República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016009452-2 B1

(22) Data do Depósito: 04/11/2014

(45) Data de Concessão: 07/06/2022

(54) Título: MÉTODOS DE PREPARAR INTERMEDIÁRIOS NA SÍNTESE DE ERIBULINA, MÉTODOS DE PREPARAR ERIBULINA E MESILATO DE ERIBULINA, E COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

(51) Int.Cl.: C07D 493/22; C07D 307/28; C07C 6/02; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/11/2013 US 61/899,697.

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD..

(72) Inventor(es): FRANCIS G. FANG; DAE-SHIK KIM; HYEONG-WOOK CHOI; CHARLES E. CHASE; JAEMOON LEE.

(86) Pedido PCT: PCT US2014063960 de 04/11/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/066729 de 07/05/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/04/2016

(57) Resumo: REAÇÕES DE MACROCICLIZAÇÃO E INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS NA SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE HALOCONDRINA B. A invenção refere-se a métodos para a síntese de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina) através de uma estratégia de macrociclização. A estratégia de macrociclização da presente invenção envolve submeter um intermediário não macrocíclico à reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, uma reação de olefinação (por exemplo, olefinação Horner-Wadsworth-Emmons), reação Dieckmann, metátese de olefina de fechamento de anel catalítico, ou reação Nozaki-HiyamaKishi) para fornecer um intermediário macrocíclico. A invenção também fornece compostos úteis como intermediários na síntese de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos e métodos para preparar os mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODOS DE PREPARAR INTERMEDIÁRIOS NA SÍNTESE DE ERIBULINA, MÉTODOS DE PREPARAR ERIBULINA E MESILATO DE ERIBULINA, E COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS".**

Antecedentes

[001] A invenção refere-se a intermediários úteis na síntese de compostos de macrolídeo farmaceuticamente ativos e métodos de sintetizar compostos de macrolídeo. Halicondrina B é um potente agente anticâncer originalmente isolado da esponja marinha *Halichondria okadai*, e subsequentemente encontrado em *Axinella* sp., *Phakellia carteri*, e *Lissodendoryx* sp. Uma síntese total de halicondrina B foi publicada em 1992 (Aicher, T. D. e outro, J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164). Mesilato de eribulina (também chamado Halaven®, E7389, e o sal de mesilato de B1939), um inibidor de dinâmicas de microtúbulo de não taxano, é um análogo sintético estruturamente simplificado de halicondrina B. Métodos e intermediários para a síntese de mesilato de eribulina e outros análogos de halicondrina B são descritos em Publicação Internacional Nos. WO 2005/118565, WO 2009/046308, WO 2009/064029, e WO 2009/124237; Patente dos Estados Unidos No. 6,214,865; Austad e outro, Synlett 24(3):333-337, 2013; Austad e outro, Synlett. 24(3):327-332, 2013; e Chase e outro, Synlett 24(3):323-326, 2013; cada um dos quais é por este meio incorporado por referência em sua totalidade. Novos métodos para a síntese de análogos de halicondrina B, em particular eribulina, são desejáveis.

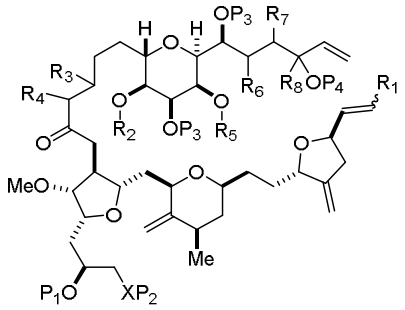
Sumário da invenção

[002] Em geral, a presente invenção fornece métodos para macrociclização de intermediários na síntese de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos (por exemplo, mesilato de eribulina). A invenção também fornece intermediários que podem ser

empregados nas reações de macrociclização descritas aqui.

[003] Em um primeiro aspecto, a invenção fornece um método de preparar um intermediário na síntese de eribulina, o método incluindo realizar uma reação de macrociclização sobre um intermediário não macrocíclico, a reação de macrociclização produzindo o intermediário na síntese de eribulina formando uma ligação C,15-C,16, C,2-C,3, C,3-C,4, C,19-C,20, C,0-C,1, ou C,26-C,27 na estrutura de eribulina.

[004] Em algumas modalidades do primeiro aspecto, realizar a reação de macrociclização pode envolver contactar o intermediário não macrocíclico (por exemplo, um composto de fórmula (IA)) com um catalisador de metátese de olefina (por exemplo, um complexo de rutênio-carbeno). O intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (IA) ou um sal do mesmo:



(IA),

em que

[005] R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, onde X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e onde cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é C_{1-6} alquil éter, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[006] X é O, e

[007] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[008] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

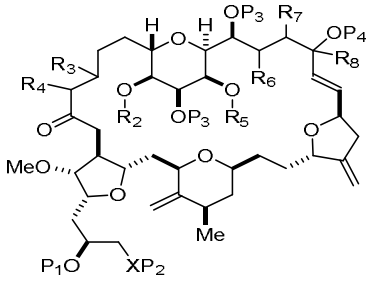
[009] X é N, e

[0010] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0011] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

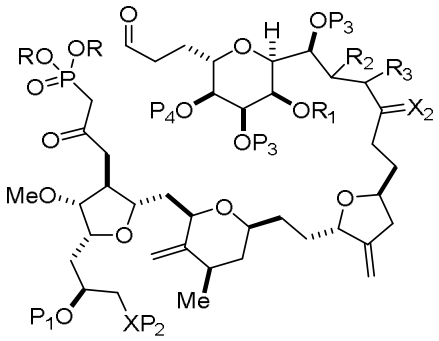
[0012] em que o intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IB) ou um sal do mesmo:



(IB).

[0013] Na fórmula (IA) ou (IB), cada P_3 e P_4 pode ser independentemente um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IA) ou (IB), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IA) ou (IB), X pode ser O. Na fórmula (IA) ou (IB), P_2 é um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IA) ou (IB), X pode ser N, e P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar um aminal. Na fórmula (IA) ou (IB), R_2 e R_3 podem combinar para formar uma ligação, e R_4 pode ser H. Na fórmula (IA) ou (IB), R_5 e R_6 podem combinar para formar uma ligação, e R_7 pode ser H. Na fórmula (IA) ou (IB), R_8 pode ser H, e P_4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila).

[0014] Em modalidades particulares do primeiro aspecto, realizar a reação de macrociclização envolve reagir o intermediário não macrocíclico (por exemplo, um composto de fórmula (IIA)) com uma base orgânica (por exemplo, uma base orgânica tendo um pKa de 11 ± 2 (por exemplo, DBU ou trialquilamina (por exemplo, trietilamina))) e um ácido Lewis (por exemplo, um sal de Li, Mg, ou Zn (por exemplo, cloreto de lítio ou trifluorometanossulfonato de zinco)). Em particular, o método pode envolver realizar uma reação Horner-Wadsworth-Emmons sobre o composto de fórmula (IIA) para fornecer o composto de fórmula (IIB). O intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (IIA) ou um sal do mesmo:



(IIA),

em que

[0015] cada R é independentemente alquila alquila opcionalmente substituída ou arila arila opcionalmente substituída;

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[0016] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[0017] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[0018] X é O, e

[0019] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[0020] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

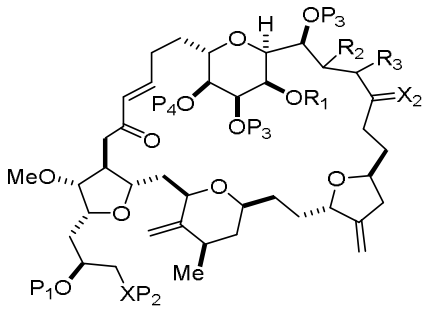
[0021] X é N, e

[0022] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0023] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

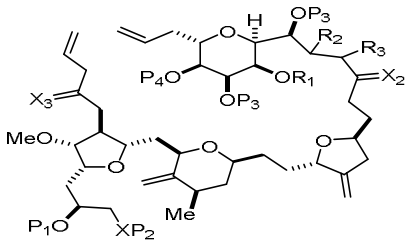
[0024] em que o intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IIB) ou um sal do mesmo:



(IIB).

[0025] Na fórmula (IIA), cada R pode ser alquila opcionalmente substituída. Na fórmula (IIA) ou (IIB), P1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIA) ou (IIB), P2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIA) ou (IIB), ambos os grupos P3 e X2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (IIA) ou (IIB), R1 e R2 podem formar uma ligação, e R3 pode ser H. Na fórmula (IIA) ou (IIB), P4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila).

[0026] Em algumas modalidades do primeiro aspecto, realizar a reação de macrociclização envolve contactar o intermediário não macrocíclico (por exemplo, um composto de fórmula (IIIA)) com um catalisador de metátese de olefina (por exemplo, um complexo de rutênio-carbeno). O intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (IIIA) ou um sal do mesmo:



(IIIA),

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[0027] X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou –(CH(OP_5))–, onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

[0028] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[0029] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[0030] X é O, e

[0031] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[0032] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

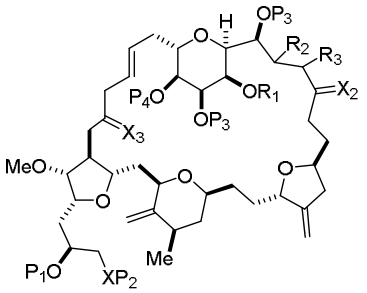
[0033] X é N, e

[0034] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0035] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar an aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

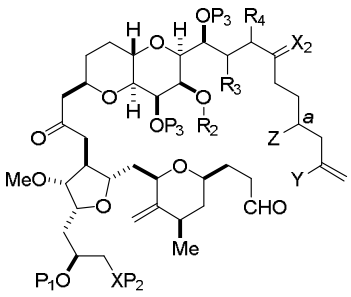
[0036] em que o intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IIIB) ou um sal do mesmo:



(IIIB).

[0037] Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), ambos os grupos P3 e X2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), R1 e R2 podem formar uma ligação, e R3 pode ser H. Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), X3 pode combinar com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OP5))–. Em particular, na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P5 pode ser H. Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, silila). Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila.

[0038] Em certas modalidades do primeiro aspecto, realizar a reação de macrociclização inclui contactar o intermediário não macrocíclico (por exemplo, um composto de fórmula (IVA)) com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II). Em particular, o método pode envolver submeter um composto de fórmula (IVA) às condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi. O intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (IVA) ou um sal do mesmo:



(IVA),

em que

[0039] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[0040] *a* pode designar centro estereogênico R, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto; ou *a* pode designar centro estereogênico S, e Z é OR_1, onde R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

[0041] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[0042] X é O, e

[0043] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[0044] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[0045] X é N, e

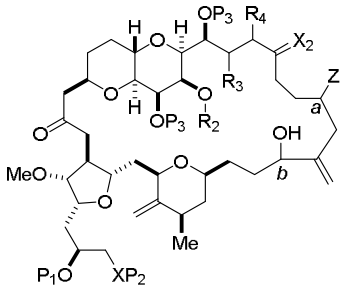
[0046] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2

combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0047] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

[0048] em que o intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IVB) ou um sal do mesmo:



(IVB),

em que

[0049] a designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

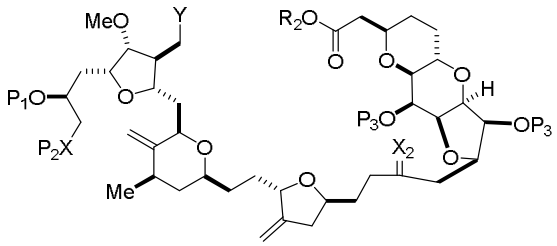
ou

[0050] *a* designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, onde R_1 é um grupo de proteção de hidroxila.

[0051] Na fórmula (IVA) ou (IVB), Y pode ser brometo. Na fórmula (IVA) ou (IVB), R_2 e R_3 podem combinar para formar uma ligação, e R_4 pode ser H. Na fórmula (IVA) ou (IVB), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (IVA) ou (IVB), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IVA) ou (IVB), P_2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IVA) ou (IVB), Z pode ser um sulfonato. Na fórmula (IVA) ou (IVB), Z pode ser OR_1, onde R_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, Z pode ser um éster, carbonato, ou

carbamato (por exemplo, Z pode ser um éster)).

[0052] Em algumas modalidades do primeiro aspecto, realizar a reação de macrociclização envolve contactar o intermediário não macrocíclico (por exemplo, um composto de fórmula (VA)) com uma base (por exemplo, um C_{4-6} alcóxido terciário (por exemplo, um C_{4-6} alcóxido terciário de álcali)). Em particular, o método pode envolver submeter um composto de fórmula (VA) às condições de reação Dieckmann. O intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (VA) ou um sal do mesmo:



(VA),

em que

[0053] Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[0054] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[0055] R_2 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituídalquila, ou arila opcionalmente substituída; e

[0056] X é O, e

[0057] cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[0058] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

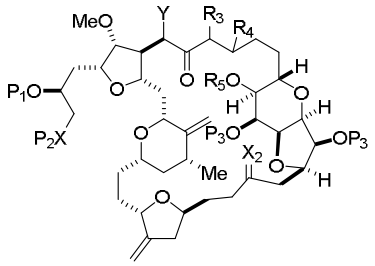
[0059] X é N, e

[0060] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0061] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar an aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

[0062] em que o intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (VB) ou um sal do mesmo:



(VB),

em que

(i) R_3 é H, R_4 é éter de C_{1-6} alquila opcionalmente substituído, e R_5 é H;

(ii) R_5 é H, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

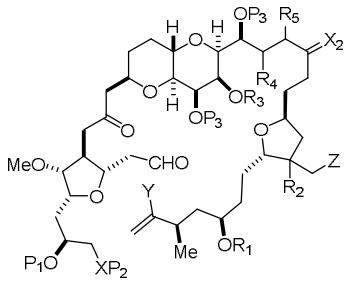
ou

(iii) R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação.

[0063] Na fórmula (VA) ou (VB), Y pode ser SO_2R_1 (por exemplo, R_1 pode ser arila opcionalmente substituída). Na fórmula (VA) ou (VB), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (VA) ou (VB), R_2 pode ser alquila opcionalmente substituída (por exemplo, C_{1-6}

alquila não substituída). Na fórmula (VA) ou (VB), R_3 pode ser H, e R_4 e R_5 podem combinar para formar uma ligação.

[0064] Em outras modalidades do primeiro aspecto, realizar a reação de macrociclização inclui contactar o intermediário não macrocíclico (por exemplo, um composto de fórmula (VIA)) com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II). Em particular, o método pode envolver submeter um composto de fórmula (VIA) às condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi. O intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (VIA) ou um sal do mesmo:



(VIA),

em que

[0065] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, forma um carbonila ou $–(CH(OR_6))–$, onde R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

[0066] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, forma um carbonila ou $–(CH(OR_6))–$;

ou

[0067] ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais

cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

e

[0068] X é O, e

[0069] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[0070] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

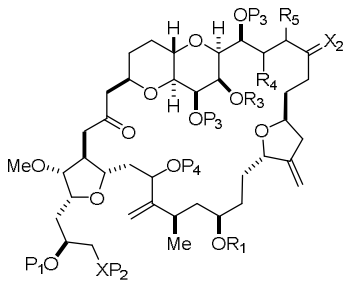
[0071] X é N, e

[0072] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0073] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

[0074] em que o intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (VIB) ou um sal do mesmo:



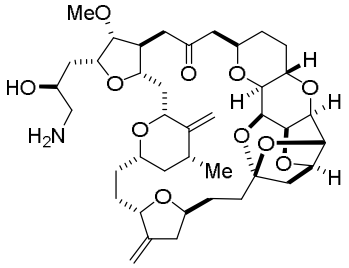
(VIB),

[0075] em que P4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila.

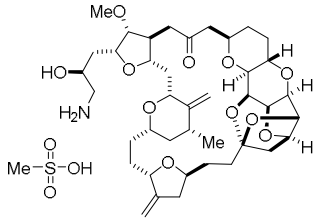
[0076] Na fórmula (VIA), Z pode ser iodeto, e R_1 e R_2 podem combinar para formar uma ligação. Na fórmula (VIA), Y pode ser trifluorometanossulfonato. Na fórmula (VIA) ou (VIB), R_1 pode ser H, ou O e R_1 podem combinar para formar um sulfonato. Na fórmula (VIA) ou (VIB), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (VIA) ou (VIB), P_2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (VIA) ou (VIB), R_3 pode ser H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 podem combinar para formar uma ligação dupla, cada P_3 pode ser independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, podem formar um carbonila ou $–(CH(OR_6))–$, onde R_6 pode ser H ou um grupo de proteção de hidroxila. Na fórmula (VIA) ou (VIB), R_3 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila), R_4 e R_5 podem combinar para formar uma ligação dupla, cada P_3 pode ser independentemente um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, pode formar um carbonila ou $–(CH(OR_6))–$, onde R_6 pode ser H ou um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, O pode combinar com R_6 para formar um éster). Na fórmula (VIB), P_4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, O e P_4 podem combinar para formar um éster).

[0077] Preparação do composto de fórmula (VIB) do composto de fórmula (VIA) pode também envolver

[0078] em um segundo aspecto, a invenção fornece um método de preparar:



ou

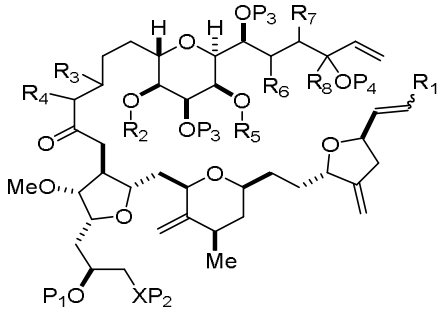


.

eribulina mesilato de eribulina

[0079] Em algumas modalidades do segundo aspecto, o método envolve:

(A) produzir um composto de fórmula (IB) de um composto de fórmula (IA), o composto de fórmula (IA) tendo a seguinte estrutura:



(IA),

em que

[0080] R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, onde X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e onde cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é C_{1-6} alquil éter, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

[0081] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[0082] X é O, e

[0083] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[0084] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

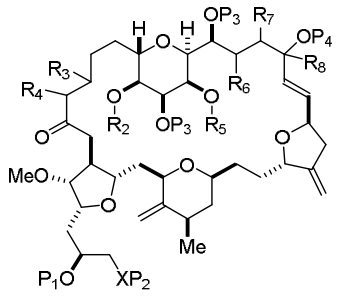
[0085] X é N, e

[0086] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[0087] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

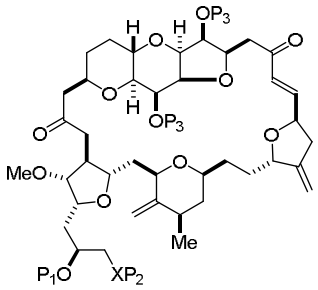
[0088] o composto de fórmula (IB) tendo a seguinte estrutura:



(IB),

[0089] em que cada variável é como definido para fórmula (IA).

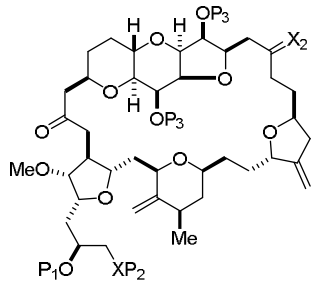
[0090] O método pode envolver (B) produzir um composto de fórmula (IC) do composto de fórmula (IB), o composto de fórmula (IC) tendo a seguinte estrutura:



(IC),

[0091] em que cada variável pode ser como definido para fórmula (IB).

[0092] O método pode envolver (C) produzir um composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IC), o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID),

[0093] em que cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e cada uma das variáveis restantes é como definido para fórmula (IC).

[0094] O método pode também envolver (D) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID).

[0095] Na fórmula (IA) ou (IB), P_4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IA) ou (IB), R_2 e R_3 podem combinar para formar uma ligação, e R_4 pode ser H. Na

fórmula (IA) ou (IB), R_5 e R_6 podem combinar para formar uma ligação, e R_7 pode ser H. Na fórmula (IA) ou (IB), R_8 pode ser H, e P_4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila).

[0096] Na fórmula (IA) ou (IB), cada P_3 pode ser independentemente um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IC), P_3 pode ser H ou um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila).

[0097] Na fórmula (IA), (IB), (IC), ou (ID), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IA) ou (IB), X pode ser O. Na fórmula (IA), (IB), (IC), ou (ID), P_2 é um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IA), (IB), (IC), ou (ID), X pode ser N, e P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar um aminal.

[0098] O método pode também envolver oxidar o composto de fórmula (IB) (por exemplo, quando R_8 for H) com um catalisador de metátese de olefina, por exemplo, por reação com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila (por exemplo, periodinano Dess-Martin). Se, P_4 for um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, um silil) no composto de fórmula (IB), este composto pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila antes de oxidar o composto de fórmula (IB).

[0099] Produzir o composto de fórmula (IB) do composto de fórmula (IA) pode envolver reagir o composto de fórmula (IA) com um catalisador de metátese de olefina.

[00100] Produzir o composto de fórmula (IC) pode incluir oxidar o composto de fórmula (IB), em que, no composto de fórmula (IB), R_8 é H, e P_4 é H, por exemplo, por reação do composto de fórmula (IB) com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila (por exemplo, periodinano Dess-Martin).

[00101] Produzir o composto de fórmula (ID) pode incluir reagir o

composto de fórmula (IC) com um agente de 1,4-redução. O composto de fórmula (ID), em que cada P_3 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila para fornecer composto tej de fórmula (ID), em que cada P_3 é H ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal.

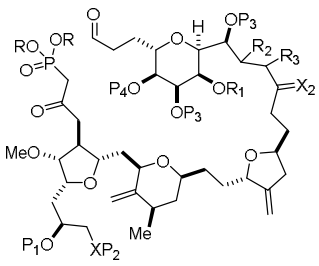
[00102] Na fórmula (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (ID), P_1 pode ser H. Na fórmula (ID), X pode ser O, e P_2 pode ser H. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode incluir aminação do composto de fórmula (ID).

[00103] Na fórmula (ID), X e P_2 podem combinar para formar um amino mascarado. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (ID) com um agente de desmascaramento de amino.

[00104] Mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

[00105] Em certas modalidades do segundo aspecto, o método envolve:

(A) produzir um composto de fórmula (IIB) de um composto de fórmula (IIA) ou um sal do mesmo:



(IIA),

em que

[00106] cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00107] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00108] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00109] X é O, e

[00110] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00111] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

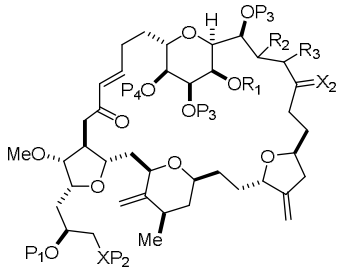
[00112] X é N, e

[00113] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

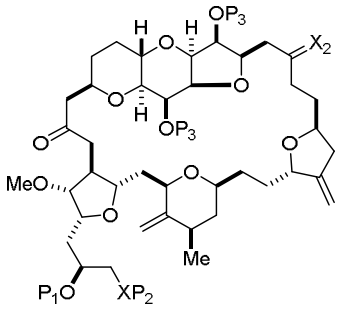
[00114] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

[00115] o composto de fórmula (IIB) tendo a seguinte estrutura:



(IIB);

(B) produzir um composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IIB), o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID).

[00116] Na fórmula (IIA), cada R pode ser alquila opcionalmente substituída. Na fórmula (IIA) ou (IIB), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIA) ou (IIB), P_2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIA) ou (IIB), R_1 e R_2 podem formar uma ligação, e R_3 pode ser H. Na fórmula (IIA) ou (IIB), P_4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIA), (IIB), ou (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal.

[00117] Produzir o composto de fórmula (IIB) pode envolver reagir o composto de fórmula (IIA) com uma base orgânica (por exemplo, uma base orgânica tendo um pKa de 11 ± 2 (por exemplo, DBU ou trialquilamina (por exemplo, trietilamina))) e um ácido Lewis (por exemplo, um sal de Li, Mg, ou Zn (por exemplo, cloreto de lítio ou trifluorometanossulfonato de zinco)).

[00118] Produzir o composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (IIB) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila.

[00119] Na fórmula (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os

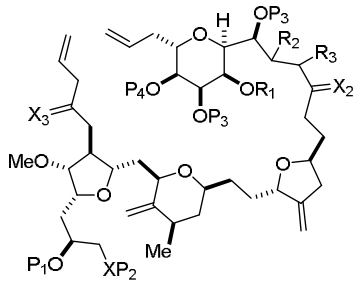
átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (ID), P_1 pode ser H. Na fórmula (ID), X pode ser O, e P_2 pode ser H. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode incluir aminação do composto de fórmula (ID).

[00120] Na fórmula (ID), X e P_2 podem combinar para formar um amino mascarado. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (ID) com um agente de desmascaramento de amino.

[00121] Mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

[00122] Em certas modalidades do segundo aspecto, o método envolve:

(A) produzir um composto de fórmula (IIIB) do composto de fórmula (IIIA), o composto de fórmula (IIIA) tendo a seguinte estrutura:



(IIIA),

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00123] X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou $–(CH(OP_5))–$, onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais

cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00124] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00125] X é O, e

[00126] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00127] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

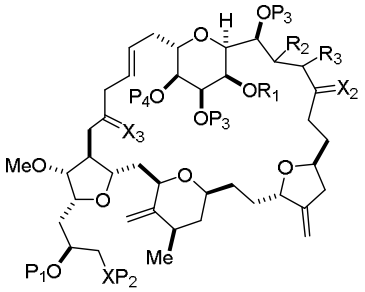
[00128] X é N, e

[00129] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

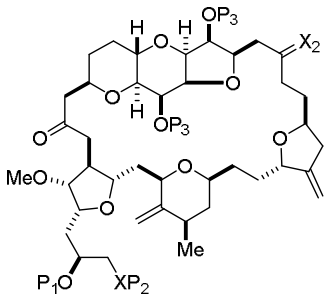
[00130] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

[00131] o composto de fórmula (IIIB) tendo a seguinte estrutura:



(IIIB);

(B) produzir um composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IIIB), o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID).

[00132] Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P_4 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), R_1 e R_2 podem formar uma ligação, e R_3 pode ser H. Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), X_3 pode combinar com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OP_5))–. Em particular, na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P_5 pode ser H. Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, silila). Na fórmula (IIIA) ou (IIIB), P_2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila. Na fórmula (IIIA), (IIIB), ou (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal.

[00133] Produzir o composto de fórmula (IIIB) pode envolver reagir o composto de fórmula (IIIA) com um catalisador de metátese de olefina.

[00134] Produzir o composto de fórmula (ID) pode envolver oxidar (por exemplo, por reação com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila) o composto de fórmula (IIIB), em que, no composto de fórmula (IIIB), X_3, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam –(CH(OP_5))–, onde P_5 é H.

[00135] Produzir o composto de fórmula (ID) pode também envolver reagir o composto de fórmula (IIIB), em que, no composto de fórmula (IIIB), P_4 é um grupo de proteção de hidroxila, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila.

[00136] Na fórmula (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (ID), P_1 pode ser H. Na fórmula (ID), X pode ser O, e

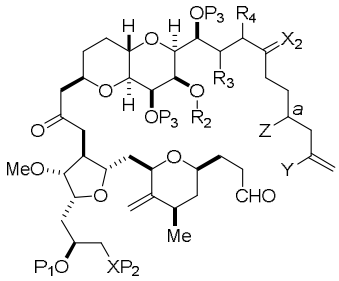
P_2 pode ser H. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode incluir aminação do composto de fórmula (ID).

[00137] Na fórmula (ID), X e P_2 podem combinar para formar um amino mascarado. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (ID) com um agente de desmascaramento de amino.

[00138] Mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

[00139] Em certas modalidades do segundo aspecto, o método inclui:

(A) produzir um composto de fórmula (IVB) de um composto de fórmula (IVA), o composto de fórmula (IVA) tendo a seguinte estrutura:



(IVA),

em que

[00140] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00141] *a* designa centro estereogênico R, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto; ou *a* designa centro estereogênico S, e Z é OR_1, onde R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

[00142] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção

de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00143] X é O, e

[00144] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00145] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

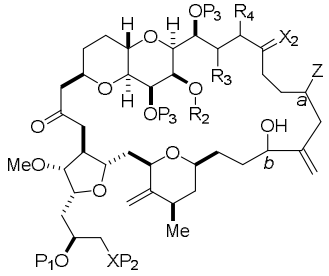
[00146] X é N, e

[00147] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00148] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

[00149] o composto de fórmula (IVB) tendo a seguinte estrutura:



(IVB),

em que

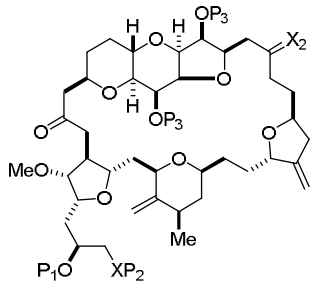
[00150] *a* designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

ou

[00151] *a* designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, onde R_1 é um grupo de proteção de

hidroxila;

(B) produzir um composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IVB), o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID).

[00152] Na fórmula (IVA) ou (IVB), Y pode ser brometo. Na fórmula (IVA) ou (IVB), R_2 e R_3 podem combinar para formar uma ligação, e R_4 pode ser H. Na fórmula (IVA) ou (IVB), P_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IVA) ou (IVB), P_2 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, uma silila). Na fórmula (IVA) ou (IVB), Z pode ser um sulfonato. Na fórmula (IVA) ou (IVB), Z pode ser OR_1, onde R_1 pode ser um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, Z pode ser um éster, carbonato, ou carbamato (por exemplo, Z pode ser um éster)). Na fórmula (IVA), (IVB), ou (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal.

[00153] Produzir o composto de fórmula (IVB) pode envolver reagir o composto de fórmula (IVA) com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II). Produzir o composto de fórmula (IVB) pode envolver submeter o composto de fórmula (IVA) às condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi.

[00154] Produzir o composto de fórmula (ID) pode envolver a etapa de fechamento de anel nucleofílico do composto de fórmula (IVB).

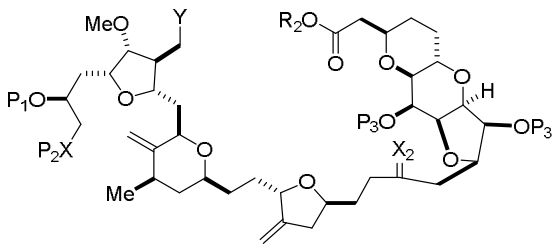
[00155] Na fórmula (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (ID), P_1 pode ser H. Na fórmula (ID), X pode ser O, e P_2 pode ser H. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode incluir aminação do composto de fórmula (ID).

[00156] Na fórmula (ID), X e P_2 podem combinar para formar um amino mascarado. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (ID) com um agente de desmascaramento de amino.

[00157] Mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

[00158] Em modalidades particulares do segundo aspecto, o método inclui:

(A) produzir um composto de fórmula (VB) de um composto de fórmula (VA):



(VA),

em que

[00159] Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00160] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00161] R_2 é alquila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída; e

[00162] X é O, e

[00163] cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00164] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

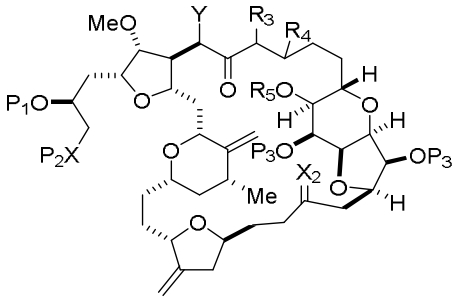
[00165] X é N, e

[00166] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00167] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

[00168] o composto de fórmula (VB) tendo a seguinte estrutura:



(VB),

em que

(i) R_3 é H, R_4 é éter, e R_5 é H;

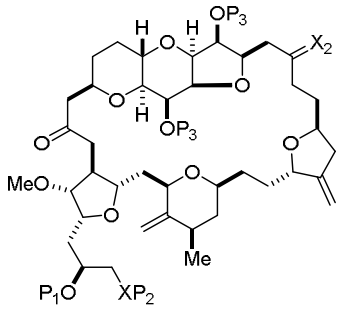
(ii) R_5 é H, e R_3 e R_4, juntamente com a ligação conectando os átomos aos quais cada é ligado, combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(iii) R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma

ligação;

(B) produzir um composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (VB), o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID).

[00169] Na fórmula (VA) ou (VB), Y pode ser SO_2R_1 (por exemplo, R_1 pode ser arila opcionalmente substituída). Na fórmula (VA) ou (VB), R_2 pode ser alquila opcionalmente substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila não substituída). Na fórmula (VB), R_3 pode ser H, e R_4 e R_5 podem combinar para formar uma ligação. Na fórmula (VA), (VB), ou (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal.

[00170] Produzir o composto de fórmula (VB) pode envolver reagir o composto de fórmula (VA) com uma base forte (por exemplo, um C_{4-6} alcóxido terciário).

[00171] Produzir o composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (VB), em que Y é SO_2R_1, e R_1 é arila opcionalmente substituída, com um agente redutor de transferência de elétron (por exemplo, SmI_2, Mg(0), ou Cr(III) com Mn(0)).

[00172] Na fórmula (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (ID), P_1 pode ser H. Na fórmula (ID), X pode ser O, e P_2 pode ser H. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto

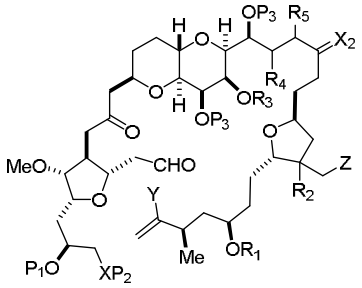
de fórmula (ID) pode incluir aminação do composto de fórmula (ID).

[00173] Na fórmula (ID), X e P_2 podem combinar para formar um amino mascarado. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (ID) com um agente de desmascaramento de amino.

[00174] Mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

[00175] Em outras modalidades do segundo aspecto, o método inclui:

(A) produzir um composto de fórmula (VIB) de um composto de fórmula (VIA), o composto de fórmula (VIA) tendo a seguinte estrutura:



(VIA),

em que

[00176] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, forma um carbonila ou –(CH(OR_6))–, onde R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

[00177] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, forma um

carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

[00178] ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

e

[00179] X é O, e

[00180] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00181] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

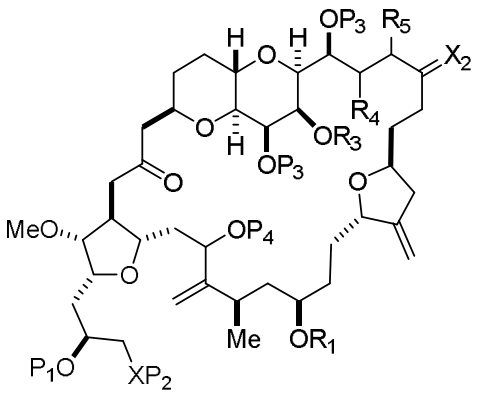
[00182] X é N, e

[00183] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00184] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

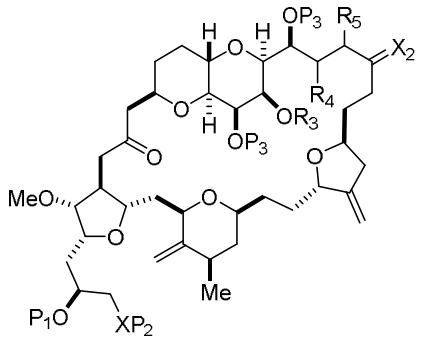
[00185] o composto de fórmula (VIB) tendo a seguinte estrutura:



(VIB),

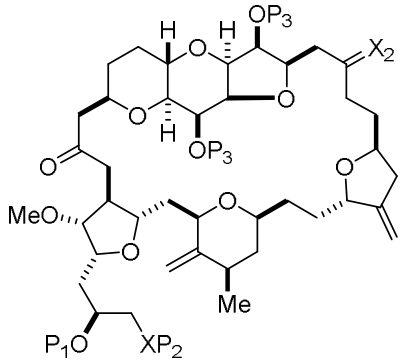
[00186] em que P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(B) produzir um composto de fórmula (VIC) do composto de fórmula (VIB), o composto de fórmula (VIC) tendo a seguinte estrutura:



(VIC);

(C) produzir um composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (VIC), o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

e

(D) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID).

[00187] Produzir o composto de fórmula (VIB) pode incluir reagir o composto de fórmula (VIA) com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II).

[00188] Produzir o composto de fórmula (ID) pode incluir reagir o composto de fórmula (VIB) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila.

[00189] Na fórmula (ID), ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, podem combinar para formar cetal. Na fórmula (ID), P_1 pode ser H. Na fórmula (ID), X pode ser O, e P_2 pode ser H. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode incluir aminação do composto de fórmula (ID).

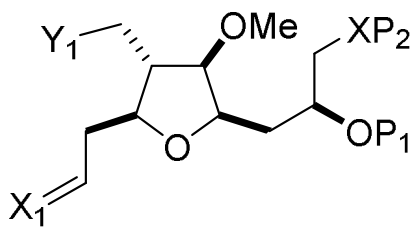
[00190] Na fórmula (ID), X e P_2 podem combinar para formar um amino mascarado. Produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) pode envolver reagir o composto de fórmula (ID) com um agente de desmascaramento de amino.

[00191] Mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

[00192] Em um terceiro aspecto, a invenção fornece um método de preparar um intermediário na síntese de eribulina, o método incluindo realizar uma reação Prins contatando um composto de fórmula (VIIA) com um composto de fórmula (VIIB) e R_3OH,

[00193] em que R_3 pode ser um opcionalmente substituída acila;

[00194] em que o composto de fórmula (VIIA) pode ter a seguinte estrutura:



(VIIA),

em que

[00195] Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente

substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00196] X_1 é O, ou X_1, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam um acetal cíclico; e

[00197] X é O, e

[00198] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00199] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

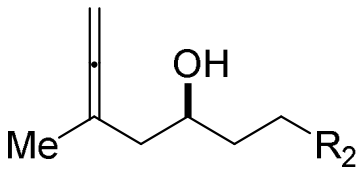
[00200] X é N, e

[00201] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

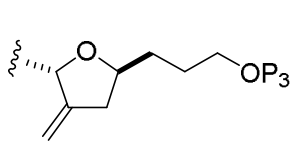
[00202] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

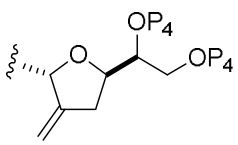
[00203] em que o composto de fórmula (VIIB) pode ter a seguinte estrutura:

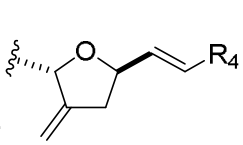


(VIIB),

em que

R_2 é $–CH_2–OP_3$, 

, 

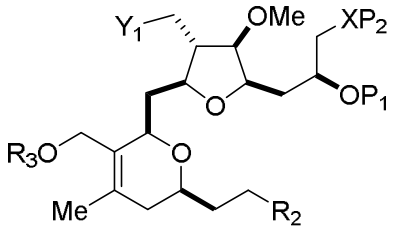
, or 

,

[00204] em que P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos

os grupos P_4, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é é H ou -$CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, -CH_2-, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila;

[00205] e onde o intermediário é um composto de fórmula (VIIC):

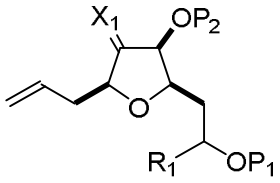


(VIIC).

[00206] Realizar uma reação Prins pode envolver reagir o composto de fórmula (VIIA) com um ácido Lewis (por exemplo, trifluoreto de bóro ou um solvato do mesmo).

[00207] Em um quarto aspecto, a invenção fornece um método de preparar um intermediário na síntese de eribulina, o método pode envolver:

(A) clivar a ligação dupla em um composto de fórmula (VIIIA) para fornecer um composto de fórmula (VIIIB), o composto de fórmula (VIIIA) tendo a estrutura:



(VIIIA),

em que

[00208] X_1 pode ser oxo, ou X_1, juntamente com o átomo de carbono ao qual ele pode ser ligado, formam um cetal ou –($CH(OP_3)$)–, onde P_3 pode ser H ou um grupo de proteção de hidroxila;

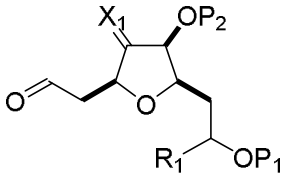
[00209] R_1 pode ser H ou –CH_2OP_4;

[00210] cada um de P_1, P_2, e P_4 pode ser independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou

[00211] P_1 e P_4, juntamente com os átomos aos quais cada pode

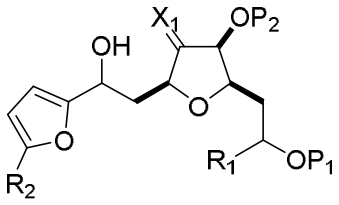
ser ligado, podem combinar para formar um diol protegido cíclico; e

[00212] o composto de fórmula (VIIIB) tendo a estrutura:



(VIIIB);

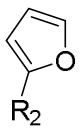
(B) reagir o composto de fórmula (VIIIB) com um composto de fórmula (VIIIB-a) para fornecer um composto de fórmula (VIIIC):



(VIIIC),

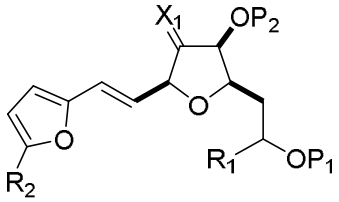
[00213] em que R_2 pode ser H ou $–CH_2CH_2OP_5$, e P_5 pode ser um grupo de proteção de hidroxila;

[00214] e o composto de fórmula (VIIIB-a) tem a seguinte estrutura:



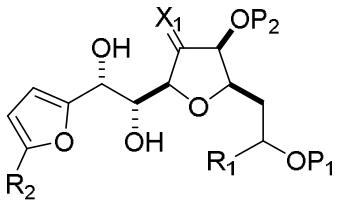
(VIIIB-a);

(C) reagir o composto de fórmula (VIIIC) com um agente de desidratação para fornecer um composto de fórmula (VIIID):



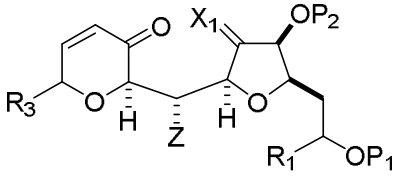
(VIIID);

(D) reagir o composto de fórmula (VIIID) com um agente de di-hidroxilação para fornecer um composto de fórmula (VIIIE):



(VIIIE);

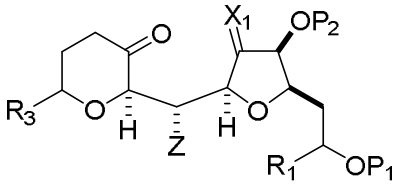
(E) preparar um composto de fórmula (VIIIF) através de uma sequência de reação incluindo reagir o composto de fórmula (VIIIE) com *N*-bromosuccinimida para fornecer um primeiro intermediário, reagindo o primeiro intermediário com um agente de acilação (por exemplo, um anidrido de ácido carboxílico) para fornecer um segundo intermediário, e (a), quando R_2 pode ser $–CH_2CH_2OP_5$, contatando o segundo intermediário com um agente de redução, ou (b), quando R_2 pode ser H, alilando o segundo composto intermediário de fórmula (VIIIF):



(VIIIF),

[00215] em que Z pode ser um éster ou $–OP_7$, onde P_7 pode ser H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 pode ser $–CH_2CH_2OP_5$ ou $–CH_2CH=CH_2$;

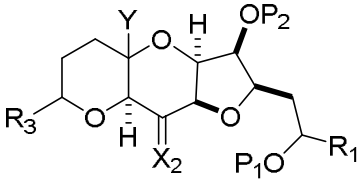
(F) reagir o composto de fórmula (VIIIF) com um agente de 1,4-redução para fornecer um composto de fórmula (VIIIG):



(VIIIG); e

(G) formar um composto de fórmula (VIIIH) através de uma sequência de reação incluindo reagir o composto de fórmula (VIIIG) com um ácido Brønsted e Y-H, onde Y pode ser C_{1-6} alquila

opcionalmente substituído, o composto de fórmula (VIIIH) tendo a seguinte estrutura:

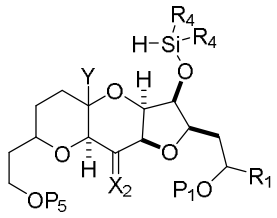


(VIIIH),

[00216] em que Y pode ser éter de C_{1-6} alquila opcionalmente substituído; R_2 pode ser $–CH_2CH_2OP_5$; X_2 pode ser oxo, ou X_2, juntamente com o carbono ao qual ele pode ser ligado, formam um cetal ou $–(CH(OP_6))–$, onde P_6 pode ser um grupo de proteção de hidroxila.

[00217] Em algumas modalidades do quarto aspecto, o método também inclui:

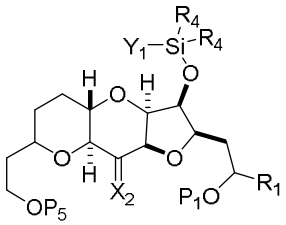
(H) substituir P_2 no composto de fórmula (VIIIH) com $–Si(R_4)_2H$ para fornecer um composto de fórmula (VIIIJ):



(VIIIJ),

[00218] em que cada R_4 é independentemente alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

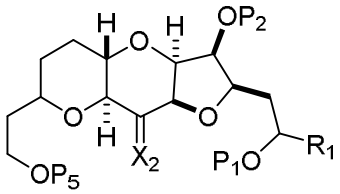
(I) reagir o composto de fórmula (VIIIJ) com um ácido Lewis para fornecer um composto de fórmula (VIIIK):



(VIIIK);

[00219] em que Y_1 é flúor, cloro, ou bromo; e

(J) reagir o composto de fórmula (VIIIK) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila e em seguida reagindo com um agente de proteção hidroxila para fornecer um composto de fórmula (VIIIL):

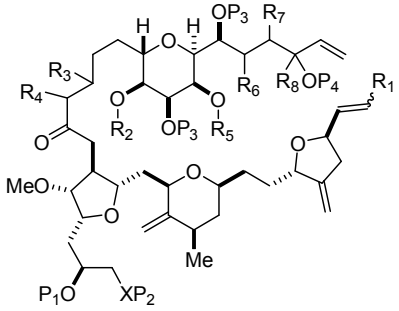


(VIIIL),

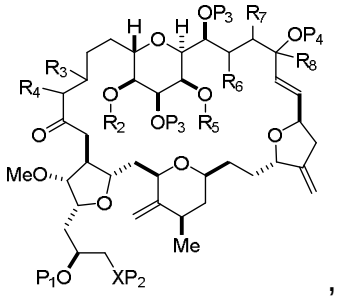
[00220] em que P_2 é um grupo de proteção de hidroxila.

[00221] Em um quinto aspecto, a invenção fornece compostos de fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIIA), (IIIB), (IVA), (IVB), (IVE), (VA), (VB), (VIA), (VIB), (VIIB), e (VIIC). A invenção também fornece compostos de fórmulas (VIIIC), (VIIID), (VIIIE), (VIIIF), (VIIIG), (VIIIH), (VIIIJ), (VIIIK), e (VIIIL).

[00222] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (IA) ou (IB):



(IA) or



(IB),

[00223] ou um sal do mesmo,

em que

[00224] R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, onde X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e onde cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é C_{1-}

$_6$ alquil éter, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00225] X é O, e

[00226] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00227] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00228] X é N, e

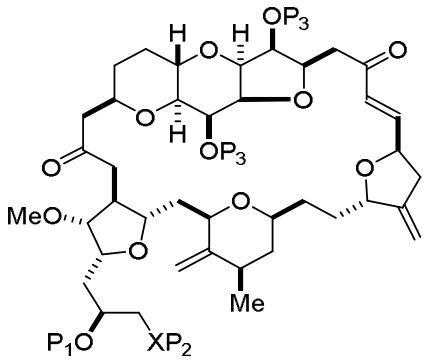
[00229] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00230] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-

ila.

[00231] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (IC):



(IC),

[00232] ou um sal do mesmo,

em que

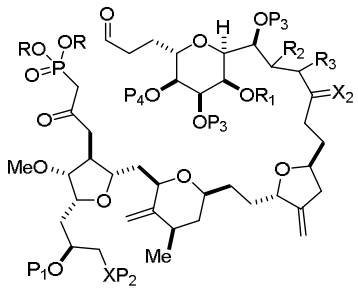
[00233] cada P_3 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila; e

[00234] X é O, P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e P_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

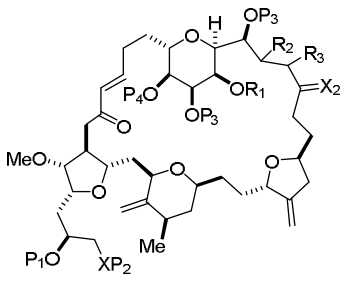
ou

[00235] P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00236] Um composto de quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (IIA) ou (IIB):



ou



(IIA) (IIB)

[00237] ou um sal do mesmo,

em que

[00238] cada R é independentemente alquila opcionalmente

substituída ou arila opcionalmente substituída;

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00239] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00240] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00241] X é O, e

[00242] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00243] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

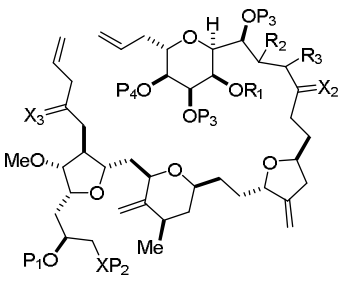
[00244] X é N, e

[00245] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

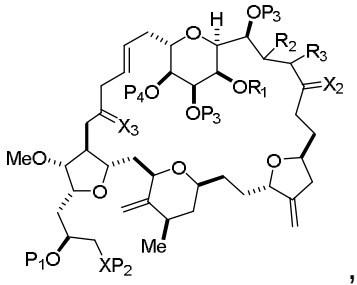
ou

[00246] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00247] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (IIIA) ou (IIIB):



ou



,

(IIIA) (IIIB)

[00248] ou um sal do mesmo,

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00249] X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou –(CH(OP_5))–, onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

[00250] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00251] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00252] X é O, e

[00253] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00254] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00255] X é N, e

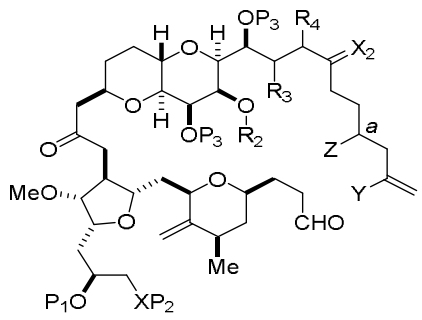
[00256] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2

combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

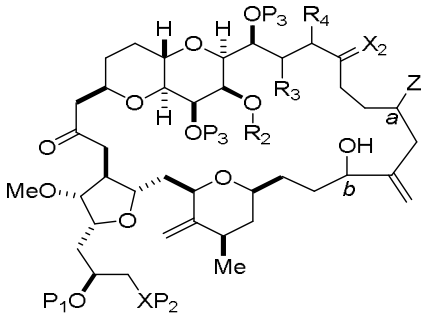
ou

[00257] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00258] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (IVA) ou (IVB):



ou



,

(IVA) (IVB)

[00259] ou um sal do mesmo,

em que

[00260] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) *a* designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

ou

(a2) *a* designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, onde R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(b1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

[00261] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar

cetal; e

[00262] X é O, e

[00263] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00264] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

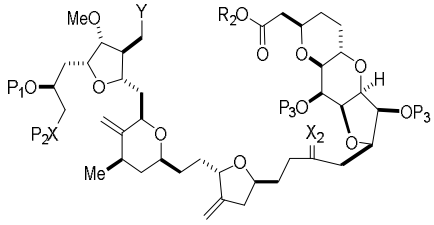
[00265] X é N, e

[00266] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

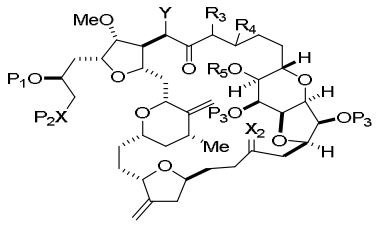
ou

[00267] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00268] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (VA) ou (VB):



ou



,

(VA) (VB)

[00269] ou um sal do mesmo,

em que

[00270] Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00271] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção

de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00272] R_2 é alquila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída; e

[00273] X é O, e

[00274] cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00275] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

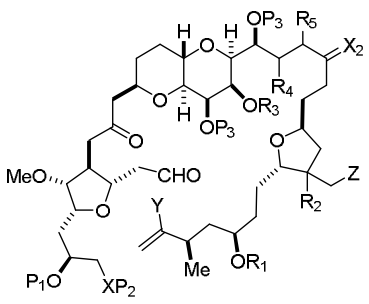
[00276] X é N, e

[00277] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

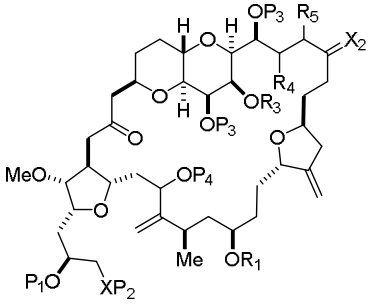
ou

[00278] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00279] Um composto de fórmula (VIA) ou (VIB):



ou



,

(VIA) (VIB)

[00280] ou um sal do mesmo,

[00281] onde

[00282] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00283] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, forma um carbonila ou –(CH(OR_6))–, onde R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

[00284] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

[00285] ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

[00286] e

[00287] X é O, e

[00288] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00289] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

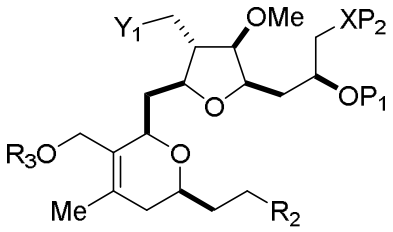
[00290] X é N, e

[00291] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00292] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00293] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (VIIC):

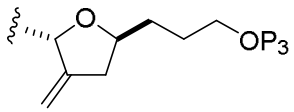


(VIIC),

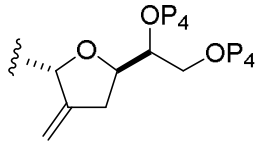
[00294] ou um sal do mesmo,

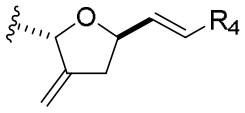
em que

[00295] Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00296] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$, 

,



, ou 

,

[00297] em que P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila;

[00298] R_3 é uma acila opcionalmente substituída; e

[00299] X é O, e

[00300] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00301] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

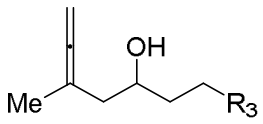
[00302] X é N, e

[00303] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

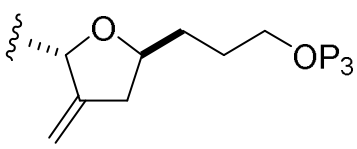
[00304] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

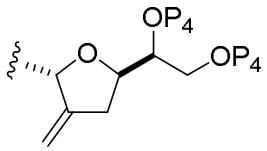
[00305] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (VIIB):

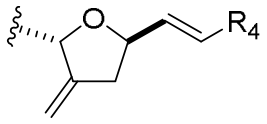


(VIIB),

em que

[00306] R_3 é $–CH_2–OP_3$, 

, 

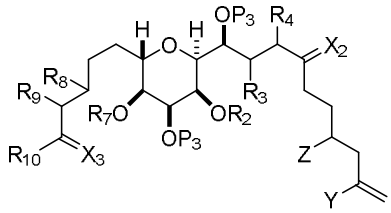
, 

ou ;

em que

[00307] P_3 é um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila.

[00308] Um composto do quinto aspecto pode ser um composto de fórmula (IVE):



(IVE),

em que

[00309] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00310] Z é um éster, um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

[00311] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a2) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_7 e R_8 combinam-se para formar uma ligação, e R_9 é H;

ou

(b2) R_7 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_8 e R_9 combinam-se para formar uma ligação dupla;

(c1) X_3 é oxo e R_{10} é H ou $–OP_5$, onde P_5 é H ou um grupo de proteção hidroxil éter;

ou

(c2) X_3 e R_{10} juntamente com o átomo de carbono aos quais eles são ligados formam $–CH_2OP_6$, em que P_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_{10} é H.

Definições

[00312] Compostos úteis na invenção podem ser compostos isotopicamente rotulados. Isótopos úteis incluem hidrogênio, carbono,

nitrogênio, e oxigênio (por exemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, e ^{17}O). Compostos isotopicamente rotulados podem ser preparados por síntese de um composto usando um reagente isotopicamente rotulado prontamente disponível no lugar de um reagente não isotopicamente rotulado.

[00313] Para qualquer das seguintes definições químicas, um número seguindo um símbolo atômico indica o número total de átomos daquele elemento que estão presentes em uma particular porção química. Como será entendido, outros átomos, tais como átomos de hidrogênio, ou grupos de substituintes, como descrito aqui, podem estar presentes, quando necessário, para satisfazer as valências dos átomos. Por exemplo, um grupo C_2 alquila não substituído tem a fórmula $–CH_2CH_3$. Quando usada com os grupos definidos aqui, uma referência ao número de átomos de carbono inclui o carbono divalente em acetal e grupos de cetal, porém não inclui o carbono de carbonila em grupos acila, éster, carbonato, ou carbamato. Uma referência ao número de átomos de oxigênio, nitrogênio, ou enxofre em um grupo heteroarila somente inclui aqueles átomos que formam uma parte de um anel heterocíclico.

[00314] Por “acetal” entende-se –O–(CHR)–O–, onde R é H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída , arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída.

[00315] Por “acila” entende-se –C(O)R, onde R é H, alquila, alquenila, arila, ou arilalquila. Em grupos acila exemplares, R é H, C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, ou C_{3-6} alquila), C_{2-12} alquenila (por exemplo, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, ou C_{3-6} alquenila), C_{6-20} arila (por exemplo, C_{6-15}, C_{6-10}, C_{8-20}, ou C_{8-15} arila), C_{1-6} heteroarila monocíclico (por exemplo, C_{1-4} ou C_{2-6} heteroarila monocíclico), C_{4-19} heteroarila (por exemplo, C_{4-10} heteroarila), (C_{6-15})aril(C_{1-6})alquila, (C_{1-6}) heteroaril(C_{1-6})alquila, ou (C_{4-19})heteroaril(C_{1-6})alquila. Como definido

aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo acila tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S. Um grupo acila pode ser não substituído ou substituído (por exemplo, opcionalmente substituído acila). No grupo acila opcionalmente substituído, o substituinte R é H, alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituída alquenila, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída.

[00316] Por “agente de acilação” entende-se um composto que reage com uma amina ou um grupo hidroxila para produzir uma amida ou um éster, respectivamente. Um agente de acilação tem uma fórmula R-LG, onde R é acila, e LG é halogênio, carbonato, ou –OR’, onde R’ é acila.

[00317] Por “alcóxido” entende-se um composto aniônico RO^-, onde R é alquila. Um contraíon para alcóxido pode ser um cátion de metal de álcali, um cátion de metal terroso de álcali, ou um cátion de tetraalquilamônio. Alcóxido pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como alquila.

[00318] Por “alcóxi” entende-se –OR, onde R é alquila. Alcóxi pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como alquila.

[00319] Por “alcoxialquila” entende-se –OR, onde R é alquila substituída por alcóxi. Cada porção da alcoxialquila pode ser opcionalmente substituída da mesma maneira como alquila.

[00320] Por “alquila” entende-se um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, cíclico (isto é, cicloalquila) ou acíclico de 1 a 12 carbonos, a menos que de outro modo especificado. Grupos alquila exemplares incluem C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquila. Exemplos específicos incluem metila, etila, 1-propila, 2-propila, 2-metil-1-propila, 1-butila, 2-butila, e similares. O grupo alquila pode ser opcionalmente substituído com 1, 2, 3, ou 4 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alcóxi, arilóxi, arilalquilóxi, oxo,

alquiltio, alquilenoditio, alquilamino, [alquenil]alquilamino, [aril]alquilamino, [arilalquil]alquilamino, dialquilamino, silila, sulfonila, ciano, nitro, carboxila, e azido.

[00321] Por “alquilamino” entende-se –NHR, onde R é alquila. Por “[alquenil]alquilamino” entende-se –NRR’, onde R é alquila, e R’ é alquenila. Por “[aril]alquilamino” entende-se –NRR’, onde R é alquila, e R’ é arila. Por “[arilalquil]alquilamino” entende-se –NRR’, onde R é alquila, e R’ é arilalquila. Por “dialquilamino” entende-se $–NR_2$, onde cada R é alquila, selecionados independentemente.

[00322] Por “alquileno” entende-se um grupo alquila divalente. Grupos alquileno podem ser opcionalmente substituídos da mesma maneira como grupos alquila. Por exemplo, um grupo C_1 alquileno é $–CH_2-$.

[00323] Por “alquilenoditio” entende-se –S-alquileno-S-. Alquilenoditio pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como um grupo alquileno.

[00324] Por “alquiltio” entende-se –SR, onde R é alquila. Alquiltio pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como um grupo alquila.

[00325] Por “alquenila” entende-se um grupo hidrocarboneto cíclico ou acíclico de cadeia linear ou ramificada, a menos que de outro modo especificado, de 2 a 12 carbonos e contendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Grupos alquenila exemplares incluem C_{2-8}, C_{2-7}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquenila. Exemplos específicos incluem etenila (isto é, vinila), 1-propenila, 2-propenila (isto é, alila), 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila (isto é, crotila), e similares. O grupo alquenila pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como grupos alquila. Os grupos alquenila, usados em qualquer contexto aqui, podem também ser substituídos com um grupo arila.

[00326] Por “amido” entende-se –NHR, onde R é acila. Amido pode

ser opcionalmente substituído da mesma maneira como acila.

[00327] Por “aminal” entende-se –O–CR_2–NR’–, onde cada R é independentemente H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, ou ambos os grupos R são juntos alquileno opcionalmente substituído, e R’ é H ou um grupo de proteção N. Em particular, R’ pode ser um grupo de proteção N (por exemplo, Boc).

[00328] Por “amino” entende-se –NR_2, onde N e R_2 combinam-se para formar azido, ou cada R é independentemente H ou um grupo de proteção N, ou ambos R combinam-se para formar um grupo de proteção N. Amino pode ser desmascarado, quando cada R for H, ou mascarado, quando pelo menos um R não for H. Desse modo, amino o-pcionalmente mascarado pode ser mascarado ou desmascarado amino.

[00329] Por “arila” entende-se um sistema de anel monocíclico ou multicíclico tendo um ou mais anéis aromáticos, onde o sistema de anel é carbocíclico ou heterocíclico. Os grupos arila heterocíclicos são também referidos como grupos heteroarilas. Um grupo heteroarila inclui 1 a 4 átomos selecionados independentemente de O, N, e S. Grupos arila carbocíclicos exemplares incluem C_{6-20}, C_{6-15}, C_{6-10}, C_{8-20}, e C_{8-15} arila. Um grupo arila preferido é um grupo C6-10 arila. Exemplos específicos de grupos arila carbocíclicos incluem fenila, indanila, indenila, naftila, fenantrila, antracila, e fluorenila. Grupos heteroarila exemplares incluem anéis monocíclicos tendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S e de 1 a 6 carbonos (por exemplo, C_{1-6}, C_{1-4}, e C_{2-6}). Os grupos heteroarila monocíclicos preferivelmente incluem de 5 a 9 membros de anel. Outros grupos heteroarila preferivelmente incluem de 4 a 19 átomos de carbono (por exemplo, C_{4-10}). Exemplos específicos de grupos

heteroarila incluem piridinila, quinolinila, di-hidroquinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, di-hidroquinazolila, e tetra-hidroquinazolila. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila, alquenila, arila, arilalquila, halogênio, alcóxi, arilóxi, arilalquilóxi, alquiltio, alquilenoditio, alquilamino, [alquenil]alquilamino, [aril]alquilamino, [arilalquil]alquilamino, dialquilamino, silila, sulfonila, ciano, nitro, carboxila, e azido.

[00330] Por “arilalquila” entende-se –R’R”, onde R’ é alquileno, e R” é arila. Arilalquila pode ser opcionalmente substituída da mesma maneira como definido para cada grupo R’ e R”.

[00331] Por “arilalquilóxi” entende-se –OR, onde R é arilalquila. Arilalquilóxi pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como definido para arilalquila.

[00332] Por “arilóxi” entende-se –OR, onde R é arila. Arilóxi pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como arila.

[00333] Por “azido” entende-se $-N_3$.

[00334] Por “boronato” entende-se –OBRO–, onde R é alquila, alquenila, arila, arilalquila, alcóxi, ou 2,6-diacetamidofenila. Boronato pode ser substituído, quando R for uma alquila substituída, substituída alquenila, arila substituída, arilalquila substituída, ou alcóxi substituído. Alternativamente, boronato pode ser não substituído, quando R for alquila não substituída, alquenila não substituída, arila, arilalquila não substituída, alcóxi não substituído, ou 2,6-diacetamidofenila.

[00335] Por “carbamato” entende-se um grupo, quando um grupo de proteção de hidroxila, tendo a fórmula $–OC(O)NR_2$, ou, quando um grupo de proteção amina, tendo a fórmula –NR’-C(O)OR, onde cada R e R’ é independentemente H, alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituída alquenila, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída.

[00336] Por “carbonato” entende-se –OC(O)OR, onde R é alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou alquenila opcionalmente substituída.

[00337] Por “carbonila” entende-se –C(O)–.

[00338] Por “carboxila” entende-se –C(O)OH, em ácido livre, ionizado, ou forma de sal.

[00339] Por “ácido carboxílico” entende-se R-OH, onde R é opcionalmente substituída acila.

[00340] Por “anidrido de ácido carboxílico” entende-se R-O-R, onde cada R é independentemente acila opcionalmente substituída.

[00341] Por “dicarbonila” entende-se –C(O)–C(O)–.

[00342] Por “éster” entende-se –OC(O)R, onde –C(O)R é um grupo acila opcionalmente substituído.

[00343] Por “éter” entende-se –OR, onde R é alquila, alquenila, arilalquila, silila, ou 2-tetra-hidropiranila. Éter pode ser opcionalmente substituído como definido para cada grupo R.

[00344] Por “halogênio” entende-se flúor, cloro, bromo, ou iodo.

[00345] Por “grupo de proteção de hidroxila” entende-se qualquer grupo capaz de proteger o átomo de oxigênio ao qual ele é ligado de reação ou ligação. Os grupos de proteção hidroxila são conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito em Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4ª Edição, 2006. Grupos de proteção exemplares (com o átomo de oxigênio aos quais eles são ligados) são independentemente selecionados do grupo consistindo em ésteres, carbonatos, carbamatos, sulfonatos, e éteres. Nos grupos de proteção hidroxila de éster exemplares, R do grupo acila é C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquila), C_{2-12} alquenila (por exemplo, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquenila), C_{6-20} arila carbocíclico (por exemplo, C_{6-15}, C_{6-10}, C_{8-20}, e C_{8-15} arila), C_{1-6} heteroarila monocíclico (por exemplo, C_{1-4} e C_{2-6} heteroarila), C_{4-19}

heteroarila (por exemplo, C_{4-10} heteroarila), (C_{6-15})aril(C_{1-6})alquila, (C_{4-19}) heteroaril(C_{1-6})alquila, ou (C_{1-6})heteroaril(C_{1-6})alquila. Exemplos específicos de grupos acila para uso em ésteres incluem formila, benzoilformila, acetila (por exemplo, não substituída ou cloroacetila, trifluoroacetila, metoxiacetila, trifenilmetoxiacetila, e P-clorofenoxiacetila), 3-fenilpropionila, 4-oxopentanoíla, 4,4-(etileneditio)pentanoíla, pivaloíla (Piv), vinilpivaloíla, crotonoíla, 4-metóxi-crotonoíla, naftoíla (por exemplo, 1- ou 2-naftoíla), e benzoíla (por exemplo, não substituída ou substituída, por exemplo, p-metoxibenzoíla, ftaloíla (incluindo sais, tais como um trietilamina e potássio), p-bromobenzoíla, e 2,4,6-trimetilbenzoíla). Como definido aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo éster tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S. Nos grupos de proteção hidroxila de carbonato exemplares, R é C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquila), C_{2-12} alquenila (por exemplo, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquenila), C_{6-20} arila carbocíclico (por exemplo, C_{6-15}, C_{6-10}, C_{8-20}, e C_{8-15} arila), C_{1-6} heteroarila monocíclico (por exemplo, C_{1-4} e C_{2-6} heteroarila), C_{4-19} heteroarila (por exemplo, C_{4-10} heteroarila), (C_{6-15})aril(C_{1-6})alquila, (C_{4-19})heteroaril(C_{1-6}) alquila, ou (C_{1-6})heteroaril(C_{1-6})alquila. Exemplos específicos incluem carbonatos de metila, 9-fluorenilmetila, etila, 2,2,2-tricloroetila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(fenilsulfonil)etila, vinila, alila, t-butila, p-nitrobenzila, e benzila. Como definido aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo carbonato tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S. Nos grupos de proteção hidroxila de carbamato exemplares, cada R é independentemente H, C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquila), C_{2-12} alquenila (por exemplo, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquenila), C_{6-20} arila carbocíclico (por exemplo, C_{6-15}, C_{6-10}, C_{8-20}, e C_{8-15} arila), C_{1-6} heteroarila monocíclica (por exemplo, C_{1-4} e C_{2-6}

heteroarila), C_{4-19} heteroarila (por exemplo, C_{4-10} heteroarila), (C_{6-15})aril(C_{1-6})alquila, (C_{4-19})heteroaril(C_{1-6}) alquila, ou (C_{1-6})heteroaril(C_{1-6})alquila. Exemplos específicos incluem carbamatos de N-fenila e N-metil-N-(o-nitrofenila). Como definido aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo carbamato tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S. Os grupos de proteção hidroxil éter exemplares incluem C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquila), C_{2-12} alquenila (por exemplo, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquenila), (C_{6-15})aril(C_{1-6})alquila, (C_{4-19})heteroaril(C_{1-6})alquila, (C_{1-6})heteroaril(C_{1-6})alquila, (C_{1-6})alcóxi (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6})alquiltio(C_{1-6})alquila, (C_{6-10})aril(C_{1-6})alcóxi(C_{1-6}) alquila, e silila (por exemplo, tri(C_{1-6} alquil)silila, tri(C_{6-10} arila ou C_{1-6} heteroaril)silila, di(C_{6-10} arila ou C_{1-6} heteroaril)(C_{1-6} alquil)silila, e (C_{6-10} arila ou C_{1-6} heteroaril)di(C_{1-6} alquil)silila). Exemplos específicos de alquiléteres incluem metila e t-butila, e um exemplo de um alquenil éter é alila. Os grupos de proteção hidroxil éter podem ser usados para proteger um grupo carboxila (por exemplo, com um C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, e C_{3-6} alquila), (C_{6-15})aril(C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) (C_{1-6})alquila, (C_{1-6})alquiltio(C_{1-6})alquila, ou (C_{6-10})aril(C_{1-6}) alcóxi(C_{1-6}) alquila). Exemplos de alcoxialquilas e alquiltioalquilas que podem ser usados como grupos de proteção hidroxil éter incluem metoximetila, metiltiometila, (2-metoxietóxi)metila, e β-(trimetilsilil) etoximetila. Exemplos de grupos arilalquila que podem ser usados como grupos de proteção hidroxil éter incluem éteres de benzila, p-metoxibenzila (MPM), 3,4-dimetoxibenzila, trifenilmetila (tritila), o-nitrobenzila, p-nitrobenzila, p-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, p-cianobenzila, naftilmetila, e 2- e 4-picolila. Exemplos específicos de sililéteres incluem éteres de trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), t-butildimetilsilila (TBS), t-butildifenilsilila (TBDPS), triisopropilsilila (TIPS), e trifenilsilila (TPS). Um exemplo de um arilalquiloxialquiléter é éter de

benziloximetila. Como definido aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo éter tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S. Vicinal ou 1,3-dióis podem ser protegidos com um grupo de proteção diol (por exemplo, para produzir um “diol protegido cíclico”), tais como acetal (por exemplo, contendo C_{1-6} alquileno), cetal (por exemplo, contendo C_{3-6} alquileno ou C_{3-6} cicloalquila), silileno cíclico, carbonato cíclico, e boronato cíclico. Exemplos de grupos acetal e cetal incluem metileno-dioxo, etilideno-dioxo, benzilideno-dioxo, isopropilideno-dioxo, ciclo-hexilideno-dioxo, e ciclopentilideno-dioxo. Um exemplo de um silileno cíclico é di-t-butilsilileno. Outror grupo de proteção diol é 1,1,3,3-tetraisopropilsiloxanediila. Exemplos de boronatos cíclicos incluem boronatos de metila, etila, fenila, e 2,6-diacetamidofenila. Os grupos de proteção podem ser substituídos como é conhecido na técnica; por exemplo, grupos arila e arilalquila, tais como fenila, benzila, naftila, ou piridinila, podem ser substituídos com C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, nitro, ciano, carboxila, ou halogênio. Os grupos alquila, tais como grupos metila, etila, isopropila, n-propila, t-butila, n-butila, e sec-butila, e alquenila, tais como vinila e alila, podem também ser substituídos com grupos oxo, arilsulfonila, halogênio, e trialquilsilila. Os grupos de proteção preferidos são TBS e Piv. Os grupos de proteção que são ortogonais são removidos sob diferentes condições, como é conhecido na técnica.

[00346] Por “imido” entende-se $–NR_2$, onde cada R é independentemente opcionalmente substituída acila.

[00347] Por “cetal” entende-se $–O–CR_2–O–$, onde cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituída alquenila, arila opcionalmente substituída, ou opcionalmente substituído arilalquila, ou ambos os grupos R são juntos alquileno opcionalmente substituído.

[00348] Por “macrociclização” entende-se uma reação convertendo um composto não macrocíclico em um composto contendo pelo menos um anel de *n* membros, onde *n* é igual a ou maior do que 16.

[00349] Por “não enolizável” entende-se um grupo que, sozinho ou em combinação com um grupo ao qual ele é ligado, não pode formar um enol através de uma sequência de desprotonação/reprotonação. Por exemplo, um “alquila não enolizável” pode ser ligado a um grupo sulfona ou a um grupo carbonila através de um átomo de carbono quaternário (isto é, o átomo de carbono que não é ligado a um átomo de hidrogênio).

[00350] Por “não macrocíclico” entende-se um composto não contendo anéis ou contendo uma ou mais anéis de *m* membros, onde *m* é menos do que ou igual a 15.

[00351] Por “grupo de proteção *N*” entende-se um grupo protegendo um átomo de nitrogênio em uma molécula de participar em uma ou mais reações indesejáveis durante a síntese química (por exemplo, reações de oxidação, ou certas substituições nucleofílicas e eletrofílicas). Comumente usados grupos de proteção N são descritos em Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4ª Ed., 2006. Os grupos de proteção N exemplares incluem acila (por exemplo, formila, acetila, trifluoroacetila, propionila, pivaloila, t-butilacetila, 2-cloroacetila, 2-bromoacetila, trifluoroacetila, tricloroacetila, ftalila, o-nitrofenoxiacetila, α-clorobutirila, benzoíla, 4-clorobenzoíla, e 4-bromobenzoíla); grupos contendo sulfonila (por exemplo, benzenossulfonila, p-toluenossulfonila, o-nitrobenzenossulfonila, e P-nitrobenzenossulfonila); grupos formadores de carbamato (por exemplo, benziloxicarbonila, p-clorobenziloxicarbonila, p-metoxibenziloxicarbonila, p-nitrobenziloxicarbonila, 2-nitrobenziloxicarbonila, p-bromobenziloxicarbonila, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonila, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonila, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonila, 4-metoxibenziloxicarbonila, 2-nitro-4,5-

dimetoxibenziloxicarbonila, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonila, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonila, α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonila, benzidriloxi carbonila, t-butiloxicarbonila, di-isopropilmetoxicarbonila, isopropiloxicarbonila, etoxicarbonila, metoxicarbonila, aliloxicarbonila, 2,2,2,-tricloroetoxicarbonila, fenoxicarbonila, 4-nitrofenóxi carbonila, fluorenil-9-metoxicarbonila, ciclopentiloxicarbonila, adamantiloxicarbonila, ciclo-hexiloxicarbonila, e feniltiocarbonila), arilalquila (por exemplo, trifenilmetila); grupos silila (por exemplo, trimetilsilil); e grupos formadores de imina (por exemplo, difenilmetileno). Os grupos de proteção N preferidos são acetila, benzoíla, fenilsulfonila, p-toluenossulfonila, p-nitrobenzenossulfonila, o-nitrobenzenossulfonila, t-butiloxicarbonila (Boc), e benziloxicarbonila (Cbz).

[00352] Por “1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila” entende-se 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila, em que o átomo de nitrogênio é substituído com H ou um grupo de proteção N (por exemplo, Boc).

[00353] Por “oxo” ou (O) entende-se =O.

[00354] Por “sal farmaceuticamente aceitável” entende-se um sal que se inclui no escopo de diagnóstico médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais sem indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica e similares e compatível com uma relação risco/benefício razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos em: Berge e outro, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 e em Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl e C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Sais de adição ácidos representativos incluem sais de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosfato, hemissulfato,

heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, iodato, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurila, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similares. Um sal preferido é o sal de mesilato.

[00355] Por "sililа" entende-se $–SiR_3$, onde cada R é independentemente alquila, alquenila, arila, ou arilalquila. Exemplos de grupos sililа incluem tri(C_{1-6} alquil)sililа, tri(C_{6-10} arila ou C_{1-6} heteroaril)sililа, di(C_{6-10} arila ou C_{1-6} heteroaril)(C_{1-6} alquil)sililа, e (C_{6-10} arila ou C_{1-6} heteroaril)di(C_{1-6} alquil)sililа. Será entendido que, quando um grupo sililа inclui dois ou mais grupos alquila, alquenila, arila, heteroarila, ou arilalquila, estes grupos são independentemente selecionados. Como definido aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo sililа tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S. Sililа pode ser opcionalmente substituída da mesma maneira como definido para cada grupo R.

[00356] Por "sililеno" entende-se $–SiR_2–$, onde cada R é independentemente alquila, alquenila, arila, arilalquila, ou alcóxi. Por "dialquilsililеno" entende-se um sililеno, onde cada R é alquila. Sililеno pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como definido para cada grupo R.

[00357] Por "base forte" entende-se uma base Brønsted, o ácido conjugado do qual tem pKa que é maior do que ou igual a 13. Exemplos não limitantes de bases fortes incluem metais de álcali de alquila (por exemplo, butil lítio ou base de Schlosser), reagentes Grignard (por exemplo, haleto de magnésio de alquila), alcóxidos (por exemplo, alcóxidos terciários, tal como *t*-butóxido), amidas (por

exemplo, di-isopropilamida, tetrametilpiperidida, ou bis(trimetilsilil)amida), e bases de fosfazeno (por exemplo, base Schwesinger).

[00358] Por “sulfonamida” entende-se –NR, onde R é sulfonila.

[00359] Por “sulfonato” entende-se $–OS(O)_2R$, onde R é alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituída alquenila, arila opcionalmente substituída, ou opcionalmente substituído arilalquila. Em sulfonatos exemplares, R é C_{1-12} alquila (por exemplo, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{2-7}, C_{3-12}, ou C_{3-6} alquila), C_{2-12} alquenila (por exemplo, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_{3-12}, ou C_{3-6} alquenila), C_{6-20} arila carbocíclica (por exemplo, C_{6-15}, C_{6-10}, C_{8-20}, ou C_{8-15} arila), C_{1-6} heteroarila monocíclica (por exemplo, C_{1-4} e C_{2-6} heteroarila), C_{4-19} heteroarila (por exemplo, C_{4-10} heteroarila), (C_{6-15})aril(C_{1-6}) alquila, (C_{4-19})heteroaril(C_{1-6})alquila, ou (C_{1-6})heteroaril(C_{1-6})alquila. Como definido aqui, qualquer grupo heteroarila presente em um grupo sulfonato tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S.

[00360] Por “sulfonila” entende-se $–S(O)_2R$, onde R é alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ou silila. Os grupos R preferidos para sulfonila são os mesmos como aqueles descritos acima para sulfonatos.

[00361] Por “tioacetal” entende-se –S–(CHR)–S–, onde R é H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituído.

[00362] Por “tiocetal” entende-se $–S–(CR_2)–S–$, onde cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituída alquenila, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída.

[00363] Por “triflato” entende-se trifluorometanossulfonato.

[00364] Os valores de pKa recitados aqui referem-se aos valores de pKa de um ácido Brønsted conjugado em água em temperatura ambiente, a menos que estabelecido de outro modo.

Breve Descrição dos Desenhos

[00365] Figura 1 é um esquema mostrando preparação de eribulina através de uma macrociclização formadora de ligação C,15-C,16.

[00366] Figura 2 é um esquema mostrando preparação de eribulina através de uma macrociclização formadora de ligação C,2-C,3.

[00367] Figura 3 é um esquema mostrando preparação de eribulina através de uma macrociclização formadora de ligação C,3-C,4.

[00368] Figura 4 é um esquema mostrando preparação de eribulina através de uma macrociclização formadora de ligação C,19-C,20.

[00369] Figura 5 é um esquema mostrando preparação de eribulina através de uma macrociclização formadora de ligação C,0-C,1.

[00370] Figura 6 é um esquema mostrando preparação de eribulina através de uma macrociclização formadora de ligação C,26-C,27.

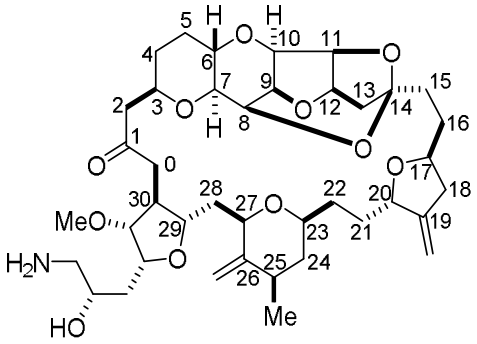
[00371] Figura 7 é uma representação de um co-cristal de pivalato de 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil)-3,9-di-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila e seu C3-epímero.

Descrição Detalhada

[00372] A presente invenção fornece métodos para a síntese de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma (por exemplo, mesilato de eribulina) através de um macrociclização. As macrociclizações da presente invenção envolvem submeter um intermediário não macrocíclico a uma reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, metátese de olefina de fechamento de anel catalítico, uma reação de olefinação (por exemplo, olefinação Horner-Wadsworth-Emmons), reação Nozaki-Hiyama-Kishi, ou reação Dieckmann) para fornecer um intermediário macrocíclico (por exemplo,

um composto de fórmula (IB), (IIB), (IIIB), (IVB), (VB), ou (VIB)). A reação formadora de ligação carbono-carbono fornece uma ligação de C,0-C,1, C,2-C,3, C,3-C,4, C,15-C,16, C,19-C,20, ou C,26-C,27 na estrutura de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. O esquema de numeração de átomo de carbono para eribulina e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é mostrado no gráfico 1.

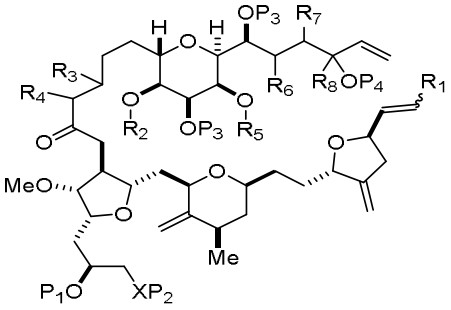
Gráfico 1



[00373] A invenção também fornece intermediários na síntese de eribulina e métodos de preparar os mesmos, como descrito aqui.

Macrociclização formadora de ligação C,15-C,16

[00374] A reação de macrociclização da invenção pode ser uma reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, metátese de olefina de fechamento de anel catalítico (RCM)) que fornece uma ligação C,15-C,16 em eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). A sequência sintética geral incluindo RCM que pode ser usada para preparar eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, um sal de mesilato) é mostrada na Figura 1. Como mostrado na Figura 1, o intermediário não macrocíclico na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IA):



(IA),

em que

[00375] R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, em que X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e onde cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é éter de C_{1-6} alquila, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

[00376] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00377] X é O, e

[00378] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo

de proteção de hidroxila,

ou

[00379] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

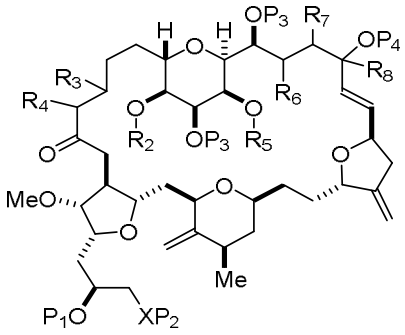
[00380] X é N, e

[00381] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00382] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00383] Um intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IB), que pode ser produzido por reação do composto de fórmula (IA) com um catalisador de metátese de olefina (por exemplo, um complexo de rutênio-carbeno). O composto de fórmula (IB) tem a seguinte estrutura:

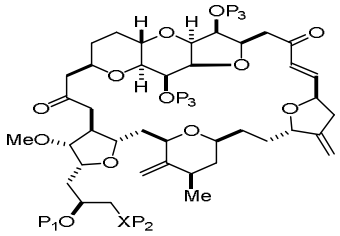


(IB),

[00384] em que todas as variáves são como definido para composto de fórmula (IA).

[00385] Os catalisadores que podem ser usados para converter o composto de fórmula (IA) para o composto de fórmula (IB) podem ser aqueles conhecidos na técnica. Catalisadores de metátese de olefina incluem complexos de Ru-carbeno (por exemplo, catalisadores Grubbs e Hoveyda-Grubbs).

[00386] O composto de fórmula (IB) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila e, opcionalmente, um agente oxidante (por exemplo, quando R_8 for H no composto de fórmula (IB)) capaz de converter um álcool para um grupo carbonila (por exemplo, capaz de converter um álcool alílico para um enona) para fornecer o composto de fórmula (IC):

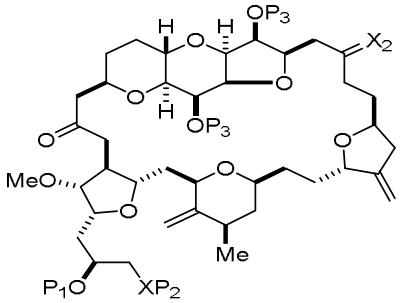


(IC),

[00387] em que P_1, P_2, P_3, e X são como definidos para composto de fórmula (IB).

[00388] O agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila usado na etapa formando o composto de fórmula (IC) pode ser um ácido Brønsted (por exemplo, um ácido carboxílico, tais como um ácido carboxílico tendo um pKa de 4 ± 1).

[00389] O composto de fórmula (ID) pode ser preparado do composto de fórmula (IC) por uma síntese envolvendo reagir o composto de fórmula (IC) com um agente de 1,4-redução para fornecer um composto de fórmula (ID):



(ID),

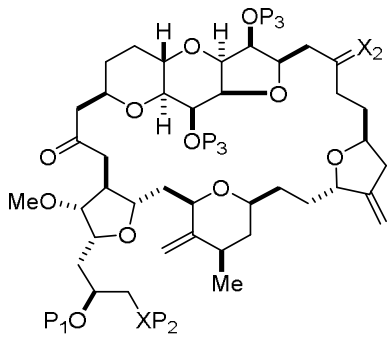
[00390] em que P_1, P_2, e X são como definidos para composto de fórmula (IC); e

[00391] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção

de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal.

[00392] Os agentes de 1,4-redução incluem hidretos de cobre (I), que podem ser isolados (por exemplo, reagente de Stryker) ou preparados *in situ* (por exemplo, de um sal de cobre (I) ou cobre (II) e uma fonte de hidreto). Quantitades catalíticas de um sal de cobre (sal de cobre (I) ou cobre (II)) em combinação com quantidades estoiquiométricas ou superestoiquiométricas de uma fonte de hidreto (por exemplo, um sal de boroidreto, borano, PMHS, ou um hidrosilano (por exemplo, Ph_2SiH_2)). Um exemplo não limitante das condições de reação que podem ser usadas para conversão do composto de fórmula (IC) para o composto de fórmula (ID) são descritos, por exemplo, em Baker e outro, *Org. Lett.*, 10:289-292, 2008, a descrição dos quais é incorporada aqui por referência. Outros metais podem ser usados para catalisar 1,4-redução do composto de fórmula (IC) para fornecer o composto de fórmula (ID), por exemplo, compostos de Ru, Pd, e Ir.

[00393] Se P_1 for um grupo de proteção de hidroxila no composto de fórmula (ID), o composto de fórmula (ID) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila para fornecer:



(ID),

em que

[00394] ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais

cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

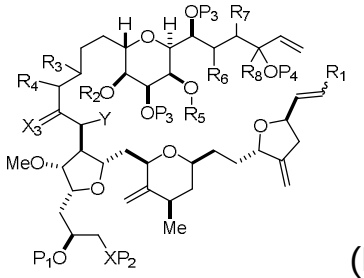
[00395] X é O, e cada um de P_1 e P_2 é H,

ou

[00396] P_1 é H, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00397] O composto de fórmula (ID) (por exemplo, o composto de fórmula (ID), em que X é O, P_2 é H, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser aminado para fornecer eribulina, por exemplo, usando sulfonilação seguida pelo tratamento com uma fonte de nitrogênio (por exemplo, amônia (por exemplo, amônia aquosa) ou ácido sulfâmico). Quando a fonte de nitrogênio não for amônia ou ácido sulfâmico, também contatando com um agente de desmascaramento de amino pode ser usada para fornecer eribulina. O composto de fórmula (ID), em que P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila antes da reação de aminação. Alternativamente, o composto de fórmula (ID) (em que P_1 é H, X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser reagido com um agente de desmascaramento de amino para fornecer eribulina, como descrito aqui. O mesilato de eribulina pode em seguida ser produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico. Os detalhes das reações de aminação e salificação são descritos abaixo.

[00398] O composto de fórmula (IA) pode ser preparado de um composto de fórmula (IE):



(IE),

em que

[00399] R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CHCH_2$, em que X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e onde cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é C_{1-6} alquila éter, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

[00400] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila;

[00401] Y é SO_2R_{11} e R_{11} é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável; ou Y é $COOR_{11}$, e R_{11} é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente

substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00402] X_3 é oxo, ou X_3, juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, formam –(CH(OH))–; e

[00403] X é O, e

[00404] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00405] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00406] X é N, e

[00407] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

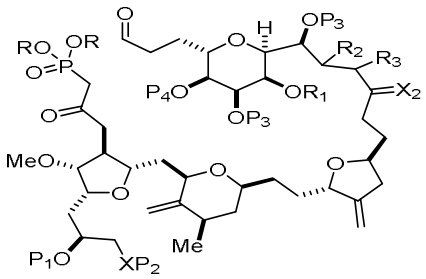
[00408] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00409] Em algumas modalidades, a preparação do composto de fórmula (IA) do composto de fórmula (IE) envolve uma reação de descarboxilação (quando X_3 for oxo, e Y for $COOR_{11}$) ou uma reação de dessulfonilação (quando X_3 for oxo, e Y for SO_2R_{11}). As condições para a reação de descarboxilação ou dessulfonilação podem ser aquelas descritas aqui. A preparação do composto de fórmula (IA) do composto de fórmula (IE) pode também envolver oxidar o composto de fórmula (IE) (por exemplo, o composto de fórmula (IE), em que X_3, juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, formam –(CH(OH))–), por exemplo, contatando com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila.

Macrociclização formadora de ligação C,2-C,3

[00410] A reação de macrociclização da invenção pode ser uma

reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, reação Horner-Wadsworth-Emmons) que fornece uma ligação C,2-C,3 em eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). A sequência sintética geral incluindo a reação Horner-Wadsworth-Emmons que pode ser usada para preparar eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, um sal de mesilato) é mostrada na Figura 2. Como mostrado na Figura 2, o intermediário não macrocíclico pode ser um composto de fórmula (IIA):



(IIA),

em que

[00411] cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

[00412] (i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

[00413] (ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00414] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00415] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00416] X é O, e

[00417] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo

de proteção de hidroxila,

ou

[00418] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

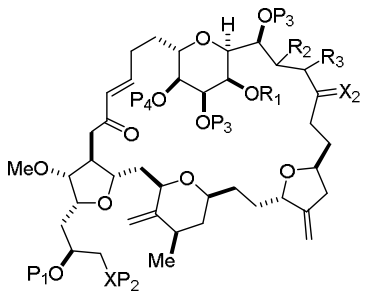
[00419] X é N, e

[00420] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00421] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00422] O intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IIB), que pode ser produzido do composto de fórmula (IIA) usando reação Horner-Wadsworth-Emmons. O composto de fórmula (IIB) tem a seguinte estrutura:



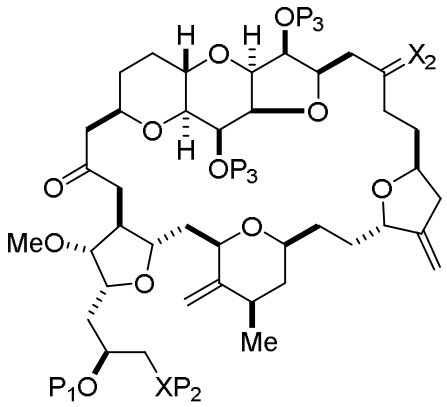
(IIB),

[00423] em que todas as variáves são como definido para o composto de fórmula (IIA).

[00424] As condições de reação que podem ser usadas para converter o composto de fórmula (IIA) no composto de fórmula (IIB) incluem aquelas conhecidas na técnica para reação Horner-Wadsworth-Emmons, por exemplo, condições Masamune-Roush ou protocolo Helquist. Em particular, o composto de fórmula (IIA) pode ser reagido com uma base orgânica (por exemplo, uma base orgânica, o

ácido conjugado do qual tem um pKa de 11 ± 2) e um ácido Lewis (por exemplo, um sal de Li, Mg, ou Zn). Exemplos não limitantes de uma base orgânica que podem ser usados na reação Horner-Wadsworth-Emmons incluem trialquilaminas (por exemplo, trietilamina ou Hünig's base), DBU, e DBN. Exemplos não limitantes de ácidos Lewis que podem ser usados na reação Horner-Wadsworth-Emmons incluem LiCl, $Zn(OTf)_2$, e $MgCl_2$.

[00425] O composto de fórmula (IIB) pode ser convertido para um composto de fórmula (ID):



(ID),

em que

[00426] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00427] X é O, e

[00428] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

[00429] ou

[00430] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

[00431] ou

[00432] X é N, e

[00433] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

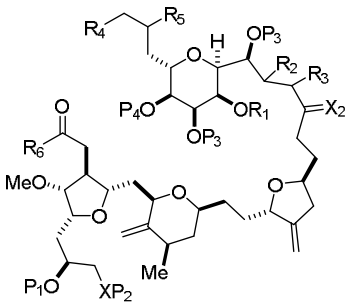
ou

[00434] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00435] Em um exemplo não limitante, a síntese do composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IIB) pode envolver reagir o composto de fórmula (IIB) (por exemplo, o composto de fórmula (IIB), em que P_4 é um grupo de proteção, R_1 e R_2 formam uma ligação, e R_3 é H) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila.

[00436] O composto de fórmula (ID) (em que X é O, P_1 e P_2 são H, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser aminado para fornecer eribulina, como descrito aqui. Alternativamente, o composto de fórmula (ID) (em que P_1 é H, X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser reagido com um agente de desmascaramento de amino para fornecer eribulina, como descrito aqui. O mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina, como descrito aqui.

[00437] O composto de fórmula (IIA) pode ser preparado de um composto de fórmula (IIC):



(IIC),

em que

[00438] (i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

[00439] (ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00440] R_4 é OH, e R_5 é H, ou R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla;

[00441] R_6 é $–OP_5$ ou $CH_2P(O)(OR_6)_2$, onde P_5 é um grupo de proteção de hidroxila de éter, e cada R_6 é independentemente alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

[00442] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00443] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00444] X é O, e

[00445] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00446] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00447] X é N, e

[00448] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

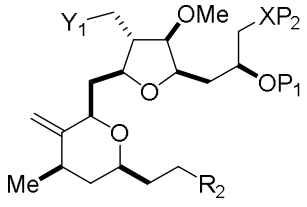
ou

[00449] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00450] Em algumas modalidades, a preparação do composto de

fórmula (IIA) do composto de fórmula (IIC) pode envolver realizar reação de hidroboração/oxidação sobre o composto de fórmula (IIC) (por exemplo, o composto de fórmula (IIC), em que R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla; R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação; e R_3 é H). A preparação pode envolver submeter o composto de fórmula (IIC) (por exemplo, o composto de fórmula (IIC), em que R_6 é $–OP_5$) a uma reação fosfa-Claisen com $CH_3P(O)(OR_6)_2$. As condições de reação fosfa-Claisen podem ser aquelas conhecidas na técnica. Em um exemplo não limitante, $CH_3P(O)(OR_6)_2$ pode ser desprotonado (por exemplo, por um contato com uma base forte) e subsequentemente contatado com o composto de fórmula (IIC). A preparação pode também envolver oxidar o composto de fórmula (IIC) (por exemplo, o composto de fórmula (IIC), em que R_4 é OH, R_5 é H, e R_6 é $CH_2P(O)(OR_6)_2$), por exemplo, contatando este produto com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila.

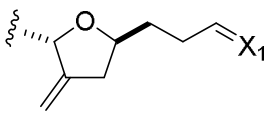
[00451] O composto de fórmula (IIC) pode ser preparado de um composto de fórmula (VIIE), o composto de fórmula (VIIE) tendo a seguinte estrutura:

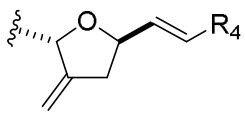


(VIIE),

em que

[00452] Y_1 é SO_2R_1 e R_1 é alquila opcionalmente substituída não enolizável ou arila opcionalmente substituída, ou Y_1 é $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00453] R_2 é 

ou 

, onde X_1 é oxo, e R_4 é CHO; e

[00454] X é O, e

[00455] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00456] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

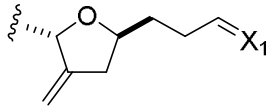
ou

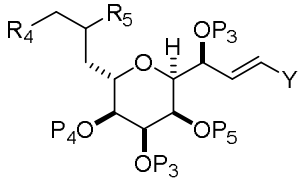
[00457] X é N, e

[00458] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00459] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00460] Em um exemplo não limitante, o composto de fórmula (IIC) é preparado por reação do composto de fórmula (VIIE) (por exemplo, o composto de fórmula (VIIE), em que R_2 é  , e X_1 é oxo) com um composto de fórmula (IID), o composto de fórmula (IID) tendo a seguinte estrutura:



(IID),

em que

[00461] R_4 é OH ou OP_5, e R_5 é H, ou R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla;

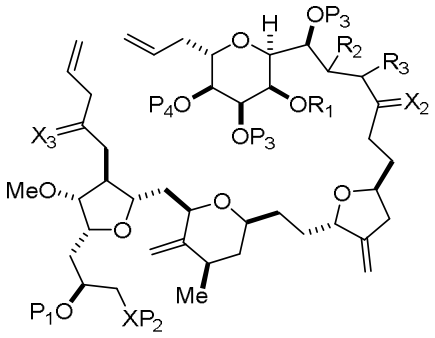
[00462] cada P_3, P_4, e P_5 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila; e

[00463] Y é cloro, bromo, iodo, ou trifluorometanossulfonato.

[00464] O composto de fórmula (VIIE), em que X_1 é oxo, pode ser reagido com o composto de fórmula (IID) sob as condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi, como descrito aqui.

Macrociclização formadora de ligação C,3-C,4

[00465] A reação de macrociclização da invenção pode ser a reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, metátese de olefina de fechamento de anel catalítico (RCM)) que fornece uma ligação C,3-C,4 em eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). A sequência sintética geral incluindo RCM que pode ser usado para preparar eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, um sal de mesilato) é mostrada na Figura 3. Como mostrado na Figura 3, o intermediário não macrocíclico na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IIIA):



(IIIA),

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00466] X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou $–(CH(OP_5))–$, em que P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

[00467] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00468] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00469] X é O, e

[00470] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00471] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

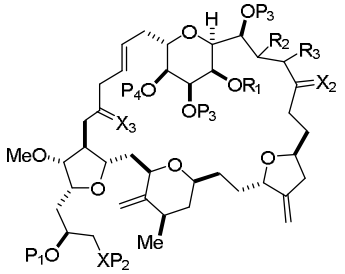
[00472] X é N, e

[00473] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00474] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00475] Um intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IIIB), que pode ser produzido por reação do composto de fórmula (IIIA) com um catalisador de metátese de olefina (por exemplo, um complexo de rutênio-carbeno). O composto de fórmula (IIIB) tem a seguinte estrutura:



(IIIB)

[00476] em que todas as variáveis são como definido para fórmula (IIIA).

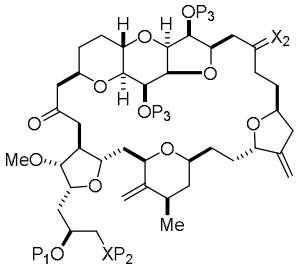
[00477] Os catalisadores que podem ser usados para converter o composto de fórmula (IIIA) para o composto de fórmula (IIIB) podem ser aqueles conhecidos na técnica. Catalisadores de metátese de olefina incluem complexos de Ru-carbeno (por exemplo, catalisadores Grubbs e Hoveyda-Grubbs).

[00478] O composto de fórmula (IIIB) pode ser convertido para um composto de fórmula (ID), do qual eribulina ou mesilato de eribulina pode ser preparado como descrito aqui. Um exemplo não limitante da preparação do composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IIIB) é fornecido abaixo.

[00479] O composto de fórmula (IIIB), em que X_3, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam –(CH(OP_5))-, onde P_5 é H, pode ser oxidado para fornecer o composto de fórmula (IIIB), em que X_3 é oxo.

[00480] Oxidação do –(CH(OH))– no composto de fórmula (IIIB) para fornecer o composto de fórmula (IIIB), em que X_3 é oxo, pode ser realizada usando métodos conhecidos na técnica para oxidação de álcoois para grupos carbonila, por exemplo, contatando o composto de fórmula (IIIB) com um agente oxidante capaz de converter um álcool para um grupo carbonila.

[00481] O composto de fórmula (IIIB) (por exemplo, o composto de fórmula (IIIB), em que X_3 é oxo, e P_1 é um grupo de proteção de hidroxila) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila para fornecer um composto de fórmula (ID):



(ID),

em que

[00482] cada P_3 é H, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00483] X é O, e P_1 e P_2 são H;

ou

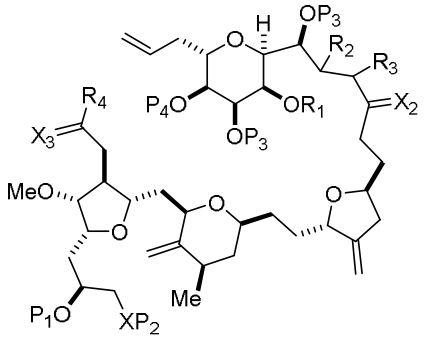
[00484] P_1 é H, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00485] As condições para a reação usadas na preparação do composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IIIB) podem ser aquelas permitindo isomerização de um β,γ-enona para um α,β-enona (por exemplo, incluindo compostos básicos ou acídicos). Por exemplo, um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila, tal como uma fonte de fluoreto (por exemplo, TBAF), pode mediar a isomerização de um β,γ-enona para um α,β-enona, ao mesmo tempo em que desmascarando grupos hidroxila protegidos com grupos silila opcionalmente substituídos.

[00486] O composto de fórmula (ID) (em que X é O, P_1 e P_2 são H, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser aminado para fornecer eribulina, como descrito aqui. Alternativamente, o composto de fórmula (ID) (em que P_1 é H, X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser reagido com um agente de desmascaramento de amino para

fornecer eribulina, como descrito aqui. O mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina, como descrito aqui.

[00487] O composto de fórmula (IIIA) pode ser preparado de um composto de fórmula (IIIC):



(IIIC),

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

[00488] X_3 é oxo e R_4 é H ou OP_6, ou X_3 e R_4 combinam com o átomo de carbono aos quais eles são ligados para formar um acetal, um tioacetal, ou $–CH_2OP_5$; onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e P_6 é um grupo de proteção de hidroxila de éter;

[00489] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00490] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00491] X é O, e

[00492] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00493] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está

ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00494] X é N, e

[00495] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00496] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00497] Em algumas modalidades, a preparação do composto de fórmula (IIIA) do composto de fórmula (IIIC) envolve a alocação do composto de fórmula (IIIC) (por exemplo, o composto de fórmula (IIIC), em que R_4 é H, e X_3 é oxo, ou X_3 e R_4 combinam com o átomo de carbono aos quais eles são ligados para formar um tioacetal). Alilação do composto de fórmula (IIIC) pode ser realizada usando condições conhecidas na técnica. Em um exemplo não limitante, quando X_3 for oxo, e R_4 for H, alilação do composto de fórmula (IIIC) pode ser uma alilação nucleofílica (por exemplo, contatando o composto de fórmula (IIIC) com um agente de alilação nucleofílica (por exemplo, reagente de alilboro (por exemplo, boronato de alila ou borano de alila), alilestanano, reagente Grignard de alila, alilsilano, ou índio de alila). Alternativamente, alilação do composto de fórmula (IIIC) pode ser realizada usando alilação eletrofílica (por exemplo, quando X_3 e R_4 combinam com o carbono aos quais eles são ligados para formar um tioacetal). Em um exemplo não limitante de alilação eletrofílica, o composto de fórmula (IIIC), em que X_3 e R_4 combinam com o carbono aos quais eles são ligados para formar um tioacetal, pode ser contatado com uma base forte seguido por um eletrófilo alílico (por exemplo, haleto de alila ou sulfonato de alila).

[00498] A preparação do composto de fórmula (IIIA) do composto

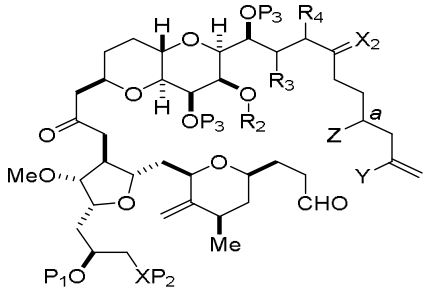
de fórmula (IIIC) pode também envolver reduzir o composto de fórmula (IIIC), em que X_3 é oxo e R_4 é OP_6, com um agente de 1,2-redução para fornecer um composto de fórmula (IIIC), em que X_3 é oxo ou –(CH(OH))–, e R_4 é H. Formação do composto de fórmula (IIIC), em que X_3 é oxo, e R_4 é H, pode ser direta (por exemplo, por tratamento com DIBAL em uma temperatura entre cerca de -70 ^oC e cerca de -80 ^oC) ou indireta por meio do composto de fórmula (IIIC), em que X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OH))–, e R_4 é H. A rotina indireta para o composto de fórmula (IIIC), em que X_3 é oxo, e R_4 é H, desse modo envolve primeiro reduzir o composto de fórmula (IIIC), em que X_3 é oxo, e R_4 é OP_6, com um agente de 1,2-redução para fornecer o composto de fórmula (IIIC), em que X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OH))–, e R_4 é H. O último composto pode ser reagido com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila para fornecer o composto de fórmula (IIIC), em que X_3 é oxo, e R_4 é H.

[00499] Ao longo das reações de oxidação, redução, e alilação descritas acima, os grupos funcionais sensíveis presentes no composto de fórmula (IIIC) podem ser protegidos (por exemplo, R_1 e cada P_3 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila) ou podem estar presentes em uma forma não reativa (por exemplo, ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal).

Macrociclização formadora de ligação C,19-C,20

[00500] A reação de macrociclização da invenção pode ser uma reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, reação Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)) que fornece uma ligação C,19-C,20 em eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). A sequência de síntese geral incluindo NHK que pode ser usada para preparar eribulina ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, um sal de mesilato) é mostrada na Figura 4. Como mostrado na Figura 4, o intermediário não macrocíclico na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IVA):



(IVA),

em que

[00501] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00502] *a* designa centro estereogênico R, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto; ou *a* designa centro estereogênico S, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

[00503] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00504] X é O, e

[00505] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00506] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

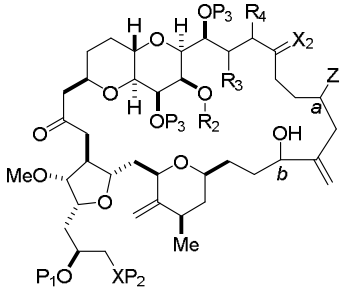
[00507] X é N, e

[00508] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00509] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00510] Um intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (IVB), que pode ser produzido por submetendo o composto de fórmula (IVA) às condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi (por exemplo, por reação com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II)). O composto de fórmula (IVB) tem a seguinte estrutura:



(IVB),

[00511] em que P_1, P_2, P_3, X, e X_2 são como definidos para composto de fórmula (IVB);

[00512] ***a*** designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

ou

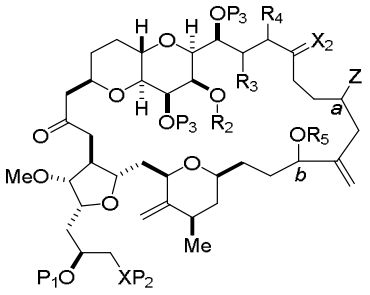
[00513] ***a*** designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila.

[00514] As condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi que podem ser usadas para preparar o composto de fórmula (IVB) do composto de fórmula (IVA) podem ser aquelas conhecidas na técnica. A reação Nozaki-Hiyama-Kishi sobre o composto de fórmula (IVA) pode incluir reagir o composto de fórmula (IVA) com um sal de Cr(II) e um sal de

Ni(II). Ligantes ancilares podem ser usados em combinação com os sais de metal. Em um exemplo não limitante, um 1,10-fenantrolina substituído pode ser usado em combinação com um sal de Ni(II). Os ligantes ancilares quirais podem ser usados para tornar a reação estereosseletiva. Em um exemplo não limitante, N-(di-hidrooxazolil-fenil)-sulfonamidas quirais podem ser usadas com um sal de Cr(II) para controlar a estereoquímica do carbono de carbonila, ao qual um nucleófilo de vinila é adicionado no curso de reação Nozaki-Hiyama-Kishi.

[00515] O composto de fórmula (IVB) pode ser convertido para um composto de fórmula (ID), do qual eribulina ou mesilato de erinulina podem ser preparados, como descrito aqui. Uma sequência de reação exemplar não limitante do composto de fórmula (IVB) para o composto de fórmula (ID) é fornecida abaixo.

[00516] O composto de fórmula (IVB) pode ser convertido para um composto de fórmula (ID) diretamente ou por meio de um intermediário de fórmula (IVC). Desse modo, o composto de fórmula (IVB), em que Z é um éster, *a* designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, pode ser convertido para o composto de fórmula (IVC), por exemplo, por reação com um eletrófilo de sulfonila, tais como um cloreto de sulfonila ou um anidrido de sulfonila.



(IVC),

em que

[00517] ***a*** designa centro estereogênico S;

[00518] ***b*** designa centro estereogênico R;

[00519] Z é um éster;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

[00520] R_5 é sulfonila;

[00521] cada P_3 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

e

[00522] X é O, e

[00523] cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

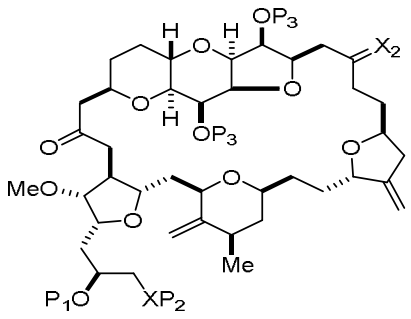
ou

[00524] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00525] P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00526] A preparação do composto de fórmula (ID) do composto de fórmula (IVC) pode envolver reagir o composto de fórmula (IVC) com um C_{1-6} alcóxido. O composto de fórmula (ID) tem a seguinte estrutura:



(ID),

em que

[00527] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção

de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00528] X é O, e

[00529] cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

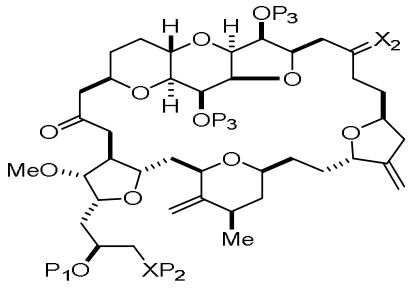
[00530] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00531] P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00532] O composto de fórmula (IVB) (em que Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto, *a* designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H) pode ser convertido para o composto de fórmula (ID) diretamente, por exemplo, após isolação da mistura de reação Nozaki-Hiyama-Kishi (por exemplo, por tratamento com uma base) ou contatando uma mistura contendo o produto da reação Nozaki-Hiyama-Kishi com sílica-gel.

[00533] O composto de fórmula (ID) (por exemplo, o composto de fórmula (ID) em que P_1 é um grupo de proteção de hidroxila) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila para fornecer:



(ID),

em que

[00534] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00535] X é O, e

[00536] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00537] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00538] X é N, e

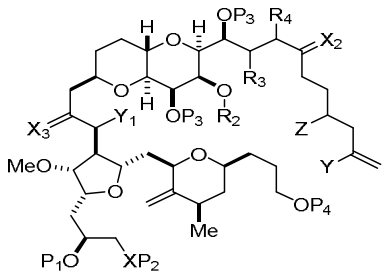
[00539] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00540] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00541] O composto de fórmula (ID) (em que X é O, P_1 e P_2 são H, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser aminado para fornecer eribulina, como descrito aqui. Alternativamente, o composto de fórmula (ID) (em que P_1 é H, X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser reagido com um agente de desmascaramento de amino para fornecer eribulina, como descrito aqui. O mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina, como descrito aqui.

[00542] O composto de fórmula (IVA) pode ser preparado do composto de fórmula (IVD):



(IVD),

em que

[00543] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00544] Y_1 é H, $COOR_6$, ou SO_2R_6, em que, quando Y_1 for $COOR_6$, R_6 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituído, e, quando Y_1 for SO_2R_6, R_6 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável;

[00545] Z é um éster, um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

[00546] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00547] X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OH))–; e

[00548] X é O, e

[00549] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00550] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00551] X é N, e

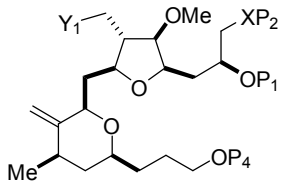
[00552] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00553] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00554] Em algumas modalidades, a preparação do composto de fórmula (IVA) envolve oxidar o composto de fórmula (IVD), em que X_3 é –(CH(OH))–, e/ou P_4 é H, por exemplo, por reação com um agente oxidante capaz de oxidar um álcool para um grupo carbonila. A preparação do composto de fórmula (IVA) pode também envolver realizar a reação de descarboxilação ou dessulfonilação sobre o composto de fórmula (IVA), em que Y_1 é $COOR_6$ (descarboxilação) ou SO_2R_6 (dessulfonilação).

[00555] Em certas modalidades, o composto de fórmula (IVD) pode ser preparado de um composto de fórmula (IVE) e o composto de fórmula (VIIE):

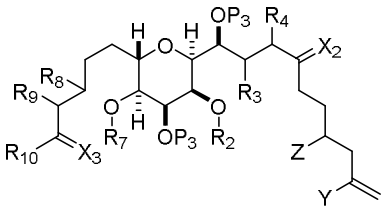


(VIIE),

[00556] ou um sal do mesmo,

[00557] em que todas as variáveis são como definido na fórmula (IVD).

[00558] O composto de fórmula (IVE) pode ter a seguinte estrutura:



(IVE),

em que

(a1) R_7 e R_8 combinam-se para formar uma ligação, e R_9 é H; ou

(a2) R_7 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_8 e R_9 combinam-se para formar uma ligação dupla;

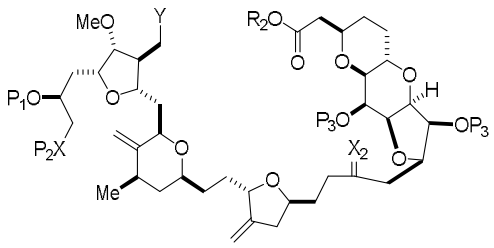
[00559] X_3 é oxo, e R_{10} é H ou $–OP_5$, onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila de éter; e

[00560] as variáveis restantes são como definido na fórmula (IVD).

[00561] Em modalidades particulares, o composto de fórmula (IVD) é preparado por reação do composto de fórmula (IVE) (por exemplo, o composto de fórmula (IVE), em que X é oxo) com o composto de fórmula (VIIE) que foi pré-tratado com uma base forte.

Macrociclização formadora de ligação C,0-C,1

[00562] A reação de macrociclização da invenção pode ser uma reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, reação Dieckmann) que fornece uma ligação C,0-C,1 em eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). A sequência sintética geral incluindo a reação Dieckmann que pode ser usada para preparar eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, um sal de mesilato) é mostrada na Figura 5. Como mostrado na Figura 5, o intermediário não macrocíclico na síntese de eribulina pode ser:



(VA),

em que

[00563] Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente

substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00564] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

[00565] R_2 é alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituído arilalquila, ou arila opcionalmente substituída; e

[00566] X é O, e

[00567] cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00568] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

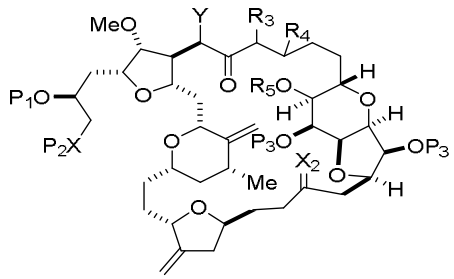
[00569] X é N, e

[00570] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00571] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00572] Um intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (VB), que pode ser produzido do composto de fórmula (VA) usando reação Dieckmann. O composto de fórmula (VB) tem a seguinte estrutura:



(VB),

[00573] em que P_1, P_2, P_3, X, X_2, e Y são como definidos para composto de fórmula (VA); e

(i) R_3 é H, R_4 é opcionalmente substituído éter de C_{1-6} alquila, e R_5 é H;

(ii) R_5 é H, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

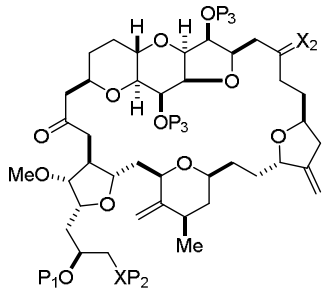
(iii) R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação

[00574] As condições de reação que podem ser usadas para converter o composto de fórmula (VA) no composto de fórmula (VB) incluem aquelas conhecidas na técnica para a reação Dieckmann ou condensação Claisen. Em particular, o composto de fórmula (VA) pode ser contatado com uma base forte (por exemplo, um C_{4-6} alcóxido) para fornecer o composto de fórmula (VB). O composto de fórmula (VB)(i) ou (VB)(ii) pode ser convertido para o composto de fórmula (VB)(iii) antes da etapa seguinte contatando o composto de fórmula (IIB)(i) ou (VB)(ii) com bicarbonato aquoso (por exemplo, durante uma preparação da mistura de reação Dieckmann) ou com sílica-gel (por exemplo, por purificação do composto de fórmula (VB) por cromatografia de sílica-gel).

[00575] O composto de fórmula (VB) pode ser convertido para o composto de fórmula (ID), do qual eribulina ou mesilato de eribulina pode ser produzido como descrito aqui. Por exemplo, a sequência de reação do composto de fórmula (VB) para o composto de fórmula (ID)

pode incluir (i) uma dessulfonilação ou uma reação de descarboxilação e (ii) reações com agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila ou um agente de desmascaramento de amino. As condições para a reação de descarboxilação podem ser aquelas conhecidas na técnica, por exemplo, descarboxilação Krapcho ou uma sequência incluindo desproteção (convertendo R_1 para H) e protodescarboxilação. As condições para a reação de dessulfonilação podem ser aquelas conhecidas na técnica. Por exemplo, a reação de dessulfonilação pode incluir contatar o composto de fórmula (IIB), em que Y é SO_2R_1, com um agente redutor de transferência de elétron (por exemplo, SmI_2; sal de Cr(III) e Mn(0); ou Mg(0)). Para condições de dessulfonilação exemplares, veja WO 2009/064029.

[00576] O composto de fórmula (ID) (por exemplo, o composto de fórmula (ID) em que P_1 é um grupo de proteção de hidroxila) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila para fornecer:



(ID),

em que

[00577] ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

[00578] X é O, e cada um de P_1 e P_2 é H,

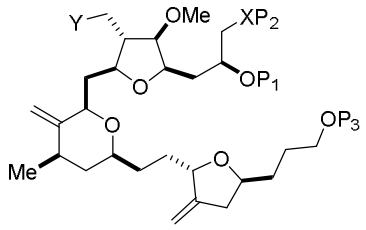
ou

[00579] P_1 é H, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00580] O composto de fórmula (ID) (em que X é O, P_1 e P_2 são H, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um

está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser aminado para fornecer eribulina, como descrito aqui. Alternativamente, o composto de fórmula (ID) (em que P_1 é H, X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado, e ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal) pode ser reagido com um agente de desmascaramento de amino para fornecer eribulina, como descrito aqui. O mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina, como descrito aqui.

[00581] O composto de fórmula (VA) pode ser preparado do composto de fórmula (VIIE):



(VIIE),

em que

[00582] Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00583] P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

[00584] X é O, e

[00585] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00586] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00587] X é N, e

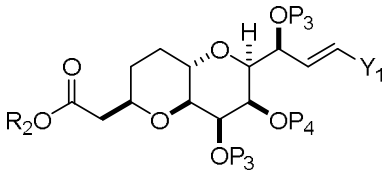
[00588] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2

combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00589] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00590] A preparação do composto de fórmula (VA) do composto de fórmula (VIIE) pode envolver oxidar o composto de fórmula (VIIE), em que P_3 é H, e submeter o produto à reação Nozaki-Hiyama-Kishi com um composto de fórmula (VC):



(VC),

em que

[00591] R_2 é alquila opcionalmente substituída, opcionalmente substituído arilalquila, ou arila opcionalmente substituída;

[00592] Y_1 é cloro, bromo, iodo, ou trifluorometanossulfonato; e

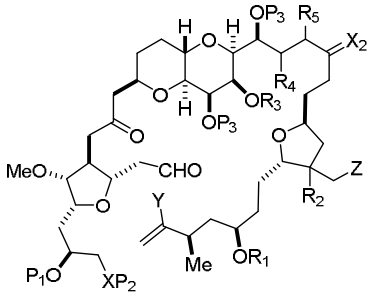
[00593] cada P_3 e P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila.

[00594] Outra reação com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila e uma reação com um ácido Brønsted podem fornecer o composto de fórmula (VA).

Macrociclização formadora de ligação C,26-C,27

[00595] A reação de macrociclização da invenção pode ser uma reação formadora de ligação carbono-carbono (por exemplo, reação Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)) que fornece uma ligação C,26-C,27 em eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). A sequência de síntese geral incluindo NHK que pode ser usada para preparar eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, um sal de mesilato) é mostrada na Figura 6. Como mostrado na Figura 6, o

intermediário não macrocíclico na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (VIA):



(VIA),

em que

[00596] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–, onde R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

e

[00597] X é O, e

[00598] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00599] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

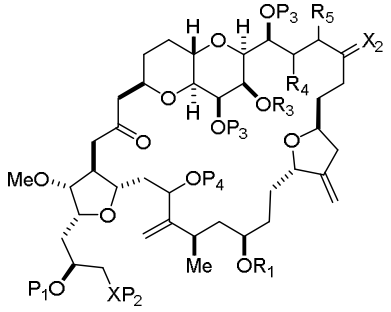
[00600] X é N, e

[00601] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00602] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00603] Um intermediário na síntese de eribulina pode ser um composto de fórmula (VIB), que pode ser produzido submetendo o composto de fórmula (VIA) às condições de reação Nozaki-Hiyama-Kishi (por exemplo, por reação com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II)). O composto de fórmula (VIB) tem a seguinte estrutura:



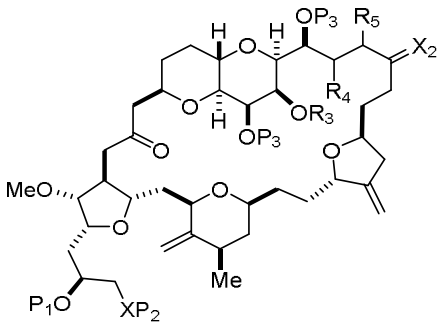
(VIB),

[00604] em que todas as variáveis são como definido para composto de fórmula (VIA); e

[00605] P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila.

[00606] As condições Nozaki-Hiyama-Kishi de reação são as descritas acima.

[00607] O composto de fórmula (VIC) pode ser preparado do composto de fórmula (VIB):



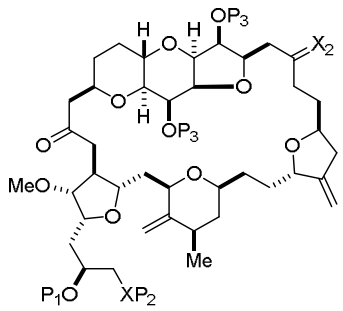
(VIC)

[00608] em que todas as variáveis são como definido para composto de fórmula (VIB).

[00609] A síntese do composto de fórmula (VIC) pode envolver fragmentação Vasella, reação(oes) com um ou mais agentes de proteção hidroxila, uma reação de ciclização nucleofílica, e reações de oxidação, por exemplo, antes ou após a etapa de NHK (isto é, a reação fornecendo o composto de fórmula (VIB)).

[00610] O composto de fórmula (VIC) pode ser convertido para o composto de fórmula (ID), do qual eribulina ou mesilato de eribulina podem ser preparados como descrito aqui. Em um exemplo não limitante, o composto de fórmula (VIC) (por exemplo, o composto de fórmula (VIC) em que cada um de P_1, P_2, P_3, e R_3 é um grupo de proteção de hidroxila, X_2 é oxo, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla) pode ser convertido para um composto de fórmula (ID) através de uma síntese involvendo reagir o composto de fórmula (VIC) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila. A síntese pode também envolver uma reação com um ácido Brønsted (por exemplo, um ácido Brønsted tendo um pKa de 5 ± 3) após a reação do composto de fórmula (VIC) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila.

[00611] O composto de fórmula (ID) (por exemplo, o composto de fórmula (ID) em que P_1 é um grupo de proteção de hidroxila) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila:



(ID),

em que

[00612] ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

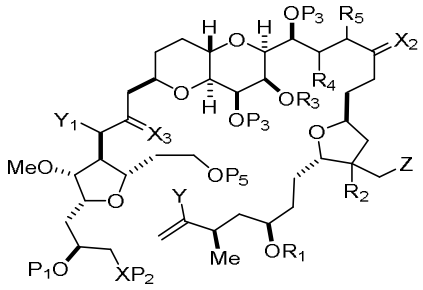
[00613] X é O, e cada um de P_1 e P_2 é H,

ou

[00614] P_1 é H, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

[00615] O composto de fórmula (ID) (em que X é O e P_1 e P_2 são H) pode ser aminado para fornecer eribulina, como descrito aqui. Alternativamente, o composto de fórmula (ID) (em que P_1 é H e X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado) pode ser reagido com um agente de desmascaramento de amino para fornecer eribulina, como descrito aqui. O mesilato de eribulina pode ser produzido por salificação de eribulina, como descrito aqui.

[00616] O composto de fórmula (VIA) pode ser preparado do composto de fórmula (VID):



(VID),

em que

[00617] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00618] Y_1 é H, SO_2R_7, ou $COOR_7$, em que, quando Y_1 for $COOR_7$, R_7 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

ou arilalquila opcionalmente substituído, e, quando Y_1 for SO_2R_7, R_7 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável;

[00619] X_3 é oxo, ou X_3 combina com o carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OR_6))–;

[00620] P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

e

[00621] X é O, e

[00622] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00623] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00624] X é N, e

[00625] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

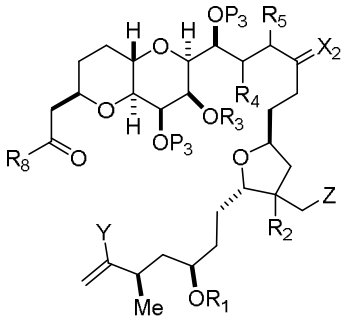
ou

[00626] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

[00627] em que cada R_6 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila.

[00628] A preparação do composto de fórmula (VIA) pode envolver oxidar o composto de fórmula (VID) (por exemplo, o composto de fórmula (VID), em que P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e/ou X_3 combina com o carbono ao qual ele é ligado para formar -(CH(OR_6))-), por exemplo, por reação com um agente oxidante capaz de oxidar hidroxila para um grupo carbonila. A mistura contendo o agente oxidante pode também agir como um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila. A preparação pode também envolver uma reação de dessulfonilação (quando Y_1 for $COOR_7$) ou uma dessulfonilação (quando Y_1 for SO_2R_7), como descrito aqui.

[00629] O composto de fórmula (VID) pode ser formado por reação do composto de fórmula (VIE) com o composto de fórmula (VIF). O composto de fórmula (VIE) pode ter a seguinte estrutura:



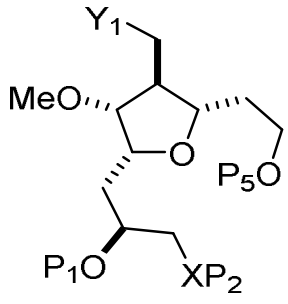
(VIE),

em que

[00630] R_8 é H ou $–OR_9$, onde R_9 é H ou um grupo de proteção de hidroxila de éter; e

[00631] as variáveis restantes são como definidas na fórmula (VID).

[00632] O composto de fórmula (VIF) pode ter a seguinte estrutura



, (VIF),

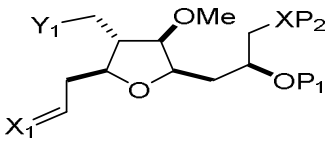
[00633] em que todas as variáveis são como definidas na fórmula (VID).

Reação Allene-Prins na preparação de Fragmentos de C,20-C,35, C,16-C,35, e C,14-C35 de Eribulina

[00634] A invenção também caracteriza um método de preparar um fragmento de eribulina (por exemplo, fragmentos de C,20-C,35, C,16-C,35, e C,14-C35), que podem ser um intermediário na síntese de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina). As vantagens do processo relativas à síntese atual de fragmentos de C,14-C,35, C,16-C,35, e C,20-C,35 de eribulina incluem montagem mediada por não metal que não emprega um grupo de saída C,23. Adicionalmente, o processo obvia a necessidade de um ligante quiral. O método envolve realizar uma reação allene-Prins sobre um composto de fórmula (VIIA), um composto de fórmula (VIIB), e R_3OH para fornecer o intermediário na síntese de eribulina,

[00635] em que R_3 é uma opcionalmente substituída acila;

[00636] em que o composto de fórmula (VIIA) tem a seguinte estrutura:



(VIIA),

em que

[00637] Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00638] X_1 é O, ou X_1, juntamente com o carbono aos quais os grupos X_1 são ligadoa, formam um acetal cíclico;

[00639] X é O, e

[00640] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00641] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

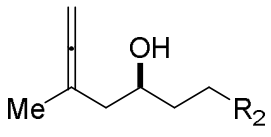
[00642] X é N, e

[00643] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

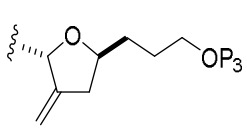
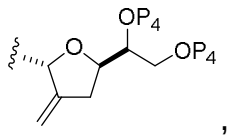
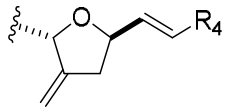
[00644] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

[00645] em que o composto de fórmula (VIIB) tem a seguinte estrutura:



(VIIB),

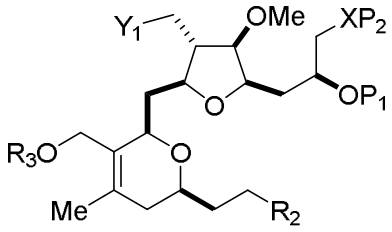
em que

[00646] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$,  ,  ,  ou ;

em que

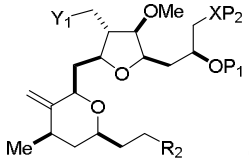
[00647] P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila;

[00648] e onde o intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (VIIC):

 (VIIC),

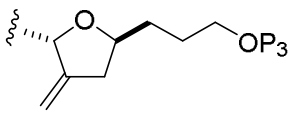
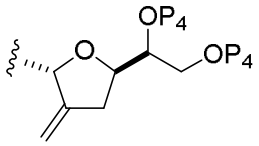
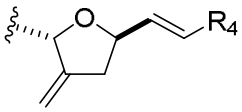
[00649] As condições de reação que podem ser usadas para preparar o composto de fórmula (VIIC) usando reação allene-Prins são aquelas conhecidas na técnica para reação Prins e podem incluir reagir o composto de fórmula (VIIA), o composto de fórmula (VIIB), e R_3OH com um ácido Lewis (por exemplo, trifluoreto de bóro ou um solvato do mesmo).

[00650] O composto de fórmula (VIIC) pode ser submetido às condições de redução alílicas para fornecer um composto de fórmula (VIID):

 (VIID),

[00651] Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente

substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00652] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$,  ,  , ou  ;

em que

[00653] P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila;

[00654] X é O, e

[00655] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00656] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

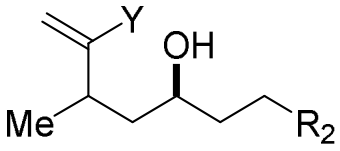
[00657] X é N, e

[00658] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00659] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

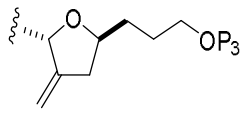
[00660] O composto de fórmula (VIIB) pode ser preparado do composto de fórmula (VIIF):



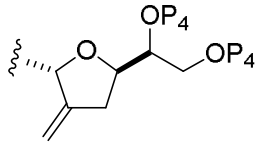
(VIIF),

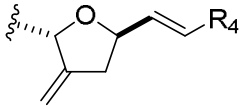
em que

[00661] Y é cloro, bromo, iodo, ou sulfonato; e

[00662] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$, 

,



, ou 

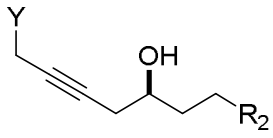
;

em que

[00663] P_3 é um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila.

[00664] O composto de fórmula (VIIF) pode ser reagido com um complexo de Pd(0), que pode ser preparado *in situ*, e uma base para fornecer o composto de fórmula (VIIB). Alternativamente, o composto de fórmula (VIIB) pode ser reagido com uma base diretamente (por exemplo, N-metilimidazol) para fornecer o composto de fórmula (VIIB).

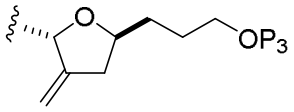
[00665] O composto de fórmula (VIIB) pode ser preparado de um composto de fórmula (VIIG):

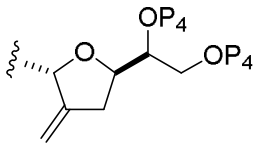
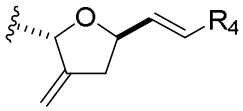


(VIIG),

em que

[00666] Y é cloro, bromo, iodo, ou sulfonato; e

[00667] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$,  ,

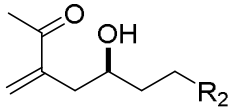
 , ou  ;

em que

[00668] P_3 é um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila.

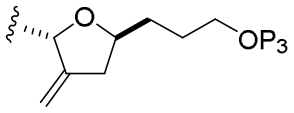
[00669] O composto de fórmula (VIIG) pode ser reagido com um sal de metilcuprato (I) (por exemplo, metil-cianocuprato de lítio) para formar o composto de fórmula (VIIB).

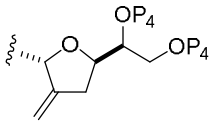
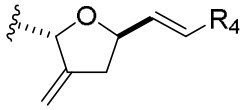
[00670] O composto de fórmula (VIIB) pode ser preparado de um composto de fórmula (VIIH):



(VIIH),

em que

[00671] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$,  ,

 , ou  ;

em que

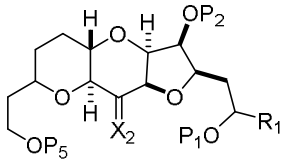
[00672] P_3 é um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou -

$CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila.

[00673] O composto de fórmula (VIIH) pode ser reagido com uma hidrazida de sulfonila (por exemplo, hidrazida de mesitilsulfonila) e uma base (por exemplo, uma base orgânica tendo um pKa de 10 a 14).

Fragmento de C,1-C,15

[00674] A invenção também caracteriza um fragmento de C,1-C,15 de eribulina, que pode ser usado na síntese de eribulina. O fragmento de C,1-C,15 pode ser preparado do fluxo de resíduos na síntese ou eribulina descritos em WO 2005/118565 (veja preparação do intermediário ER-806055). O fragmento de C,1-C,15 pode ser um composto de fórmula (VIIIL):



(VIIILA),

em que

[00675] R_1 é H ou $–CH_2OP_4$;

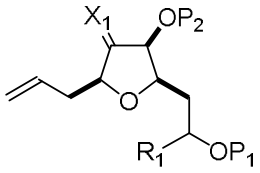
[00676] X_2 é oxo, ou X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam um cetal ou $–(CH(OP_6))–$;

[00677] cada um de P_1 e P_4, quando presentes, é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, ou P_1 e P_4, quando presentes, juntos com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e

[00678] cada um de P_2, P_5, e P_6 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila.

[00679] O método de preparar o fragmento de C,1-C,15 pode envolver:

(A) clivar a ligação dupla em um composto de fórmula (VIIIA) para fornecer um composto de fórmula (VIIIB), o composto de fórmula (VIIIA) tendo a estrutura:


(VIIIA),

em que

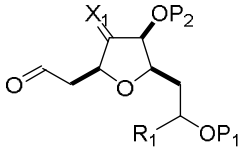
[00680] X_1 é oxo, ou X_1, juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, formam um cetal ou –(CH(OP_3))–, em que P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

[00681] R_1 é H ou $–CH_2OP_4$;

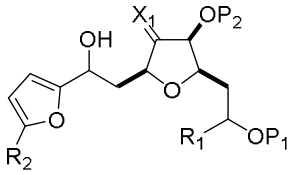
[00682] cada um de P_1, P_2, e P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou

[00683] P_1 e P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e

[00684] o composto de fórmula (VIIIB) tendo a estrutura:

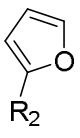

(VIIIB);

(B) reagir o composto de fórmula (VIIIB) com um composto de fórmula (VIIIB-a) para fornecer um composto de fórmula (VIIIC):

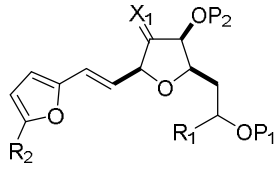

(VIIIC) ,

[00685] em que R_2 é H ou $–CH_2CH_2OP_5$, e P_5 é um grupo de proteção de hidroxila;

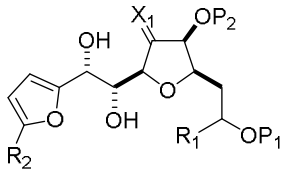
[00686] e o composto de fórmula (VIIIB-a) tem a seguinte estrutura:


(VIIIB-a);

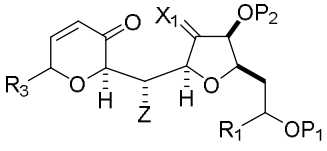
(C) reagir o composto de fórmula (VIIIC) com um agente de desidratação para fornecer um composto de fórmula (VIIID):


(VIIID);

(D) reagir o composto de fórmula (VIIID) com um agente de di-hidroxilação para fornecer um composto de fórmula (VIIIE):

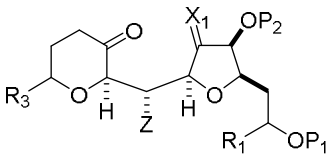

(VIIIE);

(E) preparar um composto de fórmula (VIIIF) através de uma sequência de reação compreendendo reagir o composto de fórmula (VIIIE) com *N*-bromosuccinimida para fornecer um primeiro intermediário, e (a), quando R_2 for $–CH_2CH_2OP_5$, contatando referido primeiro intermediário com um agente de redução (por exemplo, um hidrosilano e um ácido Brønsted ou Lewis), ou (b), quando R_2 for H, reagindo referido primeiro intermediário com um agente de acilação (por exemplo, anidrido de ácido carboxílico) para fornecer um segundo intermediário, e alilando o referido segundo intermediário para fornecer um composto de fórmula (VIIIF):


(VIIIF),

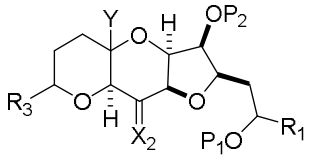
[00687] em que Z é um éster ou $–OP_7$, onde P_7 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 é $–CH_2CH_2OP_5$ ou $–CH_2CH=CH_2$;

(F) reagir o composto de fórmula (VIIIF) com um agente de 1,4-redução para fornecer um composto de fórmula (VIIIG):


(VIIIG);

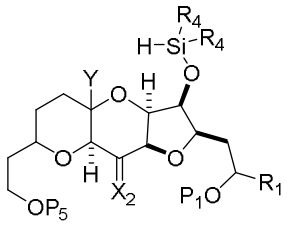
(G) formar um composto de fórmula (VIIIH) através de uma sequência de reação compreendendo reagir o composto de

fórmula (VIIIG) com um ácido Brønsted e Y-H, em que Y é opcionalmente substituída C_{1-6} alquila, o composto de fórmula (VIIIH) tendo a seguinte estrutura:


(VIIIH),

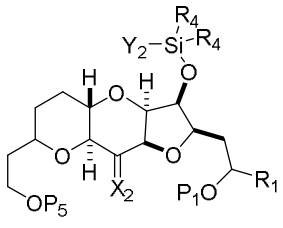
[00688] em que Y é éter de C_{1-6} alquila opcionalmente substituído; R_3 é $–CH_2CH_2OP_5$; X_2 é oxo, ou X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam um cetal ou $–(CH(OP_6))–$, onde P_6 é um grupo de proteção de hidroxila;

(H) substituir P_2 no composto de fórmula (VIIIH) com $–Si(R_4)_2H$ para fornecer um composto de fórmula (VIIIJ):


(VIIIJ),

[00689] em que cada R_4 é independentemente alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

(I) reagir o composto de fórmula (VIIIJ) com um ácido Lewis para fornecer um composto de fórmula (VIIIK):

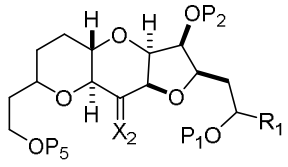

(VIIIK),

[00690] em que Y_2 é flúor, cloro, ou bromo;

e

[00691] reagir o composto de fórmula (VIIIK) com ou agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila e em seguida reagindo com um agente de proteção hidroxila para fornecer um composto de

fórmula (VIIIL):

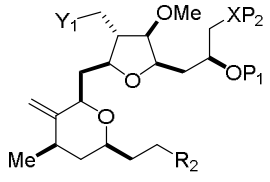


(VIIIL),

[00692] em que P_2 é um grupo de proteção de hidroxila.

Compostos

[00693] A presente invenção também fornece compostos que podem ser usados na síntese de eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de eribulina), por exemplo, os compostos 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), ou (VIIILA), ou um sal dos mesmos. A presente invenção também inclui um composto de fórmula (VIIE):

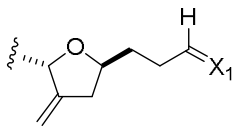


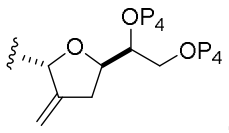
(VIIE),

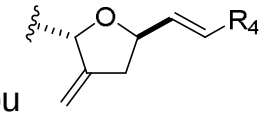
[00694] ou um sal do mesmo,

em que

[00695] Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

[00696] R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$, 

, 

, 

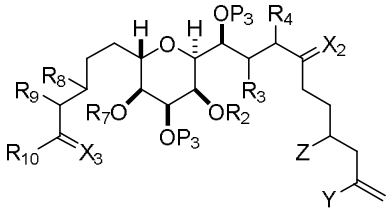
ou ,

[00697] em que X_1 é oxo, ou X_1 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar $–(CH(OP_3))–$; cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é

independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; R_4 é H, CHO, ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila; e

[00698] X é N, e P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado; ou P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

[00699] A presente invenção inclui um composto de fórmula (IVE):



(IVE),

em que

[00700] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

[00701] Z é um éster, um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

[00702] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a2) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_7 e R_8 combinam-se para formar uma ligação, e R_9 é H;

ou

(b2) R_7 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_8 e

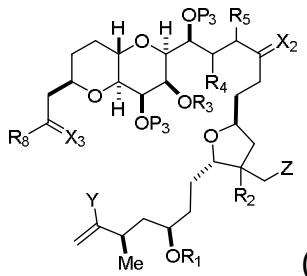
R_9 combinam-se para formar uma ligação dupla; e

(c1) X_3 é oxo, e R_{10} é H ou $–OP_5$, onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila de éter;

ou

(c2) X_3 e R_{10} combinam com o átomo de carbono aos quais eles são ligados para formar um acetal ou $–CH_2OP_6$, onde P_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila.

[00703] A presente invenção inclui um composto de fórmula (VIE):



(VIE),

em que

[00704] Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou $–(CH(OR_6))–$;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

[00705] cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou $–(CH(OR_6))–$;

ou

[00706] ambos os grupos P3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-

se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(c1) X_3 é oxo, e R_8 é H ou $–OR_9$, onde R_9 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(c2) X_3 e R_8 combinam com o carbono aos quais eles são ligados para formar um acetal;

(c3) X_3 e R_8 combinam com o carbono aos quais eles são ligados para formar $–CH_2OR_6$;

ou

(c4) X_3 e R_8 combinam com o carbono aos quais eles são ligados para formar –CN;

e

[00707] X é O, e

[00708] cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

[00709] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

[00710] X é N, e

[00711] P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

[00712] P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

[00713] em que cada R_6 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila.

Aminação

[00714] Condições de aminação podem ser aquelas conhecidas na técnica. Em um exemplo não limitante, C,35 hidroxila no composto de fórmula (IC) (por exemplo, um composto de fórmula (IC) em que cada um de P_1 e P_2 é H e X é O) pode ser sulfonilado (por exemplo, por uma reação com um anidrido de sulfonila ou um cloreto de sulfonila) e reagido com uma fonte de nitrogênio (por exemplo, amônia, azida, ácido sulfâmico, ureia (H_2NCONH_2), ou tioureia (H_2NCSNH_2)) para fornecer eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo após desmascaramento opcional do grupo amino (se a fonte de nitrogênio for azida, ureia, ou tioureia). Em outro exemplo não limitante, C,35 hidroxila no composto de fórmula (IC) (por exemplo, um composto de fórmula (IC) em que P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e P_2 é H e X é O) pode ser halogenado (por exemplo, por reação Appel ou uma reação com cloreto de tionila, cloreto de sulfurila, cloreto de fósforo (III), ou oxicloreto de fósforo (V)) e reagido com uma fonte de nitrogênio (por exemplo, amônia, azida, ácido sulfâmico, um sal de ftalimida, ureia (H_2NCONH_2), ou tioureia (H_2NCSNH_2)) para fornecer eribulina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo após desmascaramento opcional do grupo amino (se a fonte de nitrogênio for azida, um sal de ftalimida, ureia, ou tioureia). Em ainda outro exemplo não limitante, C,35 hidroxila no composto de fórmula (IC) (por exemplo, um composto de fórmula (IC) em que P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado) pode ser reagido com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila para fornecer eribulina (quando X e P_2 combinarem-se para formar desmascarado amino) ou, quando X e P_2 combinarem-se para formar um amino mascarado, antes ou após o tratamento com o agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila, o composto de fórmula (IC) pode ser reagido

com um agente de desmascaramento de amino para fornecer eribulina. Os agentes de desmascaramento de amino são também descritos aqui. A reação de aminação pode fornecer um sal farmaceuticamente aceitável de eribulina diretamente. Alternativamente, a reação de aminação pode fornecer eribulina em uma forma de base livre. Um sal farmaceuticamente aceitável de eribulina pode ser preparado de eribulina através de uma reação de salificação como descrito aqui.

Salificação

[00715] Condições de reação de salificação são conhecidas na técnica. Salificação de eribulina pode fornecer um sal farmaceuticamente aceitável de eribulina (por exemplo, mesilato de eribulina). Em particular, reação de salificação pode envolver contatar eribulina com um ácido Brønsted (por exemplo, um ácido Brønsted farmaceuticamente aceitável (por exemplo, ácido metanossulfônico)) para fornecer um sal farmaceuticamente aceitável de eribulina (por exemplo, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use,* ed.: Stahl e Wermuth, Wiley-VCH/VHCA, Weinheim/Zurich, 2002). Sais farmaceuticamente aceitáveis de eribulina, por exemplo, mesilato de eribulina, podem ser formados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, *in situ* durante a isolação final e purificação do composto ou separadamente por reação do grupo de base livre com um ácido orgânico adequado. Em um exemplo, eribulina é tratada com uma solução de MsOH e NH_4OH em água e acetonitrila. A mistura é concentrada. O resíduo é dissolvido em DCM-pentano, e a solução é adicionada ao pentano anidroso. O precipitado resultante é filtrado e secado sob vácuo elevado para fornecer mesilato de eribulina.

Agentes Oxidantes Capazes de converter um álcool em um grupo carbonila

[00716] Agentes oxidantes capazes de converter um álcool em um

grupo carbonila são conhecidos na técnica. Exemplos não limitantes destes agentes oxidantes incluem periodinano Dess-Martin, TEMPO (na presença de alvejante ou BAIB), um composto de dimetilsulfônio (por exemplo, cloreto de dimetilclorossulfônio), trialcóxido de alumínio com um excesso de uma cetona (por exemplo, acetona), e perrutenato de tetrapropilamônio catalítico (TPAP) (na presença de óxido de *N*-metilmorfolina). O composto de dimetilsulfônio pode ser preparado *in situ* sob as condições conhecidas para oxidação Parikh-Doering, oxidação Swern, oxidação Corey-Kim, ou oxidação Pfitzner-Moffatt. Uma reação de oxidação de um álcool para um grupo carbonila (por exemplo, uma cetona) pode ser realizada usando trialcóxido de alumínio e um excesso de uma cetona (por exemplo, acetona) sob as condições conhecidas na técnica para oxidação Oppenauer. Álcoois alílicos e benzílicos podem também ser oxidados com MnO_2.

Agentes de Redução

[00717] Agentes de redução que podem ser usados nos métodos da invenção são aqueles conhecidos na técnica. Um agente de redução pode ser um agente de redução de transferência de elétron, um hidreto de metal, ou um hidreto metaloide. Exemplos não limitantes de agente de redução de transferência de elétron incluem metais de álcali em estado de oxidação (0), metais alcalinoterrosos em estado de oxidação (0), arenidos de álcali, sais de lantanida (II) (por exemplo, SmI_2), Zn(0), Fe(0), e Mn(0). Exemplos não limitantes de hidretos de metal e hidretos metaloide incluem compostos de hidreto de bóro (por exemplo, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiB(Et)_3H$, selectridos (por exemplo, L-selectrido), e boranos (por exemplo, 9-BBN e borano de alpino)), compostos de hidreto de alumínio (por exemplo, $LiAlH_4$, Red-Al®, e alanos (por exemplo, DIBAL)), hidrossilanos (por exemplo, PMHS e Ph_2SiH_2), hidroestananos (por exemplo, Bu_3SnH), complexos de hidreto de cobre (por exemplo, reagente de Stryker), complexos de

hidreto de paládio, complexos de hidreto de platina, complexos de hidreto de irídio, complexos de hidreto de ródio, e complexos de hidreto de rutênio. Os agentes de redução podem ser formados *in situ*, por exemplo, um complexo de hidreto de cobre pode ser formado por uma reação de um sal de cobre com, por exemplo, um composto de hidreto de bóro ou um hidrossilano. Desse modo, alguns reagentes de redução (por exemplo, compostos de hidreto de bóro, hidrossilanos, e hidroestananos) podem ser usados em combinação com uma quantidade catalítica de um sal de metal (por exemplo, sal de Cu, Pd, Pt, Ir, Rh, ou Ru). Alternativamente, agentes de redução catalíticos podem ser sais de metal (por exemplo, isopropóxido de alumínio ou um complexo de rutênio) em combinação com um álcool, os quais sofrem hidrogenação de transferência de compostos contendo carbonila sem intermédio de um hidreto de metal. Exemplos não limitantes de reações de hidrogenação de transferência incluem redução Meerwein-Ponndorf-Verley (por exemplo, usando isopropóxido de alumínio/isopropanol) e hidrogenação de transferência catalisada por Ru (por exemplo, Hashiguchi e outro, *J. Am. Chem. Soc.*, 117:7562-7563, 1995).

[00718] Quando um substrato é um composto de carbonila α,β-não saturado (por exemplo, um α,β-enona), um agente de redução pode ser um agente de 1,2-redução ou um agente de 1,4-redução. Por exemplo, uma reação entre um composto de carbonila α,β-não saturado e um agente de 1,2-redução pode fornecer, por exemplo, um álcool alílico (ou uma amina alílica, se o composto de partida for um enamida), enquanto que uma reação entre um composto de carbonila α,β-não saturado e um agente de 1,4-redução pode fornecer um composto α,β-saturado e pode deixar o grupo carbonila intacto após preparação de uma mistura de reação. Exemplos não limitantes de agentes de 1,2-redução incluem hidretos de metal e hidretos

metaloide, por exemplo, compostos de hidreto de alumínio, compostos de hidreto de bóro (por exemplo, $CeCl_3$ com $NaBH_4$), e complexos de hidreto de rutênio. Exemplos não limitantes de agentes de 1,4-redução incluem compostos de hidreto de bóro, hidroestananos, complexos de hidreto cobre (por exemplo, reagente de Stryker), complexos de hidreto de paládio, complexos de hidreto de platina, complexos de hidreto de irídio, complexos de hidreto de ródio, e complexos de hidreto de rutênio.

[00719] Um composto tendo um grupo de saída alílico (por exemplo, um carboxilato, um haleto, ou um sulfonato) pode ser tratado com um agente de redução alílico para substituir o grupo de saída com um átomo de hidrogênio. Um exemplo não limitante de agente de redução alílico é um sal de paládio em combinação com um sal de ácido fórmico (por exemplo, formiato de trialquilamônio).

Agentes de Desmascaramento de Amina e Aminas Mascaradas

[00720] Os compostos usados nos métodos da invenção podem conter uma amina mascarada ou desmascarada (por exemplo, no C,35 carbono de uma estrutura de eribulina). Uma amina desmascarada é $–NH_2$. Amina pode ser mascarada usando métodos conhecidos na técnica, por exemplo, protegendo amina com um grupo de proteção N. Alternativamente, a amina pode ser mascarada como uma porção contendo nitrogênio, que pode ser reagida com um agente de desmascaramento de amina para fornecer uma amina. Exemplos não limitantes das porções contendo nitrogênio incluem azida, uma imida (por exemplo, fatalimida), agentes de desmascaramento de amina podem ser aqueles conhecidos na técnica para remover grupos de proteção N de aminas. Em um exemplo não limitante, um grupo Boc pode ser removido usando agentes de desmascaramento de amina conhecidos na técnica, por exemplo, um ácido Brønsted (por exemplo, HCl em 1,4-dioxano ou ácido trifluoroacético). Quando amina

for mascarada como azida, a amina pode ser desmascarada submetendo o composto contendo a amina mascarada às condições de reação Staudinger (por exemplo, contatando com um fosfina, tais como trialquilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, ou triarilfosfina) ou por reação do composto contendo a amina mascarada com um agente de redução (por exemplo, $LiAlH_4$). Quando a amina for mascarada como uma imida (por exemplo, ftalimida), a amina pode ser desmascarada por reação com um agente de desmascaramento de amina conhecido na técnica, por exemplo, hidrazina.

Grupos de Proteção Hidroxila e Agentes de Remoção de Grupo de proteção de hidroxila

[00721] Grupos de proteção hidroxila podem ser como definido aqui. Em particular, ou grupo de proteção de hidroxila pode ser uma acila, um sulfonila, um arilalquila (por exemplo, benzila ou *p*-metoxibenzila), uma arila (por exemplo, *p*-metoxifenila), ou uma opcionalmente substituída silila (por exemplo, TMS, TES, TBS, TIPS, TBDPS, ou TPS). Grupos de proteção hidroxila, agentes de proteção hidroxila, e condições de reação de proteção hidroxila podem ser selecionados para proteger seletivamente certos grupos hidroxila em um composto, ao mesmo tempo em que deixando outros grupos hidroxila desprotegidos. A escolha de grupos de proteção hidroxila para um composto pode facilitar subsequentes estratégias de desproteção, como alguns grupos de proteção hidroxila podem ser removidos na presença de outros usando apropriados agentes de remoção de grupo de proteção de hidroxila. Algumas destas estratégias envolvendo a escolha de grupos de proteção hidroxila de silila são discutidas em, por exemplo, *Silicon-Based Blocking Agents*, Gelest, Inc., 2011.

[00722] Agentes de remoção de grupo de proteção de hidroxila são aqueles agentes que podem reagir com um composto tendo um grupo

hidroxila protegido para fornecer o composto com um grupo hidroxila desprotegido. Grupo de proteção de hidroxila removendo os agentes e condições de reação de desproteção pode ser aquele conhecido na técnica. Em um exemplo não limitante, hidroxila mascarada como éter de silila pode ser desmascarada por uma reação com uma fonte de fluoreto (por exemplo, um sal de fluoreto, tal como KF ou TBAF). Alternativamente, hidroxila protegida como éter de TMS ou TES pode ser desprotegida por uma reação com um ácido Brønsted (por exemplo, um ácido carboxílico). Em outro exemplo não limitante, hidroxila protegida como um éster pode ser desprotegida por uma reação com um C_{1-6} alcóxido (por exemplo, C_{1-6} alcóxido de álcali ou C_{1-6} alcóxido terroso de álcali). Em ainda outro exemplo não limtante, hidroxila protegida como um éter de arilalquila (por exemplo, éter de 1-arilalqu-1-ila) pode ser desprotegida usando uma reação de redução, por exemplo, com Pd/C e H_2 ou com Na/NH_3. Alternativamente, hidroxila protegida como um éter de alcóxi-arilalquila (por exemplo, éter de MPM) pode ser desprotegida por uma reação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Em ainda outro exemplo não limitante, hidroxila protegida como éter de alcoxialquila (por exemplo, 1-alcoxialqu-1-ila) ou éter de THP pode ser desprotegida por uma reação com um ácido Brønsted. Dióis protegidos cíclicos, tais como acetais ou cetais (por exemplo, como 2-alquil-1,3-dioxolano, 2,2-dialquil-1,3-dioxolano, 2-alquil-1,3-dioxano, ou 2,2-dialquil-1,3-dioxano), podem ser desprotegidos por uma reação com um ácido Brønsted (por exemplo, um ácido carboxílico).

Clivagem de Ligação Carbono-Carbono Oxidativa e Di-hidroxilação

[00723] A reação de di-hidroxilação produz diois de olefinas. As condições de reação podem ser aquelas conhecidas na técnica. A reação de di-hidroxilação pode ser direta (por exemplo, di-hidroxilação

Sharpless, di-hidroxilação Upjohn, ou di-hidroxilação Milas) ou indireta (por exemplo, através de epoxidação/hidrólise, diborilação/oxidação, ou carboxilação/hidrólise (por exemplo, reação Woodward ou reação Prévost)). Uma reação de di-hidroxilação direta pode ser realizada usando um complexo de ósmio (por exemplo, OsO_4 ou sal de osmato). Uma quantidade catalítica do complexo de ósmio pode ser usada nas reações de di-hidroxilação em combinação com um adicional agente oxidante (por exemplo, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina ou peróxido de hidrogênio). A reação de di-hidroxilação pode ser tornada estereosseletiva incluindo um ligante quiral (por exemplo, em AD-mix, que é uma mistura de osmato e um ligante quiral).

[00724] Quando uma reação de di-hidroxilação for realizada com um complexo de ósmio e um sal de periodato como agente oxidante, a ligação dupla carbono-carbono de uma olefina pode ser clivada para fornecer dois grupos carbonila. A transformação de uma olefina em dois grupos carbonila é referida aqui como uma reação de clivagem. As condições de reação de clivagem podem ser aquelas conhecidas na técnica. Exemplos não limitantes de condições de reação de clivagem podem ser condições de reação de ozonólise ou uma reação com um complexo de ósmio (por exemplo, OsO_4 ou sal de osmato) e um sal de periodato. Um diol vicinal pode ser clivado por periodato de sódio ou permanganato de potássio.

Epimerizações

[00725] As reações de epimerização podem ser usadas para inverter um centro estereogênico tendo uma identidade estereoquímica indesejada. Por exemplo, através de epimerização, o centro estereogênico R pode ser convertido para centro estereogênico S e *vice versa*. Epimerização de um sp^3-carbono estereogênico ligado a um átomo de hidrogênio e a um grupo hidroxila pode ser ativada através de uma sequência de reação envolvendo oxidação do grupo

hidroxila para um grupo carbonila seguida por uma reação de 1,2-redução. A reação de 1,2-redução pode fornecer a identidade estereoquímica desejada diastereosseletivamente, ou a reação pode ser realizada usando um catalisador quiral, auxiliar quiral, ou um agente de redução quiral. Exemplos não limitantes de agentes de redução quiral incluem borano de alpino e borano de prapino. Exemplos não limitantes de reações de 1,2-redução envolvendo catalisadores quirais são redução Corey-Bakshi-Shibata, hidrogenação Noyori, e hidrogenação de transferência Noyori. A sequência de reação de oxidação/redução pode ser realizada *in situ* usando resolução cinética dinâmica. Uma resolução cinética dinâmica pode também envolver uma reação com um agente de proteção hidroxila, que remove o estereoisômero desejado do equilíbrio de redução/oxidação. Em um exemplo não limitante, uma resolução cinética dinâmica de álcoois secundários quirais pode envolver equilíbrio de redução/oxidação usando η^5-$Ph_5CpRu(CO)_2H$ em combinação com esterificação enantiosseletiva usando acetato de isopropenila catalisado por uma enzima de lípase (por exemplo, lipase B de *Candida Antarctica*, veja, por exemplo, Martin-Matute e outro, *J. Am. Chem. Soc.*, 127:8817-8825, 2005).

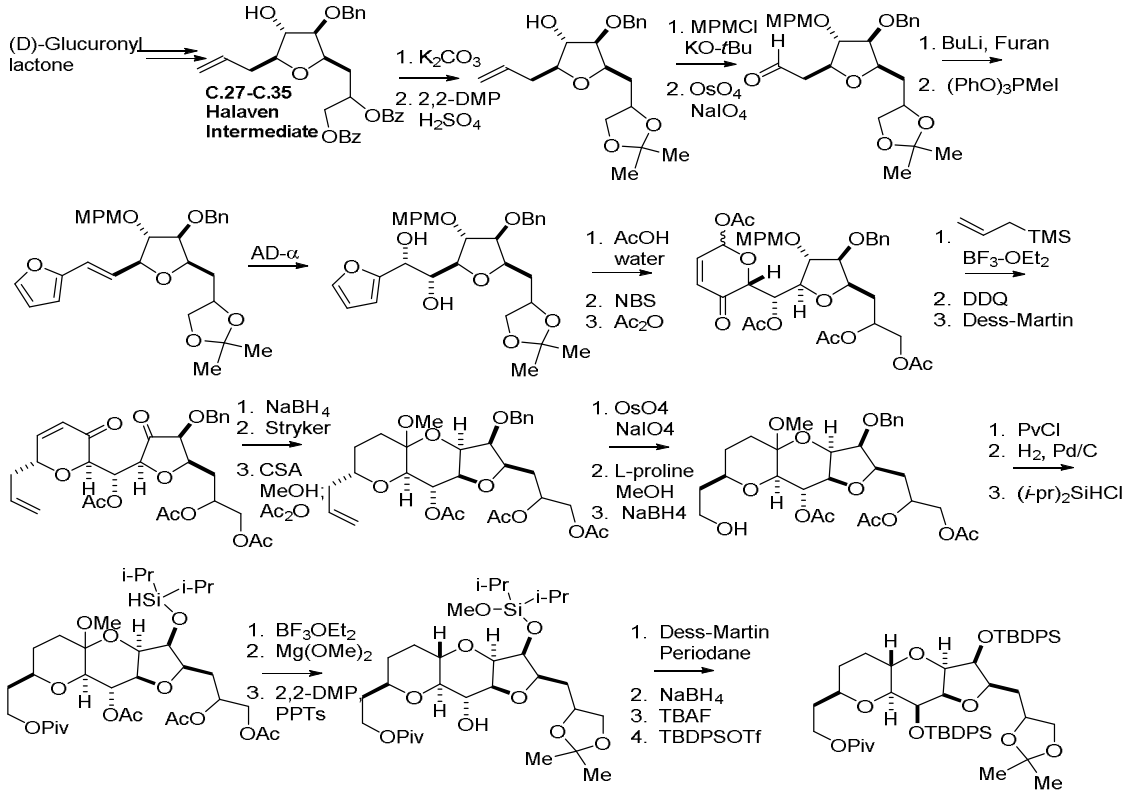
[00726] Epimerização pode também ser realizada sobre um composto contendo uma porção de tetra-hidropiran-2-il-acetaldeído, em que carbono 2 do anel pirano exibe uma identidade estereoquímica indesejada. Contatar este composto com L-prolina pode fornecer equilíbrio entre dois estereoisômeros. Se outros centros estereogênicos não equilibrantes estiverem presentes no composto, estereoisômero mais estável estará presente em uma maior quantidade relativa a outro estereoisômero(s) em equilíbrio com o estereoisômero mais estável.

[00727] Os seguintes exemplos são destinados a ilustrar a invenção.

Eles não são destinados a limitar a invenção de qualquer maneira.

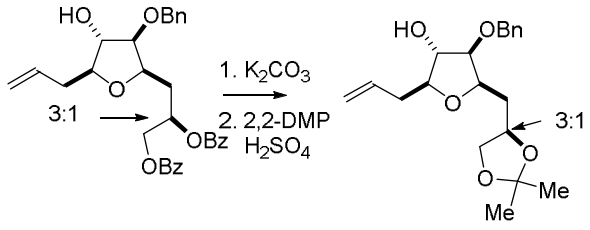
Exemplos

Exemplo 1 - Preparação do Fragmento de C,1-C,15



legenda: D-glucuronila; lactona; intermediário de *Halaven*; Furano; água; Dess-Martin; *Stryker*; L-prolina; Periodinano Dess-Martin;

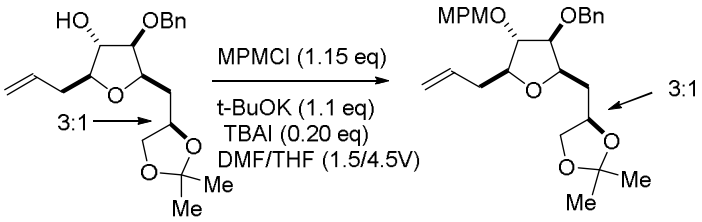
(2S,3S,4R,5R)-2-allil-4-(benziloxi)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tetra-hidrofuran-3-ol



[00728] Uma mistura diastereomérica de 3:1 (600 g) de dibenzoato de (R)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-alil-3-(benziloxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila e dibenzoato de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-alil-3-(benziloxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila foi dissolvida em metanol (1800 mL) em temperatura ambiente. Carbonato de potássio (241 g, 1742 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi

agitada entre 55 e 60 ^{o}C durante 4 h. Água (1500 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída quatro vezes com n-heptano (2400 mL cada vez). A camada aquosa foi diluída com água (1200 mL) e extraída duas vezes com acetato de etila (3000 mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e azeotropadas duas vezes com tolueno (1200 mL, cada vez). Após adição da acetona (1200 mL), materiais insolúveis brancos foram gerados. A mistura foi filtrada através de 200 g de almofada de sílica-gel, que foi em seguida enxaguada com acetona (1200 mL). O filtrado combinado foi concentrado em vácuo para fornecer 216 g de óleo marrom, que foi dissolvido em acetona (864 mL) em temperatura ambiente. 2,2-Dimetoxipropano (103 mL, 841 mmol) e ácido sulfúrico (1,9 mL, 35 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 4 h e em seguida tratada com NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (216 mL) e água (540 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (864 mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (430 mL cada vez) e em seguida três vezes com água (450 mL cada vez). A camada orgânica resultante foi concentrada em vácuo e azeotropada duas vezes com tolueno (864 mL) para fornecer 219 g do produto-alvo como um óleo marrom. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 3:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □□ppm 1,31 (s, 3 H (menor)) 1,36 (s, 3 H (maior)) 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 (maior)) 3,81 (dd, *J*=4,7, 2,1 Hz, 1 H (menor)) 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, 1 H (menor)) 4,54 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H (maior)) 4,65 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H (maior)) 4,66 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H (menor)) 5,05 - 5,18 (m, 2 H) 5,77 - 5,93 (m, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 5 H).

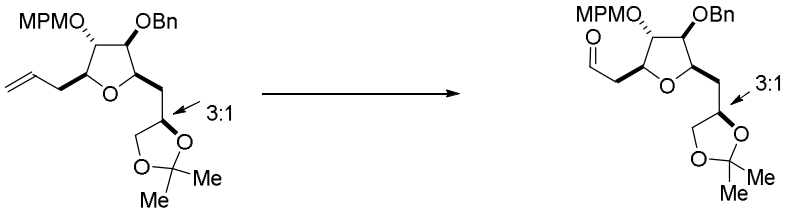
4-(((2R,3S,4S,5S) -5-alil-3- (benzilóxi) -4- ((4-metoxibenzil) óxi) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



[00729] Uma mistura diastereomérica de 3:1 de (2S,3S,4R,5R)-2-alil-4-(benzilóxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tetra-hidrofuran-3-ol e (2S,3S,4R,5R)-2-alil-4-(benzilóxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tetra-hidrofuran-3-ol (219 g, 629 mmol) foi azeotropada com THF anidroso (329 mL). O óleo resultante foi adicionado em um reator com DMF (329 mL). TBAI (46,4 g, 126 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi resfriada para uma temperatura variando de 0 a 5 ^{o}C. Álcool de terc-butila a 1,0 M, derivado de potássio (691 mL, 691 mmol) foi adicionado em tal taxa para manter a temperatura interna abaixo de 10 ^{o}C. Após adição, a reação foi deixada agitar durante 15 minutos. Alfa-cloro-4-metoxitolueno (98 mL, 720 mmol) foi em seguida adicionado em tal taxa para manter a temperatura interna abaixo de 15 ^{o}C. Após adição, a reação foi agitada entre 0-5 ^{o}C. Após completa consumação do material de partida, a reação foi extinta com MeONa (25 %) em solução de MeOH (21,6 mL, 94,3 mmol) diluída em metanol anidroso (288 mL) em uma tal taxa que a temperatura interna se manteve abaixo de 10 ^{o}C. A mistura foi em seguida deixada aquecer para 20-25 ^{o}C e em seguida concentrada em vácuo para remover voláteis. A solução restante foi dividida entre água (1095 mL) e MTBE (1643 mL). A camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (876 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi diluído com MTBE (219 mL), e sólido restante foi filtrado. O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer 295 g do

produto-alvo como um óleo marrom avermelhado. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 3:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 1,31 (s, 3 H (menor)) 1,35 (s, 3 H (maior)) 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 (maior)) 3,74 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H (menor)) 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)

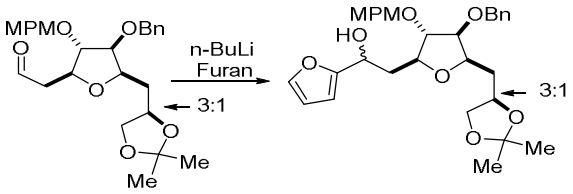
2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benzilóxi)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)acetaldeído



[00730] Uma mistura diastereomérica de 3:1 de 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benziloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)acetaldeído e 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benzilóxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)acetaldeído (100g, 213 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (600 mL) e água (200 mL). 2,6-Lutidina (49,7 mL, 427 mmol) e uma solução de ácido ósmico (2,5 % em peso, 25 mL, 2,458 mmol) em t-BuOH foram adicionados. A mistura resultante foi resfriada para uma temperatura abaixo de 20 ^oC e metaperiodato de sódio (137 g, 640 mmol) foi adicionado. Após ser agitada durante 5 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi tratada com água (1250 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com tolueno (1000 mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com uma solução de sulfito de sódio (40,3 g, 320 mmol) em água (200 mL), ácido clorídrico a 1,0 M em água (500 mL, 500 mmol), $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (200 mL), e 30 % de NaCl aquoso (200 mL). A

camada orgânica foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi filtrado através de uma almofada de sílica-gel (150 mL), que foi enxaguada com n-heptano/acetato de etila (1/1 = 1000 mL). Concentração em vácuo forneceu 102 g do produto-alvo como óleo marrom-escuro. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 3:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 1,31 (s, 1 H (menor)) 1,35 (s, 3 H (maior)) 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 (maior)) 3,77 (dd, *J*=2,7, 0,6 Hz, 1 H (menor)) 3,79 - 3,84 (m, 4 H) 4,00 (dd, *J*=7,8, 6,0 Hz, 1 H (maior)) 4,06 (dd, *J*=8,2, 5,8 Hz, 1 H (menor)) 4,12 (dt, *J*=8,9, 3,8 Hz, 1 H) 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-(benzilóxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)-1-(furan-2-il)etan-1-ol

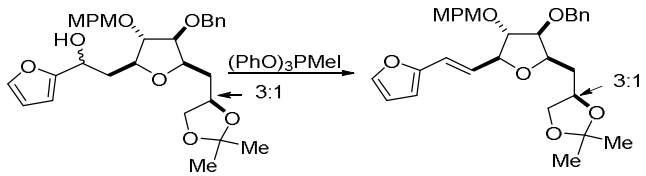


legenda: furano

[00731] Furano (22,40 mL, 308,0 mmol) e THF (800 mL) foram adicionados em um reator e resfriados para 0 ^{o}C. n-BuLi (1,6 M, 110 mL, 276 mmol) foi adicionado ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 15 ^{o}C. Após ser agitada durante 1 h em uma temperatura entre 10 e 20 ^{o}C, a solução resultante foi resfriada para uma temperatura abaixo de -20 ^{o}C. Uma solução de uma mistura diastereomérica de 3:1 de 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benzilóxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)acetaldeído e 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benzilóxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-

il)acetaldeído (102 g, 212 mmol) em THF (300 mL) foi adicionada ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -10 ^{o}C. A mistura de reação resultante foi agitada em uma temperatura entre -5 e -15 ^{o}C durante 1 h. NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (500 mL) e água (200 mL) foram adicionados, e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (400 mL) e concentrada em vácuo. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de sílica-gel (300 mL), enxaguando com n-heptano/acetato de etila (3/2, 1300 mL). Concentração do filtrado forneceu 94 g do produto-alvo como um óleo marrom.

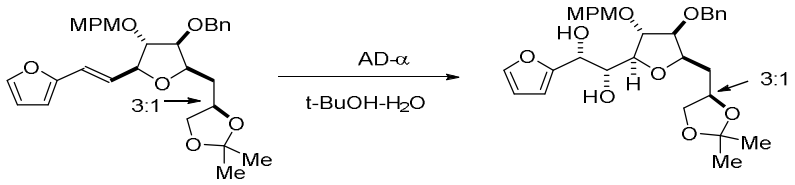
4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(benziloxi)-5-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



[00732] 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(benziloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (94 g) foi dissolvido em dimetilacetamida (893 mL). Iodeto de metiltrifenoxifosfônio (99 g, 218 mmol) foi adicionado ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 25 ^{o}C. A reação resultante foi mantida agitando entre 20-25 ^{o}C no escuro durante 2,5 h. A mistura de reação foi diluída com MTBE (1410 mL) e resfriada abaixo de 10 ^{o}C. Uma solução de KOH (88 g, 1571 mmol) em água (1128 mL) foi adicionada ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 30 ^{o}C. A camada aquosa foi separada e extraída duas vezes com MTBE (940 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas três vezes com 30 % de NaCl aquoso (1128 mL) e concentradas em vácuo. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de sílica-gel (200 mL), que foi em seguida enxaguada

com n-heptano/acetato de etila (2/1, 1500 mL). Concentração do filtrado forneceu 87,9 g do produto-alvo como óleo marrom. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 3:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 1,31 (s, 3 H (menor)) 1,35 (s, 3 H (maior)) 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 (maior)) 3,89 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H (menor)) 4,03 (dd, *J*=7,8, 6,0 Hz, 1 H (menor)) 4,09 (dd, *J*=8,2, 6,1 Hz, 1 H (maior)) 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 (maior)) 4,60 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H (menor)) 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)

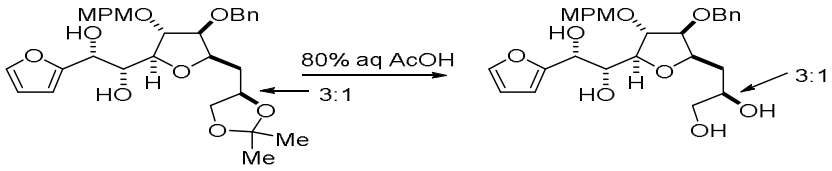
(2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(benziloxi)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)oxi)tetra-hidrofuran-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diol



[00733] A um reator foram adicionados $(DHQ)_2$PHAL (1,267 g, 1,627 mmol), óxido de ósmio de potássio (VI) (0,216 g, 0,651 mmol), carbonato de potássio (67,5 g, 488 mmol), e hidrato de ferricianeto de potássio (III) (161 g, 488 mmol). Água (847 mL) e 2-metilpropan-2-ol (424 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi resfriada abaixo de 7 ^{o}C. Metano sulfonamida (18,57 g, 195 mmol) seguido por uma solução de uma mistura diastereomérica de 3:1 de (R)-4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(benziloxi)-5-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano e (S)-4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(benziloxi)-5-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (84,7 g, 162,693 mmol) em terc-butanol (424 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 3 dias entre 13 - 18 ^{o}C. Sulfito de sódio (103 g, 813 mmol) e água (339 mL) foram adicionados,

e a mistura resultante foi agitada durante 30-60 min ao mesmo tempo em que aquecendo para temperatura ambiente. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila (2100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com KOH aquoso a 2 M (296 mL) e 30 % de NaCl aquoso (424 mL). Concentração em vácuo seguida por purificação por tampão de sílica-gel usando um gradiente de 25 – 66 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceu 71,6 g do produto-alvo como um óleo marrom. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 3:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □ 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 (br. s., 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 (maior)) 4,63 (d, *J*=11,6 Hz, 1 H (menor)) 4,73 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H (maior)) 4,76 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H (menor)) 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).

3-((2R,3S,4R,5S)-3-(benziloxi)-5-((2R)-2-(furan-2-il)-1,2-di-hidroxietil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol

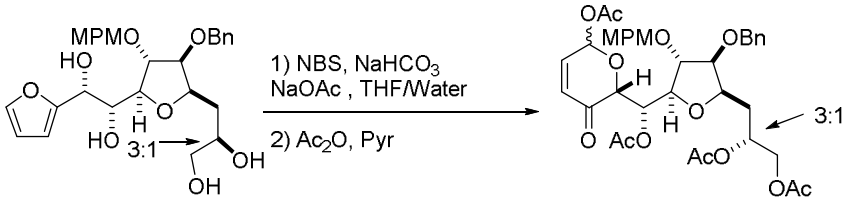


legenda: AcOH aquoso a 80%

[00734] Uma mistura diastereomérica de 3:1 de (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(benziloxi)-5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)oxi)tetra-hidrofuran-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diol e (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(benziloxi)-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3-((4-metoxibenzil)oxi)tetra-hidrofuran-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diol (71,6 g, 129 mmol) foi dissolvida em ácido acético (501 mL). Água (125 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e azeotropada com tolueno (500 mL). O resíduo foi filtrado através de almofada de sílica-gel (200 mL), que foi

em seguida enxaguada com n-heptano/acetato de etila (1/1, 1 L) e acetato de etila (3,5 L). Concentração do filtrado forneceu 69,4 g do produto-alvo como óleo marrom.

Diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetóxi((2R)-6-acetóxi-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila

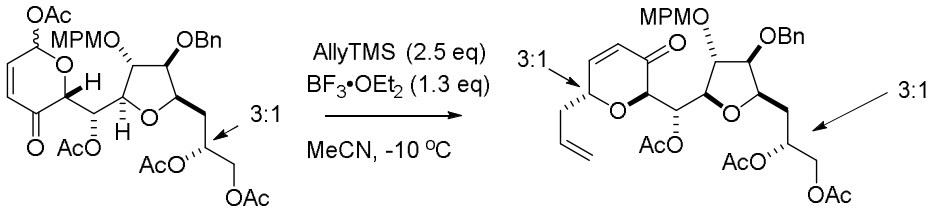


legenda: água

[00735] Uma mistura diastereomérica de 3:1 de (R)-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(benzilóxi)-5-((1R,2R)-2-(furan-2-il)-1,2-di-hidroxietil)-4-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol e (S)-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(benzilóxi)-5-((1R,2R)-2-(furan-2-il)-1,2-di-hidroxietil)-4-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (69,4 g) foi dissolvida em THF (989 mL) e água (247 mL) e resfriada abaixo de 5^{o}C. Bicarbonato de sódio (21,53 g, 256,3 mmol) e acetato de sódio (10,51 g, 128,1 mmol) foram adicionados. NBS (23,94 g, 134,5 mmol) foi adicionado ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 5 ^{o}C. Após ser agitada durante 1 h em uma temperatura entre 0 e 5 ^{o}C, a mistura de reação foi tratada com uma solução de iodeto de potássio (10,63 g, 64,06 mmol) em água (165 mL) e diluída com EtOAc (2000 mL). A camada orgânica foi lavada com uma solução de tiossulfato de sódio (16,21 g, 102,5 mmol) em água (198 mL) seguida por 30 % de NaCl aquoso (132 mL). Os solventes foram removidos em vácuo. O resíduo resultante (71 g) foi dissolvido em diclorometano (613 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. Piridina (198 mL, 2444 mol), anidrido acético (121 mL, 1285 mol) e 4-dimetilaminopiridina (1,57 g, 12,8 mmol) foram adicionados. Após ser agitada durante a noite em uma temperatura entre 0 e 15 ^{o}C, a mistura

de reação foi tratada com NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (545 mL) e água (136 mL). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (341 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com ácido clorídrico aquoso a 0,5 M (409 mL) seguidas por 30 % de NaCl aquoso (477 mL). Concentração seguida por filtração através de uma almofada de sílica-gel (60 mL), que foi em seguida enxaguada com heptano/acetato de etila (1/1, 1500 mL), forneceu 92 g do produto-alvo como um óleo marrom.

Diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-((4-metoxibenzil)óxi)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



[00736] Diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetóxi((2R)-6-acetóxi-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-((4-metoxibenzil) óxi) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (92 g, 129 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (902 mL) e resfriado para -15 °C. Aliltrimetilsilano (51,3mL, 323 mmol) seguido por $BF_3 \cdot OEt_2$ (21,26 mL, 167,7 mmol) foi adicionado ao mesmo tempo em que mantendo temperatura interna abaixo de -10 °C. A solução resultante foi agitada em uma temperatura entre -10 e 0 °C until a reação ser concluída. NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (902 mL) e MTBE (721 mL) foram em seguida adicionados, e a mistura resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (721 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (721 mL) e concentradas em vácuo. O resíduo foi diluído com MTBE (1500 mL) e lavado sequencialmente com HCl a 1 M (250 mL), NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (250 mL), e 30 %

de NaCl aquoso (250 mL). Concentração seguida por filtração através de uma almofada de sílica-gel (100 mL), que foi em seguida enxaguada com n-heptano/acetato de etila (2/3, 1200 mL), forneceu 54,2 g do produto-alvo como um óleo marrom.

Diacetato de 3-((2R,3R,4R,5R)-5-((1S)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila

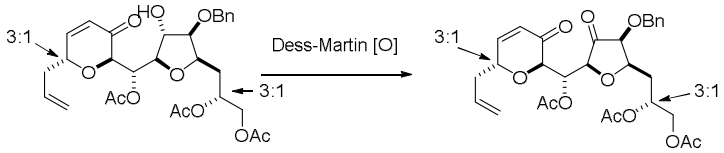
legenda: água

[00737] Diacetato de 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-((4-metoxibenzil) óxi) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (54,2 g) foi dissolvido em diclorometano (542 mL) e tratado com água (136 mL) e DDQ (25,3 g, 111 mmol). Após ser agitada durante 2 h em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (700 mL) e água (700mL). NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (870mL) e tiossulfato de sódio (35,2 g, 223 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (271mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (325 mL) e 30 % de NaCl aquoso (217 mL). Concentração em vácuo e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 60 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 31,2 g do produto-alvo como um óleo marrom.

[00738] 1H RMN (uma mistura de 9:3:3:1 de 4 diastereômeros, 400 MHz, $CDCl_3$) □ 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 (maior)) 5,55 (dd, *J*=5,9, 4,7 Hz, 1 H (menor)) 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 (menor)) 6,95 (dd, *J*=10,6, 2,3 Hz, 1 H (maior)) 7,27 - 7,40 (m, 5 H)

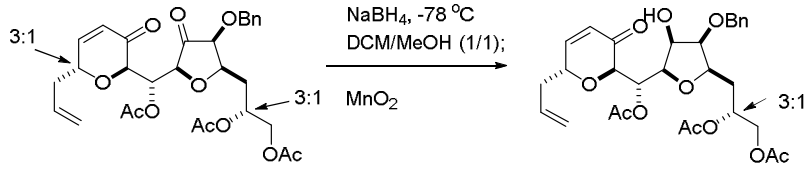
Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-oxotetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



[00739] Ao diacetato de 3-((2R,3R,4R,5R)-5-((1S)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (27,4 g, 48,9 mmol) foi adicionado diclorometano (219 mL) em temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio (12,32 g, 146,6 mmol), periodinano Dess-Martin (30,1 g, 70,872 mmol) e água (0,176 mL, 9,78 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente até todo o material de partida ser consumido. Isto foi em seguida diluído com água (301 mL) e MTBE (301 mL). Bicarbonato de sódio (12,32 g, 146,6 mmol) e tiossulfato de sódio (19,32 g, 122,2 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (219 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (137 mL) e 30 % de NaCl aquoso (137 mL). Concentração em vácuo seguida por azeotropação com tolueno forneceram 33,1 g do produto-alvo como um óleo marrom-escuro.

Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-

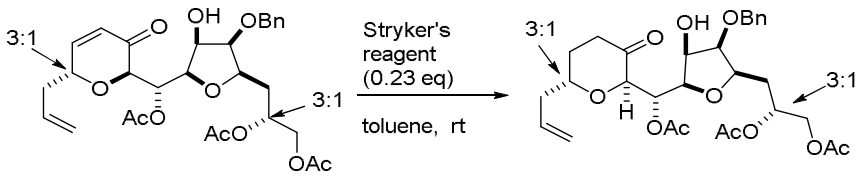
hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-oxotetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila foi dissolvido em diclorometano (406 mL) e MeOH (406 mL) e resfriado para uma temperatura abaixo de -75 ^{o}C. Boroidreto de sódio (2,75 g, 72,3 mmol) foi adicionado porção a porção ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -75^{o}C. Após 1 h, acetona (95 mL, 1290 mmol) foi adicionada ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -75 ^{o}C. NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (216 mL), água (108 mL) e MTBE (325 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com MTBE (271 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (189 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 30,8 g de óleo espesso marrom, que foi dissolvido em diclorometano (271 mL). À solução resultante foi adicionado dióxido de manganês (42,1 g, 484 mmol). A suspensão resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante a noite. 40 g de Celite® foram em seguida adicionados, e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 20 min. Filtração através de uma almofada de Celite®, concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando n-heptano/acetato de etila (1/2) como eluente forneceram 23,8 g do produto-alvo como um sólido espumoso.

Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxotetra-

hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila

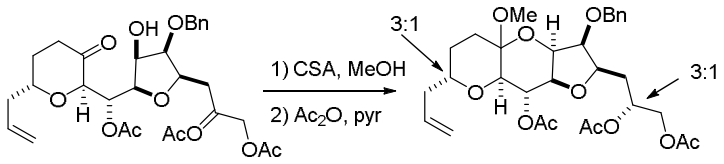


legenda: Reagente de Stryker; tolueno; rt = temperatura ambiente

[00740] Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxo-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (20 g, 35,7 mmol) foi dissolvido em tolueno desoxigenado (460 mL) em temperatura ambiente. A solução resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 h e água desoxigenada (purgada com nitrogênio durante 40 min) (1,22 mL, 67,8 mmol) foi adicionada.

[00741] Hexâmero de hidrido(trifenilfosfina)cobre (I) (16,0 g, 8,16 mmol) foi adicionado em 3 porções. A suspensão vermelha resultante foi agitada durante 4 h. Após conclusão, a reação foi exposta ao ar. Produtos de decomposição contendo cobre precipitaram-se. A suspensão marrom resultante foi filtrada através de uma almofada de celita, que foi em seguida enxaguada com tolueno até nenhum produto ser observado em eluente. Concentração em vácuo seguida por purificação por cromatografia de coluna usando um gradiente de 20 - 66 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 18,07 g do produto-alvo como um óleo marrom.

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

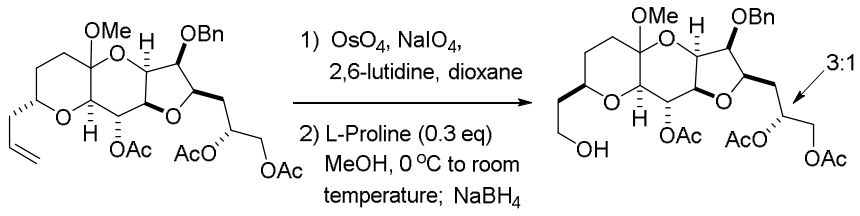


[00742] Diacetato de 3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-acetóxi((2R)-6-alil-3-oxotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-(benzilóxi)-4-oxotetra-hidrofuran-2-

il)propano-1,2-diila (23,4 g, 41,6 mmol) foi dissolvido em metanol (281 mL). Ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]heptan-1-il)metanossulfônico (1,1 g, 5,0 mmol) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada a 60 ^{o}C até todo o material de partida ser consumido. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e tratada com TEA (0,870 mL, 6,24 mmol). Os solventes foram removidos, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (468mL). A solução resultante foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (70,2mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (140 mL) e piridina (46,8 mL) em temperatura ambiente. Anidrido acético (23,59 mL, 249,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,508 g, 4,16 mmol) foram adicionados, e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi tratada com NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (140 mL), água (46,8 mL) e MTBE (281 mL). A camada orgânica foi separada e lavada sequencialmente com ácido clorídrico aquoso a 1 M (94 mL), NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (70,2 mL), e 30 % de NaCl aquoso (70,2mL). Secagem sobre $MgSO_4$, filtração, concentração e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 25 - 40 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 12,3 g do produto-alvo como um óleo marrom pálido.

[00743] ^{1}H RMN (mistura de 9:3:3:1 de 4 diastereômeros, $CDCl_3$) □ 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 (menor 1)) 3,29 (s, 3H(menor 2)) 3,30 (s, 3H (maior)) 3,55 (d, *J*=11,1 Hz, 1 H (maior)) 3,56 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H (menor)) 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 (menor 2)) 4,52 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H (maior)) 4,57 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H (menor 3)) 4,59 (d, *J*=12,3 Hz, 1 H (menor 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 (maior)) 5,72 (dd, *J*=17,1, 10,1 Hz, 1 H (menor)) 7,27 - 7,40 (m, 5 H)

Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-(benzilóxi)-7-(2-hidroxietil)-4a-metoxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila

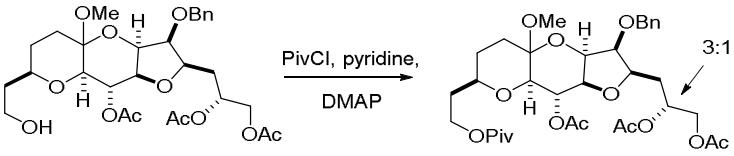


legenda: 2,6-lutidina; Dioxano; L-prolina; 0 ^{o}C até a temperatura ambiente

[00744] Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-7-alil-3-(benzilóxi)-4a-metoxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il) propano-1,2-diila (13,5 g, 23,4 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (176 mL) e água (58,1 mL). 2,6-Lutidina (8,18 mL, 70,2 mmol), 4,0 % de ácido ósmico em água (3,27 mL, 0,515 mmol), e metaperiodato de sódio (25,04 g, 117,1mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente até todo o material de partida ser consumido. Após conclusão, água (203 mL) e tolueno (203 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi separada e extraída com tolueno (135 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com ácido clorídrico a 1 M (67,5 mL, 67,5 mmol), NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (54,0 mL), 10 % de $Na_2S_2O_3$ aquoso (40,5 mL), e 30 % de NaCl aquoso (81 mL). A solução resultante foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo (15,6 g) foi dissolvido em metanol (201 mL) em temperatura ambiente. A solução resultante foi resfriada para uma temperatura abaixo de 10^{o}C, e L-prolina (0,801 g, 6,96 mmol) foi adicionado em uma porção. A solução resultante foi agitada durante a noite ao mesmo tempo em que aquecendo para temperatura ambiente. Após ser agitada durante mais 6 h em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com MTBE (335mL), e $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (201 mL) e água (108 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com MTBE (201

mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (107 mL), secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo (21g) foi dissolvido em metanol (201 mL) e resfriado para 0 ^oC. Boroidreto de sódio (1,14 g, 30,1 mmol) foi adicionado em 5 porções. Uma vez que a reação foi concluída, NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (134 mL) e água (67,1 mL, 3723,506 mmol) foram adicionados. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila (470 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (107 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de sílica-gel (200 mL), que foi em seguida enxaguada com n-heptano/acetato de etila (1/1, 400 mL) e acetato de etila (1200 mL). O filtrado combinado foi concentrado em vácuo para fornecer 10,75 g do produto-alvo.

Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-(benzilóxi)-4a-metóxi-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila



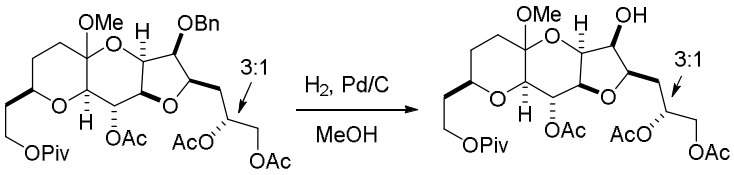
legenda: piridina

[00745] Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-(benzilóxi)-7-(2-hidroxietil)-4a-metoxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila (10,6 g, 18,3 mmol) foi dissolvido em diclorometano (106 mL) a 17-22 ^oC. Piridina (10,60 mL, 131 mmol), cloreto de pivaloíla (6,74 mL, 54,8mmol), e 4-dimetilaminopiridina (0,446 g, 3,65 mmol) foram adicionados. Após 2 h em temperatura ambiente, NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (106 mL), água (31,8 mL), e MTBE (159 mL) foram adicionados. Após 10 min sendo agitadas em temperatura ambiente, as camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (53,0 mL) e 30 % de NaCl aquoso (53,0 mL). Secagem sobre $MgSO_4$,

concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 33 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 12,1 g do produto-alvo como um óleo marrom pálido.

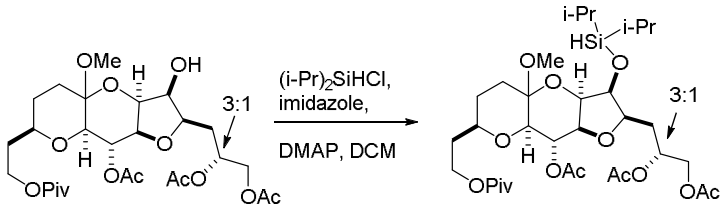
[00746] ^{1}H RMN (isômero maior somente, 400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 1,14 - 1,20 (m, 9 H) 1,43 - 1,88 (m, 6 H) 1,93 - 2,14 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,16 - 2,28 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,76 (s, 1 H) 4,01 - 4,20 (m, 6 H) 4,24 (t, *J*=4,0 Hz, 1 H) 4,36 (dd, *J*=12,0, 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)

Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-hidróxi-4a-metóxi-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila



[00747] Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-(benziloxi)-4a-metóxi-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano [2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila (12,08 g, 18,17 mmol) foi dissolvido em metanol (121 mL) e EtOAc (60,4 mL). Paládio sobre carbono a 10 % (4,8 g) foi adicionado, e a mistura resultante foi tratada com hidrogênio usando um balão de hidrogênio em temperatura ambiente até todo o material de partida ser consumido. A mistura resultante foi purgada com nitrogênio e filtrada através de uma almofada de Celite® (20g), que foi em seguida enxaguada com EtOAc até nenhum produto-alvo restar na almofada. O filtrado foi concentrado em vácuo e azeotropado com tolueno (72,5 mL). O resíduo foi filtrado através de uma almofada de sílica-gel (200 mL), que foi em seguida enxaguada com n-heptano/acetato de etila (50 % a 100 %). Concentração do filtrado combinado forneceu 9,5 g do produto-alvo.

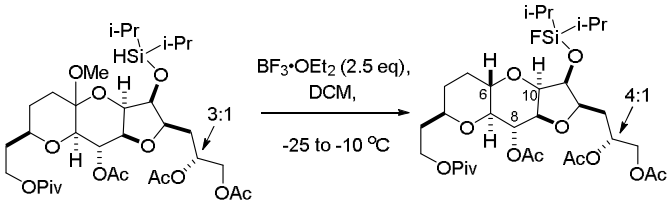
Diacetato de 3- ((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR) -9-acetóxi-3- ((di-isopropilsilil) óxi)-4a-metóxi-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila



legenda: imidazol

[00748] Diacetato de 3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-hidróxi-4a-metóxi-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila (9,5 g, 16,5 mmol) foi dissolvido em diclorometano (95 mL, 1480 mmol) em temperatura ambiente. Imidazol (3,49 g, 51,3 mmol), di-isopropilclorossilano (5,64 mL, 33,1 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (0,202 g, 1,65 mmol) foram adicionados. Após ser agitada durante 2 h em temperatura ambiente, a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (95 mL). A mistura resultante foi extraída com MTBE (143 mL), e a camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (47,5 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 180 g de sílica-gel pré-tratada com n-heptano/EtOAc/TEA (500/50/1 mL) forneceram 9,5 g do produto-alvo como um óleo incolor. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 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, 1 H (menor)) 3,76 (t, *J*=3,8 Hz, 1 H (maior)) 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 (menor)) 5,01 (t, *J*=3,4 Hz, 1 H (maior)) 5,12 - 5,32 (m, 1 H)

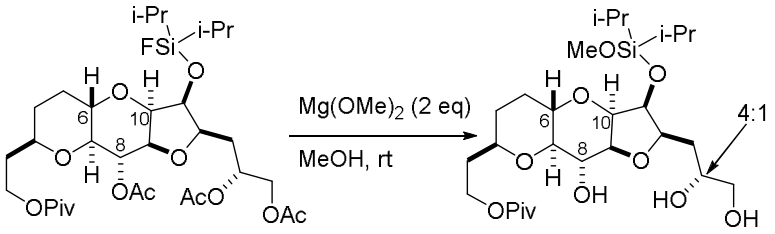
Diacetato de 3-((2R,3S,3aR,7R,8aS,9R,9aR)-9-acetóxi-3-((fluorodi-isopropilsilil)óxi)-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila



[00749] Diacetato de 3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR)-9-acetóxi-3-((di-isopropilsilil)óxi)-4a-metóxi-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila (9,50 g, 13,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (143 mL, 2215 mmol) e resfriado abaixo de -25 ^{o}C. $BF_3 \cdot OEt_2$ (2,55 mL, 20,7 mmol) foi adicionado, e a solução amarela pálida resultante foi agitada durante 5 horas ao mesmo tempo em que aquecendo para -10 ^{o}C. $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (95 mL) e diclorometano (47,5 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (28,5mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (47,5 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Concentração em vácuo e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 100 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 5,24 g do produto-alvo.

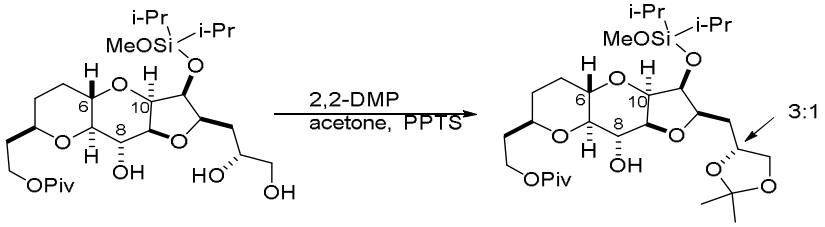
[00750] ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 4:1, 400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1,12 - 1,16 (m, 14 H) 1,18 (s, 9 H) 1,23 - 1,47 (m, 2 H) 1,64 - 1,77 (m, 3 H) 1,78 - 1,88 (m, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 2 H) 2,04 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 2,92 (dd, *J*=10,3, 9,4 Hz, 1 H) 3,29 - 3,40 (m, 1 H) 3,84 - 3,97 (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-di-hidroxipropil)-3-((di-isopropil(metóxi)silil)óxi)-9-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano [2,3-e]piran-7-il)etila



[00751] Diacetato de 3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9R,9aR)-9-acetóxi-3-((fluorodi-isopropilsilil)óxi)-7-(2-(pivaloilóxi)etil)deca-hidrofuro [3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)propano-1,2-diila (297 mg, 0,439 mmol) foi dissolvido em metanol (4,46 mL) em temperatura ambiente. Metóxido de magnésio a 0,5 M em MeOH (1,573 mL, 0,878 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite. Mais solução de metóxido de magnésio (0,5 M, 1,57 mL, 0,878 mmol) foi adicionada, e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 h antes de saciamento por NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (5,0mL). EtOAc (10 mL) e água (2,0 mL) foram adicionados, e a mistura branca resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 20min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (16 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (4,0 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração e concentração em vácuo forneceram 0,211 g do produto-alvo como um sólido espumoso *esbranquiçado*.

Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((di-isopropil (metóxi) silil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila

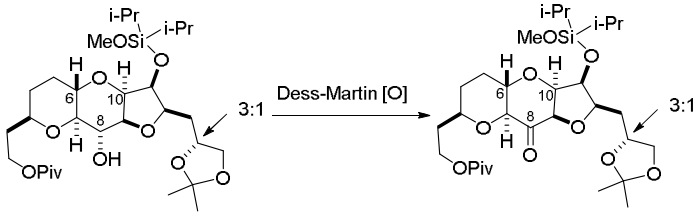


legenda: acetona

[00752] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-2-(2,3-di-hidroxipropil)-3-((di-isopropil(metóxi)silil)óxi)-9-hidroxideca-hidrofuro[3,2-

b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (0,190 g, 0,338 mmol) foi dissolvido em acetona (2,280 mL). 2,2-Dimetoxipropano (0,570 mL, 4,641 mmol) e p-toluenossulfonato e piridínio (0,017 g, 0,068 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (3,80 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (10 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (1,900 mL, 33,299 mmol) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração e concentração forneceram 0,214 g do produto-alvo.

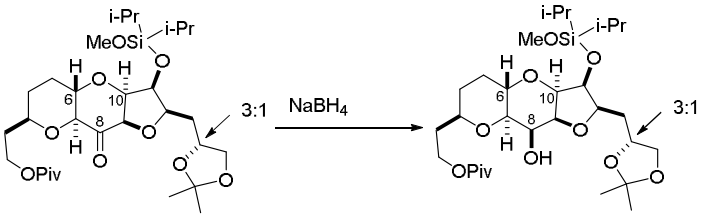
Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9aR)-3-((di-isopropil(metóxi)silil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-oxodeca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila



[00753] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((di-isopropil(metóxi)silil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (0,214 g) foi dissolvido em diclorometano (4,07 mL). Bicarbonato de sódio (0,113 g, 1,349 mmol) e periodinano Dess-Martin (0,286 g, 0,674 mmol) foram adicionados. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura de reação foi diluída com MTBE (10,17 mL, 85,34 mmol) e água (4,07 mL, 225,7 mmol). Um $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (2,033 mL) e tiossulfato de sódio (0,213 g, 1,349 mmol) foram em seguida adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (6,10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (2,033 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração forneceram

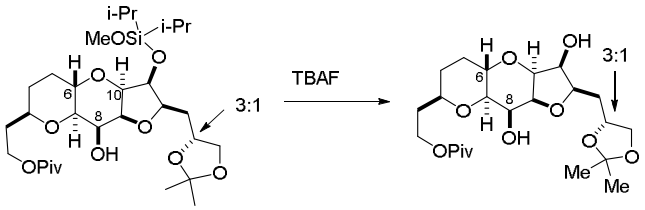
206 mg do produto-alvo.

Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((di-isopropil(metóxi) silil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxideca-hidrofuro [3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila



[00754] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9aR)-3-((di-isopropil (metóxi)silil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-oxodeca-hidrofuro [3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (206 mg) foi dissolvido em metanol (4,04 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. Boroidreto de sódio (0,019 g, 0,504 mmol) foi em seguida adicionado. A reação foi agitada durante 30 min a 0 ^{o}C e extinta com NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (4,0 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (8,0mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 216 mg do produto-alvo.

Pivalato de 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,9-di-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e] piran-7-il)etila



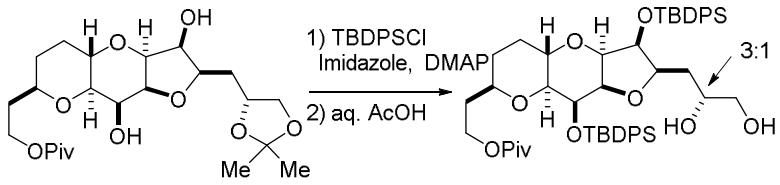
[00755] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((di-isopropil(metóxi)silil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-9-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (216 mg) foi dissolvido em THF (4,0 mL) em temperatura ambiente e resfriado abaixo de 10 ^{o}C. TBAF a 1,0 M em THF (0,500 mL, 0,50 mmol) foi adicionado. Uma vez que todo o material de partida foi consumido,

NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (4,0 mL) foi adicionado, e a mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (10,04 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 33 - 80 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 117 mg do produto-alvo como um sólido branco.

[00756] ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 3:1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 (s, 9 H) 1,35 (s, 3 H (menor)) 1,36 (s, 3 H (maior)) 1,40 (s., 3 H (menor)) 1,41 (s, 3 H (maior)) 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 (maior)) 3,01 (dd, *J*=9,7, 2,1 Hz, 1 H (menor)) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,59 (dd, *J*=8,2, 7,3 Hz, 1 H (maior)) 3,61 (dd, *J*=8,1, 7,2 Hz, 1 H (menor)) 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)

[00757] Um co-cristal do produto desejado e o C3-epímero foram obtidos, e a estrutura foi confirmada por análise de raio X de cristal simples (veja Figura 7).

Pivalato de 2- ((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR) -3,9-bis ((tert-butildifenilsilil) óxi)-2-(2,3-di-hidroxipropil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano [2,3-e]piran-7-il)etila



legenda: imidazol

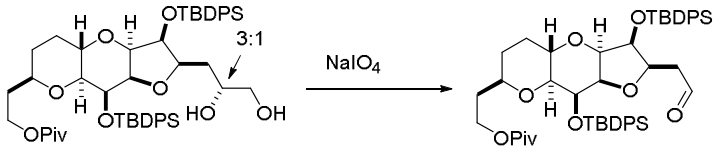
[00758] Pivalato de 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,9-di-hidroxideca-hidrofuro[3,2-b]pirano [2,3-e] piran-7-il)etila (110 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em DMF (2,200mL) em temperatura ambiente. Imidazol (131 mg, 1,92 mmol), terc-butildifenilclorossilano (308 µl, 1,20 mmol), e 4-dimetilaminopiridina

(14,65mg, 0,12 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 45 ^{o}C durante a noite. Mais imidazol (163mg, 2,40 mmol), TBDPS-Cl (308 µl, 1,199 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (29,3 mg, 0,24 mmol) foram adicionados. Após ser agitada em uma temperatura entre 60 e 70 ^{o}C durante 10 h, a mistura de reação foi tratada com MTBE (15 mL) e uma solução de NH4Cl saturada (8 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com MTBE (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (3 mL cada) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel forneceram 0,75 g de pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)deca-hidrofuro [3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila de 10 % em peso de pureza juntamente com éter de monossilila (81 mg) e o material de partida (19 mg). O éter de monossilila (81 mg, 0,116mmol) e o material de partida recuperado (19 mg, 0,041 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1,5 mL) e resfriados para 0 ^{o}C. 2,6-Lutidina (0,068 mL, 0,581 mmol) e trifluorometanossulfonato de terc-butildifenilsilila (0,097 mL, 0,314 mmol) foram adicionados. Após ser agitada durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi tratada com solução de NH_4Cl saturada (5 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (12 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com ácido clorídrico aquoso a 1 M (3 mL), $NaHCO_3$ saturado (2 mL) e 30 % de NaCl aquoso (2 mL). Secagem sobre $MgSO_4$ e concentração em vácuo forneceram 0,215 g de óleo espesso, que foi combinado no produto anteriormente isolado. Ao produto cru combinado foram adicionados ácido acético (8,0 mL) e água (2,0 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 25 - 30 ^{o}C durante a noite. Mais ácido acético (5 mL) e água (1 mL) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada em uma temperatura entre 35 e 40 ^{o}C durante 4 h. Concentração em vácuo seguida por purificação por cromatografia de

coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 60 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 0,171 g do produto-alvo como um óleo película.

[00759] ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 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 (maior)) 2,75 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H (menor)) 3,00 (dd, *J*=9,7, 4,1 Hz, 1 H (maior)) 3,15 (dd, *J*=10,3, 4,7 Hz, 1 H (menor)) 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 (maior)) 4,33 (dd, *J*=6,6, 4,2 Hz, 1 H (menor)) 7,28 - 7,45 (m, 12 H) 7,62 - 7,79 (m, 8 H)

Pivalato de 2- ((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR) -3,9-bis ((terc-butildifenilsilil) óxi) -2-(2-oxoetil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e] piran-7-il)etila



[00760] Ao pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2,3-di-hidroxipropil)deca-hidrofuro[3,2-b] pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (143 mg, 0,16 mmol) foram adicionados THF (2,9 mL) e água (1,4 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi resfriada para 0 ^{o}C e tratada com periodato de sódio (180mg, 0,842 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente durante 2 h, a mistura de reação foi diluída com MTBE (12 mL). A mistura foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (3,0 mL) e 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 136 mg do produto-alvo.

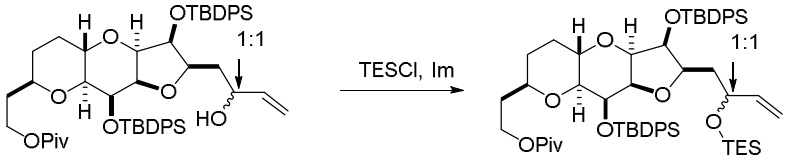
Pivalato de 2- ((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR) -3,9-bis ((terc-butildifenilsilil) óxi) -2-(2-hidroxibut-3-en-1-il) deca-hidrofuro[3,2-b]

pirano [2,3-e]piran-7-il)etila

legenda: Grignard de vinila

[00761] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-oxoetil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (136 mg) foi dissolvido em THF (2,72 mL, 33,2 mmol) e resfriado para -30 ^{o}C. Brometo de magnésio de vinila (1,0 M em THF, 0,394 mL, 0,394 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada em uma temperatura entre -30 e -35 ^{o}C durante 20 min. NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (4,0 mL) foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. A mistura foi extraída com MTBE (10 mL), e a camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração e concentração do filtrado forneceram 129 mg do produto-alvo como um sólido espumosa branco.

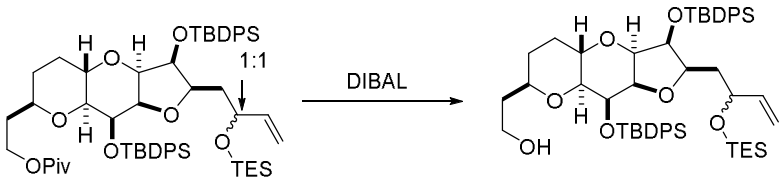
Pivalato de 2- ((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR) -3,9-bis ((terc-butildifenilsilil) óxi) -2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro [3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila



[00762] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-hidroxibut-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (129 mg) foi dissolvido em diclorometano (3,0 mL) em temperatura ambiente. Imidazol (39,4 mg, 0,579 mmol), clorotrietilsilano (0,049 mL, 0,289 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (0,884 mg, 7,24 µmol) foram adicionados. Após ser agitada em temperatura ambiente durante 2 h, a reação foi extinta com NH_4Cl

aquoso saturado (27 % em peso, 5,0 mL). A mistura resultante foi extraída com MTBE (15 mL). A camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (3,0 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 0,155 g do produto desejado como um óleo.

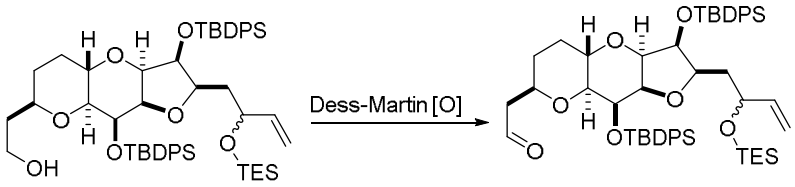
2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etanol



[00763] Pivalato de 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)etila (155 mg, 0,145 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,91 mL) e resfriado para -78 ^oC. DIBAL em tolueno (1,0 M, 0,724 mL, 0,724 mmol) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada durante 1 h. Metanol (0,1 mL, 2,5 mmol) e uma solução de sal de Rochelle (613 mg, 2,173 mmol) em água (2,9 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2,91 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (1,457 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 107 mg do produto-alvo como uma espuma branca. ^1H RMN (mistura diastereomérica de 1:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □ 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)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetaldeído



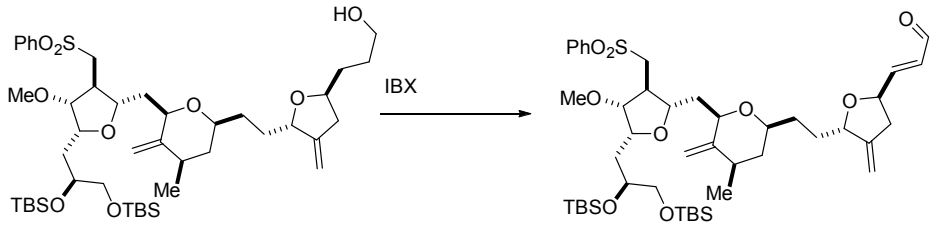
[00764] 2- ((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR) -3,9- bis ((terc-butildifenilsilil) óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b] pirano [2,3-e]piran-7-il)etanol (80 mg, 0,087 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1,60 mL, 24,9 mmol) em temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio (36,5 mg, 0,434 mmol) e periodinano Dess-Martin (110 mg, 0,26 mmol) foram adicionados. Após ser agitada durante 3 h, a mistura de reação foi tratada com MTBE (10 mL), $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (2,0 mL), água (1,0 mL), e tiossulfato de sódio (137 mg, 0,868 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração, e filtração através de tampão de sílica-gel com n-Heptano/EtOAc (2/1, 20 mL) forneceram 76 mg do produto-alvo como uma película incolor.

[00765] ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 1:1, 400 MHz, $CDCl_3$) □ 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 (br. s., 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)

Exemplo 2: Preparação do Substrato para Macrociclização de C,15-C,16

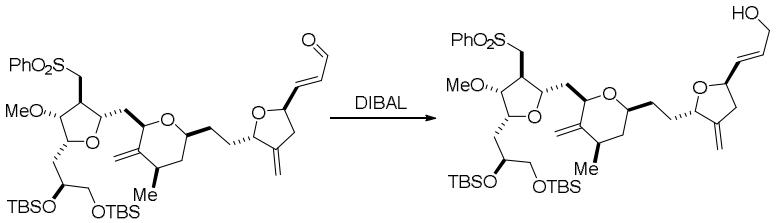
(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)acrilaldeído



[00766] A uma solução agitada de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ol (2,5g, 2,9 mmol) em DMSO/Tolueno (20/40 mL) foram adicionados IBX (4,11g, 14,7 mmol), ácido benzoico (1,79 g, 14,7 mmol), e bicarbonato de sódio (0,42 g, 5,0 mmol) em temperatura ambiente. Após desgaseificar, a mistura de reação foi agitada durante 6 h a 75 ℃ (frasco de reação foi envolto com papel alumínio para proteger da luz). Mais IBX (2 g após 5 h, 3 g após 10 h) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante mais 6 h a 77 ℃. 150 mL de MTBE foram adicionados, e a mistura resultante foi lavada duas vezes com solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel para

fornecer 1,5 g do produto-alvo. ^{1}H RMN (400 MHz,$CDCl_3$) 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 (br s, 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)

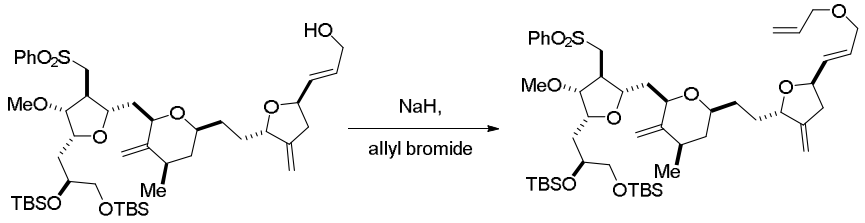
(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)prop-2-en-1-ol



[00767] (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il) etil) -4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)acrilaldeído (3,4 g) foi dissolvido em THF (70 mL) e resfriado para -70 ^{o}C. DIBAL em tolueno (1,0 M, 5,42 mL) foi adicionado nesta temperatura, e a solução resultante foi lentamente aquecida para -50 ℃ durante um período de 2 h. Neste momento, a reação foi extinta com metanol, seguida pela adição de cloreto de amônio aquoso e MTBE. A mistura resultante foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. Preparação extrativa desta mistura forneceu um produto cru, que foi purificado por cromatografia de sílica-gel rápida com hexanos/acetato de etila (3:1 a 1:1) como

eluente para fornecer 2,4 g do produto desejado como um óleo. ^{1}H 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 (br s, 1 H) 4,71 (br s, 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).

(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(allilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano



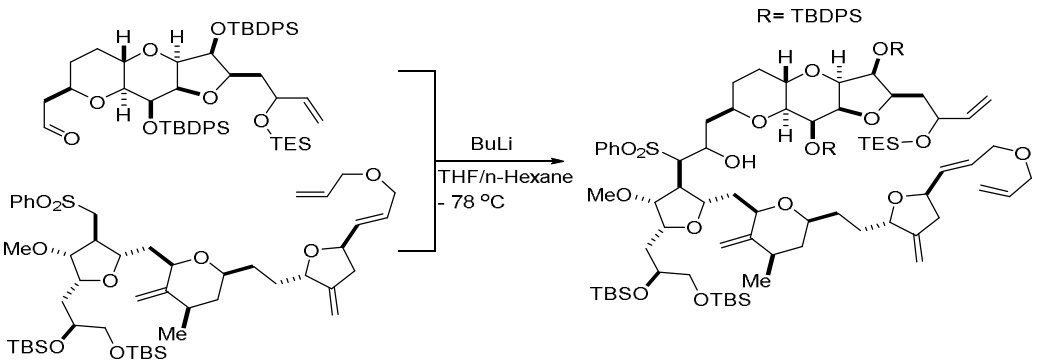
legenda: Brometo de alila

[00768] A uma solução de (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)prop-2-en-1-ol (0,42 g, 0,50 mmol) em THF seco (5 mL) a 5 ℃ foi a dicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 30 mg, 0,74 mmol)), e a suspensão resultante foi envelhecida em temperatura ambiente durante 20 min. Brometo de alila (0,060 mL, 0,69 mmol) e TBAI (0,018 mg, 0,049 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 16 h em temperatura ambiente. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl

aquoso saturado. Extração com acetato de etila, concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel forneceram 0,28 g do produto-alvo como um óleo.

[00769] ^{1}H 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 (q, *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-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol

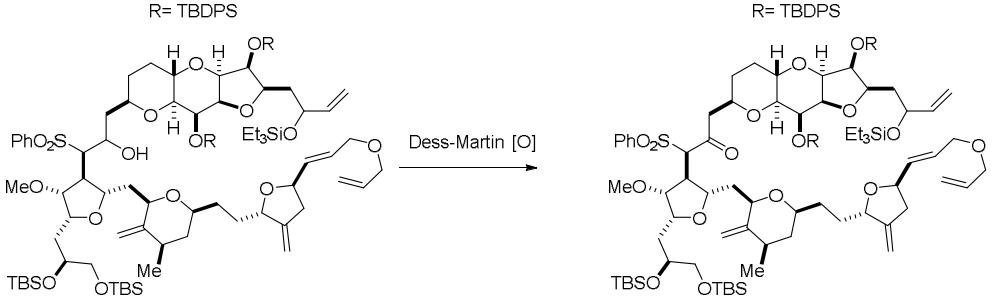


legenda: THF/n-hexano

[00770] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-

butildifenilsilil) óxi) -2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b] pirano [2,3-e]piran-7-il)acetaldeído (76 mg, 0,083 mmol) foi dissolvido em THF (0,760 mL, 9,275 mmol) e resfriado para 0 °C. n-Butil lítio (1,6 M, 0,108 mL, 0,174 mmol) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min e em seguida resfriada para -78 °C. Uma solução 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-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano (147 mg, 0,165 mmol) em n-hexano (1,52 mL) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h. NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (3,0 mL), água (1,0 mL), e MTBE (8,0 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada, lavada com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL), e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 152 mg do produto-alvo.

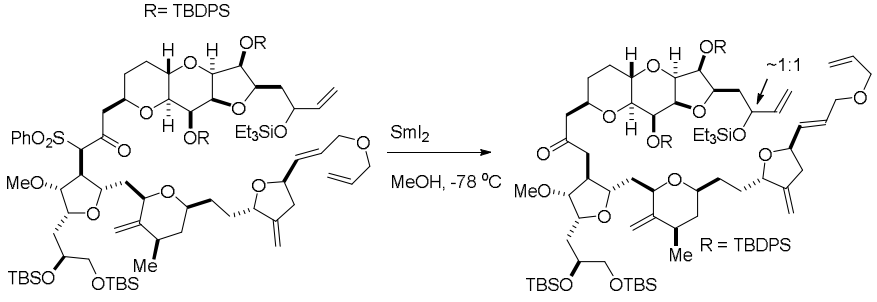
(1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(allilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ona



[00771] (1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-

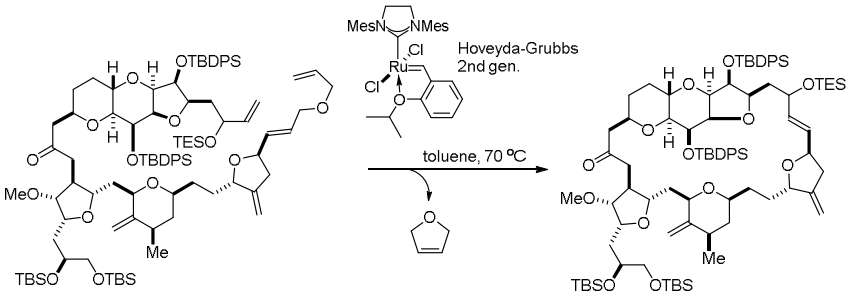
3-(allilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol (152 mg, 0,084 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3,04 mL) em temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio (35,3 mg, 0,42 mmol) e periodinano Dess-Martin (89 mg, 0,21 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. MTBE (7,600 mL), água (1,52 mL), $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (3,04 mL), e tiossulfato de sódio (133 mg, 0,84 mmol) foram adicionados. Após agitar em temperatura ambiente durante 1 h, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (3,0 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 12 a 25 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 77 mg do produto-alvo.

1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona



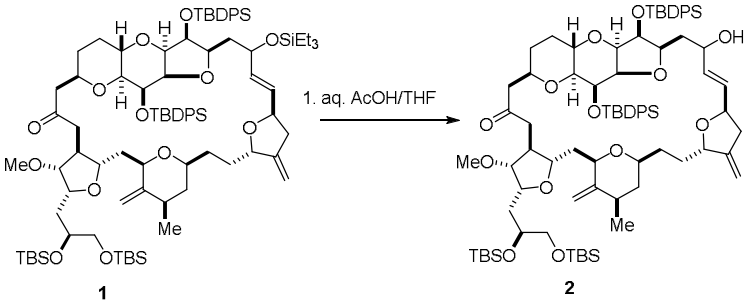
[00772] (1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ona (77 mg) foi dissolvido em THF (1,2 mL) e MeOH (0,77 mL). A solução resultante foi resfriada para -78 ^{o}C e tratada com diiodeto de samário a 0,1 M (1,28 mL, 0,128 mmol) durante 1 h. A reação foi extinta com uma mistura de sal de Rochelle (385 mg, 1,36 mmol), carbonato de potássio (385 mg, 2,79 mmol), e água (3,85 mL). MTBE (5,0 mL) foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (5,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 25 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 46 mg do produto-alvo. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 1:1, 400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm -0,01 - 0,13 (m, 12 H) 0,46 - 0,65 (m, 6 H) 0,84 - 0,99 (m, 27 H) 1,02 - 1,16 (m, 21 H) 1,22 - 1,36 (m, 1 H) 1,45 - 1,82 (m, 10 H) 1,87 - 2,29 (m, 9 H) 2,32 - 2,45 (m, 2 H) 2,65 - 2,77 (m, 1 H) 2,98 (dd, *J*=9,5, 3,1 Hz, 0,5 H) 3,04 (dd, *J*=9,7, 5,3 Hz,0,5 H) 3,20 (t, *J*=4,0 Hz, 1 H) 3,30 (s, 1,5H) 3,34 (m, 1,5 H) 3,39 - 3,90 (m, 12 H) 3,92 - 4,03 (m, 4 H) 4,06 - 4,24 (m, 3 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 4,39 - 4,51 (m, 2 H) 4,73 - 4,86 (m, 3 H) 4,91 - 5,06 (m, 3 H) 5,16 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 5,22 - 5,30 (m, 1 H) 5,58 - 5,82 (m, 3 H) 5,84 - 5,97 (m, 1 H) 7,26 - 7,43 (m, 12 H) 7,62 - 7,80 (m, 8 H)

[00773] *Exemplo 3: Preparação de um composto de fórmula (ID) através de macrociclização de C,15-C,16*



legenda: Hoveyda-Grubbs de 2a. geração; tolueno.

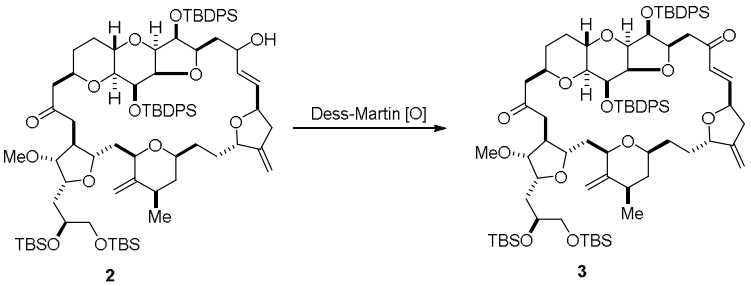
[00774] 1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona (32 mg, 0,019 mmol) foi dissolvido em tolueno (7,0 mL). Catalisador Hoveyda-Grubbs de 2ª geração (1,448 mg, 2,304 µmol) foi adicionado, e a solução resultante foi aquecida para 70 °C. Após ser agitada a 70 °C durante a noite, a mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada em vácuo. Cromatografia de coluna de sílica-gel do resíduo usando um gradiente de 10 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceu 9,3 mg do produto-alvo. MS *m/z* 1591,1 $[M+Na]^+$. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica de 1,5:1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,01 - 0,10 (m, 12 H) 0,58 (td, *J*=7,8, 5,7 Hz, 6 H) 0,81 - 0,97 (m, 30 H) 1,00 - 1,12 (m, 18 H) 1,17 - 2,80 (m, 24 H) 2,88 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H (maior)) 2,97 (t, *J*=9,4 Hz, 1 H (menor)) 3,29 - 3,35 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H (maior)) 3,42 (s, 3 H (menor)) 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 (br. s., 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 (menor)) 5,81 (ddd, *J*=15,4, 7,6, 1,3 Hz, 1 H (maior)) 6,32 (dd, *J*=15,2, 3,5 Hz, 1 H (maior)) 6,59 (dd, *J*=15,4, 8,9 Hz, 1 H (menor)) 7,28 - 7,45 (m, 12 H) 7,52 - 7,78 (m, 8 H)



1 2

legenda: 1. AcOH aq. / THF

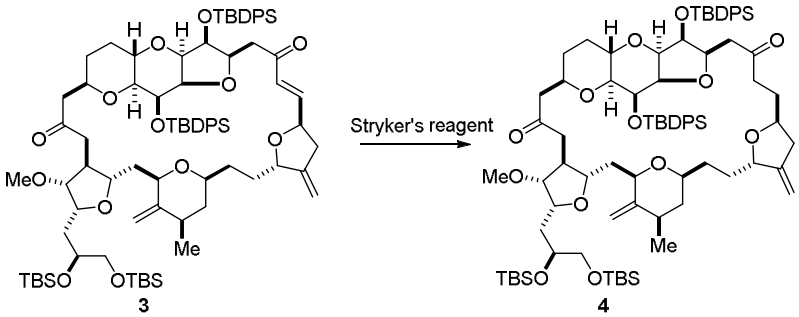
[00775] Composto **1** (4,6 mg, 2,9 µmol) foi dissolvido em THF (1,1mL) em temperatura ambiente. À solução foram adicionados ácido acético (0,5 mL) e água (0,3 mL). Após ser agitada durante 3 h em temperatura ambiente, a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 10 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente para fornecer 4,0 mg de composto **2**. ^{1}H RMN (isômero maior, 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 (br. s., 1 H) 4,90 (s, 1 H) 4,99 (br. s., 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)



2 3

[00776] Composto **2** (4,0 mg, 2,751 µmol) foi dissolvido em diclorometano (1,0 mL) em temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio (1,4mg, 0,017 mmol) e periodinano Dess-Martin (3,5 mg, 8,3 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em

temperatura ambiente durante a noite. MTBE (3,0 mL), água (1,0 mL), $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (1,0 mL), e tiossulfato de sódio (2,174 mg, 0,014 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A camada orgânica foi separada, lavada com 30 % de NaCl aquoso (0,5 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceu 3,3 mg de composto **3**.

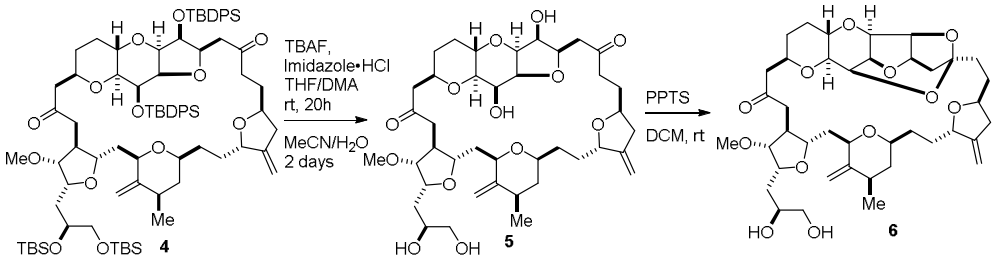


legenda: reagente de Stryker

[00777] Composto **3** (3,3 mg, 2,3 µmol) foi dissolvido em tolueno desoxigenado (0,5 mL) em temperatura ambiente. Água desoxigenada (purgada com nitrogênio durante 40 min) (2 µL, 0,11 mmol) seguida por reagente de Stryker (4,5 mg, 2,3 µmol) foi adicionada. Após 1 h, reagente de Stryker adicional (~2 mg) foi adicionado. Após ser agitada durante mais 1 h, a mistura de reação foi tratada com ar. Um precipitado formou-se. Concentração seguida por purificação por cromatografia de coluna usando um gradiente de 10 - 20 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 2,5 mg de composto **4**.

[00778] ^{1}H 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)

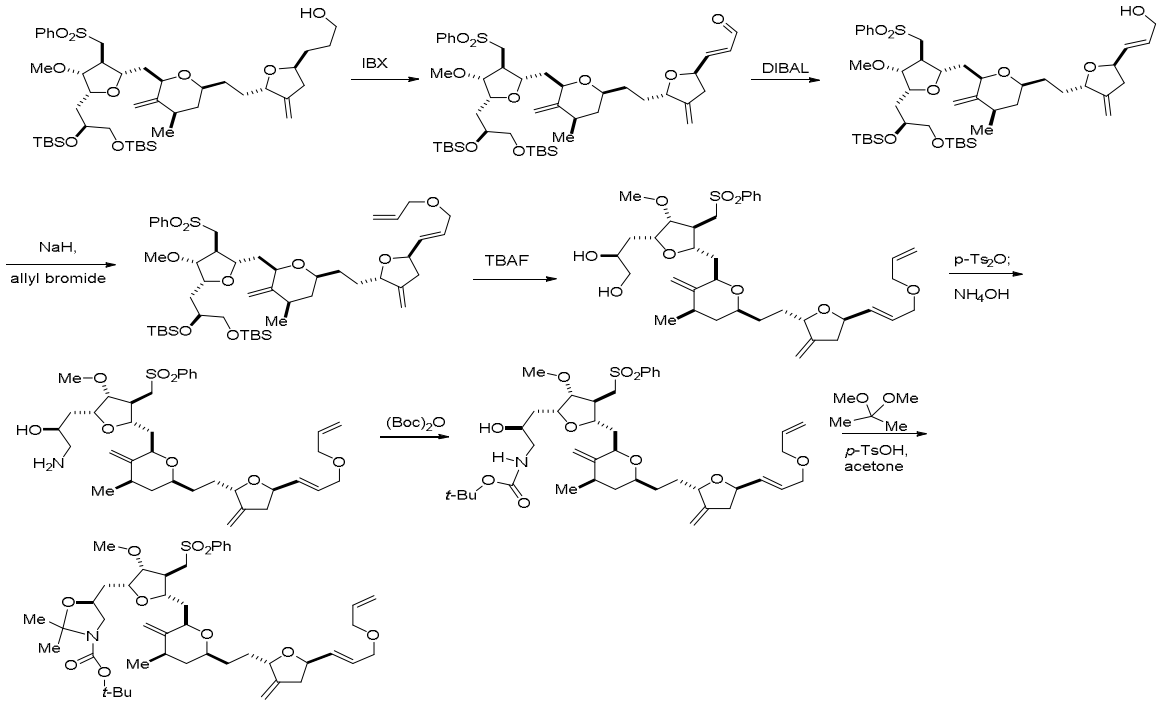


legenda: Imidazol-HCl; rt = temperatura ambiente; 20 horas; 2 dias; DCM, temperatura ambiente

[00779] Ao composto **4** (2,5 mg, 1,719 µmol) em um frasconete foram adicionados THF (230 µl) e *N,N*-dimetilacetamida (88 µl) em temperatura ambiente. Uma mistura de TBAF (34 µl, 0,034 mmol) e cloridrato de imidazol (1,8 mg, 0,017 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada durante 20 h em temperatura ambiente. Uma mistura de acetonitrila (60 µL) e água (20 µL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. 30 % de NaCl aquoso (0,13 mL) e tolueno (0,7 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com uma mistura de THF (1,4 mL) e tolueno (1,4 mL). A camada orgânica combinada foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (0,2 mL) em temperatura ambiente, e PPTS (0,80 mg, 3,2 µmol) foi adicionado. Após 1 h e após 4 h, PPTS adicional (0,4 mg e 3 mg, respectivamente) foi adicionado. Uma vez que todo o material de partida foi consumido, a mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando heptano/acetato de etila (1/1), acetato de etila, e MTBE/MeCN (1/1) como eluente para fornecer 1,6 mg de composto **6**. A estrutura foi confirmada por comparação do espectro de ^{1}H RMN com o espectro reportado.

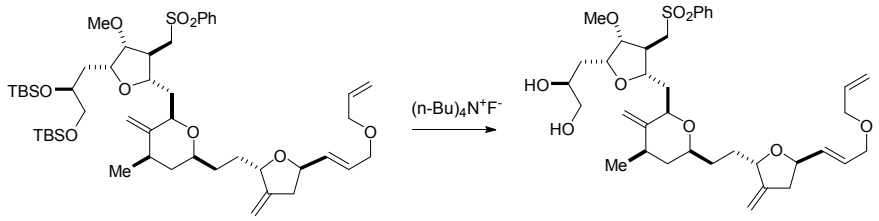
[00780] ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,01 - 1,10 (m, 2 H) 1,14 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 1,30 - 1,64 (m, 7 H) 1,70 - 2,54 (m, 17 H) 2,67 -

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 (br. s., 1 H) 4,92 (s, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 5,17 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H)



legenda: brometo de alila; acetona;

(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol

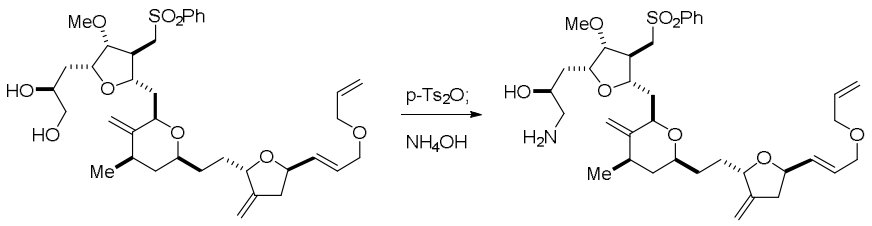


[00781] A uma solução agitada de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(allilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-

octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano (3,8 g, 4,27 mmol) em THF (50 mL) a 5 ℃ foi adicionada solução de THF a 1 M de TBAF (12,8 mL, 12,8 mmol). A reação foi aquecida para temperatura ambiente. Após envelhecer durante 16 h nesta temperatura, a reação foi extinta por adição de cloreto de amônio aquoso (10 mL). Após diluição com acetato de etila (30 mL), as fases foram separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), e as camadas orgânicas foram combinadas. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$. Remoção do solvente sob pressão reduzida e cromatografia de sílica-gel rápida do resíduo com heptanos-acetato de etila (2:1 a 1:2) como eluente forneceram 2,3 g (81 %) de produto desejado como um óleo.

[00782] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br s, 1 H), 4,78 (br s, 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).

(S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)-3-aminopropan-2-ol

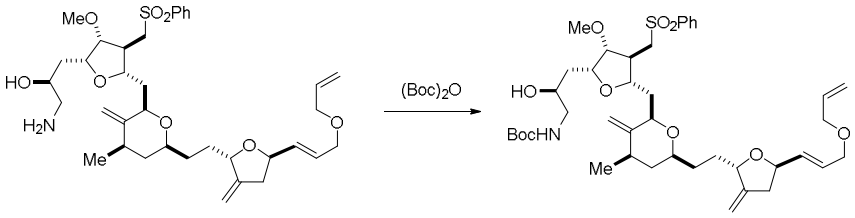


[00783] A uma solução agitada de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-

metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metileno-tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (1,05 g, 1,59 mmol) em cloreto de metileno (30 mL) foram adicionados 2,4,6-colidina (0,84 mL, 6,35 mmol) e piridina (7 µl, 0,08 mmol). A mistura resultante foi resfriada para -10 °C, e Ts_2O (1,1 g, 1,75 mmol) foi adicionado em duas porções. A reação foi agitada durante 3 h em uma temperatura entre -10 e -5 °C e a 0 °C durante 2 h. A reação em seguida foi aquecida para temperatura ambiente, e isopropanol (75 mL) e hidróxido de amônio (85 mL) foram adicionados. Após envelhecer 16 h em temperatura ambiente, mais hidróxido de amônio (20 ml) foi adicionado, e agitação foi continuada durante 6 h em uma temperatura entre 26 e 30 °C. Após remoção de solventes orgânicos sob pressão reduzida, o resíduo foi extraído com cloreto de metileno (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre $MgSO_4$. Remoção do solvente e cromatografia de sílica-gel do resíduo com hexanos/acetato de etila (2:1 para acetato de etila puro) como eluente forneceram o produto desejado como uma espuma. Visto que o produto foi contaminado com pequena quantidade de 2,4,6-colidina, ele foi também purificado por precipitação de produto de ciclo-hexano ou n-heptano (740 mg, 70,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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-(aliióxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-

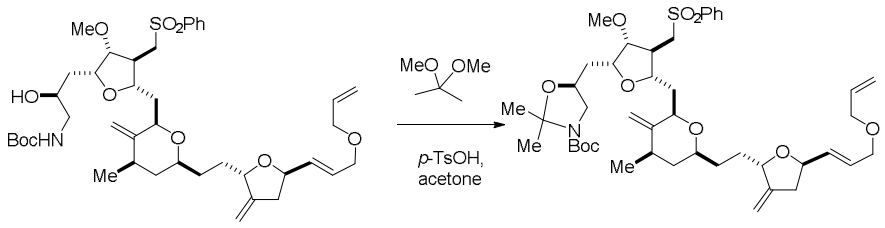
hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)-2-hidroxipropil)carbamato de terc-butila



[00784] A uma solução agitada de (S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metileno-tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)-3-aminopropan-2-ol (0,7g, 1,06 mmol) e trietilamina (0,22 mL, 1,6 mmol) em cloreto de metileno (20 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (290 mg, 1,34 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi envelhecida durante 14 h em temperatura ambiente sob nitrogênio com uma ventilação durante liberação de CO_2. Após extiguir com cloreto de amônio saturado aquoso (15 ml), as fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno (15 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas até a secura. O produto cru resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando hexanos-acetato de etila (3:1 a 1:1) para fornecer o produto como um óleo (0,6 g, 74 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 - 1,25 (m, 7 H) 1,30 – 1,42 (m, 2 H) 1,37 (br s, 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 (br s, 1 H) 4,77 (br s, 1 H) 4,85 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 4,93 (br s, 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-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (S)-terc-butila

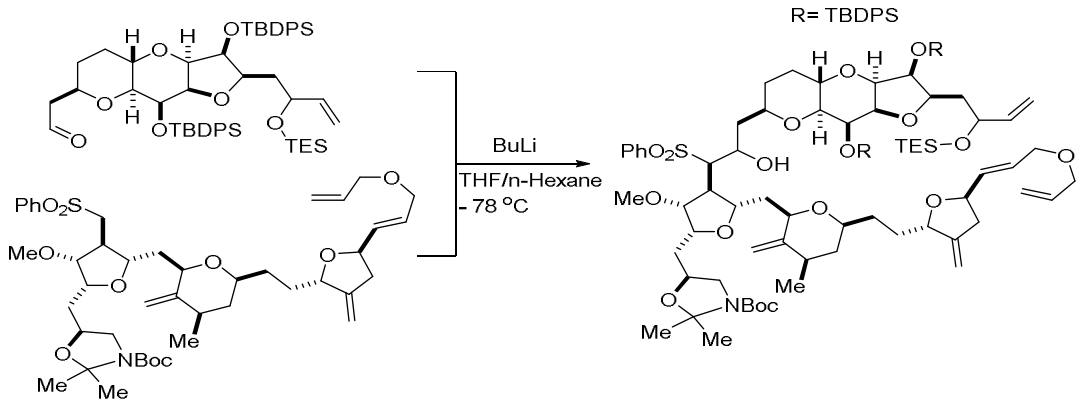


legenda: acetona

[00785] A uma solução 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-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metileno-tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)-2-hidroxipropil)carbamato de terc-butila (0,50 g, 0,66 mmol) em acetona (10 mL) foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (1,0 mL, 8,16 mmol) e monoidrato de ácido P-toluenossulfônico (15 mg, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h em temperatura ambiente. Após adicionar bicarbonato de sódio (200 mg), a reação foi agitada durante mais 10 min. Após diluição com acetato de etila (40 mL) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (20 mL), a mistura resultante foi separada por fase. A camada orgânica foi novamente extraída com acetato de etila (25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas até a secura. O produto cru resultante foi também purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 4:1 a 2:1 de heptanos/acetato de etila como eluente para fornecer 400 mg do produto desejado como um óleo (76 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 – 1,29 (m, 4 H) 1,3 – 1,5 (m, 4 H), 1,40 (br s 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 (br s, 1 H) 4,78 (br s, 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-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS, 7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil) óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-hidróxi-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

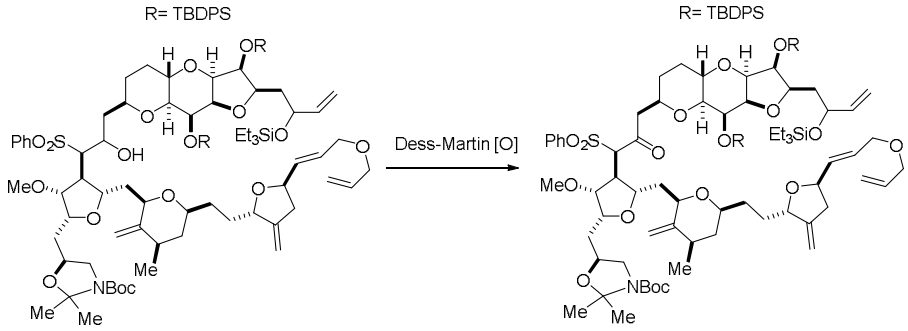


legenda: THF / n-hexano

[00786] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetaldeído (100 mg, 0,109 mmol) foi dissolvido em THF (1,0 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. n-Butil lítio (1,6 M, 0,109 mL, 0,174 mmol) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada a 0 ^{o}C durante 30 min e em seguida resfriada para -78 ^{o}C. Uma solução de 1-((S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-

piran-2-il)metil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,128 g, 0,163 mmol) em n-heptano (2,0 mL), e a mistura de reação foi agitada a -78 ^{o}C durante 1 h. NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (4,0 mL), água (1,3 mL), e MTBE (10,5 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada, lavada com 30 % de NaCl aquoso (2,6 mL), e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 66 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 142 mg do produto-alvo.

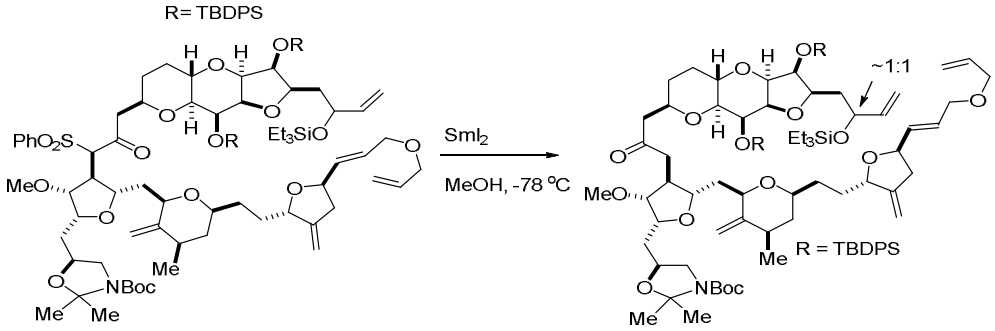
5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (5S)-terc-butila



[00787] 5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-hidróxi-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (5S)-terc-butila (0,142 g, ,083 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5,0 mL) em temperatura ambiente.

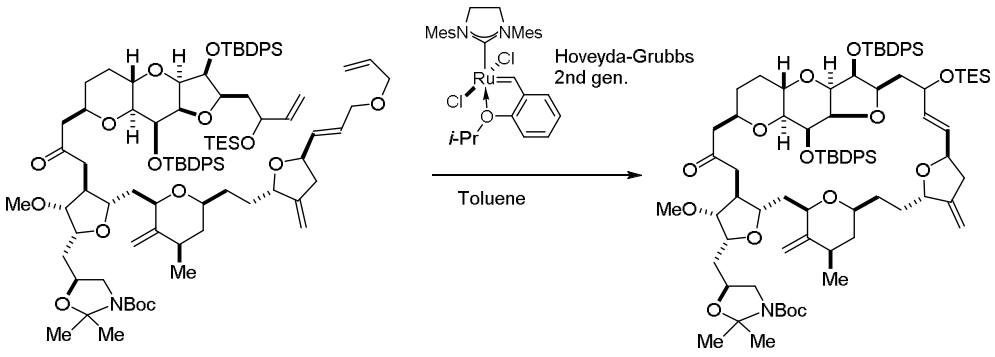
Bicarbonato de sódio (35 mg, 0,41 mmol) e periodinano Dess-Martin (105 mg, 0,248 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. MTBE (14,2 mL), água (7,1 mL), e tiossulfato de sódio (131 mg, 0,83 mmol) foram adicionados. Após agitar em temperatura ambiente durante 1 h, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (2,84 mL), 30 % de NaCl aquoso (2,8 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração, e filtração através de tampão de sílica-gel, que foi em seguida enxaguado com 33 % de acetato de etila em n-heptano, forneceram 120 mg do produto-alvo como uma película incolor.

5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxopropil)-3-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (5S)-terc-butila



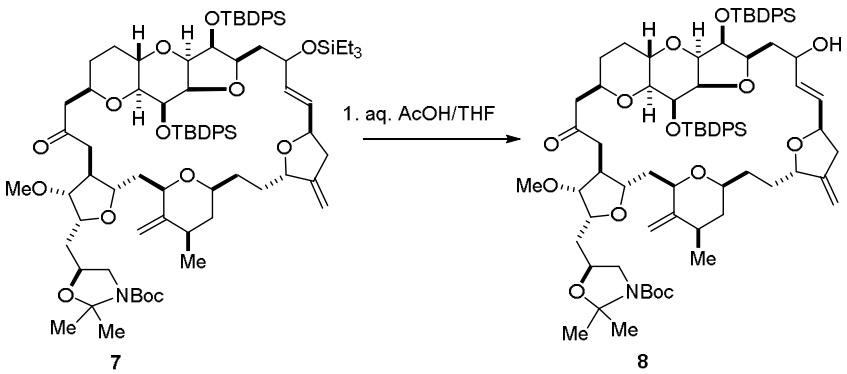
[00788] 5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(alilóxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)óxi)-2-(2-((trietilsilil)óxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)propil)-3-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (5S)-terc-butila (0,120 g, 0,07 mmol) foi dissolvido em THF (1,9 mL) e MeOH (1,2 mL). A solução

resultante foi resfriada para -78 °C e tratada com diiodeto de samário a 0,1 M (2,1 mL, 0,21 mmol) durante 30 min. Mais diiodeto de samário a 0,1 M (2,1 mL, 0,21 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada durante 30 min a -78 °C. A reação foi extinta com solução de sal de Rochelle saturada (8 mL). Água (4 mL) e MTBE (7,2 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (7,2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (2,4 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 74 mg do produto-alvo como uma espuma branca. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica 1:1, 400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br. s., 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 (br. s., 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 (br. s., 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 (br. s., 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)



legenda: Hoveyda-Grubbs de 2a. geração; tolueno

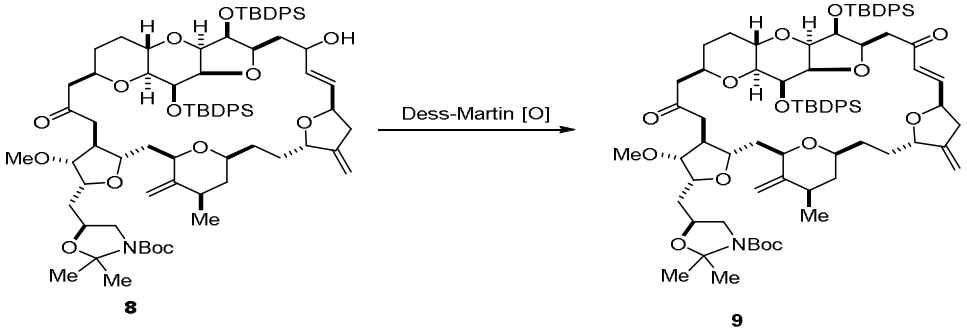
[00789] A uma solução de catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (11,8 mg, 0,019 mmol) em tolueno (50 mL) a 70 °C foi adicionada uma solução de 5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(aliloxi)prop-1-en-1-il)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-bis((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)-2-oxopropil)-3-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (5S)-terc-butila (74 mg, 0,047 mmol) em tolueno (10 mL) durante 4 h. Após agitar a 80 °C durante 10 h, a mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada em vácuo. Cromatografia de coluna de sílica-gel do resíduo usando um gradiente de 10 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceu 35 mg do produto-alvo. ^{1}H RMN (mistura diastereomérica 1,4;1, 400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br. s., 9 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,28 - 3,91 (m, 12 H) 3,35 (s, 3 H (maior)) 3,40 (s, 3 H (menor)) 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 (br. s., 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 (menor)) 5,81 (ddd, *J*=15,4, 7,8, 1,4 Hz, 1 H (maior)) 6,33 (d, *J*=15,6 Hz, 1 H (maior)) 6,58 (dd, *J*=15,4, 9,2 Hz, 1 H (menor)) 7,27 - 7,45 (m, 12 H) 7,58 - 7,79 (m, 8 H)



7 8

[00790] Composto **7** (35 mg, 24 µmol) foi dissolvido em THF (3,9mL) em temperatura ambiente. À solução foram adicionados ácido

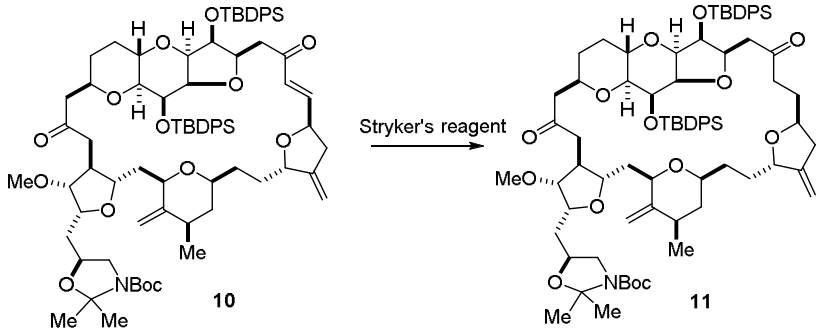
acético (1,8 mL) e água (1,1 mL). Após ser agitada durante 3,5 h em temperatura ambiente, a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente para fornecer 32 mg de composto **8**.



8 **9**

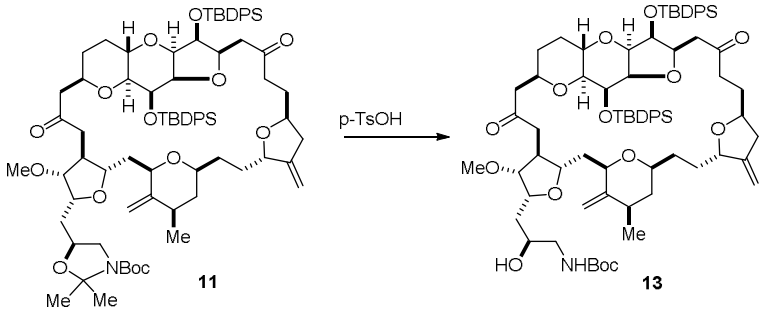
[00791] Composto **8** (32 mg, 23 µmol) foi dissolvido em diclorometano (1,9 mL) em temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio (11,8mg, 0,141 mmol) e periodinano Dess-Martin (30 mg, 0,070 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. MTBE (10 mL), água (5 mL), NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (2,0 mL), e tiossulfato de sódio (56 mg, 0,35 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A camada orgânica foi separada, lavada com 30 % de NaCl aquoso (2 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 17 mg de composto **9** como uma película incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,04 - 1,10 (m, 12 H) 1,26 (br. s., 3 H) 1,29-1,84 (m, 8 H) 1,47 (br. s., 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 (q, *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)

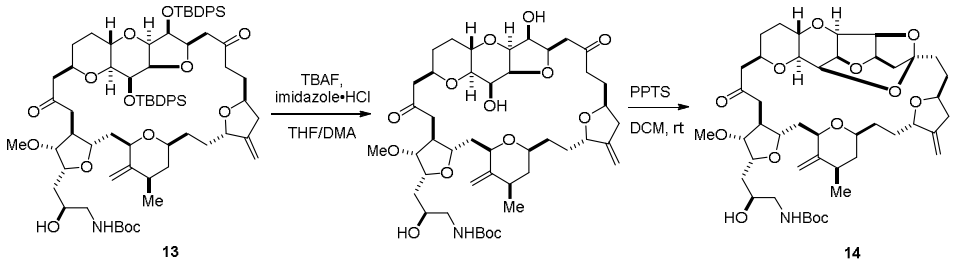


legenda: reagente de Stryker

[00792] Composto **10** (17 mg, 0,012 mmol) foi dissolvido em tolueno desoxigenado (2,6 mL) em temperatura ambiente. Água desoxigenada (purgada com nitrogênio durante 40 min) (10 µL, 0,57 mmol) seguida por reagente de Stryker (24,5 mg, 12 µmol) foi adicionado. Após 1 h, mais reagente de Stryker (~20 mg) foi adicionado. Após ser agitada durante mais 1 h, a mistura de reação foi tratada com ar. Um precipitado formou-se. Purificação por cromatografia de coluna usando um gradiente de 10 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceu 14,7 mg de composto **11** como uma película incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br s, 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)



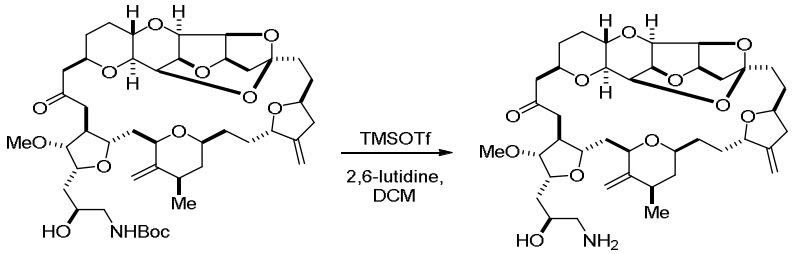
[00793] A uma solução de composto **11** (14,7 mg, 10,8 µmol) em metanol (1 mL) foi adicionado monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (2,05 mg, 10,8 µmol) em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada durante 3 h e tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (3 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (12 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (2 ml) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 14,7 mg de composto **13** como óleo incolor.



legenda: Imidazol * HCl

[00794] Composto **13** (14,7 mg, 10,7 µmol) foi dissolvido em THF (1,3 mL) e *N*,*N*-dimetilacetamida (0,5 mL) em temperatura ambiente. TBAF a 1,0 M em THF (0,22 mL, 0,022 mmol) e cloridrato de imidazol (11,3 mg, 0,108 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada durante 20 h em temperatura ambiente. 30 % de NaCl aquoso (2 mL) e tolueno (3 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com uma mistura de THF (3 mL) e tolueno (3 mL). A camada orgânica combinada foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (1,5 mL) em temperatura ambiente, e p-

toluenossulfonato e piridínio (27 mg, 0,107 mmol) foram adicionados. Após 3 h, a mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando acetato de etila como eluente para fornecer 6,5 mg de composto **14** como uma espuma branca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 1,28 - 1,79 (m, 11H) 1,44 (s, 9 H) 1,89 - 2,51 (m, 15 H) 2,71 (dd, *J*=16,0, 10,2 Hz, 1 H) 2,85 (dd, *J*=6,6, 2,0 Hz, 1 H) 2,89 (dd, *J*=7,4, 2,3 Hz, 1 H) 3,08 - 3,17 (m, 1 H) 3,26 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 3,55 (br. s., 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 2 H) 3,81 (dt, *J*=9,4, 3,3 Hz, 1 H) 3,87 - 3,99 (m, 3 H) 4,03 (dd, *J*=6,3, 4,3 Hz, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,19 (dd, *J*=6,4, 4,5 Hz, 1 H) 4,29 (dd, *J*=10,6, 4,3 Hz, 1 H) 4,31 - 4,38 (m, 2 H) 4,60 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H) 4,69 (t, *J*=4,7 Hz, 1 H) 4,81 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 4,89 (s, 1 H) 4,93 (br. s, 1 H) 4,98 - 5,05 (m, 1 H) 5,07 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)



14 **15**

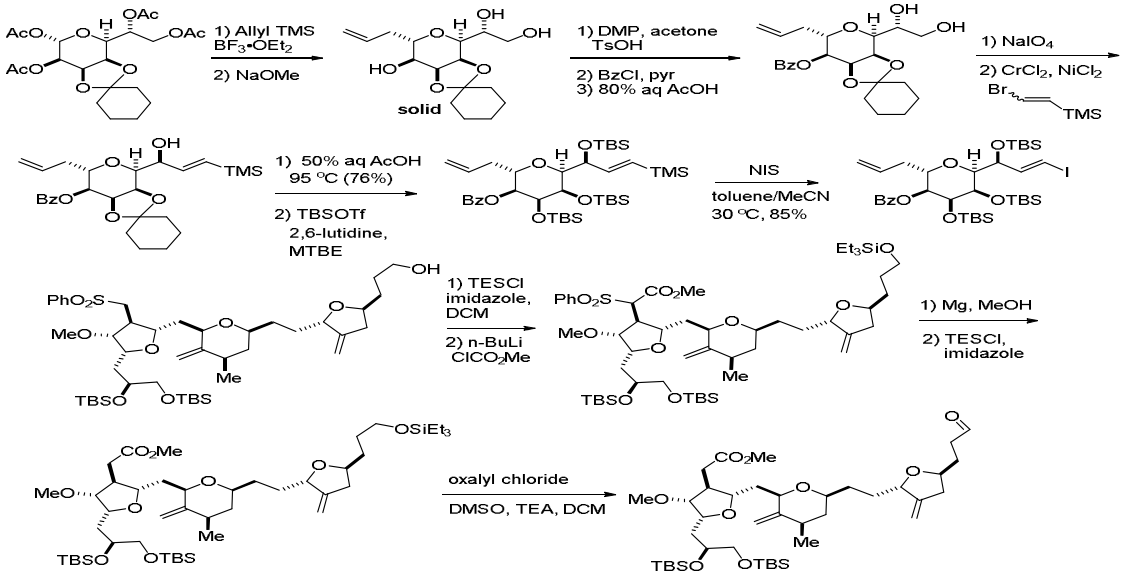
legenda: 2,6-ludidina

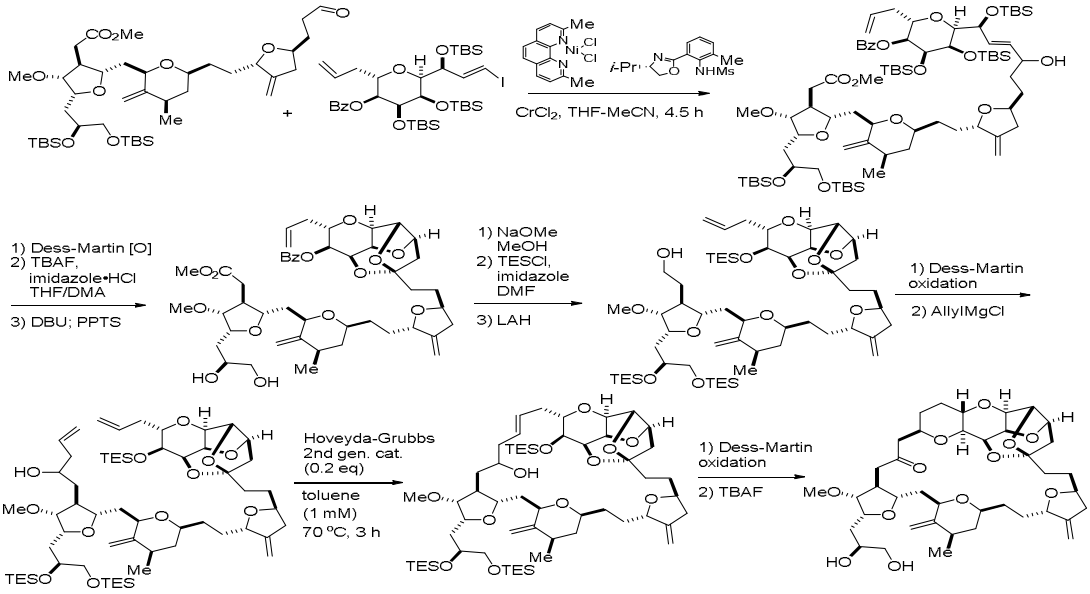
[00795] A uma solução de composto **14** (3,2 mg, 3,9 µmol) em diclorometano (0,5 mL) a 0 ^{o}C foram adicionados 2,6-lutidina (4,9 µL, 0,042 mmol) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (5,9 µL, 0,033 mmol), e a solução resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 1 h e 3 h, mais 2,6-lutidina (5 µl) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (6 µl) foram adicionados cada vez. Após mais 1,5 h de agitação, a reação foi extinta com água (3 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com diclorometano (5 mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (0,5 mL), e carbonato de potássio (1 mg, 7 µmol) foi adicionado em temperatura

ambiente. A mistura resultante foi agitada durante a noite e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando acetato de etila, DCM/metanol (9/1), e DCM/metanol/NH_4OH (9/1/0,1) como eluente para fornecer 1,6 mg de composto **15.** A estrutura foi confirmada por comparação do espectro de ^{1}H RMN com o espectro reportado**.**

[00796] ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) 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 (br. s, 1 H) 5,14 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H).

Exemplo 4: Preparação de um composto de fórmula (ID) através de macrociclização de C,3-C,4





Legenda:

Catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração

Tolueno

Oxidação Dess-Martin

Imidazol

Cloreto de oxalila

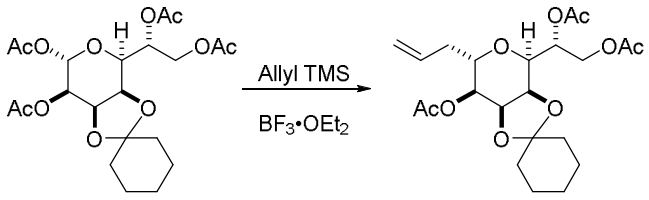
50 % de AcOH aquoso

80 % de AcOH aquoso

Acetona

2,6-lutidina

Diacetato de (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aR)-7-acetóxi-6-aliltetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-4-il)etano-1,2-diila



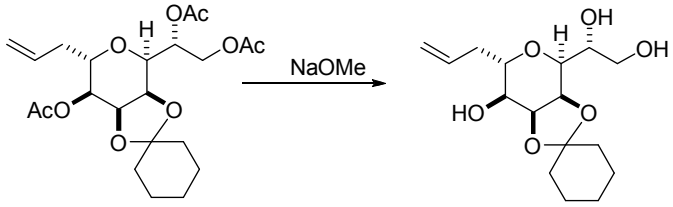
legenda: TMS de alila

[00797] A uma solução de diacetato de (3aR,4S,6S,7R,7aR)-4-((R)-1,2-diacetoxietil)tetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexano]-6,7-diila (10 g, 21,812 mmol) em acetonitrila (70,0 mL) foi adicionado aliltrimetilsilano (10,40 mL, 65,44 mmol). A solução

resultante foi resfriada para 0 °C, e $BF_3 \cdot OEt_2$ (5,53 mL, 43,6 mmol) foi adicionado, ao mesmo tempo em que a temperatura interna foi mantida abaixo de 10 °C. Após ser agitada durante 6 h em uma temperatura entre 0 e 10 °C, a mistura de reação foi tratada com NaHCO3 aquoso saturado (8 %) (100 mL). A mistura resultante foi extraída com tolueno (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água (200 mL) e concentradas em vácuo para fornecer 11 g do produto-alvo como um sólido branco.

[00798] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

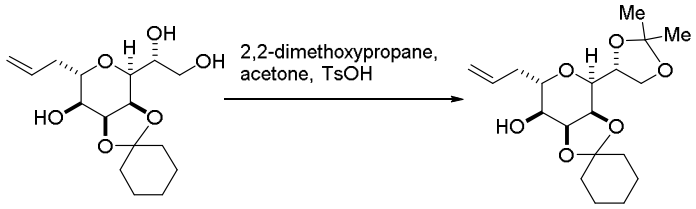
(R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-alil-7-hidroxitetra-hidro-3aH-espiro [[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-4-il)etano-1,2-diol



[00799] A uma solução de diacetato de (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aR)-7-acetóxi-6-aliltetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-4-il)etano-1,2-diila (11,0 g, 21,7 mmol) em metanol (12 mL) e MTBE (57 mL) foi adicionada solução de metóxido de sódio em MeOH (25 % em peso, 7,45 mL, 32,6 mmol) em temperatura ambiente. Após 2,5 h, a mistura de reação foi resfriada para 10 a 15 ℃. Ácido acético (2,0 mL, 35 mmol) foi adicionado ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 20 °C. A mistura resultante foi concentrada em vácuo. $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (38,3 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída quatro vezes com EtOAc

(191 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (19 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração em vácuo, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 50 a 100 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 6,75 g do produto-alvo como um sólido amarelo.

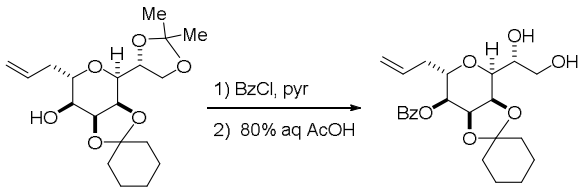
[00800] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 1,33 - 1,80 (m, 10 H) 2,29 - 2,39 (m, 1 H) 2,47 - 2,56 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,73 (dd, *J*=11,7, 4,1 Hz, 1 H) 3,78 (dd, *J*=12,0, 3,8 Hz, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 2 H) 4,43 (dd, *J*=8,1, 1,6 Hz, 1 H) 4,54 (dd, *J*=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 5,03 - 5,30 (m, 2 H) 5,78 - 5,99 (m, 1 H).



Legenda: 2,2-dimetoxipropano; acetona

[00801] (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-alil-7-hidroxitetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-4-il)etano-1,2-diol (1,0 g, 3,18 mmol) foi dissolvido em acetona (5,0 mL, 68,1 mmol) em temperatura ambiente. 2,2-Dimetoxipropano (1,369 mL, 11,13 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,061 g, 0,318 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. NaHCO3 aquoso saturado (10 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi extraída três vezes com EtOAc (12 mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 1,09 g do produto-alvo como um sólido branco.

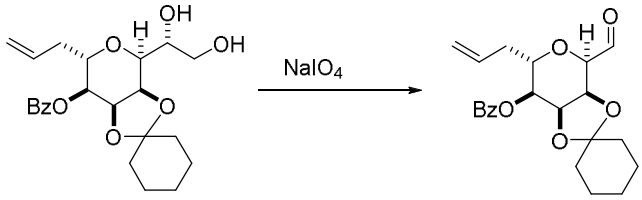
Benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((R)-1,2-di-hidroxietil)tetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ila



Legenda: AcOH aquoso a 80%

[00802] A uma solução de (3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-alil-4-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ol (1,09 g, 3,075 mmol) em piridina (5,45 mL) em temperatura ambiente foram adicionados cloreto de benzoíla (0,714 mL, 6,151 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,019 g, 0,154 mmol). Após completa consumação do material de partida, NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (15 mL), MTBE (40 mL), e água (5,0 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico aquoso a 1 M (10 mL, 10,00 mmol), $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (5,0 mL), e 30 % de NaCl aquoso (5,0 mL). A camada orgânica resultante foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo (1,1 g) foi dissolvido em ácido acético (16 mL) e água (4 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida em uma temperatura entre 35 e 40 ^oC durante 24 h. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo e azeotropada duas vezes com tolueno. O resíduo foi purificado por purificação por tampão de sílica-gel para fornecer 1,1 g do produto-alvo como um sólido amarelo pálido.

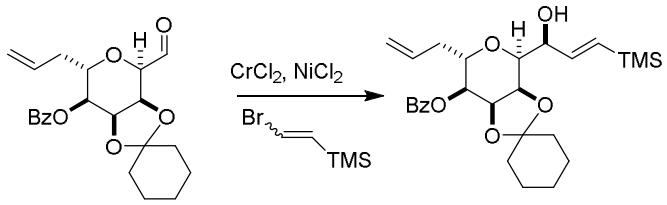
Benzoato de (3aS,4R,6S,7S,7aR)-6-alil-4-formiltetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ila



[00803] Benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((R)-1,2-di-

hidroxietil)tetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ila (1,1 g, 2,629 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (11,00 mL) e água (11,00 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. Periodato de sódio (0,843 g, 3,943 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada durante 2,5 h em temperatura ambiente. Mais periodato de sódio (0,2 g) foi em seguida adicionado. Após mais agitação durante 2,5 h, as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (11,00 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (5,50 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 0,98 g do produto-alvo, como um sólido espumoso.

Benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((S,E)-1-hidróxi-3-(trimetilsilil) alil) tetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ila

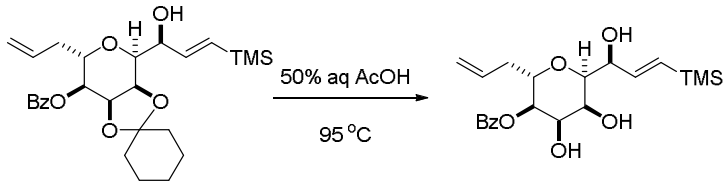


[00804] A uma solução de benzoato de (3aS,4R,6S,7S,7aR)-6-alil-4-formiltetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ila (0,98 g) em acetonitrila (7 mL) foi adicionado (2-bromovinil)trimetilsilano (1,941 mL, 12,68 mmol). A solução resultante foi desgaseificada durante 0,5 h. Ao outro reator foram adicionados cloreto de cromio (II) (3,12 g, 25,36 mmol), cloreto de níquel (II) (0,033 g, 0,254 mmol), DMSO (6,86 mL), e MeCN (6,86 mL), e a mistura resultante foi resfriada para 0-5 ^{o}C. A solução de aldeído e brometo de vinila foi adicionada à mistura de crômio e níquel. A mistura de reação foi agitada durante a noite em uma temperatura entre 5 e 15 ^{o}C e em seguida tratada com metanol (20,42 mL), água (20,58 mL), e MTBE (24,50 mL). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com MTBE (34,3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com

30 % de NaCl aquoso (19,60 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 0,521 g do produto-alvo como sólido espumoso branco.

[00805] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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)

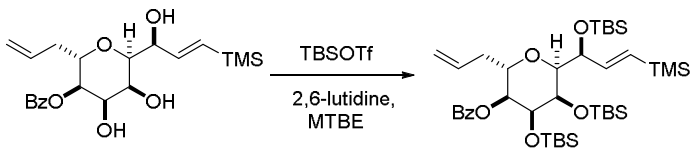
Benzoato de (2S,3R,4R,5S,6S) -2-alil -4,5- di-hidróxi-6-((S,E)-1-hidróxi-3-(trimetilsilil)alil)tetra-hidro-2H-piran-3-ila



Legenda: AcOH aquoso a 50%

[00806] Ao benzoato de (3aR,4S,6S,7S,7aR)-6-alil-4-((S,E)-1-hidróxi-3-(trimetilsilil)alil)tetra-hidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclo-hexan]-7-ila (0,521 g, 1,071 mmol) foram adicionados ácido acético (7,8 mL) e água (7,8 mL). A mistura de reação foi aquecida para 90 - 97 °C durante 100 min e concentrada em vácuo. O resíduo foi azeotropado com tolueno e purificado por tampão de sílica-gel para fornecer 0,33 g do produto-alvo como um sólido espumoso branco.

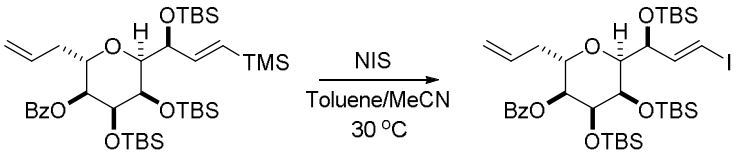
Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-(trimetilsilil)alil)tetra-hidro-2H-piran-3-ila



Legenda: 2,6-ludidina

[00807] Benzoato de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-alil-4,5-di-hidróxi-6-((S,E)-1-hidróxi-3-(trimetilsilil)alil)tetra-hidro-2H-piran-3-ila (0,33 g) foi dissolvido em MTBE (4,95 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. 2,6-Dimetilpiridina (0,95 mL, 8,1 mmol) e trifluorometanossulfonato de terc-butildimetilsilila (0,84 mL, 3,7 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (4,95 mL), MTBE (9,90 mL), e água (3,30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, concentração, e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 0 - 10 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 0,619 g do produto-alvo como um óleo.

Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)tetra-hidro-2H-piran-3-ila



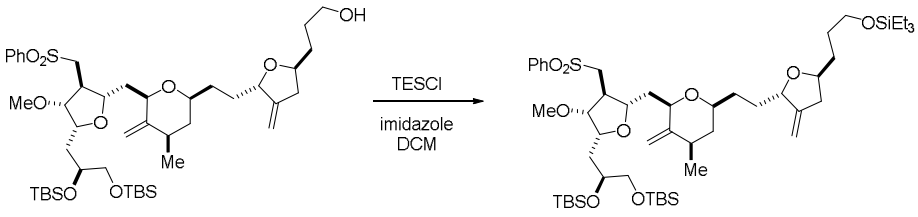
Legenda: tolueno / MeCN

[00808] Benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil- 4,5-bis ((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil) óxi)-3- (trimetilsilil) alil) tetra-hidro-2H-piran-3-ila (0,510 g, 0,681 mmol) foi dissolvido em tolueno (2,295 mL) e MeCN (4,59 mL) em temperatura ambiente. À solução foram adicionados cloreto de terc-butildimetilsilila (7,69 mg, 0,051 mmol) e NIS (0,919 g, 4,08 mmol). A mistura de reação foi agitada a 28-31 ^{o}C durante 20 h e resfriada para temperatura ambiente. Tolueno (24,29 mL), tiossulfato de sódio (1,076 g, 6,806 mmol) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (5,10 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (7,29 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração e

purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 0 - 10 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 467 mg do produto-alvo como um óleo amarelo pálido.

[00809] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm -0,04 - 0,27 (m, 18 H) 0,89 (br. s., 9 H) 0,90 (br. s., 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).

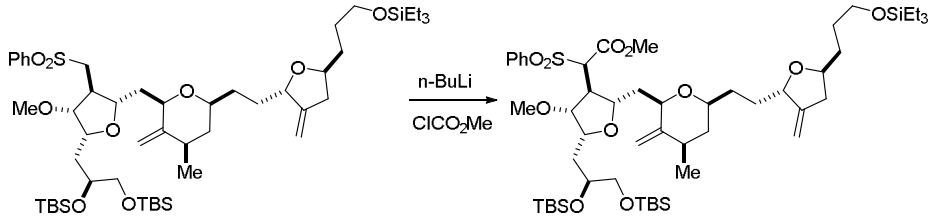
(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano



Legenda: imidazol

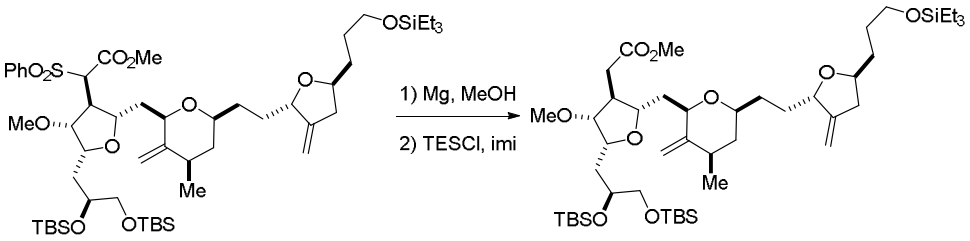
[00810] 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis ((terc-butildimetilsilil) óxi) propil) -4-metóxi-3- ((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ol (1,00 g, 1,175 mmol) foi dissolvido em diclorometano (7,00 mL) em temperatura ambiente. Imidazol (0,240 g, 3,52 mmol) e clorotrietilsilano (0,300 mL, 1,76 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, tempo no qual um NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (12,00 mL, 64,205 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi extraída com MTBE (15,00 mL, 125,924 mmol). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (10,00 mL, 52,578 mmol) e secadas sobre $MgSO_4$. Concentração e azeotropagem com tolueno forneceram 1,177 g do produto-alvo como um óleo.

(R)-2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno -5-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-(fenilsulfonil)acetato de metila



[00811] (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S) -3-metileno-5-(3-((trietilsilil) óxi) propil) tetra-hidrofuran-2-il) etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano (1,177 g, 1,17 mmol) foi dissolvido em THF (11,3 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. n-BuLi (1,6 M, 0,95 mL, 1,5 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante 20 min a 0 ^{o}C e resfriada para -78 ^{o}C. Cloroformiato de metila (0,14 mL, 1,8 mmol) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada durante 1,5 h com aquecimento para -40^{o}C. NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (10 mL), água (5 mL) e MTBE (11 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado (4 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo forneceram 1,267 g do produto-alvo como óleo incolor.

2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila

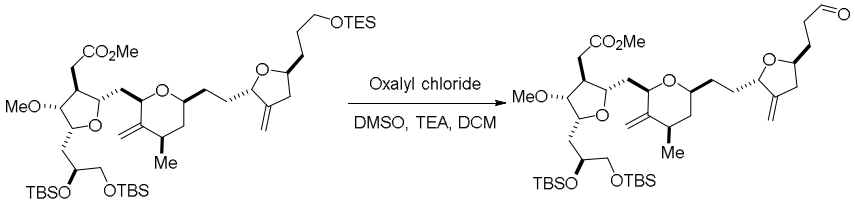


[00812] 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi) propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-(fenilsulfonil)acetato de (S)-metila (1,267 g, 1,176 mmol) foi dissolvido em metanol (36,1 mL) em temperatura ambiente. Magnésio (0,286 g, 11,8 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Mais magnésio (0,56 g) e metanol (32 mL) foram adicionados durante 20 h. Uma vez que o material de partida foi consumido, a mistura de reação foi resfriada abaixo de 10 ^{o}C e tratada com fosfato de sódio monobásico (4,66 g, 38,8 mmol). A mistura resultante foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foram adicionados MTBE (36,1 mL), NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (18,0 mL), e água (12,0 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite®. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (24,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (12,0 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (12,0 mL) em temperatura ambiente e tratado com imidazol (0,400 g, 5,88 mmol) e clorotrietilsilano (0,59 mL, 3,53 mmol). Após 2 h em temperatura ambiente, a reação foi extinta com solução de NH_4Cl aquosa saturada (10 mL). A mistura resultante foi extraída com MTBE (30 mL). A camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (10 mL), secada sobre $MgSO_4$, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um

gradiente de 5 - 20 % de acetato de etila em n-heptano como eluente para fornecer 0,42 g do produto-alvo como óleo incolor.

[00813] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-oxopropil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila



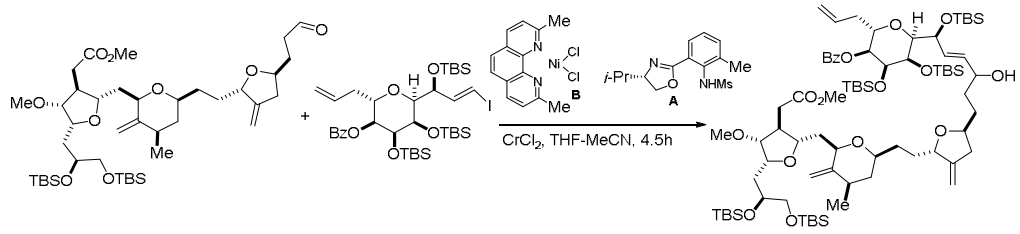
Legenda: cloreto de oxalila

[00814] Uma solução de cloreto de oxalila (0,2 M, 0,10 mL, 0,20 mmol) em diclorometano foi diluída com diclorometano (1,0 mL) e resfriada para -78 ^{o}C. Uma solução de DMSO (0,030 mL, 0,419 mmol) em diclorometano (0,300 mL, 4,66 mmol) seguida por uma solução de 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila (0,10 g, 0,113 mmol) em diclorometano (0,500 mL) foram adicionadas. A solução resultante foi agitada durante 30 min a -50 ^{o}C, resfriada para -78 ^{o}C e tratada com trietilamina (0,095 mL, 0,679 mmol). A mistura foi aquecida para temperatura ambiente durante 1 h, diluída com MTBE (15 mL), e lavada com solução de NH_4Cl aquosa saturada (5 mL) e

30 % de NaCl aquoso (3 mL). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi filtrado através de um tampão de sílica-gel com MTBE. Concentração do filtrado em vácuo forneceu 89 mg do produto-alvo como um óleo.

[00815] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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) óxi) propil)-4-metóxi-3-(2-metóxi-2-oxoetil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran- 2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-hidroxiex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)tetra-hidro-2H-piran-3-ila

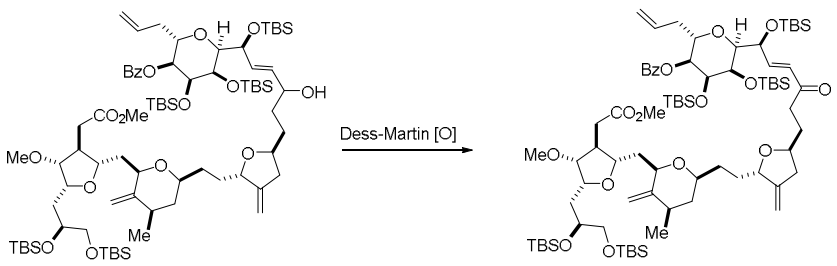


[00816] (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil) metanossulfonamida (688 mg, 2,32 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (4 mL) e purgado com nitrogênio durante 30 min. Cloreto cromoso (285 mg, 2,32mmol) e trietilamina (320 µL, 2,32 mmol) foram adicionados, e a mistura verde-escuro resultante foi agitada a 35 ^{o}C durante 1 h. Em outro reator, 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-

oxopropil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila (89 mg, 0,116 mmol) e benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil) tetra-hidro-2H-piran-3-ila (107 mg, 0,133 mmol) foram dissolvidos em THF (870 µL) e acetonitrila (680 µL) e purgados com nitrogênio durante 10 min.

[00817] O complexo de cloreto níquel (II) com 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (7,84 mg, 0,023 mmol) seguido pela solução de complexo de sulfonamida preparada acima foram adicionados. A mistura resultante foi agitada vigorosamente durante 5 h a 15 - 23 ^{o}C e diluída com n-heptano (6,5 mL). A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite®, que foi em seguida enxaguada com n-heptano (10 mL) e acetonitrila (10 mL). As camadas foram separadas, e a camada de acetonitrila de base foi extraída duas vezes com n-heptano (7 mL cada). As camadas de n-heptano combinadas foram lavadas duas vezes com acetonitrila (5 mL cada) e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 10 – 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente para fornecer 99 mg do produto-alvo como sólido espumoso branco.

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) óxi)propil)-4-metóxi-3-(2-metóxi-2-oxoetil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-oxohex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)tetra-hidro-2H-piran-3-ila

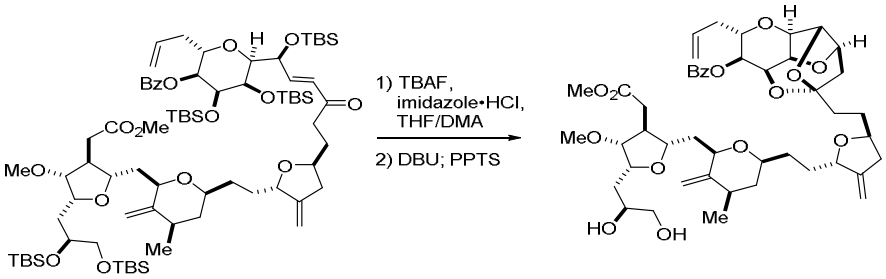


[00818] A uma solução de benzoato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-alil-6-((1S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-(2-metóxi-2-oxoetil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-hidroxiex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)tetra-hidro-2H-piran-3-ila (0,284 g, 0,197 mmol) em diclorometano (5,7 mL) em temperatura ambiente foram adicionados bicarbonato de sódio (83 mg, 0,98 mmol) e periodinano Dess-Martin (250 mg, 0,59 mmol). Após ser agitada durante 2 h em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com MTBE (8,5 mL). Água (2,8 mL), tiossulfato de sódio (0,155 mg, 0,983 mmol), e $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (2,84 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (1,4 mL cada vez) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração e concentração em vácuo forneceram 270 mg do produto-alvo como espuma branca.

[00819] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □□ppm -0,13 - 0,23 (m, 30 H) 0,87 (s, 9 H) 0,88 (br. s, 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-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-(2-metóxi-2-oxoetil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-

metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-6-ila



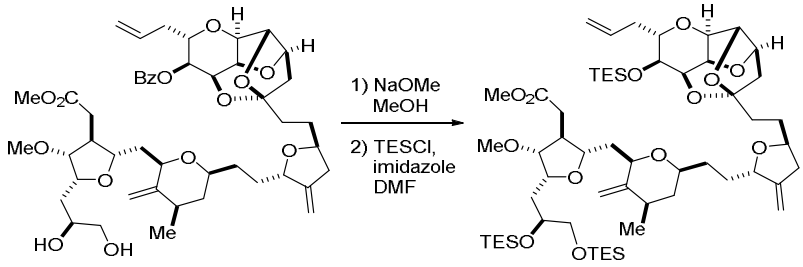
Legenda: Imidazol * HCl

[00820] 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) óxi) propil)-4-metóxi-3-(2-metóxi-2-oxoetil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-oxoex-2-en-1-il)-4,5-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)tetra-hidro-2H-piran-3-ila (0,270 g, 0,187 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida (4,3 mL), e THF (10,8 mL) em temperatura ambiente. Uma mistura de fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M, 1,9 mL, 1,9 mmol) e cloridrato de imidazol (0,098 g, 0,936 mmol) foi adicionada, e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h. Água (5,4 mL) e tolueno (11 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com uma mistura de tolueno (11 mL) e THF (11 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (5,4 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi azeotropado com uma mistura de acetonitrila (3,2 mL) e água (1,1 mL) três vezes para fornecer 0,26 g de óleo marrom. O produto cru foi dissolvido em diclorometano (5,0 mL) e tratado com DBU (0,050 mL, 0,332 mmol) durante 1 h em temperatura ambiente. p-Toluenossufonato de piridínio (496 mg, 1,98 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada durante 3 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 0 - 100 % de acetonitrila em acetato

de etila como eluente para fornecer 44 mg do produto-alvo.

[00821] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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-alil-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro [2', 3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il) etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil) óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila

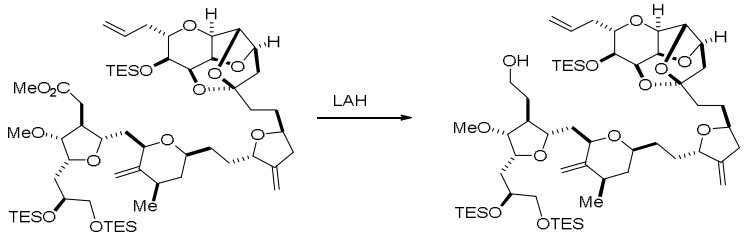


Legenda: Imidazol

[00822] Benzoato de (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-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-(2-metóxi-2-oxoetil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil) octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-6-ila (48,7 mg, 0,057 mmol) foi dissolvido em THF (1,5 mL) e resfriado para 0 ^{o}C. Uma solução de metóxido de sódio em metanol (25 % em peso, 17 µL, 0,074 mmol) foi adicionada, e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Ácido acético (6,54 µL, 0,114 mmol) foi

adicionado, e os solventes foram removidos com uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi azeotropado com tolueno e dissolvido em DMF (1,5 mL) em temperatura ambiente. À solução resultante foram adicionados imidazol (58,4 mg, 0,857 mmol), clorotrietilsilano (0,096 mL, 0,572 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,057 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias e em seguida tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 %) (3,0 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (12 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (4,0 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 10 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 110 mg do produto-alvo.

2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R, 6S, 7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro [2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)etan-1-ol

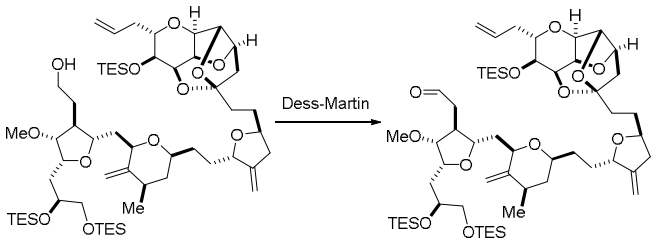


[00823] 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il) etil) -4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il) metil)-5- ((S)- 2,3-bis((trietilsilil) óxi) propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila (110 mg) foi dissolvido em THF (3,0mL) e resfriado para 0 ^oC. Uma solução de hidreto de alumínio de lítio em THF (1,0 M, 0,11 mL, 0,11mmol) foi adicionada, e a solução resultante foi agitada durante

30min. NH_4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (3,0 mL) e água (1 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi extraída duas vezes com MTBE (6 mL cada vez). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 % de NaCl aquoso (4,0 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 25 - 50 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 26,6 mg do produto-alvo.

[00824] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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)

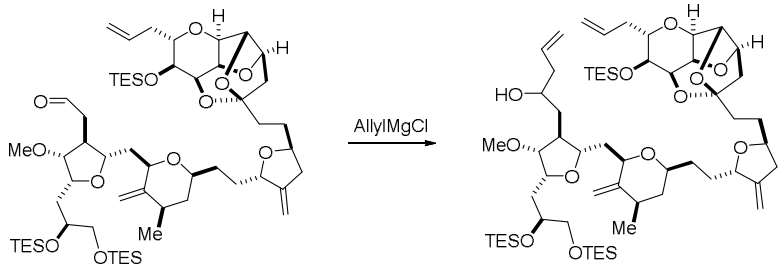
2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)acetaldeído



[00825] A uma solução 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)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-

hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)etanol (13,3 mg, 0,013 mmol) em diclorometano (1,0 mL) em temperatura ambiente foram adicionados bicarbonato de sódio (10,5 mg, 0,125 mmol) e periodinano Dess-Martin (26,5 mg, 0,063 mmol). Após ser agitada durante 40 min, a mistura de reação foi tratada com MTBE (6,0 mL), água (3,0 mL) e tiossulfato de sódio (15,82 mg, 0,10 mmol). Após 10 min sendo agitadas, as camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Concentração em vácuo forneceu 12 mg do produto-alvo.

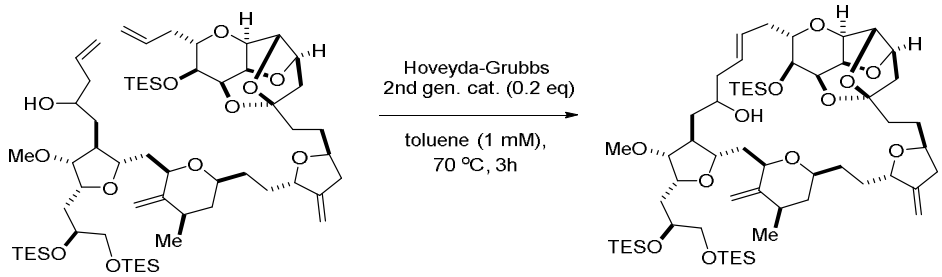
1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)pent-4-en-2-ol



Legenda: MgCl de alila

[00826] 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)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il) etil) -4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il) metil) -5- ((S) -2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)acetaldeído (12 mg, 0,011 mmol) foi dissolvido em THF (1,0 mL) e resfriado para 0 ^oC. Uma solução de cloreto de alilmagnésio em THF (2,0 M, 0,017 mL, 0,034 mmol) foi adicionada. A solução resultante foi agitada durante 20 min e em seguida tratada com NH4Cl aquoso saturado (27 % em peso) (3,0 mL). A

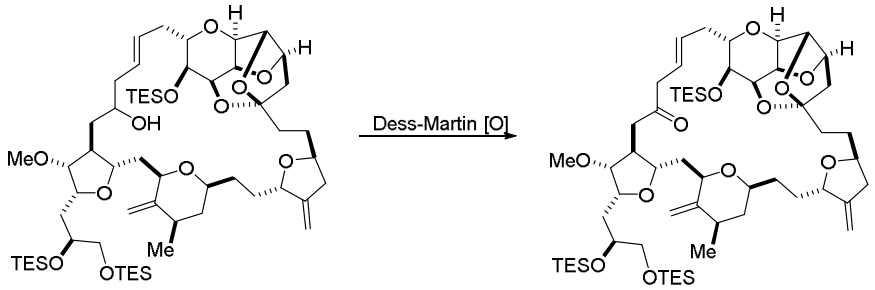
mistura resultante foi extraída com MTBE (10 mL). A camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 % de NaCl aquoso (2,0 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente o que forneceu 11,7 mg do produto-alvo.



Legenda: catalisador Hoveyda-Grubbs de 2a. geração (0,2 eq.); tolueno (1 mM)

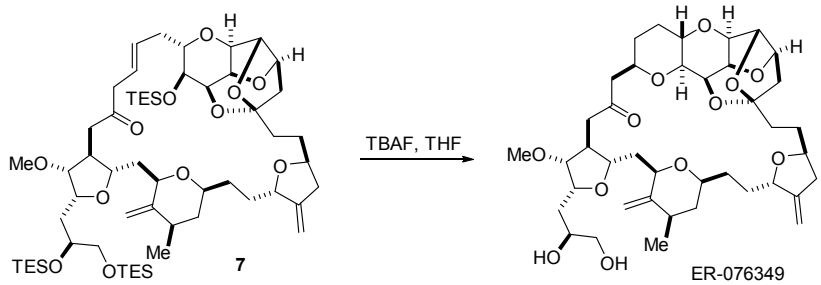
[00827] 1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)pent-4-en-2-ol (11,7 mg, 10,60 µmol) foi dissolvido em tolueno (10 mL) e aquecido para 50 °C. O catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (1,333mg, 2,12 µmol) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada durante 3 h em uma temperatura entre 68 - 73 °C. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente para fornecer 7,7 mg do produto-alvo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br.

s., 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)



[00828] O material de partida (7,7 mg, 7,158 µmol) foi dissolvido em diclorometano (0,70 mL) e tratado com bicarbonato de sódio (6,01 mg, 0,072 mmol) e periodinano Dess-Martin (12,14 mg, 0,029 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente durante 1 h, a mistura de reação foi diluída com MTBE (5,0 mL) e água (3,0 mL). O tiossulfato de sódio (11,32 mg, 0,072 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 20 min. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 30 % de NaCl aquoso (1,0 mL) e secada sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando n-heptano/acetato de etila (2/1) como eluente forneceram 6,8 mg do produto-alvo como uma película.

[00829] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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)

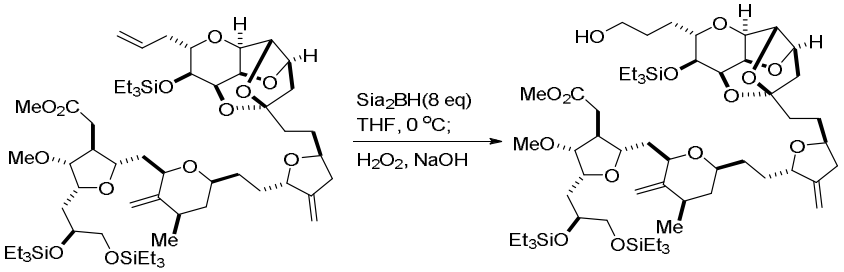


[00830] A uma solução de composto **7** (3,4 mg, 3,167 µmol) em THF (0,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado TBAF (1,0 M, 0,025 mL, 0,025 mmol). A solução resultante foi agitada durante 25 h em temperatura ambiente e em seguida purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 0 - 100 % de acetonitrila em acetato de etila como eluente para fornecer 1,6 mg do produto-alvo. A estrutura foi confirmada por comparação do espectro de ^{1}H RMN àquele de uma amostra autêntica.

[00831] ^{1}H 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 (br. s., 1 H) 4,93 (br. s, 1 H) 5,07 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

Exemplo 5: Preparação de um composto de fórmula (ID) através de macrociclização de C,2-C,3

2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxipropil)- 6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3': 4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetra-hidrofuran- 3-il)acetato de metila

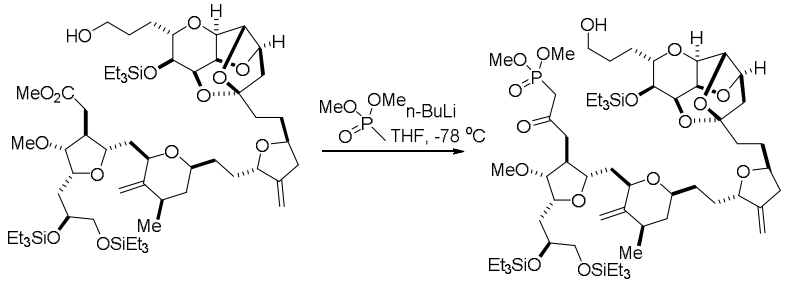


[00832] A uma solução de 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-alil-6-((trietilsilil)óxi) octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila (10 mg, 9,16 µmol) em THF (0,2 mL) foi adicionada a solução recentemente preparada de dissiamilborano em THF (0,45 M, 0,041 mL, 0,018 mmol) a 0 °C. A solução resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 1 h, 2 h, e 4 h, mais solução de di-isoamilborano foi adicionada (cada vez 40 µL). Após ser agitada durante 2 h, a mistura de reação foi diluída com MTBE (1,0 mL) e resfriada para 0 °C. Hidróxido de sódio a 3 M (0,10 mL, 0,30 mmol) e 30 % de peróxido de hidrogênio (0,10 mL, 0,979 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e tratada com solução de NH_4Cl aquosa saturada (2 m) e MTBE (2 mL). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHSO_3$ aquoso saturado (1 mL) e 30 % de NaCl aquoso (1 mL) e secadas sobre $MgSO_4$. Filtração seguida por concentração em vácuo e purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando um gradiente de 20 - 33 % de acetato de etila em n-heptano como eluente forneceram 3,6 mg do produto-alvo.

[00833] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

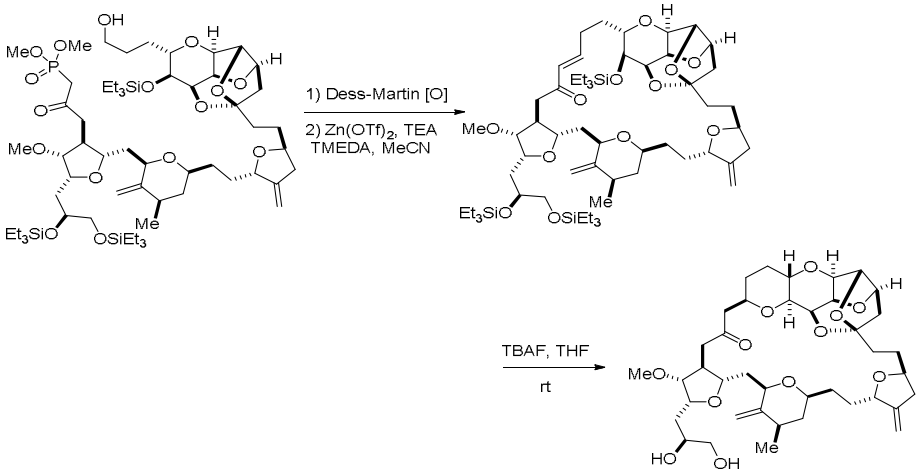
(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-2-(((2R,4R, 6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxipropil)-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3': 4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil) fosfonato de dimetila



[00834] A uma solução de metilfosfonato de dimetila (11 µL, 0,097 mmol) em THF (0,50 mL) foi adicionado n-BuLi (1,6 M, 0,061 mL, 0,097 mmol) a -78 °C, e a solução resultante foi agitada durante 40 min a -78 °C. Uma solução de 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxipropil)-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)acetato de metila (3,6 mg, 3,244 µmol) em THF (0,50 mL) foi em seguida adicionada. A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h a -78 °C e tratada com solução de NH_4Cl aquosa saturada (2 mL). A mistura resultante foi diluída com acetato de etila (2 mL) e aquecida para temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada

aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, concentradas, e purificadas por cromatografia de coluna de sílica-gel usando Heptano/EtOAc (1/1), EtOAc, EtOAc/MeCN (1/1), e DCM/MeOH (10/1) como eluentes para fornecer 1 mg do produto-alvo.

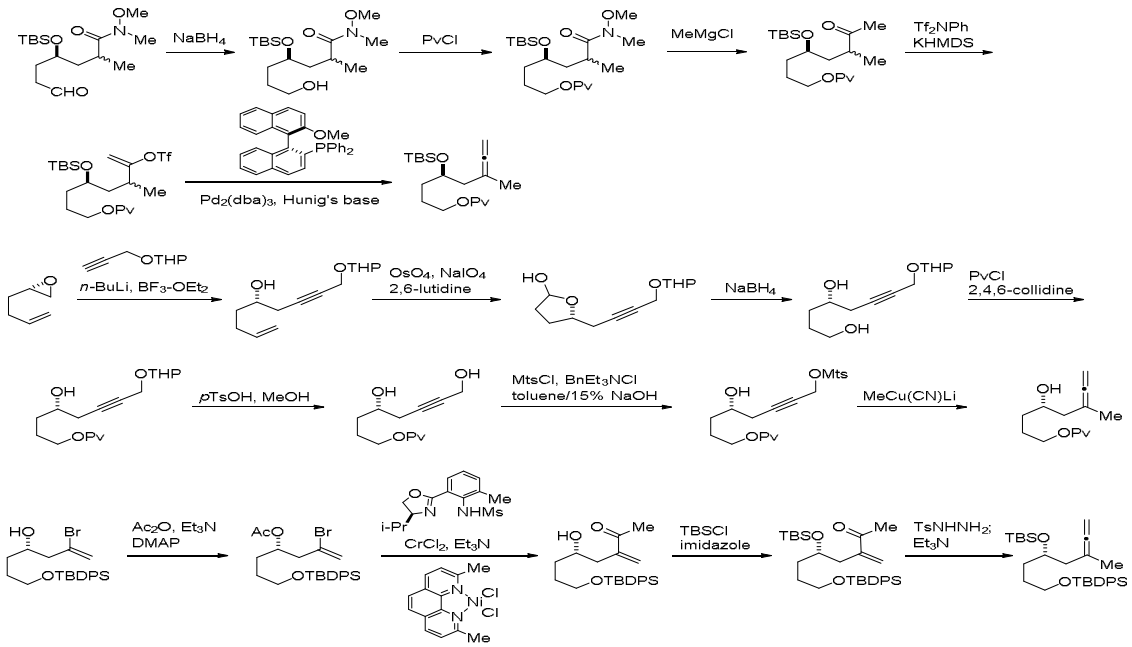
[00835] MS *m/z* 1202,2 $[M+H]^+$, 1203,2, 1204,2. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 0,55 - 0,66 (m, 18 H) 0,92 - 0,99 (m, 27 H) 1,07 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 1,15 - 2,18 (m, 22 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 2,64 - 2,70 (m, 1 H) 3,07 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 3,13 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,33 (dd, *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 (br. s, 1 H) 4,86 (s, 1 H) 4,97 (br. s, 1 H).



[00836] Dimetil(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((trietilsilil)óxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-hidroxipropil)-6-((trietilsilil)óxi)octa-hidro-2H-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo [3,2-b]piran-2-il)etil)-3-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)fosfonato (1 mg, 0,832 µmol) foi dissolvido em diclorometano e tratado com bicarbonato de sódio (1,4 mg, 0,017 mmol) e periodinano Dess-Martin (3,5 mg, 8,3 µmol) em temperatura ambiente.

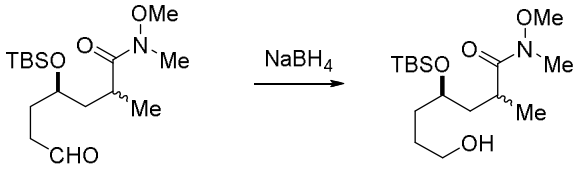
Após 2 h, a mistura de reação foi diluída com MTBE (1 mL) e água (0,5 mL). O tiossulfato de sódio (3 mg) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada durante 20 min em temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo. O resíduo foi diluído com tolueno e filtrado através de um tampão de sílica-gel, que foi em seguida enxaguado com EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo, e o resíduo resultante foi dissolvido em THF (1,0 mL). Uma mistura de suspensão de trifluorometanossulfonato de zinco (2,4 mg, 0,0067 mmol), TEA (3 µL, 0,020mmol), e TMEDA (0,5 µL, 0,0033 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada. A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 dia e tratada com MTBE (6 mL) e 30 % de NaCl aquoso (2 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com 30 % de NaCl aquoso (1,5 mL). Secagem, filtração, e concentração em vácuo forneceram o produto-alvo. MS *m/z* 1073,6 $[M+H]^+$. O produto macrocíclico cru foi dissolvido em THF (0,5 mL) em temperatura ambiente e tratado com TBAF a 1,0 M em THF (0,020 mL, 0,02 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, formação do produto-alvo foi confirmada por análise de LCMS com uma amostra autêntica (tempo de retenção e dados de MS). MS *m/z* 731,6 $[M+H]^+$, 753,6 $[M+Na]^+$.

[00837] *Exemplo 6: Preparação de um composto de fórmula (VIIB)*



Legenda: base de Hunig; 2,6-lutidina, tolueno / 15% de NaOH; Imidazol

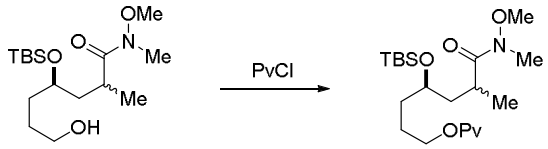
(4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-7-hidróxi-*N*-metóxi-*N*,2-dimetilheptanamida



[00838] Uma solução de (4*R*)-4-((terc-butildimetilsilil)óxi)-*N*-metóxi-*N*,2-dimetil-7-oxo-heptanamida (27 g, 81,4 mmol) em metanol (203 mL) foi resfriada para 0 ^{o}C e tratada com $NaBH_4$ (1,54 g, 40,7 mmol), que foi adicionado porção a porção durante 30 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 10 ^{o}C. A mistura de reação foi agitada a 0 ^{o}C durante 2 h e extinta com NH4Cl aquoso saturado (67,5 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 20 min, a mistura foi diluída com MTBE (189 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (47,3 mL), e concentradas em vácuo. O resíduo foi filtrado através de almofada de sílica-gel (aproximadamente 40 g), que foi enxaguada com acetato de etila / n-heptano = 1/1 (300 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (26

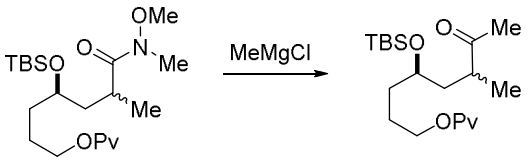
g, 96 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,12 (d, 3H), 1,42-1,68 (m, 6H), 1,96 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 1H).

Pivalato de (4*R*)-4-((terc-butildimetilsilil) óxi) -7-(metóxi (metil) amino)-6-metil-7-oxo-heptila



[00839] Uma solução de (4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-7-hidróxi-*N*-metóxi-*N*,2-dimetilheptanamida (26 g, 78,0 mmol) em CH_2Cl_2 (130mL) foi resfriada para 0 ^{o}C e tratada com trietilamina (19,56 mL, 140,3 mmol), TMEDA (1,18 mL, 7,80 mmol), e cloreto de pivaloíla (PvCl) (10,6 mL, 85,8 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 15 h, a mistura foi tratada com PvCl (0,96 mL, 7,8 mmol) e trietilamina (5,43 mL, 39,0 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante mais 5 h. A reação foi extinta com água (260 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (260 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, e secadas sobre $MgSO_4$ para fornecer o composto do título (32,07 g, 99 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

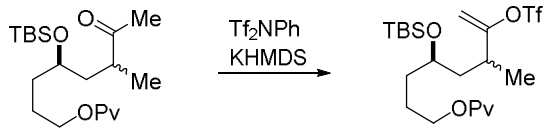
Pivalato de (4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-6-metil-7-oxo-octila



[00840] Uma solução de pivalato de (4*R*)-4-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-(metóxi(metil)amino)-6-metil-7-oxo-heptila (32,07 g, 76,79 mmol) em THF (96 mL) foi resfriada para -20 ^{o}C e tratada com MeMgCl a 3 M em THF (30,7 mL, 92,1 mmol) durante 10 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -10 ^{o}C. A mistura foi aquecida

para 0°C durante 2 h e agitada a 0 °C durante 13 h. Mais MeMgCl a 3 M em THF (5,12 mL, 15,4 mmol) foi adicionado e agitação foi continuada a 0 °C durante mais 5 h. A reação foi extinta com NH4Cl aquoso saturado (80mL) e extraída duas vezes com MTBE (96 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (28,64 g, 100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

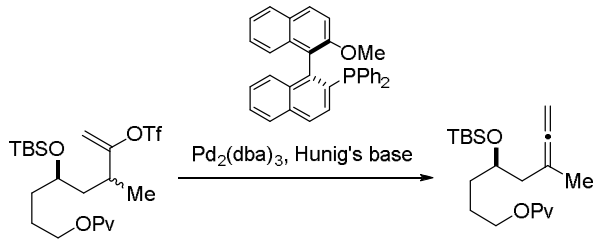
Pivalato de (4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-6-metil-7-(((trifluorometil) sulfonil)óxi)oct-7-en-1-ila



[00841] Uma mistura de pivalato de (4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-6-metil-7-oxo-octila (15,0 g, 40,3 mmol) e metanossulfonamida de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonila (21,6 g, 60,4 mmol) em THF (150 mL) foi resfriada para -20 °C e tratada com KHMDS a 0,5 M em tolueno (105 mL, 52,3 mmol) durante 20 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -20 °C. A mistura foi agitada a -20 °C durante 1 h. Mais KHMDS a 0,5 M em tolueno (8,05mL, 4,03 mmol) foi adicionado, e agitação foi continuada a -20 °C durante mais 1 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (105 mL) e extraída duas vezes com *n*-heptano (105 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, e concentradas em vácuo. O resíduo foi tratado com *n*-heptano (80 mL) e envelhecido em um refrigerador (- 20 °C) durante a noite. O precipitado foi filtrado e enxaguado com *n*-heptano. O filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/10) para fornecer o composto do título (14,25 g, 70 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

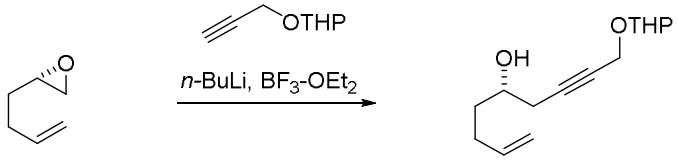
Pivalato de (*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-6-metilocta-6,7-dien-1-ila



Legenda: base de Hunig

[00842] Uma mistura de $Pd_2(dba)_3$ (7,3 mg, 7,9 µmol) e (*S*)-(-)-(difenilfosfino)-2'-metóxi-1,1'-binaftila (0,015 g, 0,032 mmol) foi purgada com nitrogênio e tratada com *n*-heptano (2,0 mL). A mistura foi agitada a 50 ^{o}C durante 4,5 h. Após resfriar para temperatura ambiente (rt), a mistura foi filtrada através de almofada de Celite® para remover catalisador, e a almofada de Celite® foi enxaguada com *n*-heptano. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/10) para fornecer o composto do título (130 mg, 93 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

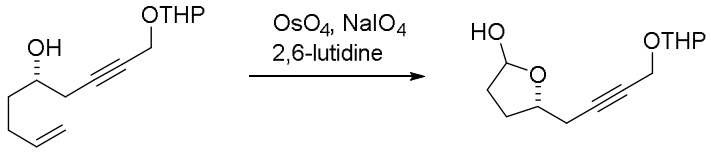
(5*S*)-9-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)non-1-en-7-in-5-ol



[00843] Uma solução de tetra-hidro-2-(2-propiniióxi)-2*H*-pirano (27g, 192,6 mmol) em THF (270 mL) foi resfriada para -78 ℃ e tratada com *n*-BuLi a 2 M em ciclo-hexano (99 mL, 198,4 mmol) durante 30 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -65℃. Após agitar durante 40 min a -78 ℃, à mistur a foi adicionado $BF_3 \cdot OEt_2$ (25,1 mL, 198,4 mmol) durante 5 min, a mistura resultante foi agitada a -78 ℃ durante 15 min. Uma solução de (*S*)-2-(but-3-en-1-il)

oxirano (20,79 g, 211,9 mmol) em THF (54,0 mL) foi adicionada durante 30 minutos, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -65 °C, e agitação foi continuada a -78 °C durante 1 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (270 mL) e aquecida para temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com MTBE (270 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado (81 mL) e salmoura (80 mL), e secadas sobre $MgSO_4$ para fornecer o composto do título (40,1 g, 87 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

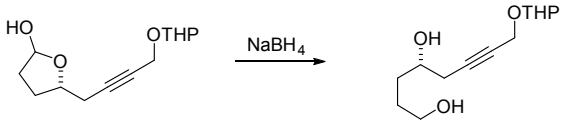
(4*S*)-4-hidróxi-8-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)oct-6-inal



Legenda: 2,6-lutidina

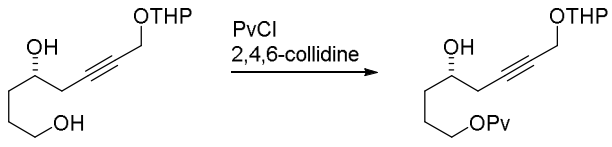
[00844] Uma mistura de (5*S*)-9-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)non-1-en-7-in-5-ol (38 g, 159,4 mmol), 1,4-dioxano (798 mL), e água (266mL) foi tratada com periodato de sódio (136 g, 637,8 mmol) e 2,6-lutidina (37,1 mL, 319,0 mmol). A mistura foi resfriada com um banho de gelo e tratada com OsO_4 (0,020 g, 0,08 mmol); o banho de gelo foi removido, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente (temperatura ambiente) durante 20 min. Mais OsO_4 (0,020 g, 0,08 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 6 h. A mistura foi diluída com água (1824 mL) e CH_2Cl_2 (836 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (836 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (55 g, 144 %).

(4*S*)-8-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)oct-6-ino-1,4-diol



[00845] Uma solução de (4*S*)-4-hidróxi-8-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il) óxi) oct-6-inal (55 g, 160 mmol) em metanol (308 mL) foi resfriada para 0 ℃ e tratada com boroidreto de sódio (1,818 g, 48 ,066 mmol), que foi adicionado porção a porção. Após agitar a 0 ℃ dura nte 1 h, mais boroidreto de sódio (0,606 g, 16,0 mmol) foi adicionado em duas porções com um intervalo de 0,5 h, e agitação foi continuada a 0 ℃ durante mais 0,5 h. A reação foi extinta com NH4Cl aquoso saturado (308 mL) e agitada em temperatura ambiente (temperatura ambiente) durante 0,5 h. A mistura foi extraída sequencialmente com MTBE (308 mL x2) e acetato de etila (308 mL x2). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (116 mL). Após concentração, o resíduo foi carregado sobre almofada de sílica-gel e eluído com MTBE (aproximadamente 600 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (33,66 g, 87 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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 (4*S*)-4-hidróxi-8-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)oct-6-in-1-ila

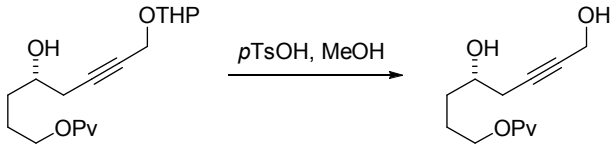


Legenda: 2,4,6-colidina

[00846] Uma solução de (4*S*)-8-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)oct-6-ino-1,4-diol (15,0 g, 61,9 mmol) em CH_2Cl_2 (120 mL) foi tratada com 2,4,6-colidina (34,4 mL, 260 mmol) e resfriada para 0 ℃. Após adição de cloreto de pivaloíla (8,38 mL, 68,094 mmol) e DMAP (0,378 g, 3,095 mmol), a mistura foi agitada a 0 ℃ durante 4 ,5 h. A reação foi extinta com água (105 mL) e extraída duas vezes com MTBE (105mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com HCl a 1 N

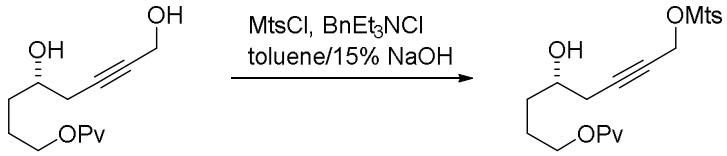
(105 mL) e salmoura (45,0 mL), e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (22 g, 109 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,21 (s, 9H), 1,48-1,86 (m, 10H), 2,30-2,50 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,72-3,86 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,16-4,32 (m, 2H), 4,79 (m, 1H).

Pivalato de (*S*)-4,8-di-hidroxioct-6-in-1-ila



[00847] Uma solução de pivalato de (4*S*)-4-hidróxi-8-((tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)óxi)oct-6-in-1-ila (22 g, 67,4 mmol) em metanol (110 mL) foi tratada com *p*-TsOH (0,641 g, 3,37 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente durante 5,5 h, a mistura foi tratada com NaHCO3 aquoso saturado (56,6 mL) e concentrada em vácuo. O resíduo foi sequencialmente extraído com MTBE (154 mL) e acetato de etila (154 mL x2). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 3/2) para fornecer o composto do título (7,2 g, 37 % durante 5 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

Pivalato de (*S*)-4-hidróxi-8-((mesitilsulfonil)óxi)oct-6-in-1-ila

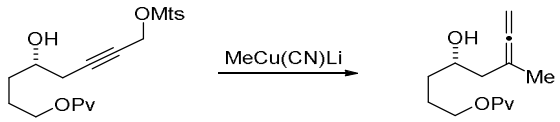


Legenda: tolueno / 15% de NaOH

[00848] A 0 ℃, uma mistura de pivalato de (*S*)-4,8-di-hidroxioct-6-in-1-ila (6,67 g, 27,527 mmol), cloreto de benziltrietilamônio (0,313 g, 1,38 mmol), tolueno (66,7 mL), e 15 % de NaOH aquoso (66,7 mL, 250 mmol) foi tratada com cloreto de 2-mesitilenossulfonila (MtsCl) (3,61 g, 16,5 mmol) em tolueno (40,0 mL) durante 20 min, ao mesmo tempo

em que mantendo a temperatura interna abaixo de 5 °C. A mistura foi agitada a 0 ℃ durante mais 1 h. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (74,1 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 5/3) para fornecer o composto do título (2,49 g, 21 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

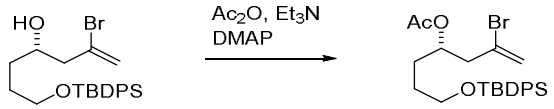
Pivalato de (*S*)-4-hidróxi-6-metilocta-6,7-dien-1-ila



[00849] Uma suspensão de cianeto de cobre (I) (0,788 g, 8,80 mmol) em THF (21,4 mL) foi resfriada para -78 ℃ e tratada com MeLi a 1,6 M em dietil éter (5,50 mL, 8,80 mmol) durante 20 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -60 ℃. A mistura foi agitada -78 ℃ durante 20 min e aquecida para 0 ℃ durante 40 min. A mistura foi resfriada para -78 ℃, agitada durante mais 10 min, e tratada com uma solução de pivalato de (*S*)-4-hidróxi-8-((mesitilsulfonil)óxi)oct-6-in-1-ila (2,49 g, 5,87 mmol) em THF (10,7 mL) durante 20 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -65 ℃. Após agitar a -78 ℃ durante 1 h, a reação foi extinta com uma mistura de NH_4Cl aquoso saturado (37,4 mL) e 28 % de NH_4OH aquoso (4,98 mL), e aquecida para temperatura ambiente (rt). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com MTBE (24,90 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/3) para fornecer o composto do título (1,136 g, 81 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,28 (s, 9H), 1,48-1,56 (m, 2H),

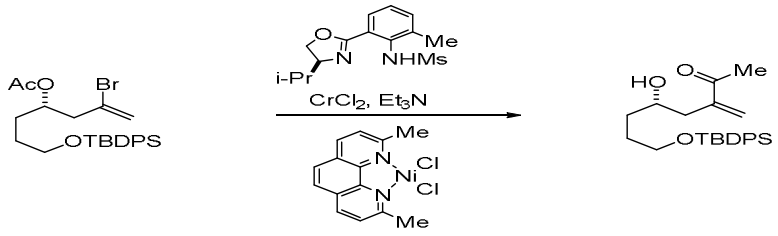
1,65-1,75 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,68 (m, 2H).

Acetato de (*S*)-2-bromo-7-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)hept-1-en-4-ila



[00850] Uma solução de (*S*)-2-bromo-7-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)hept-1-en-4-ol (6,0 g, 13,408 mmol) em CH_2Cl_2 (48,0 mL) foi tratada com trietilamina (3,74 mL, 26,8 mmol), anidrido acético (1,52 mL, 16,1 mmol), e DMAP (0,164 g, 1,34 mmol). Após agitar em temperatura ambiente (rt) durante 20 h, a reação foi extinta com água (30,0 mL) e diluída com MTBE (30,0 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/8) para fornecer o composto do título (5,254 g, 80 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

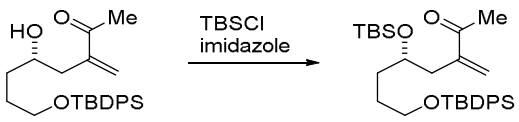
(*S*)-8-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)-5-hidróxi-3-metilenooctan-2-ona



[00851] Uma solução de (*S*)-*N*-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanossulfonamida (2,44 g, 8,23 mmol) em um THF desgaseificado (26,0 mL) foi tratada com cloreto de cromio (II) (1,01 g, 8,23 mmol), purgada com nitrogênio durante 5 min, e aquecida para 30^{o}C. Após adição de trietilamina (1,15 mL, 8,23 mmol), a mistura foi agitada a 30 - 35 ^{o}C durante 1 h. A mistura foi resfriada para 0 ^{o}C, tratada com complexo de 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina de cloreto de níquel (II) (0,090 g, 0,27 mmol), purgada com nitrogênio durante 5 min,

e em seguida tratada com uma solução de acetato de (*S*)-2-bromo-7-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)hept-1-en-4-ila (1,3 g, 2,7 mmol) em THF (10 mL) (8 mL+ 2 mL de enxague). A mistura foi agitada a 0 ^{o}C durante 10 min e em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi tratada com florisil® (5,8 g) e agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi diluída com *n*-heptano (19,5 mL), filtrada através de almofada de florisila e enxaguada com MTBE (19,5 mL). O filtrado foi lavado com água (13 mL) e salmoura (6,50 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (613 mg, 56 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-8-((terc-butildifenilsilil)óxi)-3-metilenooctan-2-ona

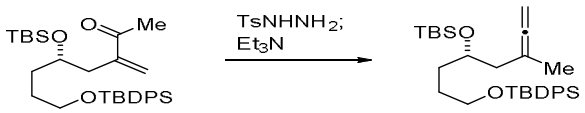


Legenda: Imidazol

[00852] Uma solução de (*S*)-8-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)-5-hidróxi-3-metilenooctan-2-ona (0,643 g, 1,57 mmol) em DMF (5,14 mL) foi tratada com TBSCl (0,283 g, 1,88 mmol) e imidazol (0,213 g, 3,13 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4,5 h. A reação foi extinta com água (12,86 mL) e extraída duas vezes com MTBE (19,29 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, e lavadas com água (12,9 mL) e salmoura (6,43 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/8) para fornecer o composto do título (456 mg, 56 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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

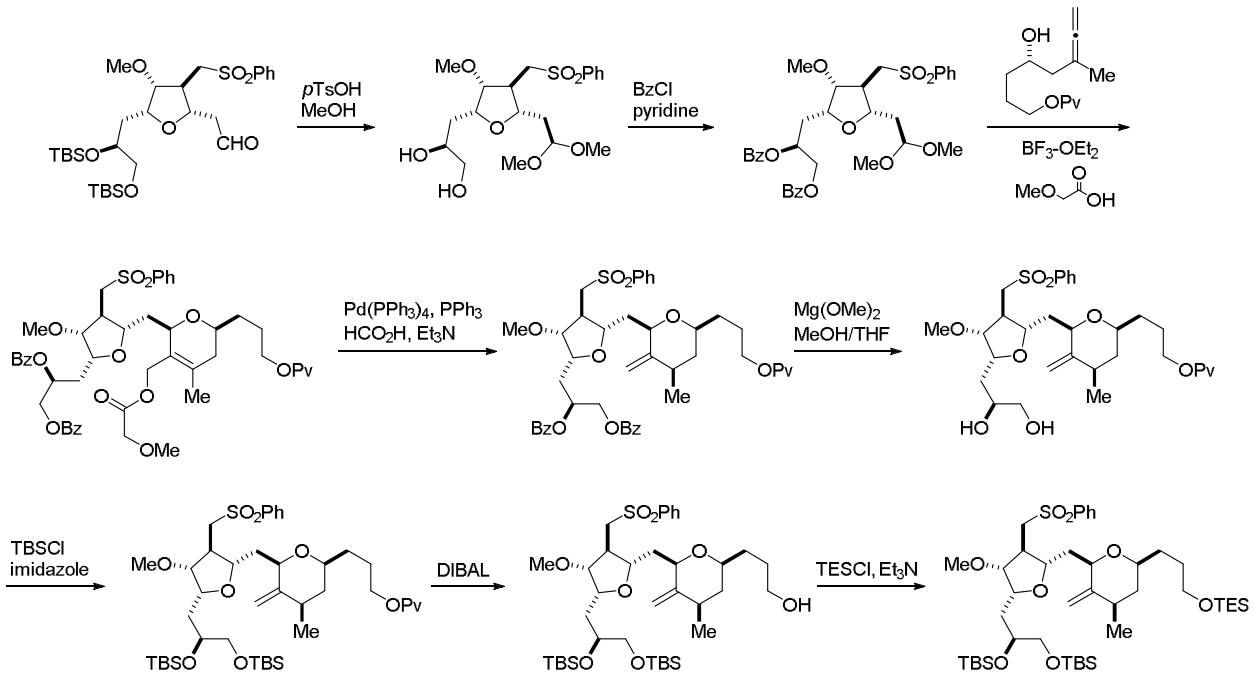
(m, 6H), 7,66 (m, 4H).

(*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



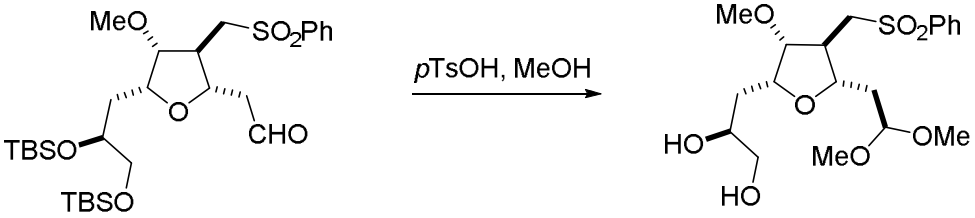
[00853] Uma solução de (*S*)-5-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-8-((terc-butildifenilsilil)óxi)-3-metilenooctan-2-ona (0,20 g, 0,381 mmol) em etanol (2,0 mL) foi tratada com hidrazida de *p*-toluenossulfonila (0,078 g, 0,42 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 59 h. A mistura resultante foi tratada com etanol (2,000 mL), trietilamina (0,11 mL, 0,76 mmol), e peneiras moleculares 4Å (500 mg). Após ser agitada a 85 ^{o}C (banho) durante 1 dia, a mistura foi filtrada através de almofada de Celite® para remover peneiras moleculares e enxaguada com MTBE (20,0 mL). O filtrado foi lavado com água (5 mL) e salmoura (5mL) e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/10) para fornecer o composto do título (68 mg, 35 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

Exemplo 7: Preparação de um composto de fórmula (VIIC)



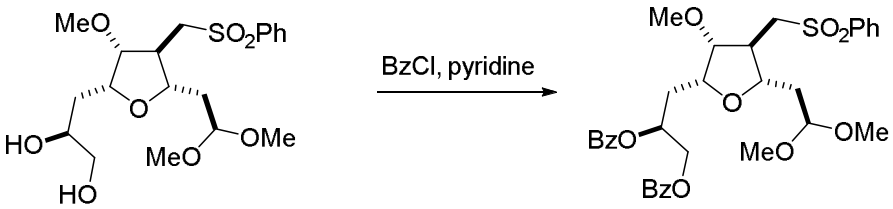
Legenda: piridina; Imidazol

(*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol



[00854] Uma solução de 2 -((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5 -((*S*) -2,3-bis ((*terc*-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)acetaldeído (20,0 g, 33,28 mmol) em metanol (100 mL) foi tratada com CSA (0,773 g, 3,33 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A reação foi extinta com NaHCO3 aquoso saturado (50 mL) e extraída com MTBE (100 mL) e acetato de etila (100 mL x3). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (19,79 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

Dibenzoato de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



[00855] Uma solução de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (19,79 g, 47,29 mmol) em piridina (99 mL, 1223,429 mmol) foi resfriada para 0℃ e tratada com cloreto de benzoíla (12,08 mL, 10 4,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h. Mais reagentes foram adicionados e a agitação foi continuada durante 3 dias. A reação foi extinta com água (400 mL) e extraída com MTBE (200 mL x3). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com HCl a 1 N (100 mL) e em seguida com NaHCO3 aquoso saturado (50 mL), secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo.

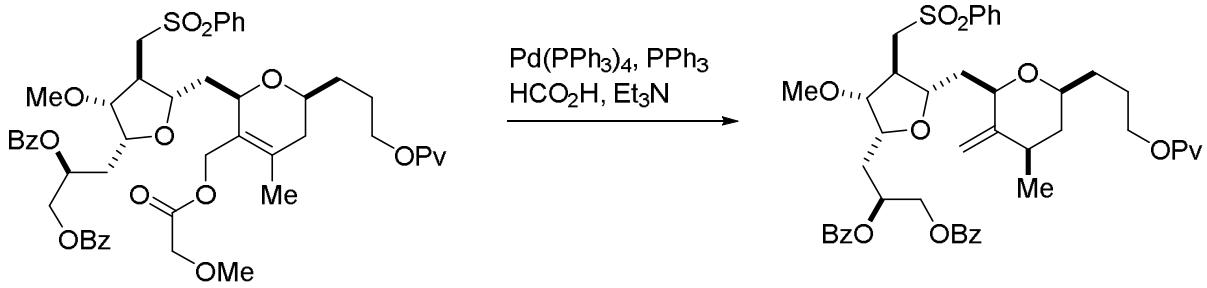
[00856] O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (297 mL) e tratado com trietilamina (26,4 mL, 189,2 mmol), cloreto de benzoíla (10,98 mL, 94,58 mmol), e DMAP (0,289 g, 2,364 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. Mais trietilamina (23,2 mL, 166,3mmol), cloreto de benzoíla (7,74 mL, 66,6 mmol), e DMAP (0,578 g, 4,72 mmol) foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 7 dias. A reação foi extinta com água (300mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/1) para fornecer o composto do título (17,82 g, 85 % durante duas etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

Dibenzoato de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-metóxi-5-(((2*R*,6*S*)-4-metil-3-(2-metoxiacetóxi)metil -6-(3-(pivaloilóxi)propil)-3,6-di-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)-4-((fenila sulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila

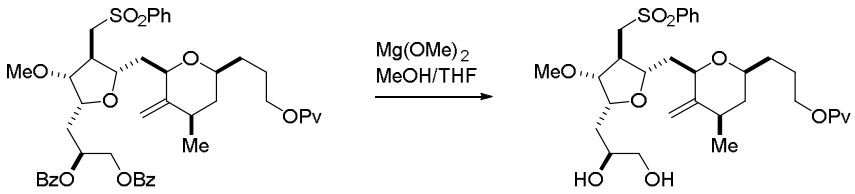
[00857] Uma mistura de pivalato de (*S*)-4-hidróxi-6-metilocta-6,7-dien-1-ila (1,14 g, 4,73 mmol) e dibenzoato de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il) propano-1,2-diila (3,41 g, 5,44 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (47,7mL) e resfriada para -40 ℃. A mistura foi seq uencialmente tratada com ácido metoxiacético (5,44 mL, 70,9 mmol) e BF_3-OEt_2 (1,80mL, 14,2 mmol). A mistura foi aquecida para -30 ℃ durante 1 h e agitada a -30 ℃ durante 0,5 h. A reação foi extint a com NaHCO3 aquoso saturado (119 mL) e extraída duas vezes com acetato de etila (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 2/3) para fornecer o composto do título (3,61 g, 86 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

Dibenzoato de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-metóxi-5-(((2*R*,4*R*,6*S*)-4-metil-3-metileno-6-(3-(pivaloilóxi)propil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



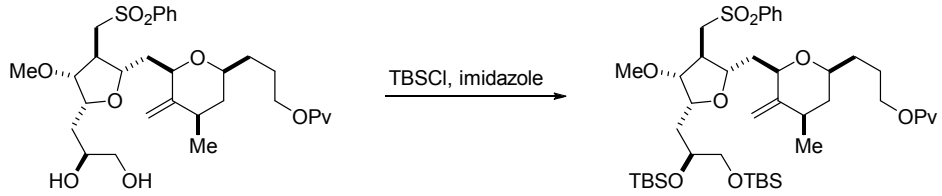
[00858] Uma mistura de $Pd(Ph_3P)_4$ (0,467 g, 0,404 mmol) e trifenilfosfina (0,424 g, 1,62 mmol) em um THF desgaseificado (36,1 mL) foi aquecida para 60 ℃ e agitada durante 5 min. A mistura foi tratada com uma mistura de dibenzoato de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-metóxi-5- (((2*R*,6*S*) -4-metil-3-(2-metoxiacetóxi)metil-6-(3-(pivaloilóxi)propil)-3,6-di-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)-4-((fenila sulfonil) metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (3,61 g, 4,04 mmol), ácido fórmico (0,775 mL, 20,2 mmol), e trietilamina (2,82 mL, 20,2 mmol) em um THF desgaseificado (36,1 mL). A mistura foi agitada a 60 ℃ durante 52 h. Após resf riar para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com MTBE (36,1 mL) e lavada com água (18,1 mL) e em seguida com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (2,8 g, 74 % durante 2 etapas de aleno). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

Pivalato de 3-((2*S*,4*R*,6*R*)-6-(((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-di-hidroxipropil) -4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil) -4-metil-5-metilenotetra-hidro-2*H*-piran-2-il)propila



[00859] Uma solução de dibenzoato de (*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-metóxi-5-(((2*R*,4*R*,6*S*)-4-metil-3-metileno-6-(3-(pivaloilóxi)propil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il) metil) -4- ((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il) propano-1,2-diila (2,8 g, 3,5 mmol) em uma mistura de THF (2,80 mL) e metanol (56,0 mL) foi tratada com 6 - 10 % de $Mg(OMe)_2$ em metanol (18,5 g, 13,9 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 22 h, a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (22,4 mL) e extraída com MTBE (56,0 mL) e acetato de etila (42,0 mL x2). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi azeotropado com metanol e tolueno para fornecer um produto cru, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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) óxi) propil) -4 -metóxi-3- ((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il) metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il) propila

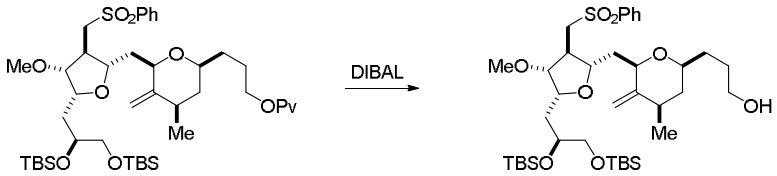


Legenda: Imidazol

[00860] Uma solução de pivalato de 3-((2*S*,4*R*,6*R*)-6-(((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-

5-((*S*)-2,3-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2*H*-piran-2-il)propila (2,07 g, 3,469 mmol) em DMF (16,56 mL, 213,871 mmol) foi tratada com imidazol (0,945 g, 13,9 mmol) e TBSCl (1,20 g, 7,98 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Mais imidazol (0,945 g, 13,9 mmol) e TBSCl (1,20 g, 7,98 mmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 18 h. A reação foi extinta com água (41,4 mL) e extraída com MTBE (41,4 mL x2). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (1/10 a 1/5) para fornecer o composto do título (3,115 g, 109 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

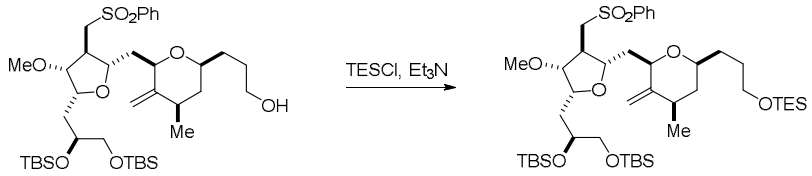
3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil) óxi) propil) -4-metóxi-3- ((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il) propan-1-ol



[00861] Uma solução de pivalato de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)propila (3,11 g, 3,77 mmol) em CH_2Cl_2 (31,1 mL) foi resfriada para -78 ℃ e tratada com DIBAL a 1 M em tolueno (8,29 mL, 8,29 mmol). A mistura foi agitada a -78 ℃ durante 1 h. Mais DIBAL a 1 M em tolueno (1,507 mL, 1,507 mmol) foi adicionado, e a agitação foi

continuada durante mais 1,5 h. Após saciar a reação com metanol (1,53 mL, 37,7 mmol), a mistura foi tratada com HCl a 1 N (37,7 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi extraída com MTBE (31,1 mL x2). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado (15,6 mL), secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (2,9 g, 104 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

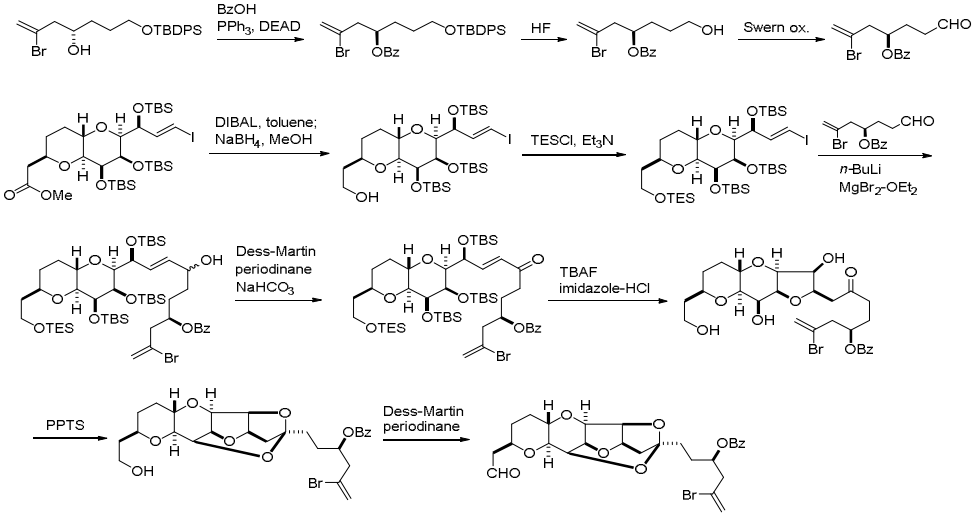
(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil) metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano



[00862] Uma solução de 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol (2,9 g, 3,9 mmol) em CH_2Cl_2 (29,0 mL) foi tratada com trietilamina (1,09 mL, 7,83 mmol) e clorotrietilsilano (0,799 mL, 4,70 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 17 h, a reação foi extinta com água (29,0 mL) e extraída duas vezes com MTBE (29,0 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/5) para fornecer o composto do título (2,95 g, 88 %). ^{1}H RMN

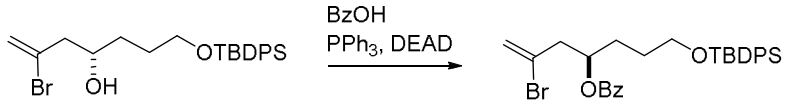
(400 MHz, $CDCl_3$) □ 0,03 (s, 6H), 0,04 (s, 6H), 0,56 (q, 6H), 0,82-1,00 (m, 27H), 1,02 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 1,30-1,52 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,43-3,62 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,96 (m, 2H).

Exemplo 7: Preparação de um composto de fórmula (VD)



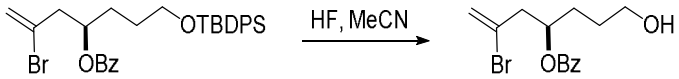
Legenda: ox. Swern; tolueno, periodinano Dess-Martin; Imidazol - HCl

Benzoato de (R)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)óxi)hept-1-en-4-ila



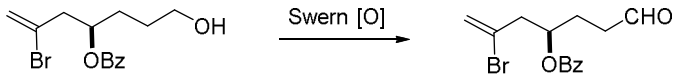
[00863] Uma solução de (S)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil) óxi)hept-1-en-4-ol (25,0 g, 55,9 mmol) em tolueno (200 mL) foi tratada com ácido benzoico (8,19 g, 67,0 mmol) e trifenilfosfina (17,58 g, 67,0 mmol). Após resfriar para 0 ^oC, a mistura foi tratada com DEAD (24,32 mL, 61,46 mmol) durante 20 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 6 ^oC e agitada a 0 ^oC durante 2 h. A mistura foi tratada com *n*-heptano (83 mL) e agitada a 0 ^oC durante 30 min. O precipitado foi filtrado e lavado com *n*-heptano (83 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (46,6 g).

Benzoato de (R)-2-bromo-7-hidroxiept-1-en-4-ila



[00864] Uma solução de benzoato de (R)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)óxi)hept-1-en-4-ila (30,8 g, 55,8 mmol) em acetonitrila (200 mL) foi tratada com 48 % de THF em água (10,1 mL, 279 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 13 h. A reação foi extinta com NaHCO3 aquoso saturado (308 mL) e diluída com MTBE (154mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (154 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (14,67 g, 84 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

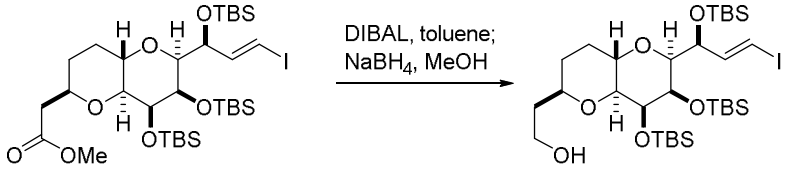
Benzoato de (R)-2-bromo-7-oxo-hept-1-en-4-ila



[00865] Uma solução de cloreto de oxalila a 2 M em CH_2Cl_2 (6,96mL, 13,9 mmol) em CH_2Cl_2 (21,80 mL) foi resfriada para -78 ^{o}C e tratada com DMSO (1,976 mL, 27,843 mmol), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -60 ^{o}C. Após agitar a -78 ^{o}C durante 10 min, uma solução de benzoato de (R)-2-bromo-7-hidroxiept-1-en-4-ila (2,18 g, 6,961 mmol) em CH_2Cl_2 (10,90 mL) foi adicionada, e a agitação foi continuada a -78 ^{o}C durante 30 min. Trietilamina (9,70 mL, 69,6 mmol) foi adicionado, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -60 ^{o}C. Em seguida, a mistura foi agitada a -78 ^{o}C durante 10 min e 0 ^{o}C durante 30 min. A mistura foi tratada com água (21,80 mL) e extraída duas vezes com MTBE (32,7 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, e lavadas

com água (21,80 mL) e salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/3) para fornecer o composto do título (1,477 g, 68 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)etanol



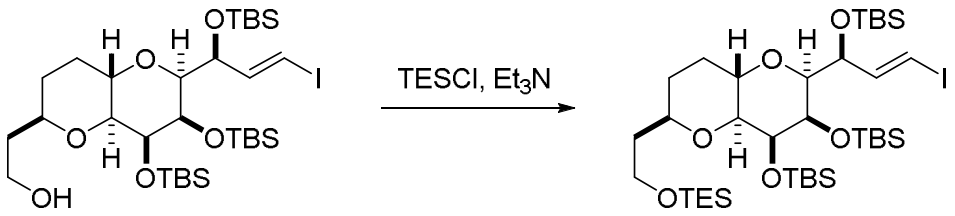
Legenda: tolueno

[00866] 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metila (90,0 g, 31,5 mmol, uma solução em tolueno, aproximadamente 27 %) foi diluído com tolueno (316 mL) e resfriado para -78 ^{o}C. A mistura foi tratada com DIBAL a 1 M em tolueno (37,8 mL, 37,8 mmol) e agitada a -78 ^{o}C durante 1 h. Após remover o banho frio, a reação foi extinta com metanol (7,65 mL, 189 mmol) e tratada com HCl a 1 N (243 mL, 243 mmol) e MTBE (170 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 30 min, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (170 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas sequencialmente com HCl a 1 N (122 mL), água (122 mL), NaHCO3 aquoso saturado (122mL), e salmoura (120 mL).

[00867] Após concentração, o resíduo foi dissolvido em metanol (194 mL), resfriado para 0 ^{o}C, e tratado com boroidreto de sódio (0,596 g, 15,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 ^{o}C durante 1 h e extinta com HCl a 1 N (63,0 mL, 63,0 mmol). Após diluição com MTBE

(365 mL), a camada orgânica foi separada e lavada sequencialmente com HCl a 1 N (63,0 mL) e NaHCO3 aquoso saturado (122 mL) (com salmoura). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (23,44 g, 100 %).

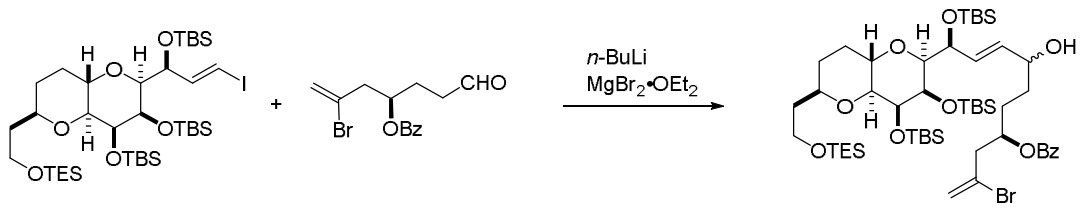
(((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-3,4-diil)bis(óxi))bis(terc-butildimetilsilano)



[00868] Uma solução de 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil) octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)etanol (23,44 g, 31,548 mmol) em CH_2Cl_2 (211 mL) foi tratada com clorotrietilsilano (6,44 mL, 37,9 mmol) e trietilamina (8,79 mL, 63,1 mmol), e agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Mais clorotrietilsilano (1,06 mL, 6,31 mmol) e trietilamina (1,32 mL, 9,46 mmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 8 h. A reação foi extinta com água (117 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (117 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/10) para fornecer o composto do título (23,7 g, 95 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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 (q, 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).

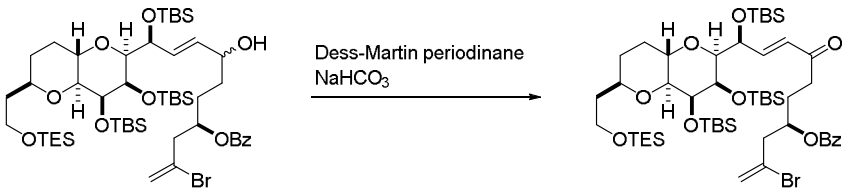
Benzoato de (4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-

b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-hidroxideca-1,8-dien-4-ila



[00869] Uma solução de (((2S, 3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil) octa-hidropirano [3,2-b]piran-3,4-diil)bis(óxi))bis(terc-butildimetilsilano) (4,48 g, 5,22 mmol) em THF (32,5 mL) foi resfriada para -78 ^{o}C e tratada com *n*-BuLi a 1,6 M em n-hexano (3,26 mL, 5,22 mmol), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -65 ^{o}C. Após agitar a -78 ^{o}C durante 20 min, a mistura foi tratada com uma solução de eterato de dietila de brometo de magnésio (1,35 g, 5,22 mmol) em THF (16,25 mL), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -65 ^{o}C, e agitada a -78 ^{o}C durante 30 minutos. Uma solução de benzoato de (R)-2-bromo-7-oxo-hept-1-en-4-ila (1,477 g, 4,747 mmol) e eterato de dietila de brometo de magnésio (1,35 g, 5,22 mmol) em THF (18,3 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada a -78 ^{o}C durante 10 min, lentamente aquecida para -25 ℃ durante 4 h e agita da a -25 ℃ durante 1 h. A reação foi extinta com NH4Cl aquoso saturado (29,5 mL) e extraída duas vezes com MTBE (29,5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/5) para fornecer o composto do título (3,35 g, 68 %).

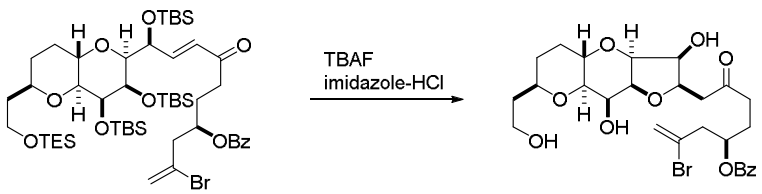
Benzoato de (4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-oxodeca-1,8-dien-4-ila



Legenda: periodinano Dess-Martin

[00870] Uma solução de benzoato de (4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil) óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-hidroxideca-1,8-dien-4-ila (3,35 g, 3,213 mmol) em CH_2Cl_2 (33,5 mL) foi tratada com bicarbonato de sódio (0,540 g, 6,43 mmol) e periodinano Dess-Martin (1,64 g, 3,86 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado (25,1 mL) e 20 % de Na_2SO_3 (25,1 mL) e extraída duas vezes com MTBE (26,8 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (16,75 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/8) para fornecer o composto do título (2,26 g, 68 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 0,07 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,11 (s, 6H), 0,12 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,60 (q, 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 (bs, 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).

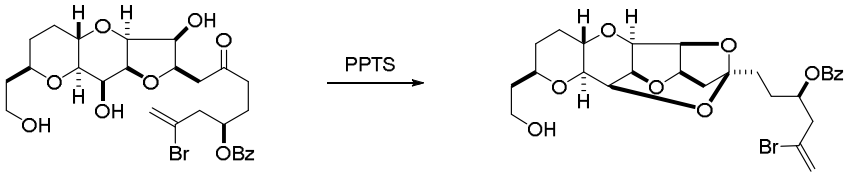
Benzoato de (R)-2-bromo-8-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3,9-di-hidróxi-7-(2-hidroxietil) deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-7-oxo-oct-1-en-4-ila



Legenda: Imidazol - HCl

[00871] Uma mistura de cloridrato de imidazol (0,704 g, 6,73 mmol) e TBAF a 1 M em THF (14,12 mL, 14,1 mmol) em THF (45,2 mL) foi tratada com uma solução de benzoato de (4R,10S,E)-10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-2-bromo-10-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-oxodeca-1,8-dien-4-ila (2,26 g, 2,17 mmol) em THF (31,6 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 7 dias. A mistura foi tratada com tolueno (56,5 mL) e água (56,5 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com uma mistura de tolueno (38,4 mL) e THF (38,4 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas em vácuo e em seguida azeotropadas três vezes com acetonitrila (18,1 mL) para fornecer o composto do título (1,4 g).

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

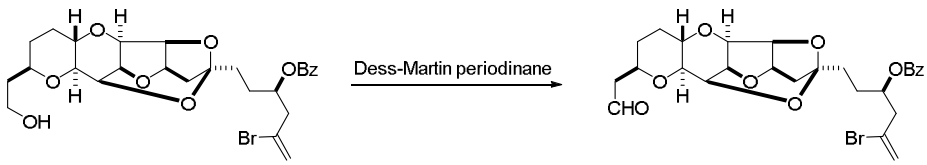


[00872] Uma solução de benzoato de (R)-2-bromo-8-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3,9-di-hidróxi-7-(2-hidroxietil)deca-hidrofuro[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-7-oxo-oct-1-en-4-ila (1,27 g, 2,17mmol) em CH_2Cl_2 (68,4 mL) foi tratada com PPTS (3,00 g, 11,9mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 23 h. Após concentração, o sólido residual (PPTS) foi tratado com acetato de etila (50,7 mL), agitado em temperatura ambiente durante 10 min, filtrado, e enxaguado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado, tratado novamente com acetato de etila (10,14 mL), e agitado em temperatura ambiente durante 2 h. O precipitado foi filtrado, lavado com acetato de

etila (3 mL), e secado sob purga de N_2 para fornecer o composto do título (1ª colheita, 495 mg, contaminada com 14 % de PPTS).

[00873] O filtrado foi tratado com acetato de etila (aproximadamente 3 mL) a 40 °C e agitado em temperatura ambiente durante 2 h. O precipitado foi filtrado, lavado com acetato de etila (1 mL), e secado sob purga de N_2 para fornecer o composto do título (2ª colheita, 175 mg, total 47 % (1ª e 2ª colheitas combinadas) durante 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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)deca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b] pirano[2,3-e]piran-2(3H)-il)hex-5-en-3-ila

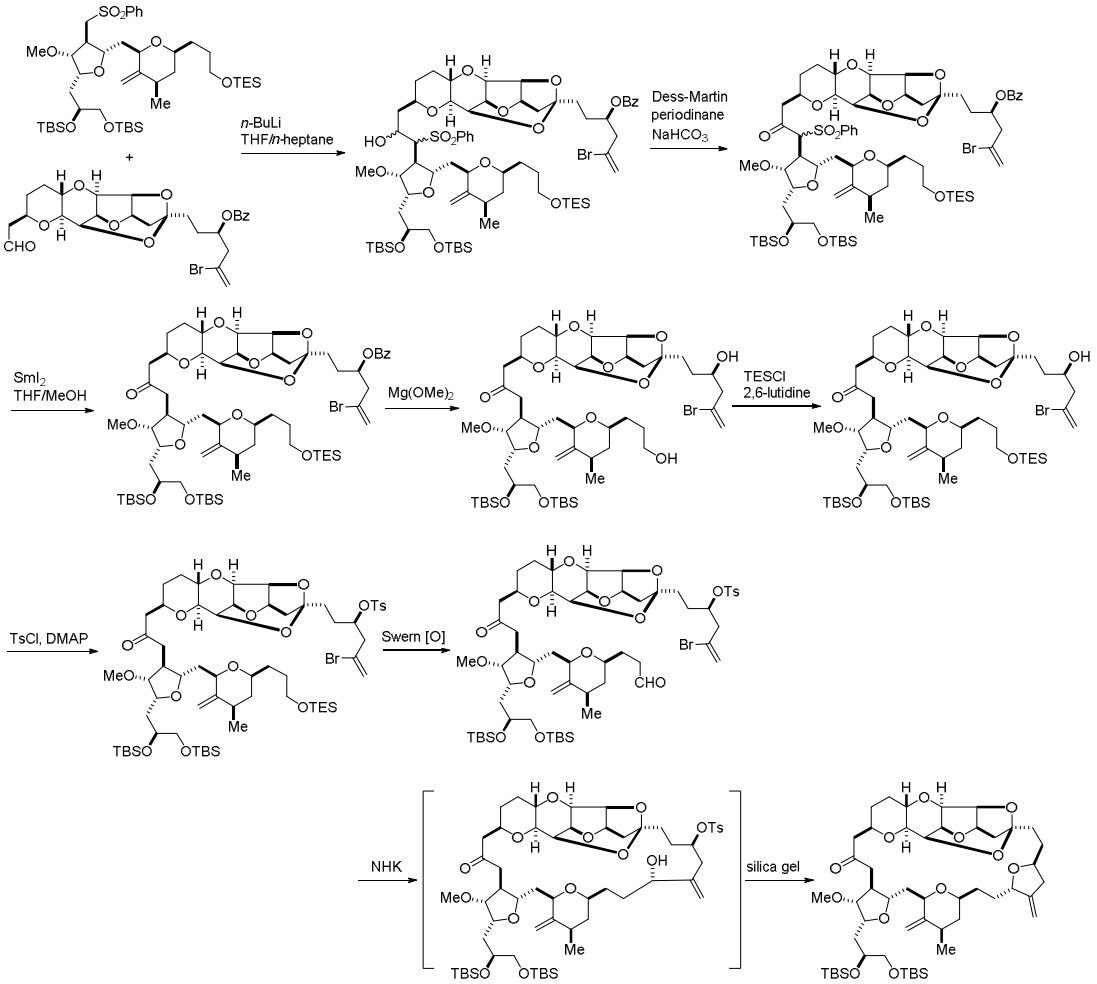


Legenda: periodinano Dess-Matin

[00874] Uma mistura de benzoato de (R)-5-bromo-1-((2S,3aR, 4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-hidroxietil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)hex-5-en-3-ila (0,49 g, 0,87 mmol) e bicarbonato de sódio (0,182 g, 2,17 mmol) em CH_2Cl_2 (4,9 mL) foi tratada com periodinano Dess-Martin (0,551 g, 1,30 mmol), e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi extinta com 20 % de Na_2SO_3 (2,5 mL) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (2,5 mL). A mistura foi extraída três vezes com MTBE (4,9 mL) e acetato de etila (4,9 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo.

[00875] O resíduo foi dissolvido em acetato de etila

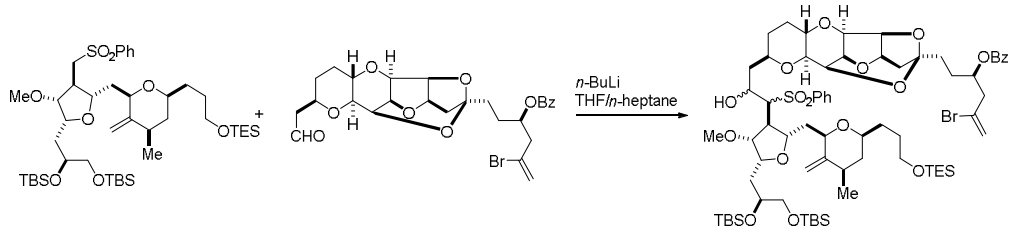
(aproximadamente 3 mL) com aquecimento e lentamente resfriado para temperatura ambiente durante 20 h. O precipitado foi filtrado, lavado com acetato de etila (1 mL), e secado sob purga de N_2 durante 2 h para fornecer o composto do título (216 mg, 44 %) juntamente com 200 mg do filtrado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).



Legenda: THF / n-heptano; periodinano Dess-Martin; 2,6-lutidina; Swern;

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)óxi)propil)-4-metóxi-

2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-hidróxi-3-(fenilsulfonil) propil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila

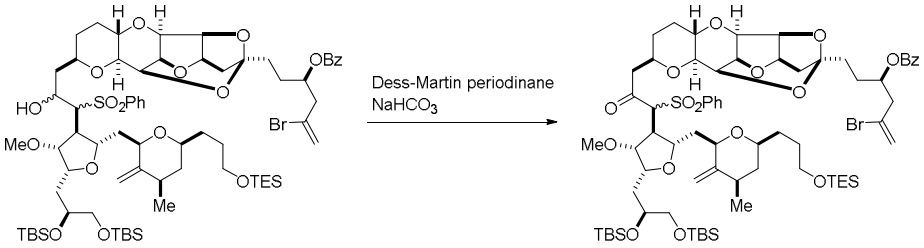


Legenda: THF / n-heptano

[00876] Uma solução de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano (0,478 g, 0,559 mmol) em THF (4,2 mL) foi resfriada para -5 ^{o}C. A mistura foi tratada com n-BuLi a 1,6 M em n-hexano (0,349 mL, 0,559 mmol) e agitada a -5 ^{o}C durante 30 min. Após resfriar para -78 ^{o}C, a mistura foi tratada com uma solução de benzoato de (R)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-oxoetil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)hex-5-en-3-ila (0,21 g, 0,373 mmol) em uma mistura de *n*-heptano (1,1 mL) e THF (3,2 mL), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -65 ℃. Após agitar a -78 ^{o}C durante 4 h, a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (5 mL) e extraída três vezes com MTBE (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (690 mg, 130 %).

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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S) -4-metil-3-metileno-6-(3- ((trietilsilil) óxi) propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonil) propil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]

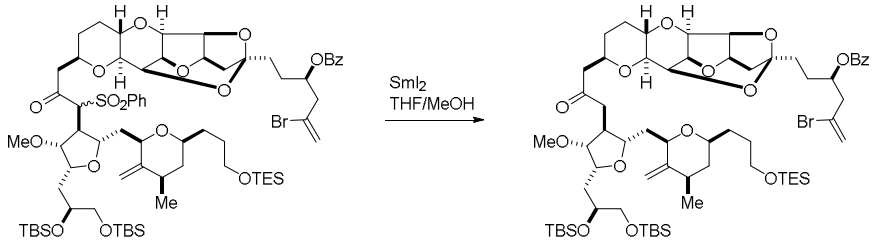
piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila



Legenda: periodinano Dess-Martin

[00877] Uma solução 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-hidróxi-3-(fenilsulfonil)propil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila (0,69 g, 0,49 mmol) em CH_2Cl_2 (6,9 mL) foi tratada com bicarbonato de sódio (0,061 g, 0,73 mmol) e periodinano Dess-Martin (0,248 g, 0,584mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado (6,9 mL) e 20 % de Na_2SO_3 (6,9 mL), e extraída duas vezes com MTBE (10,35 mL, 86,888mmol). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (366 mg, 69% durante 2 etapas).

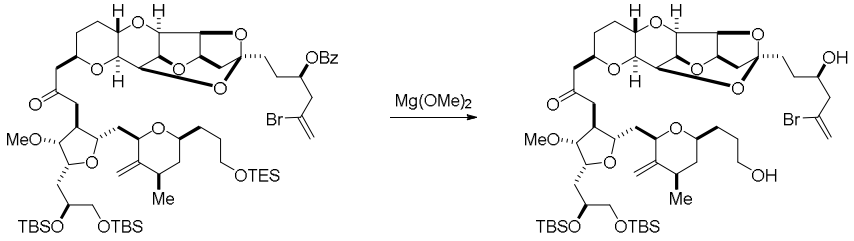
Benzoato de (R)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3- ((trietilsilil) óxi) propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil) dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila



[00878] Uma solução 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonil)propil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2', 3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila (0,366 g, 0,258 mmol) em uma mistura de THF (2,9 mL) e metanol (1,8 mL) foi resfriada para - 78 ℃ e tratada com SmI_2 a 0,1 M em THF (5,55 mL, 0,555 mmol). Após agitar a -78 ℃ durante 1 h, o ba nho frio foi removido, e a mistura foi tratada com uma mistura de tartrato de sódio de potássio (1,83 g, 6,48 mmol) e carbonato de potássio (1,7 g, 13 mmol) em água (18,3 mL). A mistura foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 10 min e extraída duas vezes com MTBE (7,32 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / *n*-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (289 mg, 88 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,15 (s, 9H), 0,30 (s, 3H), 0,58 (q, 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).

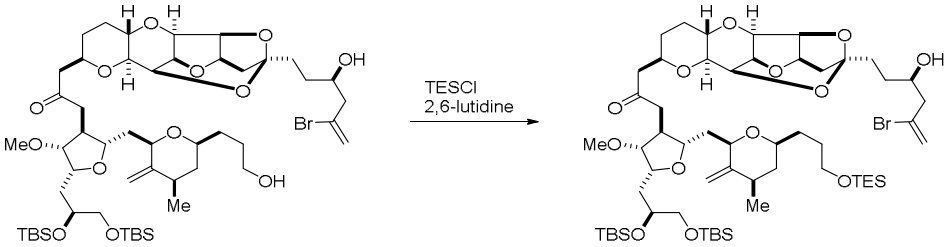
1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(3-hidroxipropil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-

piran-2-il)metil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2S,3aR,4aR,5S, 5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-bromo-3-hidroxiex-5-en-1-il)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona



[00879] Uma solução 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)óxi) propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila (0,285 g, 0,223 mmol) em uma mistura de metanol (5,7 mL) e THF (0,29 mL) foi tratada com 6 - 10 % de $Mg(OMe)_2$ em metanol (1,29 g, 0,893 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. Carbonato de potássio (0,093 g, 0,67 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 1 dia. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (4,28 mL) e salmoura (4,28 mL) e extraída três vezes com MTBE (11,40 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (280 mg, 119 %).

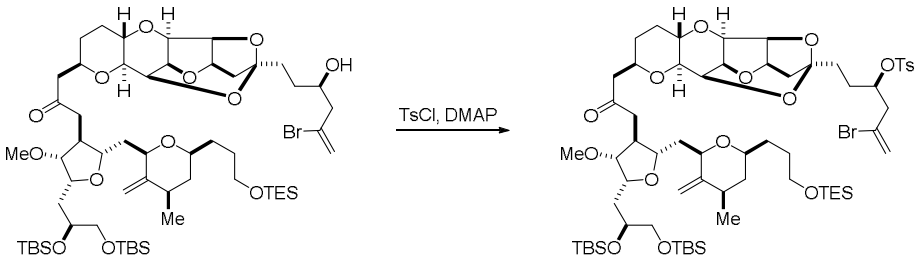
1-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*terc*-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2*R*,4*R*, 6*S*)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi) propil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-3-((2*S*,3a*R*, 4a*R*,5*S*,5a*S*,7*R*,9a*S*,10a*R*, 10b*S*)-2-((*R*)-5-bromo-3-hidroxiex-5-en-1-il)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro [2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano [2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona



Legenda: 2,6-lutidina

[00880] Uma solução de 1-((2S,3S, 4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-2-(((2R,4R,6S)-6-(3-hidroxipropil)-4-metil-3-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-metoxitetra-hidrofuran-3-il)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-bromo-3-hidroxiex-5-en-1-il)dodeca-hidro-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) em CH_2Cl_2 (5,6 mL) foi resfriada para -78 ℃ e tratada com 2,6-lutidina (0 ,123 mL, 1,06 mmol) e clorotrietilsilano (0,054 mL, 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78 ℃ durante 2 h. A reação foi extinta com metanol (0,107 mL, 2,65 mmol) e agitada a -78 ^oC durante 10 min. Após remover o banho frio, a mistura foi tratada com água (5,6 mL) e aquecida para temperatura ambiente. A mistura foi extraída duas vezes com MTBE (11,20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com HCl a 0,1 N (6,09 mL, 0,609 mmol) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (2,80 mL), secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (327 mg, 105 %).

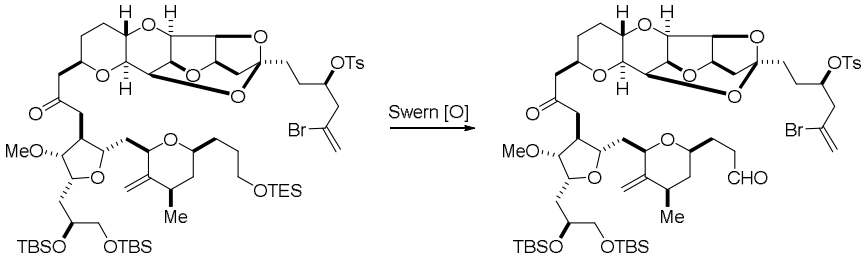
4-Metilbenzenossulfonato de (*R*)-1-((2*S*,3a*R*,4a*R*,5*S*,5a*S*,7*R*,9a*S*,10a*R*,10b*S*)-7-(3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*terc*-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2*R*,4*R*,6*S*)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)deca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b] pirano[2,3-e]piran-2(3*H*)-il)-5-bromoex-5-en-3-ila



[00881] 1-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*terc*-butildimetilsilil)óxi) propil)-4-metóxi-2-(((2*R*,4*R*,6*S*)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi) propil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-3-((2*S*,3a*R*,4a*R*, 5*S*,5a*S*,7*R*,9a*S*,10a*R*,10b*S*)-2-((*R*)-5-bromo-3-hidroxiex-5-en-1-il)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)propan-2-ona (0,327 g, 0,279 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (4,9 mL) e tratado com DMAP (0,102 g, 0,837 mmol) e P-TsCl (0,064 g, 0,34 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Mais DMAP (0,020 g, 0,17 mmol) e P-TsCl (0,016 g, 0,084 mmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 24 h. A mistura de reação foi diluída com MTBE (20 mL) e sequencialmente lavada com HCl a 0,1 N (8,4 mL x2), NaHCO3 aquoso saturado (3,3 mL), e salmoura (3,3 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 2/3) para fornecer o composto do título (215 mg, 72 % durante 3 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (2s, 9H), 0,60 (s, 3H), 0,59 (q, 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)

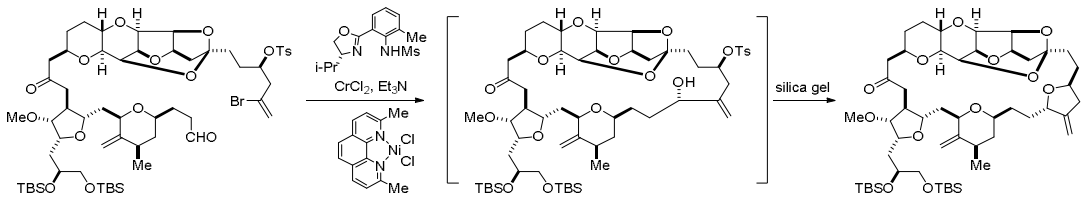
4-Metilbenzenossulfonato de (*R*)-1-((2*S*,3*aR*,4a*R*,5*S*,5a*S*,7*R*,9a*S*, 10a*R*,10b*S*)-7-(3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*S*)-2,3-bis((*terc*-butildimetilsilil) óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2*R*,4*R*,6*S*)-4-metil-3-metileno-6-(3-oxopropil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-

oxopropil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano [2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila



[00882] Uma solução de cloreto oxálico a 2 M em CH_2Cl_2 (0,810 mL, 1,62 mmol) em CH_2Cl_2 (4,30 mL) foi resfriada para -78 °C e tratada com DMSO (0,230 mL, 3,24 mmol). Após agitar durante 10 min a -78 °C, uma solução de 4-metilbenzenossulfonato 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila (0,215 g, 0,162 mmol) em CH_2Cl_2 (2,2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -78 °C durante 10 min e a -40 °C durante 1 h. Após reafriar novamente para -78 °C, a mistura foi tratada com trietilamina (1,13 mL, 8,10 mmol) e agitada a -78 °C durante 10 min e a 0 °C durante 20 min. A mistura resultante foi tratada com água (4,3 mL) e diluída com MTBE (21,5 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/1) para fornecer o composto do título (166 mg, 85 %).

Éter de BisTBS



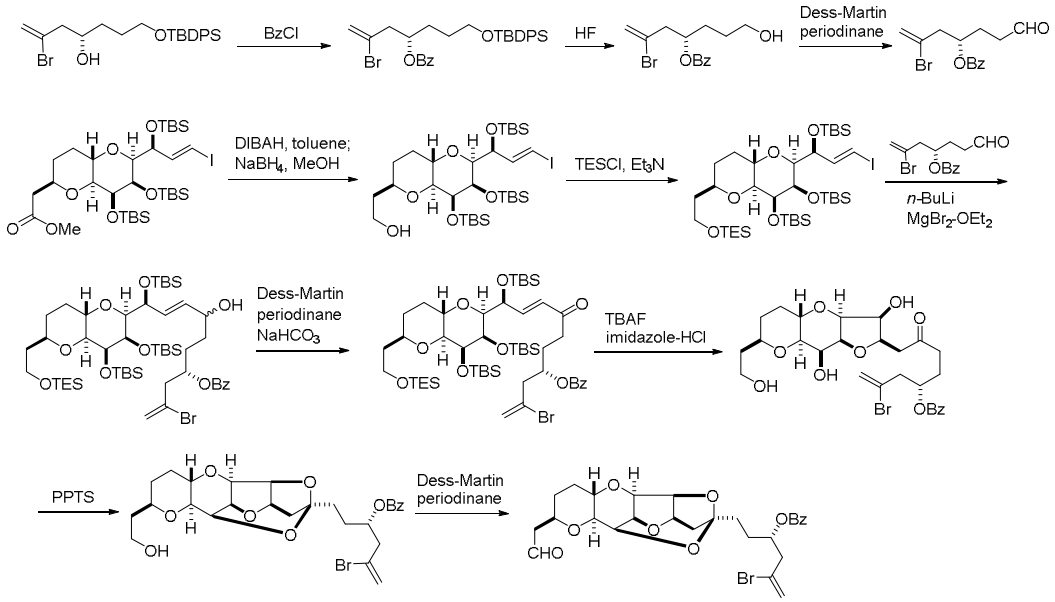
Legenda: sílica-gel

[00883] Cloreto cromoso (0,520 g, 4,23 mmol) foi adicionado a um

frasco de 3 gargalos, que foi purgado com N_2 durante 5 min, e ao frasco foi adicionada uma solução de (R)-N-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanossulfonamida (1,25 g, 4,23 mmol) em um THF desgaseificado (7,5 mL). A mistura foi aquecida para 30℃, tratada com trietilamina (0,590 mL, 4,23 mmol), e agitada a 33 ℃ durante 1 h. Após resfriar para 0 ℃, a mistura foi tratada com compl exo de 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina de cloreto de níquel (II) (0,023 g, 0,069 mmol) e purgada com N_2 durante 5 min. Após remover o banho de gelo, uma solução de 4-metilbenzenossulfonato 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-oxopropil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila (0,083 g, 0,069 mmol) em um THF desgaseificado (4,98 mL) foi adicionada durante 2 h por bomba de seringa. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante mais 2 h. Após resfriar para 0 ℃, a reação foi extinta com etilen odiamina (0,926 mL, 13,7 mmol), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 10 ℃, e agitada em temperatura ambiente durante 10 min. A mistura foi tratada com água (9,96 mL) e extraída duas vezes com MTBE (9,96 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo.

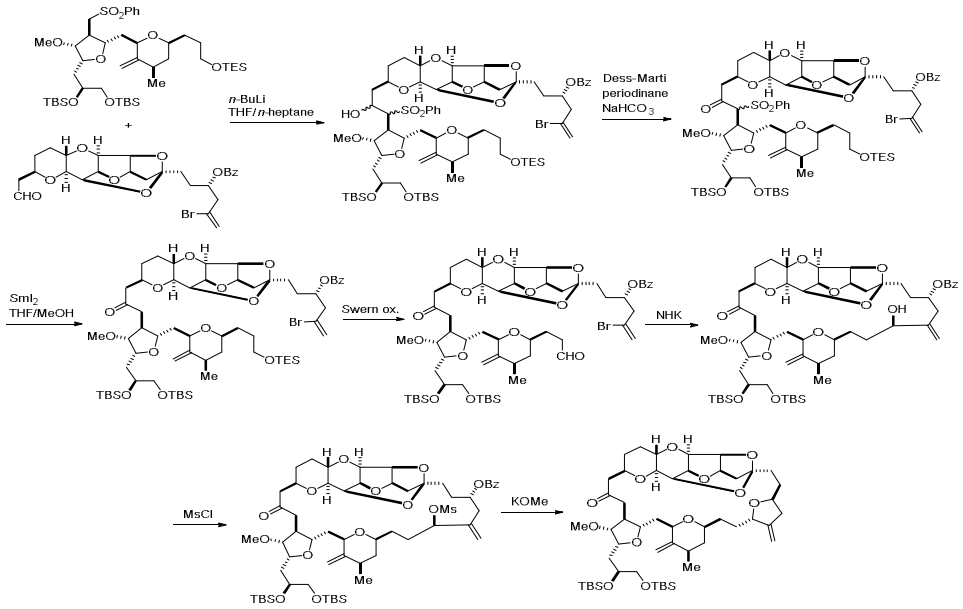
[00884] O resíduo foi dissolvido em isopropanol (IPA) (4,98 mL), tratado com sílica-gel (166 mg), e agitado em temperatura ambiente durante 23 h. O precipitado foi filtrado e lavado com IPA (3 mL) e heptano (3 mL). O filtrado foi envelhecido em um refrigerador durante 2 dias. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com IPA (5 mL). O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 3/2) para fornecer o composto do título (33 mg, 50 %), a estrutura de que foi confirmada

por comparação de seu espectro de ^{1}H RMN com aquele de uma amostra autêntica. ^{1}H RMN (400 MHz, C_6D_6) 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).



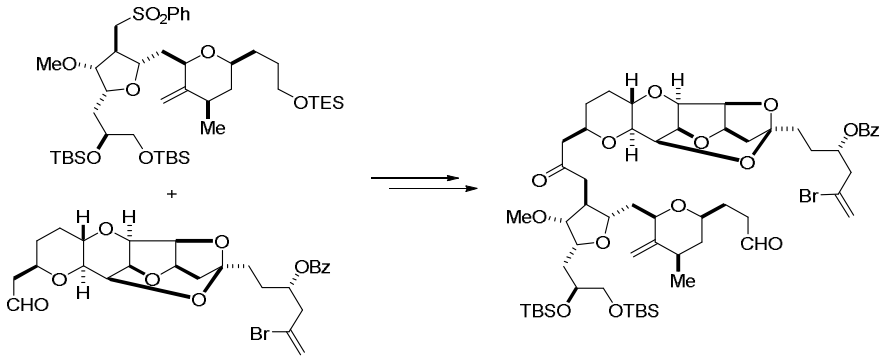
Legenda: periodinano Dess-Martin; tolueno; Imidazol - HCl

[00885] Todos os compostos foram preparados seguindo os mesmos procedimentos mostrados acima iniciando de benzoato de (S)-2-bromo-7-((terc-butildifenilsilil)óxi)hept-1-en-4-ila.



Legenda: THF / n-heptano; periodinano Dess-Martin

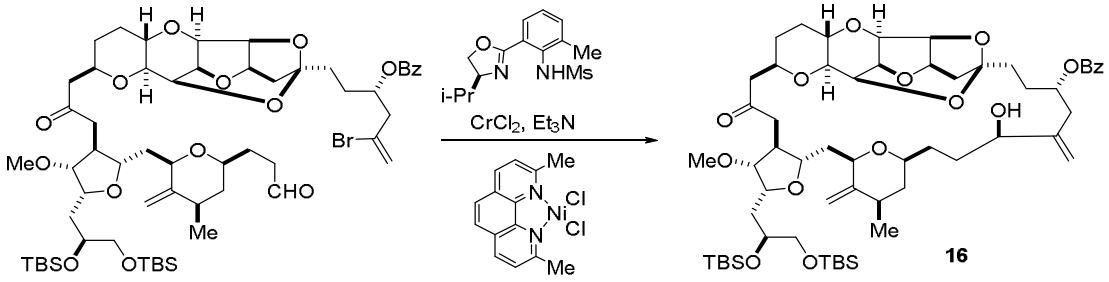
Benzoato de (S)-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-oxopropil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila



[00886] O composto foi preparado seguindo os mesmos procedimentos mostrados acima para 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-hidróxi-3-(fenilsulfonil)propil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro [2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-

ila com a exceção de que benzoato de (S)-5-bromo-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-oxoetil)deca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2(3H)-il)hex-5-en-3-ila foi usado como um material de partida.

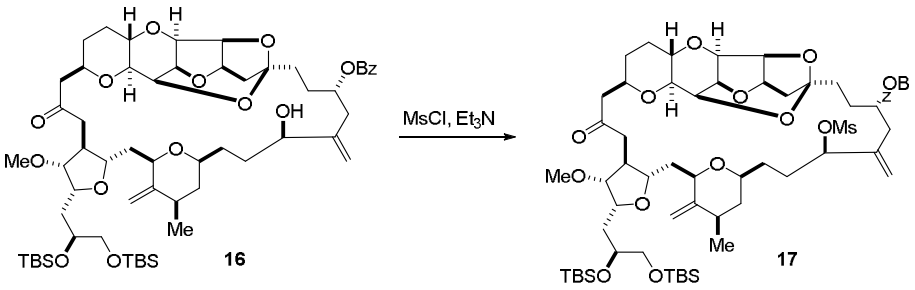
Macrociclização de NHK



[00887] Cloreto cromoso (0,636 g, 5,18 mmol) foi adicionado a um frasco de 3 gargalos, que foi purgado com N_2 durante 5 min, e ao frasco foi adicionada uma solução de (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanossulfonamida (1,535 g, 5,18 mmol) em um THF desgaseificado (6,80 mL). A mistura resultante foi aquecida para 30 °C, carregada com trietilamina (0,722 mL, 5,18 mmol), e agitada a 33 °C durante 1 h. Após resfriar para 0 °C, a mistura foi tratada com complexo de 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina de cloreto de níquel (II) (0,040 g, 0,12 mmol) e purgada com N_2 durante 5 min. Após remover o banho de gelo, uma solução 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((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(((2R, 4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(3-oxopropil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-2-il)-5-bromoex-5-en-3-ila (composto **8**; 0,136 g, 0,117 mmol) em um THF desgaseificado (6,80 mL) foi adicionada durante 1,5 h por bomba de seringa. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante mais 2 h. A reação foi resfriada para 0 °C, extinta com etilenodiamina (1,045 mL, 15,47 mmol), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de 10 °C, e agitada em temperatura ambiente durante 10 min. A mistura foi tratada com água

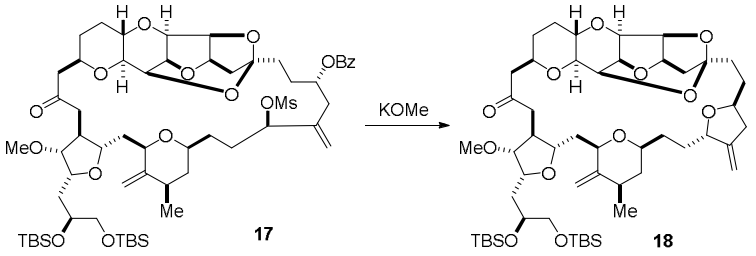
(16,3 mL) e extraída com *n*-heptano (8,2 mL) e em seguida duas vezes com MTBE (16,3 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi tratado com *n*-heptano (20 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 20 min. O ligante precipitado foi filtrado e enxaguado com heptano (20 mL) e IPA (10 mL). O filtrado foi envelhecido em um refrigerador (-20 ^{o}C) durante 20 h. O precipitado foi filtrado e enxaguado com IPA. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/1) para fornecer composto **16** (88 mg, 69 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Mesilação de produto de NHK



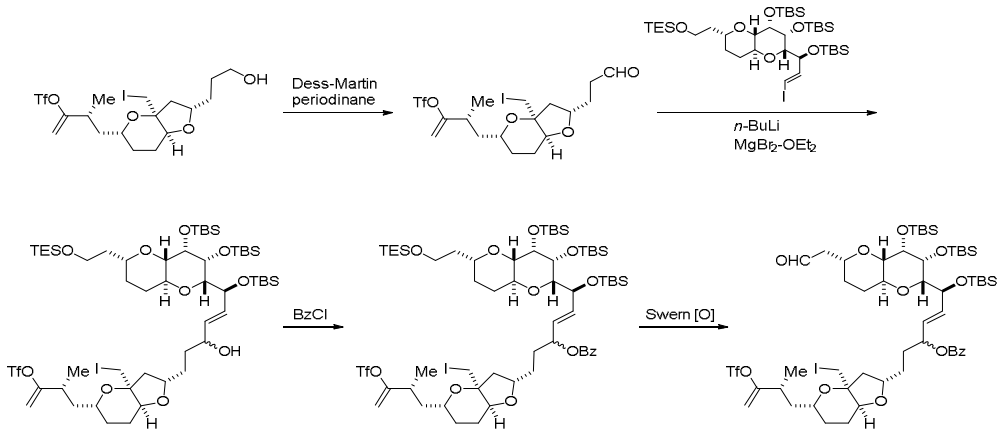
[00888] Uma solução de Composto **16** (0,084 g, 0,078 mmol) em THF (2,94 mL) foi resfriada para 0 ℃ e tratada com trietilamina (0,043mL, 0,31 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,018 mL, 0,23mmol). Após agitar a 0 ℃ durante 30 min, a rea ção foi extinta com água (3,36 mL) e extraída três vezes com MTBE (5,04 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas para fornecer composto **17** (88 mg).

Ciclização com KOMe



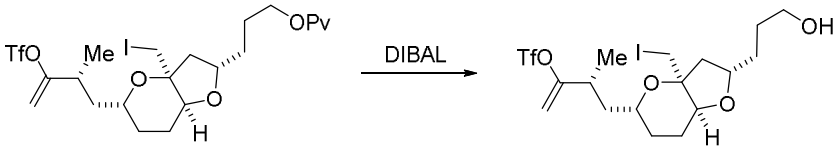
[00889] Uma solução de composto **17** (0,080 g, 0,069 mmol) em THF (4,0 mL) foi resfriada para 0 ℃ e tratada com 25 % de metóxido de potássio em metanol (0,068 g, 0,24 mmol). A mistura foi lentamente aquecida para temperatura ambiente durante 20 h. A reação foi extinta com NH4Cl aquoso saturado (2,4 mL) e extraída três vezes com MTBE (6,4 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 2/1) para fornecer composto **18** (45 mg, 68 % durante 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, C_6D_6) 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).

Exemplo 8: Preparação de um composto de fórmula (ID) através de macrociclização de C,26-C,27



Legenda: periodinano Dess-Martin

Trifluorometanossulfonato de (R) -4 -((2S,3aS,5R,7aS) -2- (3-hidroxipropil) -3a-(iodometil)hexa-hidro-2H-furo [3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ila



[00890] Uma solução de pivalato de 3-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il) hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)propila (6,80 g, 10,9 mmol) em CH_2Cl_2 (68,0 mL) foi resfriada para -78 ^oC e tratada com DIBAL a 1 M em tolueno (23,88 mL, 23,88 mmol) durante 20 min, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -70 ^oC. A mistura de reação foi agitada a -78 ^oC durante 30 min. A reação foi extinta com metanol (4,39 mL), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -60 ^oC. Após remover o banho frio, a mistura foi tratada com HCl a 1 N (109 mL) e MTBE (102 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 20 min. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com MTBE (102 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas para fornecer o composto do título (8,8 g, contaminado com tolueno). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

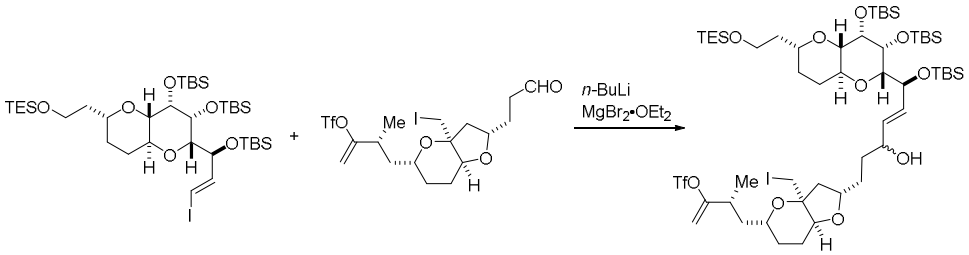
Trifluorometanossulfonato de (R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-2-(3-oxopropil)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ila

Legenda: periodinano Dess-Martin

[00891] Uma solução de trifluorometanossulfonato de (R)-4-

((2S,3aS,5R,7aS)-2-(3-hidroxipropil)-3a-(iodometil)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ila (2,64 g, 4,87 mmol) em CH_2Cl_2 (26,4 mL) foi tratada com periodinano Dess-Martin (3,10 g, 7,30 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado (20 mL) e 20 % de Na_2SO_3 (20 mL) e extraída três vezes com MTBE (20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / *n*-heptano1 = /10 a 1/3) para fornecer o composto do título (970 mg, 56 % durante 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

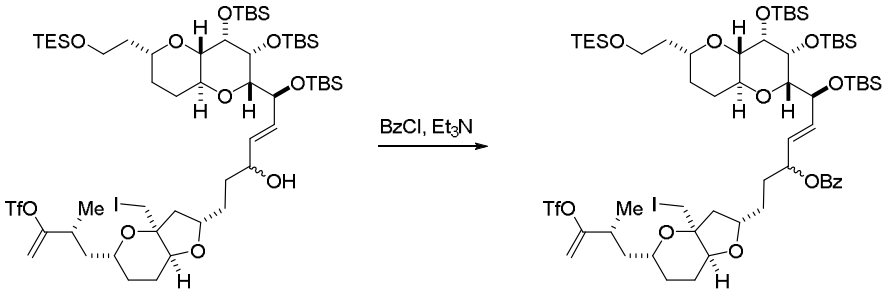
Trifluorometanossulfonato de (3R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-((6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-hidroxiex-4-en-1-il)-3a-(iodometil)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ila



[00892] Uma solução de (((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-3,4-diil)bis(óxi))bis(terc-butildimetilsilano) (1,295 g, 1,51 mmol) em THF (10,20 mL) foi resfriada para -78 °C e tratada com n-BuLi a 1,6 M em hexano (0,944 mL, 1,51 mmol), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -60 °C. Após agitar a -78 °C durante 15 min, a mistura foi tratada com uma solução de eterato de dietila de brometo de magnésio (0,390 g, 1,51 mmol) em uma mistura de THF (6 mL) e tolueno

(1 mL), ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura interna abaixo de -60 °C, e agitada a -78 °C durante 30 min. Uma solução de trifluorometanossulfonato de (R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-2-(3-oxopropil) hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ila (0,68 g, 1,258 mmol) em THF (6,80 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 3 h e lentamente aquecida para temperatura ambiente durante 14 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (6,80 mL) e extraída duas vezes com MTBE (0,150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/3) para fornecer o composto do título (455 mg, 28 %).

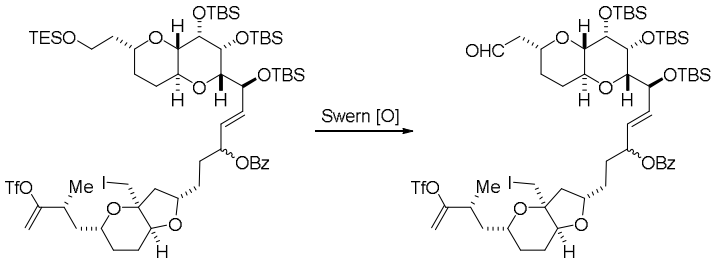
Benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*,3*R*,4*S*,4a*S*,6*R*,8a*S*)-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-1-((2*S*,3a*S*,5*R*,7a*S*)-3a-(iodometil)-5-((*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2*H*-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila



[00893] Uma solução de trifluorometanossulfonato de (3R)-4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-((6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil)óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-hidroxiex-4-en-1-il)-3a-(iodometil)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-il)-3-metilbut-1-en-2-ila (0,455 g, 0,358 mmol) em CH_2Cl_2 (4,55 mL) foi tratada com cloreto de benzoíla (0,083 mL, 0,72 mmol), trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) e DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 h. A reação foi

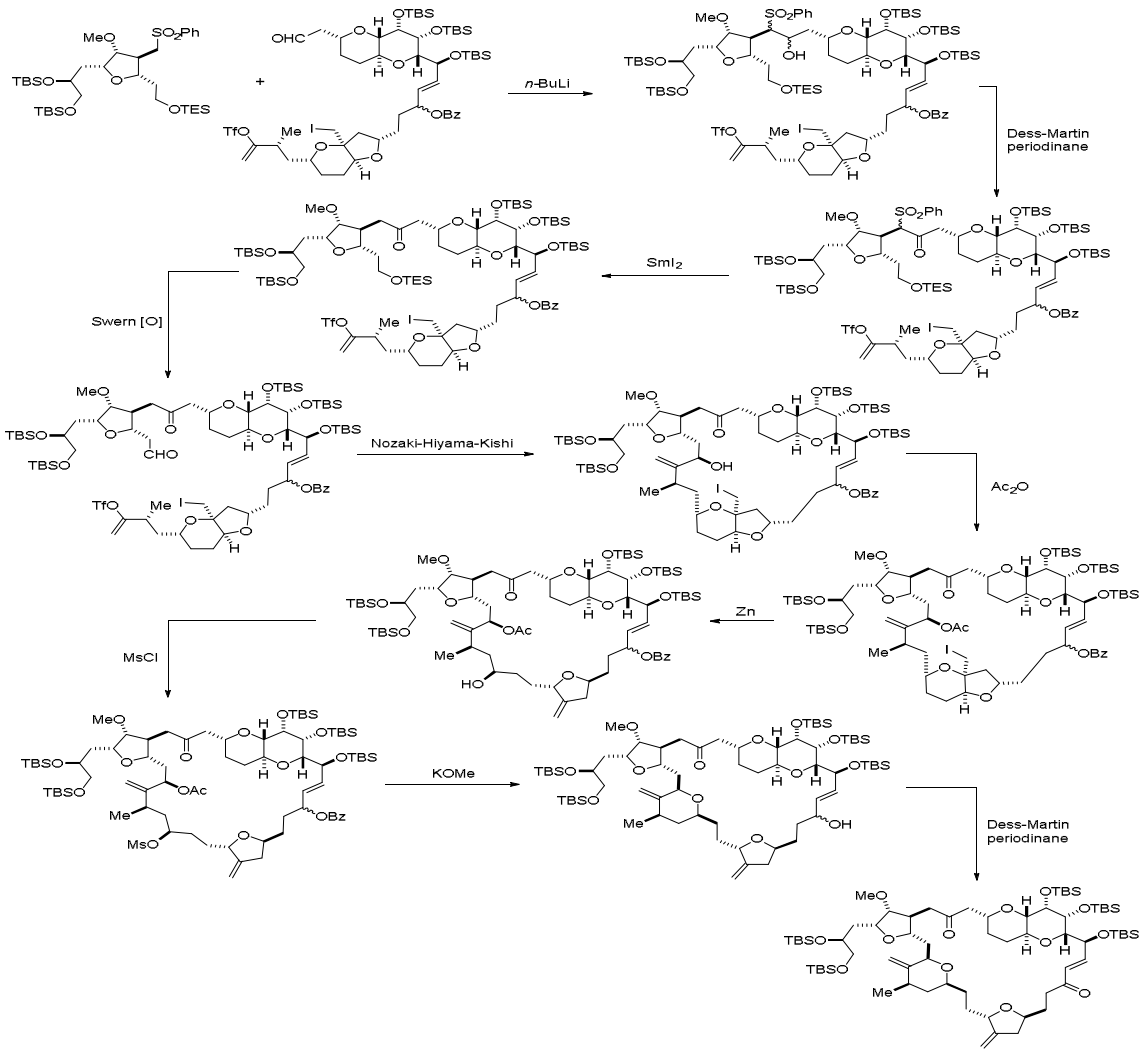
extinta com água (4,6 mL) e extraída duas vezes com MTBE (9,1 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/5) para fornecer o composto do título (316 mg, 64 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0,08-0,12 (múltiplo 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).

Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)-6-(2-oxoetil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R, 7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila



[00894] Uma solução de cloreto de oxalila (0,141 mL, 1,61 mmol) em CH_2Cl_2 (6,32 mL) foi resfriada para -78 °C e tratada com DMSO (0,228 mL, 3,22 mmol). Após agitar durante 10 min a -78 °C, a mistura foi tratada com uma solução de benzoato de (6*S*,*E*)-6-((2*S*, 3*R*,4*S*,4a*S*,6*R*,8a*S*)-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-((trietilsilil) óxi)etil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-1-((2*S*,3a*S*,5*R*,7a*S*)-3a-(iodometil) -5- ((*R*) -2- metil -3- (((trifluorometil) sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2*H*-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila (0,316 g, 0,230 mmol) em CH_2Cl_2 (3,8 mL). A mistura foi agitada a -78°C durante 20 min e a -40 °C durante 1 h. Após resfriar para -78 °C,

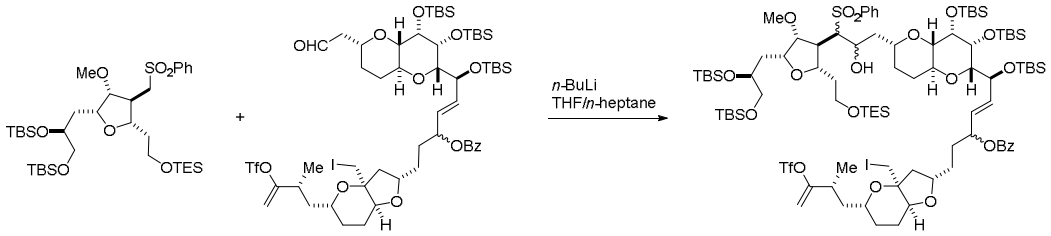
a mistura foi tratada com trietilamina (1,12 mL, 8,04 mmol) e agitada a -78 °C durante 10 min e a 0 °C durante 20 min. A mistura de reação foi tratada com água (6,3 mL) e diluída com MTBE (6,32 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / *n*-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (284 mg).



Legenda: periodinano Dess-Martin

Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-hidróxi-3-(fenilsulfonil) propil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-

b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila

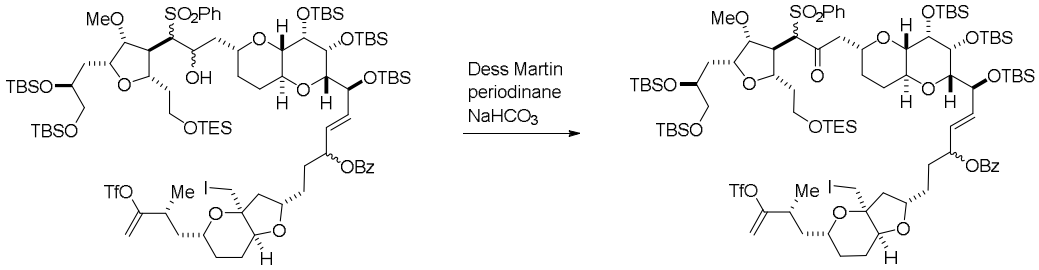


Legenda: THF / m-heptano

[00895] Uma solução de (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)-5-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-dissiladecano (0,214 g, 0,298 mmol) em THF (3 mL) foi resfriada para -5 ^{o}C. A mistura foi tratada com n-BuLi a 1,6 M em hexano (0,186 mL, 0,298 mmol) e agitada a -5 ^{o}C durante 20 min. Após resfriar para -78 ^{o}C, a mistura foi tratada com uma solução de benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-(2-oxoetil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila (0,150 g, 0,119 mmol) em n-heptano (4,2 mL). A mistura foi agitada a -78 ^{o}C durante 4 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (7,5 mL) e extraída duas vezes com MTBE (15 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/20 a 1/2) para fornecer o composto do título (177 mg, 75 %).

Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonil)propil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-

metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila

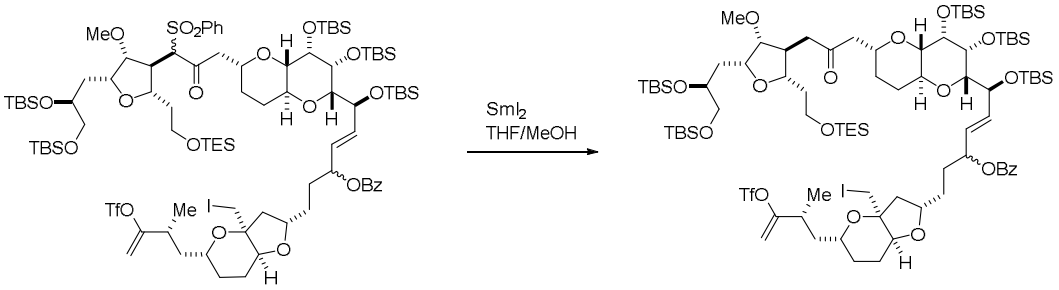


Legenda: periodinano Dess-Martin

[00896] Uma solução de benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-hidróxi-3-(fenilsulfonil)propil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi) octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R, 7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila (0,177 g, 0,09 mmol) em CH_2Cl_2 (3,54 mL) foi tratada com bicarbonato de sódio (0,011 g, 0,13 mmol) e periodinano Dess-Martin (0,057 g, 0,13 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Mais periodinano Dess-Martin (0,019 g, 0,045 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 1 h. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado (3,5 mL) e 20 % de Na_2SO_3 (3,5 mL) e extraída duas vezes com MTBE (3,5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/3) para fornecer o composto do título (170 mg, 96 %).

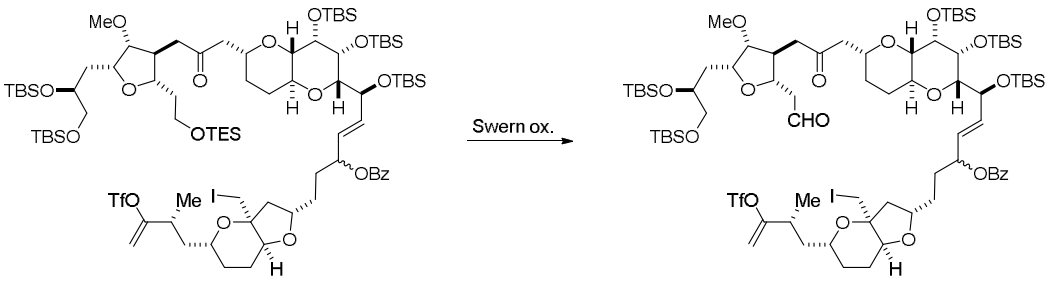
Benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-

furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila



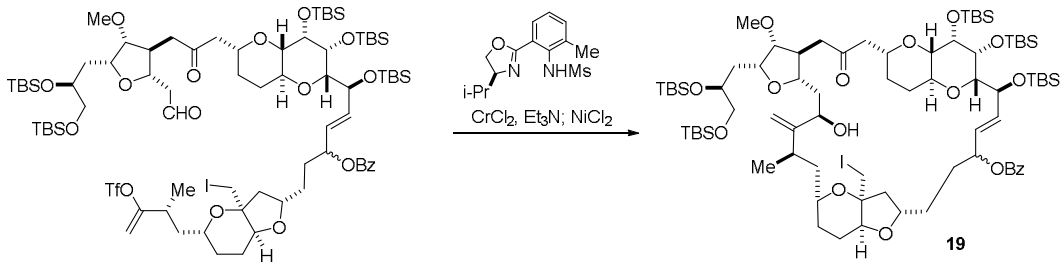
[00897] Uma solução de benzoato de (6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS, 6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxo-3-(fenilsulfonil)propil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila (0,17 g, 0,086 mmol) em uma mistura de THF (1,4 mL) e metanol (0,85 mL) foi resfriada para -78 °C e tratada com SmI_2 a 0,1 M em THF (1,29 mL, 0,129 mmol). Após agitar a -78 °C durante 1 h, mais SmI_2 a 0,1 M em THF (0,86 mL, 0,086 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada a -78 °C durante mais 2 h. A reação foi extinta com uma mistura de sal de Rochelle (510 mg, 1,807 mmol), carbonato de potássio (509 mg, 3,69 mmol), e água (5,1 mL) e extraída duas vezes com MTBE (8,5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$ para fornecer o composto do título (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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-oxoetil) tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi) octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil) sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila



[00898] Uma solução de cloreto de oxalila (0,061 mL, 0,69 mmol) em CH_2Cl_2 (2,54 mL) foi resfriada para -78 °C e tratada com DMSO (0,098 mL, 1,4 mmol). Após agitar a -78 °C durante 10 min, uma solução 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-((trietilsilil)óxi)etil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R, 7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila (0,127 g, 0,069 mmol) em CH_2Cl_2 (2,5 mL) foi adicionada. A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 10 min e a -40 °C durante 1 h. Após resfriar para -78 °C, a mistura foi tratada com trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmol) e agitada a -78 °C durante 10 min e a 0 °C durante 20 min. A mistura foi tratada com água (5 mL) e extraída duas vezes com MTBE (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/5) para fornecer o composto do título (86 mg, 72 %).

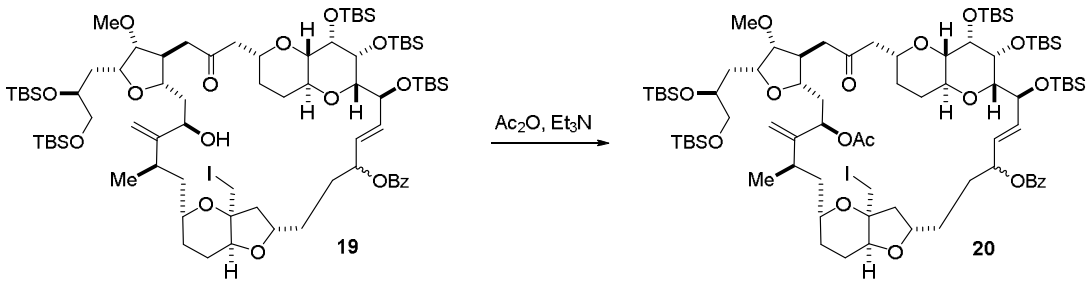
Macrociclização de NHK



[00899] (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)

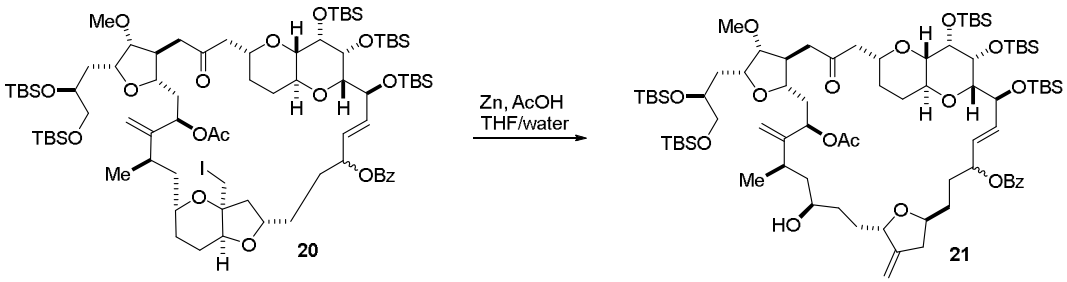
metanossulfonamida (0,829 g, 2,797 mmol) foi dissolvido em um acetonitrila desgaseificado (7,12 mL) e tratado com cloreto cromoso (0,346 g, 2,82 mmol). Após purgar com gás de nitrogênio durante 5 min, a mistura foi aquecida para 30 ^{o}C e tratada com Et_3N (0,39 mL, 2,8 mmol). A mistura foi agitada a 34 ^{o}C durante 1 h. Após resfriar para 0 ^{o}C, a mistura foi tratada com cloreto de níquel (6,7 mg, 0,052 mmol) e purgada com gás de nitrogênio durante 5 min. Após remover o banho de gelo, a mistura foi tratada com uma solução 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)óxi)propil)-4-metóxi-2-(2-oxoetil)tetra-hidrofuran-3-il)-2-oxopropil)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)-6-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(iodometil)-5-((R)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)but-3-en-1-il)hexa-hidro-2H-furo[3,2-b]piran-2-il)hex-4-en-3-ila (0,089 g, 0,052 mmol) em uma mistura de THF (3,1 mL) e acetonitrila (1,4 mL) durante 40 min por meio de bomba de seringa. A mistura foi agitada a 20 ^{o}C durante mais 2 h. A mistura foi diluída com *n*-heptano (8,90 mL), filtrada para remover resíduo insolúvel, e lavada com *n*-heptano (8,90 mL). A camada de heptano foi separada, e a camada de acetonitrila foi extraída com *n*-heptano (8,9 mL). As camadas de heptano foram combinadas e lavadas duas vezes com acetonitrila (8,90 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto **19** (18 mg e 11 mg de dois produtos epiméricos a C,14, total 36 %). Massa [M+NH_4] = 1587,0 e 1586,9, respectivamente para dois produtos (calc. 1586,8).

Acetilação



[00900] Uma solução de composto **19** (0,029 g, 0,018 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi tratada com anidrido acético (0,012 mL, 0,13 mmol), trietilamina (0,026 mL, 0,19 mmol) e DMAP (0,226 mg, 1,85 µmol). Após agitar durante 1 h em temperatura ambiente, mais trietilamina (0,026 mL, 0,19 mmol), anidrido acético (0,012 mL, 0,13 mmol), e DMAP (0,226 mg, 1,85 µmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 3 h. A reação foi extinta com água e extraída duas vezes com MTBE. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi filtrado através de almofada de sílica-gel, e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer composto **20** (30 mg).

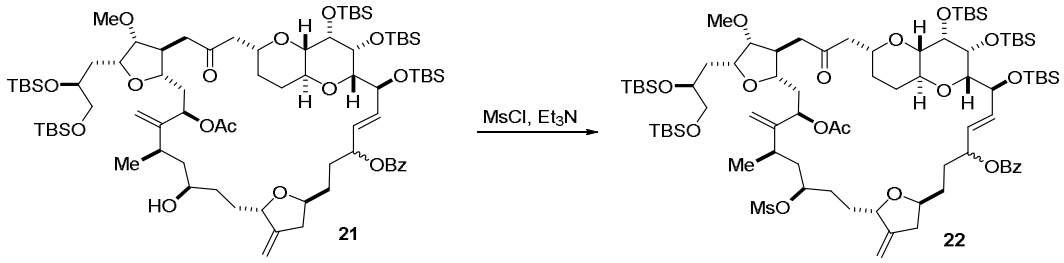
Fragmentação de Vasella



[00901] Uma solução de composto **20** (0,030 g, 0,019 mmol) em THF (1,2 mL) foi tratada com água (0,3 mL), pó de zinco (0,036 g, 0,56 mmol), e ácido acético (0,021 mL, 0,37 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Mais pó de zinco (0,036 g, 0,56 mmol) e ácido acético (0,021 mL, 0,37 mmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 15 h. A mistura foi diluída com MTBE (30 mL) e filtrada através de uma

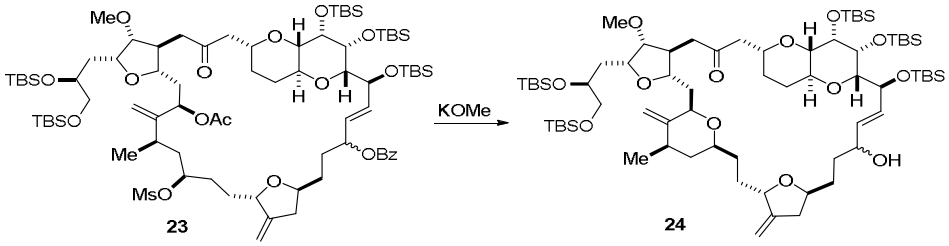
almofada de Celite® para remover sólido insolúvel. O filtrado foi lavado duas vezes com NaHCO3 aquoso saturado (5 mL), secado sobre $MgSO_4$, e concentrado em vácuo para fornecer composto **21** (27 mg).

Mesilação



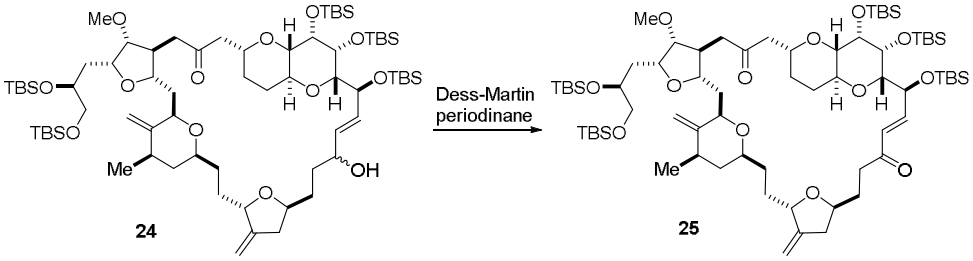
[00902] Uma solução de composto **21** (0,027 g, 0,018 mmol) em THF (2 mL) foi resfriada para 0 ^oC e tratada com MsCl (5,7 µL, 0,073 mmol) e trietilamina (0,020 mL, 0,15 mmol). A mistura foi agitada a 0 ^oC durante 1 h. A reação foi extinta com água (4 mL) e extraída duas vezes com MTBE (8 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas em vácuo para fornecer composto **22** (27 mg).

Ciclização com KOMe



[00903] Uma solução de composto **23** (0,027 g, 0,017 mmol) em THF (3 mL) foi resfriada para 0 ^oC e tratada com 25 % de metóxido de potássio em metanol (0,025 mL, 0,086 mmol). A mistura foi agitada a 0 ^oC durante 3 h e lentamente aquecida para 15 ^oC durante 14 h. A reação foi extinta com NH4Cl aquoso saturado (2,70 mL) e extraída com MTBE (8,10 mL). A camada orgânica foi separada, secada sobre $MgSO_4$, e concentrada em vácuo para fornecer composto **24** (23 mg).

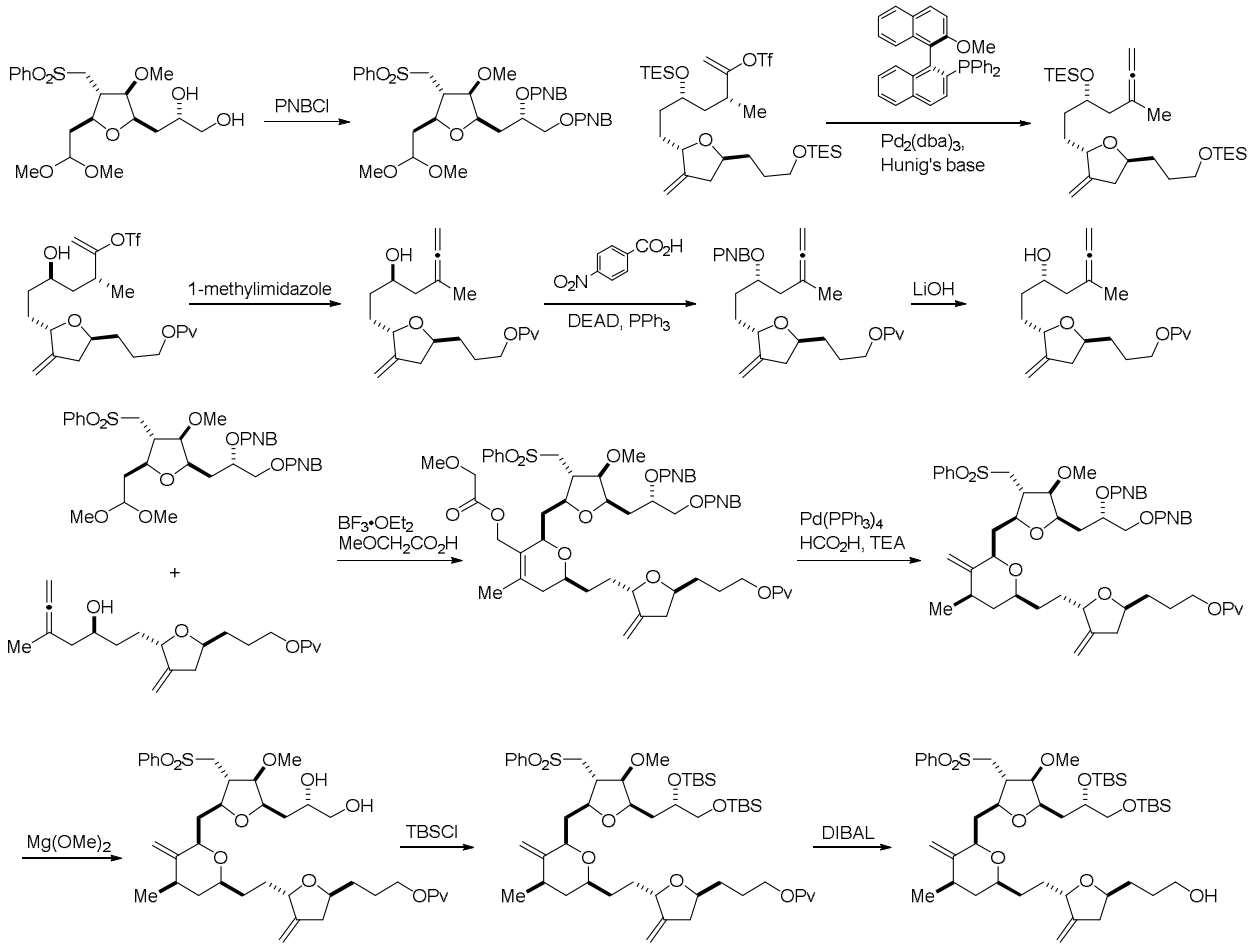
Oxidação para uma cetona conjugada



Legenda: periodinano Dess-Martin

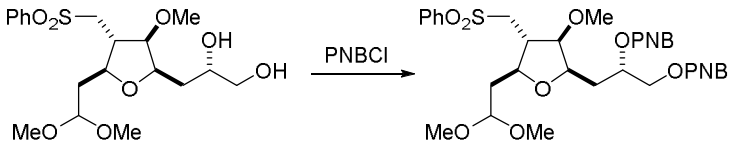
[00904] Uma solução de composto **24** (0,023 g, 0,017 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi tratada com periodinano Dess-Martin (0,015 g, 0,035 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 mL) e 20 % de Na_2SO_3 (2mL) e extraída com MTBE (2 mL). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/5) para fornecer composto **25** (1 mg). A estrutura foi confirmada por comparação do espectro de ^1H RMN com aquele de uma amostra autêntica. ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) 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).

Exemplo 9: Preparação de um composto de fórmula (ID) através de uma macrociclização de C,0-C,1



Legenda: base de Hunig; 1-metilimidazol

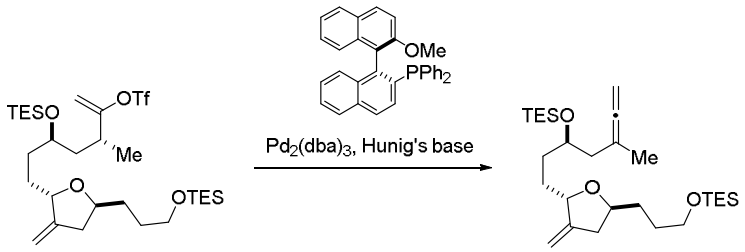
Bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



[00905] Uma solução de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diol (1,90 g, 4,54 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (19 mL) e tratada com piridina (2,203 mL, 27,24 mmol) e cloreto de 4-nitrobenzoíla (2,53 g, 13,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h e a 40 ℃ durante 20 h. Mais cloreto de 4-nitrobe nzoíla (0,842 g, 4,54 mmol) e piridina (0,734 mL, 9,08 mmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada a 40 ℃ durante mais 1 dia. A reação foi extinta

com água (25 mL), filtrada para remover sólido insolúvel, e extraída duas vezes com MTBE (25 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com HCl a 1 N (20 mL) e com $NaHCO_3$ aquoso saturado (15 mL), e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/1) para fornecer o composto do título (2,05 g, 77 % durante 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,85 (t, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (q, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 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).

Trietil(((S)-5-metil-1-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-((trietilsilil)óxi)propil) tetra-hidrofuran-2-il)hepta-5,6-dien-3-il)óxi)silano

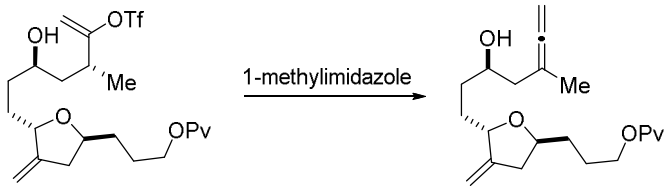


Legenda: base de Hunig

[00906] Uma mistura de $Pd_2(dba)_3$ (5,7 mg, 6,2 µmol) e (S)-(-)-(difenilfosfino)-2'-metóxi-1,1'-binaftila (0,012 g, 0,025 mmol) foi purgada com nitrogênio durante 5 min, tratada com *n*-heptano (1 mL), e agitada em temperatura ambiente durante 10 min. Após adição de base de Hünig (0,11 mL, 0,62 mmol) e uma solução de trifluorometanossulfonato de (3R,5R)-3-metil-7-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-((trietilsilil)óxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)-5-((trietilsilil)óxi)hept-1-en-2-ila (0,20 g, 0,31 mmol) em n-heptano (2 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h, a 35 ^{o}C durante 2 d, e a 50 ^{o}C durante 1 dia. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada através de uma almofada de Celite® para remover o catalisador, e a almofada foi enxaguada com *n*-heptano. O filtrado incolor foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do

título (uma mistura de 1:1 de SM e o aleno).

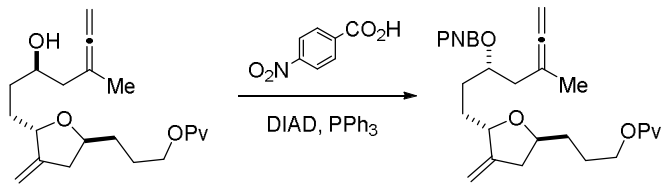
Pivalato de 3-((2S,5S)-5-((R)-3-hidróxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila



Legenda: 1-metilimidazol

[00907] Pivalato de 3-((2S,5S)-5-((3R,5R)-3-hidróxi-5-metil-6-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)hept-6-en-1-il)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il) propila (90,0 g, 180 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (900 mL) e tratado com 1-metilimidazol (25,8 mL, 323,632 mmol). A mistura foi agitada a 85 ℃ durante 5 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com MTBE (1,8 L), sequencialmente lavada com HCl a 1,0 M em água (500 mL), água (200 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (150 mL), e salmoura (150 mL), e secada sobre Na_2SO_4. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 3/7) para fornecer uma mistura do aleno e acetileno. A mistura foi também purificada por HPLC prep. para fornecer o composto do título (20 g, 31 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,10 (s, 9H), 1,40-1,80 (m, 8H), 1,72 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,27 (dd, 1H), 2,46 (bs, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 4,39 (bm, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 5,00 (s, 1H).

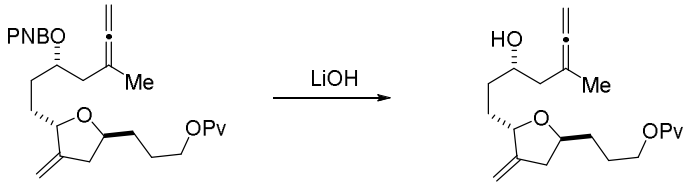
4-Nitrobenzoato de (S)-5-metil-1-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-(pivaloilóxi) propil)tetra-hidrofuran-2-il)hepta-5,6-dien-3-ila



[00908] Pivalato de 3-((2S,5S)-5-((R)-3-hidróxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila (6,94 g, 19,8 mmol) foi

dissolvido em tolueno (35,4 mL) e tratado com ácido 4-nitrobenzoico (4,30 g, 25,7 mmol) e trifenilfosfina (6,75 g, 25,7 mmol). Após resfriar para 0 °C, a mistura foi carregada com DIAD (4,62 mL, 23,7 mmol) e agitada a 0 °C durante 2,5 h. A mistura foi diluída com MTBE (156 mL) e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (39,0 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/9) para fornecer o composto do título (9,9 g, 100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,30 (m, 2H).

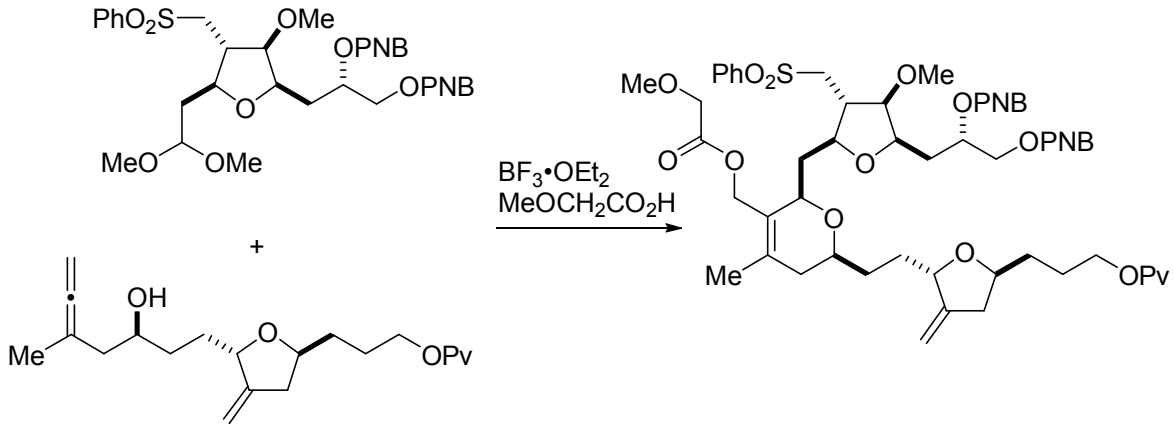
Pivalato de 3-((2S,5S)-5-((S)-3-hidróxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila



[00909] 4-Nitrobenzoato de (S)-5-metil-1-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-(pivaloilóxi) propil)tetra-hidrofuran-2-il)hepta-5,6-dien-3-ila (9,90 g, 19,8 mmol) foi dissolvido em uma mistura de THF (100 mL) e água (50 mL) e tratado com monoidrato de hidróxido de lítio (2,50 g, 59,4 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi diluída com salmoura (118 mL) e extraída com MTBE (470 mL). A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 15/85) para fornecer o composto do título (5,55 g, 80 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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, 1H), 5,00 (s, 1H).

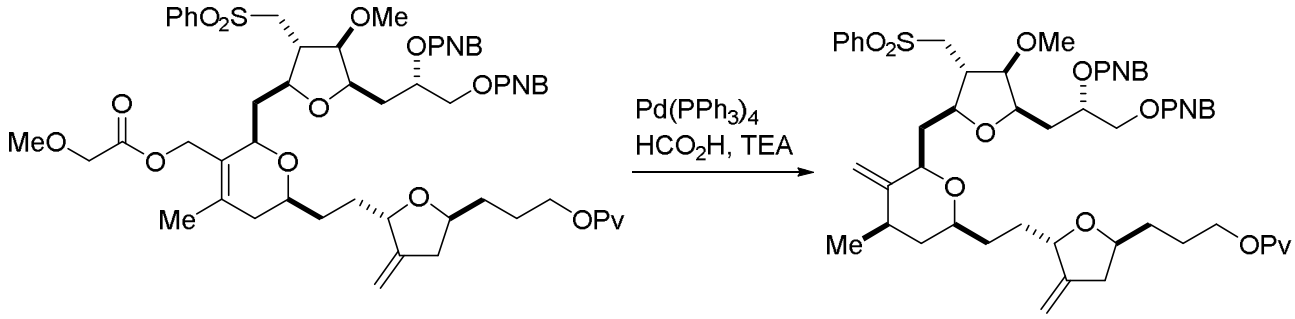
Bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,6S)-3-(2-

metoxiacetóxi)metil-4-metil-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-(pivaloilóxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



[00910] Uma mistura de pivalato de 3-((2S,5S)-5-((S)-3-hidróxi-5-metilhepta-5,6-dien-1-il)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila (0,200 g, 0,571 mmol) e bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (0,573 g, 0,799 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (8,0 mL) e resfriada para -30 °C. A mistura foi sequencialmente tratada com ácido metoxiacético (0,657 mL, 8,56 mmol) e em seguida BF_3-OEt_2 (0,217 mL, 1,71 mmol) e agitada entre -30 °C e -20 °C durante 7 h. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado (14,4 mL) e extraída duas vezes com MTBE (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 2/3) para fornecer o composto do título (518 mg, 83 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

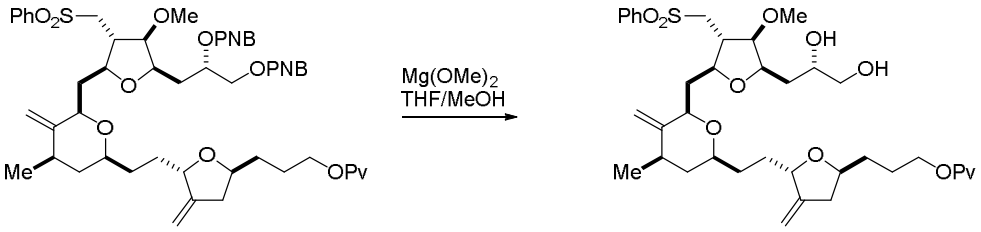
Bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,4R, 6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-(pivaloilóxi) propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila



[00911] Uma mistura de $Pd(Ph_3P)_4$ (0,024 g, 0,021 mmol) e trifenilfosfina (0,022 g, 0,084 mmol) em THF (2,3 mL) (em um frasconete com um tampão) foi aquecida para 60 ℃ e agitada durante 5 min. A mistura foi tratada com uma mistura de bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,6S)-3-(2-metoxiacetóxi)metil-4-metil-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-(pivaloilóxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)-3,6-di-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (0,230 g, 0,21 mmol), ácido fórmico (0,040 mL, 1,1 mmol) e trietilamina (0,147 mL, 1,05 mmol) em THF (3,4 mL). A mistura foi agitada a 60 ℃ (banho) durante 46 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi tratada com água (10,5 mL) e extraída duas vezes com MTBE (10,5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (10 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 1/2) para fornecer o composto do título (148 mg, 70 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 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).

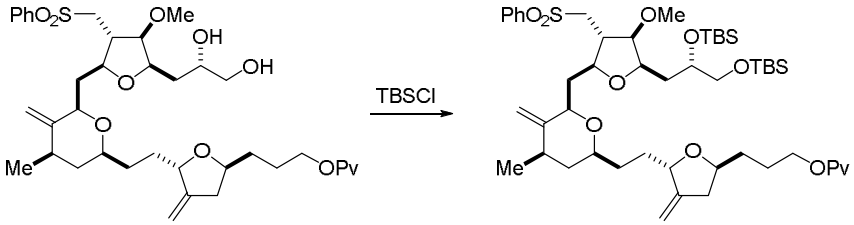
Pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila



[00912] Uma solução de bis(4-nitrobenzoato) de (S)-3-((2R,3R, 4S,5S)-3-metóxi-5-(((2R,4R,6S)-4-metil-3-metileno-6-(2-((2S,5S)-3-metileno-5-(3-(pivaloilóxi)propil)tetra-hidrofuran-2-il)etil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil)-4-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)propano-1,2-diila (1,90 g, 1,89 mmol) em uma mistura de THF (1,9 mL) e metanol (38 mL) foi tratada com 6 - 10 % de $Mg(OMe)_2$ em metanol (2,07 mL, 1,13 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi extinta com NH4Cl aquoso saturado (19 mL), concentrada para remover metanol, e extraída três vezes com acetato de etila (19 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre $MgSO_4$. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 2/1) para fornecer o composto do título (934 mg, 70 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

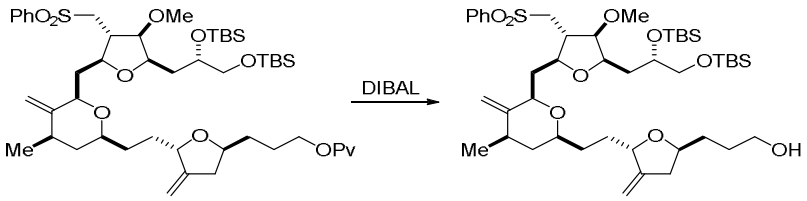
Pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-

2-il) etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila



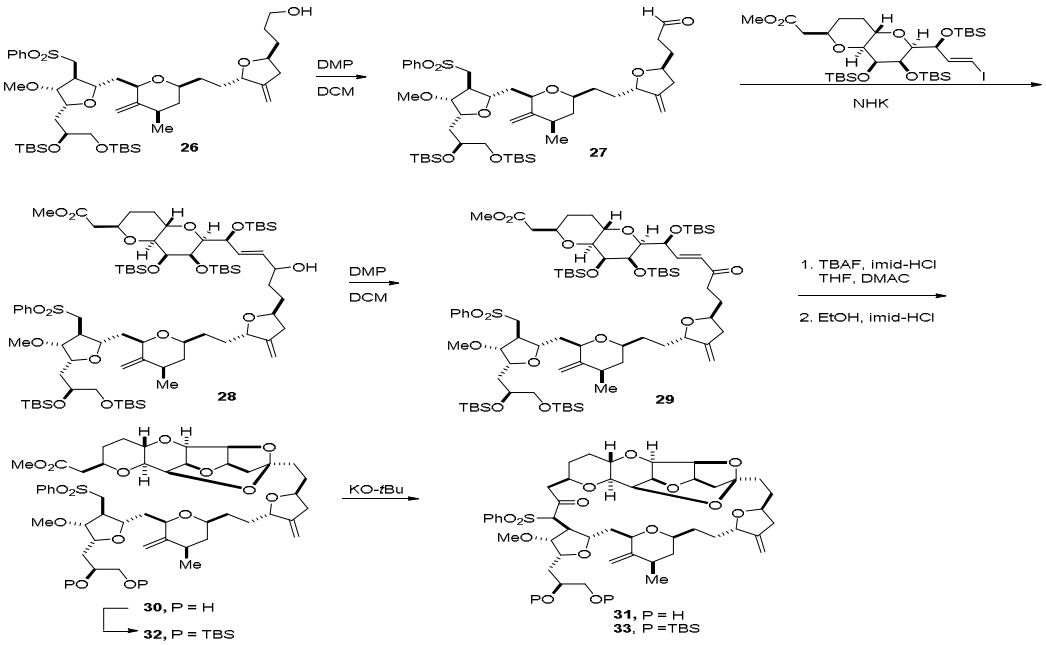
[00913] Uma solução de pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil) metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila (0,040 g, 0,057 mmol) em DMF (1 mL) foi tratada com imidazol (0,019 g, 0,28 mmol) e TBSCl (0,026 g, 0,17 mmol), e agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Mais TBSCl (0,026 g, 0,17 mmol) e imidazol (0,019 g, 0,28 mmol) foram adicionados, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 3 dias. A reação foi extinta com água (4 mL) e diluída com MTBE (5 mL). A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com água (4 mL), e secada sobre $MgSO_4$ para fornecer o composto do título (40 mg).

3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ol



[00914] Uma solução de pivalato de 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propila (0,040 g, 0,043 mmol) em tolueno (1,5 mL) foi resfriada para -78 ℃ e tratada com DIBAL a 1,5 M em tolueno (0,114 mL, 0,171 mmol). A mistura foi

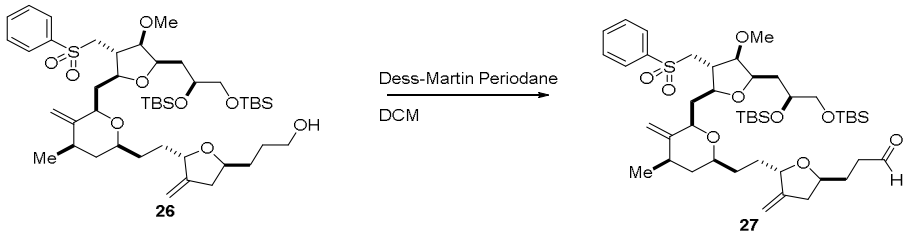
agitada a -78 ℃ durante 30 min. Mais DIBAL a 1,5 M em tolueno (0,057 mL, 0,086 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada a -78 ℃ durante mais 1 h. A reação foi extinta com HCl a 1 N (1 mL) e MTBE (10 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A camada orgânica foi separada e sequencialmente lavada com água (5 mL), $NaHCO_3$ aquoso saturado (5 mL), e salmoura (3 mL). Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / n-heptano = 1/10 a 2/3) para fornecer o composto do título (13 mg, 60 % durante 3 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).



Legenda: Imid.-HCl

3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil) óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-

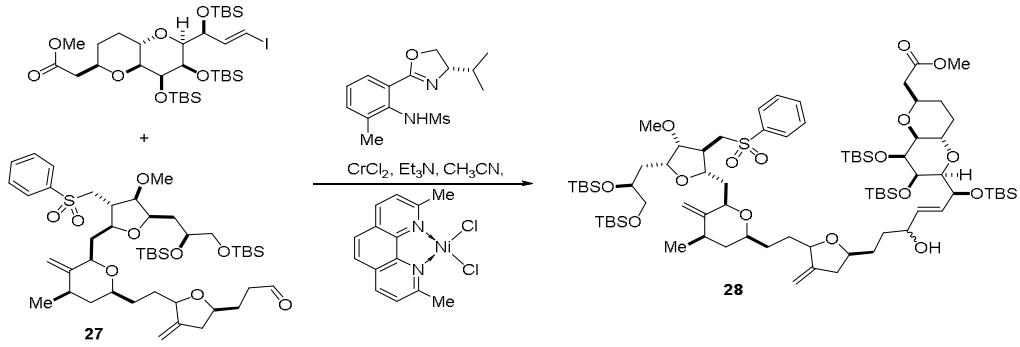
metilenotetra-hidrofuran-2-il)propan-1-al



Legenda: periodinano Dess-Martin

[00915] 3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis ((terc-butildimetilsilil) óxi)propil) -4-metóxi-3 -((fenilsulfonil) metil) tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ol **26** (5,72 g, 6,721 mmol) foi dissolvido em DCM (43,3 mL, 673,711 mmol) e água (0,036 mL, 2,016 mmol) foi adicionado. Periodinano Dess-Martin (DMP) (3,60 g, 8,488 mmol) foi adicionado em porções durante 4 minutos, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura abaixo de 25 ^{o}C, e a reação foi monitorada por TLC (MTBE e sílica-gel). Mais DMP (2,550 g, 5,012 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada até o composto **26** ser consumido. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) foi adicionado seguido por 10 % de tiossulfato de sódio aquoso (50 mL). A mistura foi dividida e a camada aquosa extraída duas vezes com diclorometano (DCM). Os extratos de DCM combinados foram lavados com água, e a solução foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer **27** (5,63 g, 99 % de produção) como um óleo laranja que foi usado no estado em que se encontrava na etapa seguinte.

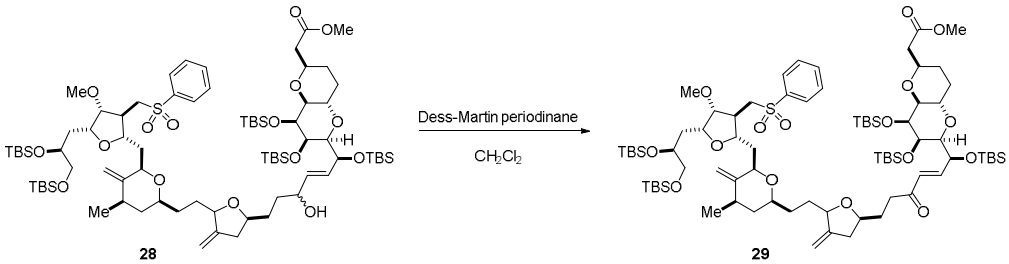
2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-hidroxiex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metila



[00916] (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanossulfonamida (3,84 g, 12,94 mmol) foi adicionado a um frasco de três gargalos equipado com torneira de 3 direções, septo, e pistola de adição de sólido. O cloreto de cromio (II) (1,59 g, 12,94 mmol) foi adicionado à pistola de adição de sólido, e o aparato foi purgado com nitrogênio (3 x vácuo/N_2-retrolavagem através da torneira de 3 direções). Tetra-hidrofurano (17,58 mL) foi adicionado. $CrCl_2$ foi adicionado em porções à solução vigorosamente agitada. A suspensão resultante foi aquecida para 30 ^oC, e TEA (1,85 mL, 12,94 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada durante 60 minutos antes de resfriar para 0 ^oC. O complexo de [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolina)dicloroníquel(II)] (0,224 g, 0,663 mmol) em tetra-hidrofurano (2,5 mL) foi adicionado seguido por uma mistura de 3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((terc-butildimetilsilil)óxi) propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)propanal **27** (2,198 g, 2,588 mmol) e 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)-6-((S,E)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-3-iodoalil)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metila (2,394 g, 3,106 mmol) em THF (4,4 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida para temperatura ambiente e monitorada por TLC e HPLC. Após conclusão, a reação foi resfriada para 5 - 10 ^oC e etilenodiamina (2,184 mL, 25,88 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora, e em seguida n-heptano (25 mL) e água (25 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes

com n-heptano (25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram combinadas e lavadas com cloreto de hidrogênio aquoso (1,0 N, 25 mL), água (25 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (25 mL), e cloreto de sódio aquoso saturado (25 mL). A solução foi secada com sulfato de sódio, filtrada, e parcialmente concentrada em vácuo. O precipitado de (S)-N-(2-(4-isopropil-4,5-di-hidrooxazol-2-il)-6-metilfenil)metanossulfonamida foi filtrado, e a massa foi lavada com heptano (20 mL). O filtrado e lavagem foram concentrados até a secura, e o produto cru foi purificado sobre cartucho de Biotage® Snap KP-Sila de 100 g condicionado com heptano (4CV). O produto cru foi carregado com heptano e eluído com heptano/acetato de etila (9:1, 4:1, 7:3, e 1:1 de heptano/acetato de etila, 5 CV cada). As frações contendo produto foram agrupadas para fornecer **28** (2,773 g, 72 %) como um óleo amarelo pálido após remoção de voláteis em vácuo.

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)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-oxoex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metila

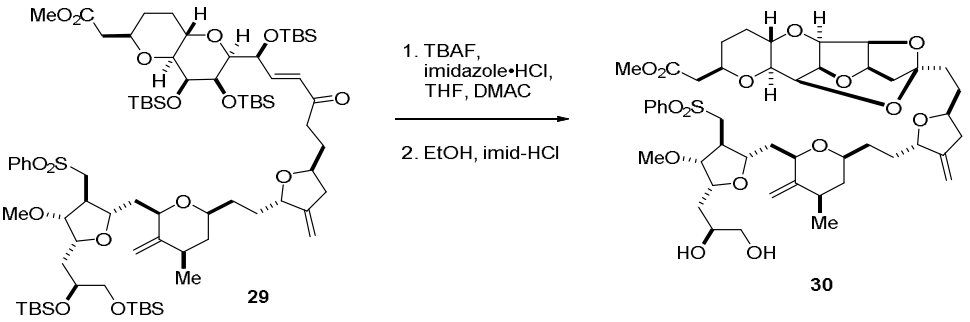


Legenda: periodinano Dess-Martin

[00917] 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)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-hidroxiex-2-

en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metila **28** (2,773 g, 0,1,856 mmol) foi dissolvido em DCM (13,4 mL), e água (1,67 µL, 0,093 mmol) foi adicionada. Periodinano Dess-Martin (0,944 g, 2,227 mmol) foi adicionado em porções, ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura abaixo de 22 ^{o}C. Quando a reação foi considerada completa, 25 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado foram adicionados seguidos por 10 % de tiossulfato de sódio aquoso (25 mL). A mistura foi agitada durante 20 minutos, e as camadas divididas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (DCM) (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para fornecer **29** (2,688 g, 1,8 mmol, 97 % de produção). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (dd, 2H), 7,68 (t,1H), 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, 1H), 4,76 (s, 1H), 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-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metila

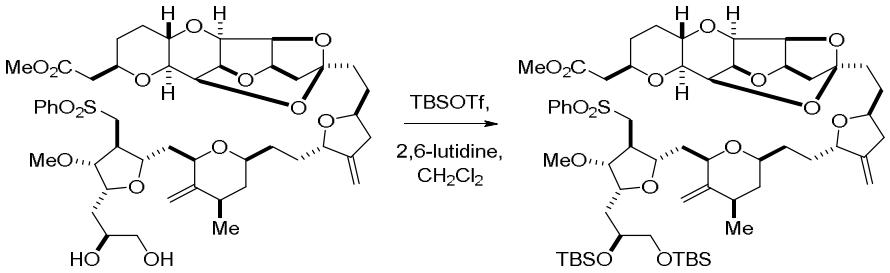


Legenda: Imidazol - HCl; Imid.-HCl

[00918] 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)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)-1-((terc-butildimetilsilil)óxi)-4-oxoex-2-en-1-il)-7,8-bis((terc-butildimetilsilil)óxi)octa-hidropirano[3,2-b]piran-2-il)acetato de metila **29** (4,26 g, 2,854 mmol) foi dissolvido em THF (63,9 mL, 779,855 mmol) e N,N-dimetilacetamida (21,30 mL, 227,375 mmol). Cloridrato de imidazol (0,880 g, 8,421 mmol) foi adicionado seguido por TBAF em THF (18,55 mL, 18,554 mmol). A reação foi monitorada por TLC (sílica-gel; 1:1 de MTBE/heptano e 9:1 de EtOAc/MeOH) e agitada durante 10 dias. Quando a reação foi considerada completa, a mistura de reação foi concentrada em vácuo em temperatura ambiente, e o resíduo foi dissolvido em etanol (90 mL). Cloridrato de 1H-imidazol (2,510 g, 24,007 mmol) e água (42,6 mL, 2364,659 mmol) foram adicionados, e a reação foi monitorada por TLC para a formação de composto **30**. Após 24 h, uma porção adicional de cloridrato de imidazol (2,5 g) foi adicionada, e a solução foi agitada durante 72 h. O bicarbonato de sódio saturado aquoso foi adicionado seguido por tolueno, e a mistura foi concentrada em vácuo para remover EtOH. O resíduo foi diluído com 30 volumes de 2:1 (v/v) de THF/tolueno, e as fases separadas. A camada aquosa foi extraída com 10 volumes de 1:1 (v/v) de THF/tolueno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 10 volumes), secadas com sulfato de sódio, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado sobre Biotage® com cartucho de HP-Sila de 300 g usando 2:1 de tolueno/acetonitrila (1L), 1:1

de tolueno/acetonitrila (2L), e 9:1 de acetonitrila/MeOH. As frações contendo composto **30** foram agrupadas e concentradas em vácuo para fornecer 1,8 g de produto. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,60 (t, 2H), 4,89 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 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) óxi) propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran- 2-il)etil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3': 4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e] piran-7-il) acetato de metila



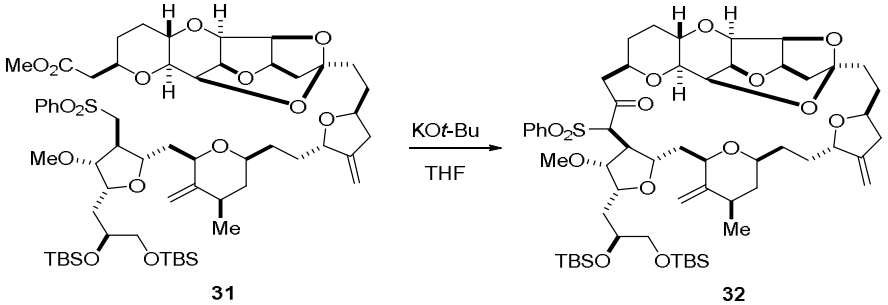
30 **31**

Legenda: 2,6-lutidina

[00919] 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-di-hidroxipropil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil) dodeca-hidro-2,5-epoxifuro[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metila **30** (0,734 g, 0,813 mmol) foi dissolvido em diclorometano (DCM) (7,34 mL, 114,076 mmol). 2,6-Lutidina (0,568 mL, 4,877 mmol) foi adicionada à solução, que foi em seguida

resfriada para 0 °C. Trifluorometanossulfonato de terc-butildimetilsilila (0,467mL, 2,032 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada e monitorada para conclusão por TLC. Após conclusão da reação, bicarbonato de sódio saturado aquoso foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 15 minutos. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com água, HCl a 0,1 N, água, e bicarbonato de sódio saturado aquoso. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para fornecer um óleo amarelo. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel de sucção (14 g de SiO_2, 230 a 400 m). A mistura de reação crua foi carregada com DCM/heptano, e a coluna foi eluída com heptano/MTBE (1:1 (v/v), 150 mL) seguida por MTBE (2 x 150 mL). As frações contendo o produto foram agrupadas e concentradas em vácuo para fornecer **31** (848 mg) de espuma branca. ^{1}H RMN (400MHz, C_6D_6) 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)

Fenilsulfona de Éter de Bis-TBS 32

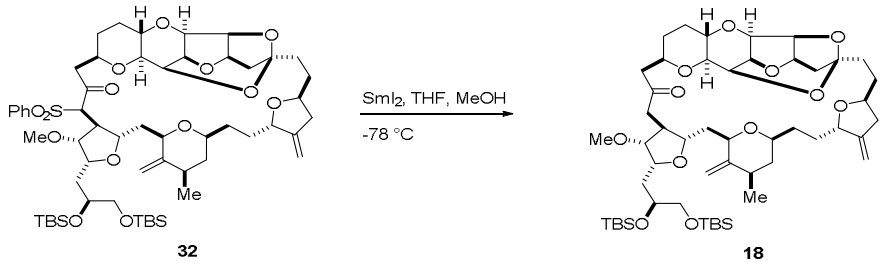


31 32

[00920] Tratar 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)óxi)propil)-4-metóxi-3-((fenilsulfonil)metil)tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4-metil-5-metilenotetra-hidro-2H-piran-2-il)etil)-4-metilenotetra-hidrofuran-2-il)etil)dodeca-hidro-2,5-epoxifuro [2',3':4,5]furo [3,2-b]pirano[2,3-e]piran-7-il)acetato de metila **31** em um solvente (por exemplo, THF, 2-metiltetra-hidrofurano, MTBE, DME, tolueno, clorobenzeno, *terc*-butanol, isopropanol, ou outro solvente) (30-100 volumes) com uma base (por exemplo, *t*-butóxido de potássio, KHMSA, pentóxido de potássio, ou uma base similar) (1-5 equiv.). A mistura resultante é agitada em uma temperatura entre -20 ℃ e refluxo e é monitorada para consumação de material de partida. A reação pode ser extinta por adição de HCl a 0,1 N (10 volumes). A mistura pode ser extraída com MTBE ou outro solvente orgânico adequado. As camadas orgânicas podem ser combinadas e lavadas sequencialmente com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e água. A solução orgânica resultante pode ser secada sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer **32**. O produto pode ser purificado por cromatografia se necessário.

Bis TBS-Éter 18



32 **18**

[00921] Composto **32** foi dissolvido em THF (0,35 mL) e MeOH (0,25 mL), e a solução foi resfriada para -78 ℃. Iodeto de samário (II) (1,0 M em THF, 0,12 mL, 2,5 eq) foi adicionado, e a reação foi monitorada por TLC. A reação progrediu para aproximadamente 50 % de conclusão. Mais iodeto de samário (II) foi adicionado (1,0 M em THF, 0,6 mL, 12,5 eq) em porções durante 1 h. A conversão de reação permaneceu a 50 %. A mistura de reação foi preparada pela adição de

sal de Rochelle/carbonato de potássio/água (relação de 1:1:10; 20 mL) e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram sequencialmente lavados com bicarbonato de sódio saturado, água, e salmoura antes de secar com sulfato de sódio. Após filtrar, o filtrado é concentrado em vácuo para fornecer um resíduo de **18 e 32**. Análise de ^{1}H RMN contra uma amostra autêntica de **18** confirmou a atribuição estrutural.

Outras Modalidades

[00922] Várias modificações e variações daqueles dispositivos e métodos descritos de uso da invenção serão aparentes àqueles versados na técnica sem nos afastarmos do escopo e espírito da invenção. Apesar da invenção ser descrita em conexão com modalidades específicas, deve ser entendido que a invenção como reivindicado não deve ser indevidamente limitada a tais modalidades específicas. De fato, várias modificações dos modos descritos para preparar a invenção que são óbvios àqueles versados na técnica são destinados a estar dentro do escopo da invenção.

[00923] Outras modalidades estão nas reivindicações.

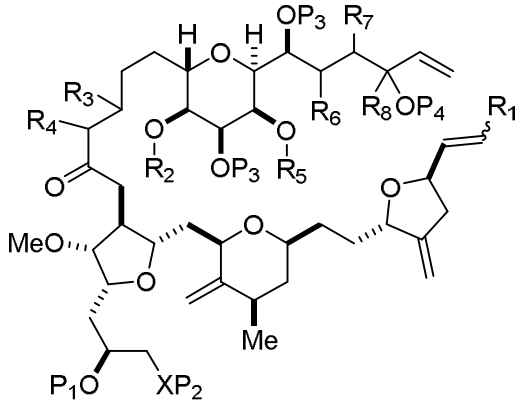
REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparar um intermediário na síntese de eribulina, o referido método caracterizado pelo fato compreender realizar uma reação de macrociclização sobre um intermediário não macrocíclico, a referida reação de macrociclização produzindo o referido intermediário na síntese de eribulina pela formação de ligação de C.15-C.16, C.2-C.3, C.3-C.4, C.19-C.20, C.0-C.1, ou C.26-C.27 na estrutura de eribulina.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido intermediário não macrocíclico com um catalisador de metátese de olefina, contatar o referido intermediário não macrocíclico com uma base orgânica e um ácido Lewis, contatar o referido intermediário não macrocíclico com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II), ou contatar o referido intermediário não macrocíclico com uma base.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o referido intermediário não macrocíclico é

(1) um composto de fórmula (IA) ou um sal do mesmo:



(IA),

em que

R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, em que X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou

NP_5, e em que cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção de N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é éter de C_{1-6} alquila, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

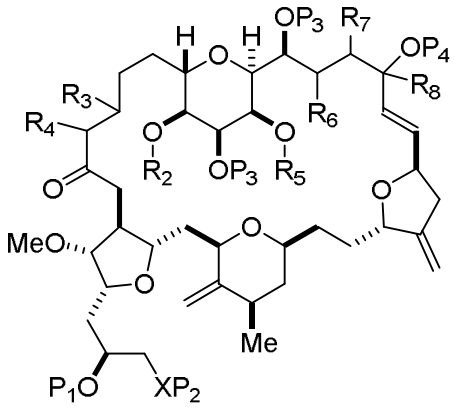
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

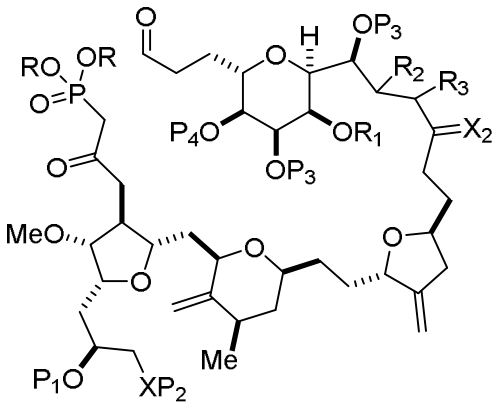
em que referido intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (IB) ou um sal do mesmo:



(IB),

e a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido composto de fórmula (IA) ou um sal do mesmo com um catalisador de metátese de olefina;

(2) um composto de fórmula (IIA) ou um sal do mesmo:



(IIA),

em que

cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e

R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

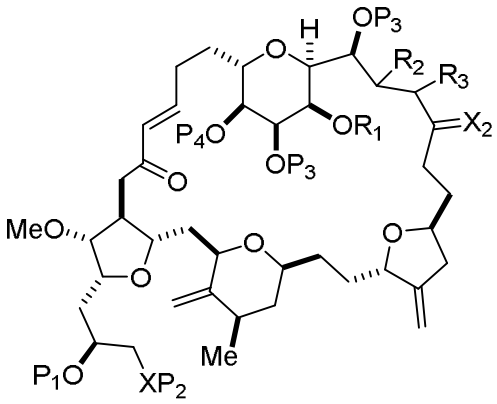
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

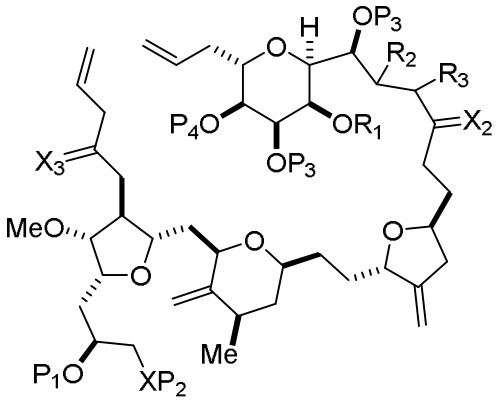
em que o referido intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (IIB) ou um sal do mesmo:



(IIB);

e a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido composto de fórmula (IIA) ou um sal do mesmo com uma base orgânica e um ácido Lewis;

(3) um composto de fórmula (IIIA) ou um sal do mesmo:



(IIIA),

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou –(CH(OP_5))–, em que P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção

de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

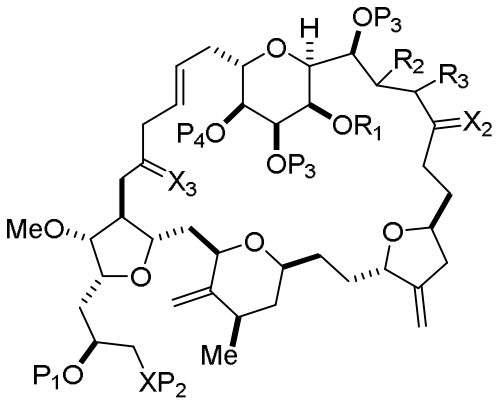
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

em que o referido intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (IIIB) ou um sal do mesmo:

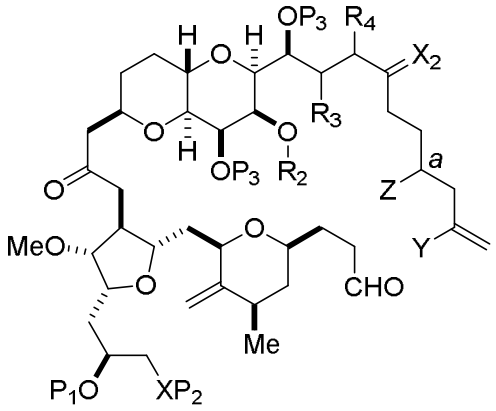


(IIIB)

e a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido composto de fórmula

(IIIA) ou um sal do mesmo com um catalisador de metátese de olefina;

(4) um composto de fórmula (IVA) ou um sal do mesmo:



(IVA),

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

a designa centro estereogênico R, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto; ou *a* designa centro estereogênico S, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

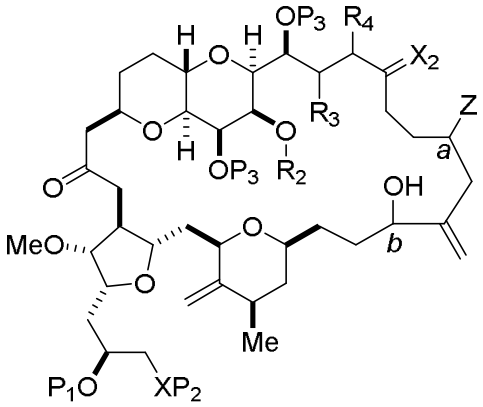
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

em que o referido intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (IVB) ou um sal do mesmo:



(IVB),

em que

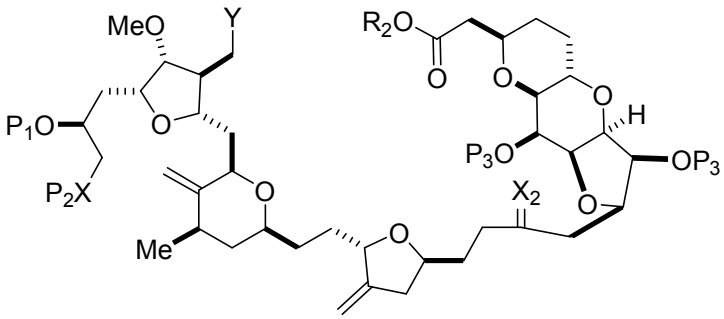
a designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

ou

a designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

e a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido composto de fórmula (IVA) ou um sal do mesmo com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II);

(5) um composto de fórmula (VA) ou um sal do mesmo:



(VA),

em que

Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

R_2 é alquila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

X é N, e

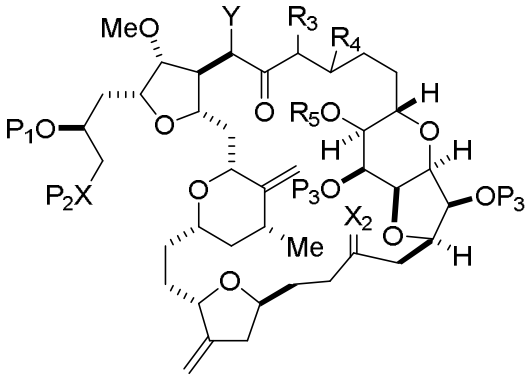
P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está

ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

em que o referido intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (VB) ou um sal do mesmo:



(VB),

em que

(i) R_3 é H, R_4 é éter de C_{1-6} alquila, e R_5 é H;

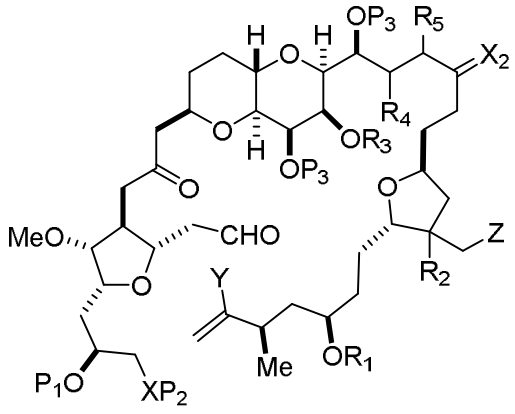
(ii) R_5 é H, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(iii) R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação; ou

e a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido composto de fórmula (VA) ou um sal do mesmo com uma base;

(6) um composto de fórmula (VIA) ou um sal do mesmo:



(VIA),

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–, em que R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

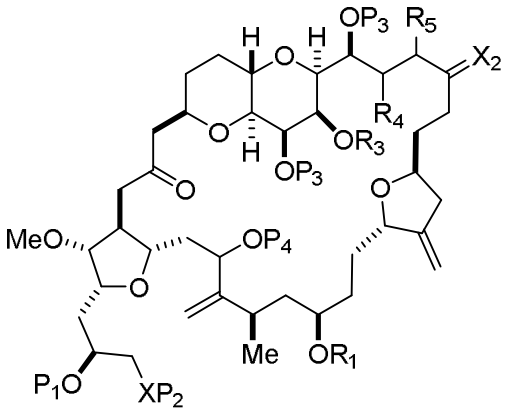
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

em que referido intermediário na síntese de eribulina é um composto de fórmula (VIB) ou um sal do mesmo:



(VIB),

em que P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

e a referida realização da referida reação de macrociclização compreende contatar o referido composto de fórmula (IVA) ou um sal do mesmo com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II).

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, para (1),

(a) cada P_3 e P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila;

(b) pelo menos um de P_1 e P_2 é um grupo de proteção de hidroxila;

(c) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H; e/ou

(d) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H.

5. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, para (2),

(a) cada R é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

(b) pelo menos um de P_1 e P_2 é um grupo de proteção de hidroxila;

(c) ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(d) P_4 é um grupo de proteção de hidroxila;

(e) a referida base orgânica é DBU ou trietilamina; e/ou

(f) o referido ácido Lewis é um sal de Li ou Zn.

6. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, para (3),

(a) P_4 é um grupo de proteção de hidroxila;

(b) ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(c) pelo menos um de P_1 e P_2 é um grupo de proteção de hidroxila;

(d) X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar –(CH(OP_5))–;

(e) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H; e/ou

(f) o referido catalisador de metátese de olefina é um complexo de rutênio-carbeno.

7. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, para (4),

(a) Y é brometo;

(b) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(c) ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(d) pelo menos um de P_1 e P_2 é um grupo de proteção de hidroxila;

(e) Z é um sulfonato; e/ou

(f) Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Z é um éster, carbonato, ou carbamato.

9. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, para (5),

(a) Y é SO_2R_1;

(b) R_1 é arila opcionalmente substituída;

(c) ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(d) R_2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

(e) R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação; e/ou

(f) referida base é um C_{4-6} alcóxido terciário.

10. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, para (6),

(a) Y é trifluorometanossulfonato;

(b) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–, em que R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(c) pelo menos um de R_1, P_1, P_2, P_3, e P_4 é um grupo de proteção de hidroxila; e/ou

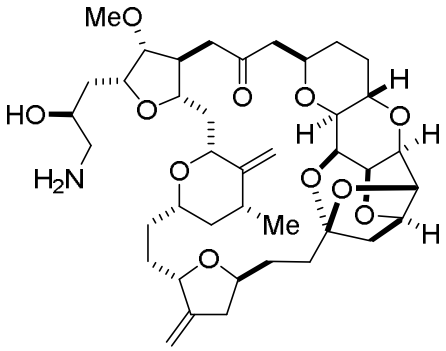
(d) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação.

11. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que X é O.

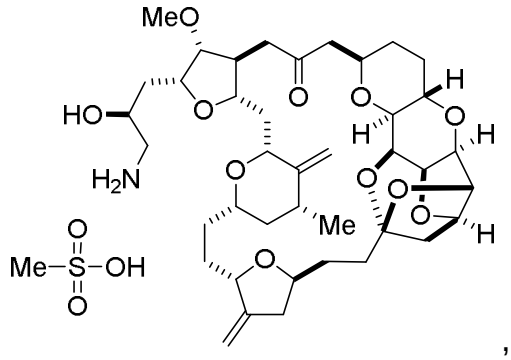
12. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que X é N.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado.

14. Método de preparar:



ou



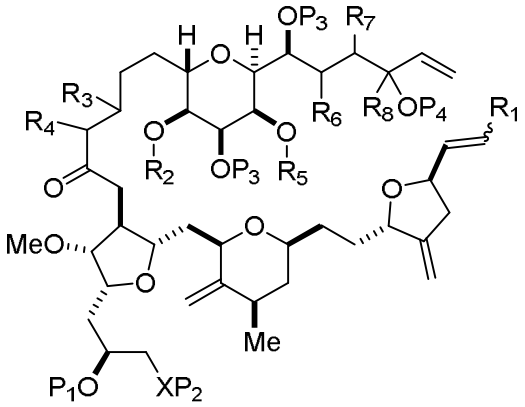
,

eribulina **mesilato de eribulina**

caracterizado pelo fato de que

(1) o referido método compreende:

(A) produzir um composto de fórmula (IB) ou sal do mesmo de um composto de fórmula (IA) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (IA) tendo a seguinte estrutura:



(IA),

em que

R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, em que X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e em que cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um grupo de proteção de N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é éter de C_{1-6} alquila, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

X é N, e

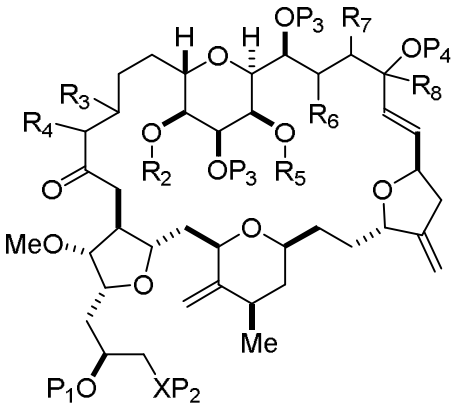
P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está

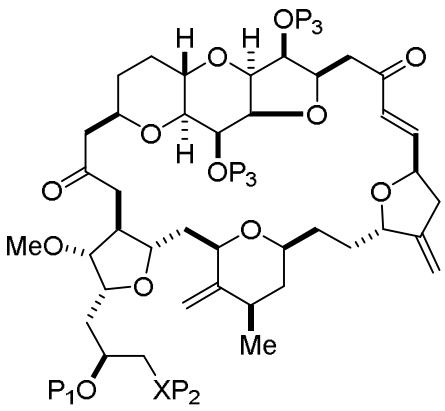
ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

o composto de fórmula (IB) tendo a seguinte estrutura:



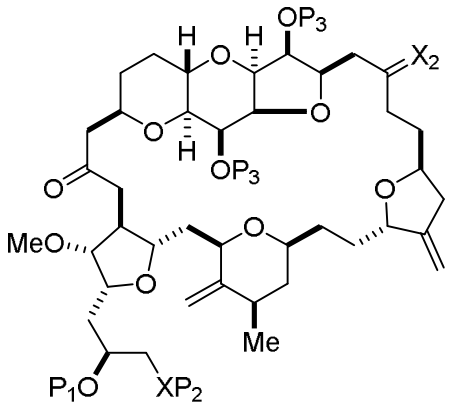
(IB);

(B) produzir um composto de fórmula (IC) ou sal do mesmo do composto de fórmula (IB) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (IC) tendo a seguinte estrutura:



(IC);

(C) produzir um composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo do composto de fórmula (IC) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID),

em que

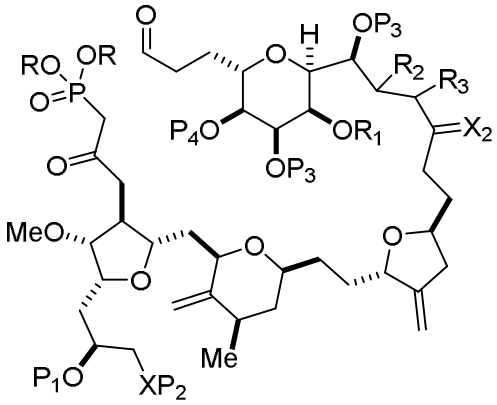
cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam para formar cetal;

e

(D) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo;

(2) o referido método compreende:

(A) produzir um composto de fórmula (IIB) ou sal do mesmo de um composto de fórmula (IIA) ou sal do mesmo:



(IIA),

em que

cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e

R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

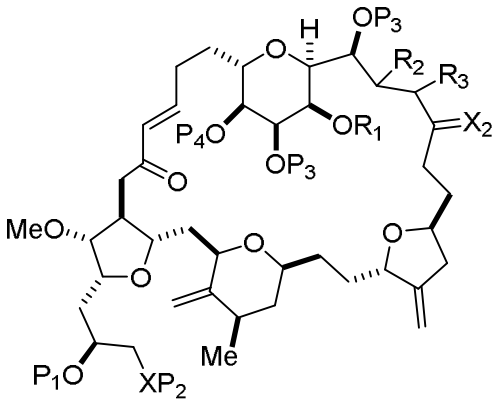
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

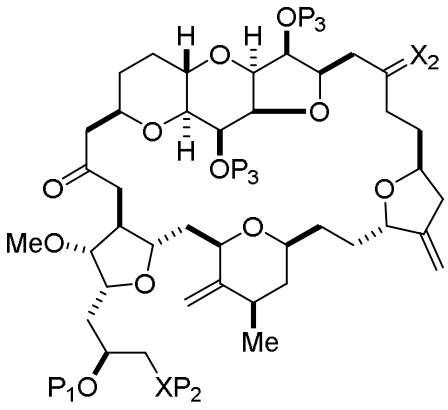
P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

o composto de fórmula (IIB) tendo a seguinte estrutura:



(IIB);

(B) produzir um composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo do composto de fórmula (IIB) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



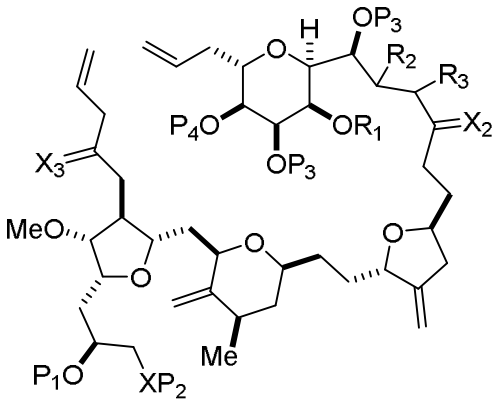
(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo;

(3) o referido método compreende:

(A) produzir um composto de fórmula (IIIB) ou sal do mesmo do composto de fórmula (IIIA) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (IIIA) tendo a seguinte estrutura:



(IIIA),

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou –(CH(OP_5))–, em que P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

X é N, e

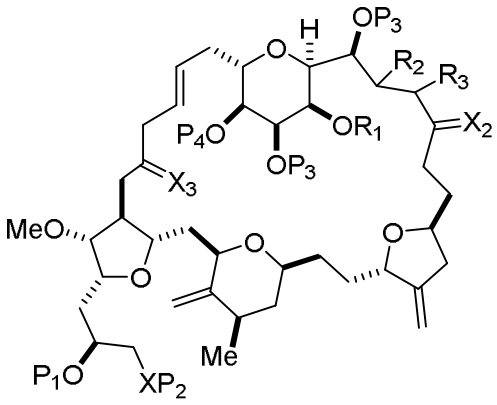
P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2

combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

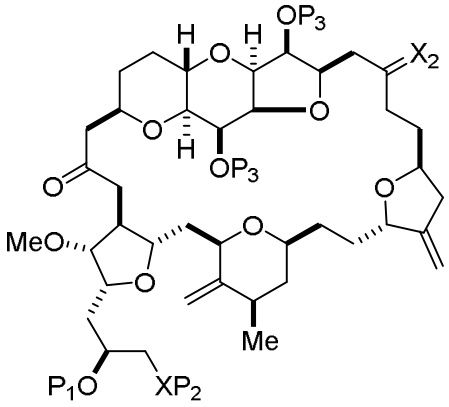
P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

o composto de fórmula (IIIB) tendo a seguinte estrutura:



(IIIB);

(B) produzir um composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo do composto de fórmula (IIIB) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

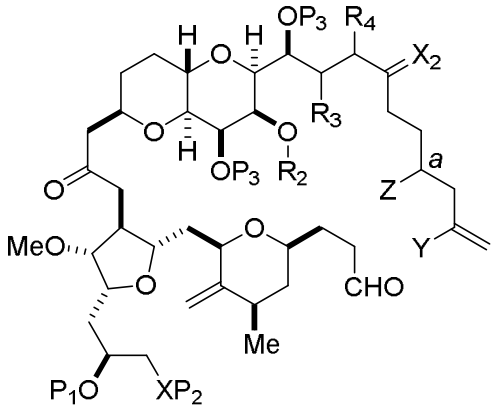
e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo;

(4) o referido método compreende:

(A) produzir um composto de fórmula (IVB) ou sal do mesmo

de um composto de fórmula (IVA) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (IVA) tendo a seguinte estrutura:



(IVA),

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

a designa centro estereogênico R, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto; ou *a* designa centro estereogênico S, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(i) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

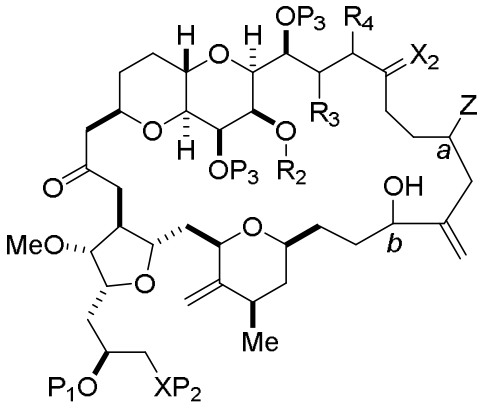
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

o composto de fórmula (IVB) tendo a seguinte estrutura:



(IVB),

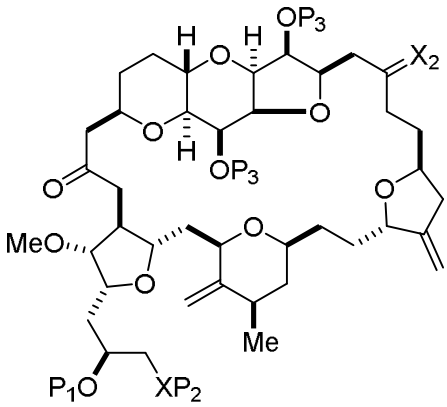
em que

a designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

ou

a designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(B) produzir um composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo do composto de fórmula (IVB) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



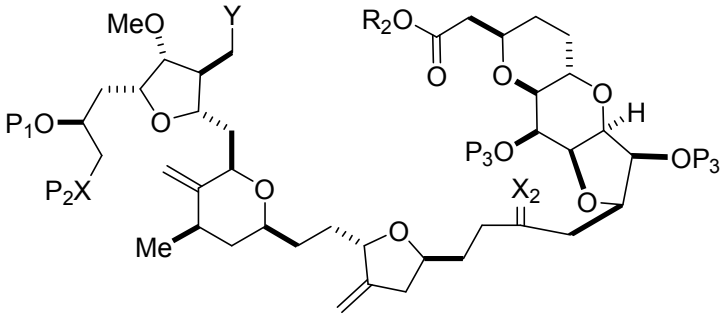
(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo;

(5) o referido método compreende:

(A) produzir um composto de fórmula (VB) ou sal do mesmo de um composto de fórmula (VA) ou sal do mesmo:



(VA),

em que

Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

R_2 é alquila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

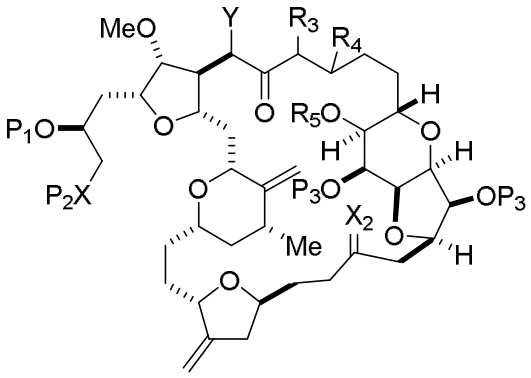
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

o composto de fórmula (VB) tendo a seguinte estrutura:



(VB),

em que

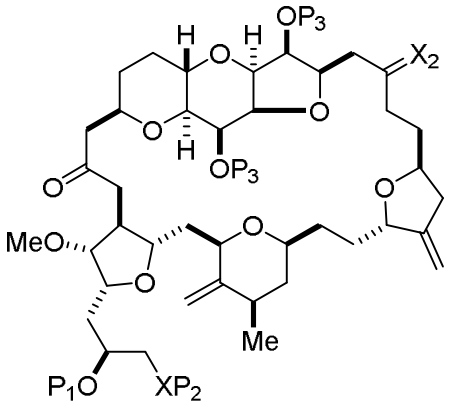
(i) R_3 é H, R_4 é éter, e R_5 é H;

(ii) R_5 é H, e R_3 e R_4, juntamente com a ligação conectando os átomos aos quais cada é ligado, combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(iii) R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação;

(B) produzir um composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo do composto de fórmula (VB) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



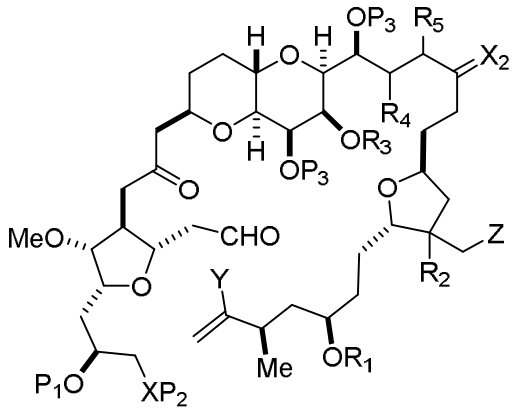
(ID);

e

(C) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo; ou

(6) o referido método compreende:

(A) produzir um composto de fórmula (VIB) ou sal do mesmo de um composto de fórmula (VIA) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (VIA) tendo a seguinte estrutura:



(VIA),

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam uma carbonila ou –(CH(OR_6))–, em que R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, formam um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla, e R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

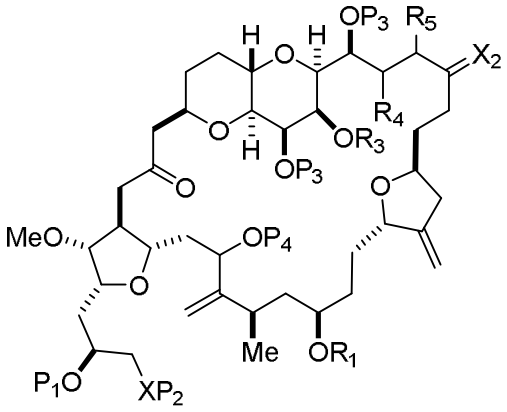
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; e

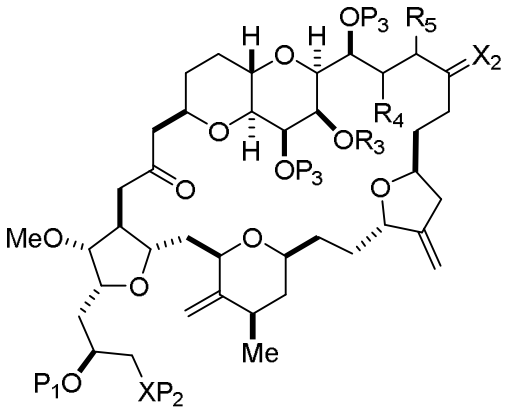
o composto de fórmula (VIB) tendo a seguinte estrutura:



(VIB),

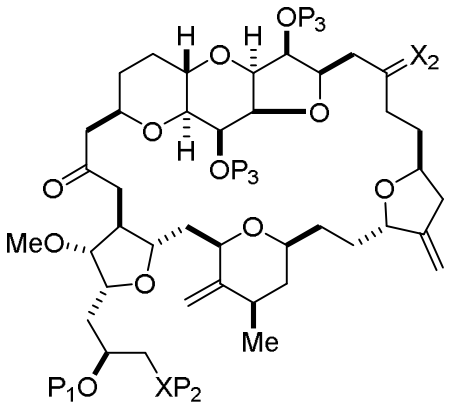
em que P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(B) produzir um composto de fórmula (VIC) ou sal do mesmo do composto de fórmula (VIB) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (VIC) tendo a seguinte estrutura:



(VIC);

(C) produzir um composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo do composto de fórmula (VIC) ou sal do mesmo, o composto de fórmula (ID) tendo a seguinte estrutura:



(ID);

e

(D) produzir eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, para (1),

(a) a referida produção do referido composto de fórmula (IB) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (IA) ou sal do mesmo com um catalisador de metátese de olefina;

(b) a referida produção do referido composto de fórmula (IC) ou sal do mesmo compreende oxidar o composto de fórmula (IB) ou sal do mesmo, em que, no composto de fórmula (IB), R_8 é H, e P_4 é H; e/ou

(c) a referida produção do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (IC) ou sal do mesmo com um agente de 1,4-redução.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a referida produção do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo também compreende reagir com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila após a referida reação do composto de fórmula (IC) ou sal do mesmo com referido agente de 1,4-redução.

17. Método de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que, no composto de fórmula (ID), X é O, e P_2 é H.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, para (2),

(a) o composto de fórmula (IIB) ou sal do mesmo é produzido por reação do composto de fórmula (IIA) ou sal do mesmo com uma base orgânica e um ácido Lewis;

(b) a produção de referido composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (IIB) ou sal do mesmo com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila; e/ou

(c) ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam para formar cetal.

19. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, para (3),

(a) a referida produção do composto de fórmula (IIIB) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (IIIA) ou sal do mesmo com um catalisador de metátese de olefina;

(b) a referida produção do referido composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo, compreende oxidar o composto de fórmula (IIIB) ou sal do mesmo, em que, no composto de fórmula (IIIB), X_3, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam –(CH(OP_5))–, em que P_5 é H; e/ou

(c) a referida produção do referido composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo, compreende reagir o composto de fórmula (IIIB) ou sal do mesmo com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila, em que, no composto de fórmula (IIIB), P_4 é um grupo de proteção de hidroxila, e X_3 é O.

20. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, para (4),

(a) a referida produção do referido composto de fórmula (IVB) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (IVA) ou sal do mesmo com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II); e/ou

(b) a referida produção do referido composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende a etapa de fechamento de anel nucleofílico do composto de fórmula (IVB) ou sal do mesmo.

21. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, para (5),

(a) a referida produção do referido composto de fórmula (VB) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (VA) ou sal do mesmo com uma base;

(b) a referida produção do referido composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (VB) ou sal do mesmo com um agente redutor de transferência de elétron; e em que Y é SO_2R_1, e R_1 é arila opcionalmente substituída; e/ou

(c) no composto de fórmula (VB), R_3 é H, e R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação.

22. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, para (6),

(a) a referida produção do referido composto de fórmula (VIB) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (VIA) ou sal do mesmo com um sal de Cr(II) e um sal de Ni(II); e/ou

(b) a referida produção de referido composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (VIB) ou sal do mesmo com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila.

23. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, no composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo, ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal.

24. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, no composto de fórmula (ID), P_1 é H.

25. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, no composto de fórmula (ID), X é O, e P_2 é H.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a referida produção de eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende aminar o composto de fórmula (ID).

27. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que, no composto de fórmula (ID), X e P_2 combinam-se para formar um amino mascarado.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a referida produção de eribulina ou mesilato de eribulina do composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo compreende reagir o composto de fórmula (ID) ou sal do mesmo com um agente de desmascaramento de amino.

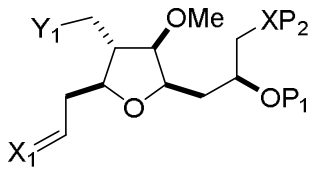
29. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que mesilato de eribulina é produzido por salificação de eribulina com ácido metanossulfônico.

30. Método de preparar um intermediário na síntese de eribulina, o referido método caracterizado pelo fato que compreende

(1) realizar uma reação Prins contatando um composto de fórmula (VIIA) com um composto de fórmula (VIIB) e R_3OH,

em que R_3 é uma acila opcionalmente substituída;

em que o composto de fórmula (VIIA) tem a seguinte estrutura:



(VIIA),

em que

Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

X_1 é O, ou X_1, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam um acetal cíclico; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

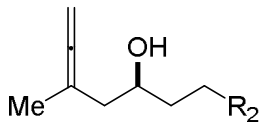
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

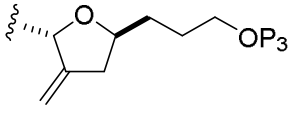
P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

em que o composto de fórmula (VIIB) tem a seguinte estrutura:

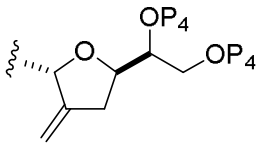


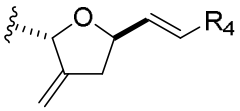
(VIIB),

em que

R_2 é $–CH_2–OP_3$,–CH=CH_2, 

,

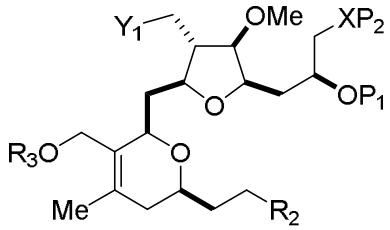


, ou


,

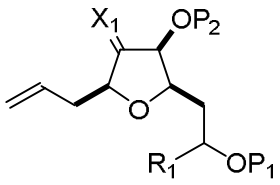
em que P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, em que X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, em que P_5 é sulfonila;

e em que o referido intermediário é um composto de fórmula (VIIC):



(VIIC); ou

(2) (A) clivar a ligação dupla em um composto de fórmula (VIIIA) para fornecer um composto de fórmula (VIIIB), o composto de fórmula (VIIIA) tendo a estrutura:



(VIIIA),

em que

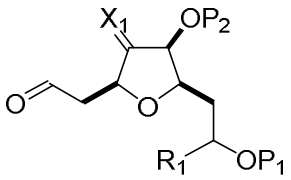
X_1 é oxo, ou X_1, juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, forma um cetal ou $–(CH(OP_3))–$, em que P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

R_1 é H ou $–CH_2OP_4$;

cada um de P_1, P_2, e P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou

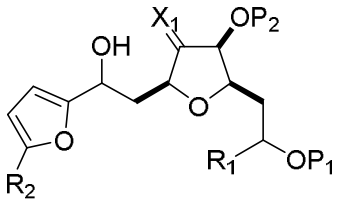
P_1 e P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e

o composto de fórmula (VIIIB) tendo a estrutura:



(VIIIB);

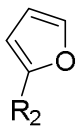
(B) reagir o composto de fórmula (VIIIB) com um composto de fórmula (VIIIB-a) para fornecer um composto de fórmula (VIIIC):



(VIIIC),

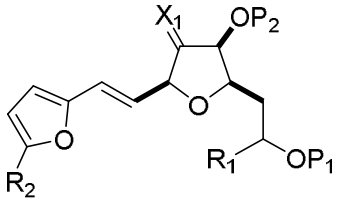
em que R_2 é H ou $–CH_2CH_2OP_5$, e P_5 é um grupo de proteção de hidroxila;

e o composto de fórmula (VIIIB-a) tem a seguinte estrutura:



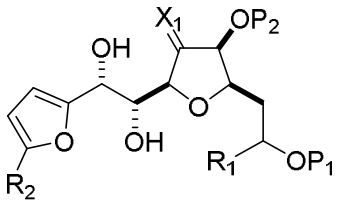
(VIIIB-a);

(C) reagir o composto de fórmula (VIIIC) com um agente de desidratação para fornecer um composto de fórmula (VIIID):



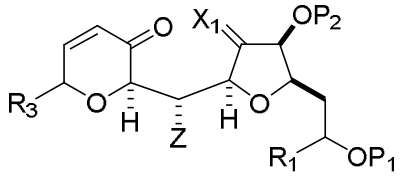
(VIIID);

(D) reagir o composto de fórmula (VIIID) com um agente de di-hidroxilação para fornecer um composto de fórmula (VIIIE):



(VIIIE);

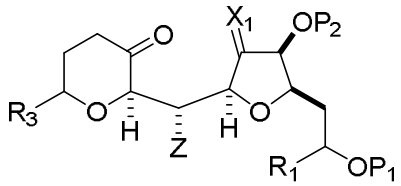
(E) preparar um composto de fórmula (VIIIF) através de uma sequência de reação compreendendo reagir o composto de fórmula (VIIIE) com *N*-bromossuccinimida para fornecer um primeiro intermediário, reagindo referido primeiro intermediário com um agente de acilação para fornecer um segundo intermediário, e (a), quando R_2 for $–CH_2CH_2OP_5$, contatar referido segundo intermediário com um agente de redução, ou (b), quando R_2 for H, alilar o referido segundo composto intermediário de fórmula (VIIIF):



(VIIIF),

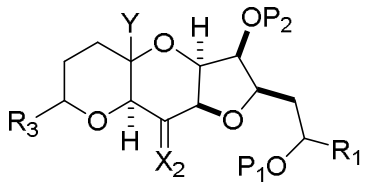
em que Z é um éster ou $–OP_7$, em que P_7 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 é $–CH_2CH_2OP_5$ ou $–CH_2CH=CH_2$;

(F) reagir o composto de fórmula (VIIIF) com um agente de 1,4-redução para fornecer um composto de fórmula (VIIIG):



(VIIIG); e

(G) formar um composto de fórmula (VIIIH) através de uma sequência de reação compreendendo reagir o composto de fórmula (VIIIG) com um ácido Brønsted e Y-H, em que Y é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, o composto de fórmula (VIIIH) tendo a seguinte estrutura:



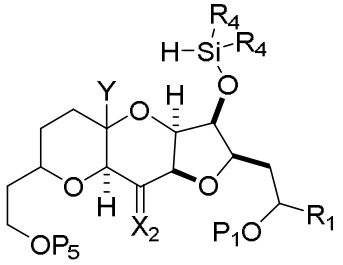
(VIIIH),

em que Y é éter de C_{1-6} alquila opcionalmente substituído; R_2 é $–CH_2CH_2OP_5$; X_2 é oxo, ou X_2, juntamente com o carbono ao qual ele é ligado, formam um cetal ou $–(CH(OP_6))–$, em que P_6 é um grupo de proteção de hidroxila.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que, em (1), a referida realização de uma reação Prins compreende reagir o composto de fórmula (VIIA) com um ácido Lewis.

32. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que também compreende, em (2):

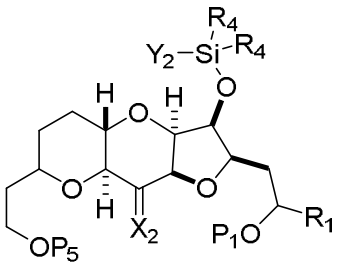
(H) substituir P_2 no composto de fórmula (VIIIH) com $–Si(R_4)_2H$ para fornecer um composto de fórmula (VIIIJ):



(VIIIJ),

em que cada R_4 é independentemente alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

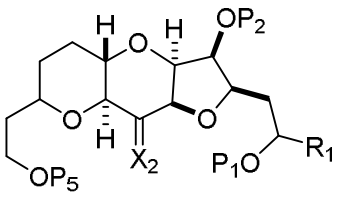
(I) reagir o composto de fórmula (VIIIJ) com um ácido Lewis para fornecer um composto de fórmula (VIIIK):



(VIIIK);

em que Y_2 é flúor, cloro, ou bromo; e

(J) reagir o composto de fórmula (VIIIK) com um agente de remoção de grupo de proteção de hidroxila e em seguida reagir com um agente de proteção hidroxila para fornecer um composto de fórmula (VIIIL):

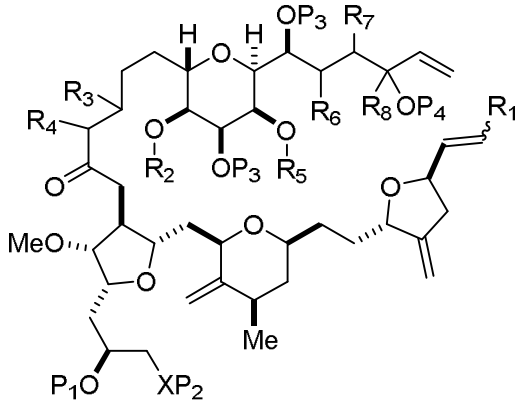


(VIIILA),

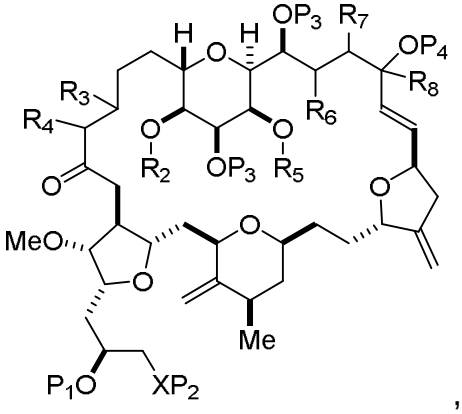
em que P_2 é um grupo de proteção de hidroxila.

33. Composto caracterizado pelo fato de que

(1) apresenta a fórmula (IA) ou (IB):



ou



,

(IA) (IB)

ou um sal do mesmo,

em que

R_1 é H ou $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$, em que X_1 é O, $–C(R_9)_2–$, ou NP_5, e em que cada R_9 é independentemente H ou $–COOR_{10}$, P_5 é um

grupo de proteção de N, e R_{10} é C_{1-6} alquila;

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 é éter de C_{1-6} alquila, e R_4 é H;

(a2) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a3) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

(b1) R_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_6 e R_7 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_5 e R_6 combinam-se para formar uma ligação, e R_7 é H;

(c1) R_8 é H, e P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(c2) R_8 e P_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

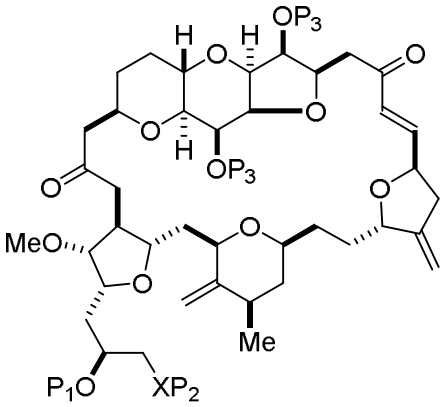
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

(2) apresenta a fórmula (IC):



(IC),

ou um sal do mesmo,

em que

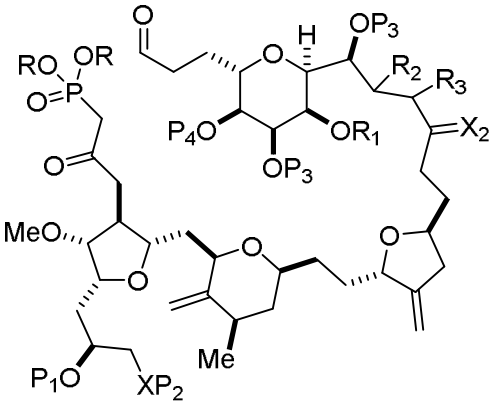
cada P_3 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e P_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

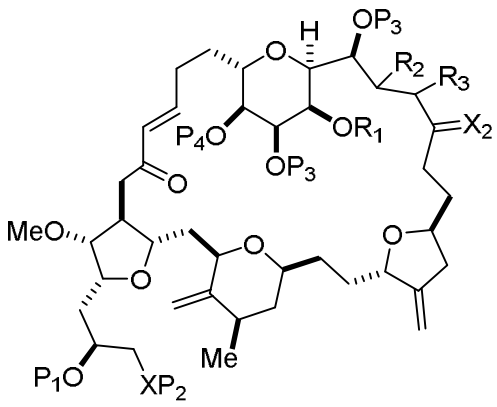
P_1 é um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

(3) apresenta a fórmula (IIA) ou (IIB):



(IIA)

ou



(IIB)

ou um sal do mesmo,

em que

cada R é independentemente alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

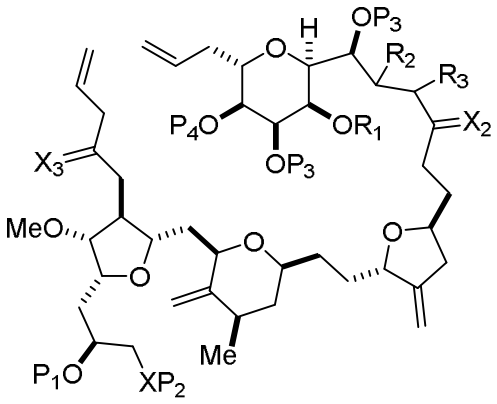
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

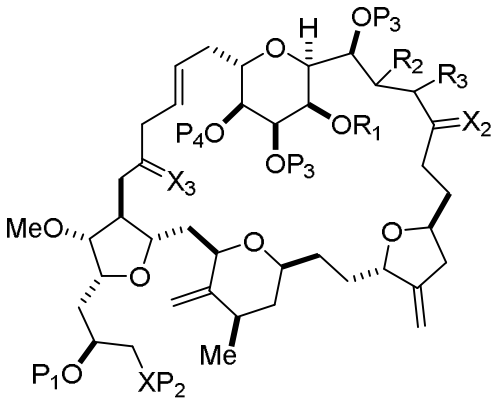
ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

(4) apresenta a fórmula (IIIA) ou (IIIB):



ou



,

(IIIA) (IIIB)

ou um sal do mesmo,

em que

(i) R_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(ii) R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação, e R_3 é H;

X_3 é oxo, ou X_3 combina com o átomo de carbono ao qual ele é ligado para formar um cetal, um tiocetal, ou –(CH(OP_5))–, em que P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

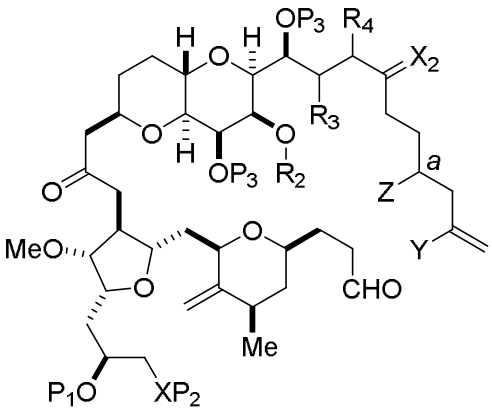
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

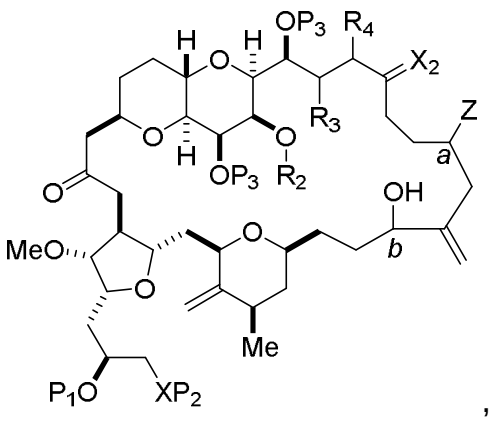
ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila.

(5) apresenta a fórmula (IVA) ou (IVB):



ou



,

(IVA) (IVB)

ou um sal do mesmo,

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

(a1) *a* designa centro estereogênico R, *b* designa centro estereogênico S, e Z é um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

ou

(a2) *a* designa centro estereogênico S, *b* designa centro estereogênico R, e Z é OR_1, em que R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

(b1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(b2) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4 é H;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

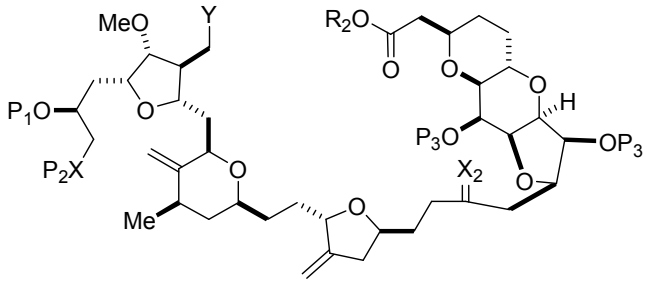
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

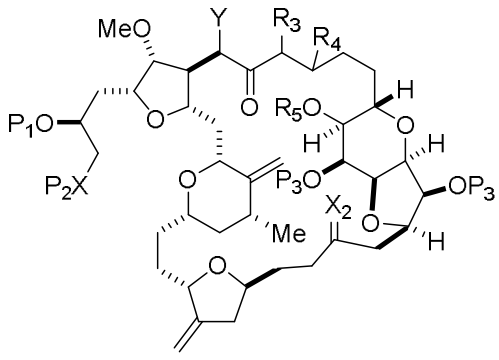
ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila; ou

(6) apresenta a fórmula (VA) ou (VB):



(VA)



ou (VB),

ou um sal dos mesmos,

em que

Y é SO_2R_1 ou $COOR_1$, em que, quando Y for SO_2R_1, R_1 é arila opcionalmente substituída ou alquila opcionalmente substituída não enolizável, e quando Y for $COOR_1$, R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo, ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

R_2 é alquila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

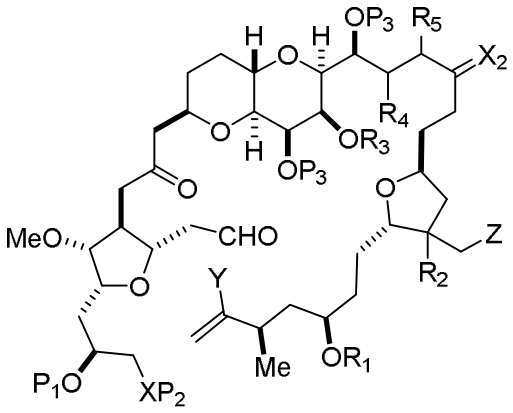
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

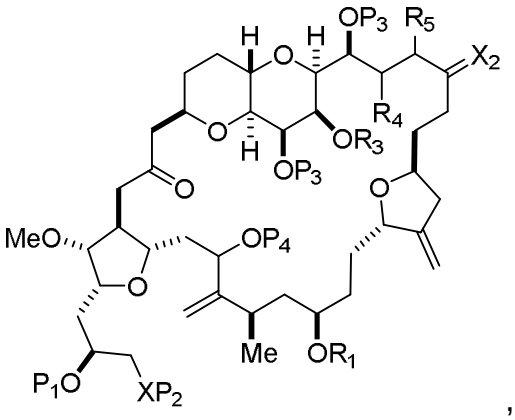
ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

(7) apresenta a fórmula (VIA) ou (VIB):



ou



,

(VIA) (VIB)

ou um sal do mesmo,

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

P_4 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

(a1) R_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_4 e R_5 combinam-se para formar uma ligação dupla, cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, forma um carbonila ou –(CH(OR_6))–, em que R_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

ou

(a2) R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação, R_5 é H, e

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2, junto com o carbono ao qual ele é ligado, forma um carbonila ou –(CH(OR_6))–;

ou

ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal;

(b1) Z é cloreto, brometo, ou iodeto, e R_1 e R_2 combinam-se para formar uma ligação;

ou

(b2) Z e R_2 combinam-se para formar uma ligação dupla,

e R_1 é um grupo de proteção de hidroxila;

e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

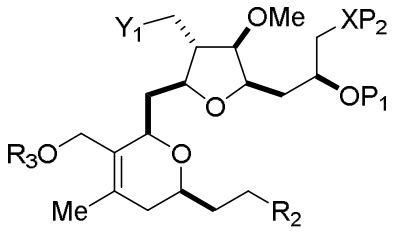
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

(8) apresenta a fórmula (VIIC):

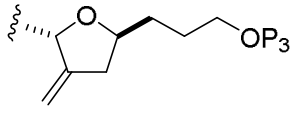


(VIIC),

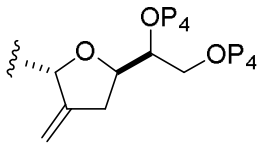
ou um sal do mesmo,

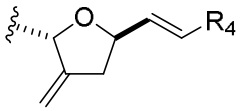
em que

Y_1 é SO_2R_1 ou $COOR_1$, e R_1 é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

R_2 é $–CH_2–OP_3$, $–CH=CH_2$, 

,



, or 

,

em que P_3 é H ou um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, em que X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, em que P_5 é sulfonila;

R_3 é uma acila opcionalmente substituída; e

X é O, e

cada um de P_1 e P_2 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila,

ou

P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico;

ou

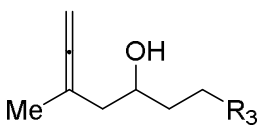
X é N, e

P_1 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X e P_2 combinam-se para formar amino opcionalmente mascarado;

ou

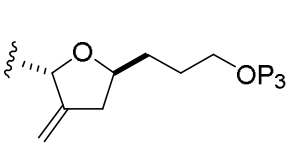
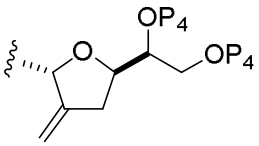
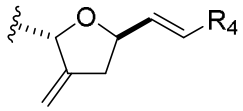
P_1 e P_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um aminal ou 1,3-oxazolidin-2-ona-5-ila;

(9) apresenta a fórmula (VIIB):



(VIIB),

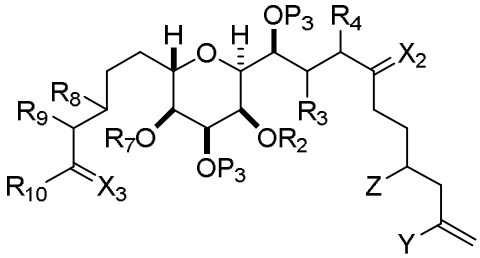
em que

R_3 é $–CH_2–OP_3$,  ,  , ou  ;

em que

P_3 é um grupo de proteção de hidroxila; cada P_4 é independentemente um grupo de proteção de hidroxila, ou ambos os grupos P_4, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar um diol protegido cíclico; e R_4 é H ou $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$, onde X_2 é O, $-CH_2-$, ou NP_5, onde P_5 é sulfonila; ou

(10) apresenta a fórmula (IVE):



(IVE),

em que

Y é iodeto, brometo, ou trifluorometanossulfonato;

Z é um éster, um sulfonato, cloreto, brometo, ou iodeto;

cada P_3 é independentemente H ou um grupo de proteção de hidroxila, e X_2 é oxo; ou ambos os grupos P_3 e X_2, junto com os átomos aos quais cada um está ligado, combinam-se para formar cetal; e

(a1) R_2 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, R_3 e R_4 combinam-se para formar uma ligação dupla;

ou

(a2) R_2 e R_3 combinam-se para formar uma ligação, e R_4

é H;

(b1) R_7 e R_8 combinam-se para formar uma ligação, e R_9 é H;

ou

(b2) R_7 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_8 e R_9 combinam-se para formar uma ligação dupla;

(c1) X_3 é oxo e R_{10} é H ou $–OP_5$, onde P_5 é H ou um grupo de proteção de hidroxila de éter;

ou

(c2) X_3 e R_{10} juntamente com o átomo de carbono aos quais eles são ligados formam $–CH_2OP_6$, em que P_6 é H ou um grupo de proteção de hidroxila, e R_{10} é H.

FIG. 1

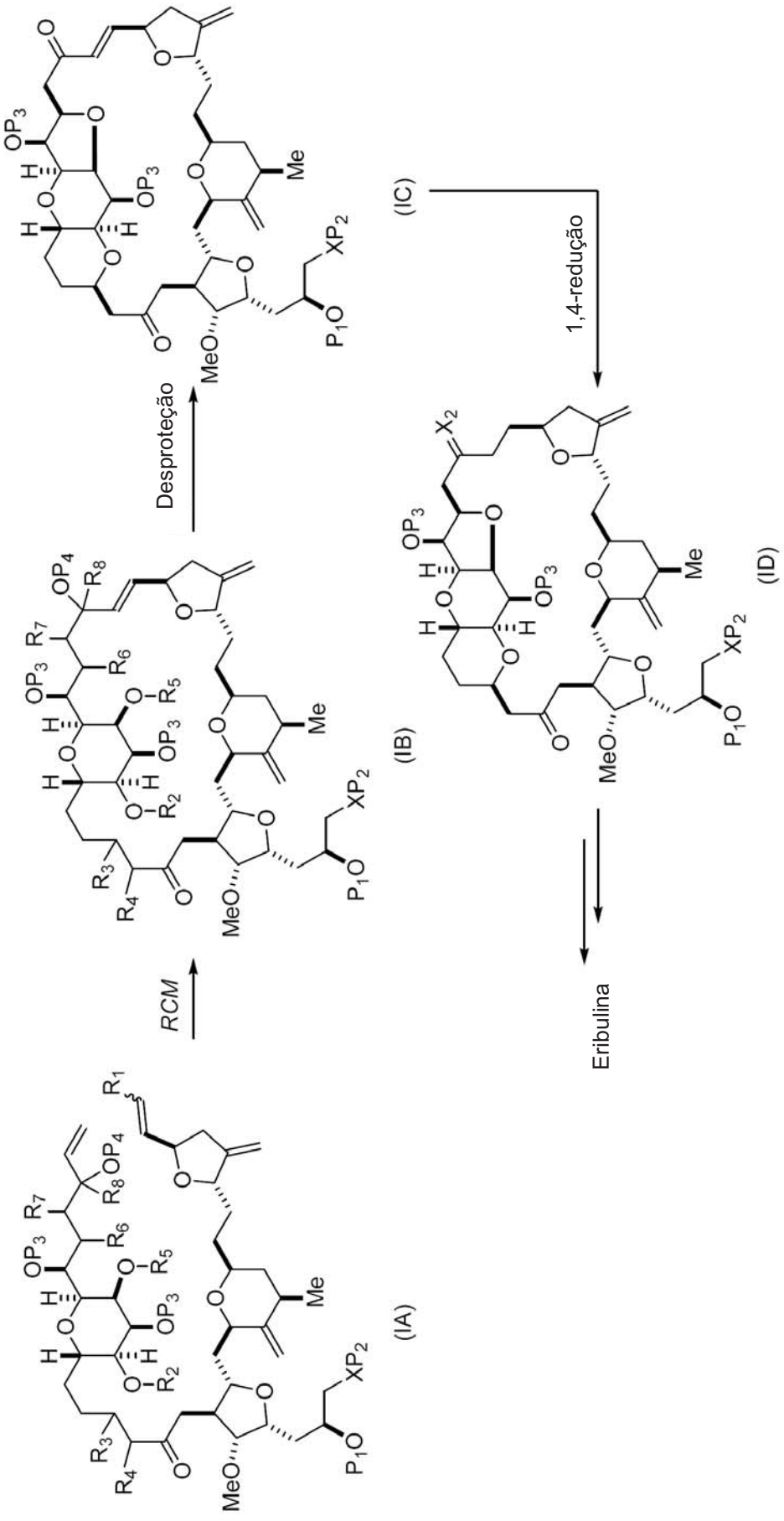


FIG. 2

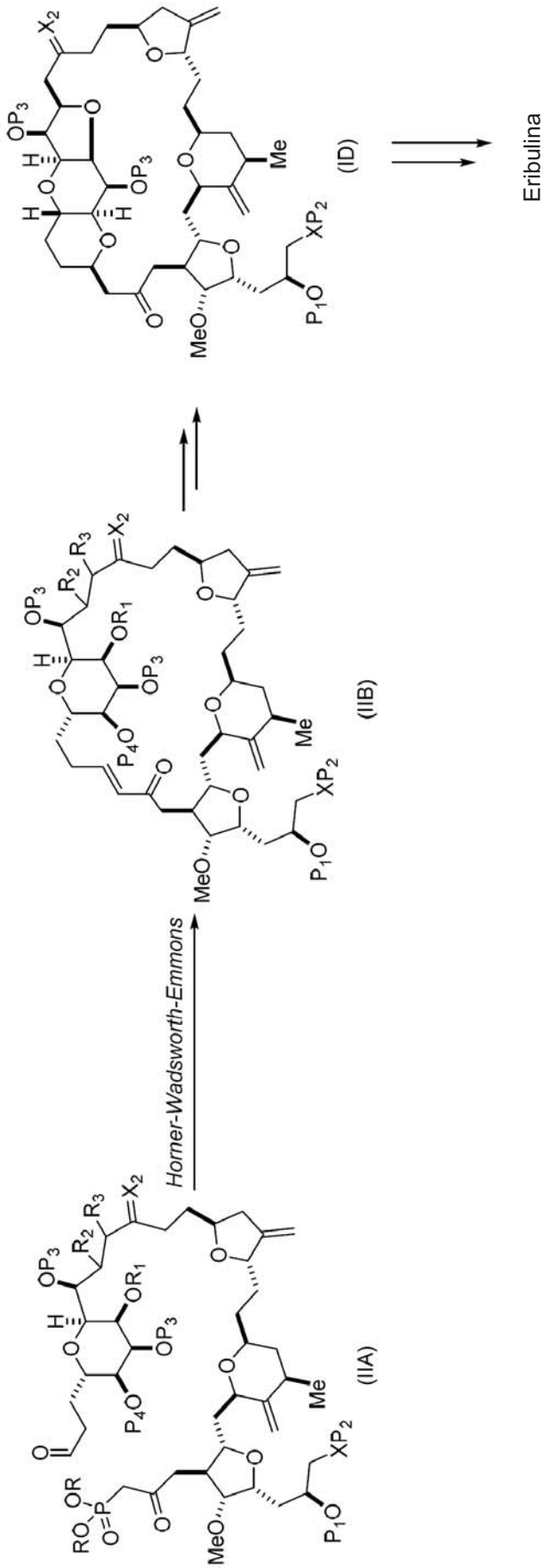


FIG. 3

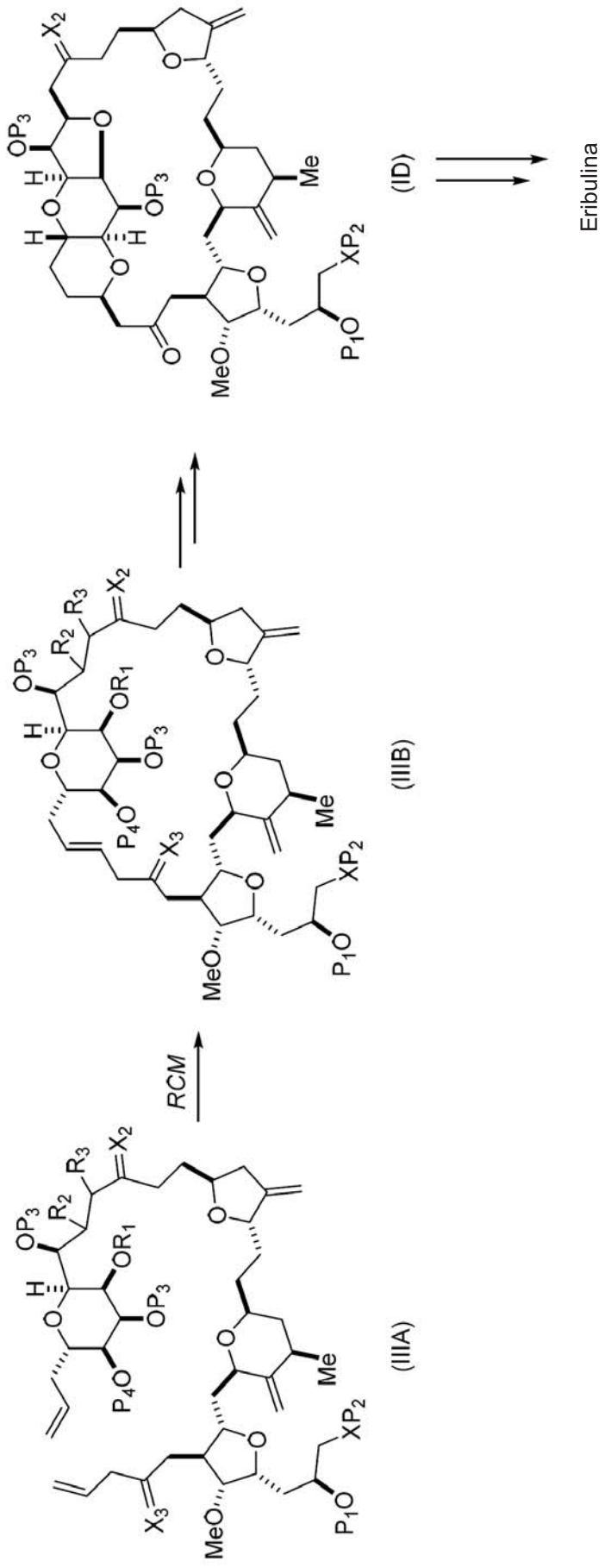


FIG. 4

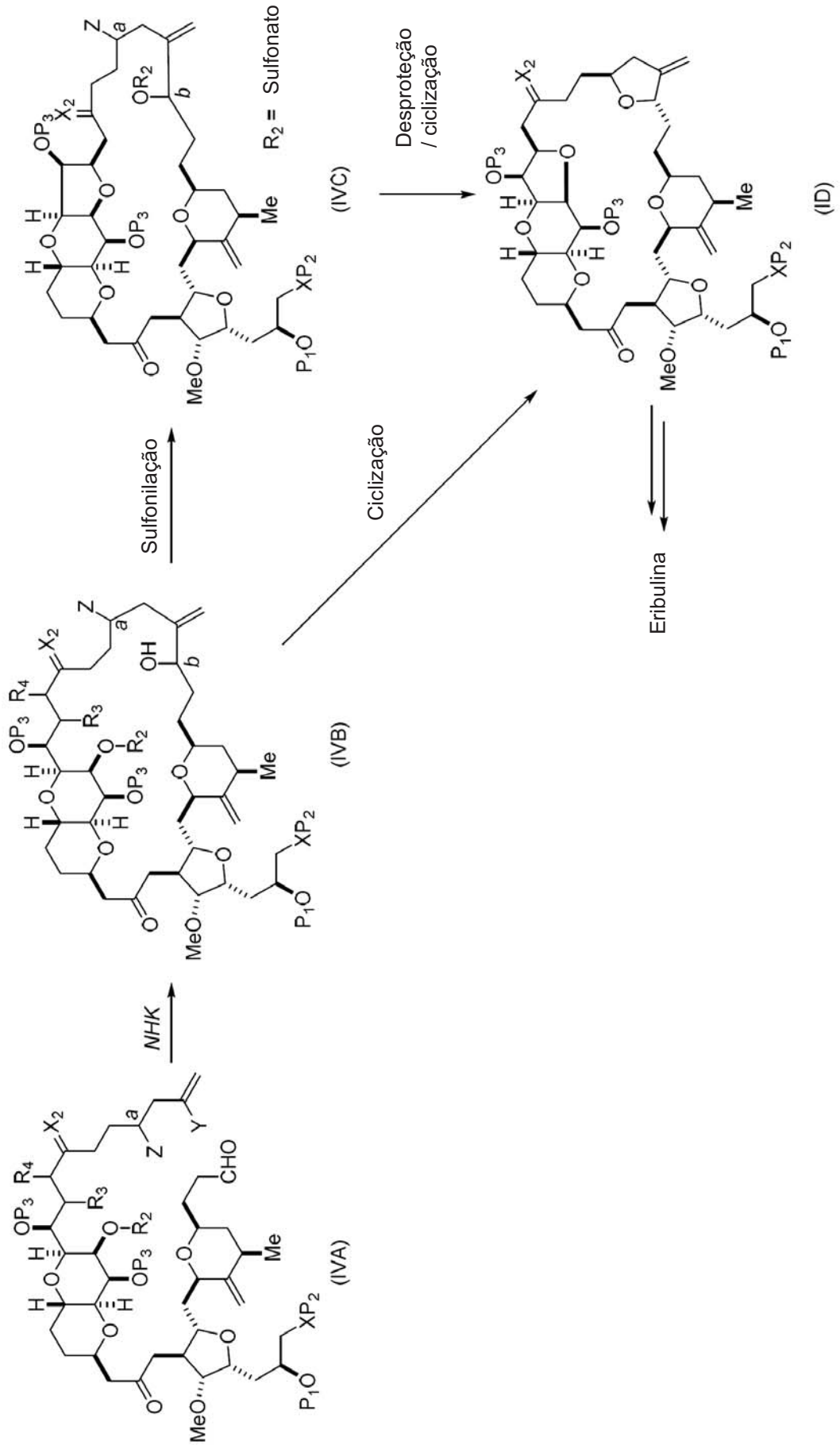

NHK
Sulfonilação
Ciclização
Desproteção / ciclização
Eribulina
(IVA)
(IVB)
(IVC)
(ID)
R2 = Sulfonato

FIG. 5

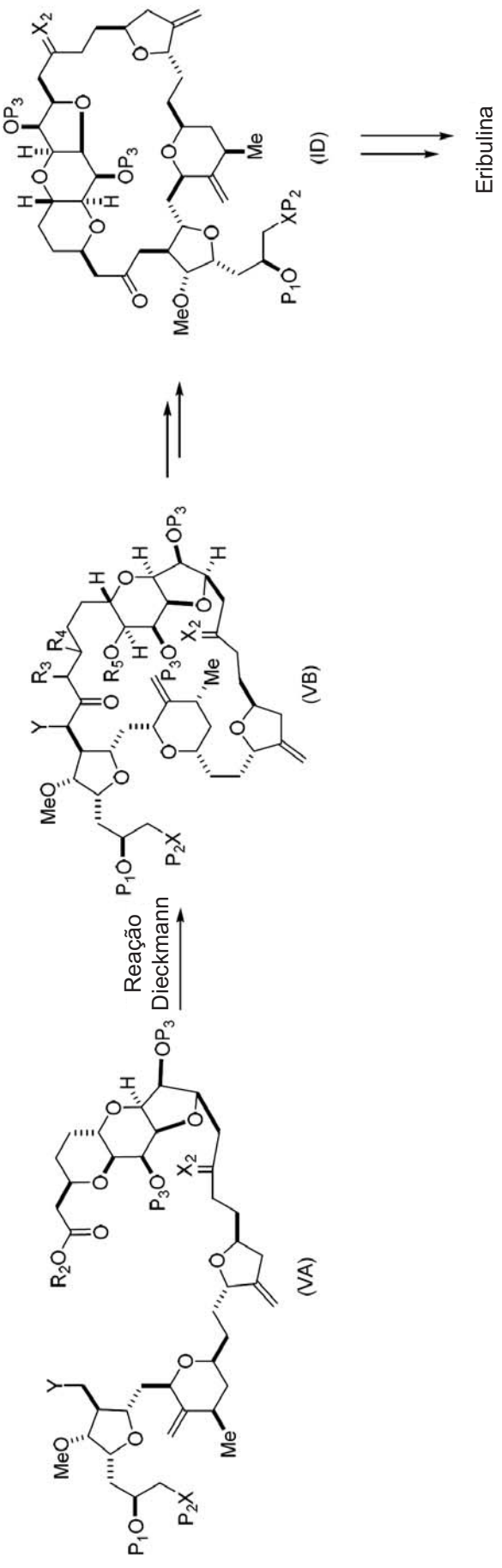


FIG. 6

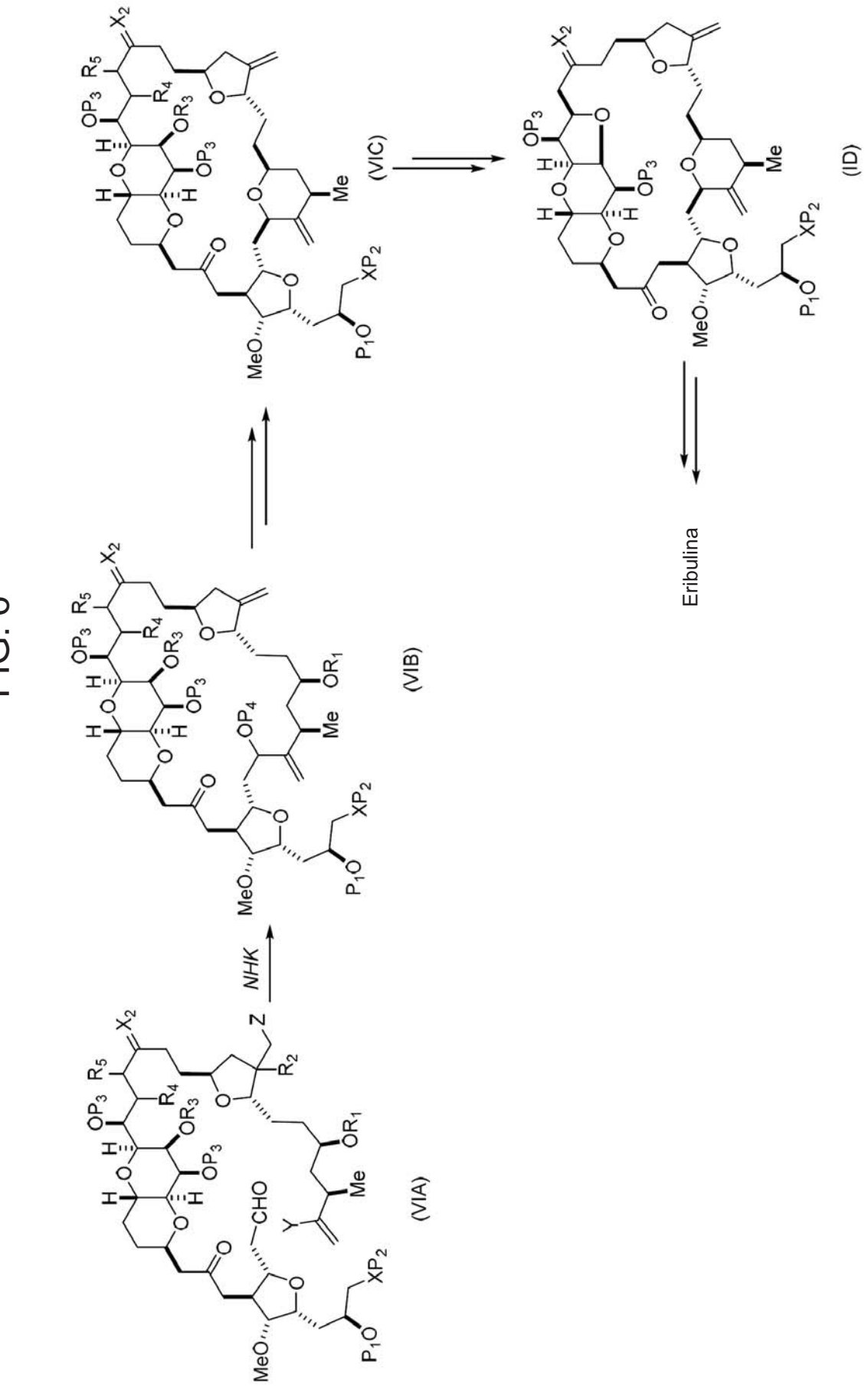
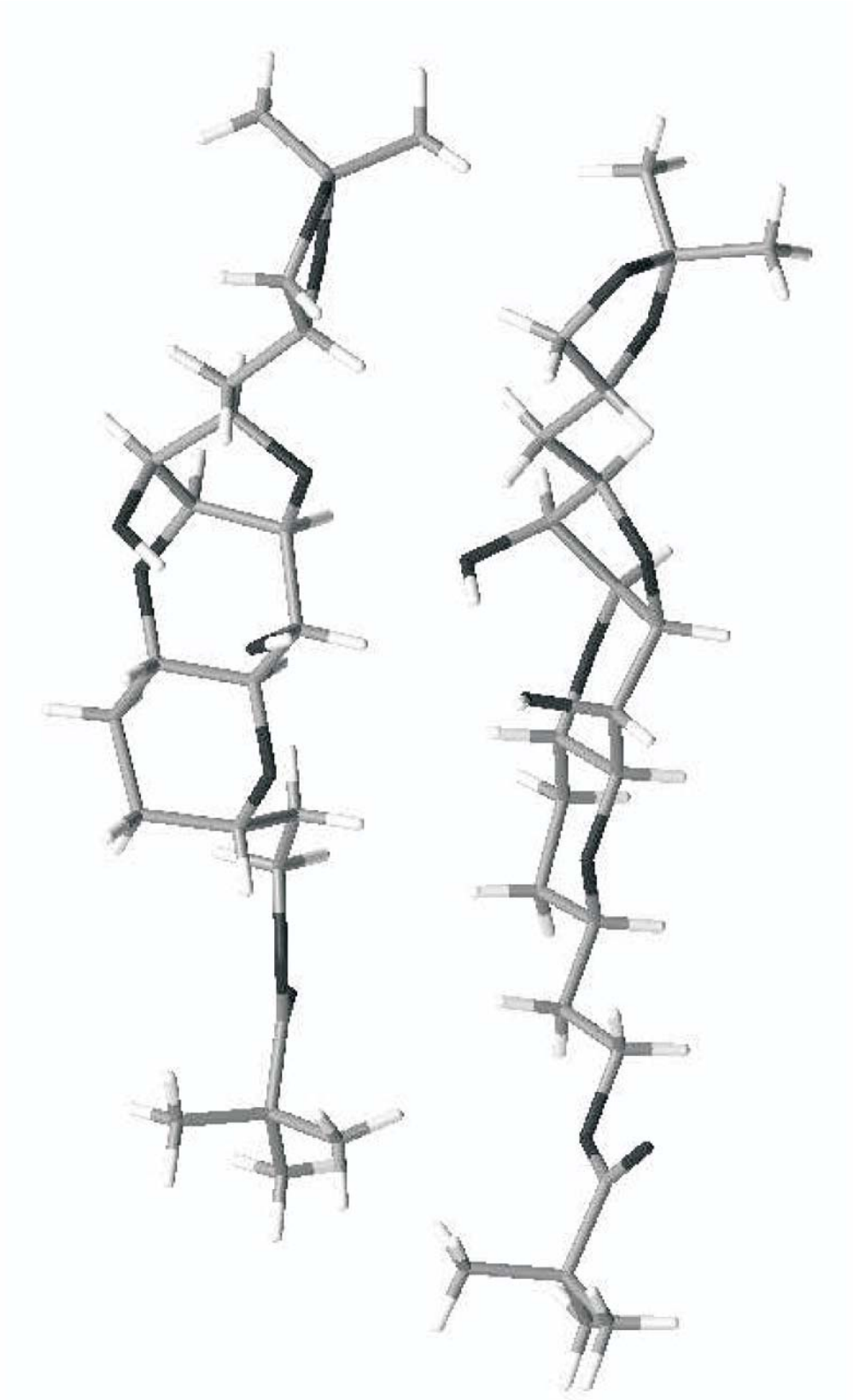



FIG. 7