propil)tetrahydrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahydrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano



35

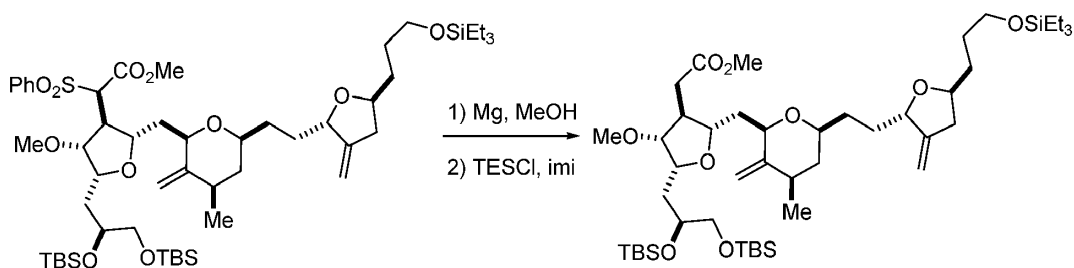
Se disolvió 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol (1,00 g, 1,175 mmol) en diclorometano (7,00 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron imidazol (0,240 g, 3,52 mmol) y clorotrietsilano (0,300 ml, 1,76 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual se añadía un NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (12,00 ml, 64,205 mmol), y la mezcla resultante se extrajo con MTBE (15,00 ml, 125,924 mmol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (10,00 ml, 52,578 mmol) y se secaron sobre MgSO₄. La concentración y la destilación azeotrópica con tolueno proporcionaban 1,177 g del producto buscado como un aceite.

(R)-2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-(fenilsulfonil)acetato de metilo



Se disolvió (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (1,177 g, 1,17 mmol) en THF (11,3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M, 0,95 ml, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 min a 0°C y se enfrió hasta -78°C. Se añadió cloroformiato de metilo (0,14 ml, 1,8 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h con calentamiento hasta -40°C. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (10 ml), agua (5 ml) y MTBE (11 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (4 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración a vacío proporcionaban 1,267 g del producto buscado como un aceite incoloro.

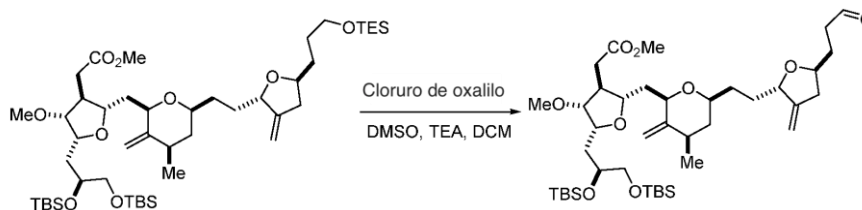
2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo



Se disolvió 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-(fenilsulfonil)acetato de (S)-metilo (1,267 g, 1,176 mmol) en metanol (36,1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió magnesio (0,286 g, 11,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron magnesio (0,56 g) y metanol (32 ml) adicionales a lo largo de 20 h. Una vez que la materia prima se consumía, la mezcla de reacción se enfrió hasta por debajo de 10°C y se trató con fosfato sódico monobásico (4,66 g, 38,8 mmol). La mezcla resultante se concentró a vacío. Se añadieron al residuo MTBE (36,1 ml), NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (18,0 ml) y agua (12,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se filtró a través de un bloque de Celite®. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (24,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (12,0 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (12,0 ml) a temperatura ambiente y se trató con imidazol (0,400 g, 5,88 mmol) y clorotrietsilano (0,59 ml, 3,53 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (30 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 5-20% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente para dar 0,42 g del producto buscado como aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,03 (s, 3 H) 0,04 (s, 3 H) 0,06 (s, 3 H) 0,07 (s, 3 H) 0,55 - 0,62 (m, 6 H) 0,87 - 0,88 (m, 9 H) 0,88 (s, 9 H) 0,92 - 0,97 (m, 9 H) 1,07 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 1,43 - 1,70 (m, 8 H) 1,79 (s, 2 H) 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,20 - 2,45 (m, 6 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,41 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H) 3,46 - 3,65 (m, 5 H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,74 - 3,81 (m, 2 H) 3,83 - 3,91 (m, 1 H) 3,95 - 4,06 (m, 1 H) 4,34 - 4,43 (m, 1 H) 4,79 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 4,82 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 4,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

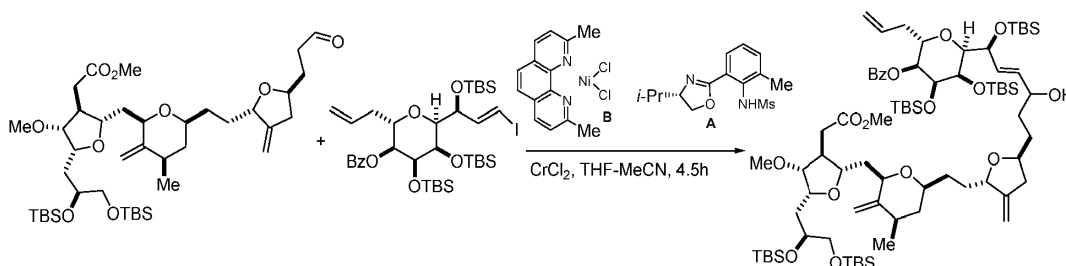
2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-oxopropil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo



Una solución de cloruro de oxalilo (0,2 M, 0,10 ml, 0,20 mmol) en diclorometano se diluyó con diclorometano (1,0 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de DMSO (0,030 ml, 0,419 mmol) en diclorometano (0,300 ml, 4,66 mmol) seguida por una solución de 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo (0,10 g, 0,113 mmol) en diclorometano (0,500 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a -50°C, se enfrió hasta -78°C y se trató con trietilamina (0,095 ml, 0,679 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h, se diluyó con MTBE (15 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml) y NaCl acuoso al 30% (3 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice con MTBE. La concentración del filtrado a vacío proporcionaba 89 mg del producto buscado como un aceite.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,04 (s, 3 H) 0,04 (s, 3 H) 0,06 (s, 3 H) 0,07 (s, 3 H) 0,88 (s, 9 H) 0,89 (s, 9 H) 1,08 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H) 1,42 - 1,69 (m, 5 H) 1,74 - 1,85 (m, 4 H) 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 1 H) 2,22-2,32 (m, 3 H) 2,34-2,46 (m, 2 H) 2,47 - 2,62 (m, 2 H) 2,63 - 2,73 (m, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,42 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 3,50 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H) 3,56 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,78 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 4,04 (quin, *J*=6,4 Hz, 1 H) 4,34 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H) 4,79 - 4,81 (m, 1 H) 4,84 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 4,98 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 9,79 (t, *J*=1,4 Hz, 1 H)

Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-6-((1S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-hidroxihex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-3-ilo

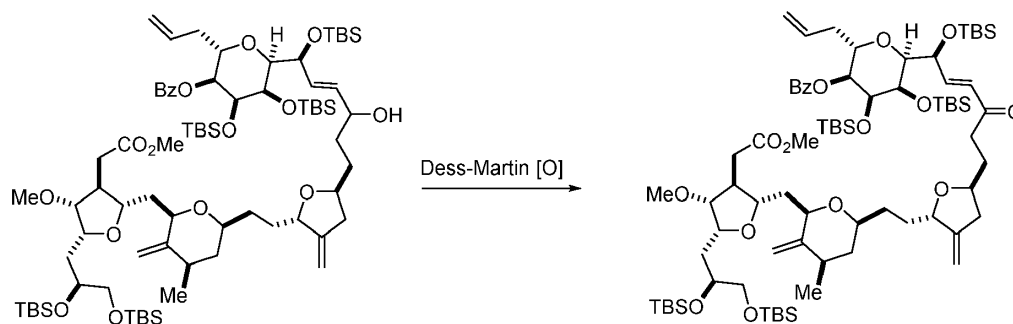


Se disolvió (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida (688 mg, 2,32 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se añadieron cloruro cromoso (285 mg, 2,32 mmol) y trietilamina (320 μl, 2,32 mmol) y la mezcla verde oscuro resultante se agitó a 35°C durante 1 h. En otro reactor, se disolvieron 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-oxopropil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo (89 mg, 0,116 mmol) y benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((1S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo (107 mg, 0,133 mmol) en THF (870 μl) y acetonitrilo (680 μL) y se purgaron con nitrógeno durante 10 min.

Se añadió complejo de cloruro de níquel (II) con 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (7,84 mg, 0,023 mmol) seguido por la solución de complejo de sulfonamida preparada anteriormente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante

5 h a 15-23°C y se diluyó con n-heptano (6,5 ml). La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite®, que a continuación se enjuagó con n-heptano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Las capas se separaron y la capa de acetonitrilo del fondo se extrajo dos veces con n-heptano (7 ml cada una). Las capas de n-heptano combinadas se lavaron dos veces con acetonitrilo (5 ml cada una) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10-33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente para dar 99 mg del producto buscado como un sólido espumoso blanco.

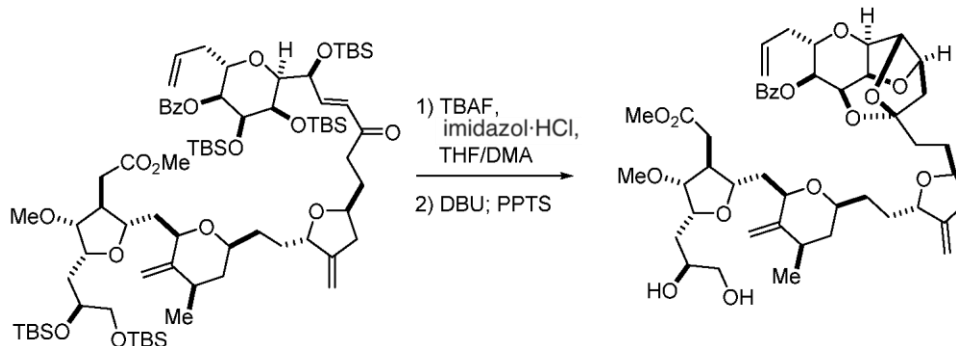
Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-6-((S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxohex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-3-ilo



Se añadieron bicarbonato sódico (83 mg, 0,98 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (250 mg, 0,59 mmol) a una solución de benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-6-((1S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-hidroxihex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-3-ilo (0,284 g, 0,197 mmol) en diclorometano (5,7 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a lo largo de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (8,5 ml). Se añadieron agua (2,8 ml), tiosulfato sódico (0,155 mg, 0,983 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (2,84 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 30% (1,4 ml cada vez) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración a vacío proporcionaban 270 mg del producto buscado como una espuma blanca.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,13 - 0,23 (m, 30 H) 0,87 (s, 9 H) 0,88 (s a, 18 H) 0,90 - 0,91 (m, 9 H) 0,96 (s, 9 H) 1,07 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,41 - 1,70 (m, 6 H) 1,72 - 1,86 (m, 4 H) 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,20 - 2,56 (m, 7 H) 2,57 - 2,80 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,41 (d, J=3,5 Hz, 2 H) 3,43 - 3,55 (m, 4 H) 3,56 (m, J=5,5 Hz, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,74 - 3,82 (m, 2 H) 3,84 - 3,90 (m, 1 H) 3,92 - 4,15 (m, 4 H) 4,30 - 4,41 (m, 1 H) 4,59 - 4,70 (m, 1 H) 4,79 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 4,95 - 5,00 (m, 1 H) 5,05 - 5,29 (m, 2 H) 5,62 - 5,83 (m, 1 H) 6,27 (d, J=15,2 Hz, 1 H) 6,65 - 6,85 (m, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 - 7,60 (m, 1 H) 7,92 - 8,14 (m, 2 H)

Benzoato de (2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxi)propil)-4-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-6-ilo

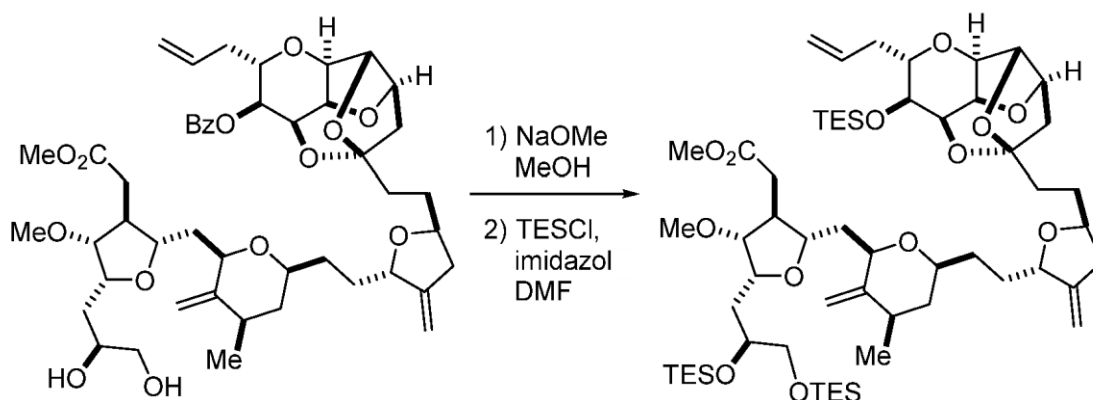


Se disolvió benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-6-((S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxohex-2-en-1-il)-4,5-

bis((terc-butildimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-3-ilo (0,270 g, 0,187 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4,3 ml) y THF (10,8 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M, 1,9 ml, 1,9 mmol) e hidrocloreuro de imidazol (0,098 g, 0,936 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron agua (5,4 ml) y tolueno (11 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de tolueno (11 ml) y THF (11 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (5,4 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con una mezcla de acetonitrilo (3,2 ml) y agua (1,1 ml) tres veces para dar 0,26 g de aceite pardo. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y se trató con DBU (0,050 ml, 0,332 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (496 mg, 1,98 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente 0 - 100% de acetonitrilo en acetato de etilo como eluyente para proporcionar 44 mg del producto buscado.

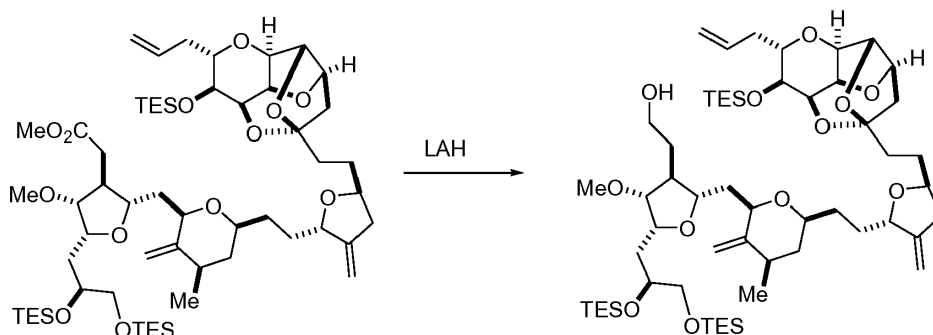
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,43 - 2,49 (m, 23 H) 2,68 (ddd, J=15,7, 6,5, 1,6 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,46 - 3,57 (m, 3 H) 3,61 - 3,66 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,76 (dd, J=9,0, 3,9 Hz, 1 H) 3,83 (dt, J=7,7, 5,3 Hz, 1 H) 3,90 - 4,01 (m, 2 H) 4,03 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 4,21 (dd, J=6,6, 4,3 Hz, 1 H) 4,30 (dd, J=6,4, 4,5 Hz, 1 H) 4,35 - 4,40 (m, 1 H) 4,64 (dd, J=4,1, 2,1 Hz, 1 H) 4,66 - 4,69 (m, 1 H) 4,70 - 4,80 (m, 3 H) 4,81 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 4,85 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 4,86 (s, 1 H) 4,97 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 5,00 - 5,04 (m, 1 H) 5,06 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 5,80 - 5,99 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 8,04 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 2 H).

2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo



Se disolvió benzoato de (3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-4-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-6-ilo (48,7 mg, 0,057 mmol) en THF (1,5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (25% en peso, 17 µl, 0,074 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido acético (6,54 µl, 0,114 mmol) y los disolventes se retiraron con una corriente de nitrógeno. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se disolvió en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución resultante imidazol (58,4 mg, 0,857 mmol), clortrietilsilano (0,096 ml, 0,572 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,057 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y a continuación se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (8%) (3,0 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (12 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (4,0 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 110 mg del producto buscado.

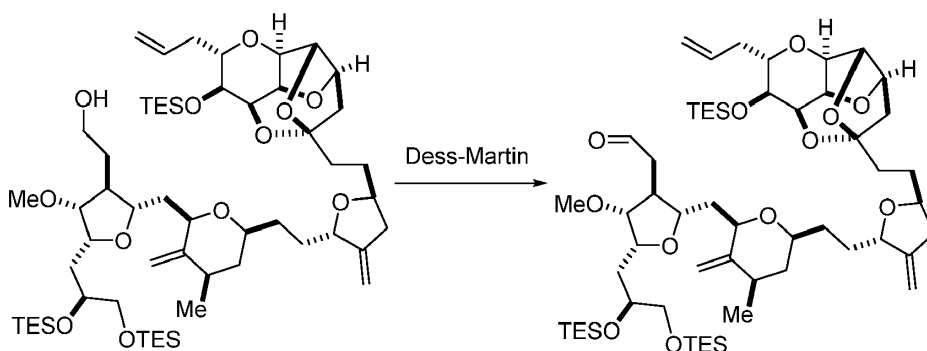
2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)etan-1-ol



Se disolvió 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo (110 mg) en THF (3,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (1,0 M, 0,11 ml, 0,11 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 min. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (3,0 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE (6 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 30% (4,0 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 25 - 50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 26,6 mg del producto buscado.

15
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,56 - 0,65 (m, 18 H) 0,91 - 0,99 (m, 27 H) 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 1,46 - 1,83 (m, 12 H) 1,89 - 2,17 (m, 8 H) 2,20 - 2,31 (m, 2 H) 2,51 - 2,59 (m, 1 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 3,22 (dd, J=9,4, 2,3 Hz, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 3,45 (dd, J=4,3, 3,1 Hz, 1 H) 3,50 - 3,62 (m, 3 H) 3,68 - 3,78 (m, 3 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 3,84 - 3,90 (m, 1 H) 3,90 - 3,96 (m, 1 H) 3,97 - 4,05 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=6,6, 4,7 Hz, 1 H) 4,29 (dd, J=4,1, 2,1 Hz, 1 H) 4,30 - 4,36 (m, 1 H) 4,37 - 4,43 (m, 1 H) 4,58 (t, J=4,5 Hz, 1 H) 4,66 (t, J=4,7 Hz, 1 H) 4,79 - 4,80 (m, 1 H) 4,83 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 4,96 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 5,07 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 5,14 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 5,91 (dddd, J=17,3, 10,1, 7,7, 5,9 Hz, 1 H)

25
2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetaldehído

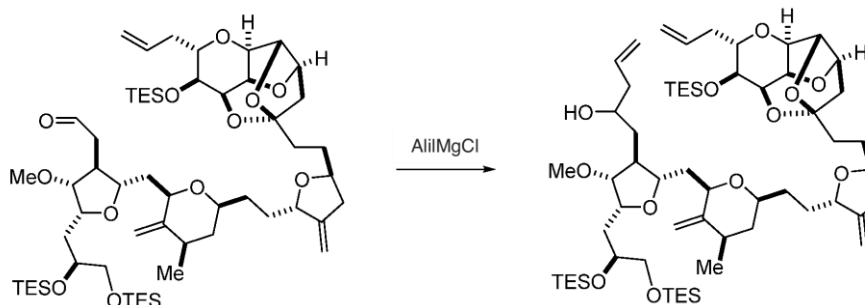


30
 Se añadieron bicarbonato sódico (10,5 mg, 0,125 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (26,5 mg, 0,063 mmol) a una solución de 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)etanol (13,3 mg, 0,013 mmol) en diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 40 min, la mezcla de reacción se trató con MTBE (6,0 ml), agua (3,0 ml) y tiosulfato sódico (15,82 mg, 0,10 mmol). Después de 10 min de ser agitadas, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml) y se secó sobre MgSO₄. La concentración a vacío proporciona 12 mg del producto buscado.

35

1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)pent-4-en-2-ol

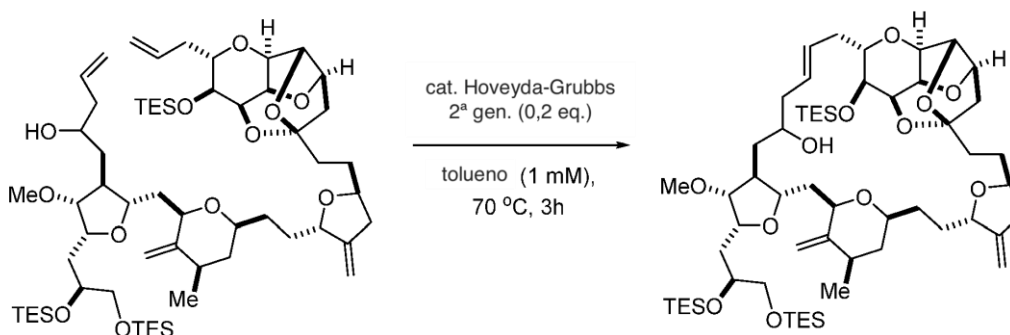
5



10

Se disolvió 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetaldehído (12 mg, 0,011 mmol) en THF (1,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de cloruro de alilmagnesio en THF (2,0 M, 0,017 ml, 0,034 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 min y a continuación se trató con NH₄Cl acuoso saturado (27% en peso) (3,0 ml). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (10 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 30% (2,0 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionando 11,7 mg del producto buscado.

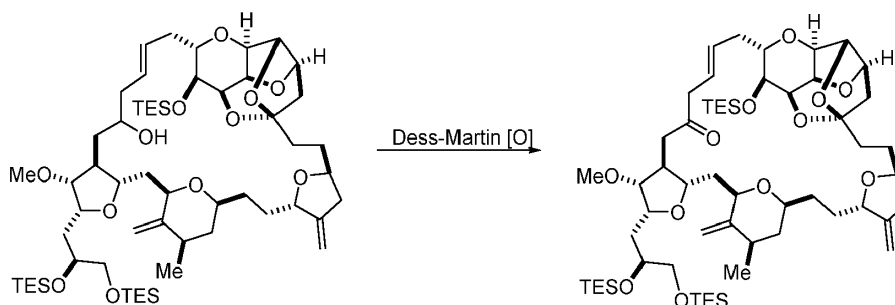
15



20

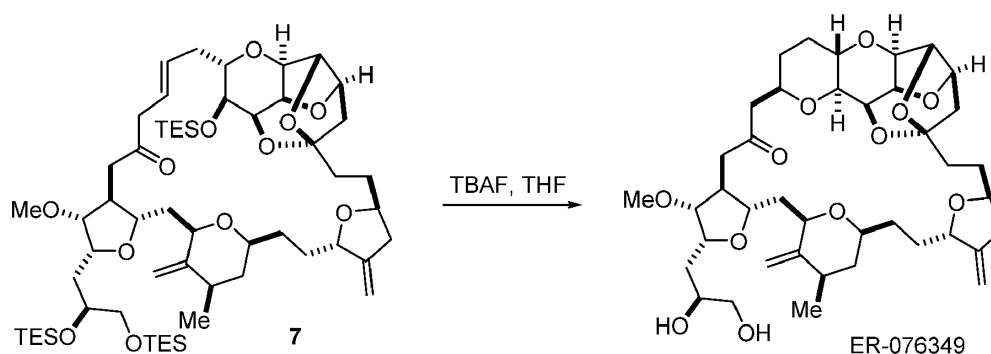
Se disolvió 1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-allyl-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)pent-4-en-2-ol (11,7 mg, 10,60 μmol) en tolueno (10 ml) y se calentó hasta 50°C. Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (1,333 mg, 2,12 μmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h a una temperatura entre 68-73°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente para proporcionar 7,7 mg del producto buscado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,56 - 0,68 (m, 18 H) 0,85 - 1,02 (m, 27 H) 1,08 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 1,28 - 2,35 (m, 23 H) 2,39 - 2,84 (m, 3 H) 3,17 (ddd, J=9,5, 5,6, 2,1 Hz, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,64 (m, 4 H) 3,65 - 4,07 (m, 6 H) 4,17 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 4,28 (dd, J=4,1, 2,1 Hz, 1 H) 4,31 - 4,41 (m, 3 H) 4,56 - 4,69 (m, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 4,83 (s a., 1 H) 4,92 (s, 1 H) 4,96 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 5,45 - 5,61 (m, 1 H) 5,62 - 5,76 (m, 1 H)

25



La materia prima (7,7 mg, 7,158 μmol) se disolvió en diclorometano (0,70 ml) y se trató con bicarbonato sódico (6,01 mg, 0,072 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (12,14 mg, 0,029 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (5,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió tiosulfato sódico (11,32 mg, 0,072 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 30% (1,0 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración seguida por concentración y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando n-heptano/acetato de etilo (2/1) como eluyente proporcionaba 6,8 mg del producto buscado como una película.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,55 - 0,65 (m, 18 H) 0,91 - 1,02 (m, 27 H) 1,08 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,40 - 2,33 (m, 20 H) 2,49 - 2,67 (m, 4 H) 3,03 (dd, $J=15,6, 7,8$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,14 (m, 1 H) 3,16 (dd, $J=9,4, 2,0$ Hz, 1 H) 3,30 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 3 H) 3,73-3,87 (m, 3 H) 3,87 - 3,94 (m, 1 H) 3,97 - 4,00 (m, 1 H) 4,18 (dd, $J=6,6, 4,3$ Hz, 1 H) 4,29 (dd, $J=4,1, 2,1$ Hz, 1 H) 4,32-4,44 (m, 3 H) 4,59 - 4,66 (m, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 4,83 (s, 1 H) 4,91 (s, 1 H) 4,98 (s, 1 H) 5,57 (dt, $J=15,2, 7,0$ Hz, 1 H) 5,69 (dt, $J=14,8, 6,2$ Hz, 1 H)

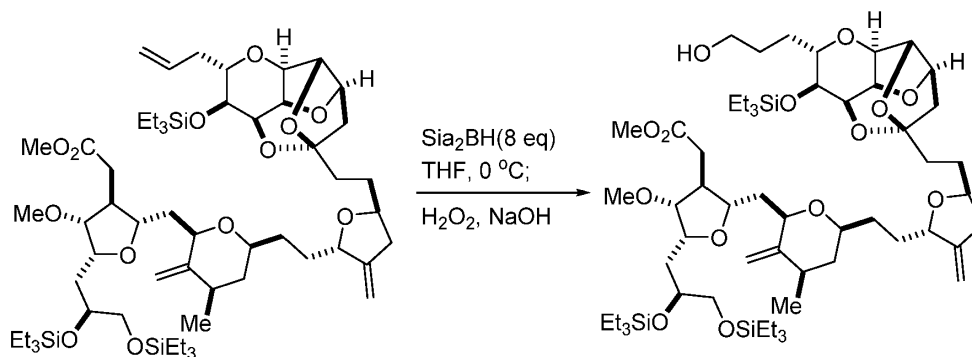


Se añadió TBAF (1,0 M, 0,025 ml, 0,025 mmol) a una solución de compuesto **7** (3,4 mg, 3,167 μmol) en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 25 h a temperatura ambiente y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 - 100% de acetonitrilo en acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1,6 mg del producto buscado. La estructura se confirmó por comparación del espectro de ^1H NMR con el de una muestra auténtica.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H) 1,19 - 1,83 (m, 8 H) 1,92 - 2,36 (m, 12 H) 2,39 - 2,58 (m, 3 H) 2,72 (dd, $J=16,0, 9,8$ Hz, 1 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 3,29 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 3,51 - 3,69 (m, 4 H) 3,86 (dt, $J=9,0, 3,1$ Hz, 1 H) 3,89 - 3,99 (m, 3 H) 4,03 (dd, $J=6,3, 4,3$ Hz, 1 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,19 (dd, $J=6,6, 4,7$ Hz, 1 H) 4,26 - 4,41 (m, 3 H) 4,61 (t, $J=4,7$ Hz, 1 H) 4,69 (t, $J=4,3$ Hz, 1 H) 4,82 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H) 4,89 (s a., 1 H) 4,93 (s a., 1 H) 5,07 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H)

Ejemplo 5: Preparación de un Compuesto de Fórmula (ID) a través de Macrociclación C.2-C.3

2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxipropil)-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo

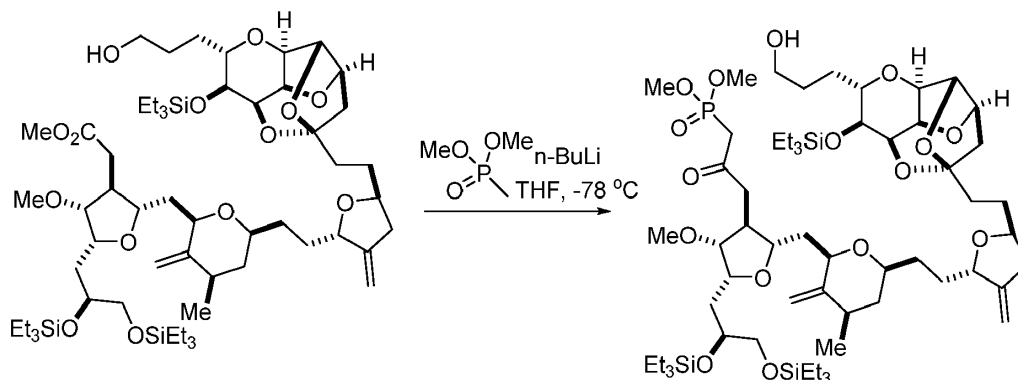


Se añadió la solución recientemente preparada de disiamilborano en THF (0,45 M, 0,041 ml, 0,018 mmol) a 0°C a una solución de 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo

(10 mg, 9,16 μ mol) en THF (0,2 ml). La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, 2 h y 4 h, se añadió solución de diisoamilborano adicional (cada vez 40 μ l). Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (1,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron hidróxido sódico 3 M (0,10 ml, 0,30 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,10 ml, 0,979 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se trató con solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 ml) y MTBE (2 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHSO₃ acuoso saturado (1 ml) y NaCl acuoso al 30% (1 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida por concentración a vacío y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 - 33% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente proporcionaban 3,6 mg del producto buscado.

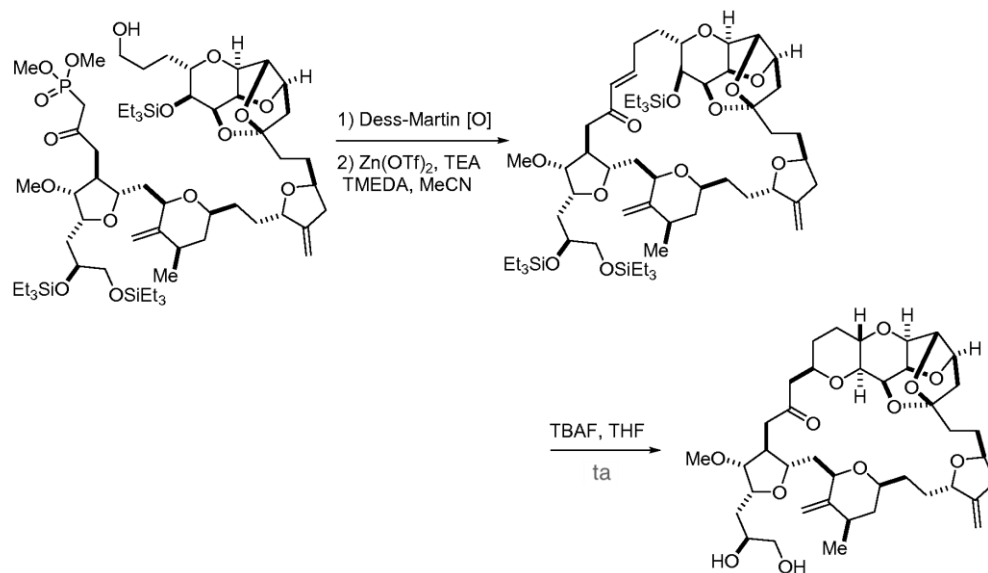
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,53 - 0,66 (m, 18 H) 0,91 - 0,99 (m, 27 H) 1,08 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,17 - 1,24 (m, 1 H) 1,36 (m, 2 H) 1,65 - 1,85 (m, 9 H) 1,88 - 2,03 (m, 6 H) 2,14 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H) 2,21 - 2,32 (m, 3 H) 2,35 (m, 1 H) 2,40 (m, 1 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 3,19 (dd, $J=9,6, 2,1$ Hz, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,43 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 3,49 (dd, $J=10,2, 5,1$ Hz, 2 H) 3,56 (dd, $J=10,9, 6,6$ Hz, 1 H) 3,62 - 3,69 (m, 2 H) 3,69 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 (dd, $J=9,0, 4,7$ Hz, 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 3 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 4,18 (dd, $J=6,8, 4,5$ Hz, 1 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,34 - 4,41 (m, 1 H) 4,57 (t, $J=4,7$ Hz, 1 H) 4,68 (t, $J=4,7$ Hz, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 4,82 (s, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 4,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H).

(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxi)propil)-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo



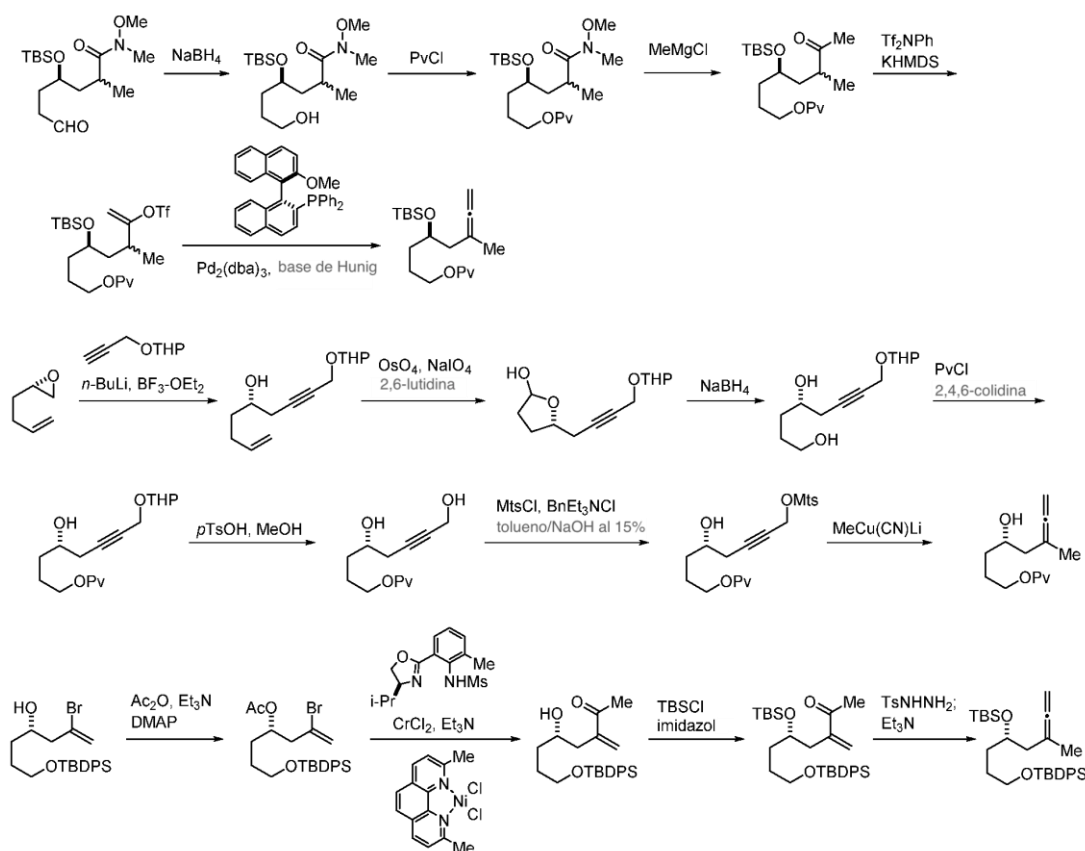
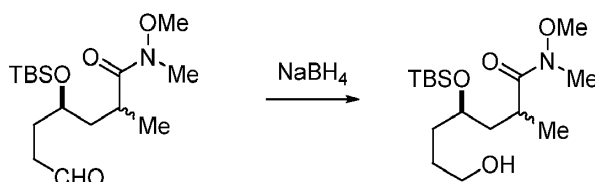
Se añadió n-BuLi (1,6 M, 0,061 ml, 0,097 mmol) a -78°C a una solución de metilfosfonato de dimetilo (11 μ l, 0,097 mmol) en THF (0,50 ml) y la solución resultante se agitó durante 40 min a -78°C. A continuación, se añadió una solución de 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxi)propil)-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo (3,6 mg, 3,244 μ mol) en THF (0,50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C y se trató con solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano/EtOAc (1/1), EtOAc, EtOAc/MeCN (1/1) y DCM/MeOH (10/1) como eluyentes para proporcionar 1 mg del producto buscado.

MS m/z 1202,2 [M+H]⁺, 1203,2, 1204,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,55 - 0,66 (m, 18 H) 0,92 - 0,99 (m, 27 H) 1,07 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,15 - 2,18 (m, 22 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 2,64 - 2,70 (m, 1 H) 3,07 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 3,13 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,33 (dd, $J=10,2, 3,5$ Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,48 - 3,59 (m, 4 H) 3,63 - 3,72 (m, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 4 H) 3,77 - 3,79 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,99 - 4,06 (m, 2 H) 4,16 - 4,21 (m, 1 H) 4,26 - 4,31 (m, 2 H) 4,34 - 4,40 (m, 1 H) 4,57 (t, $J=4,3$ Hz, 1 H) 4,68 (t, $J=4,7$ Hz, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 4,86 (s, 1 H) 4,97 (s, 1 H)

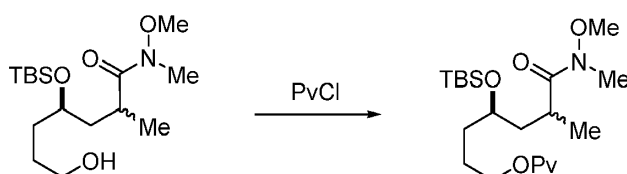


Se disolvió (3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)oxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxipropil)-6-((trietilsilil)oxi)octahidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1 mg, 0,832 μmol) en diclorometano y se trató con bicarbonato sódico (1,4 mg, 0,017 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (3,5 mg, 8,3 μmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (1 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió tiosulfato sódico (3 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se diluyó con tolueno y se filtró a través de un taco de gel de sílice, que a continuación se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en THF (1,0 ml). Se añadió una mezcla en suspensión de trifluorometanosulfonato de cinc (2,4 mg, 0,0067 mmol), TEA (3 μl , 0,020 mmol) y TMEDA (0,5 μl , 0,0033 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y se trató con MTBE (6 ml) y NaCl acuoso al 30% (2 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso al 30% (1,5 ml). El secado, la filtración y la concentración a vacío daban el producto buscado. MS m/z 1073,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El producto macrocíclico en bruto se disolvió en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente y se trató con TBAF 1,0 M en THF (0,020 ml, 0,02 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la formación del producto buscado se confirmaba mediante análisis de LCMS con una muestra auténtica (tiempo de retención y datos de MS). MS m/z 731,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 753,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

20

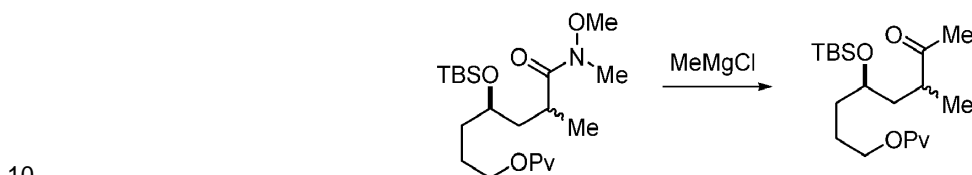
Ejemplo 6: Preparación de un Compuesto de Fórmula (VIIB)**(4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-hidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilheptanamida**

- 5 Una solución de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-metoxi-N,2-dimetil-7-oxoheptanamida (27 g, 81,4 mmol) en metanol (203 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con NaBH₄ (1,54 g, 40,7 mmol), que se añadía en porciones a lo largo de 30 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (67,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla se diluyó con MTBE (189 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (47,3 ml) y se concentraron a vacío. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice (alrededor de 40 g), que se enjuagó con acetato de etilo/n-heptano=1/1 (300 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (26 g, 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,12 (d, 3H), 1,42-1,68 (m, 6H), 1,96 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 1H).

15 Pivalato de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-(metoxi(metil)amino)-6-metil-7-oxoheptilo

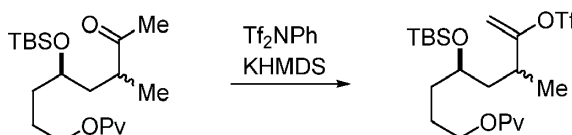
Una solución de (4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilheptanamida (26 g, 78.0 mmol) en CH₂Cl₂ (130 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con trietilamina (19,56 ml, 140,3 mmol), TMEDA (1,18 ml, 7,80 mmol) y cloruro de pivaloilo (PvCl) (10,6 ml, 85,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla se trató con PvCl (0,96 ml, 7,8 mmol) y trietilamina (5,43 ml, 39,0 mmol) y se agitó a ta durante otras 5 h. La reacción se desactivó con agua (260 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (260 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ para dar el compuesto del epígrafe (32,07 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,12 (d, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,40-1,55 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 4,03 (t, 2H).

Pivalato de (4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-metil-7-oxooctilo



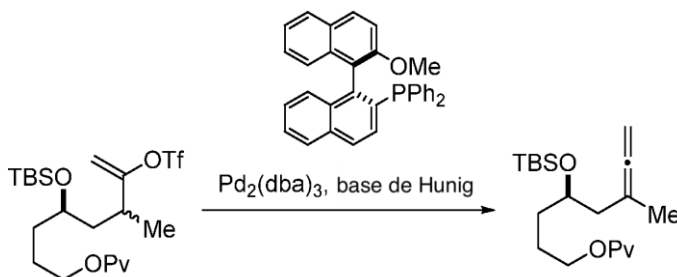
Una solución de pivalato de (4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7-(metoxi(metil)amino)-6-metil-7-oxoheptilo (32,07 g, 76,79 mmol) en THF (96 ml) se enfrió hasta -20°C y se trató con MeMgCl 3 M en THF (30,7 ml, 92,1 mmol) a lo largo de 10 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -10°C. La mezcla se calentó hasta 0°C a lo largo de 2 h y se agitó a 0°C durante 13 h. Se añadió MeMgCl 3M en THF (5,12 ml, 15,4 mmol) adicional y la agitación se continuó a 0°C durante otras 5 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (80 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (96 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (28,64 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,10 (d, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,34 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,03 (t, 2H).

Pivalato de (4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-metil-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)oct-7-en-1-ilo



Una mezcla de pivalato de (4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-metil-7-oxooctilo (15,0 g, 40,3 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonilmetanosulfonamida (21,6 g, 60,4 mmol) en THF (150 ml) se enfrió hasta -20°C y se trató con KHMDS 0,5 M en tolueno (105 ml, 52,3 mmol) a lo largo de 20 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -20°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h. Se añadió KHMDS 0,5 M adicional en tolueno (8,05 ml, 4,03 mmol) y la agitación se continuó a -20°C durante otra 1 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (105 ml) y se extrajo dos veces con *n*-heptano (105 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a vacío. El residuo se trató con *n*-heptano (80 ml) y se envejeció en un congelador (-20°C) durante la noche. El precipitado se filtró y se enjuagó con *n*-heptano. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/10) para dar el compuesto del epígrafe (14,25 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (d, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,40-1,55 (m, 4H), 1,6-1,71 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,90 (d, 1H), 5,09 (d, 1H).

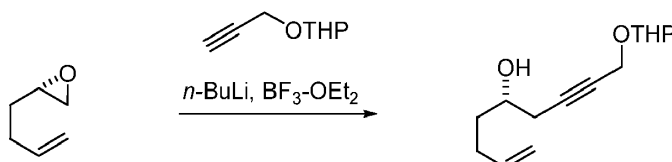
Pivalato de (4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-metilocta-6,7-dien-1-ilo



Una mezcla de Pd₂(dba)₃ (7,3 mg, 7,9 μmol) y (S)-(-)-(difenilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftilo (0,015 g, 0,032 mmol) se purgó con nitrógeno y se trató con *n*-heptano (2,0 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 4,5 h. Después de enfriar

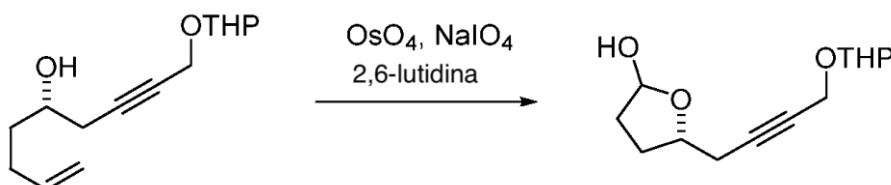
hasta temperatura ambiente (ta), la mezcla se filtró a través de un taco de Celite® para retirar el catalizador, y el taco de Celite® se enjuagó con *n*-heptano. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/10) para dar el compuesto del epígrafe (130 mg, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,18 (s, 9H), 1,40-1,75 (m, 4H), 1,68 (t, 3H), 2,02-2,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,55 (m, 2H).

(5S)-9-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)non-1-en-7-in-5-ol



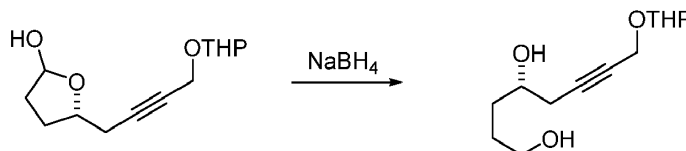
Una solución de tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-pirano (27 g, 192,6 mmol) en THF (270 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con *n*-BuLi 2 M en ciclohexano (99 ml, 198,4 mmol) a lo largo de 30 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C. Después de agitar durante 40 min a -78°C, se añadió a la mezcla BF₃·OEt₂ (25,1 ml, 198,4 mmol) a lo largo de 5 min, la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min. Se añadió una solución de (S)-2-(but-3-en-1-il)oxirano (20,79 g, 211,9 mmol) en THF (54,0 ml) a lo largo de 30 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C, y la agitación se continuó a -78°C durante 1 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (270 ml) y se calentó hasta ta. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (270 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (81 ml) y salmuera (80 ml) y se secaron sobre MgSO₄ para dar el compuesto del epígrafe (40,1 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,88 (m, 7H), 2,00-2,30 (m, 3H), 2,34-2,50 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,81 (m, 1H).

(4S)-4-hidroxi-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-6-inal



Una mezcla de (5S)-9-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)non-1-en-5-ol (38 g, 159,4 mmol), 1,4-dioxano (798 ml) y agua (266 ml) se trató con peryodato sódico (136 g, 637,8 mmol) y 2,6-lutidina (37,1 ml, 319,0 mmol). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se trató con OsO₄ (0,020 g, 0,08 mmol); el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 20 min. Se añadió OsO₄ (0,020 g, 0,08 mmol) adicional y la agitación se continuó a ta durante otras 6 h. La mezcla se diluyó con agua (1824 ml) y CH₂Cl₂ (836 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (836 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (55 g, 144%).

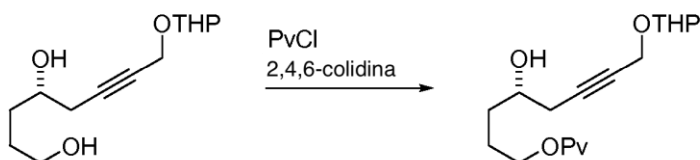
(4S)-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-6-ino-1,4-diol



Una solución de (4S)-4-hidroxi-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-6-inal (55 g, 160 mmol) en metanol (308 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con borohidruro sódico (1,818 g, 48,066 mmol), que se añadió en porciones. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió borohidruro sódico adicional (0,606 g, 16,0 mmol) en dos porciones con un intervalo de 0,5 h y la agitación se continuó a 0°C durante otras 0,5 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (308 ml) y se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 0,5 h. La mezcla se extrajo secuencialmente con MTBE (308 ml x2) y acetato de etilo (308 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (116 ml). Después de la concentración, el residuo se cargó sobre un taco de gel de sílice y se eluyó con MTBE (alrededor de 600 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (33,66 g, 87%). ¹H RMN

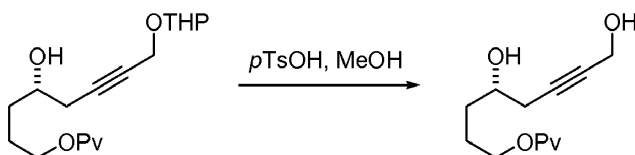
(400 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,86 (m, 10H), 2,34-2,50 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,72-3,88 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,80 (m, 1H).

Pivalato de (4S)-4-hidroxi-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-6-in-1-ilo



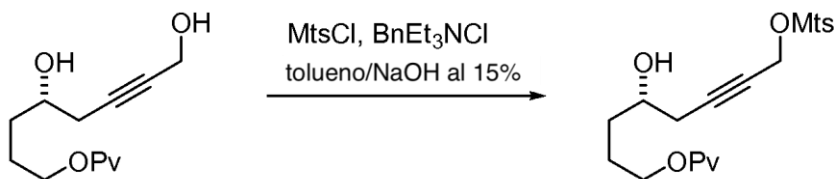
- 5 Una solución de (4S)-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-6-ino-1,4-diol (15,0 g, 61,9 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se trató con 2,4,6-colidina (34,4 ml, 260 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Después de la adición de cloruro de pivaloilo (8,38 ml, 68,094 mmol) y DMAP (0,378 g, 3,095 mmol), la mezcla se agitó a 0°C durante 4,5 h. La reacción se desactivó con agua (105 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (105 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1 N (105 ml) y salmuera (45,0 ml) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (22 g, 109%).
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (s, 9H), 1,48-1,86 (m, 10H), 2,30-2,50 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,72-3,86 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,16-4,32 (m, 2H), 4,79 (m, 1H).

Pivalato de (S)-4,8-dihidroxi oct-6-in-1-ilo



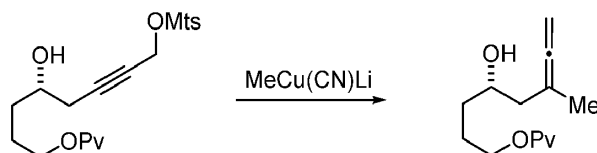
- 15 Una solución de pivalato de (4S)-4-hidroxi-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-6-in-1-ilo (22 g, 67,4 mmol) en metanol (110 ml) se trató con *p*-TsOH (0,641 g, 3,37 mmol). Después de agitarse a ta durante 5,5 h, la mezcla se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (56,6 ml) y se concentró a vacío. El residuo se extrajo secuencialmente con MTBE (154 ml) y acetato de etilo (154 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 3/2) para dar el compuesto del epígrafe (7,2 g, 37% para 5 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,63-1,83 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,25 (m, 2H).
- 20

Pivalato de (S)-4-hidroxi-8-((mesitilsulfonil)ox)oct-6-in-1-ilo



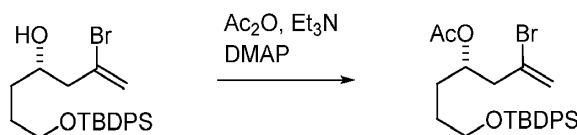
- 25 A 0°C, una mezcla de pivalato de (S)-4,8-dihidroxi oct-6-in-1-ilo (6,67 g, 27,527 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (0,313 g, 1,38 mmol), tolueno (66,7 ml) y NaOH acuoso al 15% (66,7 ml, 250 mmol) se trató con cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (MtsCl) (3,61 g, 16,5 mmol) en tolueno (40,0 ml) a lo largo de 20 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 0°C durante otra 1 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (74,1 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄.
- 30 Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 5/3) para dar el compuesto del epígrafe (2,49 g, 21%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,55-1,83 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 3,65 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,69 (m, 2H), 6,99 (s, 2H).

Pivalato de (S)-4-hidroxi-6-metilocta-6,7-dien-1-ilo



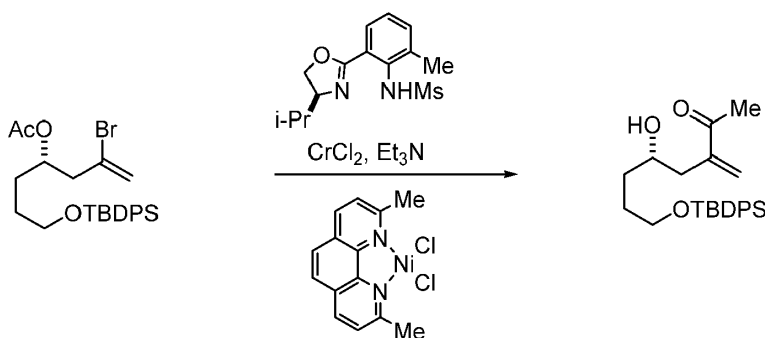
Una suspensión de cianuro de cobre(I) (0,788 g, 8,80 mmol) en THF (21,4 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con MeLi 1,6 M en éter dietílico (5,50 ml, 8,80 mmol) a lo largo de 20 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min y se calentó hasta 0°C a lo largo de 40 min. La mezcla se enfrió hasta -78°C , se agitó durante otros 10 min y se trató con una solución de pivalato de (S)-4-hidroxi-8-((mesitilsulfonyl)oxi)oct-6-in-1-ilo (2,49 g, 5,87 mmol) en THF (10,7 ml) a lo largo de 20 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C . Después de agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se desactivó con una mezcla de NH_4Cl acuoso saturado (37,4 ml) y NH_4OH acuoso al 28% (4,98 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente (ta). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (24,90 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/3) para dar el compuesto del epígrafe (1,136 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,68 (m, 2H).

Acetato de (S)-2-bromo-7-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ilo



Una solución de (S)-2-bromo-7-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ol (6,0 g, 13,408 mmol) en CH_2Cl_2 (48,0 ml) se trató con trietilamina (3,74 ml, 26,8 mmol), anhídrido acético (1,52 ml, 16,1 mmol) y DMAP (0,164 g, 1,34 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (ta) durante 20 h, la reacción se desactivó con agua (30,0 ml) y se diluyó con MTBE (30,0 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/8) para dar el compuesto del epígrafe (5,254 g, 80%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H), 1,52-1,70 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,60 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 3,68 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,65 (m, 4H).

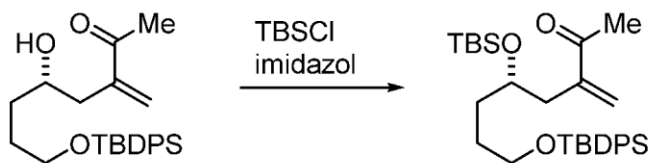
(S)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-3-metilenoctan-2-ona



Una solución de (S)-*N*-(2-(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida (2,44 g, 8,23 mmol) en un THF desgasificado (26,0 ml) se trató con cloruro de cromo(II) (1,01 g, 8,23 mmol), se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó hasta 30°C . Después de la adición de trietilamina (1,15 ml, 8,23 mmol), la mezcla se agitó a $30 - 35^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C , se trató con complejo de cloruro de níquel(II)-2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (0,090 g, 0,27 mmol), se purgó con nitrógeno durante 5 min y a continuación se trató con una solución de acetato de (S)-2-bromo-7-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ilo (1,3 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml) (8 ml + 2 ml de enjuague). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con florisil® (5,8 g) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con *n*-heptano (19,5 ml), se filtró a través de un taco de florisil y se enjuagó con MTBE (19,5 ml). El filtrado se lavó con agua (13 ml) y salmuera (6,50 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/2)

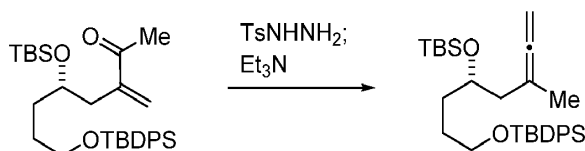
para dar el compuesto del epígrafe (613 mg, 56%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (s, 9H), 1,42-1,70 (m, 4H), 2,32 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,65 (m, 4H).

(S)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-metilenoctan-2-ona



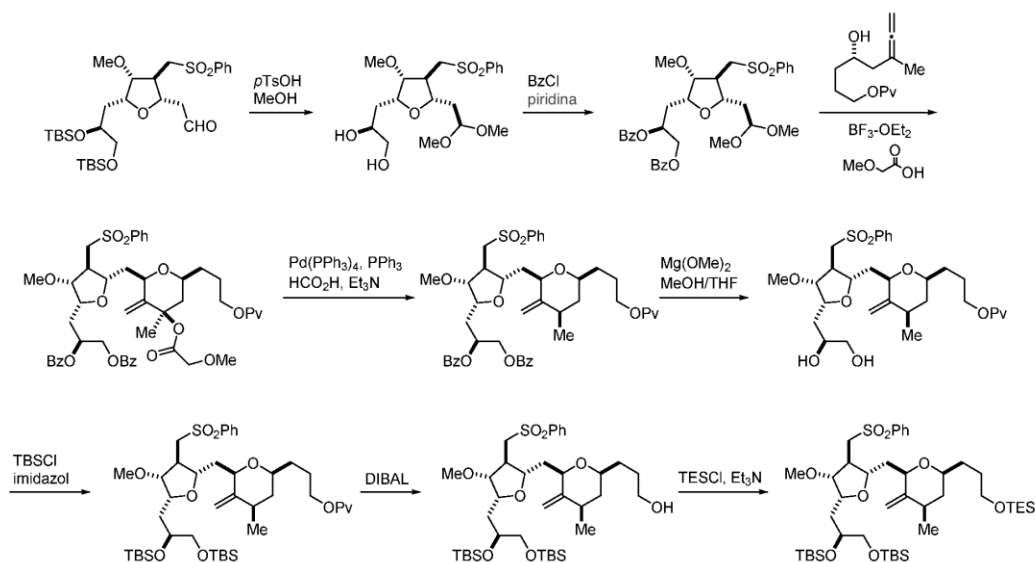
- 5 Una solución de (S)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-3-metilenoctan-2-ona (0,643 g, 1,57 mmol) en DMF (5,14 ml) se trató con TBSCl (0,283 g, 1,88 mmol) e imidazol (0,213 g, 3,13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4,5 h. La reacción se desactivó con agua (12,86 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (19,29 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (12,9 ml) y salmuera (6,43 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/8) para dar el compuesto del epígrafe (456 mg, 56%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 1,42-1,70 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,32 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,79 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,66 (m, 4H).

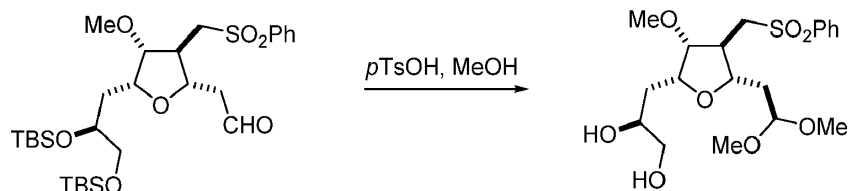
(S)-2,2,3,3,11,11-hexametil-5-(2-metilbuta-2,3-dien-1-il)-10,10-difenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecano



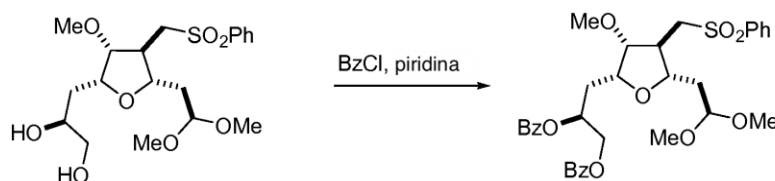
- 15 Una solución de (S)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-metilenoctan-2-ona (0,20 g, 0,381 mmol) en etanol (2,0 ml) se trató con *p*-toluenosulfonilhidrazida (0,078 g, 0,42 mmol) y se agitó a ta durante 59 h. La mezcla resultante se trató con etanol (2,000 ml), trietilamina (0,11 ml, 0,76 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (500 mg). Después de agitarse a 85°C (baño) durante 1 d, la mezcla se filtró a través de un taco de Celite® para retirar tamices moleculares y se enjuagó con MTBE (20,0 ml). El filtrado se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/10) para dar el compuesto del epígrafe (68 mg, 35%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 1,42-1,66 (m, 4H), 1,68 (t, 3H), 2,00-2,20 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,66 (m, 4H).

Ejemplo 7: Preparación de un Compuesto de Fórmula (VIIC)



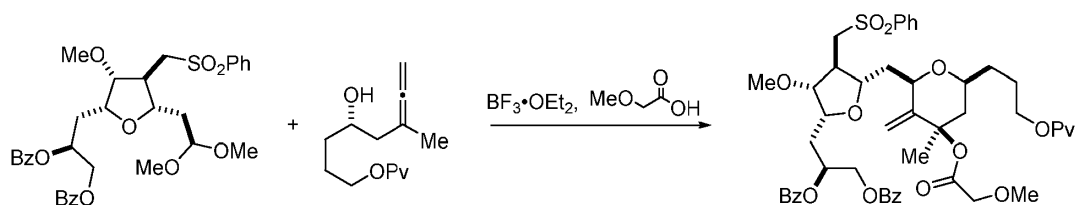
(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol

Una solución de 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)acetaldehído (20,0 g, 33,28 mmol) en metanol (100 ml) se trató con CSA (0,773 g, 3,33 mmol) y se agitó a ta durante 3 d. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con MTBE (100 ml) y acetato de etilo (100 ml x3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (19,79 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,80 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 3H), 4,43 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,98 (m, 2H).

10 Dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo

Una solución de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (19,79 g, 47,29 mmol) en piridina (99 ml, 1223,429 mmol) se enfrió hasta 0°C y se trató con cloruro de benzoilo (12,08 ml, 104,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 h. Se añadieron reactivos adicionales y la agitación se continuó durante 3 d. La reacción se desactivó con agua (400 ml) y se extrajo con MTBE (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1 N (100 ml) y a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.

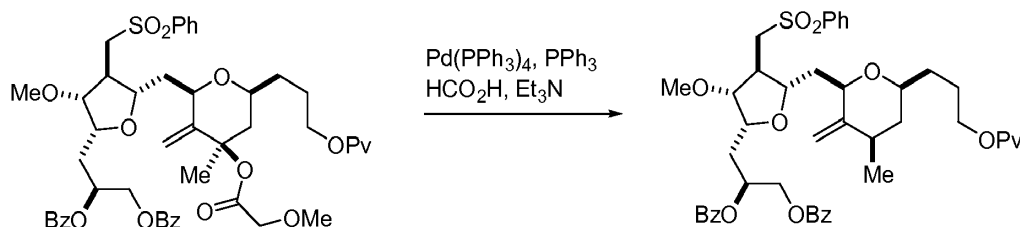
20 El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (297 ml) y se trató con trietilamina (26,4 ml, 189,2 mmol), cloruro de benzoilo (10,98 ml, 94,58 mmol) y DMAP (0,289 g, 2,364 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. Se añadieron más trietilamina (23,2 ml, 166,3 mmol), cloruro de benzoilo (7,74 ml, 66,6 mmol) y DMAP (0,578 g, 4,72 mmol) y la agitación se continuó a ta durante 7 d. La reacción se desactivó con agua (300 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/1) para dar el compuesto del epígrafe (17,82 g, 85% para dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,89 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,57 (d, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,56 (m, 4H), 7,68 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,04 (m, 4H).

30 Dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-(2-metoxiacetoxi)-4-metil-3-metilen-6-(3-pivaloiloxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo

35 Una mezcla de pivalato de (S)-4-hidroxi-6-metilocta-6,7-dien-1-ilo (1,14 g, 4,73 mmol) y dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil) tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (3,41 g, 5,44 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (47,7 ml) y se enfrió hasta -40°C. La mezcla se trató secuencialmente con ácido metoxiacético (5,44 ml, 70,9 mmol) y BF₃·OEt₂ (1,80 ml, 14,2 mmol). La mezcla se calentó hasta -30°C a lo largo de 1 h y se agitó a -30°C durante 0,5 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (119 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a

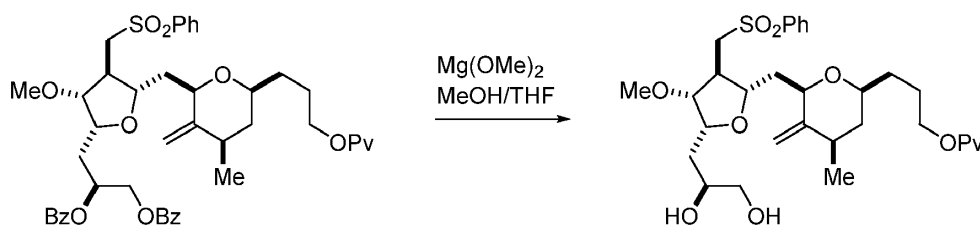
2/3) para dar el compuesto del epígrafe (3,61 g, 86%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 1,40-1,55 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,63 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 3H), 4,02 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,59 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 5,59 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,56 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (m, 4H).

5 **Dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo**



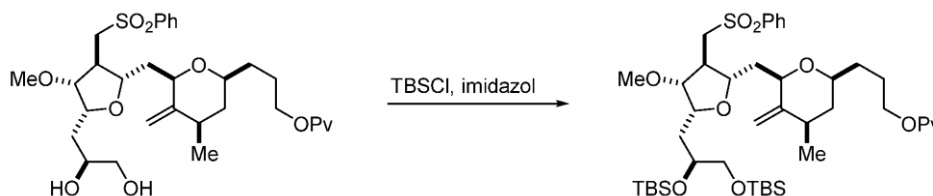
Una mezcla de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,467 g, 0,404 mmol) y trifenilfosfina (0,424 g, 1,62 mmol) en un THF desgasificado (36,1 ml) se calentó hasta 60°C y se agitó durante 5 min. La mezcla se trató con una mezcla de dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-(2-metoxiacetoxi)-4-metil-3-metilen-6-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (3,61 g, 4,04 mmol), ácido fórmico (0,775 ml, 20,2 mmol) y trietilamina (2,82 ml, 20,2 mmol) en un THF desgasificado (36,1 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 52 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se diluyó con MTBE (36,1 ml) y se lavó con agua (18,1 ml) y a continuación con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (2,8 g, 74% para 2 etapas a partir de aleno). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,38 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,1-2,32 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 3H), 4,56 (d, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,52 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,01 (m, 4H).

20 **Pivalato de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)propilo**



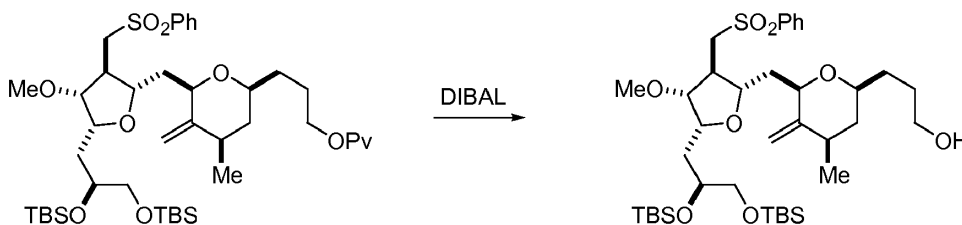
Una solución de dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (2,8 g, 3,5 mmol) en una mezcla de THF (2,80 ml) y metanol (56,0 ml) se trató con $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ al 6-10% en metanol (18,5 g, 13,9 mmol). Después de agitar a ta durante 22 h, la reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (22,4 ml) y se extrajo con MTBE (56,0 ml) y acetato de etilo (42,0 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la concentración, el residuo se destiló azeotrópicamente con metanol y tolueno para dar un producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,38 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,05-2,27 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,05 (bd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,80-4,01 (m, 5H), 4,10 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,95 (m, 2H).

Pivalato de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)propilo



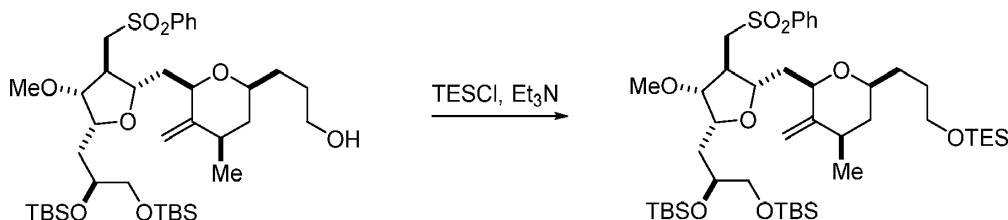
Una solución de pivalato de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)propilo (2,07 g, 3,469 mmol) en DMF (16,56 ml, 213,871 mmol) se trató con imidazol (0,945 g, 13,9 mmol) y TBSCl (1,20 g, 7,98 mmol) adicionales y la agitación se continuó a ta durante otras 18 h. La reacción se desactivó con agua (41,4 ml) y se extrajo con MTBE (41,4 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1/10 a 1/5) para dar el compuesto del epígrafe (3,115 g, 109%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H), 0,09 (s, 6H), 0,91 (s, 18H), 1,02 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,40 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 2H).

3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol



Una solución de pivalato de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)propilo (3,11 g, 3,77 mmol) en CH₂Cl₂ (31,1 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DIBAL 1 M en tolueno (8,29 ml, 8,29 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió DIBAL 1 M en tolueno (1,507 ml, 1,507 mmol) adicional y la agitación se continuó durante otras 1,5 h. Después de desactivar la reacción con metanol (1,53 ml, 37,7 mmol), la mezcla se trató con HCl 1 N (37,7 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se extrajo con MTBE (31,1 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (15,6 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,9 g, 104%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H), 0,09 (s, 6H), 0,88 (s, 18H), 1,08 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,12-2,27 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 4,79 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,97 (m, 2H).

(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxo-3,8-disiladecano

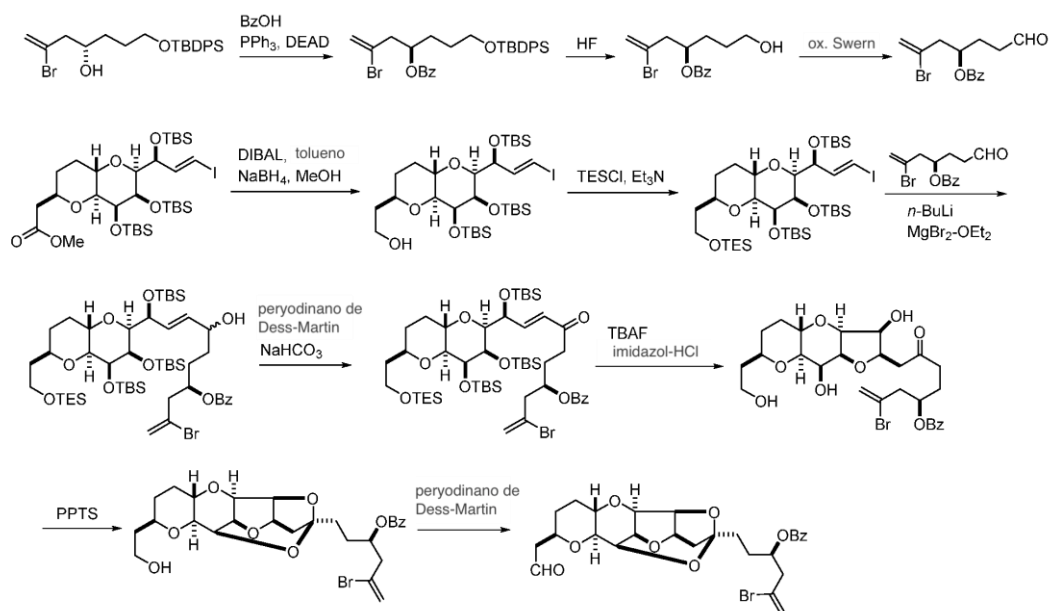


Una solución de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol (2,9 g, 3,9 mmol) en CH₂Cl₂ (29,0 ml) se trató con trietilamina (1,09 ml, 7,83 mmol) y clortrietilsilano (0,799 ml, 4,70 mmol). Después de agitar a ta durante 17 h, la reacción se desactivó con agua (29,0 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (29,0 ml). Las

capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/5) para dar el compuesto del epígrafe (2,95 g, 88%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H), 0,04 (s, 6H), 0,56 (c, 6H), 0,82-1,00 (m, 27H), 1,02 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 1,30-1,52 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,43-3,62 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,96 (m, 2H).

5

Ejemplo 7: Preparación de un Compuesto de Fórmula (VD)



Benzoato de (R)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ilo

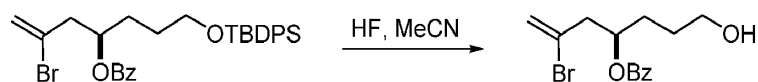


10

Una solución de (S)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ol (25,0 g, 55,9 mmol) en tolueno (200 ml) se trató con ácido benzoico (8,19 g, 67,0 mmol) y trifenilfosfina (17,58 g, 67,0 mmol). Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se trató con DEAD (24,32 ml, 61,46 mmol) a lo largo de 20 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 6°C, y se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se trató con *n*-heptano (83 ml) y se agitó a 0°C durante 30 min. El precipitado se filtró y se lavó con *n*-heptano (83 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (46,6 g).

15

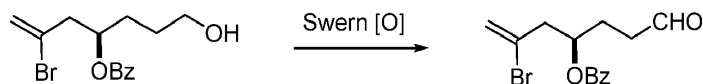
Benzoato de (R)-2-bromo-7-hidroxihépt-1-en-4-ilo



20

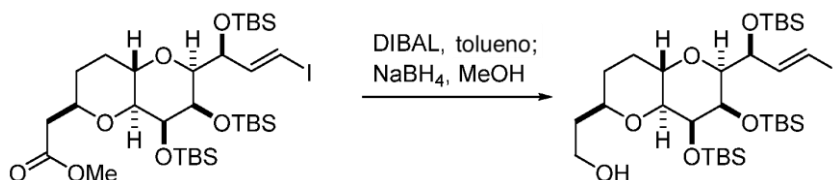
Una solución de benzoato de (R)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ilo (30,8 g, 55,8 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se trató con HF al 48% en agua (10,1 ml, 279 mmol) y se agitó a ta durante 13 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (308 ml) y se diluyó con MTBE (154 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (154 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (14,67 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,69 (t, 2H), 5,46 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

25

Benzoato de (R)-2-bromo-7-oxohept-1-en-4-ilo

Una solución de cloruro de oxalilo 2 M en CH_2Cl_2 (6,96 ml, 13,9 mmol) en CH_2Cl_2 (21,80 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DMSO (1,976 ml, 27,843 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C . Después de agitar a -78°C durante 10 min, se añadió una solución de benzoato de (R)-2-bromo-7-hidroxihept-1-en-4-ilo (2,18 g, 6,961 mmol) en CH_2Cl_2 (10,90 ml) y la agitación se continuó a -78°C durante 30 min. Se añadió trietilamina (9,70 ml, 69,6 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C . A continuación, la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y 0°C durante 30 min. La mezcla se trató con agua (21,80 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (32,7 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (21,80 ml) y salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/3) para dar el compuesto del epígrafe (1,477 g, 68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,04 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 9,79 (s, 1H).

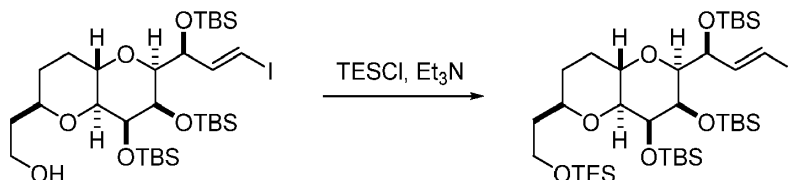
15 **2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)etanol**



Se diluyó 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metilo (90,0 g, 31,5 mmol, una solución en tolueno, alrededor de 27%) con tolueno (316 ml) y se enfrió hasta -78°C . La mezcla se trató con DIBAL 1 M en tolueno (37,8 ml, 37,8 mmol) y se agitó a -78°C durante 1 h. Después de retirar el baño frío, la reacción se desactivó con metanol (7,65 ml, 189 mmol) y se trató con HCl 1 N (243 ml, 243 mmol) y MTBE (170 ml). Después de agitar a ta durante 30 min, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (170 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (122 ml), agua (122 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (122 ml) y salmuera (120 ml).

Después de la concentración, el residuo se disolvió en metanol (194 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con borohidruro sódico (0,596 g, 15,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se desactivó con HCl 1 N (63,0 ml, 63,0 mmol). Después de la dilución con MTBE (365 ml), la capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con HCl 1 N (63,0 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (122 ml) (con salmuera). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (23,44 g, 100%).

(((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-3,4-diil)bis(oxi))bis(terc-butildimetilsililano)

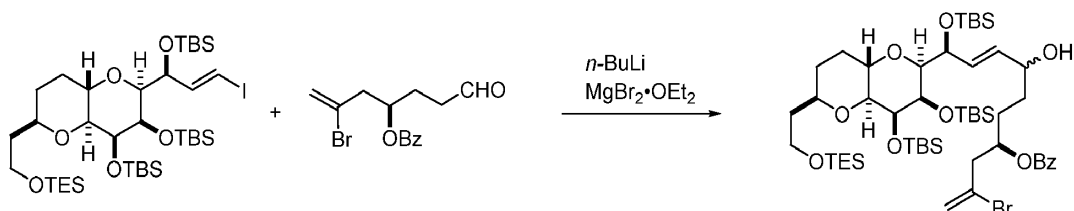


Una solución de 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)etanol (23,44 g, 31,548 mmol) en CH_2Cl_2 (211 ml) se trató con clortrietilsilano (6,44 ml, 37,9 mmol) y trietilamina (8,79 ml, 63,1 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. Se añadieron clortrietilsilano (1,06 ml, 6,31 mmol) y trietilamina (1,32 ml, 9,46 mmol) adicionales y la agitación se continuó a ta durante otras 8 h. La reacción se desactivó con agua (117 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (117 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/10) para dar el compuesto del epígrafe (23,7 g, 95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,02 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,59 (c, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,9-1,0 (m, 27 H), 1,25-

1,35 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,84 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H).

Benzoato de ((4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-hidroxi)deca-1,8-dien-4-ilo

5



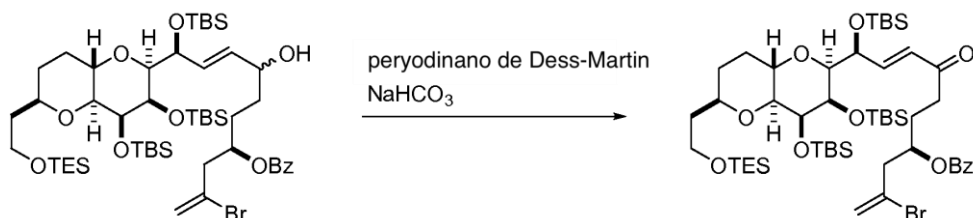
Una solución de ((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-3,4-diil)bis(oxi))bis(terc-butildimetilsilano) (4,48 g, 5,22 mmol) en THF (32,5 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con *n*-BuLi 1,6 M en *n*-hexano (3,26 ml, 5,22 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C . Después de agitar a -78°C durante 20 min, la mezcla se trató con una solución de bromuro de magnesio en eterato de dietilo (1,35 g, 5,22 mmol) en THF (16,25 ml), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C , y se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió una solución de benzoato de (R)-2-bromo-7-oxohept-1-en-4-ilo (1,477 g, 4,747 mmol) y bromuro de magnesio-eterato de dietilo (1,35 g, 5,22 mmol) en THF (18,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 min, se calentó lentamente hasta -25°C a lo largo de 4 h y se agitó a -25°C durante 1 h. La reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (29,5 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (29,5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/5) para dar el compuesto del epígrafe (3,35 g, 68%).

10

15

Benzoato de ((4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-oxo)deca-1,8-dien-4-ilo

20



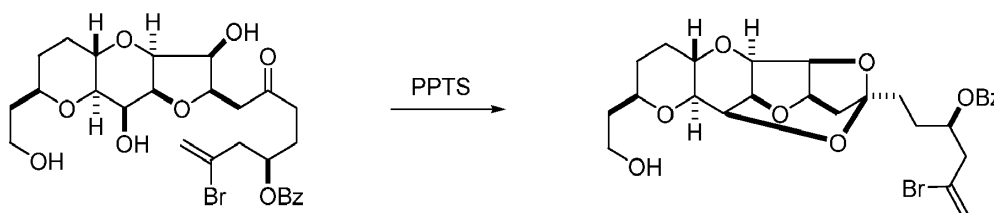
Una solución de benzoato de ((4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-hidroxi)deca-1,8-dien-4-ilo (3,35 g, 3,213 mmol) en CH_2Cl_2 (33,5 ml) se trató con bicarbonato sódico (0,540 g, 6,43 mmol) y peryodiano de Dess-Martin (1,64 g, 3,86 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se desactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (25,1 ml) y Na_2SO_3 al 20% (25,1 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (26,8 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (16,75 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/8) para dar el compuesto del epígrafe (2,26 g, 68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,11 (s, 6H), 0,12 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,60 (c, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,88 (t, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,05-1,25 (m, 3H), 1,48-1,60 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,82 (d, 2H), 2,91 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,10 (s a, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,01 (m, 2H).

30

35

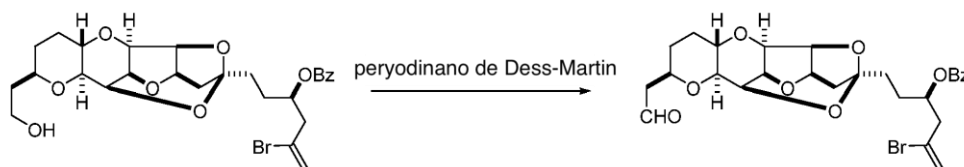
Benzoato de (R)-2-bromo-8-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3,9-dihidroxi-7-(2-hidroxietil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-7-oxooct-1-en-4-ilo

5 Una mezcla de hidrocloreto de imidazol (0,704 g, 6,73 mmol) y TBAF 1 M en THF (14,12 ml, 14,1 mmol) en THF (45,2 ml) se trató con una solución de benzoato de (4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((tercbutildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((tercbutildimetilsilil)oxi)-7-oxodeca-1,8-dien-4-ilo (2,26 g, 2,17 mmol) en THF (31,6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 7 d. La mezcla se trató con tolueno (56,5 ml) y agua (56,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de tolueno (38,4 ml) y THF (38,4 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron a vacío y a continuación se destilaron azeotrópicamente tres veces con acetonitrilo (18,1 ml) para dar el compuesto del epígrafe (1,4 g).

Benzoato de (R)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-hidroxietil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)hex-5-en-3-ilo

15 Una solución de benzoato de (R)-2-bromo-8-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3,9-dihidroxi-7-(2-hidroxietil)decahidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-7-oxooct-1-en-4-ilo (1,27 g, 2,17 mmol) en CH₂Cl₂ (68,4 ml) se trató con PPTS (3,00 g, 11,9 mmol) y se agitó a ta durante 23 h. Después de la concentración, el sólido residual (PPTS) se trató con acetato de etilo (50,7 ml), se agitó a ta durante 10 min, se filtró y se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró, se trató de nuevo con acetato de etilo (10,14 ml) y se agitó a ta durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se secó bajo purga de N₂ para dar el compuesto del epígrafe (1^a recolección, 495 mg, contaminada con PPTS al 14%).

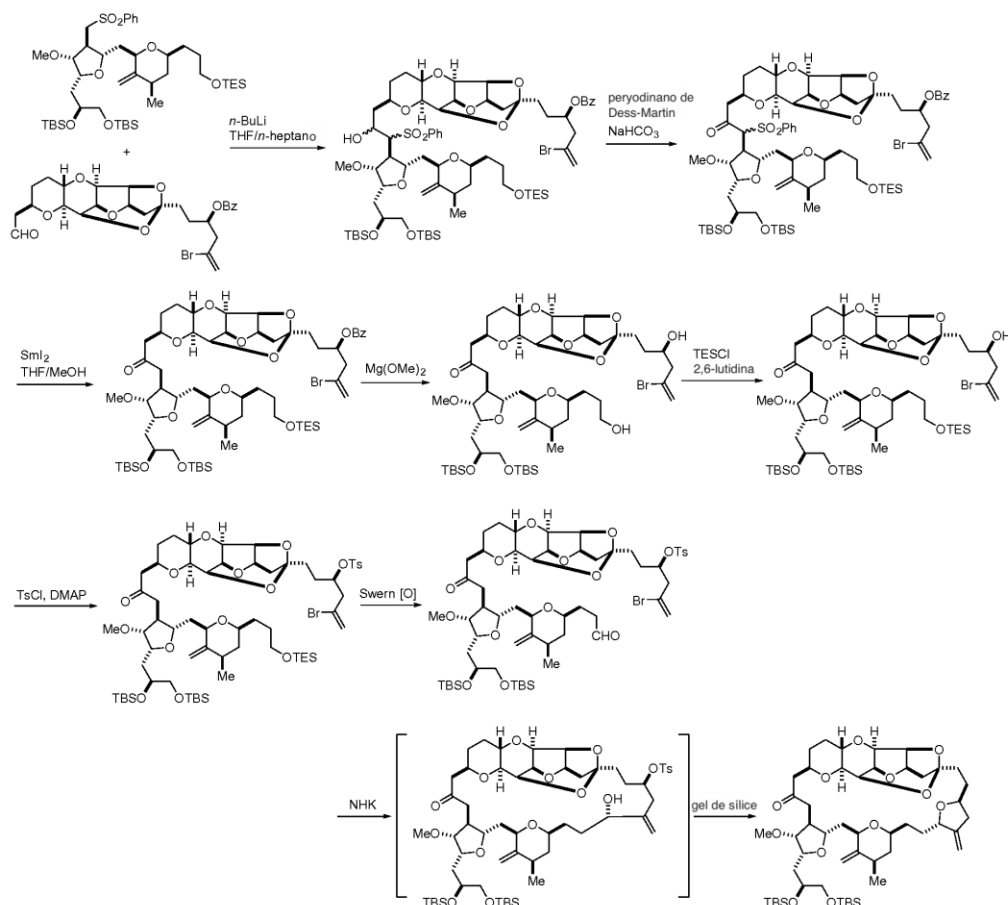
25 El filtrado se trató con acetato de etilo (alrededor de 3 ml) a 40°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (1 ml) y se secó bajo purga de N₂ para dar el compuesto del epígrafe (2^a recolección, 175 mg, total 47% (1^a y 2^a recolecciones combinadas) para 2 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30-1,50 (m, 2H), 1,65-2,16 (m, 10H), 2,79 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,03 (m, 2H).

Benzoato de (R)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-oxoetil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2(3H)-il)hex-5-en-3-ilo

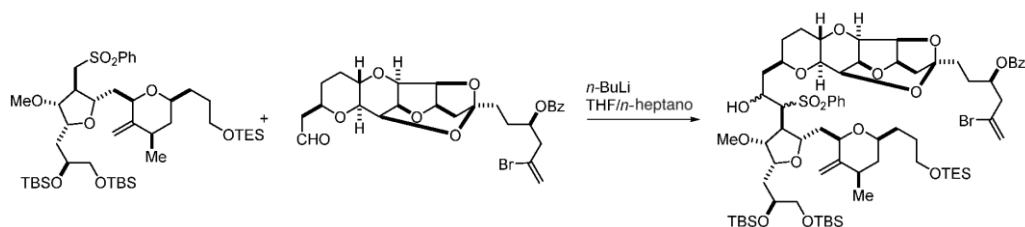
35 Una mezcla de benzoato de (R)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-hidroxietil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)hex-5-en-3-ilo (0,49 g, 0,87 mmol) y bicarbonato sódico (0,182 g, 2,17 mmol) en CH₂Cl₂ (4,9 ml) se trató con peryodinato de Dess-Martin (0,551 g, 1,30 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se desactivó con Na₂SO₃ al 20% (2,5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml). La mezcla

se extrajo tres veces con MTBE (4,9 ml) y acetato de etilo (4,9 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío.

- 5 El residuo se disolvió en acetato de etilo (alrededor de 3 ml) con calentamiento y se enfrió lentamente hasta ta a lo largo de 20 h. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (1 ml) y se secó bajo purga de N_2 durante 2 h para dar el compuesto del epígrafe (216 mg, 44%) junto con 200 mg procedentes del filtrado. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,92-2,16 (m, 6H), 2,48 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,69 (dd, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 9,79 (s, 1H).



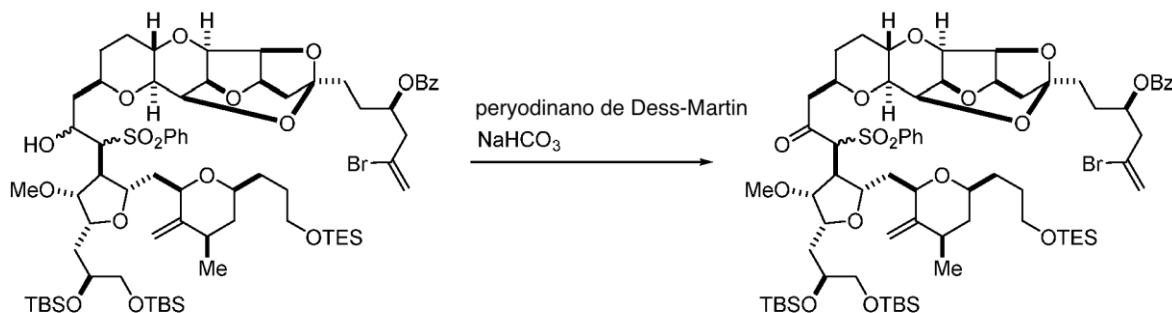
Benzoato de (3R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((tercildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahydrofuran-3-il)-2-hidroxi-3-(fenilsulfonil)propil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo



- 20 Una solución de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahydrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxo-3,8-disiladecano (0,478 g, 0,559 mmol) en THF (4,2 ml) se enfrió hasta $-5^\circ C$. La mezcla se trató con *n*-BuLi 1,6 M en *n*-hexano (0,349 ml, 0,559 mmol) y se agitó a $-5^\circ C$ durante 30 min. Después de enfriar hasta $-78^\circ C$, la mezcla se trató con una solución de benzoato de (R)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-oxoetil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)hex-5-en-3-ilo (0,21 g, 0,373 mmol) en

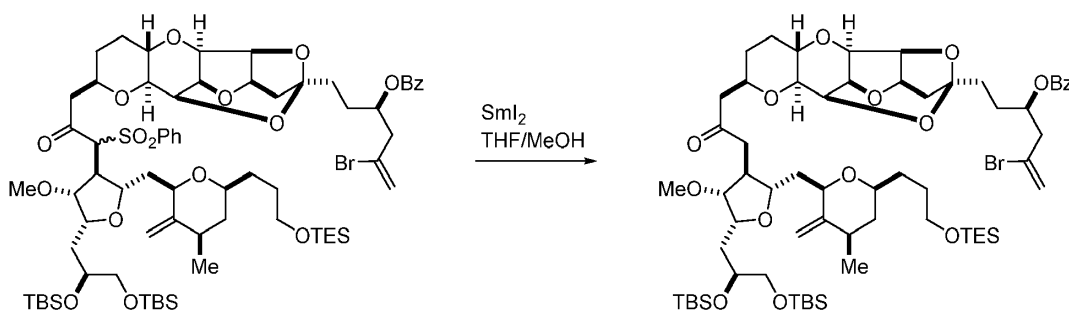
una mezcla de n-heptano (1,1 ml) y THF (3,2 ml), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C. Después de agitar a -78°C durante 4 h, la reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y se extrajo tres veces con MTBE (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (690 mg, 130%).

- 5 **Benzoato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahydrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonil)propil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo**



- 10 Una solución de benzoato de (3R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahydrofuran-3-il)-2-hidroxi-3-(fenilsulfonil)propil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo (0,69 g, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (6,9 ml) se trató con bicarbonato sódico (0,061 g, 0,73 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,248 g, 0,584 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (6,9 ml) y Na₂SO₃ al 20% (6,9 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (10,35 ml, 86,888 mmol). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (366 mg, 69% para 2 etapas).

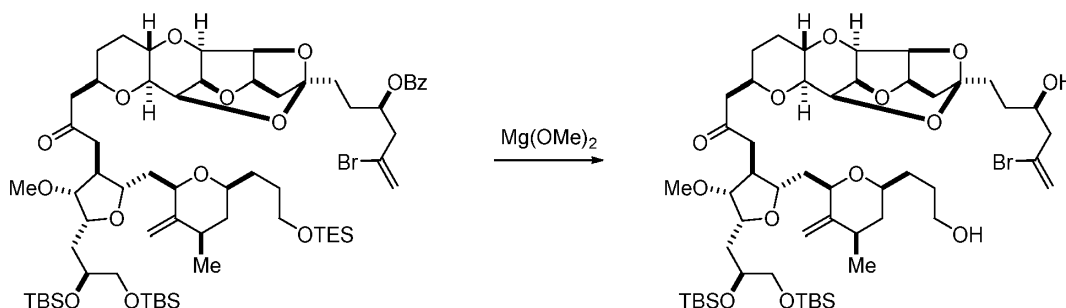
- 20 **Benzoato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahydrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo**



- 25 Una solución de benzoato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahydrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonil)propil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo (0,366 g, 0,258 mmol) en una mezcla de THF (2,9 ml) y metanol (1,8 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con Sml₂ 0,1 M en THF (5,55 ml, 0,555 mmol). Después de agitar a -78°C durante 1 h, el baño frío se retiró y la mezcla se trató con una mezcla de tartrato de potasio y sodio (1,83 g, 6,48 mmol) y carbonato potásico (1,7 g, 13 mmol) en agua (18,3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 10 min y se extrajo con MTBE (7,32 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (289 mg, 88%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,15 (s, 9H), 0,30 (s, 3H), 0,58 (c, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,95 (t, 9H), 0,98-1,05 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 1,20-1,72 (m, 7H), 1,72-1,84 (m, 3H), 1,84-2,16 (m, 9H), 2,25 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,72-2,86 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,34 (dd, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,44-3,68 (m, 6H), 3,75 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,39

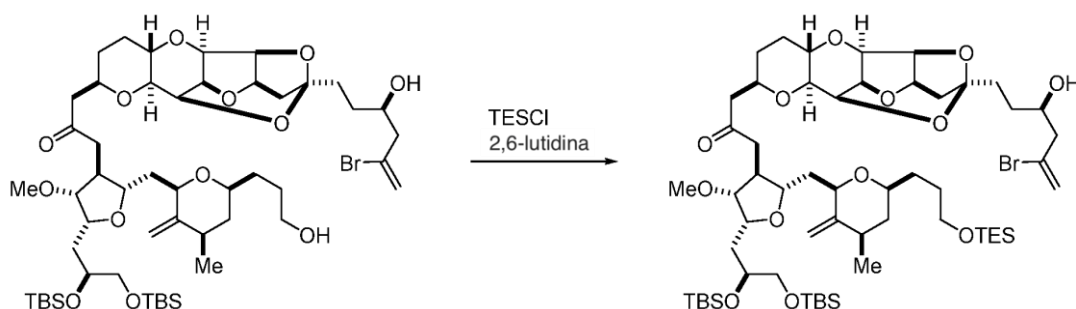
(m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

5 **1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(3-hidroxi)propil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-bromo-3-hidroxi)hex-5-en-1-il)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona**



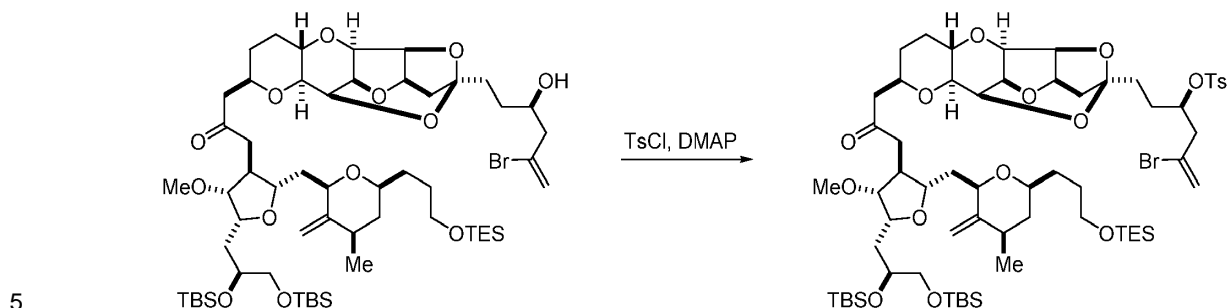
10 Una solución de benzoato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo (0,285 g, 0,223 mmol) en una mezcla de metanol (5,7 ml) y THF (0,9 ml) se trató con $Mg(OMe)_2$ al 6-10% en metanol (1,29 g, 0,893 mmol) y se agitó a ta durante 5 d. Se añadió carbonato potásico (0,093 g, 0,67 mmol) y la agitación se continuó a ta durante otro 1 d. La reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (4,28 ml) y salmuera (4,28 ml) y se extrajo tres veces con MTBE (11,40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (280 mg, 119%).

20 **1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-bromo-3-hidroxi)hex-5-en-1-il)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona**



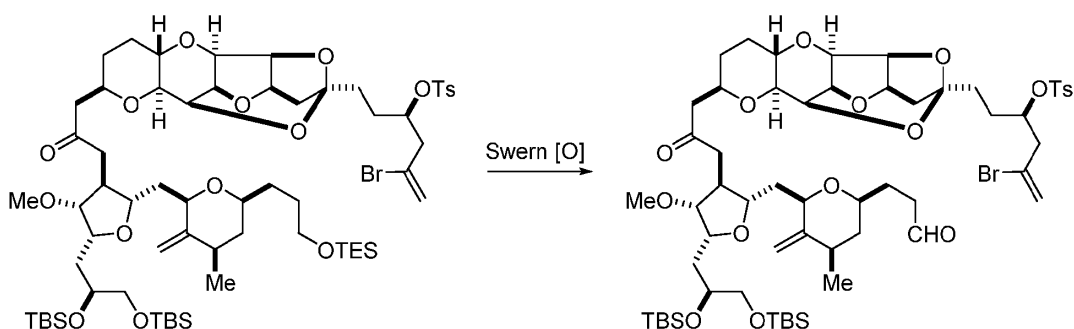
25 Una solución de 1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(3-hidroxi)propil)-4-metil-3-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-bromo-3-hidroxi)hex-5-en-1-il)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona (0,28 g, 0,265 mmol) en CH_2Cl_2 (5,6 ml) se enfrió hasta $-78^\circ C$ y se trató con 2,6-lutidina (0,123 ml, 1,06 mmol) y clortrietilsilano (0,054 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h. La reacción se desactivó con metanol (0,107 ml, 2,65 mmol) y se agitó a $-78^\circ C$ durante 10 min. Después de retirar el baño frío, la mezcla se trató con agua (5,6 ml) y se calentó hasta ta. La mezcla se extrajo dos veces con MTBE (11,20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 0,1 N (6,09 ml, 0,609 mmol) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2,80 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (327 mg, 105%).

4-metilbencenosulfonato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)decahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano[2,3-e]pirano-2(3H-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo



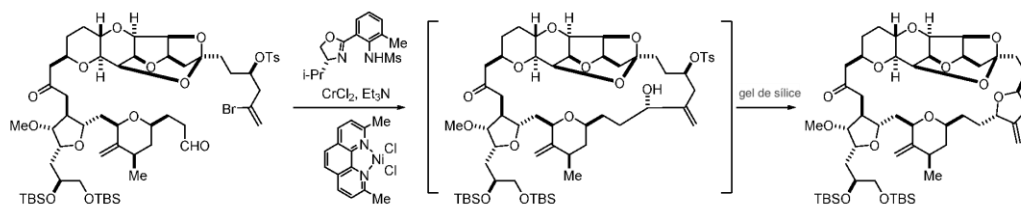
Se disolvió 1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-bromo-3-hidroxi-hex-5-en-1-il)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-7-il)propan-2-ona (0,327 g, 0,279 mmol) en CH₂Cl₂ (4,9 ml) y se trató con DMAP (0,102 g, 0,837 mmol) y *p*-TsCl (0,064 g, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron DMAP (0,020 g, 0,17 mmol) y *p*-TsCl (0,016 g, 0,084 mmol) adicionales y la agitación se continuó a ta durante otras 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (20 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N (8,4 ml x2), NaHCO₃ acuoso saturado (3,3 ml) y salmuera (3,3 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 2/3) para dar el compuesto del epígrafe (215 mg, 72% para 3 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 0,03 (2s, 9H), 0,60 (s, 3H), 0,59 (c, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,94 (t, 9H), 0,96-1,10 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 1,28-1,60 (m, 5H), 1,60-1,84 (m, 6H), 1,84-2,16 (m, 8H), 2,24 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,51 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,44-3,68 (m, 6H), 3,75 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)

20 **4-metilbencenosulfonato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-oxopropil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo**



25 Una solución de cloruro oxálico 2 M en CH₂Cl₂ (0,810 ml, 1,62 mmol) en CH₂Cl₂ (4,30 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DMSO (0,230 ml, 3,24 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo (0,215 g, 0,162 mmol) en CH₂Cl₂ (2,2 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y a -40°C durante 1 h. Después de enfriar de nuevo hasta -78°C, la mezcla se trató con trietilamina (1,13 ml, 8,10 mmol) y se agitó a -78°C durante 10 min y a 0°C durante 20 min. La mezcla resultante se trató con agua (4,3 ml) y se diluyó con MTBE (21,5 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/1) para dar el compuesto del epígrafe (166 mg, 85%).

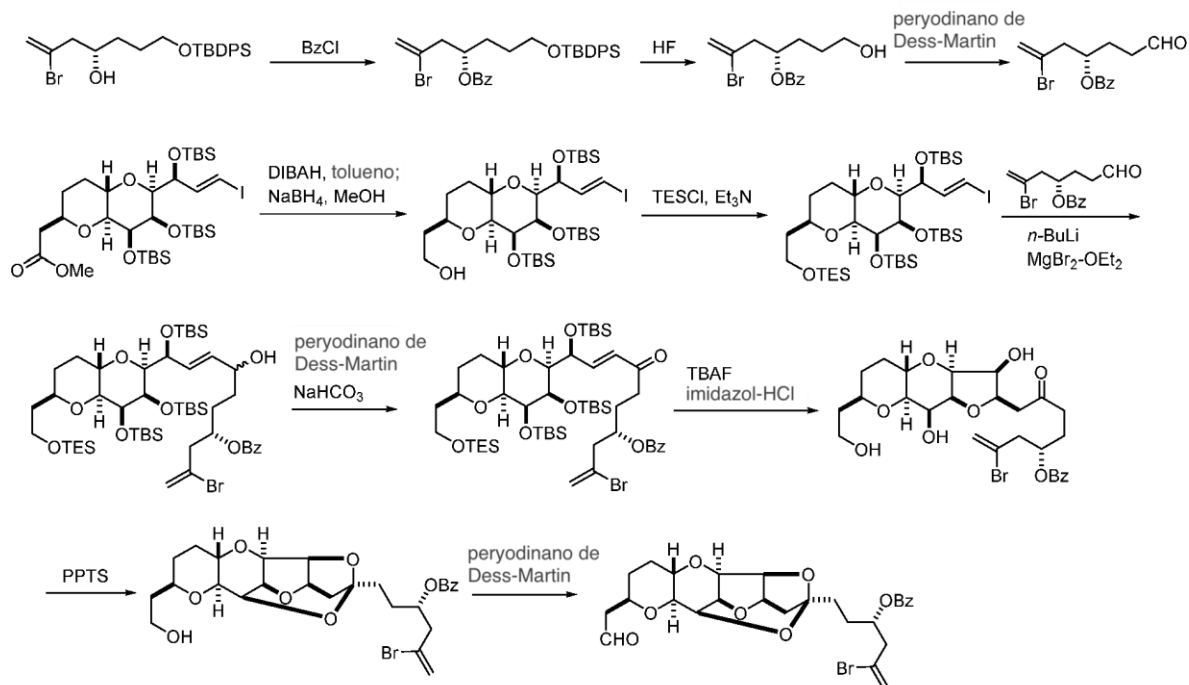
Éter de bisTBS



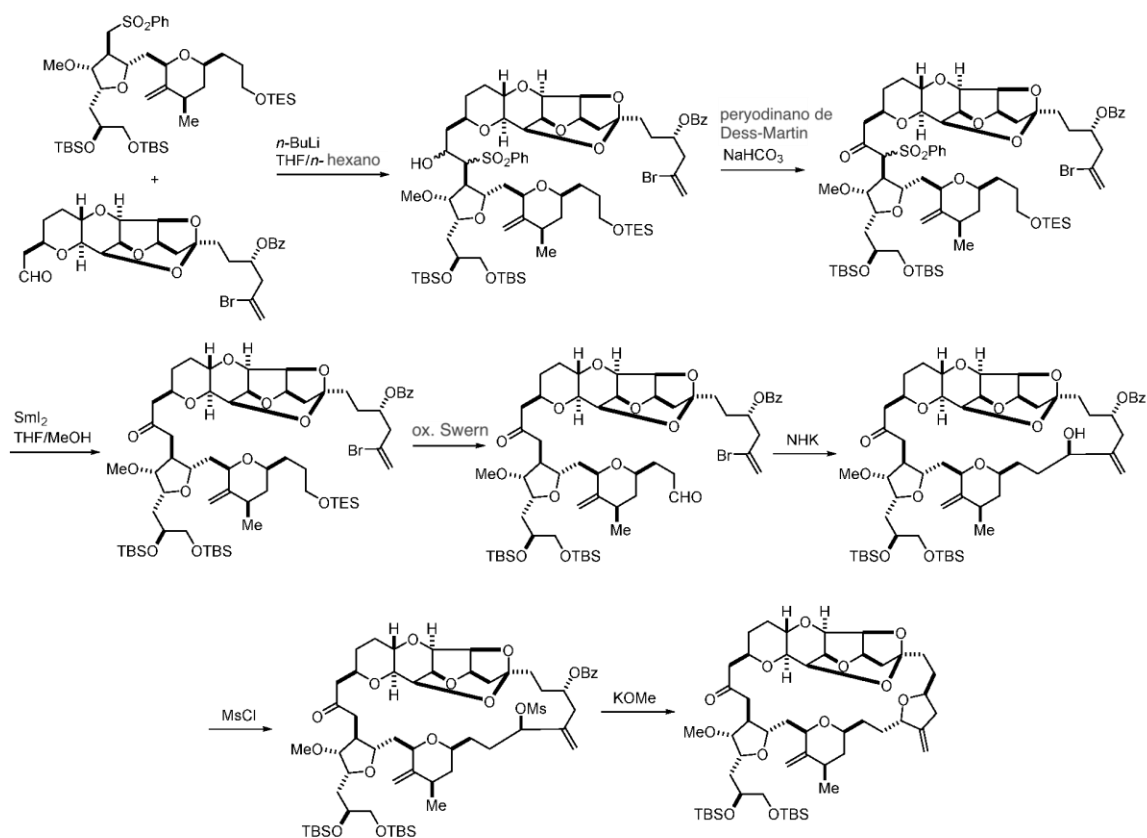
5 Se añadió cloruro cromoso (0,520 g, 4,23 mmol) a un matraz de 3 bocas, que se purgó con N₂ durante 5 min, y se añadió al matraz una solución de (R)-N-(2-(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida (1,25 g, 4,23 mmol) en un THF desgasificado (7,5 ml). La mezcla se calentó hasta 30°C, se trató con trietilamina (0,590 ml, 4,23 mmol) y se agitó a 33°C durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se trató con complejo de cloruro de níquel(II)-2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (0,023 g, 0,069 mmol) y se purgó con N₂ durante 5 min.

10 Después de retirar el baño de hielo, una solución de 4-metilbencenosulfonato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-oxopropil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo (0,083 g, 0,069 mmol) en un THF desgasificado (4,98 ml) se añadió a lo largo de 2 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a ta durante otras 2 h. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se desactivó con etilendiamina (0,926 ml, 13,7 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C, y se agitó a ta durante 10 min. La mezcla se trató con agua (9,96 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (9,96 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.

El residuo se disolvió en isopropanol (IPA) (4,98 ml), se trató con gel de sílice (166 mg) y se agitó a ta durante 23 h. El precipitado se filtró y se lavó con IPA (3 ml) y heptano (3 ml). El filtrado se envejeció en un congelador durante 2 d. El precipitado resultante se filtró y se lavó con IPA (5 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 3/2) para dar el compuesto del epígrafe (33 mg, 50%), cuya estructura se confirmó mediante la comparación de su espectro de ¹H NMR con el de una muestra auténtica. ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ 0,05 (s, 6H), 0,14 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,77 (d, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 1,05-1,30 (m, 2H), 1,30-1,46 (m, 3H), 1,20-1,72 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,84-2,00 (m, 4H), 2,05-2,20 (m, 3H), 2,28-2,40 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,00-4,22 (m, 7H), 4,04 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,56 (bm, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,98 (m, 2H).

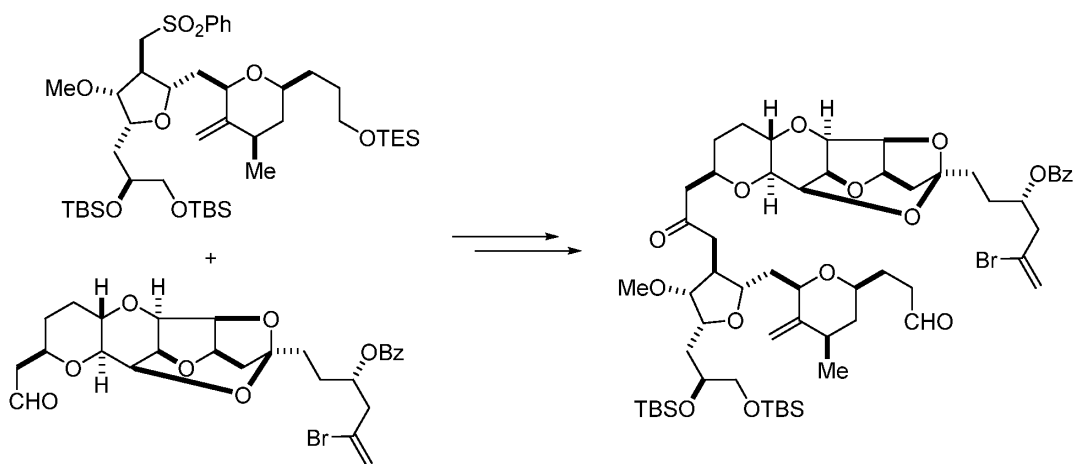


30 Todos los compuestos se prepararon siguiendo los mismos procedimientos mostrados anteriormente a partir de benzoato de (S)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)hept-1-en-4-ilo.



Benzoato de (S)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-oxopropil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahido-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo

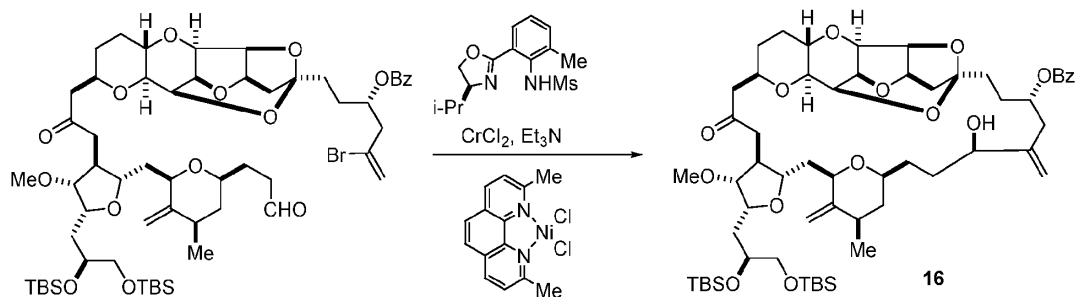
5



El compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos mostrados anteriormente para el benzoato de (3R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-hidroxi-3-(fenilsulfonil)propil)dodecahido-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo, con la excepción de que se usó benzoato de (S)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-oxoetil)decahido-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2(3H)-il)hex-5-en-3-ilo como una materia prima.

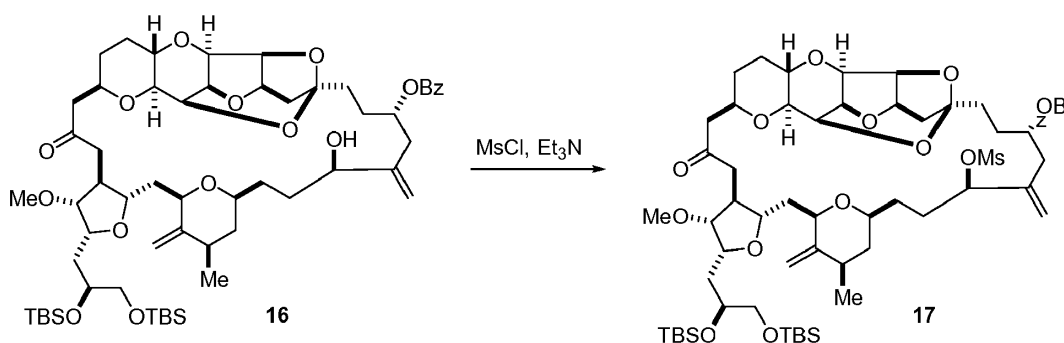
10

Macro ciclación de NHK



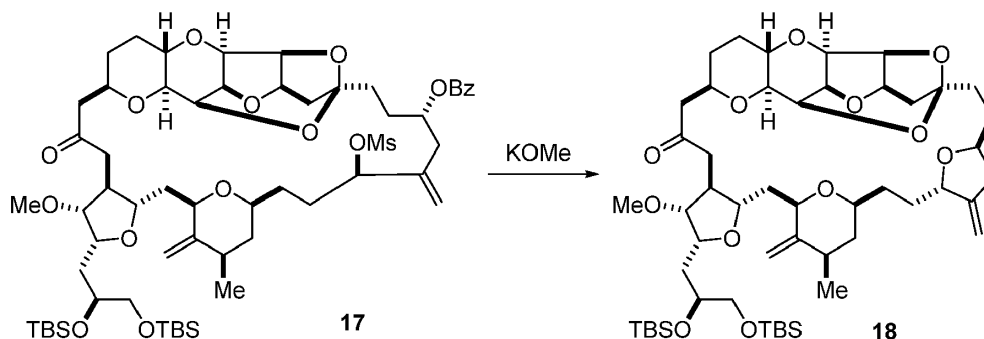
Se añadió cloruro cromoso (0,636 g, 5,18 mmol) a un matraz de 3 bocas, que se purgó con N₂ durante 5 min, y se añadió al matraz una solución de (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida (1,535 g, 5,18 mmol) en un THF desgasificado (6,80 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 30°C, se cargó con trietilamina (0,722 ml, 5,18 mmol) y se agitó a 33°C durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se trató con complejo de cloruro de níquel(II)-2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (0,040 g, 0,12 mmol) y se purgó con N₂ durante 5 min. Después de retirar el baño de hielo, se añadió una solución de benzoato de (S)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((tercbutildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(3-oxopropil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]pirano-2-il)-5-bromohex-5-en-3-ilo (compuesto **8**; 0,136 g, 0,117 mmol) en un THF desgasificado (6,80 ml) a lo largo de 1,5 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a ta durante otras 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C, se desactivó con etilendiamina (1,045 ml, 15,47 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C, y se agitó a ta durante 10 min. La mezcla se trató con agua (16,3 ml) y se extrajo con *n*-heptano (8,2 ml) y a continuación dos veces con MTBE (16,3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se trató con *n*-heptano (20 ml) y se agitó a ta durante 20 min. El ligando precipitado se separó por filtración y se enjuagó con heptano (20 ml) e IPA (10 ml). El filtrado se envejeció en un congelador (-20°C) durante 20 h. El precipitado se filtró y se enjuagó con IPA. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/1) para dar el compuesto **16** (88 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 9H), 0,6 (s, 3H), 0,86 (s, 18H), 1,10 (m, 4H), 1,42 (m, 3H), 1,64-2,00 (m, 8H), 2,06-2,30 (m, 8H), 2,45 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,64-3,90 (m, 5H), 3,80-4,30 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

Mesilación del producto de NHK



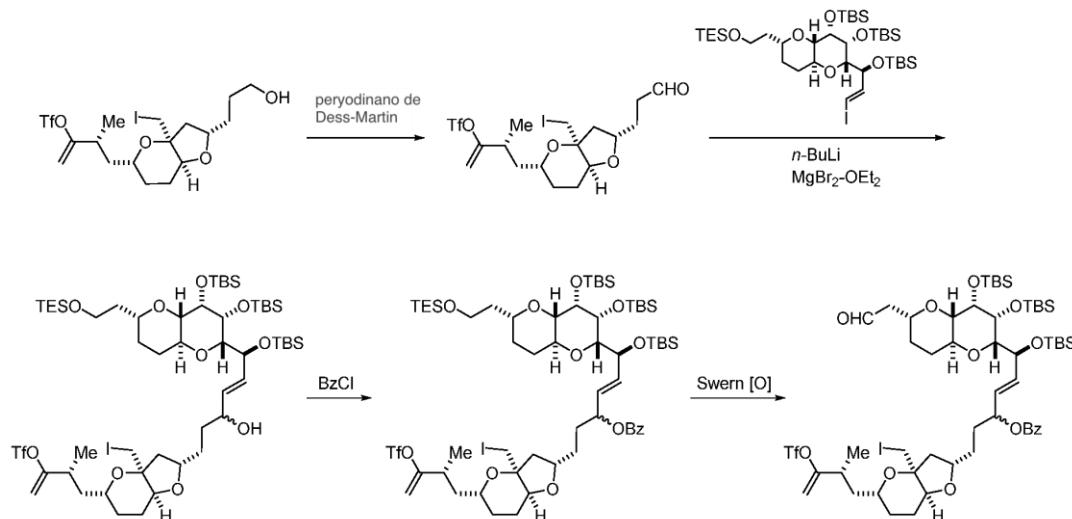
Una solución de Compuesto **16** (0,084 g, 0,078 mmol) en THF (2,94 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con trietilamina (0,043 ml, 0,31 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,23 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la reacción se desactivó con agua (3,36 ml) y se extrajo tres veces con MTBE (5,04 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto **17** (88 mg).

Ciclación con KOMe

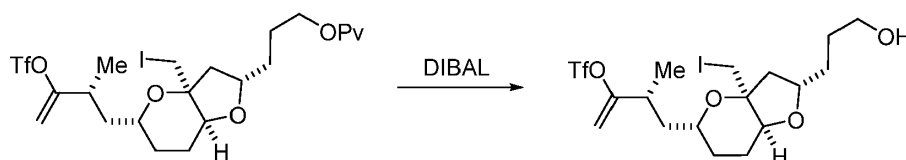


Una solución de compuesto **17** (0,080 g, 0,069 mmol) en THF (4,0 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con metóxido potásico al 25% en metanol (0,068 g, 0,24 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta a lo largo de 20 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (2,4 ml) y se extrajo tres veces con MTBE (6,4 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 2/1) para dar el compuesto **18** (45 mg, 68% para 2 etapas). ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ 0,05 (s, 6H), 0,14 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,77 (d, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 1,05-1,30 (m, 2H), 1,30-1,46 (m, 3H), 1,20-1,72 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,84-2,00 (m, 4H), 2,05-2,20 (m, 3H), 2,28-2,40 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,00-4,22 (m, 7H), 4,04 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,56 (bm, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,98 (m, 2H).

Ejemplo 8: Preparación de un Compuesto de Fórmula (ID) a través de Macrociclación C.26-C.27



15 **Trifluorometanosulfonato de (R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-(3-hidroxipropil)-3a-(yodometil)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ilo**



Una solución de pivalato de 3-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)propilo (6,80 g, 10,9 mmol) en CH₂Cl₂ (68,0 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DIBAL 1 M en tolueno (23,88 ml, 23,88 mmol) a lo largo de 20 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. La reacción se desactivó con metanol (4,39 ml), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C. Después de retirar el baño frío, la

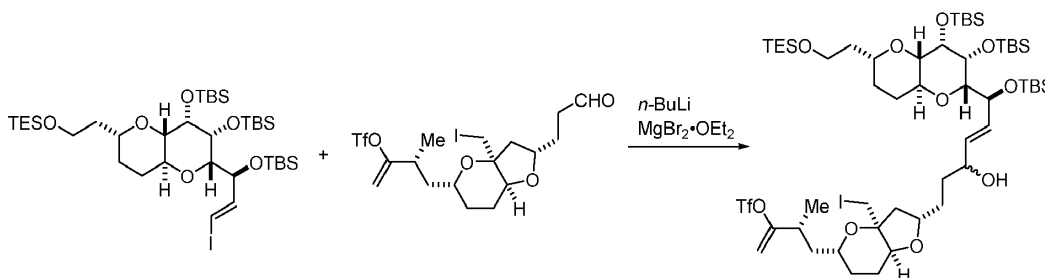
mezcla se trató con HCl 1 N (109 ml) y MTBE (102 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (102 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del epígrafe (8,8 g, contaminado con tolueno). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 8H), 1,72-1,90 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,10 (d, 1H).

Trifluorometanosulfonato de (R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-2-(3-oxopropil)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ilo



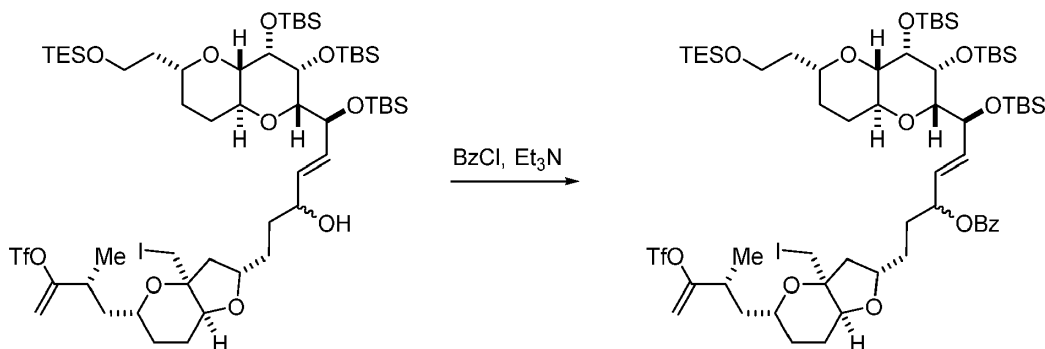
Una solución de trifluorometanosulfonato de (R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-(3-hidroxipropil)-3a-(yodometil)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ilo (2,64 g, 4,87 mmol) en CH₂Cl₂ (26,4 ml) se trató con peryodinato de Dess-Martin (3,10 g, 7,30 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y Na₂SO₃ al 20% (20 ml) y se extrajo tres veces con MTBE (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano 1=10 a 1/3) para dar el compuesto del epígrafe (970 mg, 56% para 2 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, 3H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 5H), 1,72-1,90 (m, 2H), 2,32 (dd, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

Trifluorometanosulfonato de (3R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-((6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxihex-4-en-1-il)-3a-(yodometil) hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ilo



Una solución de (((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-3,4-diil)bis(oxi))bis(terc-butildimetilsilano) (1,295 g, 1,51 mmol) en THF (10,20 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con *n*-BuLi 1,6 M en hexano (0,944 ml, 1,51 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C. Después de agitar a -78°C durante 15 min, la mezcla se trató con una solución de bromuro de magnesio-eterato de dietilo (0,390 g, 1,51 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y tolueno (1 ml), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C, y se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-2-(3-oxopropil)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ilo (0,68 g, 1,258 mmol) en THF (6,80 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h y se calentó lentamente a ta a lo largo de 14 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (6,80 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (0,150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/3) para dar el compuesto del epígrafe (455 mg, 28%).

Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo



5

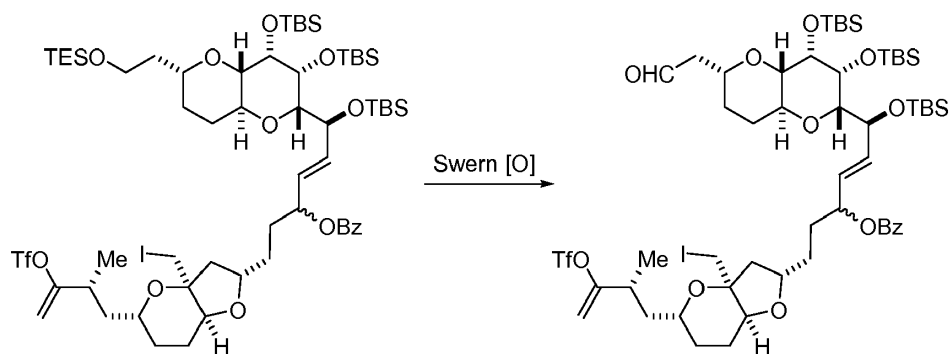
Una solución de trifluorometanosulfonato de (3R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-((6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxihex-4-en-1-il)-3a-(yodometil)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ilo (0,455 g, 0,358 mmol) en CH₂Cl₂ (4,55 ml) se trató con cloruro de benzoílo (0,083 ml, 0,72 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La reacción se desactivó con agua (4,6 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (9,1 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/5) para dar el compuesto del epígrafe (316 mg, 64%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,08-0,12 (múltiple s, 18H), 0,55 (m, 6H), 0,81 (2s, 9H), 0,85-1,00 (m, 27H), 1,05-1,30 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 1,40-1,90 (m, 16H), 2,29 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

10

15

Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-oxoetil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo

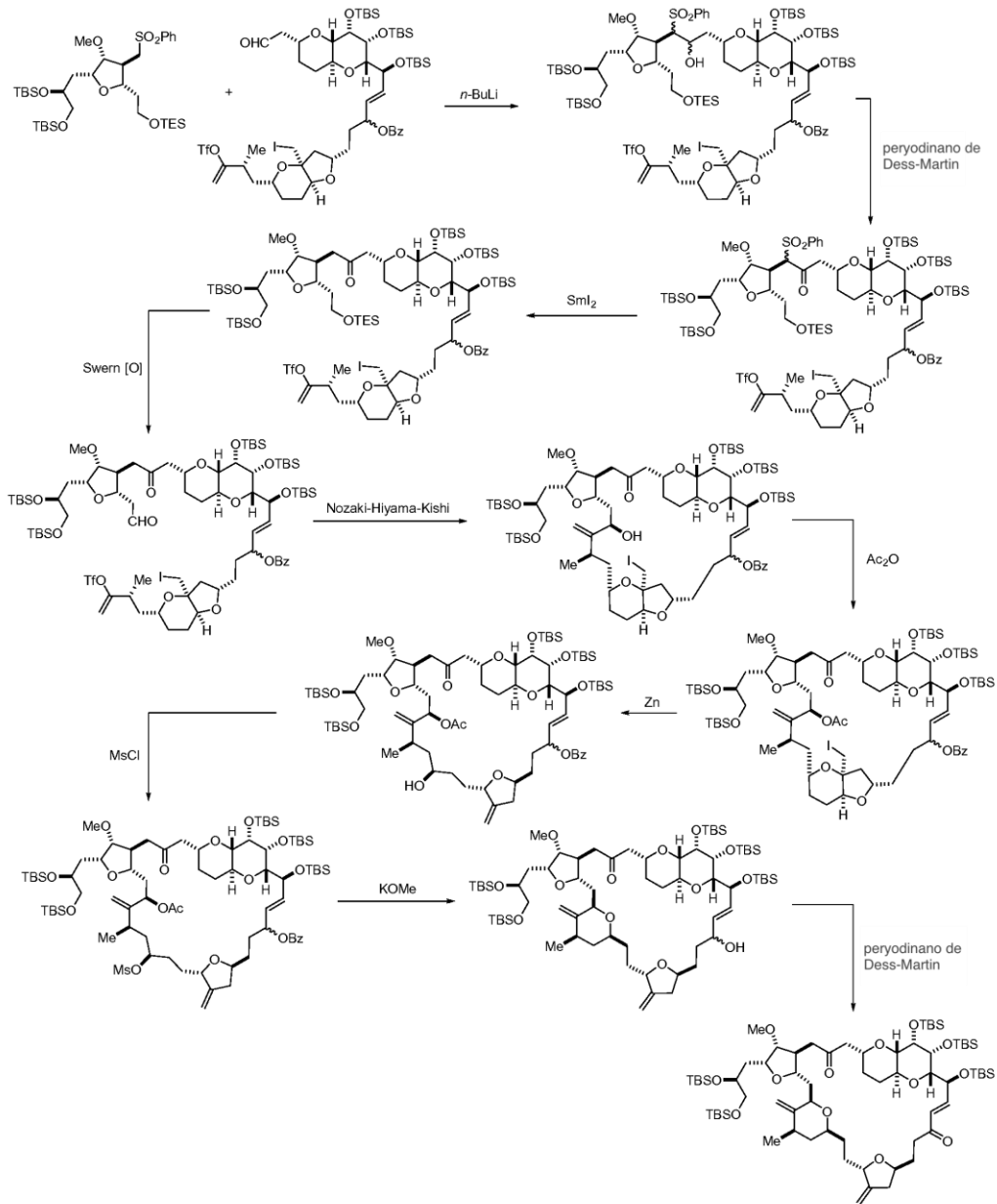
20



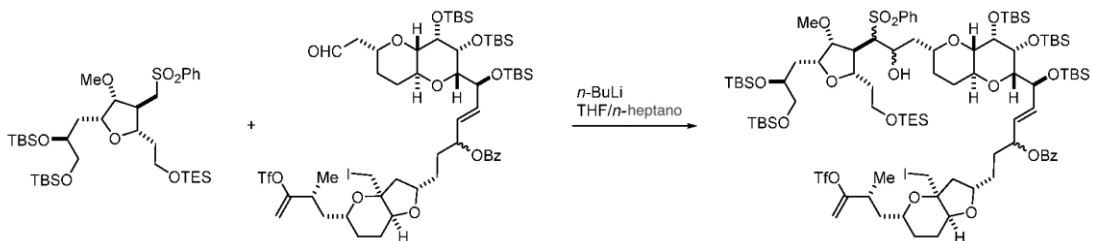
25

30

Una solución de cloruro de oxalilo (0,141 ml, 1,61 mmol) en CH₂Cl₂ (6,32 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DMSO (0,228 ml, 3,22 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se trató con una solución de benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-((trietilsilil)oxi)etil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo (0,316 g, 0,230 mmol) en CH₂Cl₂ (3,8 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min y a -40°C durante 1 h. Después de enfriar hasta -78°C, la mezcla se trató con trietilamina (1,12 ml, 8,04 mmol) y se agitó a -78°C durante 10 min y a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se trató con agua (6,3 ml) y se diluyó con MTBE (6,32 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (284 mg).



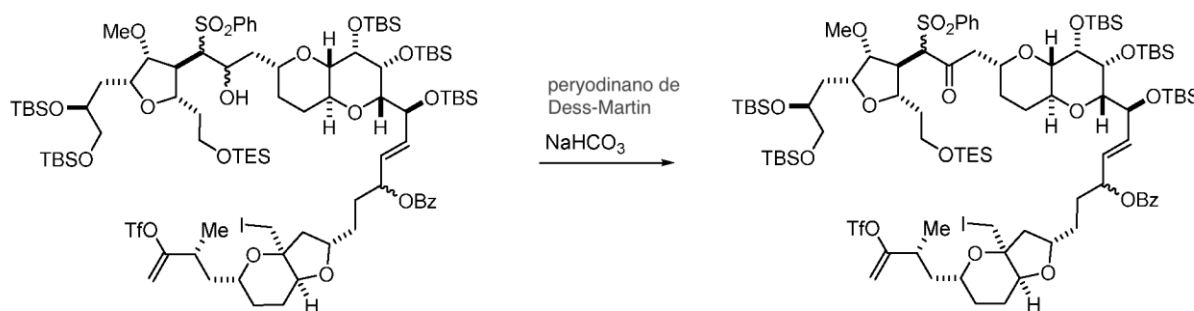
5 **Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-((trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-3-il)-2-hidroxi-3-(fenilsulfonil)propil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo**



Una solución de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)-5-(2-((trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (0,214 g, 0,298 mmol) en THF (3 ml) se enfrió hasta -

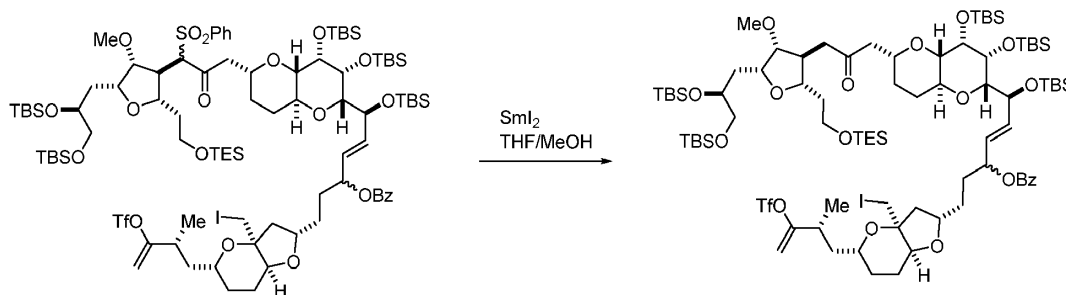
5°C. La mezcla se trató con *n*-BuLi 1,6 M en hexano (0,186 ml, 0,298 mmol) y se agitó a -5°C durante 20 min. Después de enfriar hasta -78°C, la mezcla se trató con una solución de benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,6*R*,8*aS*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-(2-oxoetil)octahidropirano[3,2-*b*]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2*S*,3*aS*,5*R*,7*aS*)-3*a*-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo (0,150 g, 0,119 mmol) en *n*-heptano (4,2 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 4 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (7,5 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/20 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (177 mg, 75%).

10 **Benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-(3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-((trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonyl)propil)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-*b*]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2*S*,3*aS*,5*R*,7*aS*)-3*a*-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo**



15 Una solución de benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-(3-((2*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-((trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-3-il)-2-hidroxi-3-(fenilsulfonyl)propil)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-*b*]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2*S*,3*aS*,5*R*,7*aS*)-3*a*-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo (0,177 g, 0,09 mmol) en CH₂Cl₂ (3,54 ml) se trató con bicarbonato sódico (0,011 g, 0,13 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,057 g, 0,13 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,019 g, 0,045 mmol) adicional y la agitación se continuó a ta durante otra 1 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (3,5 ml) y Na₂SO₃ al 20% (3,5 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (3,5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/3) para dar el compuesto del epígrafe (170 mg, 96%).

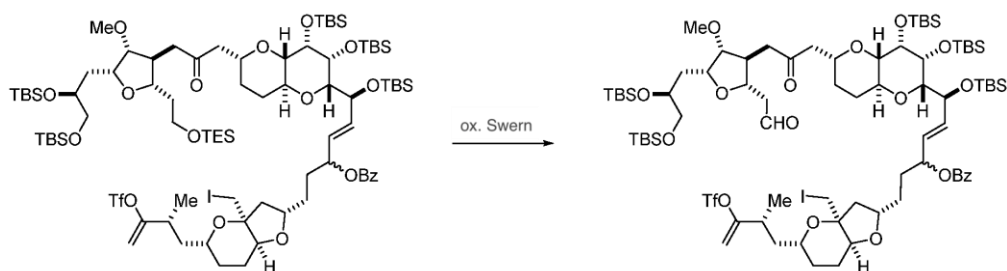
30 **Benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-(3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-((trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-*b*]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2*S*,3*aS*,5*R*,7*aS*)-3*a*-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo**



35 Una solución de benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-(3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-((trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonyl)propil)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-*b*]piran-2-il)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((2*S*,3*aS*,5*R*,7*aS*)-3*a*-(yodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo (0,17 g, 0,086 mmol) en una mezcla de THF (1,4 ml) y metanol (0,85 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con Sml₂

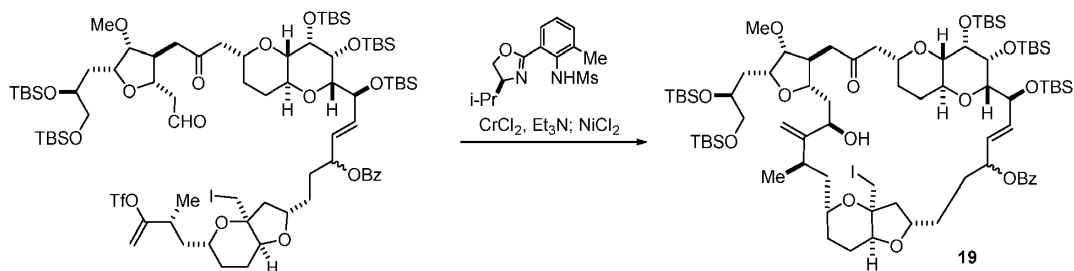
0,1 M en THF (1,29 ml, 0,129 mmol). Después de agitar a -78°C durante 1 h, se añadió SmI_2 0,1 M en THF adicional (0,86 ml, 0,086 mmol) y la agitación se continuó a -78°C durante otras 2 h. La reacción se desactivó con una mezcla de sal de Rochelle (510 mg, 1,807 mmol), carbonato potásico (509 mg, 3,69 mmol) y agua (5,1 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (8,5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 para dar el compuesto del epígrafe (127 mg, 80%).

Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-oxoetil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo

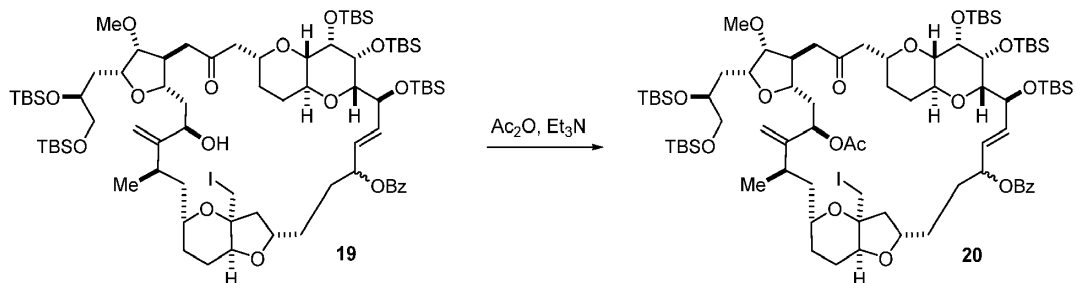


Una solución de cloruro de oxalilo (0,061 ml, 0,69 mmol) en CH_2Cl_2 (2,54 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DMSO (0,098 ml, 1,4 mmol). Después de agitar a -78°C durante 10 min, se añadió una solución de benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-(trietilsilil)oxi)etil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo (0,127 g, 0,069 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min y a -40°C durante 1 h. Después de enfriar hasta -78°C , la mezcla se trató con trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) y se agitó a -78°C durante 10 min y a 0°C durante 20 min. La mezcla se trató con agua (5 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/5) para dar el compuesto del epígrafe (86 mg, 72%).

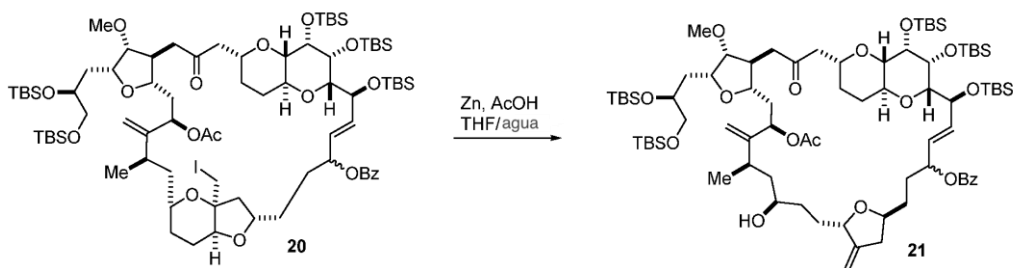
Macro ciclación de NHK



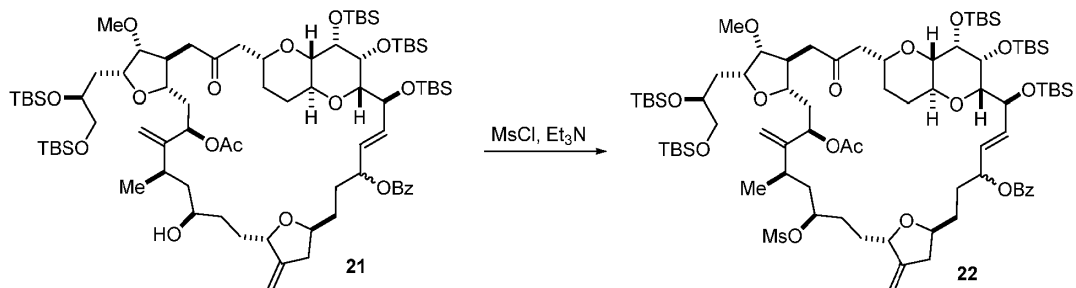
Se disolvió (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-dihidroxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida (0,829 g, 2,797 mmol) en un acetonitrilo desgasificado (7,12 ml) y se trató con cloruro cromoso (0,346 g, 2,82 mmol). Después de purgar con nitrógeno gaseoso durante 5 min, la mezcla se calentó hasta 30°C y se trató con Et_3N (0,39 ml, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a 34°C durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C , la mezcla se trató con cloruro de níquel (6,7 mg, 0,052 mmol) y se purgó con nitrógeno gaseoso durante 5 min. Después del baño de hielo, la mezcla se trató con una solución de benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-2-(2-oxoetil)tetrahidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(yodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)but-3-en-1-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ilo (0,089 g, 0,052 mmol) en una mezcla de THF (3,1 ml) y acetonitrilo (1,4 ml) a lo largo de 40 min a través de una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a 20°C durante otras 2 h. La mezcla se diluyó con *n*-heptano (8,90 ml), se filtró para retirar el residuo insoluble y se lavó con *n*-heptano (8,90 ml). La capa de heptano se separó y la capa de acetonitrilo se extrajo con *n*-heptano (8,9 ml). Las capas de heptano se combinaron y se lavaron dos veces con acetonitrilo (8,90 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto **19** (18 mg y 11 mg de dos productos epimeros en el C.14, 36% total). Masa $[\text{M}+\text{NH}_4] = 1587,0$ y $1586,9$, respectivamente, para dos productos (calc. 1586,8).

Acetilación

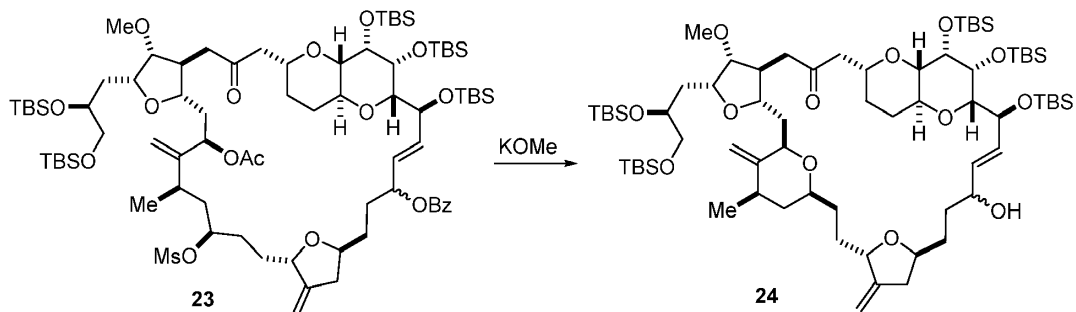
5 Una solución del compuesto **19** (0,029 g, 0,018 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se trató con anhídrido acético (0,012 ml, 0,13 mmol), trietilamina (0,026 ml, 0,19 mmol) y DMAP (0,226 mg, 1,85 μmol). Después de agitar durante 1 h a ta, se añadieron trietilamina (0,026 ml, 0,19 mmol), anhídrido acético (0,012 ml, 0,13 mmol) y DMAP (0,226 mg, 1,85 μmol) adicionales y la agitación se continuó a ta durante otras 3 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo dos veces con MTBE. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la concentración, el residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto **20** (30 mg).

10 Fragmentación de Vasella

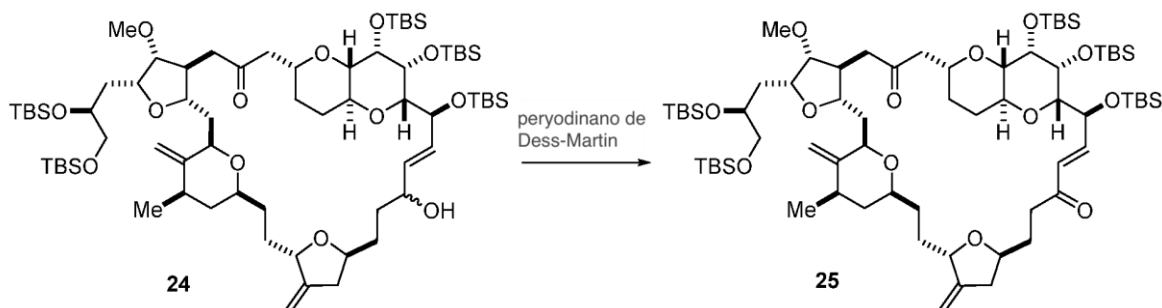
15 Una solución del compuesto **20** (0,030 g, 0,019 mmol) en THF (1,2 ml) se trató con agua (0,3 ml), polvo de cinc (0,036 g, 0,56 mmol) y ácido acético (0,021 ml, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se añadieron polvo de cinc (0,036 g, 0,56 mmol) y ácido acético (0,021 ml, 0,37 mmol) adicionales y la agitación se continuó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó con MTBE (30 ml) y se filtró a través de un taco de Celite® para retirar el sólido insoluble. El filtrado se lavó dos veces con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto **21** (27 mg).

Mesilación

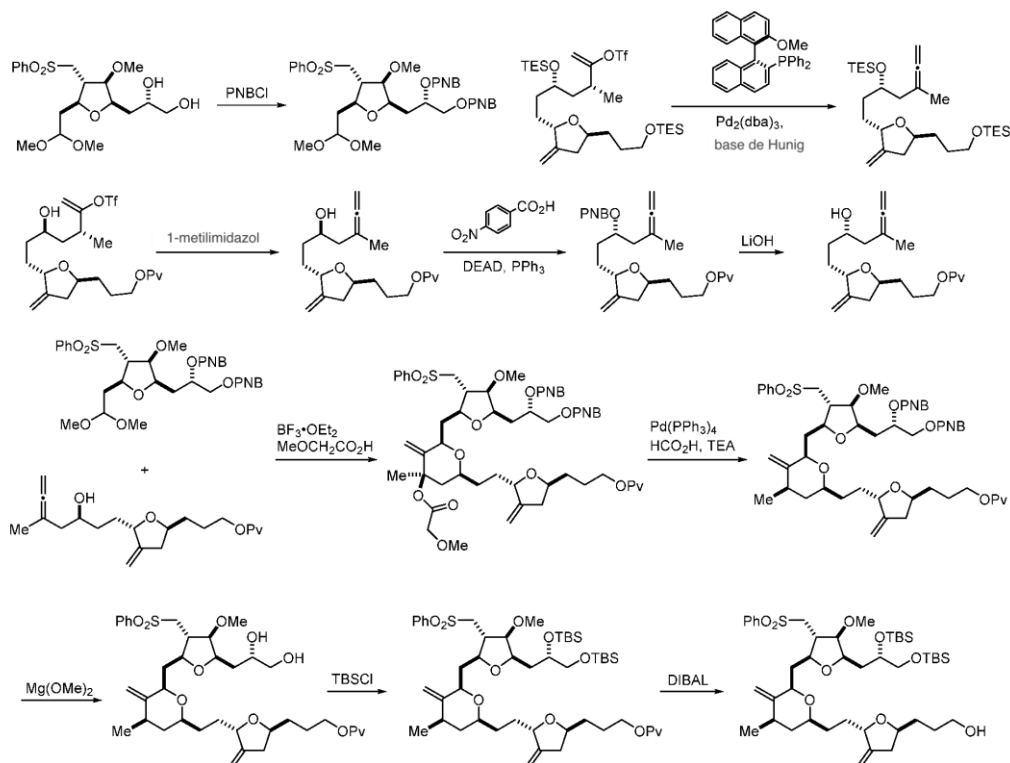
20 Una solución del compuesto **21** (0,027 g, 0,018 mmol) en THF (2 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con MsCl (5,7 μl , 0,073 mmol) y trietilamina (0,020 ml, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se desactivó con agua (4 ml) y se extrajo con MTBE (8 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío para dar el compuesto **22** (27 mg).

Ciclación con KOMe

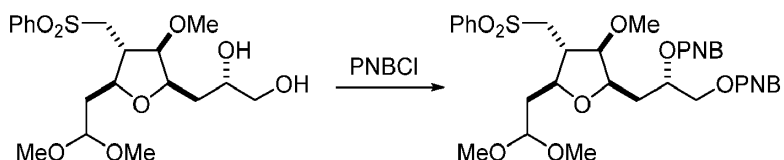
5 Una solución del compuesto **23** (0,027 g, 0,017 mmol) en THF (3 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con metóxido potásico al 25% en metanol (0,025 ml, 0,086 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h y se calentó lentamente hasta 15°C a lo largo de 14 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (2,70 ml) y se extrajo con MTBE (8,10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto **24** (23 mg).

Oxidación hasta una Cetona Conjugada

10 Una solución del compuesto **24** (0,023 g, 0,017 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con peryodinato de Dess-Martin (0,015 g, 0,035 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y Na₂SO₃ al 20% (2 ml) y se extrajo con MTBE (2 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de la
 15 concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/5) para dar el compuesto **25** (1 mg). La estructura se confirmó mediante comparación del espectro de ¹H NMR con el de una muestra auténtica. ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ -0,08 (s, 3H), 0,02 (s, 12H), 0,03 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,85 (s, 27H), 0,92 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 1,01 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 1,20-1,45 (m, 4H), 1,53 (m, 3H), 1,60-1,85 (m, 7H), 1,92 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 4H), 2,84 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 4H), 4,01 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H).

Ejemplo 9: Preparación de un Compuesto de Fórmula (ID) a través de una Macrociclación C.0-C.1

Bis(4-nitrobenzoato) de ((S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo

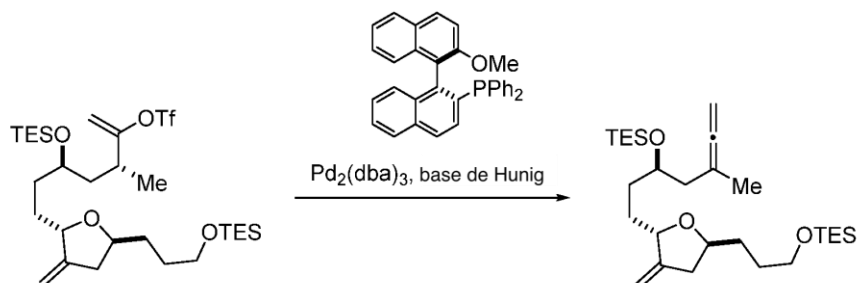


5

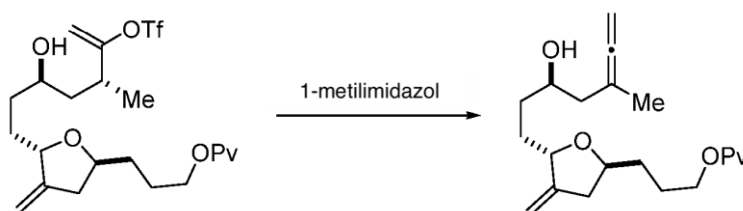
Una solución de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diolo (1,90 g, 4,54 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (19 ml) y se trató con piridina (2,203 ml, 27,24 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzoílo (2,53 g, 13,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 h y a 40°C durante 20 h. Se añadieron cloruro de 4-nitrobenzoílo (0,842 g, 4,54 mmol) y piridina (0,734 ml, 9,08 mmol) adicionales y la agitación se continuó a 40°C durante otro 1 d. La reacción se desactivó con agua (25 ml), se filtró para retirar el sólido insoluble y se extrajo dos veces con MTBE (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1 N (20 ml) y con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano=1/10 a 1/1) para dar el compuesto del epígrafe (2,05 g, 77% para 2 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,85 (t, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,02 (dd, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 3,19 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (c, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 4,32 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,25 (m, 4H).

10

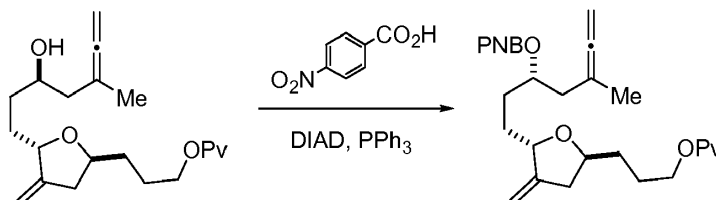
15

Trietil(((S)-5-metil-1-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)hepta-5,6-dien-3-il)oxi)silano

5 Una mezcla de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,7 mg, 6,2 μmol) y (S)-(-)-(difenilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftilo (0,012 g, 0,025 mmol) se purgó con nitrógeno durante 5 min, se trató con *n*-heptano (1 ml) y se agitó a ta durante 10 min. Después de la adición de base de Hünig (0,11 ml, 0,62 mmol) y una solución de trifluorometanosulfonato de (3R,5R)-3-metil-7-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-((trietilsilil)oxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)-5-((trietilsilil)oxi)hept-1-en-2-ilo (0,20 g, 0,31 mmol) en *n*-heptano (2 ml), la mezcla se agitó a ta durante 20 h, a 35°C durante 2 d y a 50°C durante 1 d. La mezcla se enfrió hasta ta, se filtró a través de un bloque de Celite® para retirar el catalizador y el bloque se enjuagó con *n*-heptano. El filtrado incoloro se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (una mezcla 1:1 de SM y el aleno).

Pivalato de 3-((2S,5S)-5-((R)-3-hidroxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo

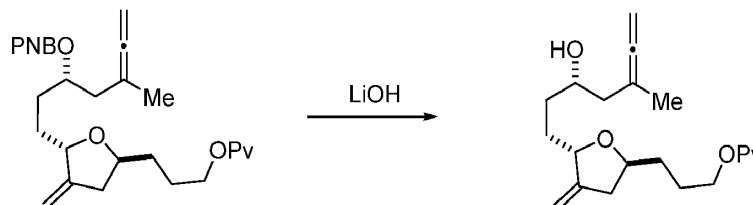
15 Se disolvió pivalato de 3-((2S,5S)-5-((3R,5R)-3-hidroxi-5-metil-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)hept-6-en-1-il)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo (90,0 g, 180 mmol) en 1,2-dicloroetano (900 ml) y se trató con 1-metilimidazol (25,8 ml, 323,632 mmol). La mezcla se agitó a 85°C durante 5 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se diluyó con MTBE (1,8 l), se lavó secuencialmente con HCl 1,0 M en agua (500 ml), agua (200 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y salmuera (150 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=3/7) para dar una mezcla del aleno y acetileno. La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (20 g, 31%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H), 1,40-1,80 (m, 8H), 1,72 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,27 (dd, 1H), 2,46 (s a, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 4,39 (bm, 1 H), 4,66 (m, 2H), 4,87 (s, 1 H), 5,00 (s, 1 H).

4-nitrobenzoato de (S)-5-metil-1-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)hepta-5,6-dien-3-ilo

25 Se disolvió pivalato de 3-((2S,5S)-5-((R)-3-hidroxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo (6,94 g, 19,8 mmol) en tolueno (35,4 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (4,30 g, 25,7 mmol) y trifetilfosfina (6,75 g, 25,7 mmol). Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se cargó con DIAD (4,62 ml, 23,7 mmol) y se agitó a 0°C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con MTBE (156 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (39,0 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/9) para dar el compuesto del epígrafe (9,9 g, 100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (s, 9H), 1,49 (m, 1H), 1,53-1,80 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 4,02 (m, 1H),

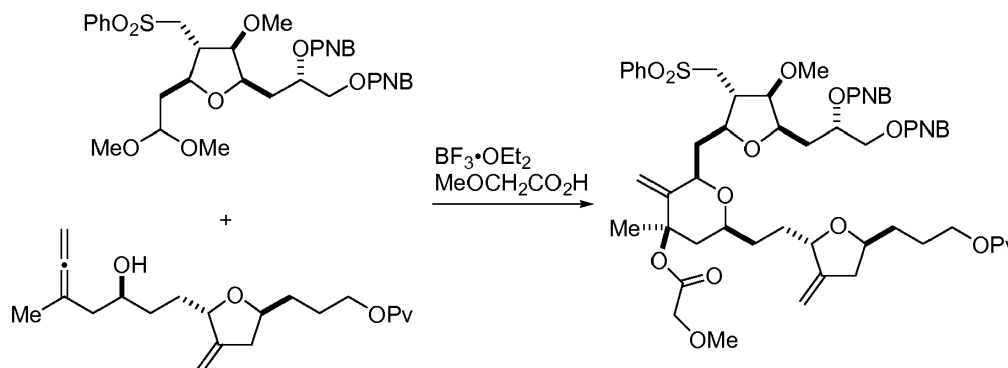
4,08 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,81 (s, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 5,34 (m, 1 H), 8,20 (m, 2H), 8,30 (m, 2H).

Pivalato de 3-((2S,5S)-5-((S)-3-hidroxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo



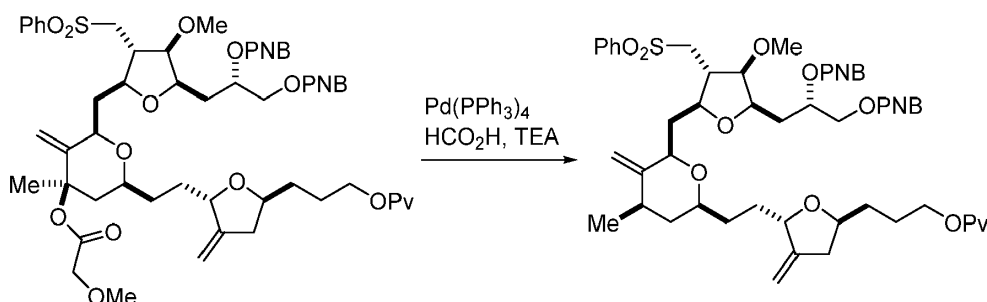
- 5 Se disolvió 4-nitrobenzoato de (S)-5-metil-1-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)hepta-5,6-dien-3-ilo (9,90 g, 19,8 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y agua (50 ml) y se trató con monohidrato de hidróxido de litio (2,50 g, 59,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (118 ml) y se extrajo con MTBE (470 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano= 15/85) para dar el compuesto del epígrafe (5,55 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 1,20 (s, 9H), 1,40-1,80 (m, 9H), 1,65 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,25 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,85 (s, 1 H), 5,00 (s, 1 H).

Bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-(2-metoxiacetoxi)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil) tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diílo



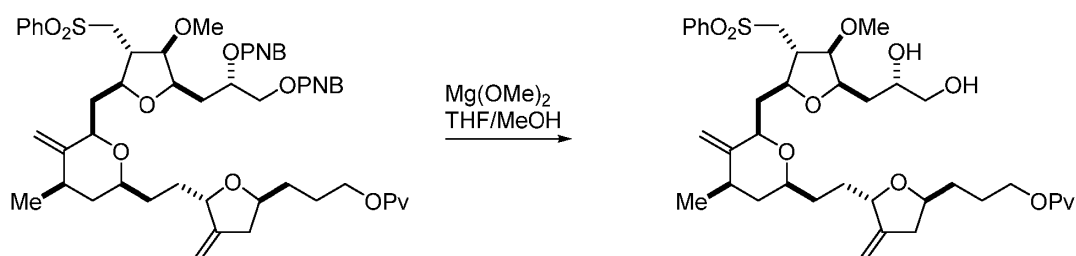
- 15 Una mezcla de pivalato de 3-((2S,5S)-5-((S)-3-hidroxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo (0,200 g, 0,571 mmol) y bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diílo (0,573 g, 0,799 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (8,0 ml) y se enfrió hasta -30°C. La mezcla se trató secuencialmente con ácido metoxiacético (0,657 ml, 8,56 mmol) y a continuación BF₃-OEt₂ (0,217 ml, 1,71 mmol) y se agitó entre -30°C y -20°C durante 7 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (14,4 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 2/3) para dar el compuesto del epígrafe (518 mg, 83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 1,18 (s, 9H), 1,40-1,74 (m, 8H), 1,70 (s, 3H), 1,76-1,96 (m, 4H), 2,16-2,34 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,94-3,46 (m, 7H), 4,26 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,58-4,69 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,1-8,3 (m, 8H).

Bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo



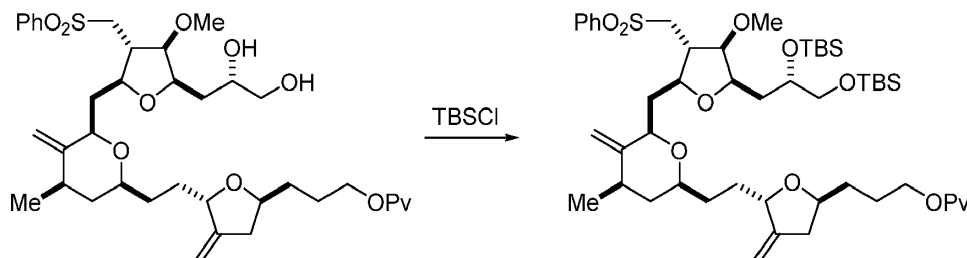
- 5 Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (0,024 g, 0,021 mmol) y trifenilfosfina (0,022 g, 0,084 mmol) en THF (2,3 ml) (en un vial con tapón) se calentó hasta 60°C y se agitó durante 5 min. La mezcla se trató con una mezcla de bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-(2-metoxiacetoxi)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (0,230 g, 0,21 mmol), ácido fórmico (0,040 ml, 1,1 mmol) y trietilamina (0,147 ml, 1,05 mmol) en THF (3,4 ml). La mezcla se agitó a 60°C (baño) durante 46 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se trató con agua (10,5 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (10,5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 1/2) para dar el compuesto del epígrafe (148 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (d, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,24-1,68 (m, 8H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,04-2,28 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,60-4,72 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,1-8,3 (m, 8H).

Pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo



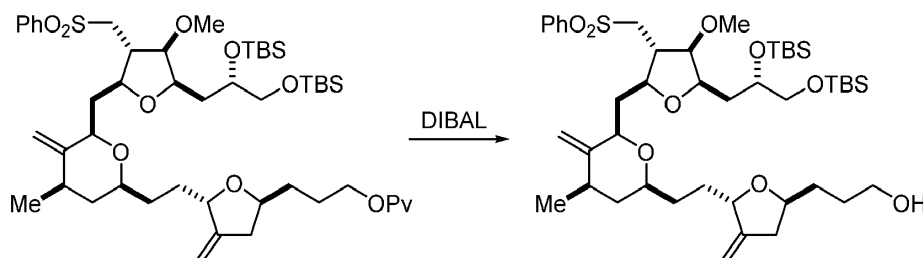
- 25 Una solución de bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metoxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metilen-6-(2-((2S,5S)-3-metilen-5-(3-(pivaloiloxi)propil)tetrahidrofuran-2-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)propano-1,2-diilo (1,90 g, 1,89 mmol) en una mezcla de THF (1,9 ml) y metanol (38 ml) se trató con Mg(OMe)₂ al 6-10% en metanol (2,07 ml, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (19 ml), se concentró para retirar metanol y se extrajo tres veces con acetato de etilo (19 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-heptano=1/10 a 2/1) para dar el compuesto del epígrafe (934 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (d, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,34-1,84 (m, 11H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 3H), 2,58-2,68 (m, 2H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,26 (bm, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,99 (m, 2H).

Pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo

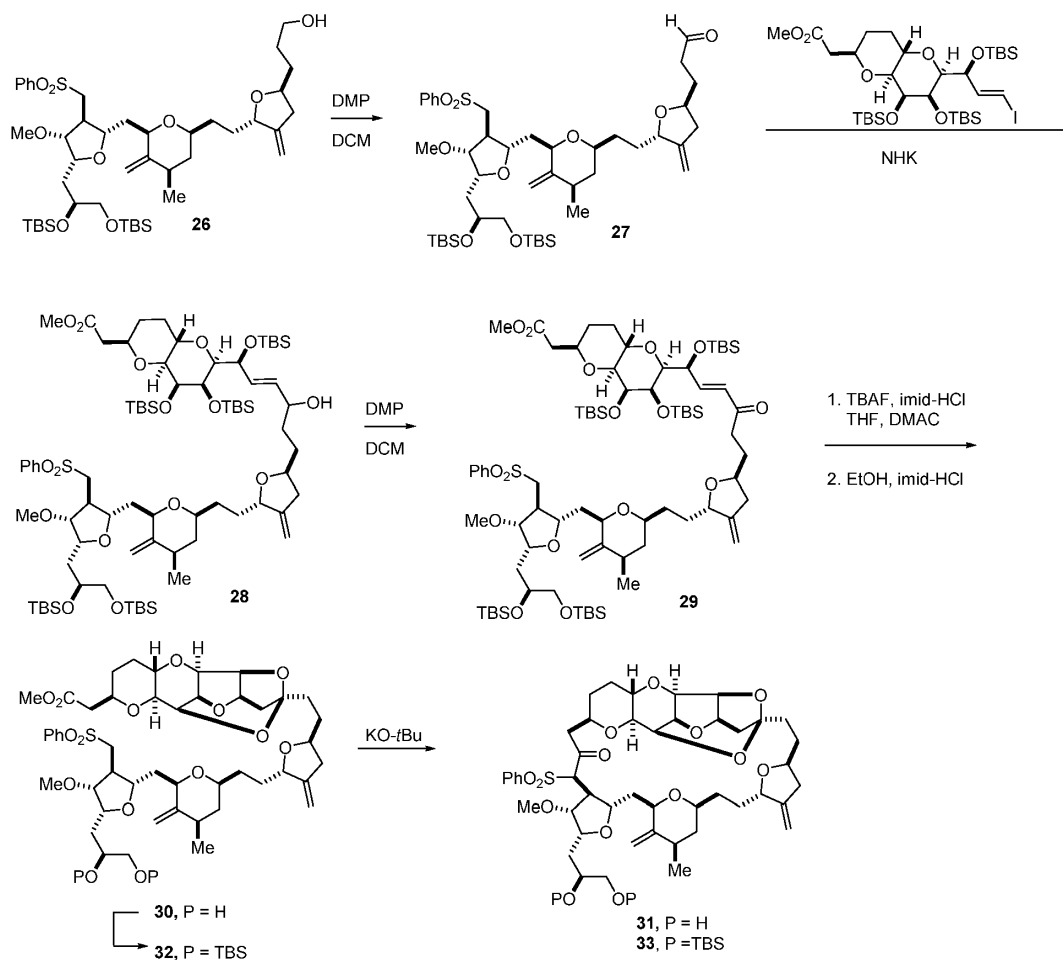


- 5 Una solución de pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo (0,040 g, 0,057 mmol) en DMF (1 ml) se trató con imidazol (0,019 g, 0,28 mmol) y TBSCl (0,026 g, 0,17 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. Se añadieron TBSCl (0,026 g, 0,17 mmol) e imidazol (0,019 g, 0,28 mmol) adicionales y la agitación se continuó a ta durante 3 d. La reacción se desactivó con agua (4 ml) y se diluyó con MTBE (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua (4 ml) y se secó sobre MgSO₄ para dar el compuesto del epígrafe (40 mg).

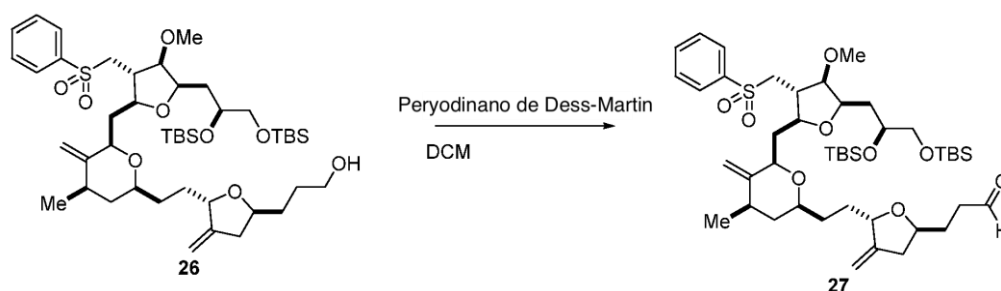
3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol



- 15 Una solución de pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propilo (0,040 g, 0,043 mmol) en tolueno (1,5 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DIBAL 1,5 M en tolueno (0,114 ml, 0,171 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió DIBAL 1,5 M DIBAL en tolueno (0,057 ml, 0,086 mmol) adicional y la agitación se continuó a -78°C durante otra 1 h. La reacción se desactivó con HCl 1 N (1 ml) y MTBE (10 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (5 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (3 ml). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano=1/10 a 2/3) para dar el compuesto del epígrafe (13 mg, 60% para 3 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 6H), 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 18H), 1,02 (d, 3H), 1,34-1,48 (m, 2H), 1,48-1,70 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,48 (dd, 1H), 3,65-3,72 (m, 5H), 3,76-3,86 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 8,21 (m, 2H).



3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol

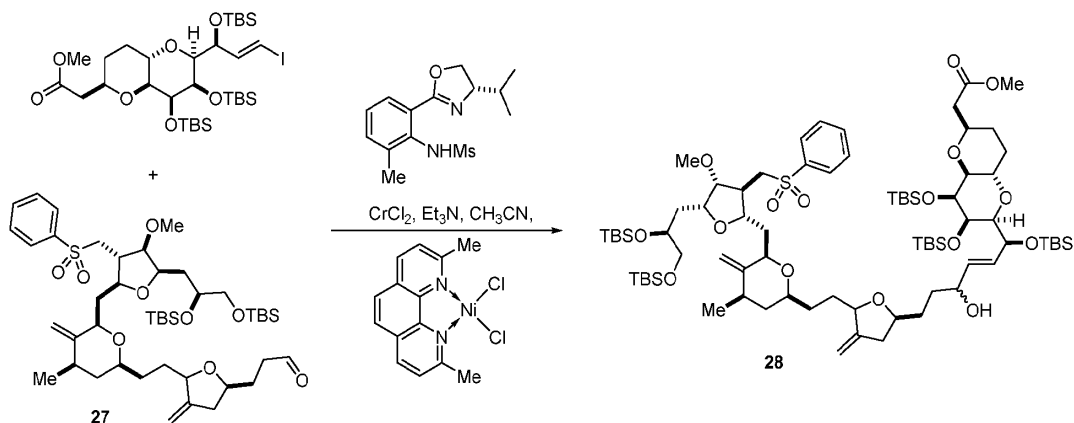


5

Se disolvió 3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol **26** (5,72 g, 6,721 mmol) en DCM (43,3 ml, 673,711 mmol) y se añadió agua (0,036 ml, 2,016 mmol). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (DMP) (3,60 g, 8,488 mmol) en porciones a lo largo de 4 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C y la reacción se comprobó mediante TLC (MTBE y gel de sílice). Se añadió DMP (2,550 g, 5,012 mmol) adicional, y la reacción se agitó hasta que el compuesto **26** se consumía. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) seguido por tiosulfato sódico acuoso al 10% (50 ml). La mezcla se repartió y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (DCM). Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua y la solución se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar **27** (5,63 g, 99% de rendimiento) como un aceite naranja que se usó según estaba en la siguiente etapa.

15

2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-hidroxi-hex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metilo

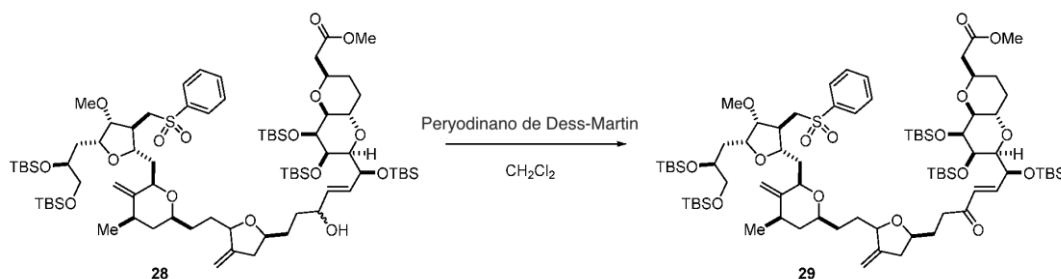


5

Se añadió (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida (3,84 g, 12,94 mmol) a un matraz de tres bocas equipado con espita de tres vías, un tabique y una pistola de adición de sólidos. Se añadió cloruro de cromo(II) (1,59 g, 12,94 mmol) a la pistola de adición de sólidos, y el aparato se purgó con nitrógeno (3 x vacío/reflujo de N₂ a través de la espita de 3 vías). Se añadió tetrahidrofurano (17,58 ml). Se añadió CrCl₂ en porciones a la solución vigorosamente agitada. La suspensión resultante se calentó hasta 30°C y se añadió TEA (1,85 ml, 12,94 mmol). La solución se agitó durante 60 minutos antes de enfriar hasta 0°C. Se añadió complejo de [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)dicloroníquel(II)] (0,224 g, 0,663 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) seguido por una mezcla de 3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)propanal **27** (2,198 g, 2,588 mmol) y 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-yodoalil)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metilo (2,394 g, 3,106 mmol) en THF (4,4 ml). La reacción se calentó hasta ta y se comprobó mediante TLC y HPLC. Tras la finalización, la reacción se enfrió hasta 5-10°C y se añadió etilendiamina (2,184 ml, 25,88 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se añadieron n-heptano (25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con n-heptano (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con cloruro de hidrógeno acuoso (1,0 N, 25 ml), agua (25 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (25 ml). La solución se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró parcialmente a vacío. El precipitado de (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida se filtró y la torta se lavó con heptano (20 ml). El filtrado y el lavado se concentraron hasta sequedad, y el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de 100 g de Biotage® Snap KP-Sil acondicionado con heptano (4 VC). El producto en bruto se cargó con heptano y se eluyó con heptano/acetato de etilo (heptano/acetato de etilo 9:1, 4:1, 7:3 y 1:1, 5 VC cada una). Las fracciones que contenían producto se reunieron para proporcionar **28** (2,773 g, 72%) como un aceite amarillo claro tras la retirada de materias volátiles a vacío.

2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxohex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metilo

30

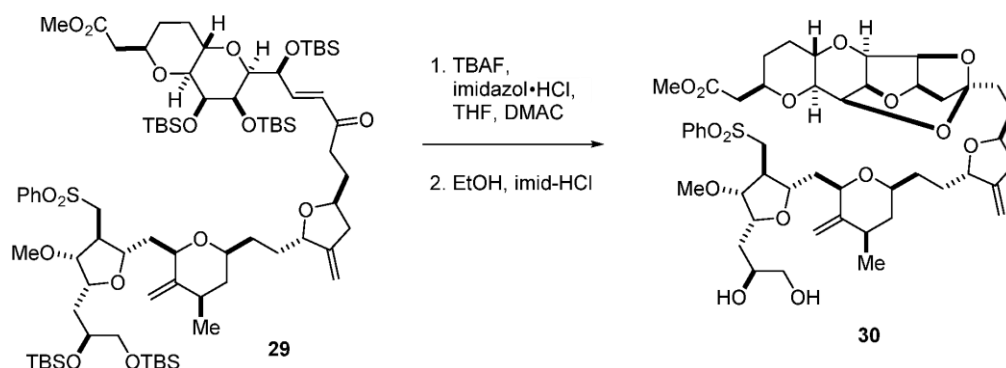


Se disolvió 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-hidroxi-hex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-

35

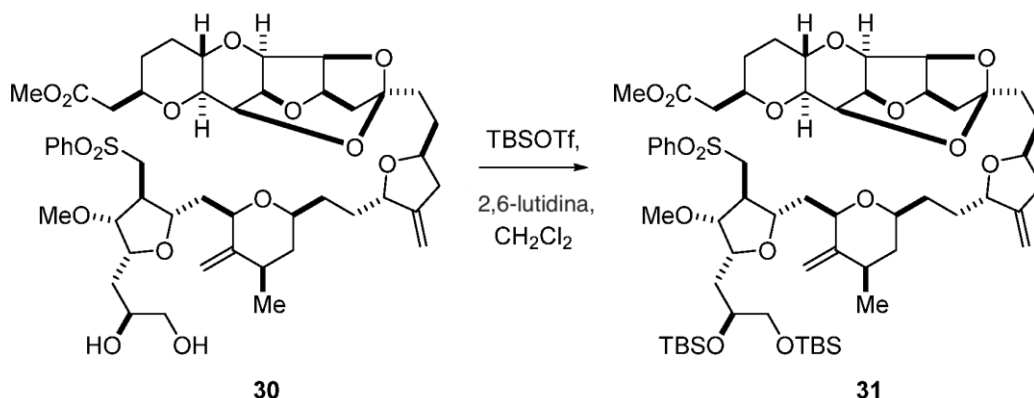
butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metilo **28** (2,773 g, 0,1856 mmol) en DCM (13,4 ml) y se añadió agua (1,67 µl, 0,093 mmol). Se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,944 g, 2,227 mmol) en porciones, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 22°C. Cuando la reacción se consideraba completa, se añadían 25 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado seguido por tiosulfato sódico acuoso al 10% (25 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y las capas se repartieron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (DCM) (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para proporcionar **29** (2,688 g, 1,8 mmol, 97% de rendimiento). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (dd, 2H), 7,68 (t, 1 H), 7,60 (t, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,08-5,14 (m, 1H), 4,85-4,89 (m, 1H), 4,83 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 4,62 (d, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,87-4,02 (m, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,65-3,66 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,47 (dd, 1H), 3,41-3,42 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,25-3,43 (m, 6H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,44-2,73 (m, 4H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 1H), 1,63-1,92 (m, 6H), 1,13-1,58 (m, 5H), 1,02-1,08 (m, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,98-1,10 (m, 3H), 0,93-0,95 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,87 (s, 18H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxipropil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metilo



Se disolvió 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxohex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)octahidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metilo **29** (4,26 g, 2,854 mmol) en THF (63,9 ml, 779,855 mmol) y N,N-dimetilacetamida (21,30 ml, 227,375 mmol). Se añadió hidrocloreuro de imidazol (0,880 g, 8,421 mmol) seguido por TBAF en THF (18,55 ml, 18,554 mmol). La reacción se comprobó mediante TLC (gel de sílice; MTBE/heptano 1:1 y EtOAc/MeOH 9:1) y se agitó durante 10 d. Cuando la reacción se consideraba completa, la mezcla de reacción se concentraba a vacío a TA y el residuo se disolvía en etanol (90 ml). Se añadieron hidrocloreuro de 1H-imidazol (2,510 g, 24,007 mmol) y agua (42,6 ml, 2364,659 mmol) y la reacción se comprobó mediante TLC con respecto a la formación del compuesto **30**. Después de 24 h, se añadió una porción adicional de hidrocloreuro de imidazol (2,5 g) y la solución se agitó durante 72 h. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado seguido por tolueno y la mezcla se concentró a vacío para retirar EtOH. El residuo se diluyó con 30 volúmenes de THF/tolueno 2:1 (v/v) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con 10 volúmenes de THF/tolueno 1:1 (v/v). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 volúmenes), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre Biotage® con un cartucho HP-Sil de 300 g usando tolueno/acetonitrilo 2:1 (1 l), tolueno/acetonitrilo 1:1 (2 l) y acetonitrilo/MeOH 9:1. Las fracciones que contenían compuesto **30** se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar 1,8 g de producto. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,60 (t, 2H), 4,89 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,77 (s, 1 H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,60 - 4,57 (m, 1H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 3,80 (td, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,70 - 3,49 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 6H), 2,11-1,84 (m, 5H), 1,84 - 1,57 (m, 6H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,26 (m, 4H), 1,09 - 0,97 (m, 4H).

2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-pirano-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metilo



5

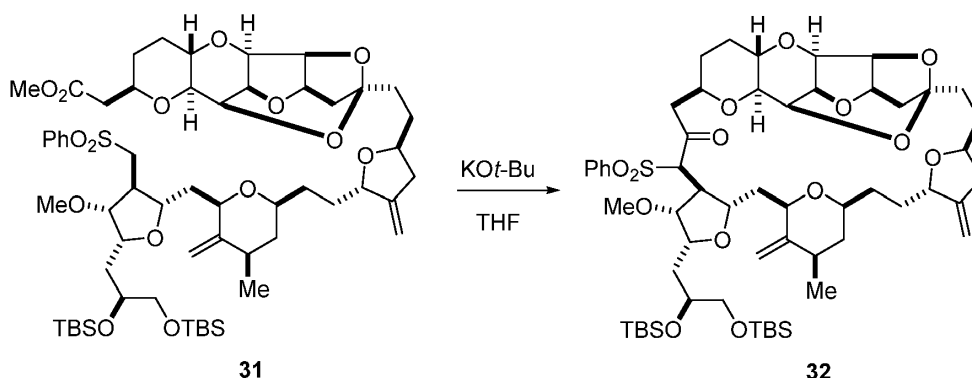
Se disolvió 2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-dihidroxipropil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-pirano-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metilo **30** (0,734 g, 0,813 mmol) en diclorometano (DCM) (7,34 ml, 114,076 mmol). Se añadió 2,6-lutidina (0,568 ml, 4,877 mmol) a la solución, que a continuación se enfrió hasta 0°C. Se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (0,467 ml, 2,032 mmol) y la reacción se agitó y se comprobó con respecto a la terminación mediante TLC. Tras la finalización de la reacción, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua, HCl 0,1 N, agua y bicarbonato sódico acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice por succión (14 g de SiO₂, 230-400 m). La mezcla de reacción en bruto se cargó con DCM/heptano y la columna se eluyó con heptano/MTBE (1:1 (v/v), 150 ml) seguido por MTBE (2 x 150 ml). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar **31** (848 mg) de espuma blanca. ¹H RMN (400MHz, C₆D₆) δ = 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 3H), 4,88 - 4,84 (m, 1H), 4,82 - 4,78 (m, 1H), 4,76 - 4,71 (m, 1H), 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 4H), 4,03 - 3,84 (m, 5H), 3,81 - 3,60 (m, 6H), 3,45 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,30 - 1,87 (m, 12H), 1,00 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,93 (d, J=2,0 Hz, 1H), 0,93 (d, J=1,6 Hz, 1H), 0,89 - 0,81 (m, 8H), 0,19 (s, 2H), 0,17 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,06 (s, 3H)

10

15

20

Bis-TBS-Éter-Fenilsulfona **32**



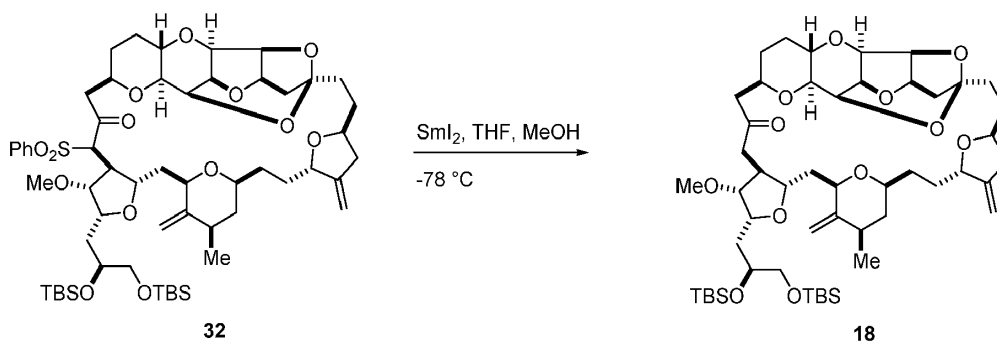
25

Trátase 2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilentetrahidro-2H-pirano-2-il)etil)-4-metilentetrahidrofuran-2-il)etil)dodecahidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metilo **31** en un disolvente (p. ej., THF, 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, DME, tolueno, clorobenceno, *tert*-butanol, isopropanol u otro disolvente) (30-100 volúmenes) con una base (p. ej., *t*-butoxido potásico, KHMSA, pentóxido potásico o una base similar) (1-5 equiv.). La mezcla resultante se agita a una temperatura entre -20°C y reflujo y se comprueba con respecto al consumo de materia prima. La reacción se puede desactivar mediante la adición de HCl 0,1 N (10 volúmenes). La mezcla se puede extraer con MTBE u otro disolvente orgánico adecuado.

30

Las capas orgánicas se pueden combinar y lavar secuencialmente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y agua. La solución orgánica resultante se puede secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar a vacío para proporcionar **32**. El producto se puede purificar mediante cromatografía si es necesario.

Bis-TBS-Éter **18**



5

10

El compuesto **32** se disolvió en THF (0,35 ml) y MeOH (0,25 ml) y la solución se enfrió hasta -78°C. Se añadió yoduro de samario(II) (1,0 M en THF, 0,12 ml, 2,5 eq) y la reacción se comprobó mediante TLC. La reacción avanzó hasta aproximadamente 50% de la terminación. Se añadió yoduro de samario (II) (1,0 M en THF, 0,6 ml, 12,5 eq) adicional en porciones a lo largo de 1 h. La conversión de la reacción permanecía en 50%. La mezcla de reacción se trató mediante la adición de sal de Rochelle/carbonato potásico/agua (relación 1:1:10; 20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera antes de secar con sulfato sódico. Después de filtrar, el filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo de **18** y **32**. El análisis mediante ¹H NMR frente a una muestra auténtica de **18** confirmaba la asignación estructural.

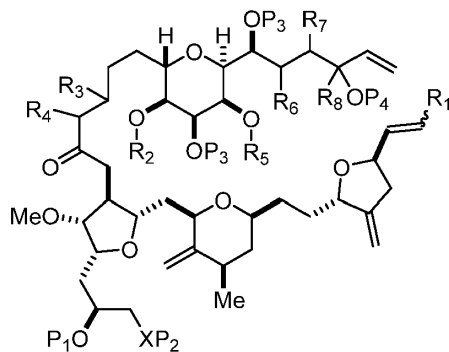
15 Otras Realizaciones

20

Diversas modificaciones y variaciones del dispositivo y los métodos de uso descritos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas, se debe entender que la invención según se reivindica no se debe limitar excesivamente a estas realizaciones específicas. En efecto, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son obvias para los expertos en la técnica están destinadas a estar dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un producto intermedio en la síntesis de eribulina, comprendiendo dicho método realizar una reacción de macrociclación sobre un producto intermedio no macrocíclico, produciendo dicha reacción de macrociclación dicho producto intermedio en la síntesis de eribulina al formar un enlace C.15-C.16 en la estructura de la eribulina, en donde dicha realización de dicha reacción de macrociclación comprende poner en contacto dicho producto intermedio no macrocíclico con un catalizador de metátesis de olefinas, en donde dicho producto intermedio no macrocíclico es un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales:



(IA),

10 en donde

R₁ es H o -CH₂X₁CH₂CH=CH₂, en donde X₁ es O, -C(R₉)₂- o NP₅ y en donde cada R₉ es independientemente H o -COOR₁₀, P₅ es un grupo protector de N y R₁₀ es alquilo C₁₋₆;

(a1) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₃ es éter alquílico C₁₋₆ y R₄ es H;

(a2) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo y R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace;

15 o

(a3) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

(b1) R₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₆ y R₇ se combinan para formar un doble enlace;

o

(b2) R₅ y R₆ se combinan para formar un enlace, y R₇ es H;

20 (c1) R₈ es H, y P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

(c2) R₈ y P₄ se combinan para formar un doble enlace;

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

25 cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

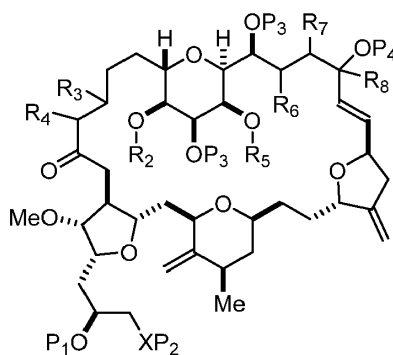
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

5 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo; y

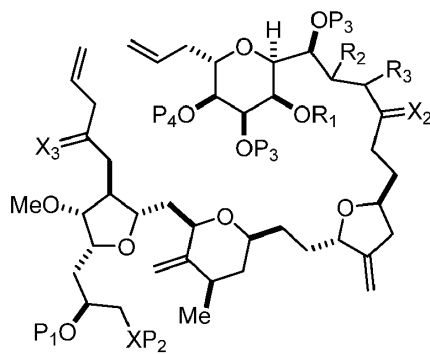
en donde dicho producto intermedio en la síntesis de eribulina es un compuesto de fórmula (IB) o una de sus sales:



(IB).

10 2. El método según la reivindicación 1, en donde cada P₃ y P₄ es independientemente un grupo protector de hidroxilo; en donde al menos uno de P₁ y P₂ es un grupo protector de hidroxilo; en donde R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H; y/o en donde R₅ y R₆ se combinan para formar un enlace, y R₇ es H.

15 3. Un método para preparar un producto intermedio en la síntesis de eribulina, comprendiendo dicho método realizar una reacción de macrociclación sobre un producto intermedio no macrocíclico, produciendo dicha reacción de macrociclación dicho producto intermedio en la síntesis de eribulina al formar un enlace C.3-C.4 en la estructura de la eribulina, en donde dicha realización de dicha reacción de macrociclación comprende poner en contacto dicho producto intermedio no macrocíclico con un catalizador de metátesis de olefinas, en donde dicho producto intermedio no macrocíclico es un compuesto de fórmula (IIIA) o una de sus sales:



(IIIA),

20 en donde

(i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace; o

(ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;

X₃ es oxo, o X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar un cetal, un tiocetal o - (CH(OP₅))- , en donde P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo;

25 cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

5 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

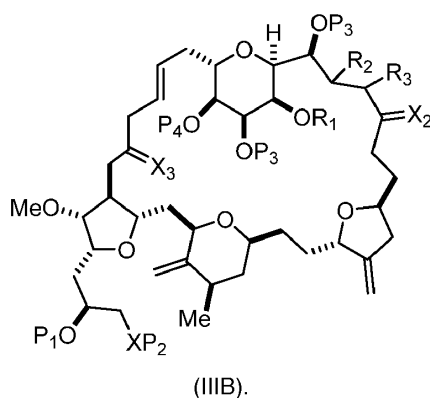
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

10 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo; y

en donde dicho producto intermedio en la síntesis de eribulina es un compuesto de fórmula (IIIB) o una de sus sales:



15 4. El método según la reivindicación 3, en donde P₄ es un grupo protector de hidroxilo; en donde ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal; en donde al menos uno de P₁ y P₂ es un grupo protector de hidroxilo; en donde X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar -(CH(OP₅))-; y/o en donde R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H.

20 5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho catalizador de metátesis de olefinas es un complejo de rutenio-carbeno.

6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X es O.

25 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X es N.

8. El método según la reivindicación 7, en donde X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado.

9. Un método para preparar:

X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

5 o

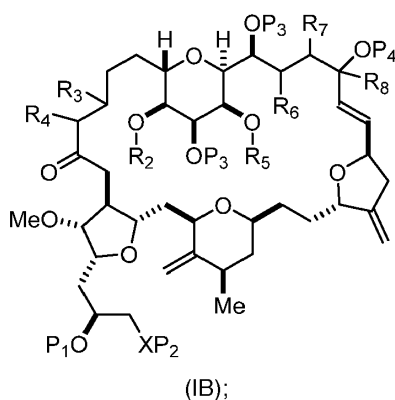
X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

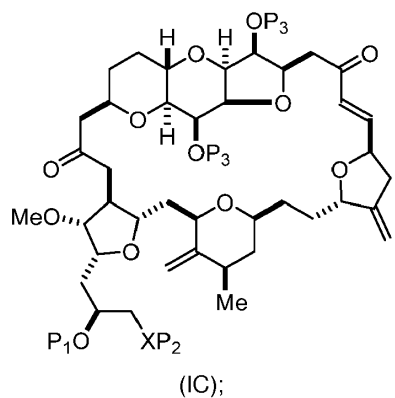
10 P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un amina o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo;

teniendo el compuesto de fórmula (IB) la siguiente estructura:

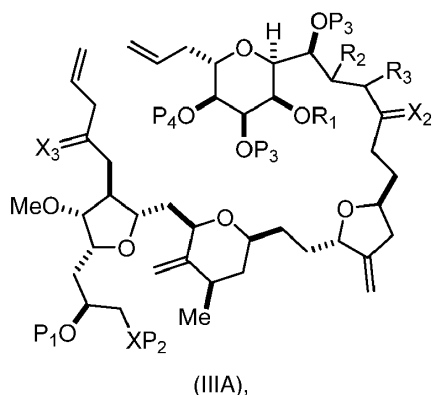


en donde dicha producción de dicho compuesto de fórmula (IB) o su sal comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) o su sal con un catalizador de metátesis de olefinas;

15 (B) producir un compuesto de fórmula (IC) o su sal a partir del compuesto de fórmula (IB) o su sal, teniendo el compuesto de fórmula (IC) la siguiente estructura:



(C) producir un compuesto de fórmula (ID) o su sal a partir del compuesto de fórmula (IC) o su sal, teniendo el compuesto de fórmula (ID) la siguiente estructura:



en donde

(i) R₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₂ y R₃ se combinan para formar un doble enlace; o

(ii) R₁ y R₂ se combinan para formar un enlace, y R₃ es H;

- 5 X₃ es oxo, o X₃ se combina con el átomo de carbono al que está ligado para formar un cetral, un tiocetal o - (CH(OP₅))- , en donde P₅ es H o un grupo protector de hidroxilo; cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X₂ es oxo; o ambos grupos P₃ y X₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetral;

P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo; y

- 10 X es O, y

cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

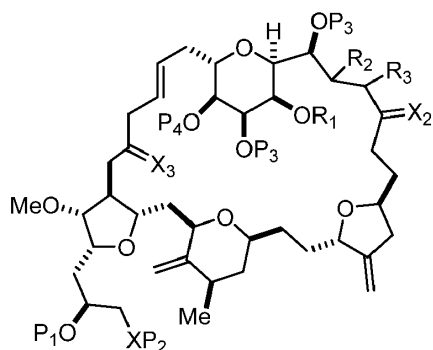
- 15 X es N, y

P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo;

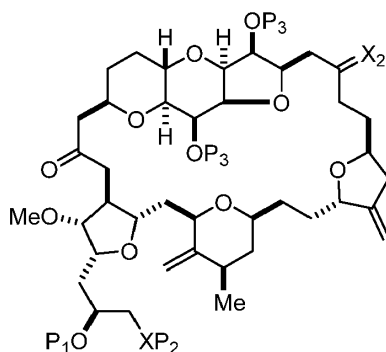
- 20 teniendo el compuesto de fórmula (IIIB) la siguiente estructura:



(IIIB);

en donde dicha producción del compuesto de fórmula (IIIB) o su sal comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIA) o su sal con un catalizador de metátesis de olefinas;

- 5 (B) producir un compuesto de fórmula (ID) o su sal a partir del compuesto de fórmula (IIIB) o su sal, teniendo el compuesto de fórmula (ID) la siguiente estructura:



(ID);

y

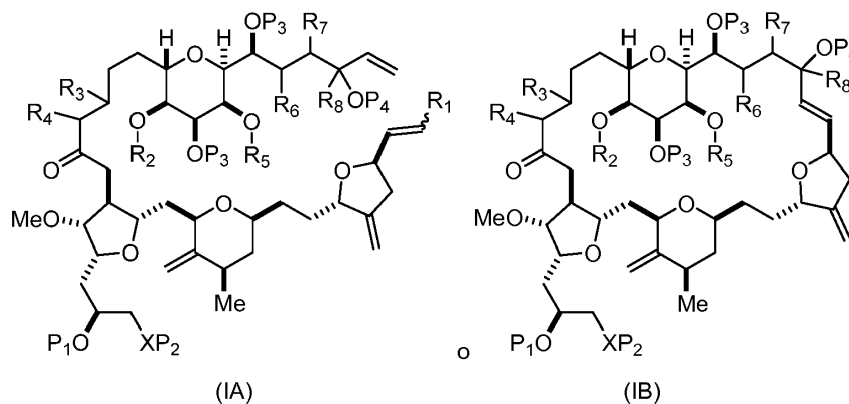
(C) producir eribulina o mesilato de eribulina a partir del compuesto de fórmula (ID) o su sal.

- 10 14. El método según la reivindicación 13, en donde dicha producción de dicho compuesto de fórmula (ID) o su sal comprende oxidar el compuesto de fórmula (IIIB) o su sal; en donde, en el compuesto de fórmula (IIIB) o su sal, X₃, junto con el átomo de carbono al que está ligado, forma -(CH(OP₅))- , en donde P₅ es H.

- 15 15. El método según la reivindicación 13, en donde dicha producción de dicho compuesto de fórmula (ID) o su sal comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIB) o su sal con un agente de retirada del grupo protector de hidroxilo, en donde, en el compuesto de fórmula (IIIB) o su sal, P₄ es un grupo protector de hidroxilo, y X₃ es O.

16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde se produce mesilato de eribulina al salificar eribulina con ácido metanosulfónico.

- 20 17. Un compuesto de fórmula (IA) o (IB):



o una de sus sales,

5 en donde

R₁ es H o -CH₂X₁CH₂CH=CH₂, en donde X₁ es O, -C(R₉)₂- o NP₅, y en donde cada R₉ es independientemente H o -COOR₁₀, P₅ es un grupo protector de N, y R₁₀ es alquilo C₁₋₆;

(a1) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, R₃ es éter alquílico C₁₋₆, y R₄ es H;

(a2) R₂ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₃ y R₄ se combinan para formar un doble enlace;

10 o

(a3) R₂ y R₃ se combinan para formar un enlace, y R₄ es H;

(b1) R₅ es H o un grupo protector de hidroxilo, y R₆ y R₇ se combinan para formar un doble enlace;

o

(b2) R₅ y R₆ se combinan para formar un enlace, y R₇ es H;

15 (c1) R₈ es H, y P₄ es H o un grupo protector de hidroxilo;

o

(c2) R₈ y P₄ se combinan para formar un doble enlace;

cada P₃ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

20 cada uno de P₁ y P₂ es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P₁ y P₂, junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

25 P₁ es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P₂ se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

cada P_3 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo, y X_2 es oxo; o ambos grupos P_3 y X_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar cetal;

P_4 es H o un grupo protector de hidroxilo; y

X es O, y

5 cada uno de P_1 y P_2 es independientemente H o un grupo protector de hidroxilo,

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un diol protegido cíclico;

o

X es N, y

10 P_1 es H o un grupo protector de hidroxilo, y X y P_2 se combinan para formar amino opcionalmente enmascarado;

o

P_1 y P_2 , junto con los átomos a los que está ligado cada uno, se combinan para formar un aminal o 1,3-oxazolidin-2-on-5-ilo.

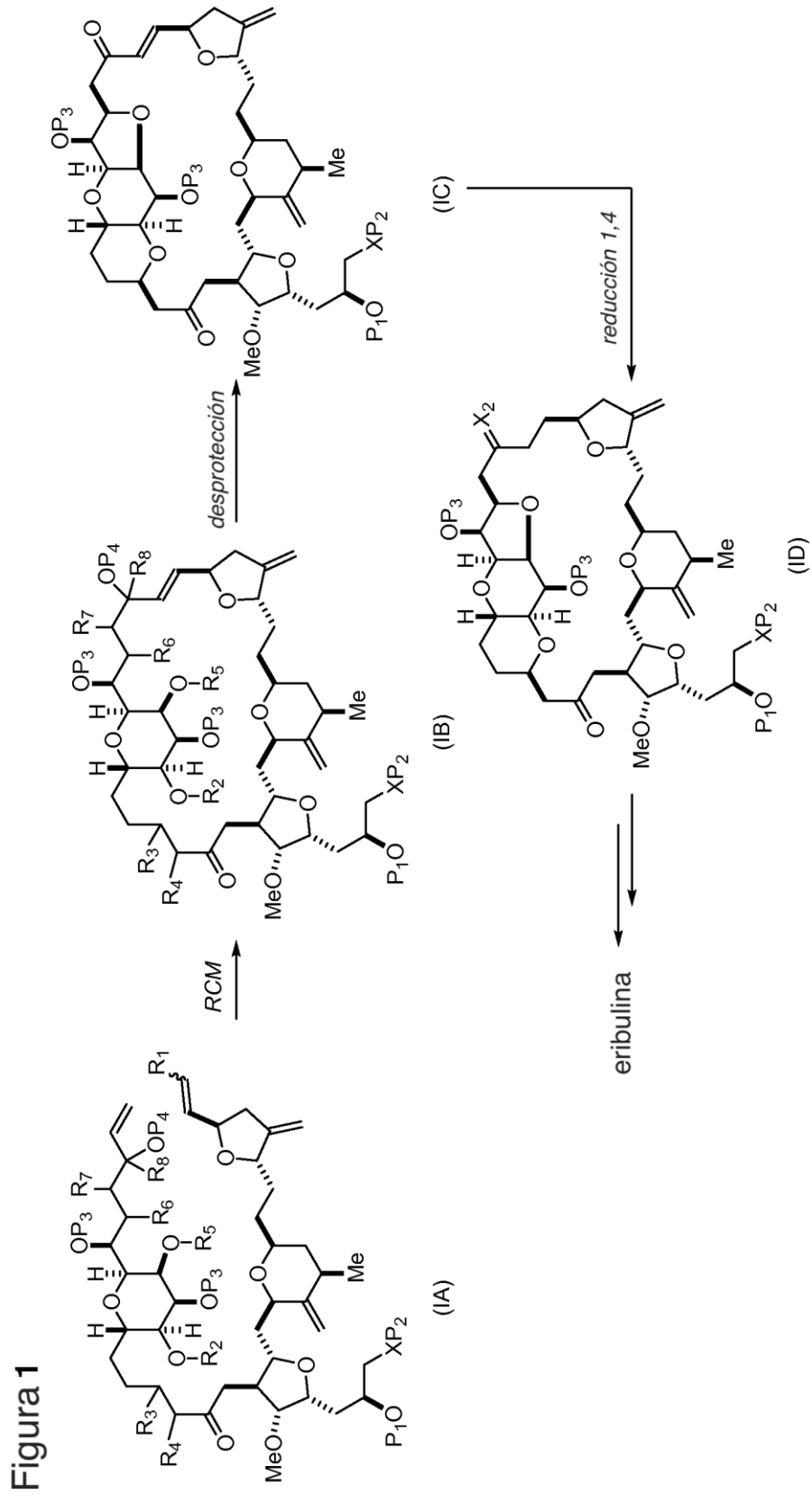


Figure 2

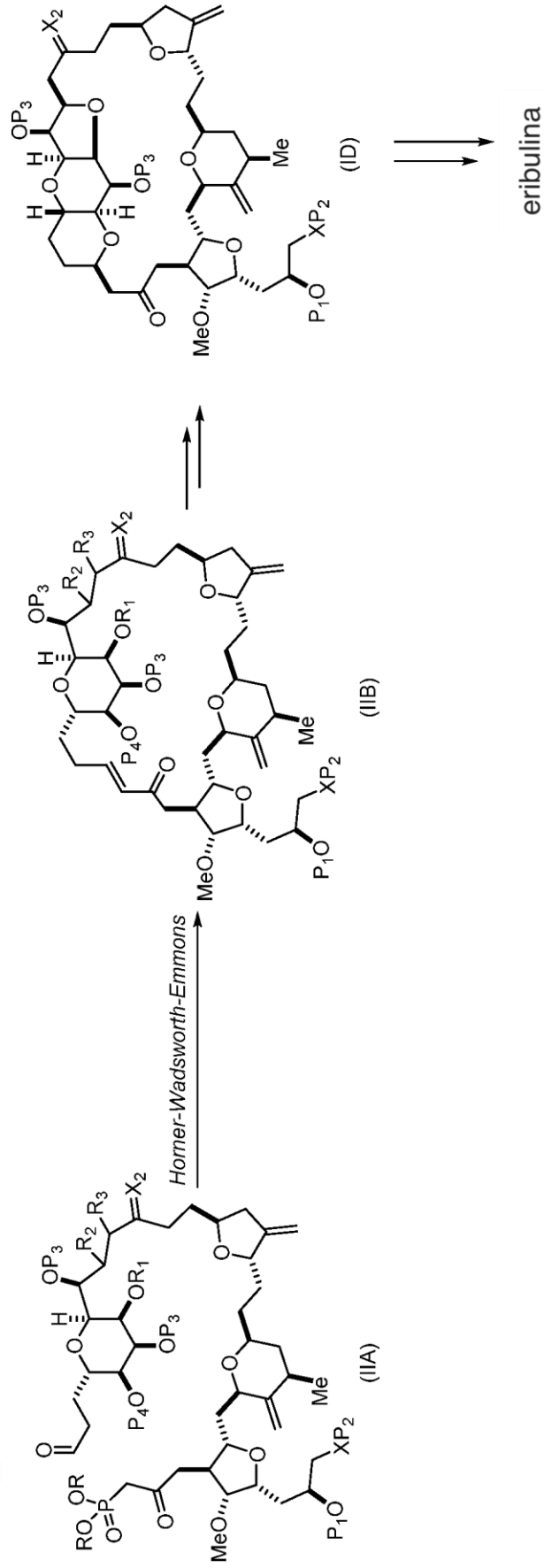


Figura 3

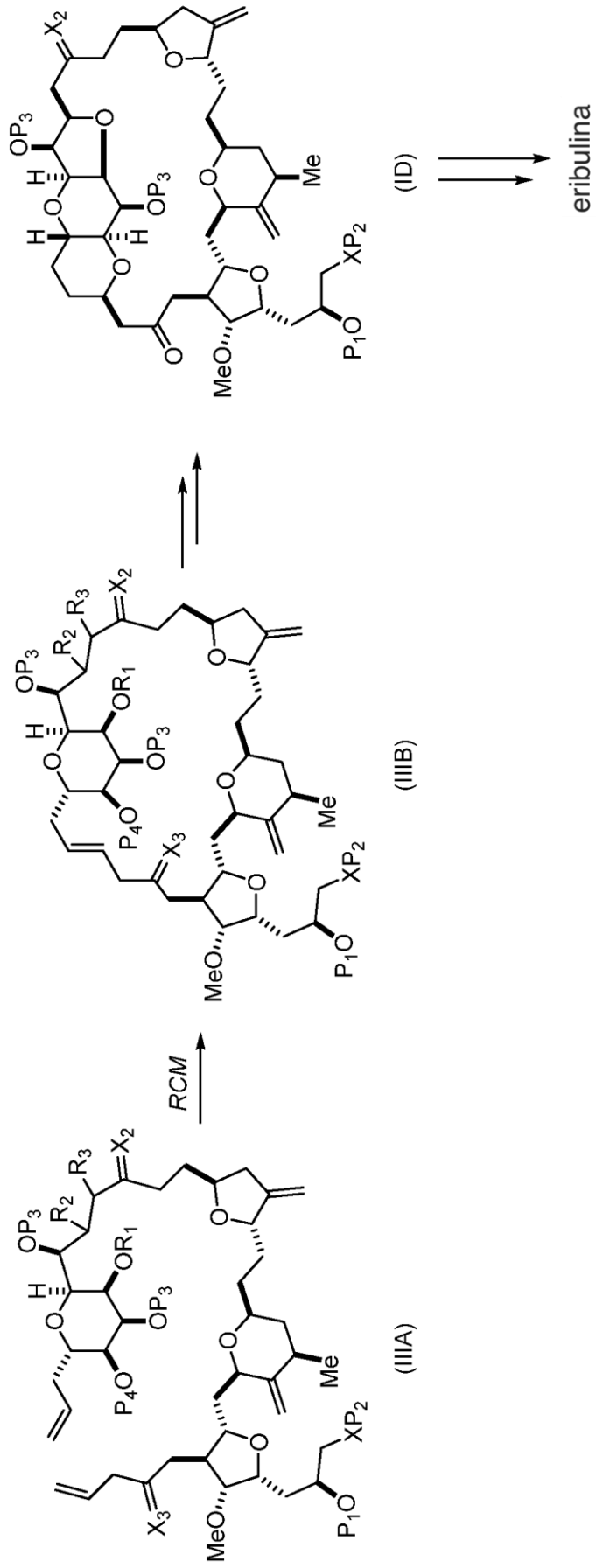


Figura 4

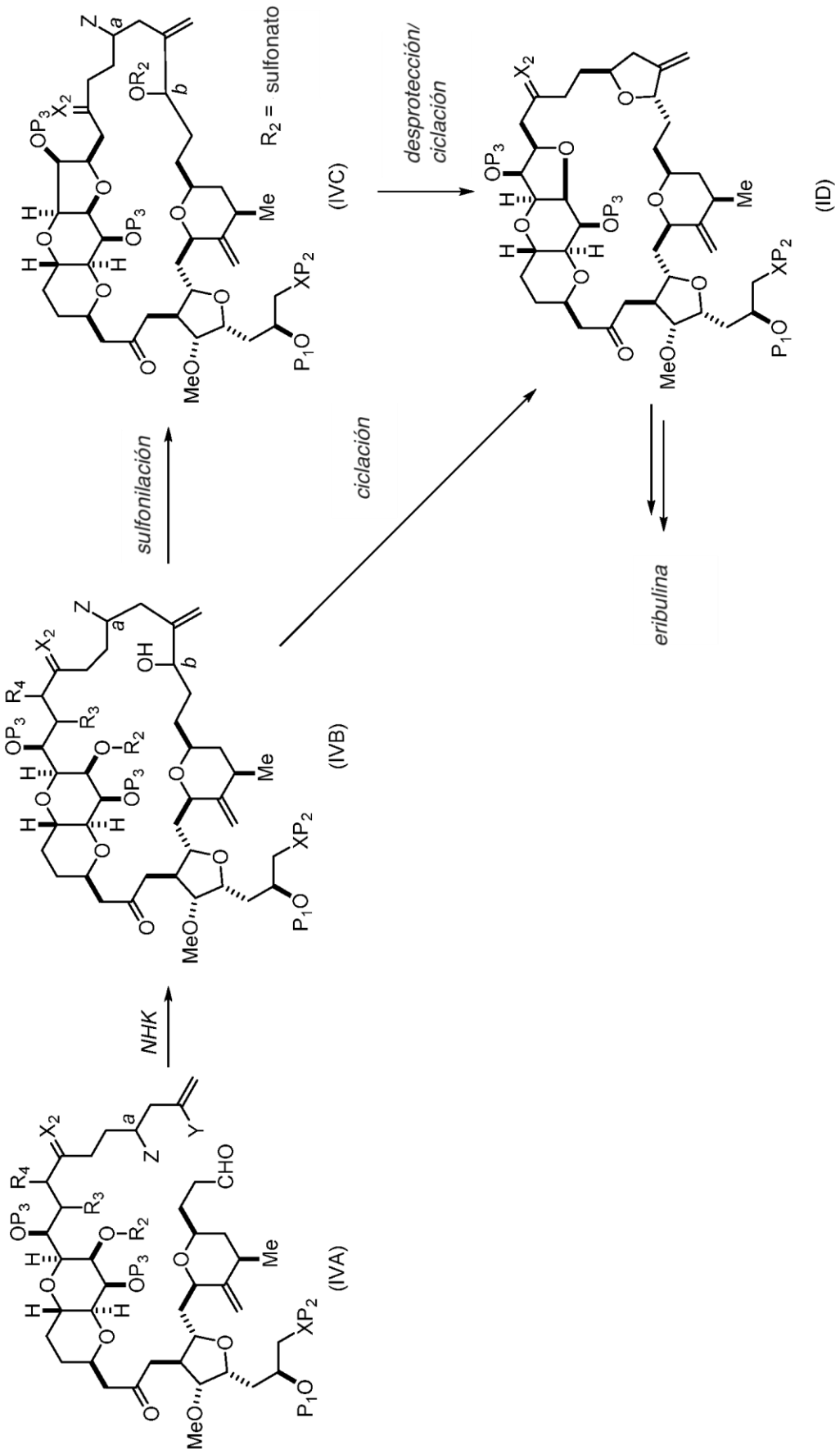


Figura 5

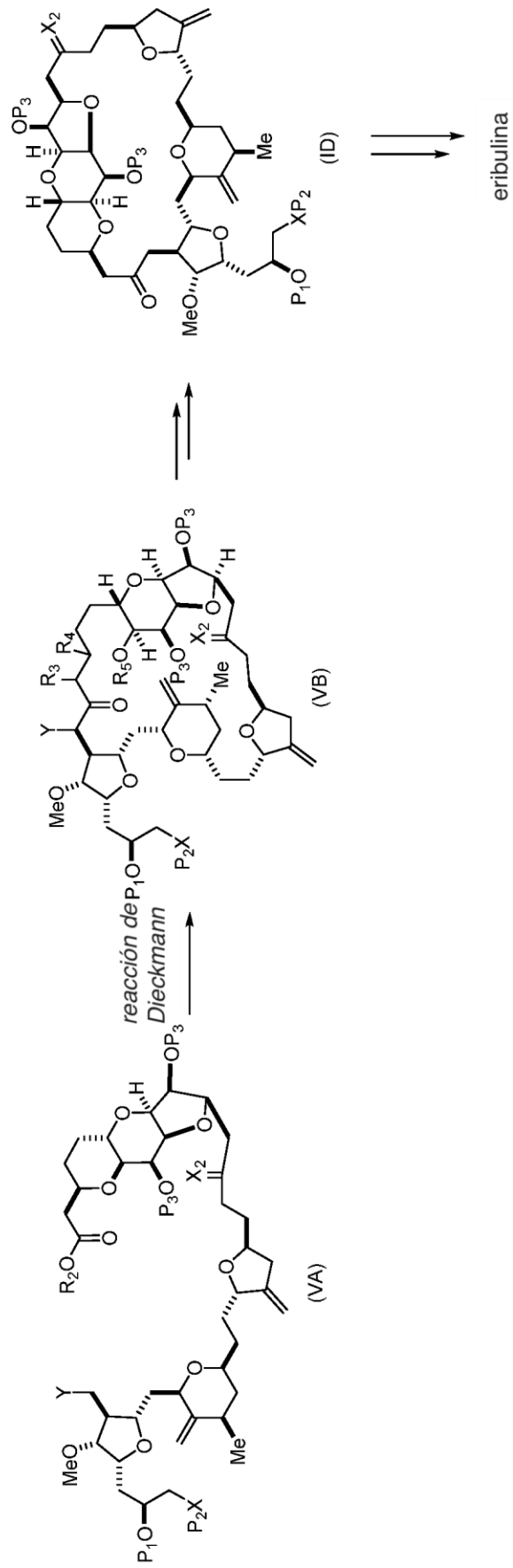
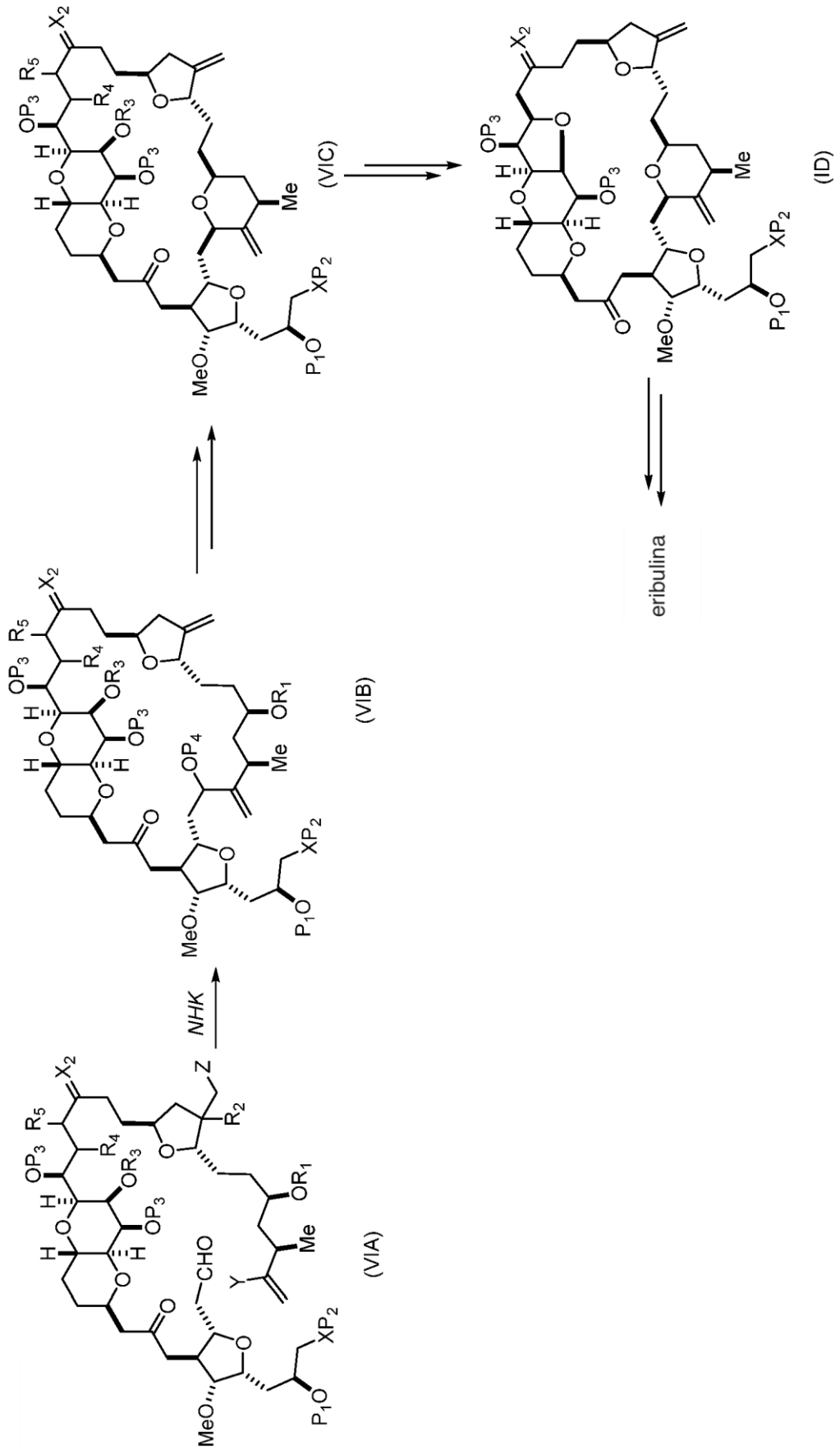


Figura 6



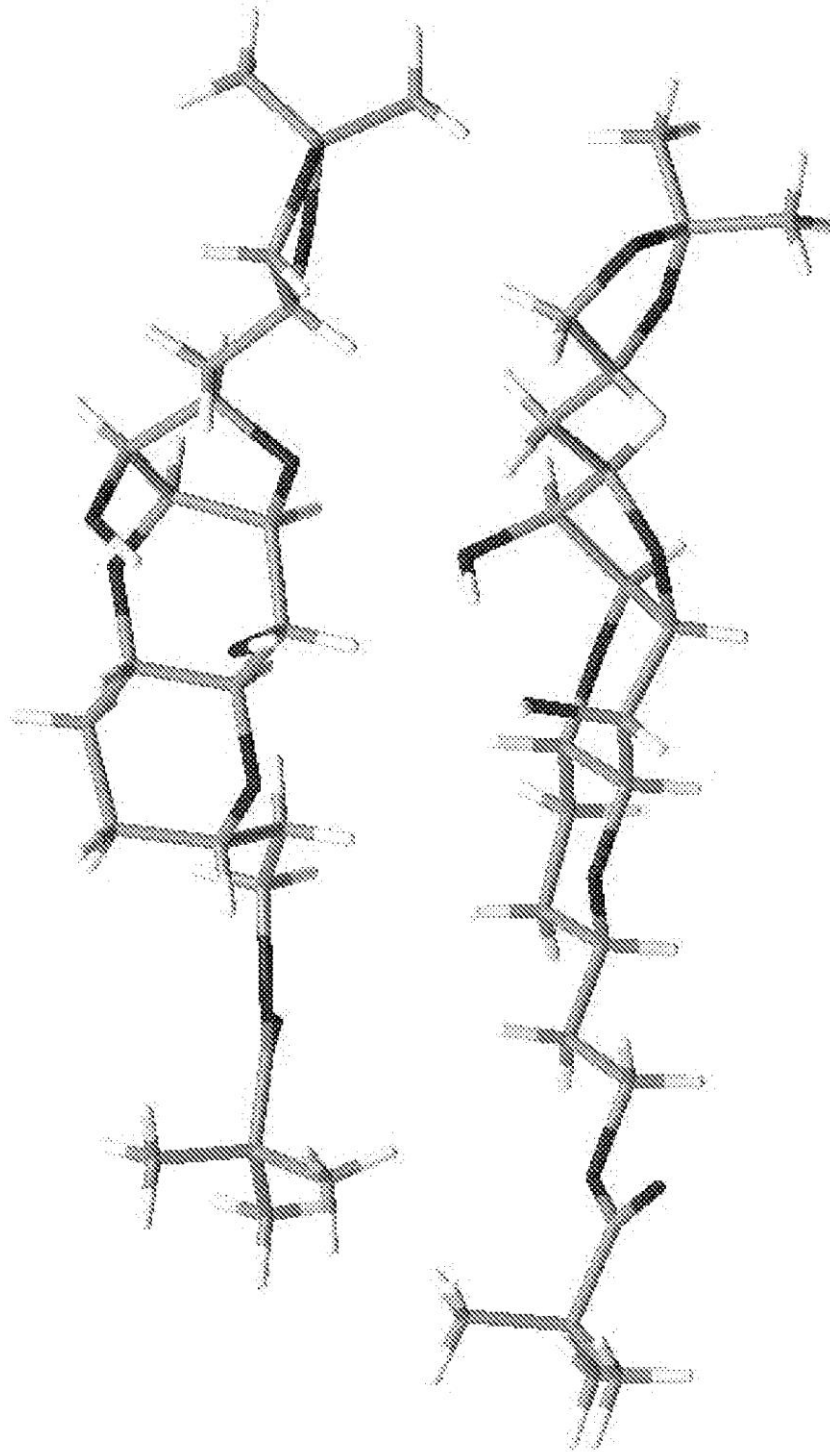


Figura 7