



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103797009 B

(45)授权公告日 2017.04.26

(21)申请号 201280038365.2

C07D 313/00(2006.01)

(22)申请日 2012.06.01

C07D 267/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 245/02(2006.01)

申请公布号 CN 103797009 A

C07D 491/18(2006.01)

(43)申请公布日 2014.05.14

C07F 11/00(2006.01)

(30)优先权数据

C07F 7/18(2006.01)

61/492,996 2011.06.03 US

C07D 491/22(2006.01)

61/598,307 2012.02.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2014.01.29

CN 102015106 A,2011.04.13,

(86)PCT国际申请的申请数据

Ahmad F. Hour,等.Cascade Catalysis in Synthesis. An Enantioselective Route to Sch 38516(and Fluvirucin B1) Aglycon Macrolactam.《J. Am. Chem. SOC.》.1995,第117卷第2943-2944页.

PCT/US2012/040574 2012.06.01

(87)PCT国际申请的公布数据

Amir H. Hoveyda,等.The remarkable metal-catalysed olefin metathesis reaction.《Nature》.2007,第450卷第243-251页.

W02012/167171 EN 2012.12.06

(73)专利权人 麻省理工学院

Richard R. Schrock,等.Molybdenum and Tungsten Imido Alkylidene Complexes as Efficient Olefin-Metathesis Catalysts.《Angew. Chem. Int. Ed.》.2003,第41卷第4593-4594页图1和图2,第4600页流程左栏和图7,第4606页图7,4607页流程图14,第4612页流程图20.

地址 美国马萨诸塞州

专利权人 波士顿学院董事会

(72)发明人 阿米尔·H·霍维达 于苗

王辰博 理查德·R·施罗克

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 沈锦华

(51)Int.Cl.

审查员 臧乐芸

C07D 417/06(2006.01)

C07D 225/02(2006.01)

权利要求书6页 说明书136页 附图7页

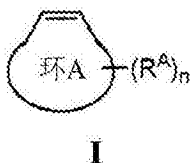
(54)发明名称

Z-选择性闭环复分解反应

(57)摘要

本发明一股涉及烯烃复分解。在一些实施例中,本发明提供用于Z-选择性闭环复分解的方法。

1. 一种方法,其包含使适合二烯与金属立体源催化剂或金属络合物反应以形成式I化合物:



其中所描绘的双键呈顺式构型,并且其中:

环A为8到30元饱和或部分不饱和环,其中环A的0到6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换,其中:

每一-Cy¹-独立地为:

二价单环,其独立地选自亚苯基、3到8元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5到6元亚杂芳基或具有1到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

二价双环,其独立地选自8到10元亚芳基、7到10元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1到5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8到10元亚杂芳基或具有1到5个选自氮、氧或硫的杂原子的7到10元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

二价三环,其独立地选自14元亚芳基、9到20元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1到8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9到14元亚杂芳基或具有1到8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9到20元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

二价四环,其独立地选自16到18元亚芳基、11到30元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1到8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的15到18元亚杂芳基或具有1到12个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的11到30元饱和或部分不饱和亚杂环基;

n为0到20;

每一R独立地为氢或选自以下基团的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3到7元饱和或部分饱和和碳环、8到10元双环饱和、部分饱和或芳基环、具有1到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环、具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4到7元饱和或部分饱和和杂环、具有1到5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7到10元双环饱和或部分饱和和杂环或具有1到5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8到10元双环杂芳基环,其中:

同一氮原子上的两个R基团任选地连同所述氮原子一起形成具有1到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和、部分饱和或芳基环;或

同一碳原子上的两个R基团任选地连同其插入原子一起形成具有0到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和或部分饱和螺环;或

相邻原子上的两个R基团任选地连同其插入原子一起形成具有0到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和、部分饱和或芳基环;

每一R^A独立地选自-R、-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂,其中:

同一碳原子上的两个R^A任选地一起形成氧代部分、肟、肟、亚胺、C₂₋₆亚烷基或具有0到4

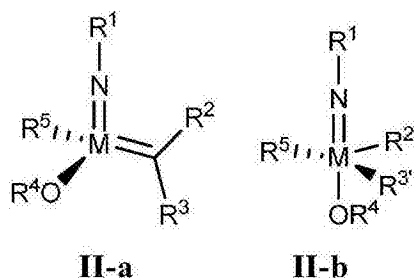
个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和螺环,或:

相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和、部分不饱和或芳基环;

每一-Q独立地为二价 C_{1-10} 烃链,其中Q的一个、两个或三个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy²-置换;并且

每一-Cy²-独立地为二价环,其选自亚苯基、3到8元饱和或部分不饱和单环亚碳环基、具有1到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5到6元单环亚杂芳基或具有1到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和或不饱和单环亚杂环基、8到10元双环亚芳基、7到10元饱和或部分不饱和双环亚碳环基、具有1到5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8到10元双环亚杂芳基或具有1到5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7到10元饱和或部分不饱和双环亚杂环基;

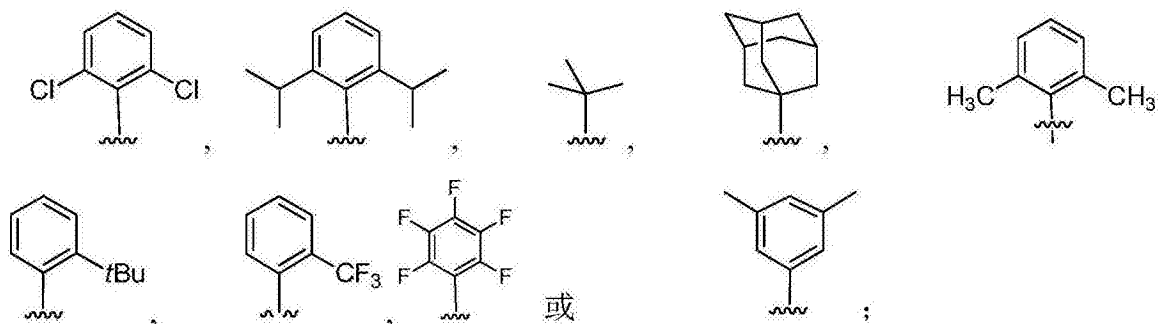
其中所述金属立体源催化剂或金属络合物具有式II-a或II-b:



其中:

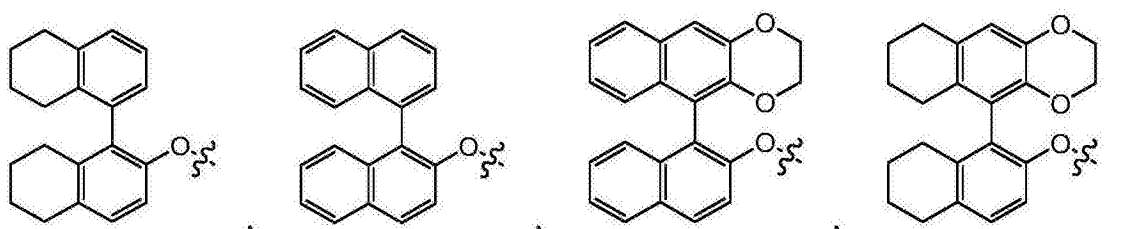
M为钼或钨;

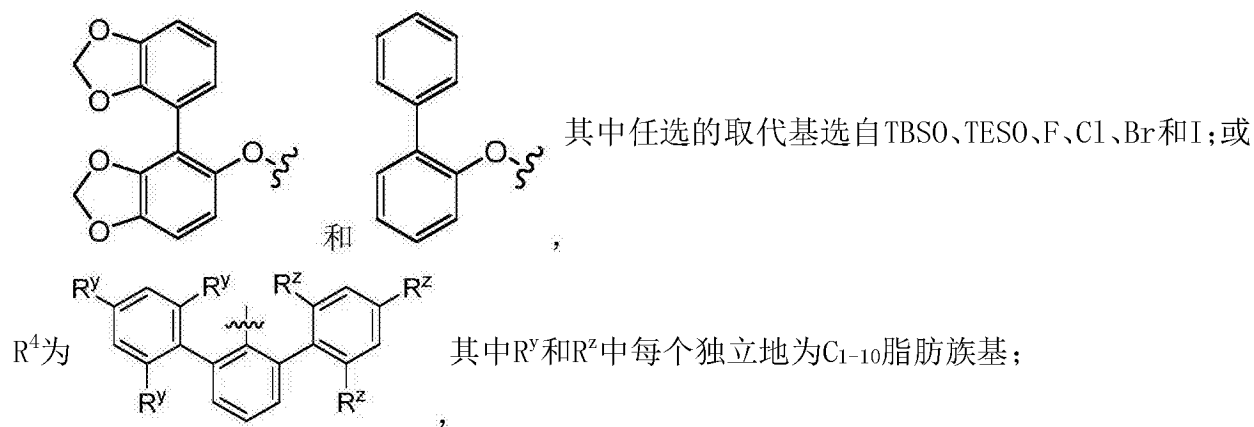
R^1 选自:



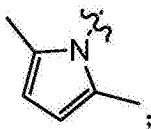
R^2 和 R^3 中的一者为氢,另一者为t-Bu或-C(Me)₂Ph;

-OR⁴为选自以下基团的任选地取代的基团:





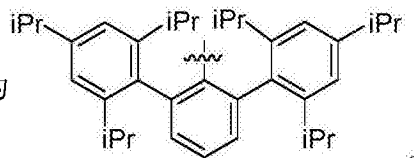
R⁵为未经取代的吡咯-1-基或



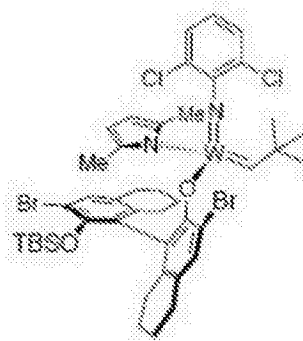
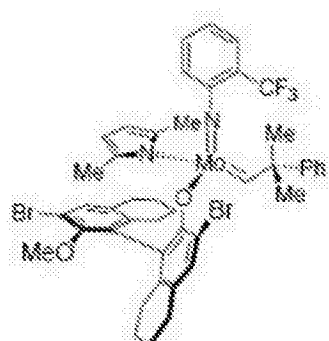
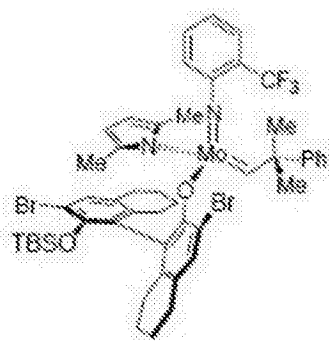
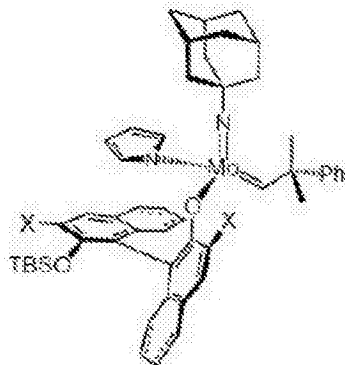
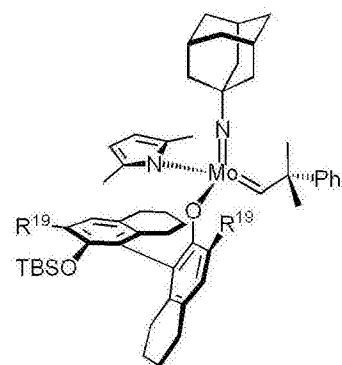
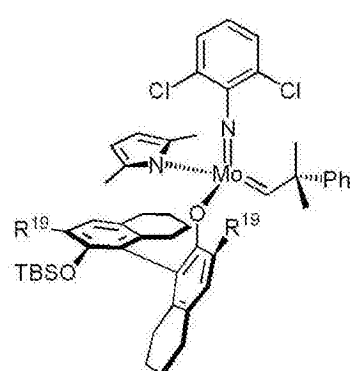
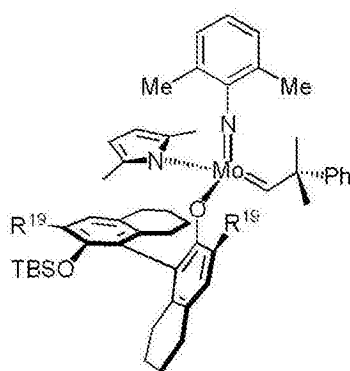
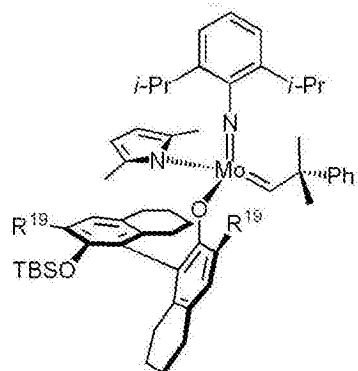
R^{2'}和R^{3'}连同其插入金属原子一起形成金属环丁烷。

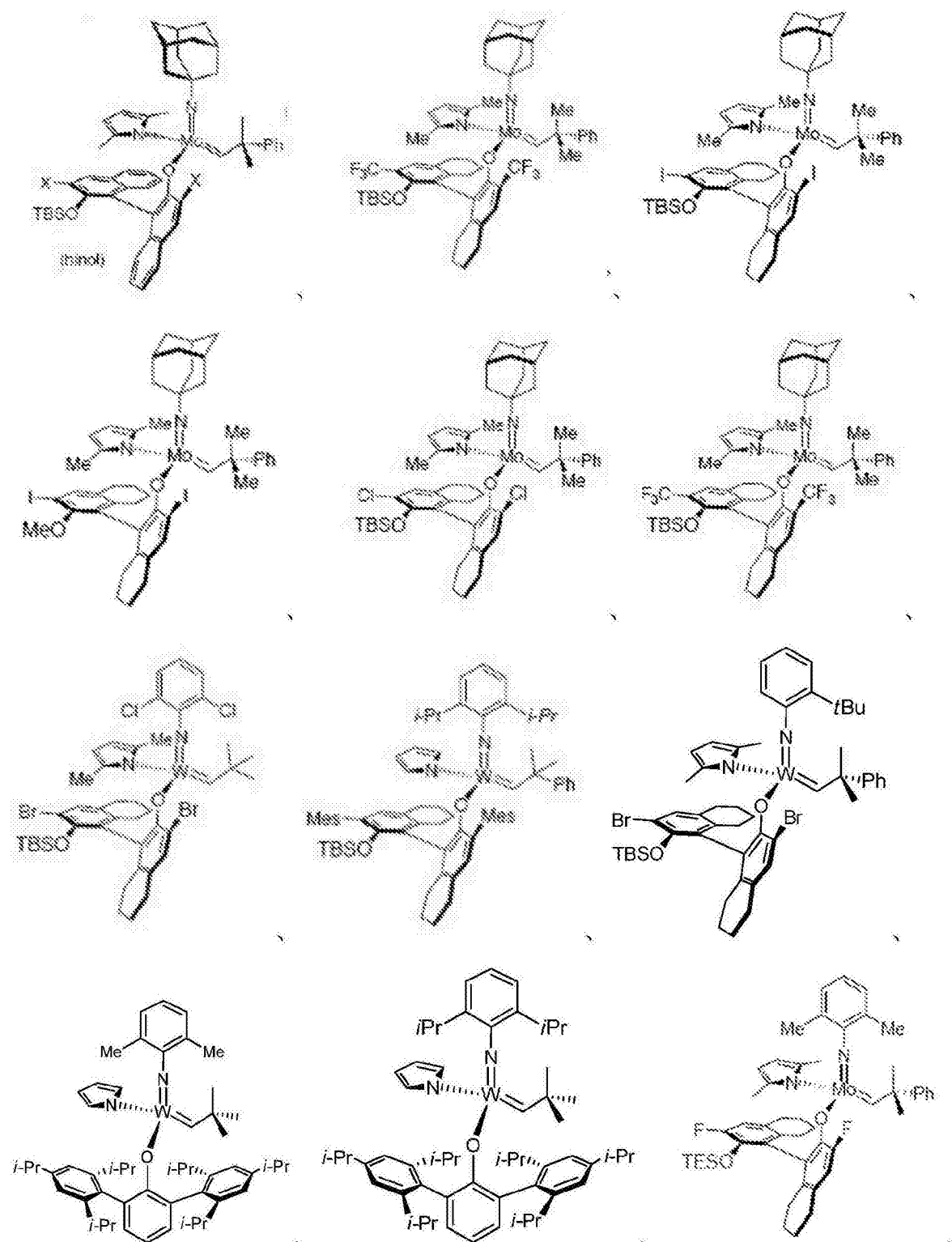
2. 根据权利要求1所述的方法，其中M为钼。
3. 根据权利要求1所述的方法，其中M为钨。

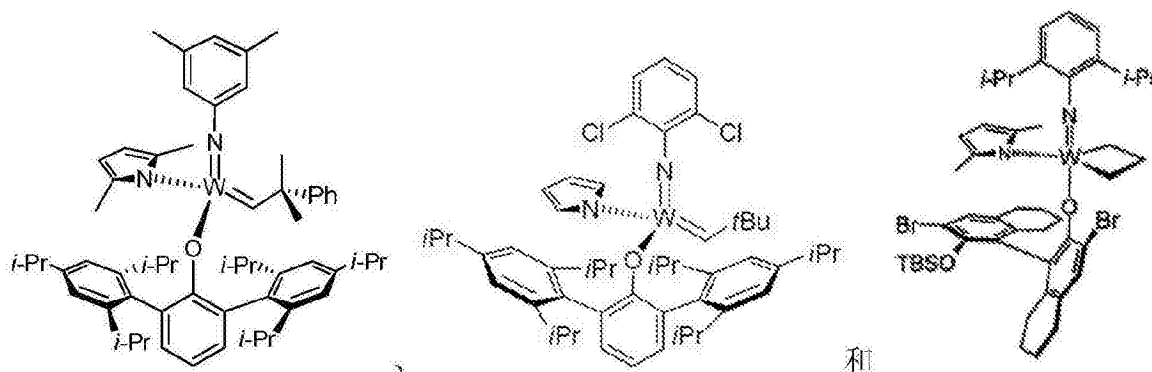
4. 根据权利要求1所述的方法，其中R⁴为



5. 根据权利要求1所述的方法，其中金属络合物选自：







其中每个 R^{19} 独立地为-F, -Cl, -Br, 或-I, 且每个X独立地为-Br或-I, 且其中TBS为叔丁基二甲基硅烷基且TES为三乙基硅烷基。

6. 根据权利要求1所述的方法, 其中环A为13、14、15、16或17元环。
7. 根据权利要求1所述的方法, 其中环A为16元环。
8. 根据权利要求1所述的方法, 其中使适合二烯与金属立体源催化剂或金属络合物反应形成了比率大于1:1的式I化合物和其反式异构体。
9. 根据权利要求1所述的方法, 其中使用了金属络合物的一个立体异构体。
10. 根据权利要求1所述的方法, 其中使用了金属络合物的两个或更多个立体异构体。
11. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述催化剂或金属络合物负荷为相对于所述适合二烯的0.01摩尔%到20摩尔%。
12. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述催化剂或金属络合物负荷为相对于所述适合二烯的0.1摩尔%到10摩尔%。
13. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述催化剂或金属络合物负荷为相对于所述适合二烯的0.1摩尔%到5摩尔%。
14. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述催化剂或金属络合物负荷为相对于所述适合二烯的0.1摩尔%到3摩尔%。
15. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述适合二烯经历Z-选择性闭环复分解反应以提供具有超过4:1的Z:E选择性的式I化合物。

Z-选择性闭环复分解反应

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本发明要求2011年6月3日提出的美国临时申请案第61/492,996号和2012年2月13日提出的美国临时申请案第61/598,307号的优先权,每一临时申请案的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0003] 有关联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在以下政府合同的支持下进行的:GM59426和GM52496,两者都是由美国国立卫生研究院(the National Institute of Health)授予。政府在本发明中具有某些权利。

技术领域

[0005] 本发明一般涉及Z-选择性闭环复分解反应。

背景技术

[0006] 催化烯烃复分解已经转变了化学合成并且为烯烃合成提供了格外有效的途径。许多生物活性分子都是大环,其含有烯烃或其它通常出现的官能团,例如环氧化物、二醇或环丙烷,这些官能团可以通过碳碳双键得到。大环合成最广泛利用的方案之一是催化闭环复分解(RCM)。然而,在大多数情况下,大环RCM在最低程度的烯烃立体选择性控制下进行;此缺点在复杂分子的情况下成本尤其高,因为闭环典型地在一长串转变后进行。

[0007] 催化闭环复分解(RCM)是一种制备各种尺寸的环状结构必不可少的方法(荷维达,和朱格林,出色的金属催化的烯烃复分解反应.自然450,243-251(2007)(Hoveyda,A.H.& Zhugralin,A.R.The remarkable metal-catalyzed olefin metathesis reaction.Nature 450,243-251(2007));它是用于大量生物活性天然产物的全合成的最流行策略之一(戴特斯,和马丁,通过闭环复分解的含氧和氮的杂环的合成.化学评论104,2199-2238(2004)(Deiters,A.&Martin,S.F.Synthesis of oxygen-and nitrogen-containing heterocycles by ring-closing metathesis.Chem.Rev.104,2199-2238(2004));尼古劳,巴尔杰,和莎拉,全合成中的复分解反应.应用化学国际版44,4490-4527(2005)(Nicolaou,K.C.,Bulger,P.G.&Sarlak,D.Metathesis reactions in total synthesis.Angew.Chem.Int.Edn 44,4490-4527(2005));格拉迪拉斯,和佩雷斯-卡斯特尔,在天然产物的全合成中通过闭环复分解的大环化:反应条件和限制.应用化学国际版45,6086-6101(2006)(Gradillas,A.&Perez-Castells,J.Macrocyclization by ring-closing metathesis in the total synthesis of natural products:reaction conditions and limitations.Angew.Chem.Int.Edn 45,6086-6101(2006));格拉迪拉斯,和佩雷斯-卡斯特尔,J.天然产物合成中的复分解中(编辑科西,阿森亚蒂斯,迈尔)-(威利出版集团,2010)(Gradillas,A.&Pérez-Castells,J.in Metathesis in Natural Product Synthesis(eds Cossy,J.,Arsenyadis,S.,Meyer,C.)-(Wiley-VCH,2010)))。

[0008] 然而,RCM反应中的立体化学结果典型地不受催化剂控制;取而代之,选择性是基

于产物分子的立体异构体的能量属性。在小或中等环结构的情况下,强烈偏向Z烯烃。另一方面,在较大的环下,两种烯烃异构体之间的能量差通常不足够大到允许通过热力学控制而具有高度立体选择性,或强烈优选E异构体。此外,因为烯烃复分解是可逆的,所以当反应朝完成移动时,较高能量的Z异构体可能通过RCM后异构化而转化成较低能量的E形式。因此,仍然需要一种可靠的方法用于Z大环烯烃通过RCM的高度选择性合成。

发明内容

[0009] 本发明提供了新的方法用于通过闭环复分解合成Z大环烯烃。在一些实施例中,本发明提供了新的方法用于合成包含Z大环烯烃的天然产物和/或包含可以通过Z-大环烯烃中间物的转变而得到的官能团的天然产物。通过非限制性实例,所述天然产物包括埃博霉素(epothilone)A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、瓢虫素内酯(epilachnene)、那卡多莫林(nakadomarin)A、柚子内酯(yuzu lactone)、黄葵内酯(ambrettolide)等。在某些实施例中,所提供的方法可用于合成来自与埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、瓢虫素内酯、那卡多莫林A、柚子内酯和/或黄葵内酯中的任一者相同的类别和/或来自与其类似的类别的化合物。

[0010] 本发明还提供了新颖的金属络合物,其可用于Z-选择性金属立体源闭环复分解反应。在一些实施例中,所提供的金属络合物提供了新颖的金属络合物,其可用于Z-选择性闭环复分解反应,但不是金属立体源的。在一些实施例中,所提供的金属络合物可用于合成包含Z大环烯烃的天然产物和/或包含可以通过Z-大环烯烃中间物的转变而得到的官能团的天然产物。在一些实施例中,所提供的金属络合物可用于合成包含Z大环烯烃的天然产物和/或包含可以通过Z-大环烯烃中间物的转变而得到的官能团的天然产物,其中所述Z大环烯经三取代。如上所指出,示例性所述天然产物包括(但不限于)埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、瓢虫素内酯、那卡多莫林A、柚子内酯、黄葵内酯等。在某些实施例中,所提供的金属络合物可用于合成来自与埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、瓢虫素内酯、那卡多莫林A、柚子内酯和/或黄葵内酯中的任一者相同的类别和/或来自与其类似的类别的化合物。

[0011] 本发明进一步提供了包含Z构象增浓的含烯烃大环化合物的组合物。示例性所述组合物包括例如包含埃博霉素C、埃博霉素D、瓢虫素内酯、那卡多莫林A、柚子内酯、黄葵内酯的组合物,和/或包含来自埃博霉素C、埃博霉素D、瓢虫素内酯、那卡多莫林A、柚子内酯和/或黄葵内酯的相同类别和/或来自其类似的类别的化合物的组合物。

附图说明

[0012] 图1.天然产物合成中的三种情况,其中通过一些最通用的催化剂(1、2a-d) (a)推动的催化闭环复分解(RCM)得到大环烯烃,但立体选择性最小,并且通常优先产生不希望的E异构体(b)。

[0013] 图2.有效抗癌和抗微生物的那卡多莫林A全合成的两种不同的方法,其是通过五环前驱体18和19的后期钨催化的RCM实现并且与通过Ru催化剂得到的最佳结果比较。应力相对较大的五环18的转化可以用钨络合物12进行,得到天然产物,产率63%和Z选择性94%;这与先前的尝试形成鲜明对比,这些尝试中的最佳者涉及使用20摩尔%的Ru碳烯,缓

慢添加到高度稀释溶液 (0.2mM) 中并且得到显著较低的立体选择性 (63%Z)。类似地,大环19转化成天然产物在最小程度的立体化学纯度损失下进行并且实质上比在先前报导的催化剂下可能的最有效转变更有效 (5.0摩尔%对比40摩尔%负荷)。

[0014] 图3.大环16的立体化学的验证。(a):16的DQCOSY NMR光谱。(b) 16的NOE研究。

[0015] 图4.17的X射线结构。

[0016] 图5.7的X射线结构。

具体实施方式

[0017] 1. 本发明的某些实施例的概述

[0018] 本发明提供了通过催化RCM反应合成大环烯烃的方法,其以高效率 and 立体选择性进行,在一些实施例中,由于通过基于钼或钨的催化剂的有效控制,得到高达97%的Z异构体。通过应用于制备若干生物活性分子来证实效用,所述生物活性分子包括抗癌埃博霉素A和抗微生物那卡多莫林A,其合成已经被后期非选择性RCM破坏。本文中证实衍生自钼或钨的络合物提供高效率 and 立体选择性,甚至是在相对高的浓度下。反应通过所希望的途径而不是所不希望的替代途径进行:有效RCM以及使基质再生的偶然形成的自身偶合产物与乙烯之间的交叉复分解,但大环Z-烯烃异构化程度最低。

[0019] 意外地发现金属立体源(阿蒂格尔,麦考密克,布兰奇斯伯,埃斯纳,和迈沃尔德,氮杂大环内酯:来自瓢虫(墨西哥豆瓢虫)的蛹防御性分泌物的生物碱家族.美国国家科学院院刊90,5204-5208(1993)(Attygalle,A.B.,McCormick,K.D.,Blankespoor,C.L.,Eisner,T.&Meinwald,J.Azamacrolides:A family of alkaloids from the pupal defensive secretion of a ladybird beetle(*Epilachna varivestis*).*Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 90,5204-5208(1993)))催化剂通过以下详细描述 of 的闭环复分解反应推动有效和高度Z-选择性的烯烃形成。意外地发现非金属立体源催化剂通过以下详细描述 of 的闭环复分解反应推动有效和高度Z-选择性的三取代大环烯烃形成。意外地发现金属立体源催化剂通过以下详细描述 of 的闭环复分解反应推动有效和高度Z-选择性的三取代大环烯烃形成。

[0020] 本发明的方法可用于合成Z构型富集的大环烯烃。在一些实施例中,本发明提供可用于合成很多种包含Z-烯烃的生物活性化合物的方法。在一些实施例中,本发明提供可用于合成很多种包含Z-烯烃的化合物的方法,所述化合物用作生物活性化合物的中间物。示例性所述生物活性天然产物和/或其中间物描述于下文和本文中。

[0021] 个案研究:瓢虫素内酯、埃博霉素A和那卡多莫林A

[0022] 图1展示 of 的三组非选择性催化RCM反应是用四种通常使用的金属络合物进行以得到大环天然产物瓢虫素内酯(胡佛等人.埃博霉素A和B-具有细胞毒性活性的新颖16元大环内酯:分离、晶体结构和溶液中的构象.应用化学国际版35,1567-1569(1996)(Höfle,G.et al.Epothilone A and B-novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: Isolation,crystal structure,and conformation in solution.*Angew.Chem.Int.Edn* 35,1567-1569(1996)))、埃博霉素C(科瓦尔斯基,吉纳卡科,和哈迈尔,微管稳定剂埃博霉素A和B在纯化的微管蛋白下和在太平洋紫杉醇(紫杉酚)有抗性的细胞中的活性.生物化学杂志272,2534-2541(1997)(Kowalski,R.J.,Giannakakou,P.&Hamel,E.Activities of

the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (taxol). *J. Biol. Chem.* 272, 2534-2541 (1997)); 波拉格等人, 埃博霉素, 具有紫杉酚样作用机制的一类新微管稳定剂. *癌症研究* 55, 2325-2333 (1995) (Bollag, D.M., et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res.* 55, 2325-2333 (1995)); 小林, 渡边, 川崎, 和津田, 那卡多莫林A, 来自安非米顿海绵的一种新颖的六环马扎胺相关生物碱. *有机化学期刊* 62, 9236-9239 (1997) (Kobayashi, J., Watanabe, D., Kawasaki, N. & Tsuda, M. Nakadomarin A, a novel hexacyclic manzamine-related alkaloid from Amphimedon Sponge. *J. Org. Chem.* 62, 9236-9239 (1997))) 和那卡多莫林A (施洛克, 和荷维达, 钼和钨酰亚胺基亚烷基络合物作为有效的烯烃复分解催化剂. *应用化学国际版* 42, 4592-4633 (2003) (Schrock, R.R. & Hoveyda, A.H. Molybdenum and tungsten imido alkylidene complexes as efficient olefin metathesis catalysts. *Angew. Chem. Int. Edn* 42, 4592-4633 (2003))), 说明了目前技术水平的严重缺点. 许多领先实验室的工作已经涉及将催化RCM作为合成埃博霉素家族各成员的所需大环部分的方式; 使用流行的催化剂, 例如络合物1 (肖勒, 丁, 李, 和吉布斯, 新一代基于钌的与1,3-二均三甲苯基-4,5-二氢咪唑-2-亚基配体配位的烯烃复分解催化剂的合成和活性. *有机化学通讯* 1, 953-956 (1999) (Scholl, M., Ding, S., Lee, C.W. & Grubbs, R.H. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Org. Lett.* 1, 953-956 (1999))) 和2a-c (嘉宝, 金斯伯里, 戈瑞, 和荷维达, 有效和可再循环的单体和树枝状基于Ru的复分解催化剂. *美国化学会志* 122, 8168-8179 (2000) (Garber, S.B., Kingsbury, J.S., Gray, B.L. & Hoveyda, A.H. Efficient and recyclable monomeric and dendritic Ru-based metathesis catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 8168-8179 (2000)); 尼古劳等人, 固体和溶液相中埃博霉素A和B的合成. *自然* 387, 268-272 (1997) (Nicolaou, K.C., et al. Synthesis of epothilones A and B in solid and solution phase. *Nature* 387, 268-272 (1997))) (图1) 会导致立体选择性很小或没有 (关于与2b-c反应的详情参见示例) (尼古劳等人, 埃博霉素A和其类似物的烯烃复分解方法. *美国化学会志* 119, 7960-7973 (1997) (Nicolaou, K.C. et al. The olefin metathesis approach to epothilone A and its analogues. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 7960-7973 (1997)); 孟等人, 埃博霉素A和B的全合成. *美国化学会志* 119, 10073-10092 (1997) (Meng, D. et al. Total synthesis of epothilones A and B. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 10073-10092 (1997)); 永田, 永田, 和西田, 那卡多莫林A的第一次全合成. *美国化学会志* 125, 7484-7485 (2003) (Nagata, T., Nakagawa, M. & Nishida, A. The first total synthesis of nakadomarin A. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 7484-7485 (2003))). 由涉及催化大环RCM的四种不同途径组成的有关那卡多莫林A的更近期行动同样已经受挫 (小野, 永田, 和西田, (-)-那卡多莫林A的不对称全合成. *应用化学国际版*, 43, 2020-2023 (2004) (Ono, K., Nakagawa, M. & Nishida, A. Asymmetric total synthesis of (-)-nakadomarin A. *Angew. Chem. Int. Edn*, 43, 2020-2023 (2004)); 杨, 和克尔, (+)-那卡多莫林A的全合成. *美国化学会志* 129, 1465-1469 (2007) (Young, I.S. & Kerr, M.A. Total synthesis of (+)-nakadomarin A. *J. Am. Chem. Soc.* 129,

1465-1469 (2007)); 雅库贝克, 科克菲尔德, 和狄克逊, (-)-那卡多莫林A的全合成. 美国化学会志131, 16632-16633 (2009) (Jakubec, P., Cockfield, D.M. & Dixon, D.J. Total synthesis of (-)-nakadomarin A. J. Am. Chem. Soc. 131, 16632-16633 (2009)); 菲斯特内, 和朗格曼, 通过闭环复分解得到的大环化合物. 合成792-803 (1997) (Fürostner, A. & Langemann, K. Macrocycles by ring-closing metathesis. Synthesis 792-803 (1997))。

[0023] 得到瓢虫素内酯的催化Z-选择性RCM将表示一种比先前概述的方法更有效的方法 (徐等人. 不对称合成中Zr催化的碳镁化和Mo催化的大环闭环复分解的应用. Sch 38516 (福维新B) 的对映选择性全合成. 美国化学会志119, 10302-10316 (1997) (Xu, Z. et al. Applications of Zr-catalyzed carbomagnesation and Mo-catalyzed macrocyclic ring-closing metathesis in asymmetric synthesis. Enantioselective total synthesis of Sch 38516 (fluvirucin B). J. Am. Chem. Soc. 119, 10302-10316 (1997))), 允许得到其它保守取代的大环。例如4和6 (图1) 等更复杂的二烯的反应由于若干原因而成为特别引人注目的目标。首先, 埃博霉素C以及那卡多莫林A属于重要的天然产物类别, 其显示出卓越的生物活性 (例如分别是抗癌和抗微生物)。实验室合成所述目标的一种有效方法将得到较大量的这些分子和其类似物。第二, 因为不管采用何种方案, 所述目标中大环的形成都涉及高度官能化的基质并在长的多步骤途径中后期发生, 所以非选择性转变造成代价很大的总效率降低。可以预想在例如4或6等更复杂的基质下, 涉及较简单类似物的初步模型化研究可用于建立RCM策略的可行性 (永田, 永田, 和西田, 那卡多莫林A的第一次全合成. 美国化学会志125, 7484-7485 (2003) (Nagata, T., Nakagawa, M. & Nishida, A. The first total synthesis of nakadomarin A. J. Am. Chem. Soc. 125, 7484-7485 (2003))). 然而, 此类策略是不妥当的, 因为特定的取代基和其立体化学身份在催化闭环的效率和立体选择性方面起重要作用并且其缺乏通常对RCM反应有重大的影响 (孟等人, 埃博霉素A和B的全合成. 美国化学会志119, 10073-10092 (1997) (Meng, D. et al. Total synthesis of epothilones A and B. J. Am. Chem. Soc. 119, 10073-10092 (1997)); 菲斯特内, 马西斯, 和莱曼, 炔烃复分解: 新颖的基于钼的催化剂系统的开发和其应用到埃博霉素A和C的全合成中. 欧洲化学杂志7, 5299-5317 (2001) (Fürostner, A., Mathes, C. & Lehmann, C.W. Alkyne metathesis: development of a novel molybdenum-based catalyst system and its application to the total synthesis of epothilone A and C. Chem. Eur. J. 7, 5299-5317 (2001)))。

[0024] 所述立体选择性闭环中的困难特别具有破坏性, 因为催化RCM发生在合成途径后期并且造成效率实质上的损失。举例来说, 用于抗癌剂埃博霉素C全合成的二烯前驱体4通过16步顺序制备。催化剂控制的Z-选择性RCM将对基质结构的属性不太敏感。

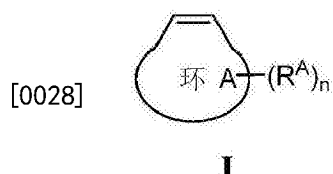
[0025] 已经尝试寻找上文提及的问题的解决方法, 是通过较常见但不太有效的改变基质结构的计策 (对比鉴别得到所希望的烯炔立体化学的催化剂)。在一种情况下, 已经开发涉及Mo催化的炔烃复分解、接着通过控制的Pd催化的氢化揭去烯炔的两步程序以得到大环Z烯炔 (尼尔森, 和方克, (-)-那卡多莫林A的全合成. 有机化学通讯12, 4912-4915 (2010) (Nilson, M.G. & Funk, R.L. Total synthesis of (-)-nakadomarin A. Org. Lett. 12, 4912-4915 (2010)); 卡特勒, 和蒙特勒, 末端炔烃复分解: 朝向选择性的进一步的步骤. 先进合成催化348, 2038-2042 (2006) (Coutelier, O. & Mortreux, A. Terminal alkyne metathesis: A further step towards selectivity. Adv. Synth. Catal. 348, 2038-2042 (2006)))。因此,

一种催化过程得到环系统并且另一者调节氧化态,提供所希望的立体化学。然而,必须是内部(经甲基取代,以便延长催化剂寿命并且避免寡聚)(王等人,使用可去除的硅烷基控制大环闭环复分解中的烯烃几何形态.美国化学会志133,ASAP)的所需炔烃前驱体的合成需要额外的操作。此外,炔烃还原用含有钨盐和有毒铅添加剂的催化剂进行;过度还原可引起情况错综复杂,特别是因为从所希望的烯烃中分离所不希望的烷烃副产物可能是困难的。最近,已公开内部乙烯基硅烷与末端烯烃之间的大环RCM反应(马尔科梅森,米克,萨特利,施罗克,和荷维达,对于烯烃复分解高效的基于钼的催化剂.自然456,933-937(2008)(Malcolmson, S. J., Meek, S. J., Sattely, E. S., Schrock, R. R. & Hoveyda, A. H. Highly efficient molybdenum-based catalysts for alkene metathesis. *Nature* 456, 933-937 (2008)))。再次使用两个额外的步骤来解决此问题:(1)首先通过末端炔烃的Ru催化的氢化硅烷化制备所需的乙烯基硅烷;以及(2)所得三取代的硅烷基取代的烯烃通过用氟化铵、氟化银盐和乙酸的混合物处理来揭去Z烯烃而酸解脱硅烷化。

[0026] Mo位立体(易卜拉希姆,余,施罗克,和荷维达,通过Mo位立体金刚烷基酰亚胺基络合物催化的高度Z-和对映选择性开环/交叉复分解反应.美国化学会志131,3844-3845(2009)(Ibrahim, I., Yu, M., Schrock, R. R. & Hoveyda, A. H. Highly Z- and enantioselective ring-opening/cross-metathesis reactions catalyzed by stereogenic-at-Mo adamantylimido complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 3844-3845 (2009)))催化剂通过开环/交叉复分解推动有效和高度Z-选择性烯烃形成(米克,奥伯里恩,利亚韦里亚,施罗克,和荷维达,用于天然产物合成的催化Z-选择性烯烃交叉复分解.自然471,461-466(2011)(Meek, S. J., O'Brien, R. V., Llaveria, J., Schrock, R. R. & Hoveyda, A. H. Catalytic Z-selective olefin cross-metathesis for natural product synthesis. *Nature* 471, 461-466 (2011)))。自身偶合和交叉复分解(江,赵,施罗克,和荷维达,末端烯烃的高度Z-选择性复分解自身偶合.美国化学会志131,16630-16631(2009)(Jiang, A. J., Zhao, Y., Schrock, R. R. & Hoveyda, A. H. Highly Z-selective metathesis homocoupling of terminal olefins. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 16630-16631 (2009)))。钼络合物以及相关钨亚烷基在自身偶合过程中已经有效(罗西尼,冈萨雷斯,法默,迈沃尔德和埃斯纳,来自墨西哥菜豆瓢虫(墨西哥豆瓢虫)蛹的防御性生物碱瓢虫素内酯的抗昆虫活性.化学生态学杂志26,391-397(2000)(Rossini, C., González, A., Farmer, J., Meinwald J. & Eisner, T. Antiinsectan activity of epilachnene, a defensive alkaloid from pupae of Mexican bean beetles (*Epilachna varivestis*). *J. Chem. Ecol.* 26, 391-397 (2000)))。在上述转变中,两种含烯烃基质反应得到非环状1,2-二取代的内部碳-碳双键,其不易与催化剂进一步反应,导致通常在能量方面更有利的E异构体平衡和形成。在烯烃复分解涉及两种相对无阻的烯烃(例如缺乏烯丙基取代基)的情况下,立体异构纯度倾向于更易毁坏,因为初始Z烯烃产物可能更容易地进行异构化(江,赵,施罗克,和荷维达,末端烯烃的高度Z-选择性复分解自身偶合.美国化学会志131,16630-16631(2009)(Jiang, A. J., Zhao, Y., Schrock, R. R. & Hoveyda, A. H. Highly Z-selective metathesis homocoupling of terminal olefins. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 16630-16631 (2009)))。在例如图1中描绘的许多应用中,没有烯丙基取代基阻止大环Z烯烃与催化剂缔合,延迟平衡过程的速率。因此,立体选择性的有效控制需要一种打破反应性微妙平衡,使得存在有效RCM,但引起E烯烃形成的

开环/RCM最少的催化剂。闭环与通过开环进行平衡之间的敏感相互作用强调另一复杂化因素。环应力不适用于交叉复分解,但致使环状烯烃倾向于RCM后转变。进一步对比下,催化交叉复分解中一项重要策略涉及使用过量的一种交叉搭配物以利于形成所希望的产物(对比自身偶合或异构化);后一方法在其中两种反应烯烃只能准确地以相同浓度存在的RCM过程中是不可行的。

[0027] 在一些实施例中,本发明提供一种用于形成具有顺式双键的大环的方法,其包含使适合二烯与金属立体源催化剂反应。在一些实施例中,本发明提供一种方法,其包含使适合二烯与金属立体源催化剂反应以形成式I化合物,



[0029] 其中所描绘的双键呈顺式构型,并且其中:

[0030] 环A为任选地取代的8-30元饱和或部分不饱和环,其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换,其中:

[0031] 每一-Cy¹-独立地为:

[0032] 任选地取代的二价单环,其独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0033] 任选地取代的二价双环,其独立地选自8-10元亚芳基、7-10元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元亚杂芳基或具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0034] 任选地取代的二价三环,其独立地选自14元亚芳基、9-20元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-14元亚杂芳基或具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-20元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0035] 任选地取代的二价四环,其独立地选自16-18元亚芳基、11-30元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的15-18元亚杂芳基或具有1-12个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的11-30元饱和或部分不饱和亚杂环基;

[0036] n为0-20;

[0037] 每一R独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中:

[0038] 同一氮原子上的两个R基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环;或

[0039] 同一碳原子上的两个R基团任选地连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和或部分不饱和螺环；或

[0040] 相邻原子上的两个R基团任选地连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环；

[0041] 每一 R^A 独立地选自 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、适当地保护的羟基、 $-SR$ 、适当地保护的硫醇基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、适当地保护的氨基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ ，其中：

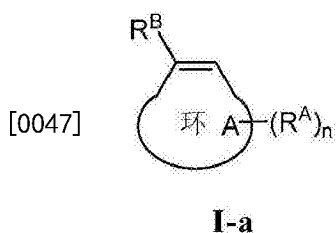
[0042] 同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成氧代部分、肟、任选地取代的脞、任选地取代的亚胺、任选地取代的 C_{2-6} 亚烷基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和或部分不饱和螺环，或：

[0043] 相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环；

[0044] 每一Q独立地为任选地取代的二价 C_{1-10} 烃链，其中Q的一个、两个或三个亚甲基单元任选地并且独立地经 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 或 $-Cy^2-$ 置换；并且

[0045] 每一 $-Cy^2-$ 独立地为任选地取代的二价环，其选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和单环亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环亚杂环基、8-10元双环亚芳基、7-10元饱和或部分不饱和双环亚碳环基、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和或部分不饱和双环亚杂环基。

[0046] 在一些实施例中，本发明提供一种用于形成具有Z双键的大环的方法，其包含使适合二烯与催化剂反应，其中所述Z双键经三取代。在一些实施例中，本发明提供一种用于形成具有Z双键的大环的方法，其包含使适合二烯与金属立体源催化剂反应，其中所述Z双键经三取代。在一些实施例中，本发明提供一种用于形成具有Z双键的大环的方法，其包含使适合二烯与非金属立体源催化剂反应，其中所述Z双键经三取代。在一些实施例中，本发明提供一种方法，其包含使适合二烯与催化剂反应以形成式I-a化合物，



[0048] 其中所描绘的双键呈Z构型，并且其中：

[0049] 环A为任选地取代的8-30元饱和或部分不饱和环，其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 或 $-Cy^1-$ 置换，其中：

[0050] 每一 $-Cy^1-$ 独立地为：

[0051] 任选地取代的二价单环,其独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0052] 任选地取代的二价双环,其独立地选自8-10元亚芳基、7-10元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元亚杂芳基或具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0053] 任选地取代的二价三环,其独立地选自14元亚芳基、9-20元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-14元亚杂芳基或具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-20元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0054] 任选地取代的二价四环,其独立地选自16-18元亚芳基、11-30元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的15-18元亚杂芳基或具有1-12个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的11-30元饱和或部分不饱和亚杂环基;

[0055] n 为0-20;

[0056] 每一R独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-6} 脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中:

[0057] 同一氮原子上的两个R基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环;或

[0058] 同一碳原子上的两个R基团任选地连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和或部分不饱和螺环;或

[0059] 相邻原子上的两个R基团任选地连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环;

[0060] 每一 R^A 独立地选自-R、-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂,其中:

[0061] 同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成氧代部分、肟、任选地取代的脞、任选地取代的亚胺、任选地取代的C₂₋₆亚烷基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和或部分不饱和螺环,或:

[0062] 相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环;

[0063] R^B 为-R、-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂;

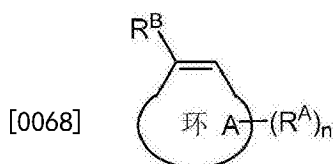
[0064] 每一Q独立地为任选地取代的二价C₁₋₁₀烃链,其中Q的一个、两个或三个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy²-

置换;并且

[0065] 每一-Cy²-独立地为任选地取代的二价环,其选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和单环亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环亚杂环基、8-10元双环亚芳基、7-10元饱和或部分不饱和双环亚碳环基、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和或部分不饱和双环亚杂环基。

[0066] 如本文所用,短语“适合二烯”是指可以进行所提供的闭环复分解反应以形成式I化合物的任何二烯。示例性所述二烯在本文中予以描述并且在本文中的示例部分予以描绘。

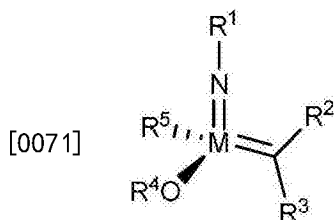
[0067] 如本文所用,除非另外指出,否则当确定环中的经三取代的双键的E/Z构型时,给予所述环的环原子比不是所述环的一部分的原子更高的优先权。除非另外指出,否则无论R^A和R^B是什么,以下I-a式中所例示的双键都是环A中的Z双键,其中每一变量独立地如上文所定义和本文所描述。



I-a

[0069] 在一些实施例中,Z-大环烯烃包含酯或酰胺。式I化合物的其它方面在下文中详细描述。

[0070] 在一些实施例中,本发明提供一种用于形成式I或I-a化合物的方法,其包含使适合二烯与式II-a的金属络合物在适合条件下反应:



II-a

[0072] 其中:

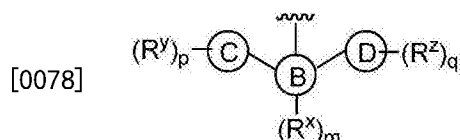
[0073] M为钼或钨;

[0074] R¹为选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₂₀脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的C₁₋₂₀杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;

[0075] R²和R³中的每一个独立地为R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-OC(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'或-NR'SO₂R',其限制条件是R²和R³不同时为氢;

[0076] R^4 为选自以下基团的任选地取代的基团： $-\text{Ar}$ 、 C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环；

[0077] Ar 具有下式：



[0079] 其中：

[0080] m 为0-3；

[0081] 环B为选自以下基团的任选地取代的基团：苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；

[0082] p 和 q 独立地为0-6；

[0083] 环C和环D中的每一个独立地为选自以下基团的任选地取代的基团：苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；

[0084] 每一 R^{X} 、 R^{Y} 和 R^{Z} 独立地为卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{OR}'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基；

[0085] R^5 为卤素、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{NR}'\text{OR}'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团：具有至少一个氮和0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有至少一个氮和0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；

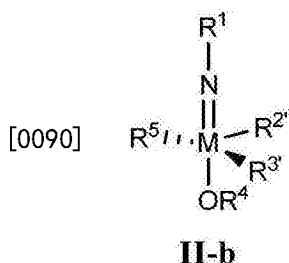
[0086] R^6 为选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环；并且

[0087] 每一 R' 独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-6} 脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和

或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中:

[0088] 同一氮原子上的两个R'基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0089] 在一些实施例中,本发明提供一种用于形成式I或I-a化合物的方法,其包含使适合二烯与式II-b的金属络合物在适合条件下反应:



[0091] 其中:

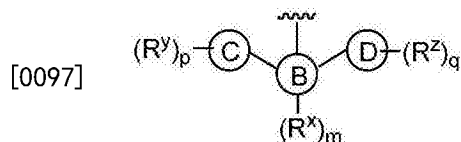
[0092] M为钼或钨;

[0093] R¹为选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₂₀脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的C₁₋₂₀杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;

[0094] R^{2'}和R^{3'}连同其插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和或部分不饱和环;

[0095] R⁴为选自以下基团的任选地取代的基团:-Ar、C₁₋₂₀脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的C₁₋₂₀杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环;其中:

[0096] Ar具有下式:



[0098] 其中:

[0099] m为0-3;

[0100] 环B为选自以下基团的任选地取代的基团:苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;

[0101] 环C和环D中的每一个独立地为选自以下基团的任选地取代的基团:苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱

和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；

[0102] p和q独立地为0-6；

[0103] 每一 R^x 、 R^y 和 R^z 独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基；

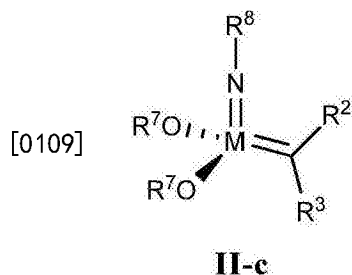
[0104] R^5 为卤素、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 或 $-NR'OR'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团：具有至少一个氮和0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有至少一个氮和0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；

[0105] R^6 为选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环；并且

[0106] 每一 R' 独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-6} 脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环，其中：

[0107] 同一氮原子上的两个 R' 基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0108] 在一些实施例中，本发明提供一种用于形成式I或I-a化合物的方法，其包含使适合二烯与式II-c的金属络合物在适合条件下反应：



[0110] 其中：

[0111] M为钼或钨；

[0112] R^8 为 R^1 或任选地经一到五个 R^9 取代的苯基；

[0113] 每一 R^9 独立地为卤素或 R^1 ；

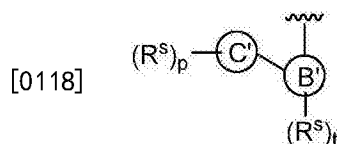
[0114] R^1 为选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、

氧或硫的杂原子的C₁₋₂₀杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；

[0115] R²和R³中的每一个独立地为R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-OC(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'或-NR'SO₂R'，其限制条件是R²和R³不同时为氢；

[0116] 每一R⁷独立地为选自以下基团的任选地取代的基团：-Ar'、C₁₋₂₀脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的C₁₋₂₀杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环；并且两个R⁷任选地连同其结合的氧原子一起形成双齿配体；

[0117] Ar'具有下式：



[0119] 其中：

[0120] t为0-4；

[0121] p为0-6；

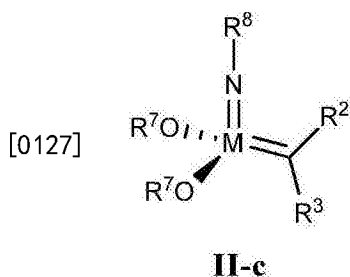
[0122] 每一环B'和环C'独立地为选自以下基团的任选地取代的基团：苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；并且

[0123] 每一R^s独立地为卤素、R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-OSi(R')₃、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂或-NR'OR'；

[0124] 每一R'独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团：C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环，其中：

[0125] 同一氮原子上的两个R'基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0126] 在一些实施例中，本发明提供式II-c的金属络合物：



[0128] 其中：

[0129] M为钼或钨；

[0130] R^8 为 R^1 或任选地经一到五个 R^9 取代的苯基；

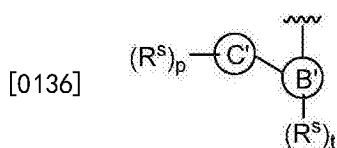
[0131] 每一 R^9 独立地为卤素或 R^1 ；

[0132] R^1 为选自以下基团的任选地取代的基团： C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；

[0133] R^2 和 R^3 中的每一个独立地为 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 或 $-NR'SO_2R'$ ，其限制条件是 R^2 和 R^3 不同时为氢；

[0134] 每一 R^7 独立地为选自以下基团的任选地取代的基团： $-Ar'$ 、 C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环；并且两个 R^7 任选地连同其结合的氧原子一起形成双齿配体；

[0135] Ar' 具有下式：



[0137] 其中：

[0138] t为0-4；

[0139] p为0-6；

[0140] 每一环 B' 和环 C' 独立地为选自以下基团的任选地取代的基团：苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；并且

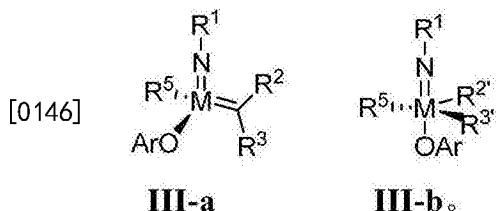
[0141] 每一 R^s 独立地为卤素、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-OSi(R')_3$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 或 $-NR'OR'$ ；

[0142] 每一R'独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中:

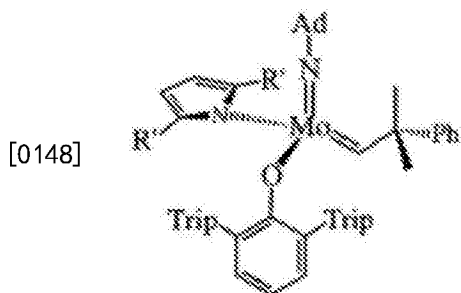
[0143] 同一氮原子上的两个R'基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0144] 下文详细描述适用于本文所提供的方法中的式II-a、II-b和II-c的金属络合物的其它方面。

[0145] 在一些实施例中,本发明提供用于合成Z大环烯烃的金属络合物。具体地说,所提供的金属络合物适用于Z-选择性闭环复分解反应。在某些实施例中,所提供的金属络合物具有式III-a或III-b:



[0147] 在一些实施例中,所提供的式III-a的金属络合物不为:



[0149] 其中Ad为金刚烷基,Ph为苯基,Trip为2,4,6-i-PrC₆H₂,并且其中R'为氢或甲基。

[0150] 下文详细描述式III-a和III-b的络合物的其它方面。

[0151] 在一些实施例中,本发明提供一种包含含烯大环化合物的组合物,其中所述组合物富集所述化合物的Z构型。下文详细描述所述组合物的其它方面。

[0152] 2. 定义

[0153] 本发明的化合物包括本文中一般描述的化合物,并且通过本文所公开的类别、子类和种类进一步说明。除非另外指示,否则如本文所用,以下定义应适用。为达成本发明的目的,化学元素是根据元素周期表(the Periodic Table of the Elements),化学文摘社版本(CAS version),化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版来确定。另外,有机化学的一般原理描述于“有机化合物”,托马斯索瑞尔,大学科学书籍出版社,索萨利托:1999(“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999),和“马奇高级有机化学”,第5版,编辑:史密斯,和马奇,约翰威立父子出版公司,纽约:2001(“March's Advanced Organic Chemistry”,5th Ed.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001)中,这些文献的全部内容以引用的

方式并入本文中。

[0154] 如本文所用,术语“脂肪族”或“脂肪族基”意指完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元的经取代或未经取代的直链(即无分支链)或分支链烃链,或完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元但不为芳族的单环烃、二环烃或三环烃(本文中又称为“碳环”、“环脂肪族基”或“环烷基”),其具有单个与分子的其余部分的连接点。除非另外说明,否则脂肪族基含有1-30个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-20个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基含有1-10个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基含有1-5个脂肪族碳原子,并且在其它实施例中,脂肪族基含有1、2、3或4个脂肪族碳原子。适合的脂肪族基包括(但不限于)经取代或未经取代的直链或分支链烷基、烯基、炔基和其混合物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0155] 如本文所用,术语“环脂肪族”是指具有3到14个成员的如本文所述的饱和或部分不饱和环状脂肪族单环、双环或多环系统,其中所述脂肪族环系统如上所定义和本文所述任选地取代。环脂肪族基包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、降冰片烷基、金刚烷基和环辛二烯基。在一些实施例中,环烷基具有3-6个碳。术语“环脂肪族”还可以包括与一个或一个以上芳香族或非芳香族环稠合的脂肪族环,例如十氢萘基或四氢萘基,其中连接基团或连接点在脂肪族环上。在一些实施例中,碳环基是双环。在一些实施例中,碳环基是三环。在一些实施例中,碳环基是多环。在一些实施例中,“环脂肪族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元,但不是芳香族的单环 C_3 - C_6 烃或 C_8 - C_{10} 双环烃,其具有单个与分子的其余部分的连接点,或完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元,但不是芳香族的 C_9 - C_{16} 三环烃,其具有单个与分子的其余部分的连接点。

[0156] 如本文所用,术语“烷基”被给予其在所属领域中的一般含义,并且可包括饱和脂肪族基,包括直链烷基、分支链烷基、环烷基(脂环族)基、经烷基取代的环烷基和经环烷基取代的烷基。在某些实施例中,直链或分支链烷基在其主链中具有约1-20个碳原子(例如直链为 C_1 - C_{20} 、分支链为 C_2 - C_{20}),和或者约1-10个碳原子。在一些实施例中,环烷基环在其环结构中具有约3-10个碳原子,其中所述环是单环或双环,和或者在环结构中具有约5、6或7个碳。在一些实施例中,烷基可以是低级烷基,其中低级烷基包含1-4个碳原子(例如对于直链低碳烷基 C_1 - C_4)。

[0157] 如本文所用,术语“烯基”是指具有一个或一个以上双键的如本文所定义的烷基。

[0158] 如本文所用,术语“炔基”是指具有一个或一个以上三键的如本文所定义的烷基。

[0159] 术语“杂烷基”被给予其在所属领域中的一般含义,并且是指其中一个或一个以上碳原子经杂原子(例如氧、氮、硫等等)置换的如本文所述的烷基。杂烷基的实例包括(但不限于)烷氧基、聚(乙二醇)-、经烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0160] 单独使用或如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指总共具有5到14个环成员的单环或双环系统,其中所述系统中的至少一个环是芳香族且其中系统中的每个环都含有3到7个环成员。术语“芳基”可与术语“芳环”交换使用。在本发明的某些实施例中,“芳基”是指包括(但不限于)苯基、联苯、萘基、联萘、蒽基等等的芳族环系统,其可具有一个或一个以上取代基。如本文中所用,术语“芳基”范围内还包括芳族环与一个或一个以上非芳族环稠合而成的基团,例如二氢茚

[0167] 术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

[0168] 如本文所述,本发明的化合物可以含有“任选地取代”的部分。一般说来,术语“取代”前面无论是否存在术语“任选地”,都是指指定部分的一个或一个以上氢经适合的取代基置换。除非另外指示,否则“任选地取代”的基团可以在所述基团的每个可取代位置上具有适合的取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置可以经一个以上选自所指定的基团的取代基取代时,每个位置上的取代基可以是相同或不同的。本发明所预想的取代基组合优选地是会形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。如本文所用,术语“稳定”是指化合物在经受允许其产生、检测和在某些实施例中允许其回收、纯化以及用于达成一个或一个以上本文所公开的目的的条件时实质上不发生改变。

[0169] “任选地取代”的基团的可取代碳原子上的适合单价取代基独立地为卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可经 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可经 R° 取代; $-CH=CHPh$, 其可经 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可经 R° 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-PR^\circ_2$; $-OPR^\circ_2$; $-SiR^\circ_3$; $-OSiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 直链或分支链亚烷基) $O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或分支链亚烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$; 其中每一 R° 可如下所定义来取代并且独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管以上定义,两个独立出现的 R° 连同其插入原子一起形成具有0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下所定义来取代。

[0170] R° (或通过两个独立出现的 R° 连同其插入原子一起形成的环)上的适合单价取代基独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基})R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-(\text{卤基})R^\bullet$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或分支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中每一 $R^\bullet$ 未经取代,或在前面有“卤基”时仅经一个或一个以上卤素取代,并且独立地选自 C_{1-4} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。 R° 的饱和碳原子上的适合二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0171] “任选地取代”的基团的饱和碳原子上的适合二价取代基包括以下各物: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每一个独立出现的 R^* 选自氢、可如下所定义来取代的 C_{1-6} 脂肪族基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合

于“任选地取代”的基团的邻近可取代碳的适合二价取代基包括： $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ ，其中每一个独立出现的 R^* 选自氢、可如下所定义来取代的 C_{1-6} 脂肪族基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0172] R*的脂肪族基上的适合取代基包括卤素、-R[●]、-(卤基R[●])、-OH、-OR[●]、-O(卤基R[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂或-NO₂,其中每一R[●]未经取代,或在前面有“卤基”时仅经一个或一个以上卤素取代,并且独立地为C₁₋₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0173] “任选地取代”的基团的可取代氮上的适合取代基包括 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR_2^{\dagger}$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR_2^{\dagger}$ 、 $-C(S)NR_2^{\dagger}$ 、 $-C(NH)NR_2^{\dagger}$ 或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ；其中每一 $R^{\dagger}$ 独立地为氢、可如下所定义来取代的 C_{1-6} 脂肪族基、未经取代的 $-OPh$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或尽管以上定义，两个独立出现的 $R^{\dagger}$ 连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0174] R^* 的脂肪族基上的适合取代基独立地为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR_2^\bullet$ 或 $-NO_2$, 其中每一 $R^\bullet$ 未经取代, 或在前面有“卤基”时仅经一个或一个以上卤素取代, 并且独立地为 C_{1-4} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0175] 如本文所用,术语“立体金属原子”被给予其一般含义,并且是指由至少两个配体(例如至少四个配体)配位的金属原子,其中配体围绕金属原子排列,使得整体结构(例如金属络合物)缺乏相对于金属原子的对称平面。在一些情况下,立体金属原子可以由至少三个配体、至少四个配体、至少五个配体、至少六个配体或六个以上配体配位。在某些实施例中,立体金属原子可以由四个配体配位。包含立体金属中心的金属络合物可以在金属络合物的反应位点上提供足够的空间特异性,使得具有对称平面的分子基质可以在所述反应位点上反应形成不含对称平面的产物。也就是说,金属络合物的立体金属中心可以给予足够的形状特异性,以有效地引起致立构性,产生手性产物。所述金属络合物可显示出相对于先前系统提高的催化活性和立体选择性,并且可减少不希望的副反应(例如金属络合物的二聚或寡聚)。

[0176] 术语“手性”被给予其在所属领域中的一般含义并且是指与其镜像不可重叠的分子,其中所得的不可重叠的镜像称为“对映异构体”并且以(R)对映异构体或(S)对映异构体标记。典型地,手性分子缺乏对称平面。

[0177] 术语“非手性”被给予其在所属领域中的一般含义并且是指与其镜像可重叠的分子。典型地,非手性分子具有对称平面。

[0178] 如本文所用,“含氮配体”可为包含氮原子的任何物质。在一些情况下,氮原子可结合于金属原子。在一些情况下,含氮配体可通过不同的原子结合金属中心。在一些情况下,氮原子可为杂芳基或杂烷基的环原子。在一些情况下,氮原子可为经取代的胺基。应了解,在本文所述的催化剂前驱体中,含氮配体可具有足够离子特征以配位金属中心,例如Mo或W金属中心。含氮配体的实例包括(但不限于)吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、𫫇唑基、𫫇啉基、呋唑基、吗啉基、

哌啶基、噁嗪基、其经取代的衍生物等等。举例来说,含氮配体可为吡咯化物或2,5-二甲基吡咯化物。含氮配体可经选择以与含氧配体相互作用,使得含氧配体可以容易地置换预催化剂中的含氮配体,从而产生催化剂。在催化剂组合物可以当场产生以进行化学反应的情况下,第一含氮配体可经选择,使得在被含氧配体置换时含氮配体或其质子化型式不干扰所述化学反应。在一些实施例中,含氮配体可以是手性的并且预催化剂可以呈外消旋混合物或纯化的立体异构体形式提供。

[0179] 如本文所用,术语“含氧配体”可用于指包含至少一个氧原子的配体。在一些情况下,氧原子结合于金属原子,由此形成醚键。在其它情况下,含氧配体可以通过不同的原子结合金属中心。术语“含氧配体”还可以描述包含至少一个羟基的配体前驱体(例如含羟基配体),其中羟基的去质子化产生带负电的氧原子,其可与金属原子配位。含氧配体可以是包含至少一个氧环原子的杂芳基或杂烷基。在一些情况下,氧原子可以位于烷基、杂烷基、芳基或杂芳基的取代基上。举例来说,含氧配体可以是经羟基取代的芳基,其中所述羟基在与金属中心配位时去质子化。

[0180] 如本文所用,短语“保护基”是指防止可能反应的官能团进行不希望的化学转变的暂时性取代基。所述保护基的实例包括羧酸的酯、醇的硅烷基醚以及分别地,醛和酮的缩醛和缩酮。“Si保护基”是包含Si原子的保护基,例如Si-三烷基(例如三甲基硅烷基、三丁基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基)、Si-三芳基、Si-烷基二苯基(例如叔丁基二苯基硅烷基)或Si-芳基-二烷基(例如Si-苯基二烷基)。一般说来,Si保护基连接于氧原子。保护基化学的领域已经评述(格林;维兹,有机合成中的保护基,第2版;威立:纽约,1991(Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.Protective Groups in Organic Synthesis,2nd ed.;Wiley:New York,1991))。下文详细描述所述保护基(和相关保护部分)。

[0181] 除非另外说明,否则本文中描绘的结构还打算包括所述结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体和几何(或构象))形式;举例来说,每一个不对称中心的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。

[0182] 除非另外说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。

[0183] 另外,除非另外说明,否则本文所描绘的结构还打算包括不同之处仅在于存在一个或一个以上同位素富集原子的化合物。举例来说,除以氘或氚置换氢或以 ^{11}C -或 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳置换碳外,具有本结构的化合物在本发明的范围内。所述化合物可用作例如生物学分析中的分析工具或探针。

[0184] 经保护的羟基为所属领域中众所周知的,并且包括有机合成中的保护基,格林和维兹,第三版,约翰威立父子出版公司,1999(Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999)(其全部内容以引用的方式并入本文中)中详细描述的保护基。经适当保护的羟基的实例进一步包括(但不限于)酯、碳酸酯、磺酸酯、烯丙基醚、醚、硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚和烷氧基烷基醚。适合酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、戊酸酯、巴豆酸酯和苯甲酸酯。适合酯的特定实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、特戊酸酯(三甲基乙酸酯)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯甲基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基

苯甲酸酯。适合碳酸酯的实例包括9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基和对硝基苯甲基碳酸酯。适合的硅烷基醚的实例包括三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三异丙基硅烷基醚和其它三烷基硅烷基醚。适合烷基醚的实例包括甲基、苯甲基、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、三苯甲基、叔丁基和烯丙基醚或其衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛,例如甲氧基甲基、甲基硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苯甲氧基甲基、 β -(三甲基硅烷基)乙氧基甲基和四氢吡喃-2-基醚。适合芳基烷基醚的实例包括苯甲基、对甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、邻硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对卤基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对氰基苯甲基、2-和4-吡啶甲基醚。

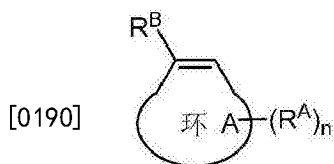
[0185] 经保护的胺为此项技术中众所周知的,并且包括格林(1999) (Greene(1999))中详细描述经保护的胺。适合的经单保护的胺进一步包括(但不限于)芳烷基胺、氨基甲酸酯、烯丙胺、酰胺等等。适合的经单保护的氨基部分的实例包括叔丁基氧基羰基氨基(-NHBOC)、乙基氧基羰基氨基、甲基氧基羰基氨基、三氯乙基氧基羰基氨基、烯丙基氧基羰基氨基(-NHAlloc)、苯甲基氧代羰基氨基(-NHCBZ)、烯丙基氨基、苯甲基氨基(-NHBn)、苄基甲基羰基(-NHFmoc)、甲酰胺基、乙酰胺基、氯乙酰胺基、二氯乙酰胺基、三氯乙酰胺基、苯基乙酰胺基、三氟乙酰胺基、苯甲酰胺基、叔丁基二苯基硅烷基等等。适合的经二保护的胺包括经独立地选自上文关于经单保护的胺描述的取代基的两个取代基取代的胺,并且进一步包括环状酰亚胺,例如邻苯二甲酰亚胺、顺丁烯二酰亚胺、丁二酰亚胺等等。适合的经二保护的胺还包括吡咯等、2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮杂二硅环戊烷等等以及叠氮化物。

[0186] 经保护的醛为此项技术中众所周知的,并且包括格林(1999) (Greene(1999))中详细描述经保护的醛。适合的经保护的醛进一步包括(但不限于)非环状缩醛、环状缩醛、脎、亚胺等等。所述基团的实例包括二甲基缩醛、二乙基缩醛、二异丙基缩醛、二苯甲基缩醛、双(2-硝基苯甲基)缩醛、1,3-二噁烷、1,3-二氧杂环戊烷、半卡巴脎以及其衍生物。

[0187] 经保护的羧酸为此项技术中众所周知的,并且包括格林(1999) (Greene(1999))中详细描述经保护的羧酸。适合的经保护的羧酸进一步包括(但不限于)任选地取代的C₁₋₆脂肪族酯、任选地取代的芳基酯、硅烷基酯、活化酯、酰胺、酰肼等等。所述酯基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、苯甲基以及苯基酯,其中每一基团任选地取代。额外的适合的经保护的羧酸包括噁唑啉和原酸酯。

[0188] 经保护的硫醇为此项技术中众所周知的,并且包括格林(1999) (Greene(1999))中详细描述经保护的硫醇。适合的经保护的硫醇进一步包括(但不限于)二硫化物、硫醚、硅烷基硫醚、硫酯、硫代碳酸酯和硫代氨基甲酸酯等等。所述基团的实例包括(但不限于)烷基硫醚、苯甲基和经取代的苯甲基硫醚、三苯基甲基硫醚和三氯乙氧羰基硫酯,略举数例。

[0189] 除非另外指出,否则当确定环中的经三取代的双键的E/Z构型时,给予所述环的环原子比不是所述环的一部分的原子更高的优先权。因此,除非另外指出,否则无论R^A和R^B是什么,以下I-a式中所例示的双键为环A的Z双键,其中每一变量独立地如上文所定义和本文所描述。

**I-a**

[0191] 3. 描述本发明的某些实施例

[0192] 本发明的方法

[0193] 本发明的方法可用于合成Z构型富集的大环烯烃。在一些实施例中,本发明的方法可用于Z-选择性闭环复分解反应以产生如上文和本文中详细描述式I化合物。在一些实施例中,本发明的方法可用于Z-选择性闭环复分解反应以产生如上文和本文中详细描述式I-a化合物。

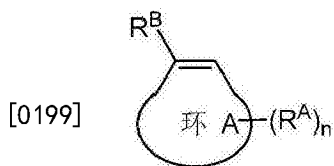
[0194] 如本文所用,术语“复分解反应”被给予其在所属领域中的一般含义并且是指两种反应物质在过渡金属催化剂存在下交换搭配物的化学反应。在一些情况下,复分解反应的副产物可能是乙烯。复分解反应可能涉及包含例如烯烃和/或炔烃的物质之间的反应。各种复分解反应的实例包括交叉复分解、闭环复分解、开环复分解、非环状二烯复分解、炔烃复分解、烯炔复分解等等。复分解反应可能在未通过一键接合的两种基质之间(例如分子间复分解反应)或在单个基质的两个部分之间(例如分子内复分解反应)发生。

[0195] 如上文一般描述,本发明提供一种用于形成式I化合物的方法,

**I**

[0197] 其中在其中描绘的双键呈顺式构型,并且其中环A、n和R^A中的每一个如上文所定义并且描述于本文中的实施例中,单个与组合地。

[0198] 如上文一般描述,本发明提供一种用于形成式I-a化合物的方法:

**I-a**

[0200] 其中在其中描绘的双键呈Z构型,并且其中环A、n和R^A中的每一个如上文所定义并且描述于本文中的实施例中,单个与组合地。

[0201] 在一些实施例中,式I化合物为最终产物。在一些实施例中,式I化合物为适用于合成最终产物的中间物。在一些实施例中,式I-a化合物为最终产物。在一些实施例中,式I-a化合物为适用于合成最终产物的中间物。所属领域的一般技术人员将认识到所述中间物可用于烯烃一般易于进行的多种转变,例如氧化反应、还原反应等。

[0202] 在一些实施例中,环A为任选地取代的8-30元饱和或部分不饱和环,其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C

(O) NR-或-Cy¹-置换。

[0203] 在一些实施例中,环A为任选地取代的9-12元饱和或部分不饱和环,其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的9-12元饱和或部分不饱和环,其中环A的1-5个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的9-12元饱和或部分不饱和环,其中环A的2-4个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的9-12元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在某些实施例中,环A形成那卡多莫林A或其衍生物。在一些实施例中,环A为任选地取代的9元饱和或部分不饱和环,其中环A的1-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在某些实施例中,环A为任选地取代的9元饱和或部分不饱和环,其中环A的1个亚甲基单元经-Cy¹-置换。

[0204] 在一些实施例中,环A为任选地取代的12-18元饱和或部分不饱和环,其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的12-18元饱和或部分不饱和环,其中环A的1-5个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的12-18元饱和或部分不饱和环,其中环A的2-4个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的12-18元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。

[0205] 在一些实施例中,环A为任选地取代的12-14元饱和或部分不饱和环,其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为柚子内酯或其衍生物。在某些实施例中,环A为任选地取代的12-14元饱和或部分不饱和环,其中环A的1-5个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施

例中,环A为任选地取代的12-14元饱和或部分不饱和环,其中环A的2-4个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的12-14元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。

[0206] 在一些实施例中,环A为任选地取代的12-14元饱和或部分不饱和环,其中环A的2-3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-或-OC(O)O-置换。

[0207] 在一些实施例中,环A为任选地取代的12元饱和或部分不饱和环,其中环A的2个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-或-C(O)-置换。

[0208] 在一些实施例中,环A为任选地取代的13元饱和或部分不饱和环,其中环A的2个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-或-C(O)-置换。

[0209] 在一些实施例中,环A为任选地取代的14元饱和或部分不饱和环,其中环A的2个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-或-C(O)-置换。

[0210] 在一些实施例中,环A为任选地取代的15-17元饱和或部分不饱和环,其中环A的0-6个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为瓢虫素内酯或其衍生物。在某些实施例中,环A为任选地取代的15-17元饱和或部分不饱和环,其中环A的1-5个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的15-17元饱和或部分不饱和环,其中环A的2-4个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的15-17元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-或-OC(O)O-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的15元饱和或部分不饱和环,其中环A的3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-或-C(O)-置换。

[0211] 在一些实施例中,环A为任选地取代的15元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的15元饱和或部分不饱和环,其中环A的3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-或-OC(O)O-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的15元饱和或部分不饱和环,其中环A的3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-或-C(O)-置换。

[0212] 在一些实施例中,环A为任选地取代的16元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)

O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的16元饱和或部分不饱和环,其中环A的2个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-或-C(O)-置换。

[0213] 在一些实施例中,环A为任选地取代的17元饱和或部分不饱和环,其中环A的1、2或3个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为黄葵内酯或其衍生物。在某些实施例中,环A为任选地取代的17元饱和或部分不饱和环,其中环A的2个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹-置换。在一些实施例中,环A为任选地取代的17元饱和或部分不饱和环,其中环A的2个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-或-C(O)-置换。

[0214] 如上文所定义和本文所描述,每一-Cy¹-独立地为:

[0215] 任选地取代的二价单环,其独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和亚杂环基;或

[0216] 任选地取代的二价双环,其独立地选自10元亚芳基、7-10元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元亚杂芳基或具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0217] 任选地取代的二价三环,其独立地选自14元亚芳基、9-20元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-14元亚杂芳基或具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-20元饱和或部分不饱和亚杂环基;或

[0218] 任选地取代的二价四环,其独立地选自16-18元亚芳基、11-30元饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的15-18元亚杂芳基或具有1-12个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的11-30元饱和或部分不饱和亚杂环基。

[0219] 所属领域的技术人员将了解当环A包含一个或一个以上任选地取代的-Cy¹-基团时,本发明涵盖一个或一个以上任选地取代的-Cy¹-基团的任何可取代原子在价数允许的情况下经一个或一个以上R^A取代。

[0220] 在一些实施例中,-Cy¹-为任选地取代的二价单环。

[0221] 在某些实施例中,-Cy¹-为任选地取代的二价亚苯基。

[0222] 在某些实施例中,-Cy¹-为任选地取代的二价3-8元饱和亚碳环基。在某些实施例中,-Cy¹-为任选地取代的二价3-8元部分不饱和亚碳环基。在某些实施例中,-Cy¹-为任选地取代的二价5-6元饱和亚碳环基。在某些实施例中,-Cy¹-为任选地取代的二价5-6元部分不饱和亚碳环基。

[0223] 在某些实施例中,-Cy¹-为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5元亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy¹-为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5元亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy¹-为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价6元亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy¹-为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价6元亚杂芳基。

[0224] 在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5-6元饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5-6元饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5元饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价6元饱和亚杂环基。

[0225] 在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价3-8元不饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价3-8元不饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5-6元不饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5-6元不饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价5元不饱和亚杂环基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价6元不饱和亚杂环基。

[0226] 在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价亚萘基。

[0227] 在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环7-10元饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环7元饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环8元饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环9元饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环10元饱和亚碳环基。

[0228] 在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环7-10元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环7元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环8元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环9元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为任选地取代的二价双环10元部分不饱和亚碳环基。

[0229] 在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8-10元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8-10元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环9元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环9元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环10元亚杂芳基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环10元亚杂芳基。

[0230] 在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7-10元饱和亚杂环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7-10元饱和亚杂环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-5个选自

氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环9元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环9元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环10元饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环10元饱和亚杂环基。

[0231] 在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7-10元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7-10元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环7元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环8元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环9元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环9元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-5个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环10元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-2个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价双环10元部分不饱和亚杂环基。

[0232] 在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环14元亚芳基。

[0233] 在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环9-20元饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环10-20元饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环12-20元饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环12-18元饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环12-14元饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环14-16元饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环16-18元饱和亚碳环基。

[0234] 在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环9-20元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环10-20元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环12-20元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环12-18元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环12-14元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环14-16元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，-Cy¹-为任选地取代的二价三环16-18元部分不饱和亚碳环基。

[0235] 在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价三环9-14元亚杂芳基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价三环9-14元亚杂芳基。在一些实施例中，-Cy¹-为具有1-4个

例中, $-Cy^1$ -为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价三环16-18元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价三环16-18元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价三环16-18元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有4-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价三环16-18元部分不饱和亚杂环基。

[0250] 在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环16-18元亚芳基。

[0251] 在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环11-30元饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环11-25元饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环12-24元饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环14-24元饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环15-20元饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环20-24元饱和亚碳环基。

[0252] 在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环11-30元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环11-25元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环12-24元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环14-24元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环15-20元部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为任选地取代的二价四环20-24元部分不饱和亚碳环基。

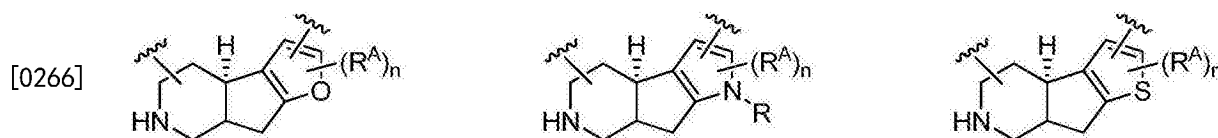
[0253] 在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有1-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有1-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有4-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。

[0254] 在某些实施例中, $-Cy^1$ -为具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15-18元亚杂芳基。在某些实施例中, $-Cy^1$ -为具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环15元亚杂芳基。在某些实施例中, $-Cy^1$ -为具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的二价四环15元亚杂芳基, 其中 $-Cy^1$ -经至少两个R基团取代。在某些实施例中, $-Cy^1$ -为具有3个独立地选自氧和氮的杂原子的二价四环15元亚杂芳基, 其中 $-Cy^1$ -经至少两个R基团取代, 并且其中所述至少两个R基团在相邻原子上并且连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。在某些实施例中, $-Cy^1$ -为具有3个独立地选自氧或氮的杂原子的二价四环15元亚杂芳基, 其中 $-Cy^1$ -经至少两个R基团取代, 并且其中所述至少两个R基团在相邻原子上并且连同其插入原子一起形成具有1个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8元部分不饱和环。在某些实施例中, 上述任选地取代的8元部分不饱和环的一个杂原子为氮。

[0255] 在一些实施例中, $-Cy^1$ -为具有1-12个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取

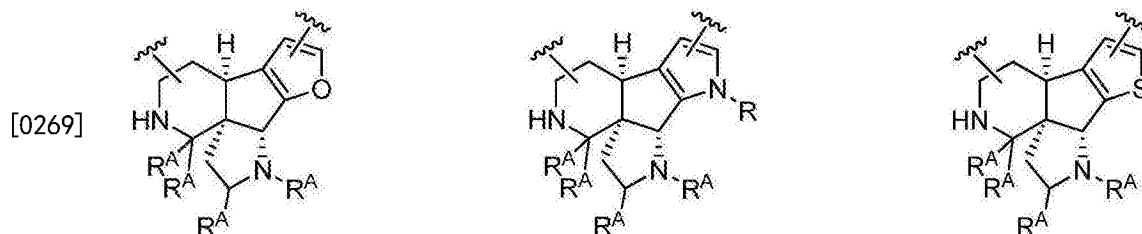
1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环20-24元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环20-24元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有4-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环20-24元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有4-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环20-24元部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 为具有6-8个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的二价四环20-24元部分不饱和亚杂环基。

[0265] 在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 任选地取代并且为以下各式中的任一者：



[0267] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个如上文所定义和本文所描述。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中同一碳原子上的两个 R^A 一起形成氧代部分、肟、任选地取代的脞、任选地取代的亚胺或任选地取代的 C_{2-6} 亚烷基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中同一碳原子上的两个 R^A 一起形成氧代部分。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中相邻原子上的两个 R^A 一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分饱和或芳基环。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中相邻原子上的两个 R^A 一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和、部分饱和或芳基环。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中相邻原子上的两个 R^A 一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元饱和或部分饱和环。

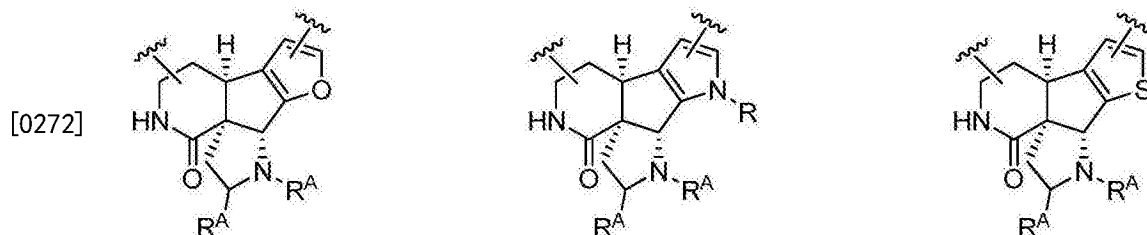
[0268] 在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 任选地取代并且具有以下各式中的任一者：



[0270] 其中每一 R 和 R^A 如上所定义和本文所描述。在一些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中同一碳原子上的两个 R^A 一起形成氧代部分、肟、任选地取代的脞、任选地取代的亚胺或任选地取代的 C_{2-6} 亚烷基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中同一碳原子上的两个 R^A 一起形成氧代部分。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中至少一个 R^A 独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中至少一个 R^A 独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 为任选地取代的 C_{1-6} 脂肪族基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中至少一个 R^A 独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 为叔丁基。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中至少一个 R^A 独立地为 $-\text{QR}$ 。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中至少一个 R^A 独立地为 $-\text{QR}$ ，其中 Q 为任选地取代的二价 C_{1-10} 烃链，其中 Q 的一个、两个或三个亚甲基单元任选地并且独立地经 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OSO}_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 或 $-\text{Cy}^2-$ 置换。在某些实施例中， $-\text{Cy}^1-$ 如上所描绘，其中至少一个 R^A 独立地为 $-\text{QR}$ ，其中 Q 为任选地取代的二价 C_{1-10} 烃链，其中 Q 的一或两个亚甲基单元任选地并且独立地经 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 置换，并且其中 R 为

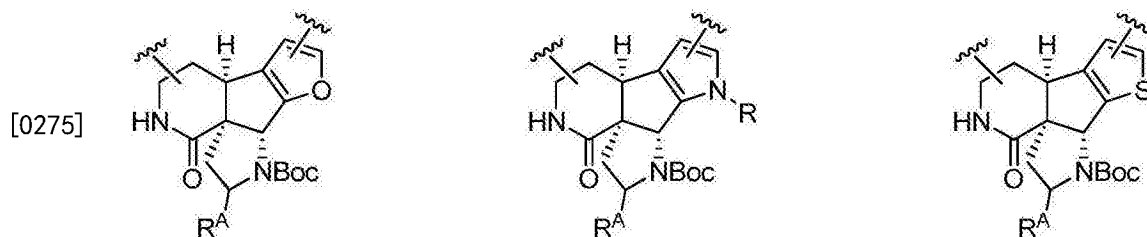
氢或C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中，-Cy¹-如上所描绘，其中相邻原子上的两个R^A一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分饱和或芳基环。在一些实施例中，-Cy¹-如上所描绘，其中相邻原子上的两个R^A一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和、部分饱和或芳基环。在一些实施例中，-Cy¹-如上所描绘，其中相邻原子上的两个R^A一起形成任选地取代的3-8元饱和、部分饱和或芳基碳环。在一些实施例中，-Cy¹-如上所描绘，其中相邻原子上的两个R^A一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分饱和或芳基环。

[0271] 在某些实施例中，-Cy¹-任选地取代并且具有以下各式中的任一者：



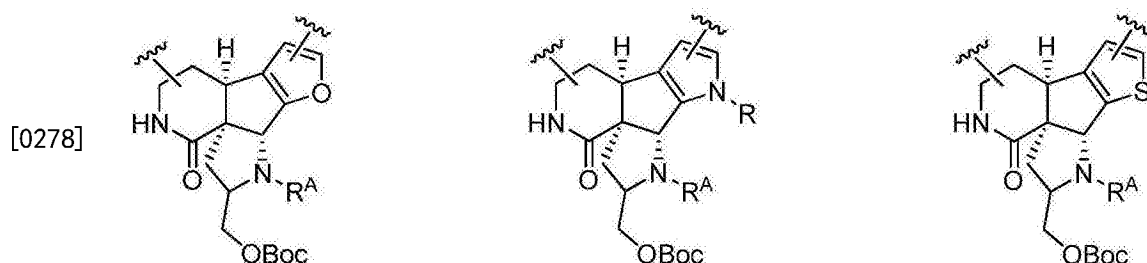
[0273] 其中每一R和R^A如上所定义和本文所描述。

[0274] 在某些实施例中，-Cy¹-任选地取代并且具有以下各式中的任一者：



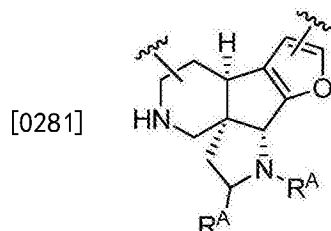
[0276] 其中每一R和R^A如上所定义和本文所描述。

[0277] 在某些实施例中，-Cy¹-任选地取代并且具有以下各式中的任一者：



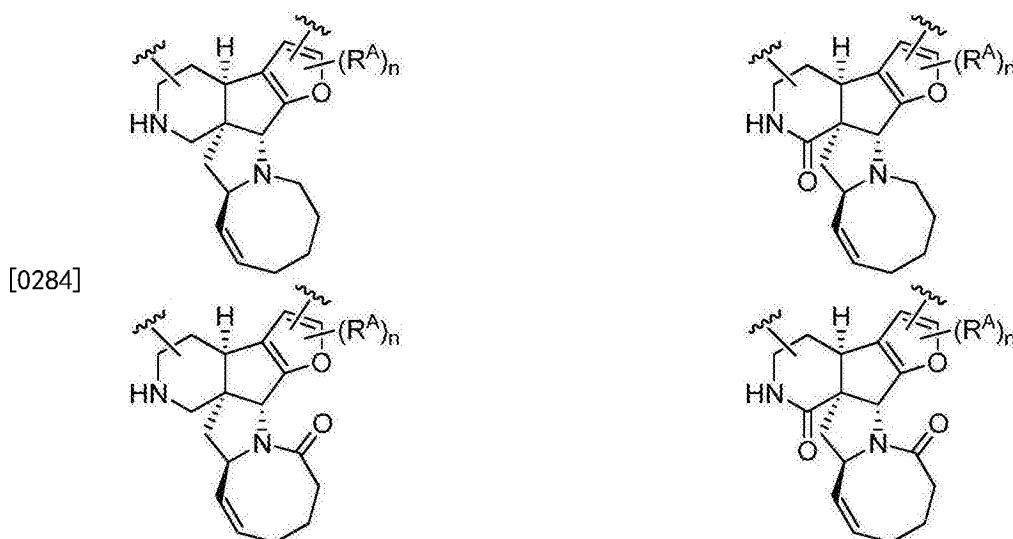
[0279] 其中每一R和R^A如上所定义和本文所描述。

[0280] 在某些实施例中，-Cy¹-任选地取代并且具有下式：



[0282] 其中每一R和R^A如上所定义和本文所描述。

[0283] 在某些实施例中，-Cy¹-任选地取代并且具有以下各式中的任一者：



[0285] 如上文所定义和本文所描述, n 为 0-20。在一些实施例中, n 为 0-15。在一些实施例中, n 为 0-10。在一些实施例中, n 为 0-5。在一些实施例中, n 为 1-2。在一些实施例中, n 为 1-5。在一些实施例中, n 为 5-10。在一些实施例中, n 为 5-15。在一些实施例中, n 为 10-15。在一些实施例中, n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一些实施例中, n 为 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。

[0286] 在某些实施例中, n 为 0。

[0287] 在某些实施例中, n 为 1。

[0288] 在某些实施例中, n 为 2。

[0289] 在某些实施例中, n 为 3。

[0290] 在某些实施例中, n 为 4。

[0291] 在某些实施例中, n 为 5。

[0292] 在某些实施例中, n 为 6。

[0293] 在某些实施例中, n 为 7。

[0294] 如上文所定义和本文所描述, 每一 R^A 独立地选自 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、适当地保护的羟基、 $-SR$ 、适当地保护的硫醇基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、适当地保护的氨基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-OC(O)N(R)_2$, 或:

[0295] 同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成氧代部分、肟、任选地取代的脞、任选地取代的亚胺、任选地取代的 C_{2-6} 亚烷基或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的 3-8 元饱和或部分不饱和螺环, 或:

[0296] 相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的 3-8 元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0297] 在一些实施例中, 每一 R^A 独立地选自 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、适当地保护的羟基、 $-SR$ 、适当地保护的硫醇基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、适当地保护的氨基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ 。

[0298] 在一些实施例中, 每一 R^A 独立地选自 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、适当地保护的羟基、 $-SR$ 、适当地保护的硫醇基、 $-N(R)_2$ 或适当地保护的氨基。

[0299] 在一些实施例中,每一 R^A 独立地选自R、-QR、-OR或适当地保护的羟基。

[0300] 在某些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地为R,其中R为甲基、乙基、丙基或丁基。在某些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地为甲基。

[0301] 在某些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地为OR。在某些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地为OH。在某些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地为适当地保护的羟基。

[0302] 在一些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地为卤素。

[0303] 在一些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地选自-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R或-OSO₂R。

[0304] 在一些实施例中,一个或一个以上 R^A 独立地选自-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂。

[0305] 在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成氧代部分、肟、任选地取代的脞或任选地取代的亚胺。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成任选地取代的C₂₋₆亚烷基。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和螺环。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和螺环。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和螺环。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和螺环。

[0306] 在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元部分不饱和螺环。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和螺环。在一些实施例中,同一碳原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和螺环。

[0307] 在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和环。

[0308] 在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元部分不饱和环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元部分不饱和环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和环。

[0309] 在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有0-4个独立地选自氮、

氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元芳基环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元芳基环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元芳基环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元芳基环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元芳基环。在一些实施例中,相邻原子上的两个 R^A 任选地一起形成任选地取代的苯基。

[0310] 在一些实施例中,一个或一个以上 R^A 为-QR。

[0311] 如上文所定义和本文所描述, R^B 为-R、-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂,其中每一R独立地如上文所定义和本文所描述。在一些实施例中, R^B 为-R、-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂,但不为氢,其中每一R独立地如上文所定义和本文所描述。在一些实施例中, R^B 为-R、-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂,其中 R^B 不为氢,并且其中每一R独立地如上文所定义和本文所描述。

[0312] 在一些实施例中, R^B 为R,其中R如上所定义和本文所描述。在一些实施例中, R^B 为选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0313] 在一些实施例中, R^B 为R,其中R如上所定义和本文所描述。在一些实施例中, R^B 为任选地取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中, R^B 为甲基。在一些实施例中, R^B 为乙基。在一些实施例中, R^B 为任选地取代的苯基。在一些实施例中, R^B 为选自以下基团的任选地取代的基团:3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0314] 在一些实施例中, R^B 为-QR、-OR、适当地保护的羟基、-SR、适当地保护的硫醇基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、适当地保护的氨基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂或-OC(O)N(R)₂,其中每一R独立地如上文所定义和本文所描述。

[0315] 如上文所定义和本文所描述,每一Q独立地为任选地取代的二价C₁₋₁₀烃链,其中Q的一个、两个或三个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC

(O) NR-、-N(R) C(O) NR-或-Cy²-置换。

[0316] 在一些实施例中,每一Q独立地为任选地取代的二价C₁₋₁₀烃链,其中所述烃链为包含一个或一个以上不饱和单元的脂肪族基,并且其中Q的一个、两个或三个亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy²-置换。

[0317] 在一些实施例中,每一Q独立地为任选地取代的二价C₁₋₁₀烃链,其中所述烃链为包含一个或一个以上不饱和单元的脂肪族基,并且其中Q的一个、两个或三个亚甲基单元任选地经-Cy²-置换。在某些实施例中,至少一个Q独立地为任选地取代的二价C₁₋₅烃链,其中所述烃链为包含一个或一个以上不饱和单元的脂肪族基,并且其中Q的一个亚甲基单元任选地经-Cy²-置换。

[0318] 如上文所定义和本文所描述,每一-Cy²-独立地为任选地取代的二价环,其选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和单环亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环亚杂环基、8-10元双环亚芳基、7-10元饱和或部分不饱和双环亚碳环基、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和或部分不饱和双环亚杂环基。

[0319] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为任选地取代的二价亚苯基。

[0320] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为任选地取代的3-8元饱和单环亚碳环基。在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为任选地取代的5-6元饱和单环亚碳环基。

[0321] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为任选地取代的3-8元部分不饱和单环亚碳环基。在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为任选地取代的5-6元部分不饱和单环亚碳环基。

[0322] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环亚杂芳基。

[0323] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有2个独立地选自氮或硫的杂原子的任选地取代的5元单环亚杂芳基。

[0324] 示例性任选地取代的-Cy²-亚杂芳基包括亚噻吩基、亚呋喃基、亚吡咯基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚三唑基、亚四唑基、亚噁唑基、亚异噁唑基、亚噁二唑基、亚噻唑基、亚异噻唑基、亚噻二唑基、亚吡啶基、亚哒嗪基、亚嘧啶基和亚吡嗪基。

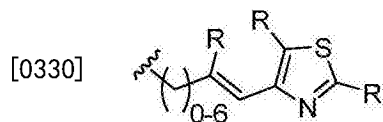
[0325] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为任选地取代的亚噻唑基。

[0326] 在某些实施例中,-Cy²-具有下式:



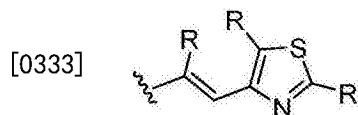
[0328] 在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环亚杂芳基。在某些实施例中,-Cy²-基团独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环亚杂芳基。

[0329] 在一些实施例中, -QR具有下式:

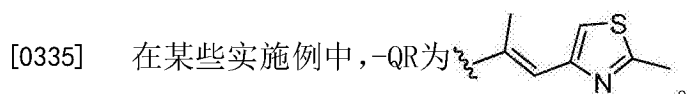


[0331] 其中每一R独立地如上文所定义和本文所描述。在某些实施例中, -QR如上所描绘, 其中每一R独立地选自氢或任选地取代的C₁₋₆脂肪族基。在某些实施例中, 至少一个R独立地为甲基。在某些实施例中, 两个R独立地为甲基。

[0332] 在一些实施例中, -QR具有下式:

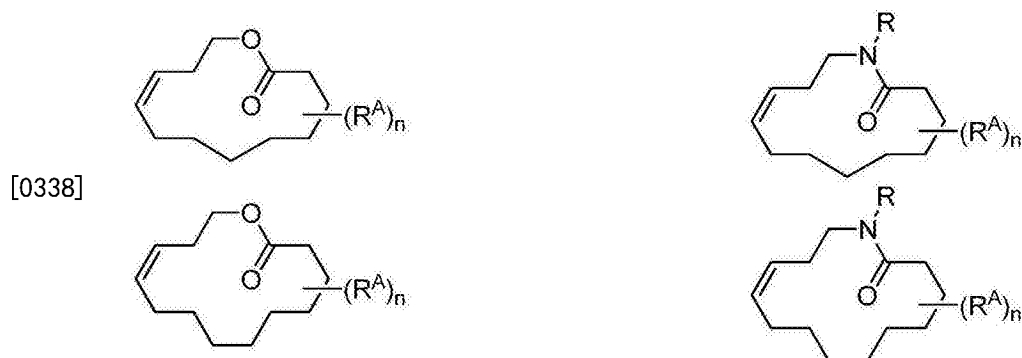


[0334] 其中每一R独立地如上文所定义和本文所描述。



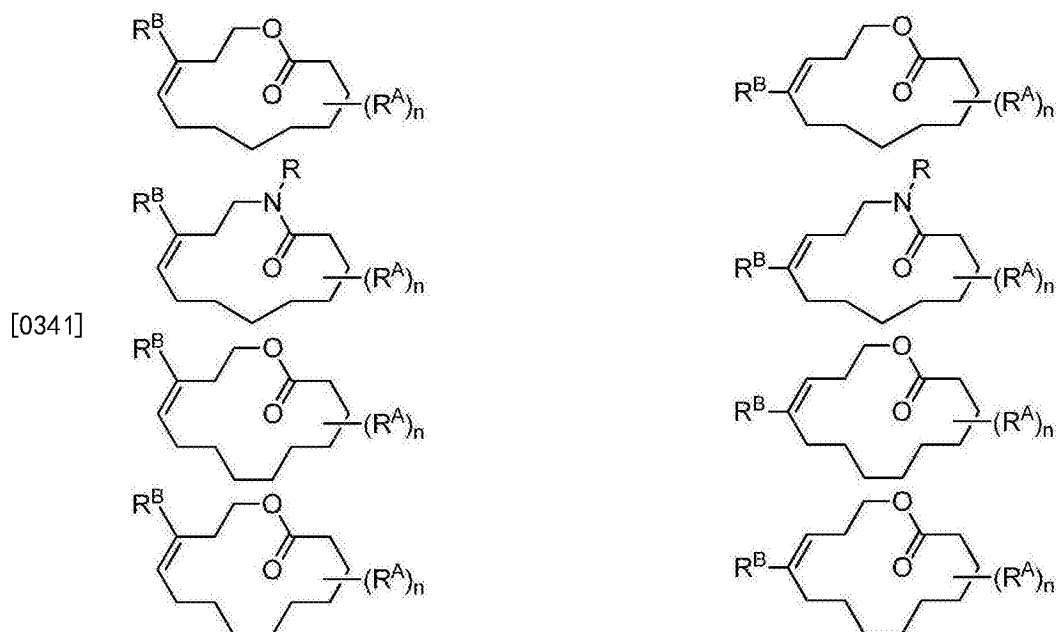
[0336] 柚子内酯和相关化合物

[0337] 在一些实施例中, 式I化合物具有以下各式中的任一者:



[0339] 其中R^A、R和n中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0340] 在一些实施例中, 式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



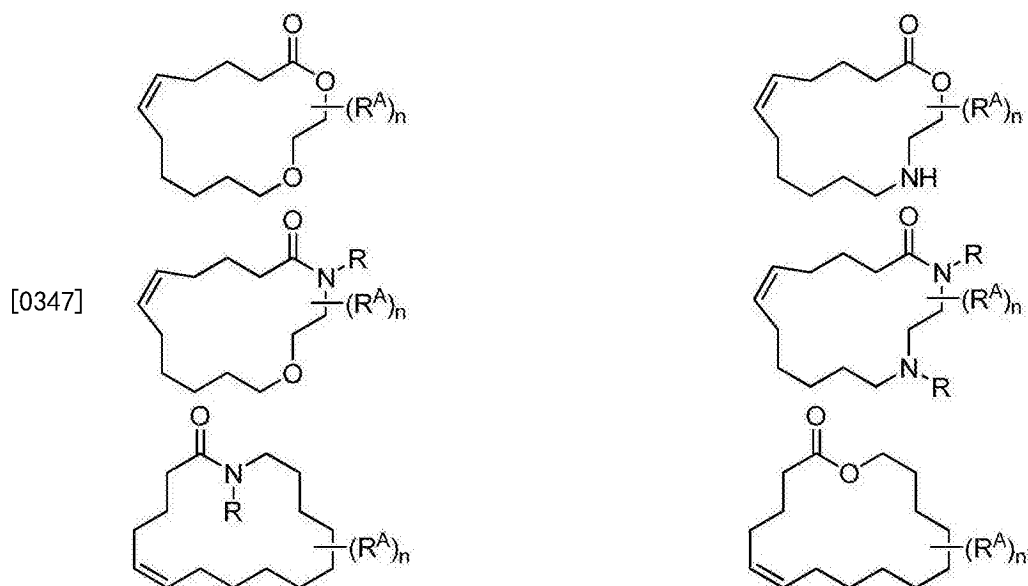
[0342] 其中 R^A 、 R^B 、 R 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0343] 在某些实施例中,式I化合物具有以下结构中的任一者:



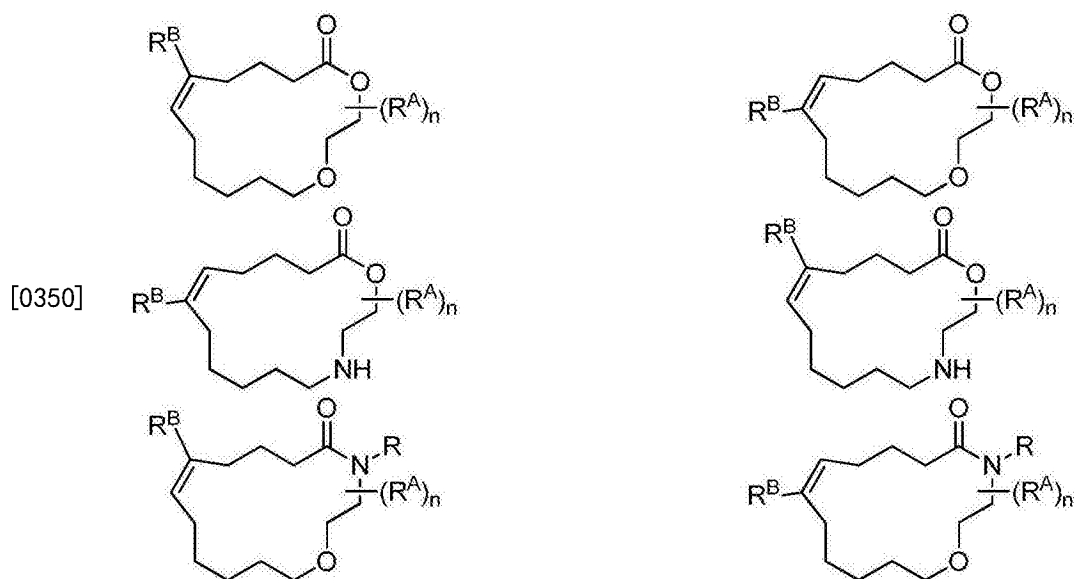
[0345] 瓢虫素内酯和相关化合物

[0346] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:

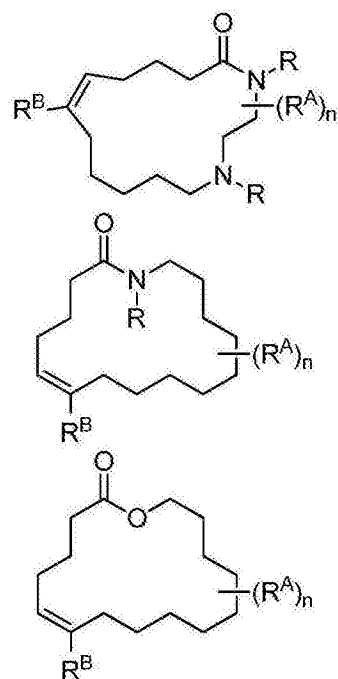
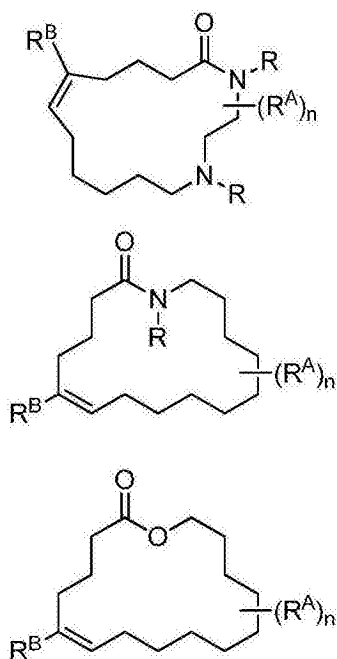


[0348] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0349] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

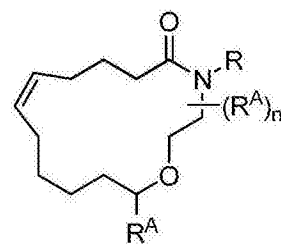
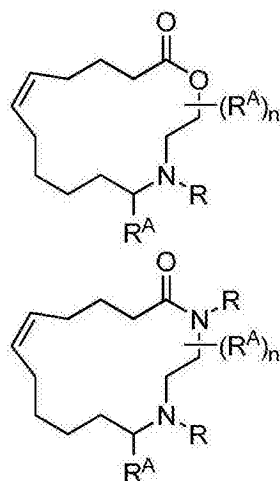


[0351]

[0352] 其中 R^A 、 R^B 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

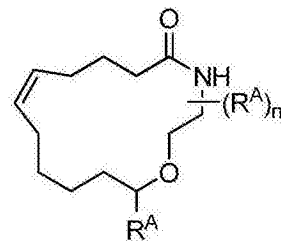
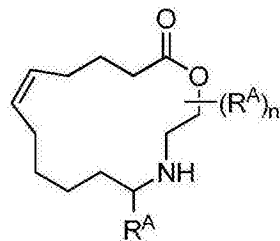
[0353] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:

[0354]

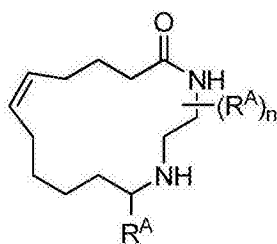
[0355] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0356] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:

[0357]



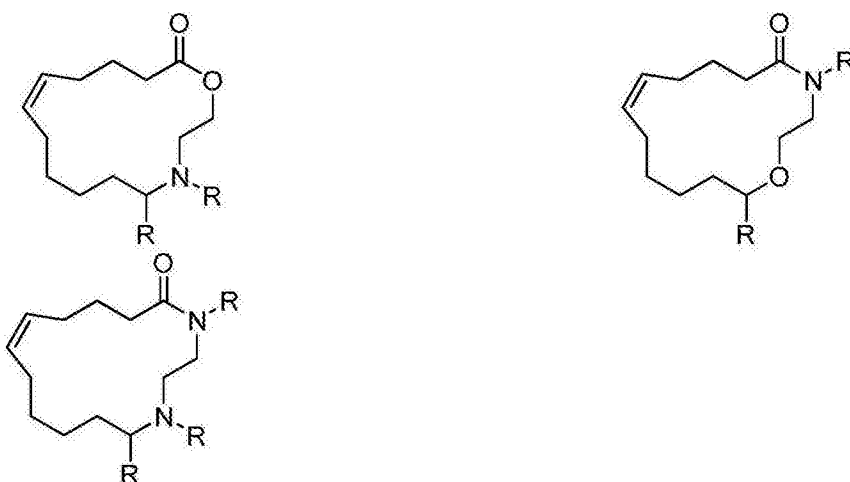
[0358]



[0359] 其中 R^A 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中至少一个 R^A 独立地为R。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中至少一个 R^A 独立地为R,其中R为低级烷基。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中至少一个 R^A 独立地为正丙基。

[0360] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:

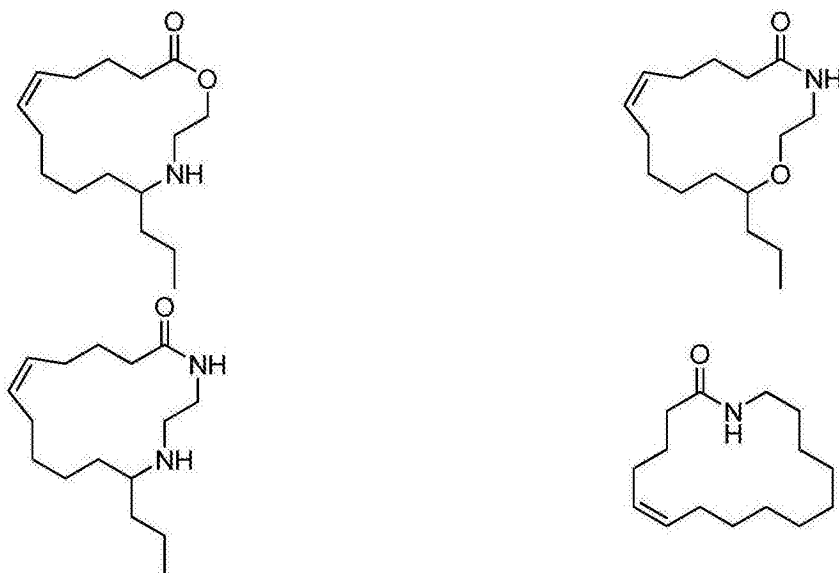
[0361]



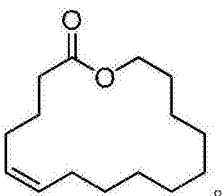
[0362] 其中R如上所定义和本文所描述。

[0363] 在一些实施例中,式I化合物具有以下结构中的任一者:

[0364]



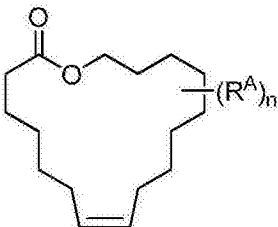
[0365]



[0366] 黄葵内酯和相关化合物

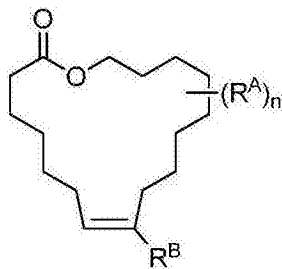
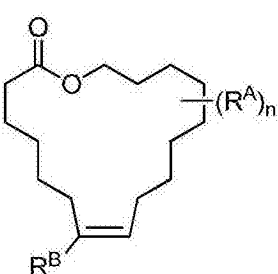
[0367] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0368]

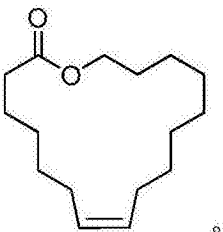
[0369] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0370] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

[0371]

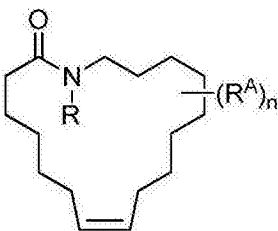
[0372] 其中 R^A 、 R^B 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。在一些实施例中,式I化合物具有以下结构:

[0373]



[0374] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

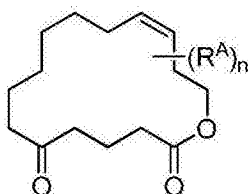
[0375]

[0376] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0377] 埃博霉素C和相关化合物

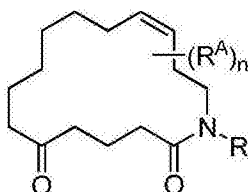
[0378] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0379]

[0380] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

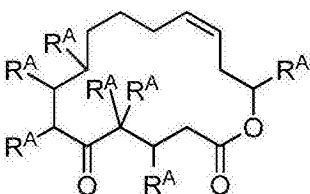
[0381] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0382]

[0383] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

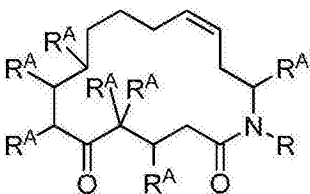
[0384] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0385]

[0386] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

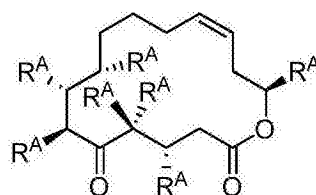
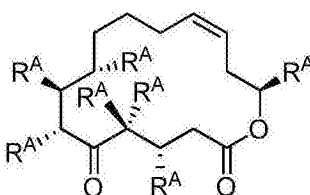
[0387] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0388]

[0389] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

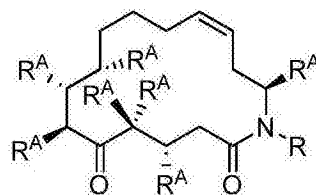
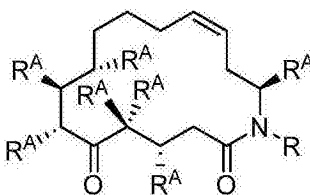
[0390] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0391]

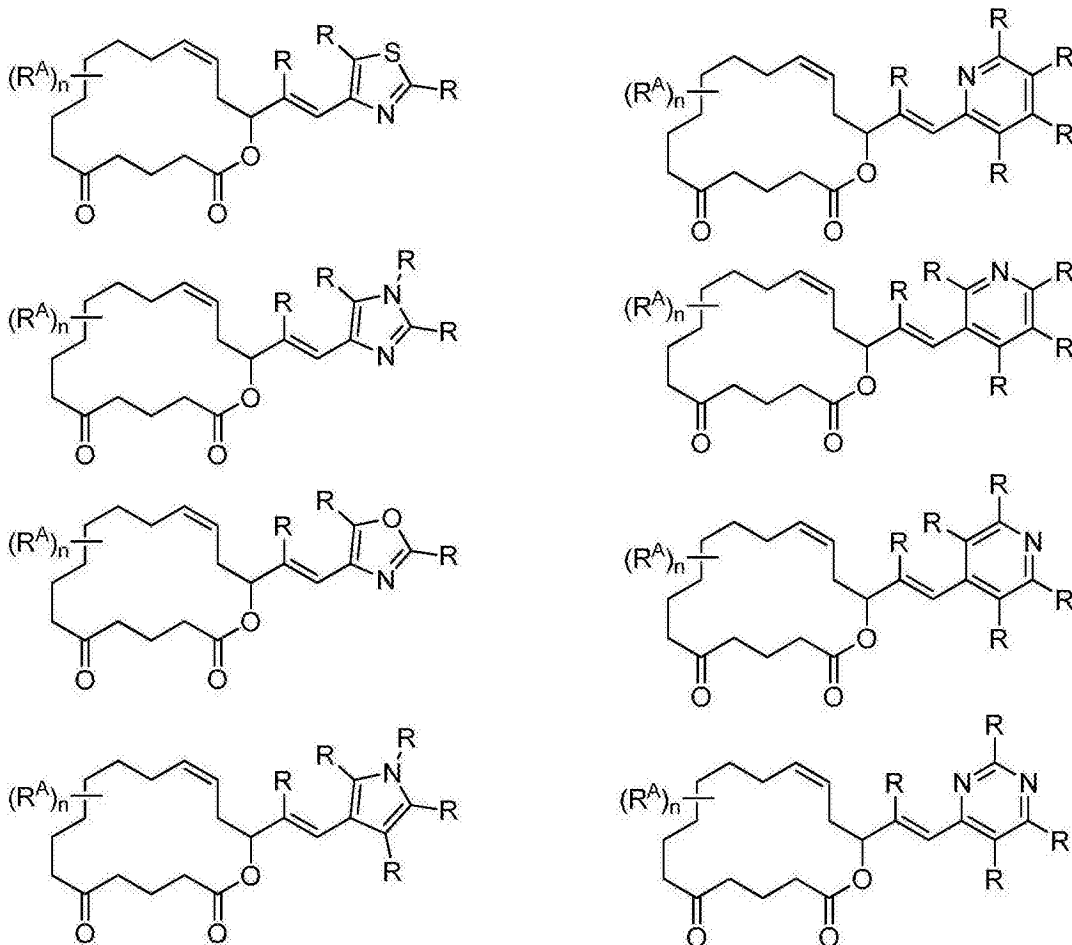
[0392] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中每一 R^A 独立地选自R、-QR、-OR或适当地保护的羟基。

[0393] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0394]

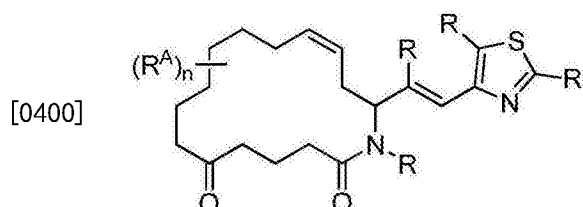
[0395] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中每一 R^A 独立地选自R、-QR、-OR或适当地保护的羟基。

[0396] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:



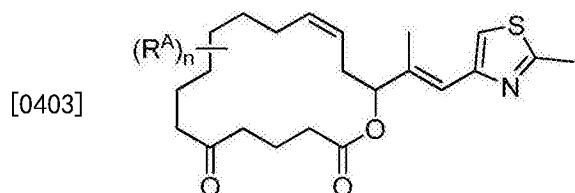
[0398] 其中 R^A 、R和n中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0399] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:



[0401] 其中 R^A 、R和n中的每一个如上所定义和本文所描述。

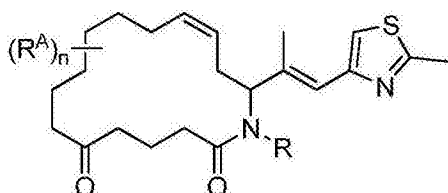
[0402] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:



[0404] 其中 R^A 和n中的每一个如上所定义和本文所描述。

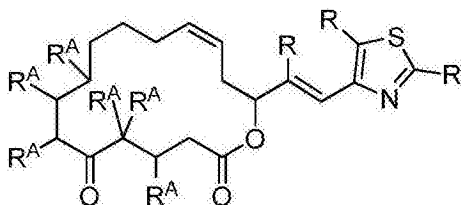
[0405] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0406]

[0407] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

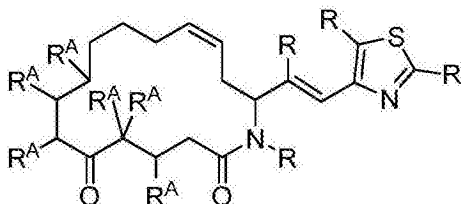
[0408] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0409]

[0410] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

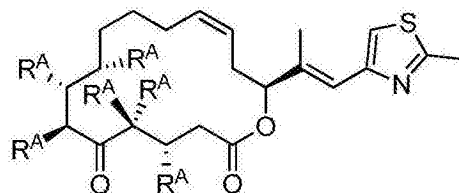
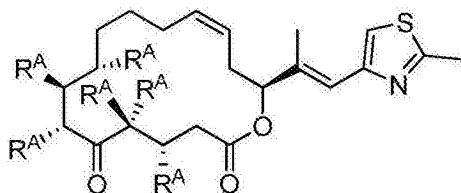
[0411] 在一些实施例中,式I化合物具有下式:

[0412]

[0413] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。

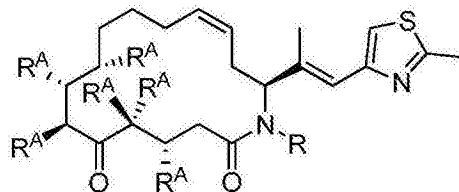
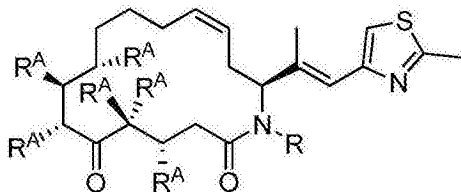
[0414] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:

[0415]

[0416] 其中 R^A 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中每一 R^A 独立地选自 R 、 $-OR$ 或适当地保护的羟基。

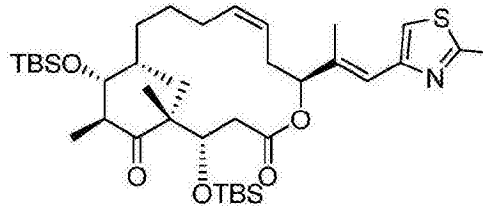
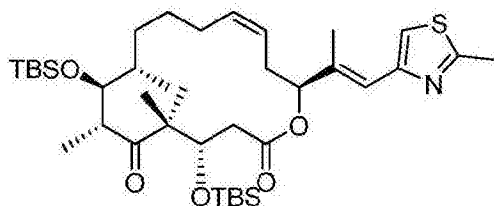
[0417] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:

[0418]

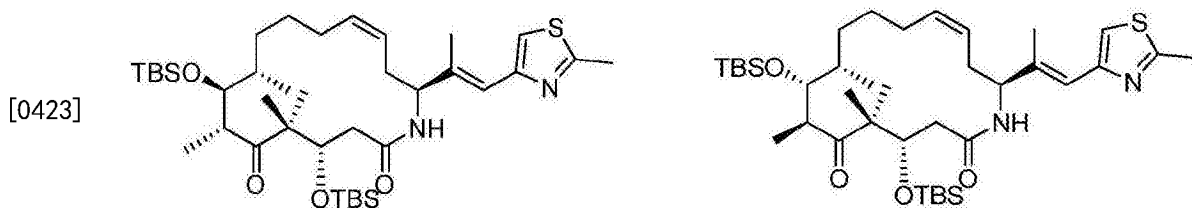
[0419] 其中 R^A 、 R 和 n 中的每一个如上所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I化合物如上所描绘,其中每一 R^A 独立地选自 R 、 $-OR$ 或适当地保护的羟基。

[0420] 在一些实施例中,式I化合物具有以下结构中的任一者:

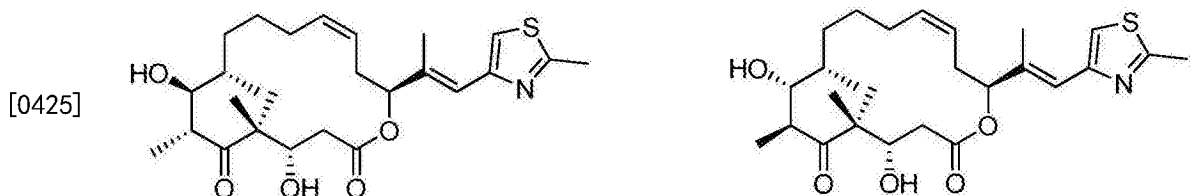
[0421]



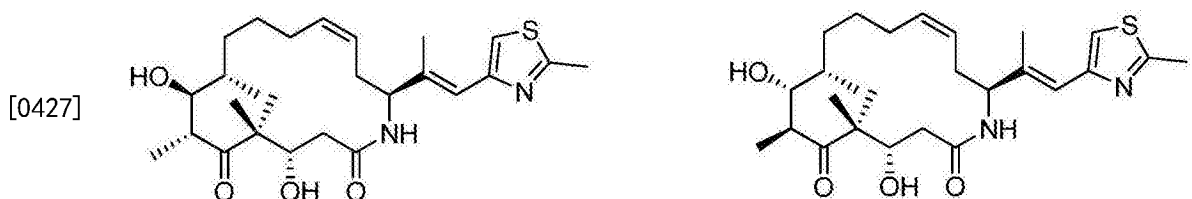
[0422] 在一些实施例中,式I化合物具有以下结构中的任一者:



[0424] 在一些实施例中,式I化合物具有以下结构:

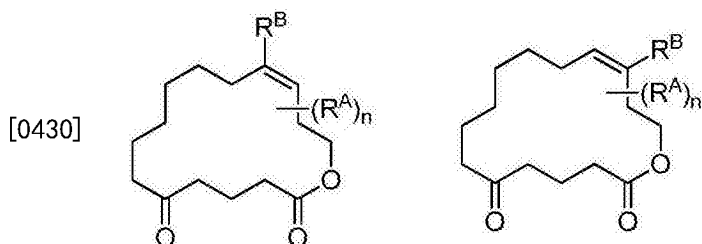


[0426] 在一些实施例中,式I化合物具有以下结构:



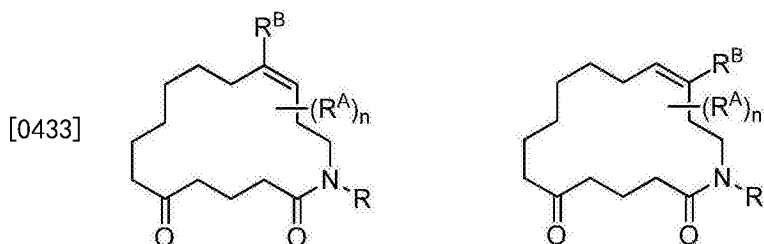
[0428] 埃博霉素D和相关化合物

[0429] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



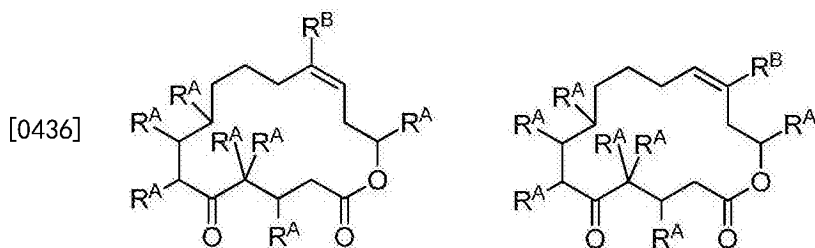
[0431] 其中 R^A 、 R^B 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0432] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



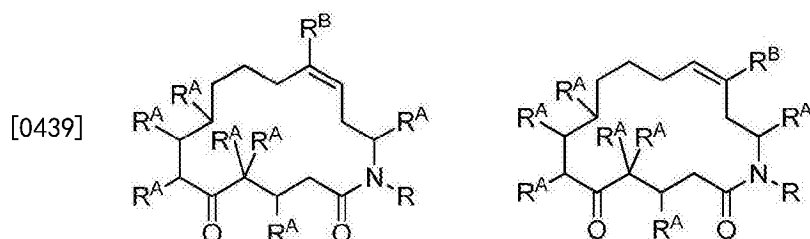
[0434] 其中 R^A 、 R^B 、 R 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0435] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



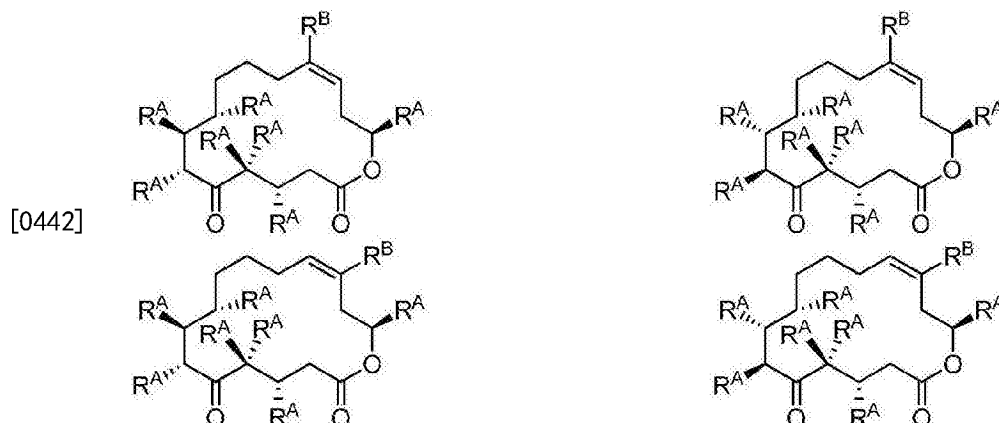
[0437] 其中 R^A 和 R^B 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0438] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



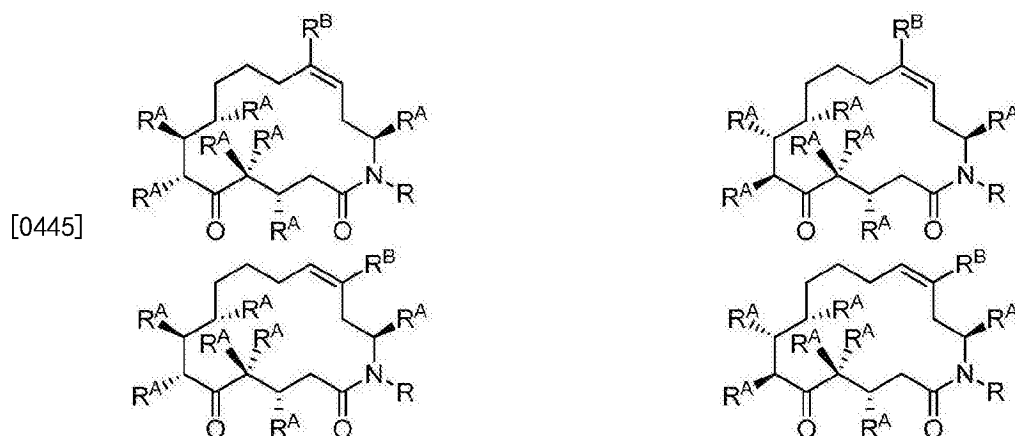
[0440] 其中 R^A 、 R^B 和 R 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0441] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



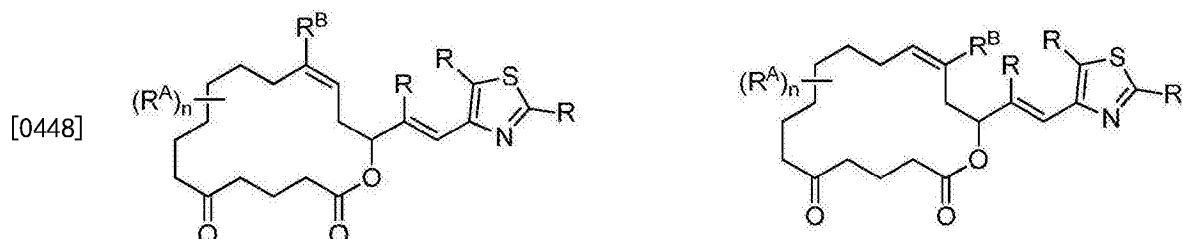
[0443] 其中 R^A 和 R^B 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I-a化合物如上所描绘,其中 R^A 和 R^B 中的每一个独立地选自 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 或适当地保护的羟基。

[0444] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

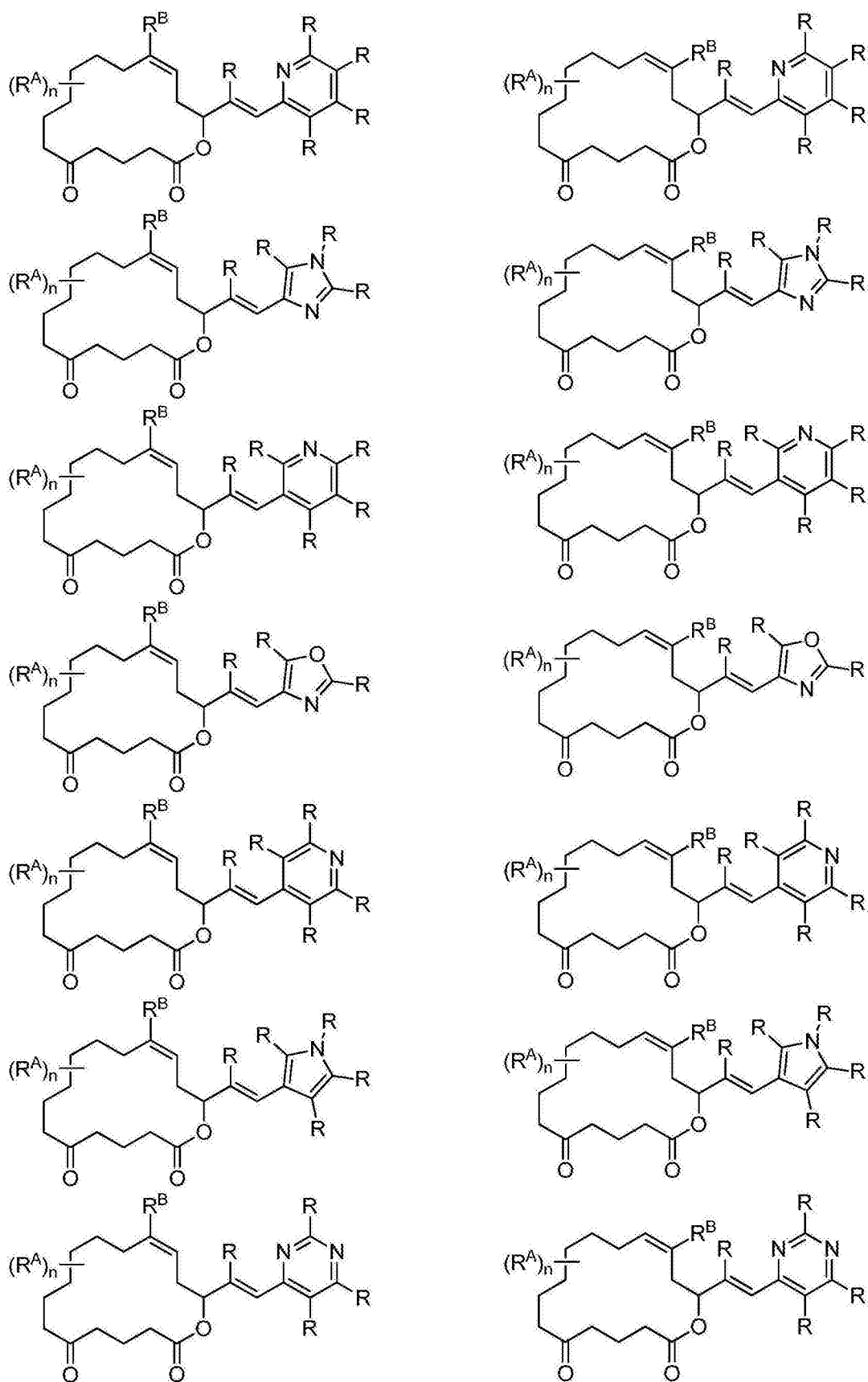


[0446] 其中 R^A 、 R^B 和 R 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I-a化合物如上所描绘,其中每一 R^A 独立地选自 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 或适当地保护的羟基。

[0447] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

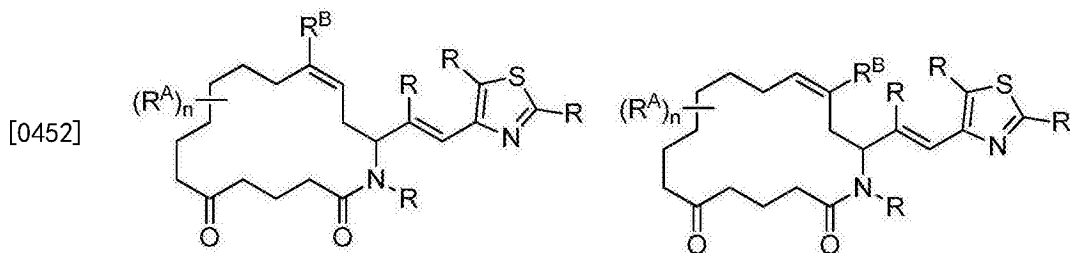


[0449]



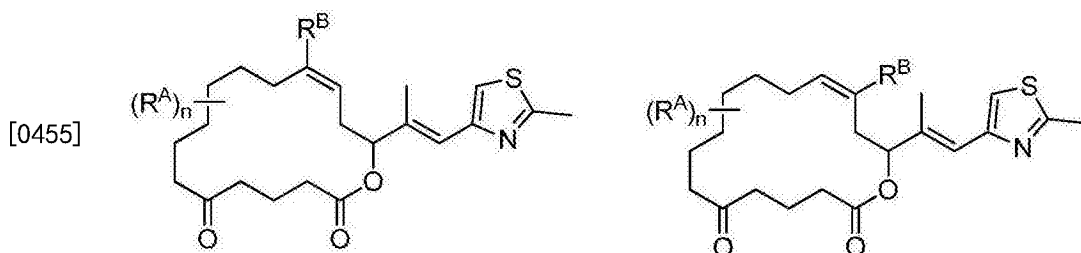
[0450] 其中 R^A 、 R^B 、 R 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0451] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



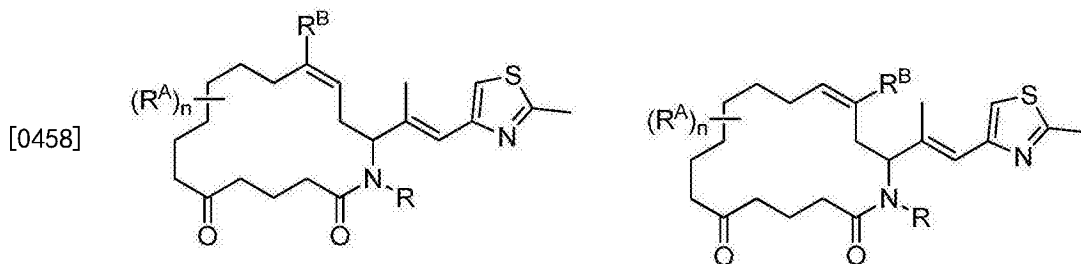
[0453] 其中 R^A 、 R^B 、 R 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0454] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



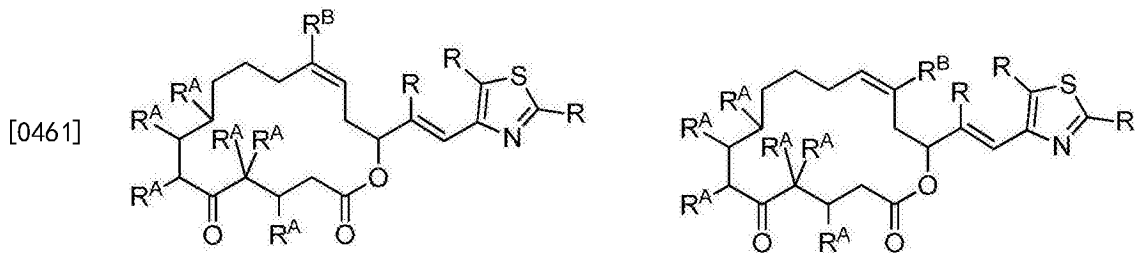
[0456] 其中 R^A 、 R^B 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。

[0457] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



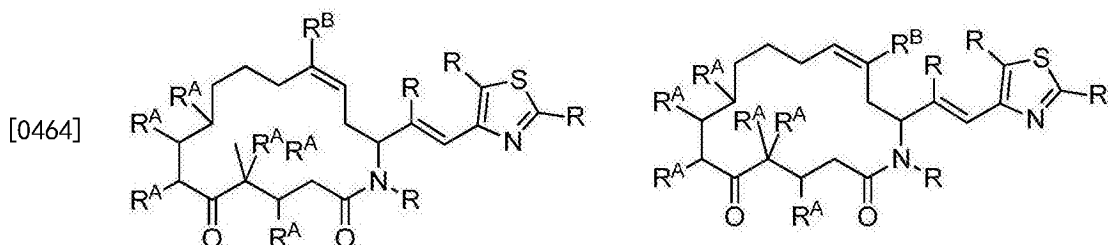
[0459] 其中 R^A 、 R^B 和 R 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0460] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



[0462] 其中 R^A 、 R^B 和 R 中的每一个如上所定义和本文所描述。

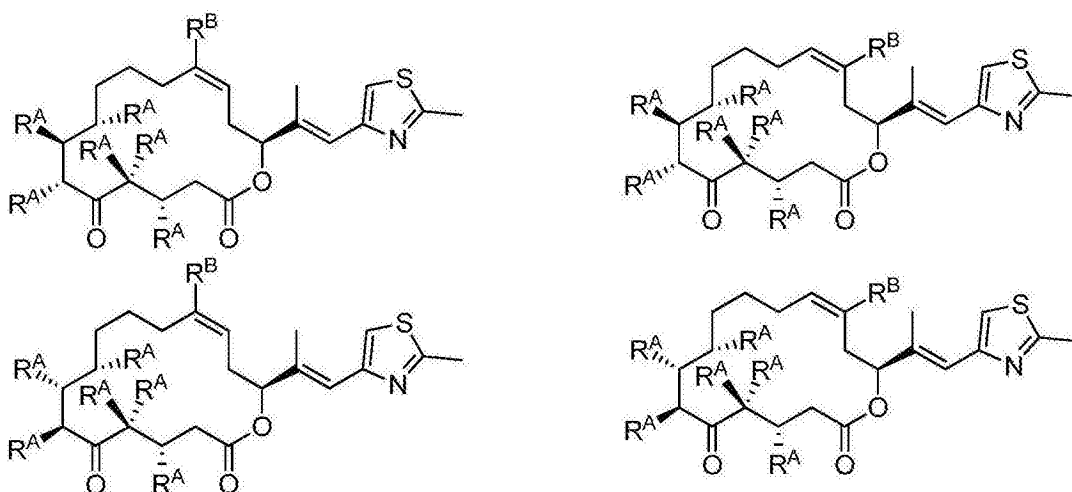
[0463] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:



[0465] 其中 R^A 、 R^B 和 R 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0466] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

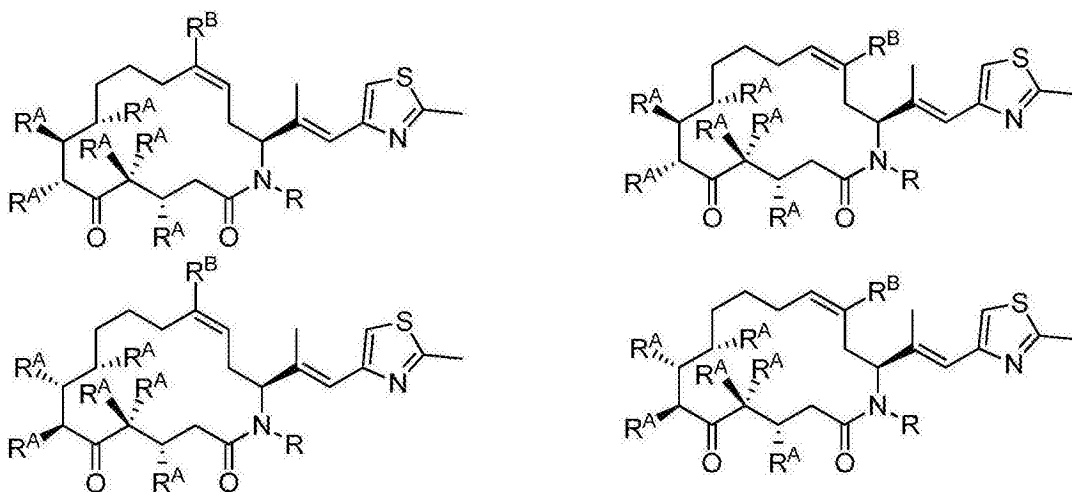
[0467]



[0468] 其中R^A和R^B中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I-a化合物如上所描绘,其中R^A和R^B中的每一个独立地选自R、-OR或适当地保护的羟基。

[0469] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

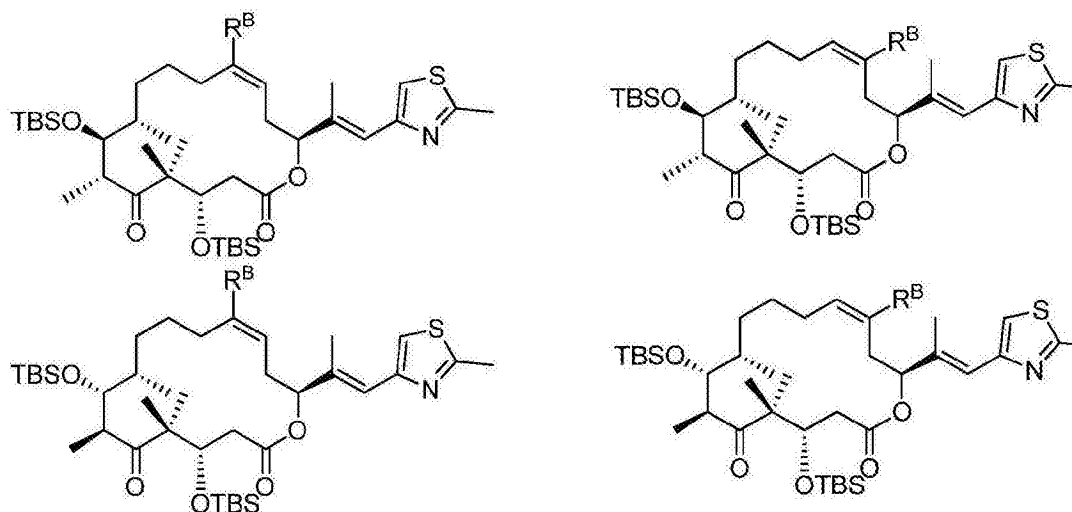
[0470]



[0471] 其中R^A、R^B和R中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。在某些实施例中,式I-a化合物如上所描绘,其中R^A和R^B中的每一个独立地选自R、-OR或适当地保护的羟基。

[0472] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下结构中的任一者:

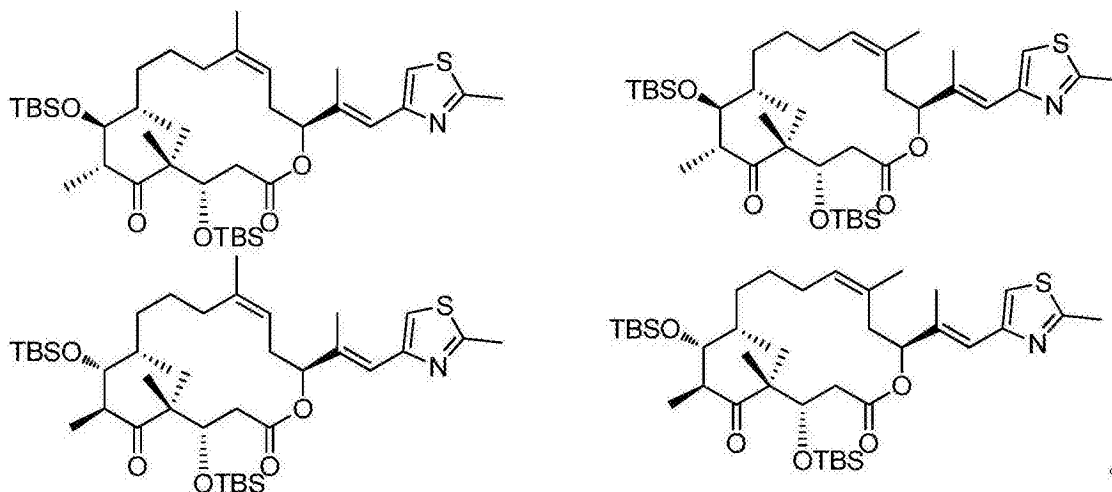
[0473]



[0474] 其中R^A、R^B和R中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

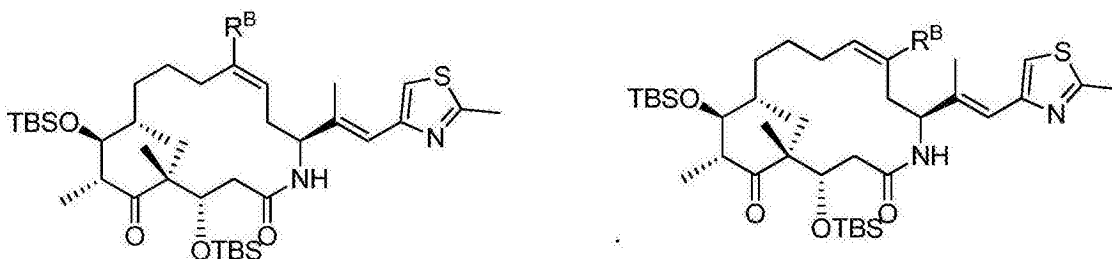
[0475] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下结构中的任一者:

[0476]

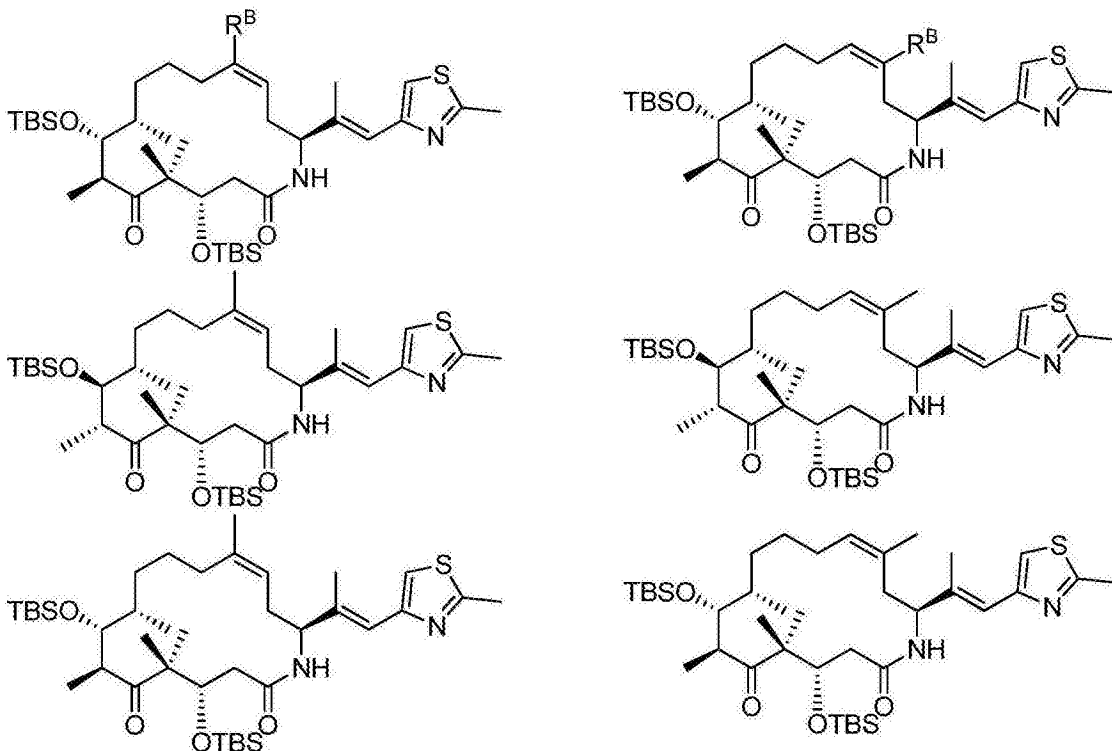


[0477] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下结构中的任一者:

[0478]



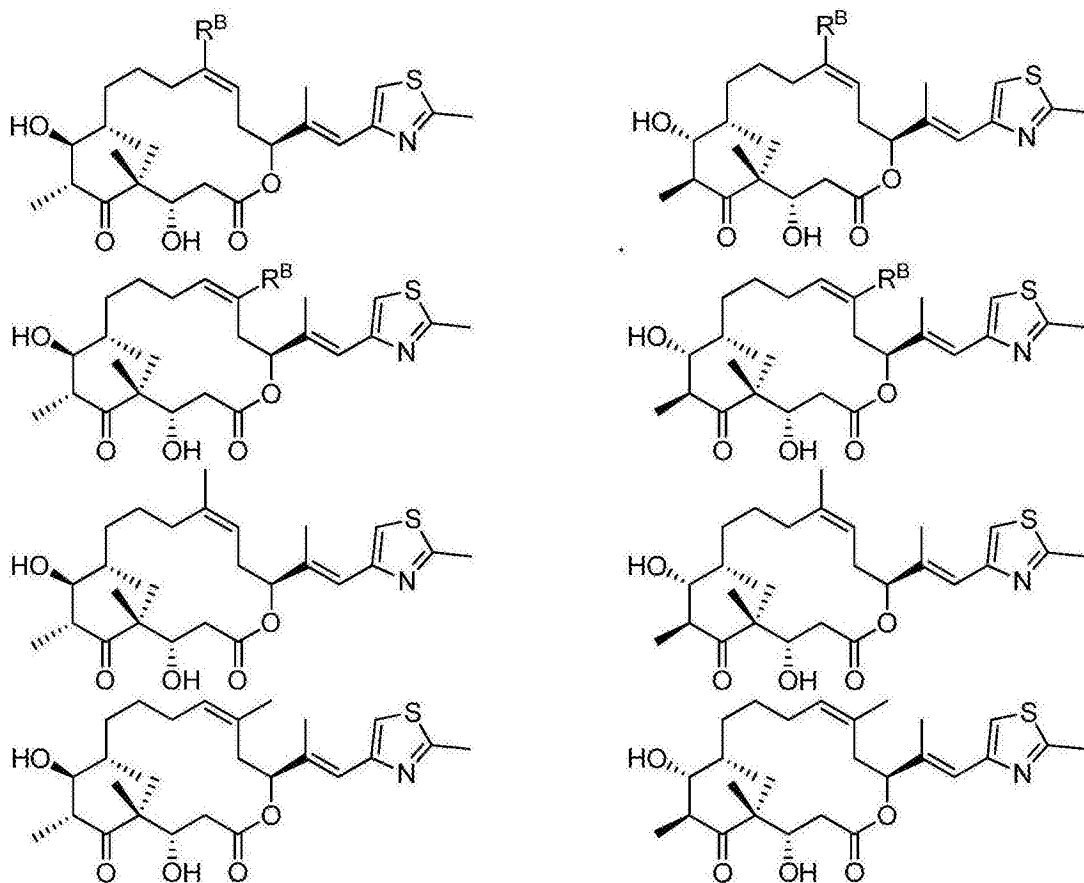
[0479]



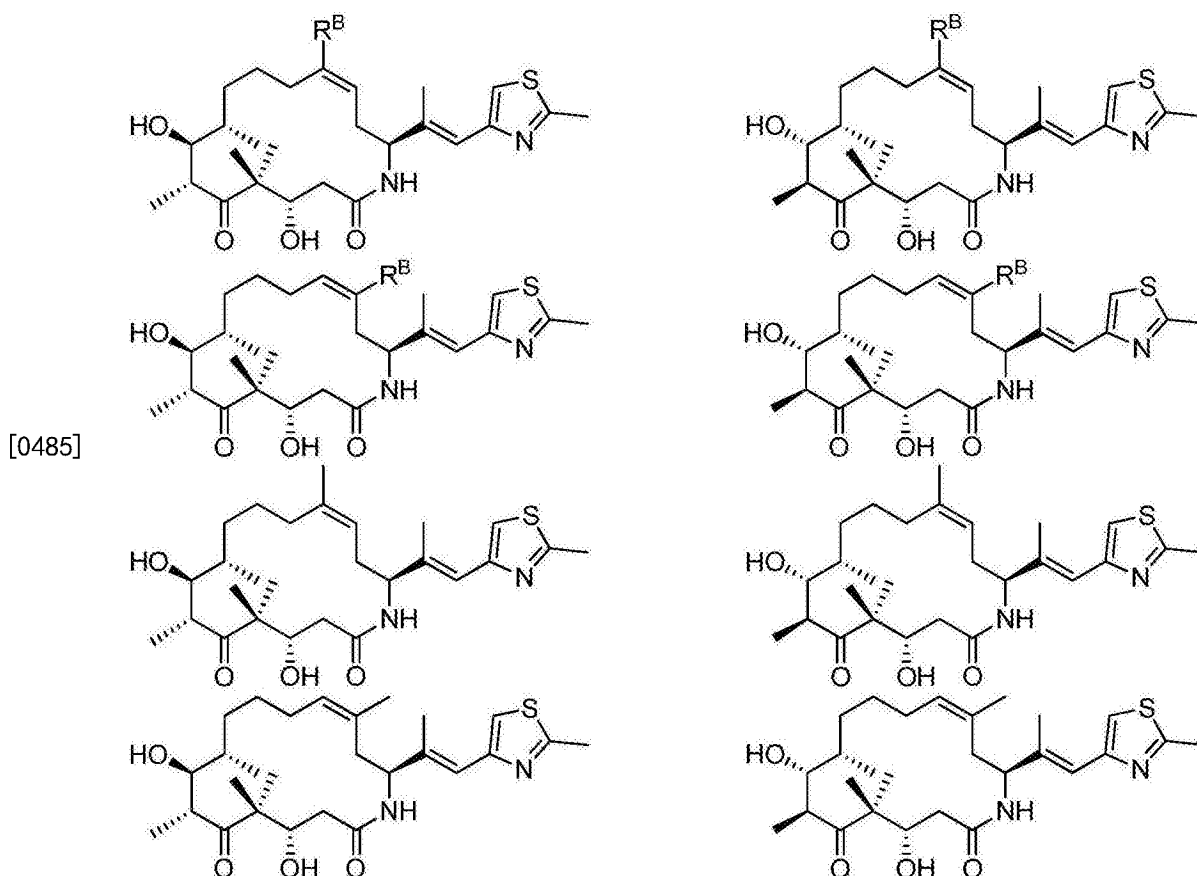
[0480] 其中每一 R^B 独立地如上文所定义和本文所描述。

[0481] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下结构:

[0482]

[0483] 其中每一R^B独立地如上文所定义和本文所描述。

[0484] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下结构:

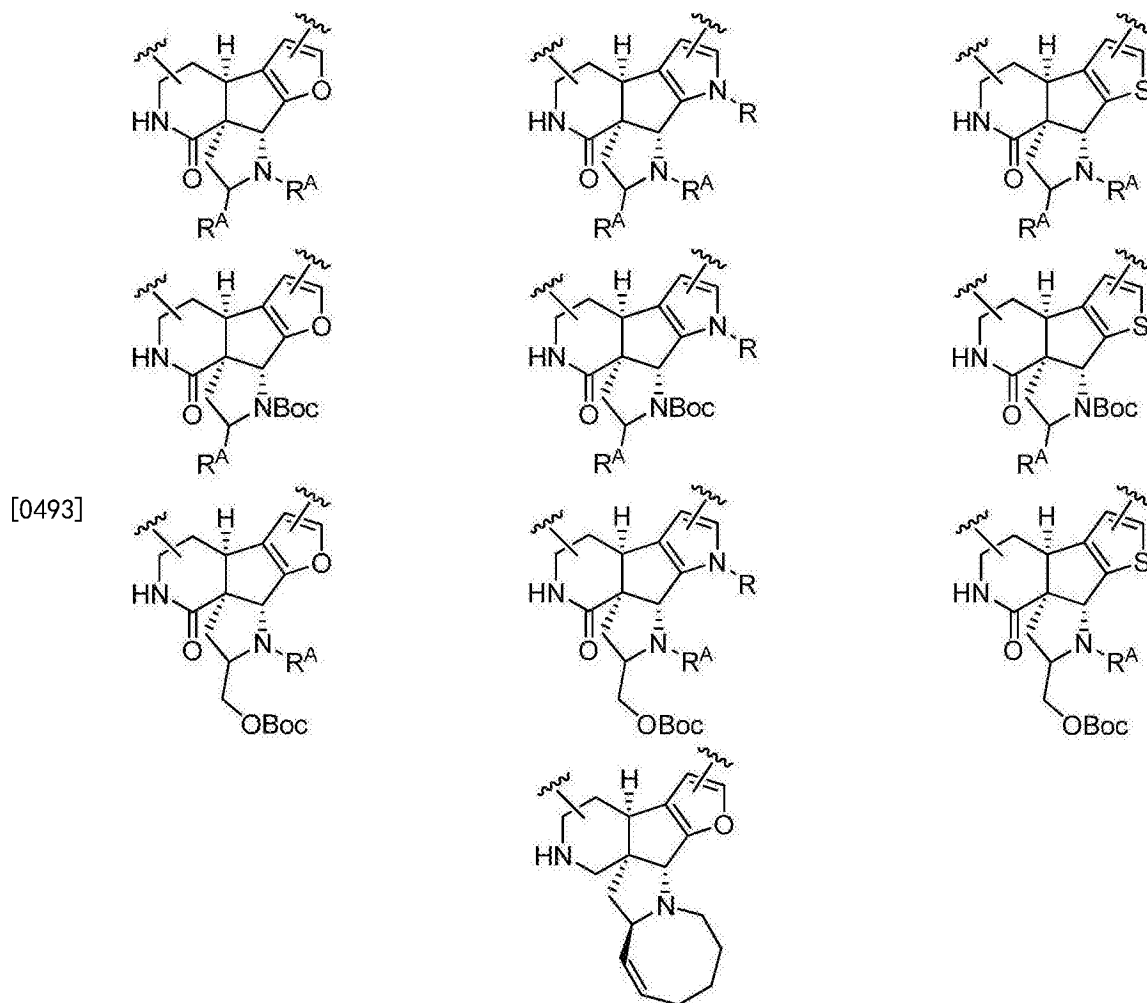


[0489] 那卡多莫林A和相关化合物

[0490] 如上所述,在某些实施例中,式I的环A包含至少一个 $-Cy^1$ -基团,其中所述至少一个 $-Cy^1$ -基团独立地为具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的二价四元杂芳基。在一些实施例中,所述至少一个 $-Cy^1$ -基团在价数允许的情况下在任何可取代原子上任选地经一个或一个以上 R^A 基团取代。在一些实施例中, $-Cy^1$ -经至少两个R基团取代,其中所述至少两个R基团在相邻原子上并且连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

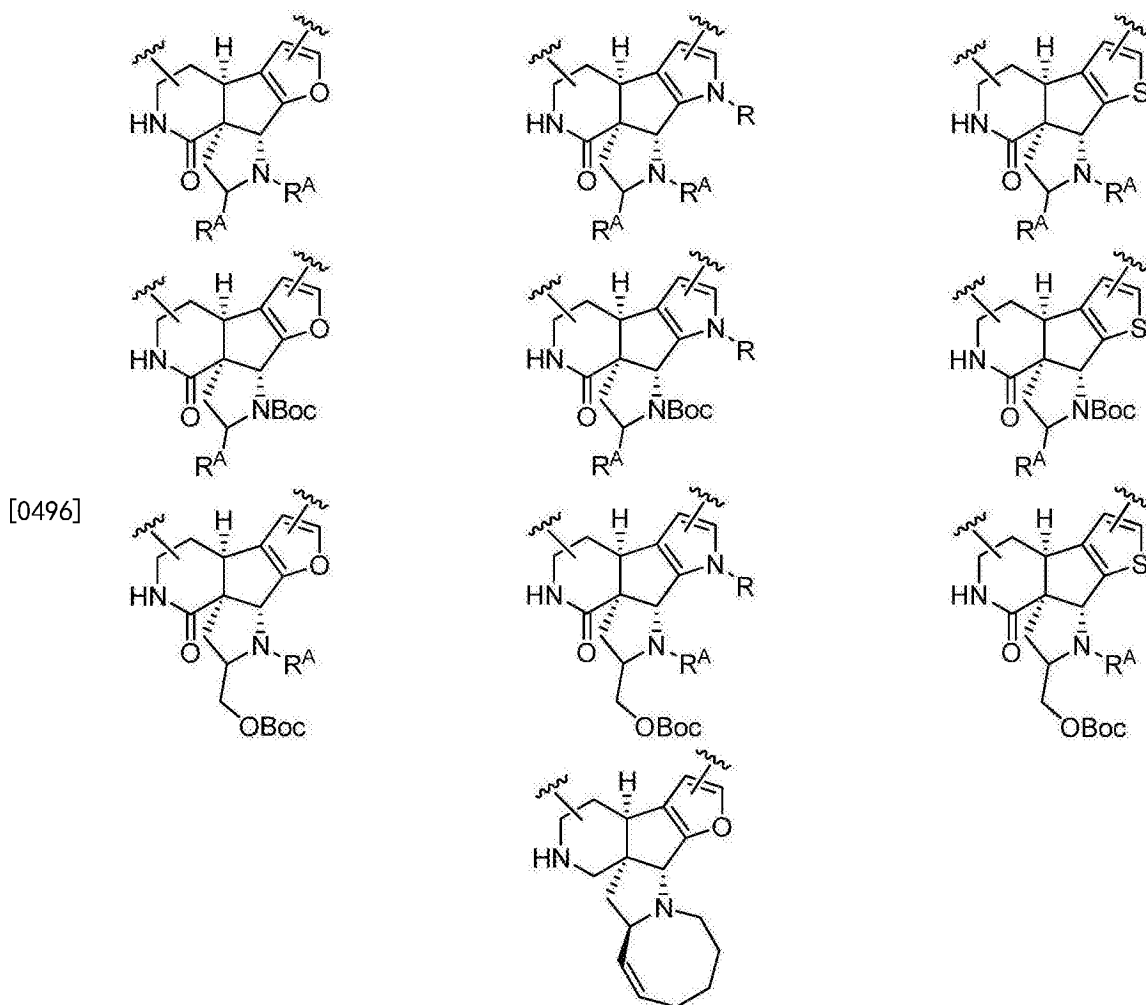
[0491] 如上所述,在某些实施例中,式I-a的环A包含至少一个 $-Cy^1$ -基团,其中所述至少一个 $-Cy^1$ -基团独立地为具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的二价四元杂芳基。在一些实施例中,所述至少一个 $-Cy^1$ -基团在价数允许的情况下在任何可取代原子上任选地经一个或一个以上 R^A 基团取代。在一些实施例中, $-Cy^1$ -经至少两个R基团取代,其中所述至少两个R基团在相邻原子上并且连同其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0492] 在一些实施例中,式I的环A为任选地取代的8-30元饱和或部分不饱和环,其中至少一个亚甲基单元经 $-Cy^1-$ 置换,其中所述至少一个 $-Cy^1-$ 基团任选地取代并且具有以下各式中的任一者:



[0494] 其中每一R和 R^A 如上所定义和本文所描述。

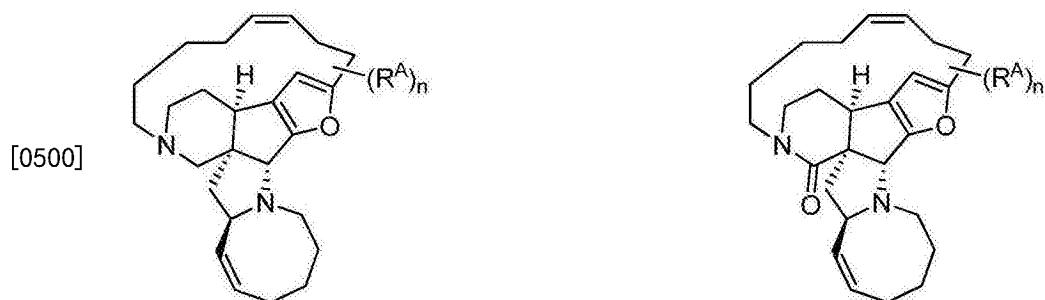
[0495] 在一些实施例中,式I-a的环A为任选地取代的8-30元饱和或部分不饱和环,其中至少一个亚甲基单元经 $-Cy^1-$ 置换,其中所述至少一个 $-Cy^1-$ 基团任选地取代并且具有以下各式中的任一者:



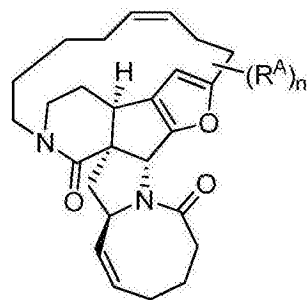
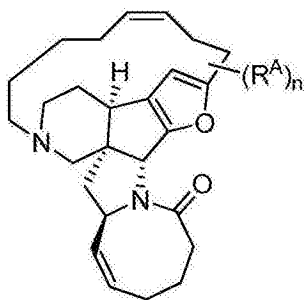
[0497] 其中每一R和 R^A 如上所定义和本文所描述。

[0498] 在某些实施例中,式I化合物如上文所描述和描绘,其中1-5个额外的亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹置换。在某些实施例中,式I-a化合物如上文所描述和描绘,其中1-5个额外的亚甲基单元任选地并且独立地经-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-或-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-或-Cy¹置换。

[0499] 在一些实施例中,式I化合物具有以下各式中的任一者:



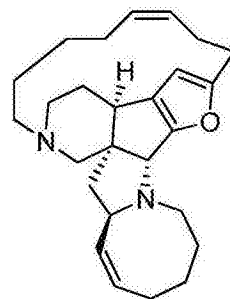
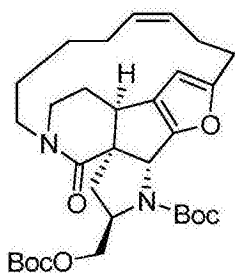
[0501]



[0502] 其中 R^A 和 n 如上所定义和本文所描述。所属领域的技术人员将认识到 R^A 可以存在于以上结构中所描绘的任何可取代原子上。

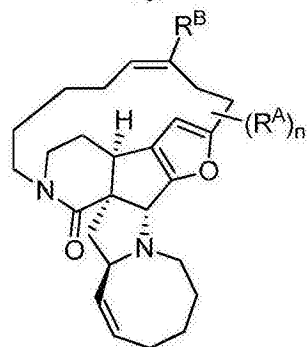
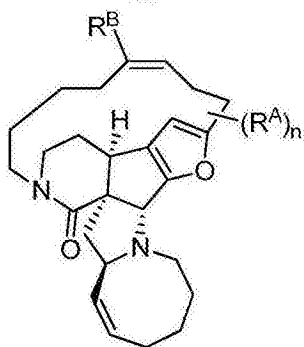
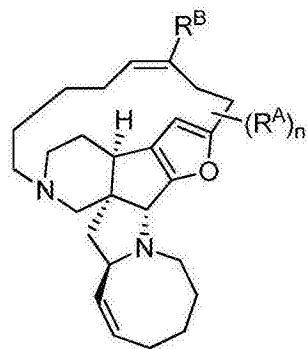
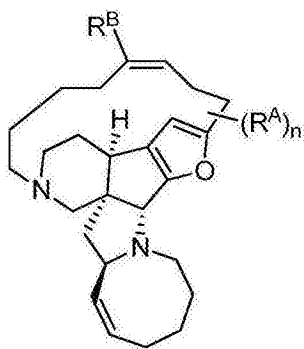
[0503] 在某些实施例中,式I化合物具有以下结构中的任一者:

[0504]

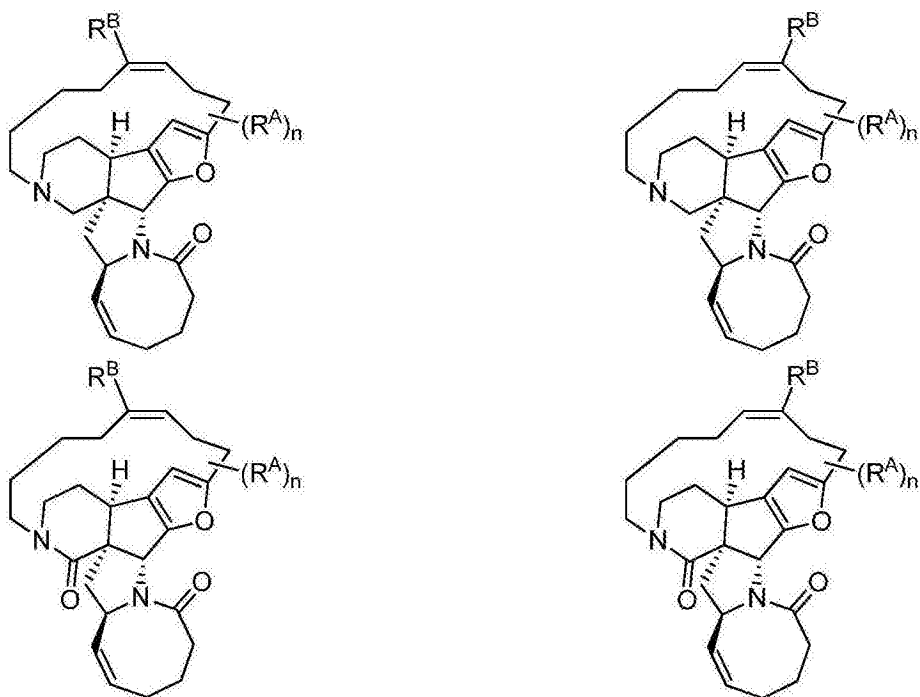


[0505] 在一些实施例中,式I-a化合物具有以下各式中的任一者:

[0506]



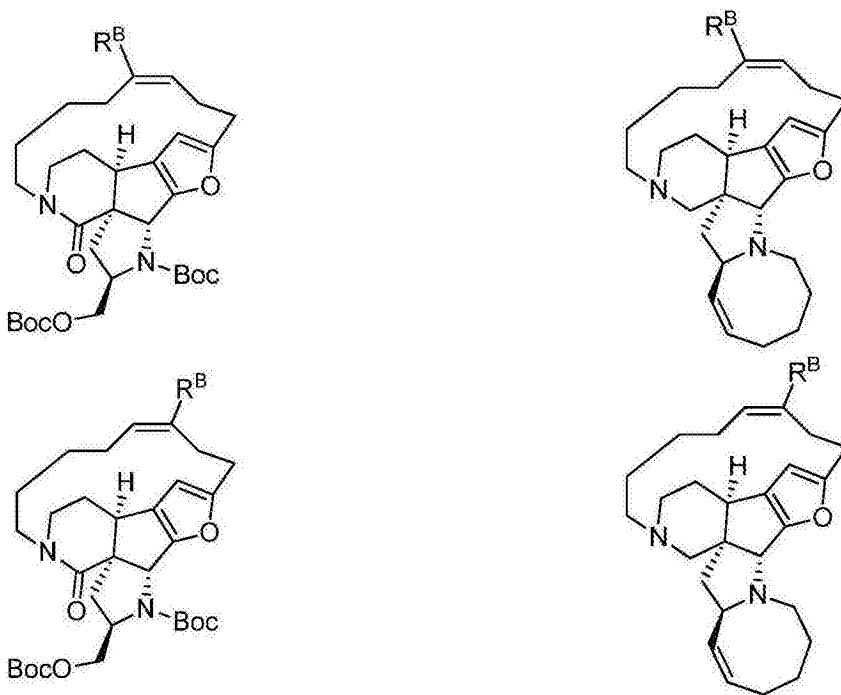
[0507]



[0508] 其中 R^A 、 R^B 和 n 中的每一个独立地如上所定义和本文所描述。所属领域的技术人员将认识到 R^A 可以存在于以上结构中所描绘的任何可取代原子上。

[0509] 在某些实施例中,式I-a化合物具有以下结构中的任一者:

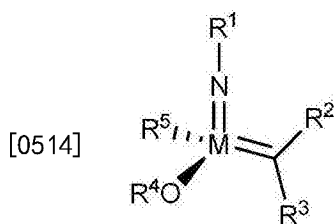
[0510]



[0511] 其中每一 R^B 独立地如上文所定义和本文所描述。

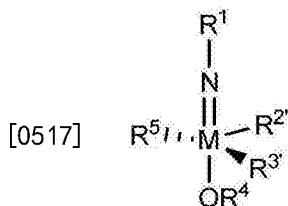
[0512] 用于本发明方法的金属络合物

[0513] 在一些实施例中,所提供的方法包含使用式II-a的金属络合物:

**II-a**

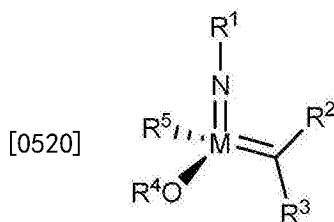
[0515] 形成式I的Z-烯烃,其中单独与组合地,式II-a的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的每一个如上文所定义和本文中的实施例中所描述。

[0516] 在一些实施例中,所提供的方法包含使用式II-b的金属络合物:

**II-b**

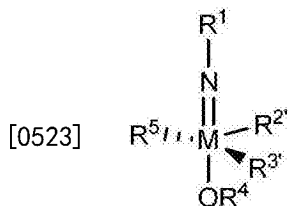
[0518] 形成式I的Z-烯烃,其中单独与组合地,式II-b的 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 和 R^5 中的每一个如上文所定义和本文中的实施例中所描述。

[0519] 在一些实施例中,所提供的方法包含使用式II-a的金属络合物:

**II-a**

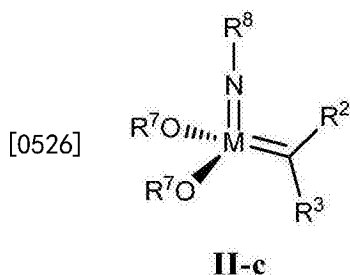
[0521] 形成式I-a的Z-烯烃,其中单独与组合地,式II-a的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的每一个如上文所定义和本文中的实施例中所描述。

[0522] 在一些实施例中,所提供的方法包含使用式II-b的金属络合物:

**II-b**

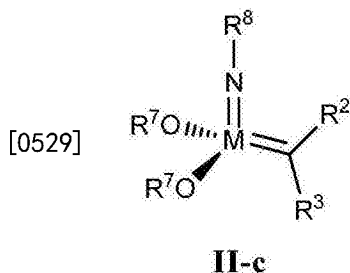
[0524] 形成式I-a的Z-烯烃,其中单独与组合地,式II-b的 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 和 R^5 中的每一个如上文所定义和本文中的实施例中所描述。

[0525] 在一些实施例中,所提供的方法包含使用式II-c的金属络合物:



[0527] 形成式I的Z-烯烃,其中单独与组合地,式II-c的 R^8 、 R^2 、 R^3 和 R^7 中的每一个独立地如上文所定义和本文中的实施例中所描述。

[0528] 在一些实施例中,所提供的方法包含使用式II-c的金属络合物:



[0530] 形成式I-a的Z-烯烃,其中单独与组合地,式II-c的 R^8 、 R^2 、 R^3 和 R^7 中的每一个独立地如上文所定义和本文中的实施例中所描述。

[0531] 如上所定义,式II-a、式II-b和式II-c的M部分为适合的金属。所属领域的一般技术人员将认识到适合的金属M为可以实现适当的价数并且还产生反应性复分解催化剂的金属。如上所定义,M为钼或钨。在一些实施例中,M为钼。在其它实施例中,M为钨。

[0532] 如上一般地定义,式II-a、式II-b和式II-c的 R^1 基团为选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0533] 在一些实施例中,式II-a、式II-b和式II-c的 R^1 基团为选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-20} 脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环或8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环。在某些实施例中, R^1 为任选地取代的苯基。在一些实施例中, R^1 为取代的苯基。在一些实施例中, R^1 为单、二或三取代的苯基。在某些实施例中, R^1 为2,6-二取代的苯基。在一些实施例中, R^1 为经卤素或 C_{1-4} 脂肪族基二取代的苯基。所述 R^1 基团包括2,6-二氯苯基、2,6-二溴苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二叔丁基苯基和2,6-二异丙基苯基。

[0534] 在某些实施例中,式II-a、式II-b和式II-c的 R^1 基团为选自 C_{1-20} 脂肪族基的任选地取代的基团。在一些实施例中, R^1 为任选地取代的 C_{3-20} 单、二或三环脂肪族基。在一些实施例中, R^1 为任选地取代的桥连双环或三环脂肪族基。在某些实施例中, R^1 为任选地取代的金刚烷基。在其它实施例中, R^1 为任选地取代的 C_{3-8} 元环烷基。在一些实施例中, R^1 选自本文所描绘或描述的那些 R^1 基团中的任一者。

[0535] 在一些实施例中, R^1 选自:

形成除所述插入金属原子外还具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-4元饱和环。在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-4元饱和环。

[0542] 在某些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成任选地取代的4元饱和环。在某些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成金属环丁烷。

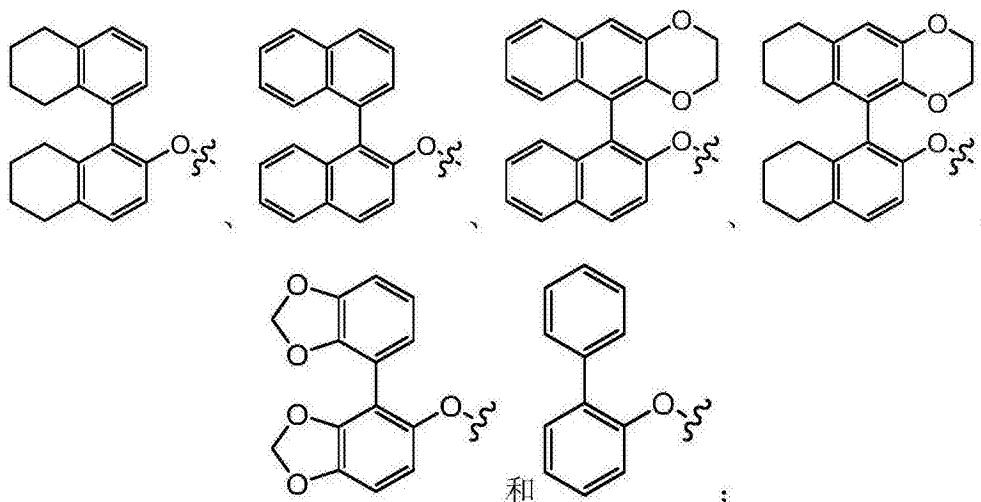
[0543] 在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元部分不饱和环。在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元部分不饱和环。在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和环。在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和环。在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-4元部分不饱和环。在一些实施例中,式II-b的 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 连同插入金属原子一起形成除所述插入金属原子外还具有0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-4元部分不饱和环。

[0544] 如上文和本文所定义和描述, R^4 为选自以下基团的任选地取代的基团:-Ar、 C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环。

[0545] 在一些实施例中,-OR⁴为苯酚。

[0546] 在一些实施例中,-OR⁴为不对称配体。在某些实施例中,-OR⁴为经硅烷基保护的BINOL衍生物。

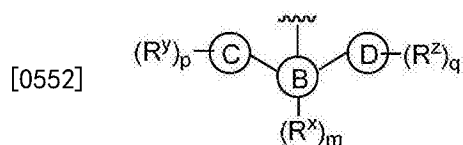
[0547] 在一些实施例中,-OR⁴为选自以下基团的任选地取代的基团:



[0549] 其中每一 --- 表示与金属M的连接点。

[0550] 在某些实施例中, R^4 为任选地取代的 -Ar。

[0551] 如上所定义和本文所描述, -Ar 具有下式:



[0553] 其中:

[0554] m 为 0-3;

[0555] 环 B 为选自以下基团的任选地取代的基团: 苯基或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳基环;

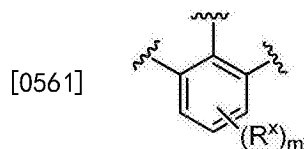
[0556] p 和 q 独立地为 0-6;

[0557] 环 C 和环 D 中的每一个独立地为选自以下基团的任选地取代的基团: 苯基、3-7 元饱和或部分不饱和碳环、8-10 元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳基环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-7 元饱和或部分不饱和杂环、具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7-10 元双环饱和或部分不饱和杂环或具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-10 元双环杂芳基环;

[0558] 每一 R^x 、 R^y 和 R^z 独立地为卤素、-OR'、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-NR'OR' 或选自以下基团的任选地取代的基团: C₁₋₂₀ 脂肪族基、具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C₁₋₂₀ 杂脂肪族基。

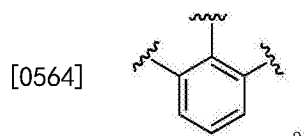
[0559] 在一些实施例中, m 为 0。在一些实施例中, m 为 1。在一些实施例中, m 为 2。在一些实施例中, m 为 3。

[0560] 在一些实施例中, 环 B 为任选地取代的苯基。在一些实施例中, 环 B 具有以下结构:



[0562] 其中 R^x 和 m 如上所定义和本文所描述。

[0563] 在某些实施例中, 环 B 具有以下结构:



[0565] 在一些实施例中, 环 B 为具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳基环。在一些实施例中, 环 B 为具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳基环。

[0566] 在一些实施例中, 环 B 为具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元单环杂芳基环。在一些实施例中, 环 B 为具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元单环杂芳基环。

[0567] 在一些实施例中, 环 B 为具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元单环杂芳基环。在一些实施例中, 环 B 为具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元单环杂芳基环。

[0568] 示例性任选地取代的环B杂芳基包括亚噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等等。

[0569] 在一些实施例中,每一 R^x 独立地为卤素、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基。

[0570] 在某些实施例中,至少一个 R^x 独立地为卤素。

[0571] 在某些实施例中,至少一个 R^x 独立地选自 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 或 $-NR'OR'$ 。

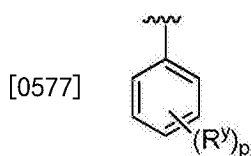
[0572] 在某些实施例中,每一 R^x 独立地为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。

[0573] 在某些实施例中,每一 R^x 独立地为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的 C_{1-20} 杂脂肪族基。

[0574] 在一些实施例中,p为0。在一些实施例中,p为1。在一些实施例中,p为2。在一些实施例中,p为3。在一些实施例中,p为4。在一些实施例中,p为5。在一些实施例中,p为6。

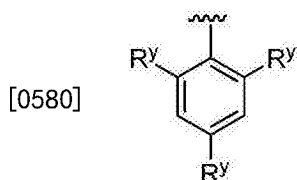
[0575] 在一些实施例中,环C为任选地取代的苯基。

[0576] 在一些实施例中,环C具有下式:



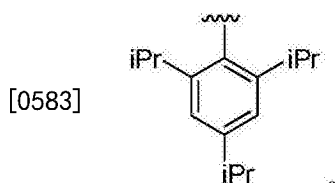
[0578] 其中 R^y 和p如上所定义和本文所描述。

[0579] 在某些实施例中,环C具有下式:



[0581] 其中 R^y 如上所定义和本文所描述。

[0582] 在某些实施例中,环C具有以下结构:



[0584] 在一些实施例中,环C为任选地取代的3-7元饱和碳环。在一些实施例中,环C为任选地取代的5-6元饱和碳环。在一些实施例中,环C为任选地取代的3-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中,环C为任选地取代的5-6元部分不饱和碳环。

[0585] 在一些实施例中,环C为任选地取代的8-10元双环饱和碳环。在一些实施例中,环C为任选地取代的8-10元双环部分不饱和碳环。在一些实施例中,环C为任选地取代的10元双环芳基环。

[0586] 在一些实施例中,环C为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代

的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。

[0587] 在一些实施例中,环C为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。

[0588] 在一些实施例中,环C为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。

[0589] 在一些实施例中,环C为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元饱和杂环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和杂环。

[0590] 在一些实施例中,环C为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元部分不饱和杂环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和杂环。

[0591] 在一些实施例中,环C为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和杂环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环饱和杂环。

[0592] 在一些实施例中,环C为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环部分不饱和杂环。在一些实施例中,环C为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环部分不饱和杂环。

[0593] 在一些实施例中,环C为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,环C为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8元双环杂芳基环。在一些实施例中,环C为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的9元双环杂芳基环。在一些实施例中,环C为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的10元双环杂芳基环。

[0594] 在一些实施例中,每一 R^y 独立地为卤素、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基。

[0595] 在某些实施例中,至少一个 R^y 独立地为卤素。

[0596] 在某些实施例中,至少一个 R^y 独立地选自 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 或 $-NR'OR'$ 。

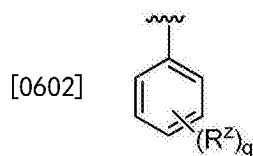
[0597] 在某些实施例中,每一 R^y 独立地为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在某些实施例中,每一 R^y 独立地为任选地取代的 C_{1-10} 脂肪族基。在某些实施例中,每一 R^y 独立地为任选地取代的 C_{1-5} 脂肪族基。在某些实施例中, R^y 为烷基。在某些实施例中,每一 R^y 独立地选自甲基、乙基、丙基或丁基。在某些实施例中,每一 R^y 为异丙基。

[0598] 在某些实施例中,每一 R^y 独立地为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的 C_{1-20} 杂脂肪族基。

[0599] 在一些实施例中,q为0。在一些实施例中,q为1。在一些实施例中,q为2。在一些实施例中,q为3。在一些实施例中,q为4。在一些实施例中,q为5。在一些实施例中,q为6。

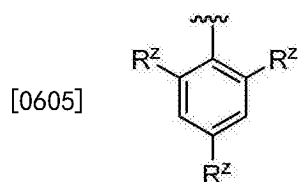
[0600] 在一些实施例中,环D为任选地取代的苯基。

[0601] 在一些实施例中,环D具有下式:



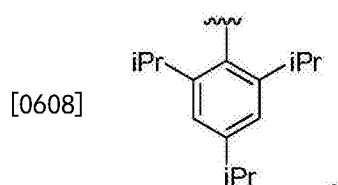
[0603] 其中 R^Z 和 q 如上所定义和本文所描述。

[0604] 在某些实施例中,环D具有下式:



[0606] 其中 R^Z 如上所定义和本文所描述。

[0607] 在某些实施例中,环D具有以下结构:



[0609] 在一些实施例中,环D为任选地取代的3-7元饱和碳环。在一些实施例中,环D为任选地取代的5-6元饱和碳环。在一些实施例中,环D为任选地取代的3-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中,环D为任选地取代的5-6元部分不饱和碳环。

[0610] 在一些实施例中,环D为任选地取代的8-10元双环饱和碳环。在一些实施例中,环D为任选地取代的8-10元双环部分不饱和碳环。在一些实施例中,环D为任选地取代的10元双环芳基环。

[0611] 在一些实施例中,环D为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。

[0612] 在一些实施例中,环D为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。

[0613] 在一些实施例中,环D为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。

[0614] 在一些实施例中,环D为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元饱和杂环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和杂环。

[0615] 在一些实施例中,环D为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元部分不饱和杂环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和杂环。

[0616] 在一些实施例中,环D为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和杂环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环饱和杂环。

[0617] 在一些实施例中,环D为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环部分不饱和杂环。在一些实施例中,环D为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环部分不饱和杂环。

[0618] 在一些实施例中,环D为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,环D为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8元双环杂芳基环。在一些实施例中,环D为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的9元双环杂芳基环。在一些实施例中,环D为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的10元双环杂芳基环。

[0619] 在一些实施例中,每一 R^z 独立地为卤素、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基。

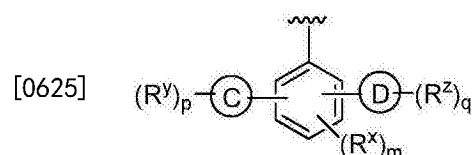
[0620] 在某些实施例中,至少一个 R^z 独立地为卤素。

[0621] 在某些实施例中,至少一个 R^z 独立地选自 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 或 $-NR'OR'$ 。

[0622] 在某些实施例中,每一 R^z 独立地为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在某些实施例中,每一 R^z 独立地为任选地取代的 C_{1-10} 脂肪族基。在某些实施例中,每一 R^z 独立地为任选地取代的 C_{1-5} 脂肪族基。在某些实施例中, R^z 为烷基。在某些实施例中,每一 R^z 独立地选自甲基、乙基、丙基或丁基。在某些实施例中,每一 R^z 为异丙基。

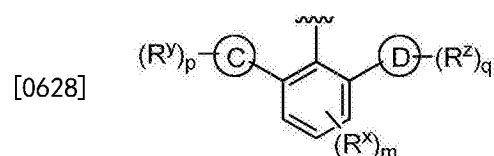
[0623] 在某些实施例中,每一 R^z 独立地为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的 C_{1-20} 杂脂肪族基。

[0624] 在一些实施例中, $-Ar$ 具有下式:



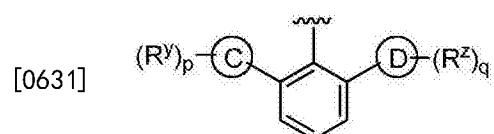
[0626] 其中 R^x 、 m 、环C、 R^y 、 p 、环D、 R^z 和 q 中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0627] 在一些实施例中, $-Ar$ 具有下式:



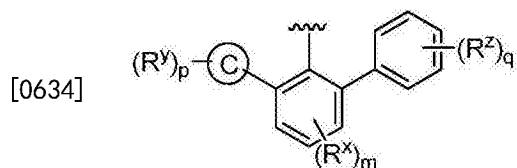
[0629] 其中 R^x 、 m 、环C、 R^y 、 p 、环D、 R^z 和 q 中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0630] 在一些实施例中, $-Ar$ 具有下式:



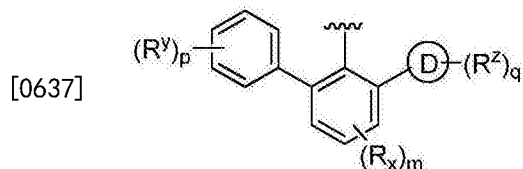
[0632] 其中环C、 R^y 、 p 、环D、 R^z 和 q 中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0633] 在一些实施例中, -Ar具有下式:



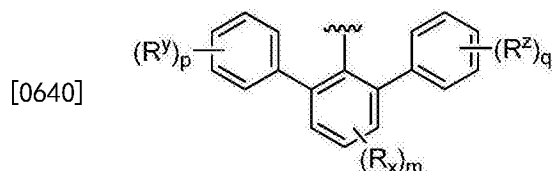
[0635] 其中R^x、m、环C、R^y、p、R^z和q中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0636] 在一些实施例中, -Ar具有下式:



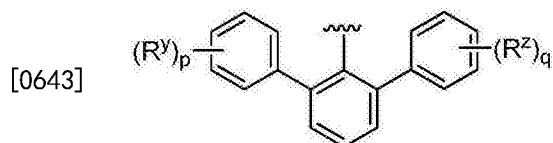
[0638] 其中R^x、m、环C、R^y、p、环D、R^z和q中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0639] 在一些实施例中, -Ar具有下式:



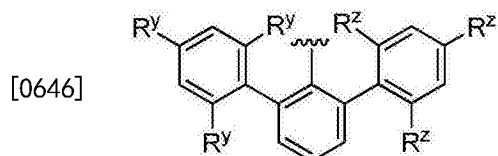
[0641] 其中R^x、m、R^y、p、R^z和q中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0642] 在一些实施例中, -Ar具有下式:



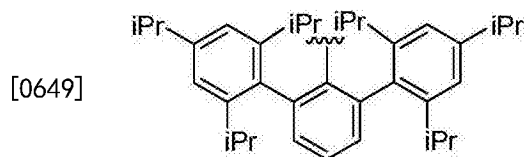
[0644] 其中R^y、p、R^z和q中的每一个如上所定义和本文所描述。

[0645] 在一些实施例中, -Ar具有下式:



[0647] 其中R^y和R^z中的每一个如上所定义和本文所描述。在某些实施例中, 其中-Ar如上所描绘, 每一R^y和每一R^z独立地选自任选地取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在某些实施例中, 其中-Ar如上所描绘, 每一R^y和每一R^z独立地选自任选地取代的C₁₋₁₀脂肪族基。在某些实施例中, 其中-Ar如上所描绘, 每一R^y和每一R^z独立地选自任选地取代的烷基。示例性R^y和R^z基团包括甲基、乙基、丙基和丁基。

[0648] 在某些实施例中, -Ar具有以下结构:



[0650] 如上一般地定义, R⁵为卤素、-OR⁶、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂或-NR'OR'或选自以下基团的任选地取代的基团: 具有至

少一个氮和0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有至少一个氮和0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0651] 在一些实施例中, R^5 为卤素。在其它实施例中, R^5 为 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 或 $-NR'OR'$ 或选自以下基团的任选地取代的基团: 具有至少一个氮和0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有至少一个氮和0-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环, 其中 R^5 通过氮与M配位。

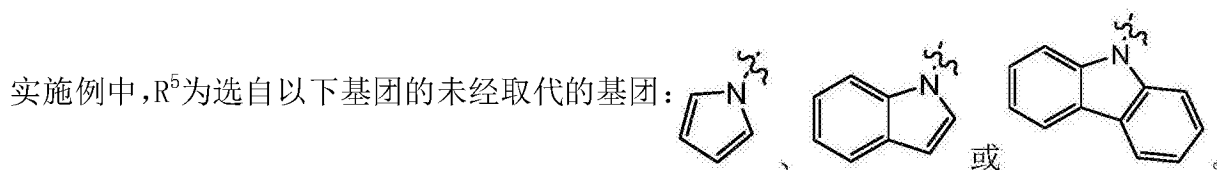
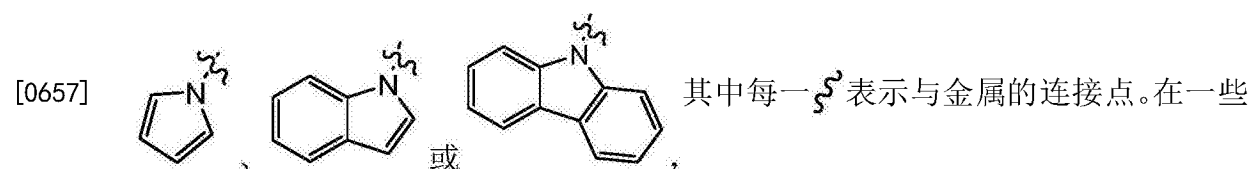
[0652] 在某些实施例中, R^5 为 $-N(R')_2$ 。在一些实施例中, R^5 为 $-N(R')_2$, 其中一个R为氢并且另一个为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。

[0653] 在其它实施例中, R^5 为 $-N(R')_2$, 其中两个 R' 基团连同氮一起形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的不包括来自 $N(R')_2$ 的N原子的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环, 其中 R^5 通过氮与M配位。在一些实施例中, 两个 R' 基团连同氮一起形成具有0-3个不包括来自 $N(R')_2$ 的N原子的氮原子的任选地取代的5元杂芳基环。所述环包括任选地取代的吡咯-1-基、吡唑-1-基、咪唑-1-基和三唑-1-基。在一些实施例中, 所述环为未经取代的吡咯-1-基、吡唑-1-基、咪唑-1-基和三唑-1-基。

[0654] 在一些实施例中, R^5 为具有至少一个氮和0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中, R^5 为选自以下基团的任选地取代的基团: 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基和噻唑基。在一些实施例中, R^5 为选自以下基团的未经取代的基团: 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基和噻唑基。在一些实施例中, R^5 为未经取代的吡咯基。在一些实施例中, R^5 为未经取代的吡咯基。

[0655] 在其它实施例中, R^5 为具有至少一个氮和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中, R^5 为选自以下基团的任选地取代的基团: 吲哚基、苯并咪唑基和吡啶基。在一些实施例中, R^5 为选自以下基团的未经取代的基团: 吲哚基、苯并咪唑基和吡啶基。

[0656] 在某些实施例中, R^5 为选自以下基团的任选地取代的基团:



[0658] 如上一般地定义, R^6 为选自以下基团的任选地取代的基团: C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3

个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的C₁₋₂₀杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0659] 在一些实施例中，R⁶为任选地取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在一些实施例中，R⁶为未经取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的C₁₋₂₀杂脂肪族基。在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的C₁₋₂₀杂脂肪族基。

[0660] 在一些实施例中，R⁶为任选地取代的苯基。在一些实施例中，R⁶为未经取代的苯基。

[0661] 在一些实施例中，R⁶为任选地取代的3-7元饱和碳环。在一些实施例中，R⁶为任选地取代的5-6元饱和碳环。

[0662] 在一些实施例中，R⁶为任选地取代的3-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中，R⁶为任选地取代的5-6元部分不饱和碳环。

[0663] 在一些实施例中，R⁶为任选地取代的8-10元双环饱和环。在一些实施例中，R⁶为任选地取代的8-10元双环部分不饱和环。在一些实施例中，R⁶为任选地取代的10元双环芳基环。在一些实施例中，R⁶为未经取代的10元双环芳基环。

[0664] 在一些实施例中，R⁶为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R⁶为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。

[0665] 在一些实施例中，R⁶为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中，R⁶为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。

[0666] 在一些实施例中，R⁶为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R⁶为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。

[0667] 在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元饱和杂环。在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和杂环。在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元部分不饱和杂环。在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和杂环。

[0668] 在一些实施例中，R⁶为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和杂环。在一些实施例中，R⁶为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和杂环。在一些实施例中，R⁶为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环部分不饱和杂环。在一些实施例中，R⁶为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环部分不饱和杂环。

[0669] 在一些实施例中，R⁶为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中，R⁶为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。

[0670] 如上文和本文所定义和描述,每一 R^7 独立地为选自以下基团的任选地取代的基团: $-\text{Ar}'$ 、 C_{1-20} 脂肪族基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或三环杂芳基环;并且两个 R^7 任选地连同其结合的氧原子一起形成双齿配体。

[0671] 在一些实施例中,两个 $-\text{OR}^7$ 相同。在一些实施例中,两个 $-\text{OR}^7$ 不同。

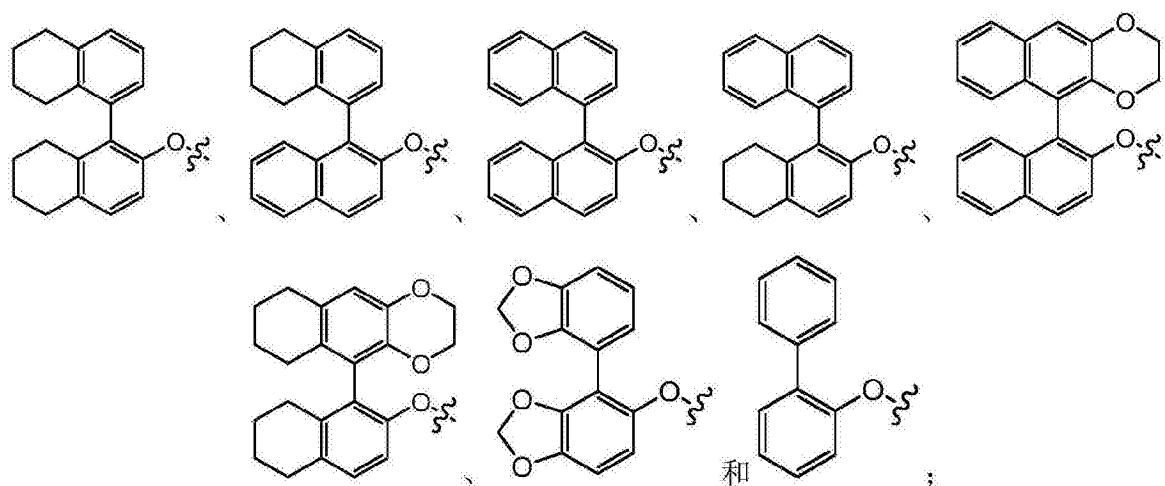
[0672] 在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地为任选地取代的苯基。在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地为经一个或一个以上卤素取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地为经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地为经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代的叔 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地为经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代的叔 C_{1-20} 烷基。在一些实施例中,至少一个 R^7 独立地选自叔丁基、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{Me})$ 和 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 。

[0673] 在一些实施例中,每一 R^7 独立地为任选地取代的苯基。在一些实施例中,每一 R^7 独立地为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,每一 R^7 独立地为经一个或一个以上卤素取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,每一 R^7 独立地为经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,每一 R^7 独立地为经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代的叔 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,每一 R^7 独立地为经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代的叔 C_{1-20} 烷基。在一些实施例中,每一 R^7 独立地选自叔丁基、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{Me})$ 和 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 。

[0674] 在一些实施例中, $-\text{OR}^7$ 为不对称配体。在一些实施例中, $-\text{OR}^7$ 为对称配体。在某些实施例中, $-\text{OR}^7$ 为经硅烷基保护的BINOL衍生物。

[0675] 在一些实施例中, $-\text{OR}^7$ 为选自以下基团的任选地取代的基团:

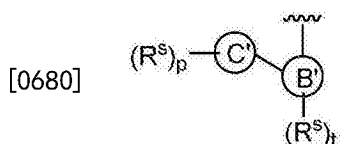
[0676]



[0677] 其中每一 --- 表示与金属M的连接点。

[0678] 在某些实施例中, R^7 为任选地取代的 $-\text{Ar}'$,其中 Ar' 如上所定义和本文所描述。

[0679] 如上文所定义和本文所描述, Ar' 具有下式:



[0681] 其中：

[0682] t为0-4；

[0683] p为0-6；

[0684] 每一环B'和环C''独立地为选自以下基团的任选地取代的基团：苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；并且

[0685] 每一R^s独立地为卤素、R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-OSi(R')₃、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂或-NR'OR'；

[0686] 其中每一R'独立地如上文所定义和本文所描述。

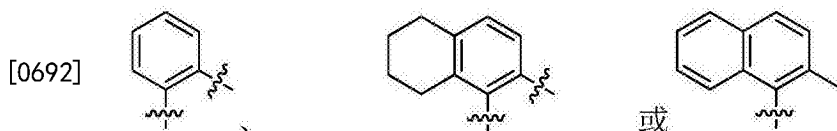
[0687] 在一些实施例中，t为0。在一些实施例中，t为1。在一些实施例中，t为2。在一些实施例中，t为3。在一些实施例中，t为4。

[0688] 在一些实施例中，p为0。在一些实施例中，p为1。在一些实施例中，p为2。在一些实施例中，p为3。在一些实施例中，p为4。在一些实施例中，p为5。在一些实施例中，p为6。

[0689] 在一些实施例中，t在价数允许的情况下为0-4。在一些实施例中，p在价数允许的情况下为0-6。

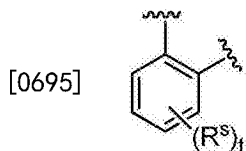
[0690] 在一些实施例中，环B'为任选地取代的苯基。

[0691] 在一些实施例中，环B'为选自以下基团的基团：



[0693] 其中每一独立地表示与环C'或氧的连接点；其中环B'任选地经0-4个R^s取代；并且其中环C'和R^s中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0694] 在一些实施例中，环B'具有下式：



[0696] 其中R^s和t中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0697] 在一些实施例中，环B'为任选地取代的3-7元饱和碳环。在一些实施例中，环B'为任选地取代的5-6元饱和碳环。在一些实施例中，环B'为任选地取代的3-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中，环B'为任选地取代的5-6元部分不饱和碳环。

[0698] 在一些实施例中，环B'为任选地取代的8-10元双环饱和碳环。在一些实施例中，环B'为任选地取代的8-10元双环部分不饱和碳环。在一些实施例中，环B'为任选地取代的10元双环芳基环。

[0699] 在一些实施例中,环B'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。

[0700] 在一些实施例中,环B'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。

[0701] 在一些实施例中,环B'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。

[0702] 在一些实施例中,环B'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元饱和杂环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和杂环。

[0703] 在一些实施例中,环B'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元部分不饱和杂环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和杂环。

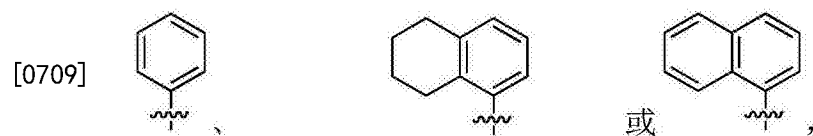
[0704] 在一些实施例中,环B'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和杂环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环饱和杂环。

[0705] 在一些实施例中,环B'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环部分不饱和杂环。在一些实施例中,环B'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环部分不饱和杂环。

[0706] 在一些实施例中,环B'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,环B'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8元双环杂芳基环。在一些实施例中,环B'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的9元双环杂芳基环。在一些实施例中,环B'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的10元双环杂芳基环。

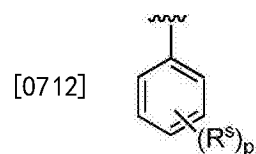
[0707] 在一些实施例中,环C'为任选地取代的苯基。

[0708] 在一些实施例中,环C'为选自以下基团的基团:



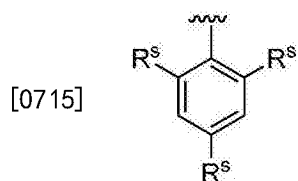
[0710] 其中每一 $\sim$ 表示与环B'的连接点;其中环C'任选地经0-6个 R^s 取代;并且其中环B'和 R^s 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0711] 在一些实施例中,环C''具有下式:



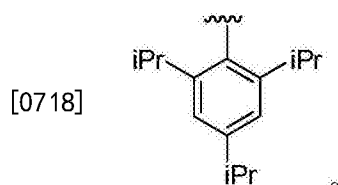
[0713] 其中 R^s 和p独立地如上文所定义和本文所描述。

[0714] 在某些实施例中,环C'具有下式:



[0716] 其中R^y如上所定义和本文所描述。

[0717] 在某些实施例中,环C'具有以下结构:



[0719] 在一些实施例中,环C'为任选地取代的3-7元饱和碳环。在一些实施例中,环C'为任选地取代的5-6元饱和碳环。在一些实施例中,环C'为任选地取代的3-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中,环C'为任选地取代的5-6元部分不饱和碳环。

[0720] 在一些实施例中,环C'为任选地取代的8-10元双环饱和碳环。在一些实施例中,环C'为任选地取代的8-10元双环部分不饱和碳环。在一些实施例中,环C'为任选地取代的10元双环芳基环。

[0721] 在一些实施例中,环C'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。

[0722] 在一些实施例中,环C'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5元单环杂芳基环。

[0723] 在一些实施例中,环C'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的6元单环杂芳基环。

[0724] 在一些实施例中,环C'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元饱和杂环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元饱和杂环。

[0725] 在一些实施例中,环C'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元部分不饱和杂环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元部分不饱和杂环。

[0726] 在一些实施例中,环C'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和杂环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环饱和杂环。

[0727] 在一些实施例中,环C'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环部分不饱和杂环。在一些实施例中,环C'为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环部分不饱和杂环。

[0728] 在一些实施例中,环C'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代

的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,环C'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8元双环杂芳基环。在一些实施例中,环C'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的9元双环杂芳基环。在一些实施例中,环C'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的10元双环杂芳基环。

[0729] 在一些实施例中,每一R^s独立地为卤素、R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-OSi(R')₃、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂或-NR'OR',其中每一R'独立地如上文所定义和本文所描述。

[0730] 在某些实施例中,至少一个R^s独立地为卤素。在某些实施例中,至少一个R^s独立地为-F。在某些实施例中,至少一个R^s独立地为-Cl。在某些实施例中,至少一个R^s独立地为-Br。在某些实施例中,至少一个R^s独立地为-I。

[0731] 在某些实施例中,至少一个R^s独立地选自R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-OSi(R')₃或-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂或-NR'OR',其中每一R'独立地如上文所定义和本文所描述。

[0732] 在某些实施例中,至少一个R^s为R',其中R'如上所定义和本文所描述。在一些实施例中,至少一个R^s为任选地取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中,至少一个R^s为任选地取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,至少一个R^s为任选地取代的C₁₋₆卤基烷基。在一些实施例中,至少一个R^s为任选地取代的C₁₋₆卤基烷基,其中一个取代基为-F。在一些实施例中,至少一个R^s为任选地取代的C₁₋₆卤基烷基,其中两个或两个以上取代基为-F。在某些实施例中,至少一个R^s选自甲基、乙基、丙基或丁基。在某些实施例中,至少一个R^s为异丙基。在某些实施例中,至少一个R^s为-CF₃。

[0733] 在一些实施例中,至少一个R^s为氢或选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0734] 在一些实施例中,至少一个R^s为-OSi(R')₃,其中每一R'独立地如上文所定义和本文所描述。

[0735] 在一些实施例中,至少一个R^s为-OR',其中每一R'独立地如上文所定义和本文所描述。

[0736] 在一些实施例中,至少一个R^s选自-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R',其中每一R'独立地如上文所定义和本文所描述。

[0737] 如上文和本文一般地定义,每一R'独立地为氢或选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中:

[0738] 同一氮原子上的两个R'基团任选地连同氮原子一起形成具有1-4个独立地选自

氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的3-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0739] 在一些实施例中,每一R'独立地为任选地取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中,每一R'独立地为任选地取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,每一R'独立地为任选地取代的C₁₋₆卤基烷基。在一些实施例中,每一R'独立地为任选地取代的C₁₋₆卤基烷基,其中一个取代基为-F。在一些实施例中,每一R'独立地为任选地取代的C₁₋₆卤基烷基,其中两个或两个以上取代基为-F。在某些实施例中,至少一个R'独立地选自甲基、乙基、丙基或丁基。在某些实施例中,至少一个R^s为异丙基。在某些实施例中,至少一个R'为-CF₃。

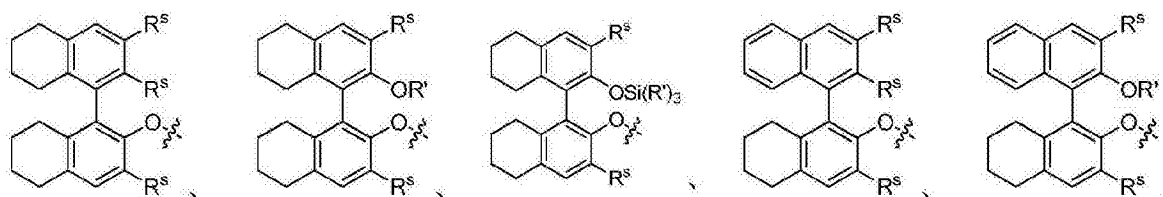
[0740] 在一些实施例中,至少一个R'为氢。在一些实施例中,至少一个R'独立地选自选自以下基团的任选地取代的基团:C₁₋₆脂肪族基、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

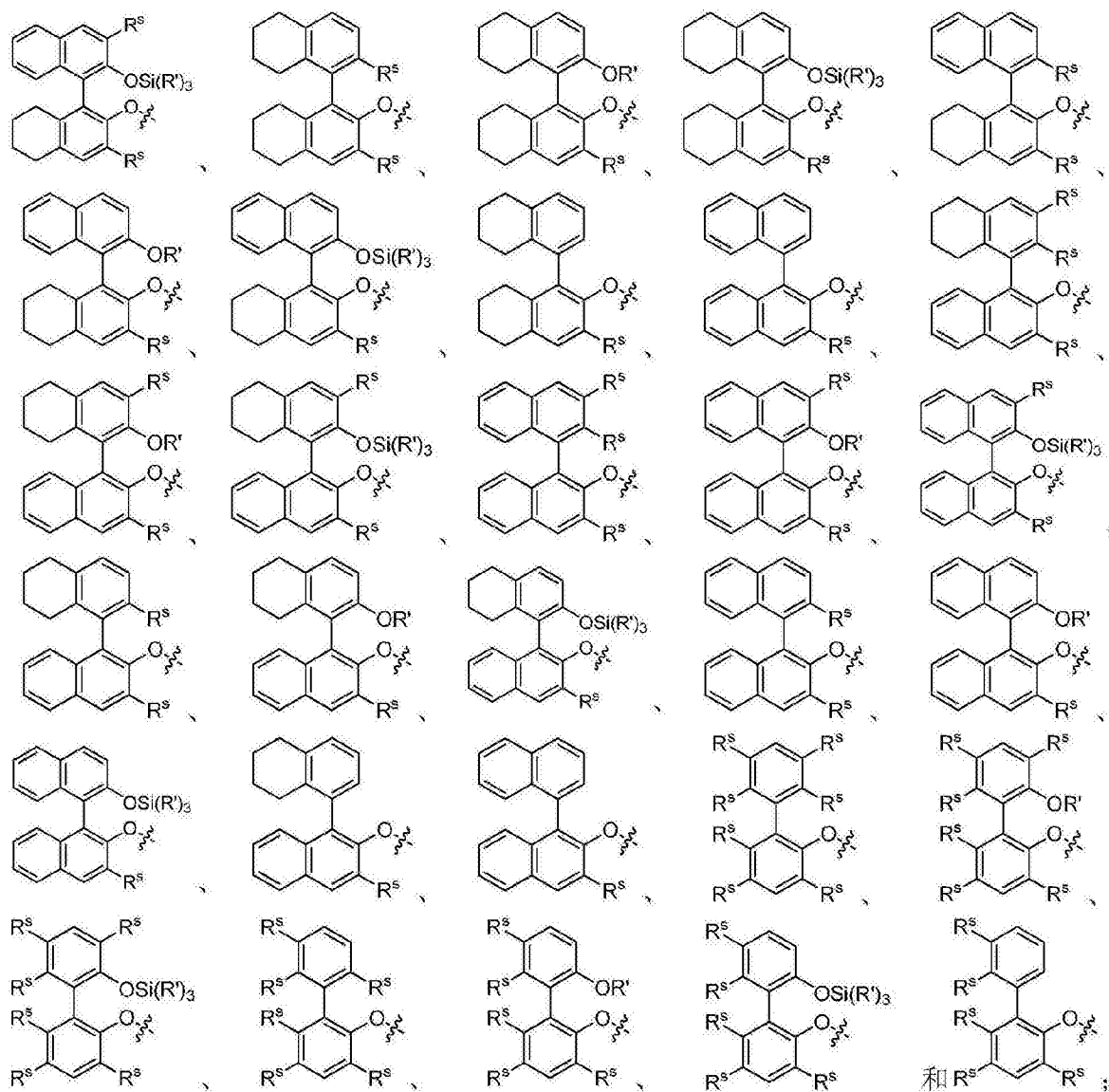
[0741] 在一些实施例中,至少一个R'为任选地取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中,至少一个R'为任选地取代的苯基。在一些实施例中,至少一个R'为任选地取代的3-7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,至少一个R'为任选地取代的8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施例中,至少一个R'为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,至少一个R'为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的4-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中,至少一个R'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中,至少一个R'为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地取代的8-10元双环杂芳基环。

[0742] 在一些实施例中,至少一个-OR⁷为不对称配体。在一些实施例中,至少一个-OR⁷为对称配体。在某些实施例中,至少一个-OR⁷为经硅烷基保护的BINOL衍生物。

[0743] 在一些实施例中,每一-OR⁷独立地为选自以下基团的任选地取代的基团:

[0744]

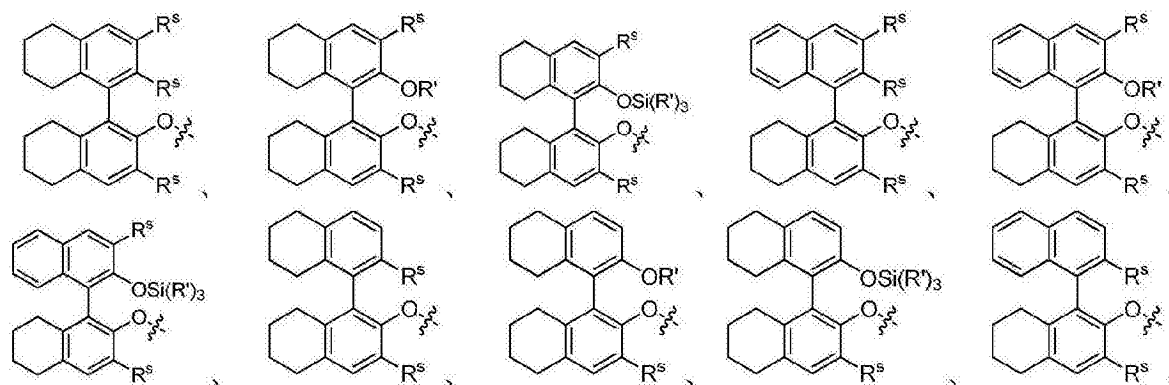


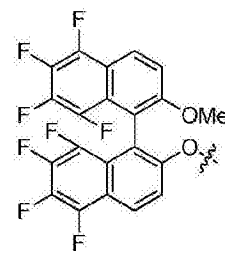
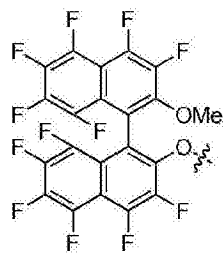
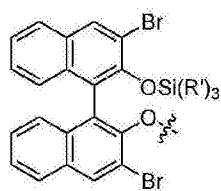
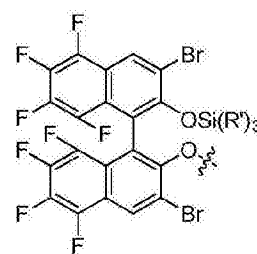
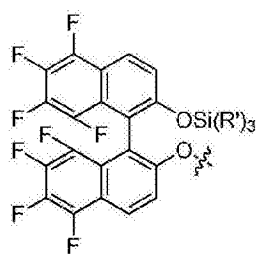
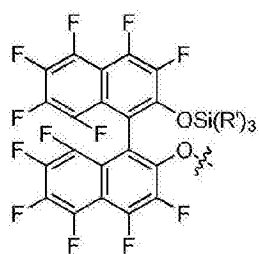
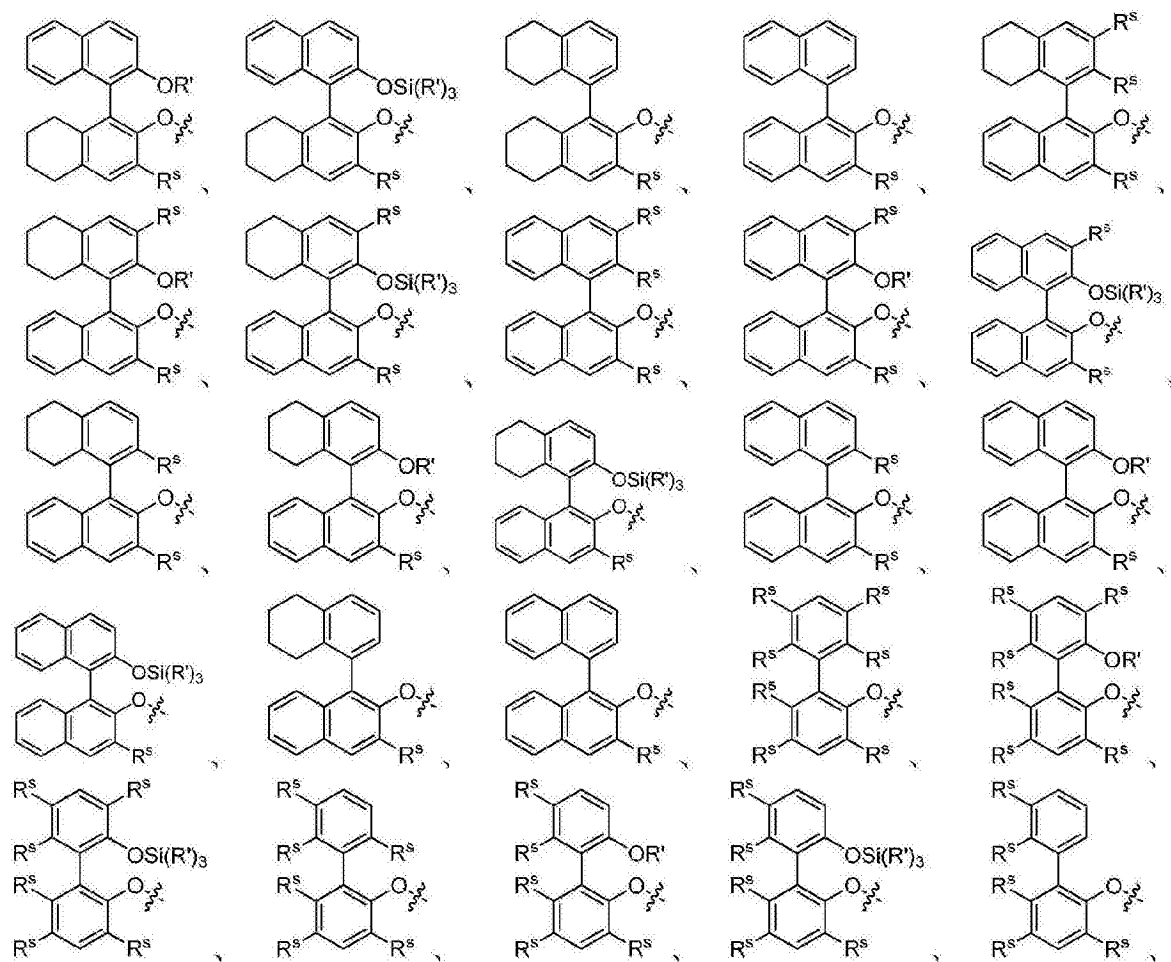


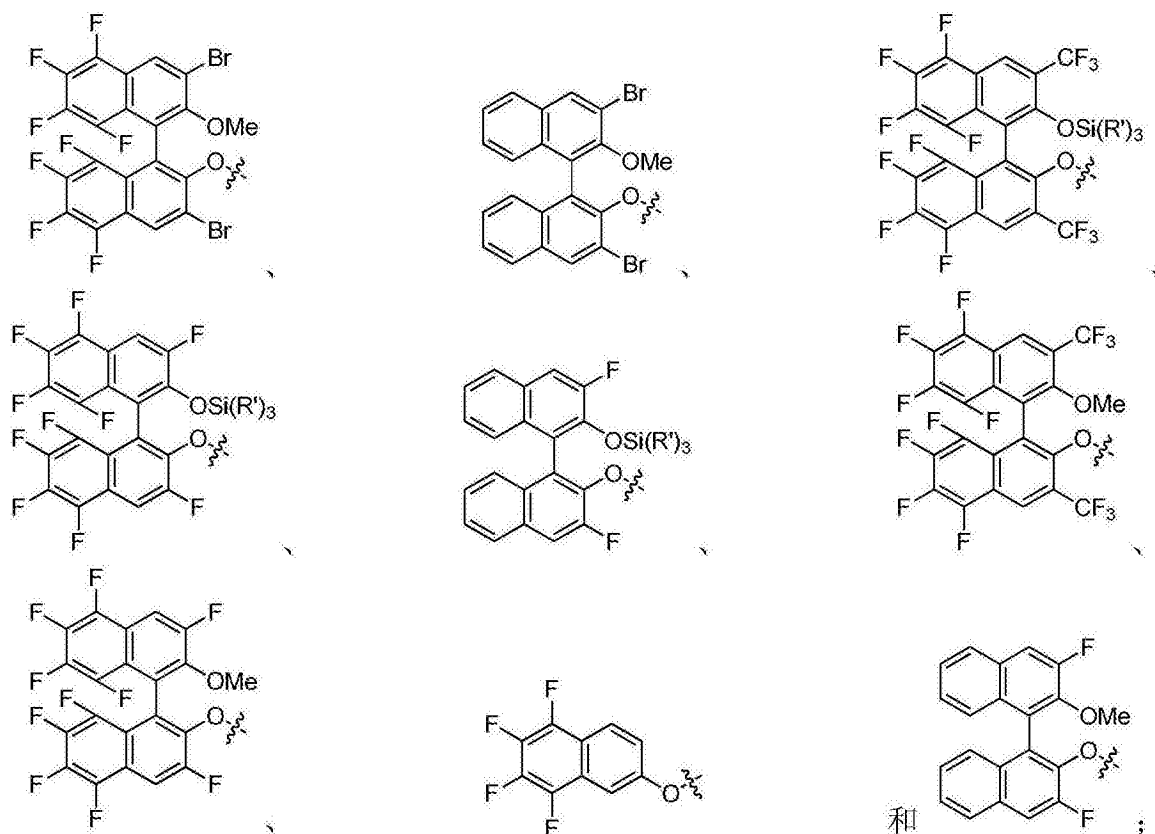
[0745] 其中每一 $\text{O}-$ 表示与金属M的连接点, 并且 R^S 和 R' 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0746] 在一些实施例中, 至少一个 $-OR^7$ 独立地为选自以下基团的任选地取代的基团:

[0747]







[0748] 其中：

[0749] 每一 S^{z} 表示与金属M的连接点；

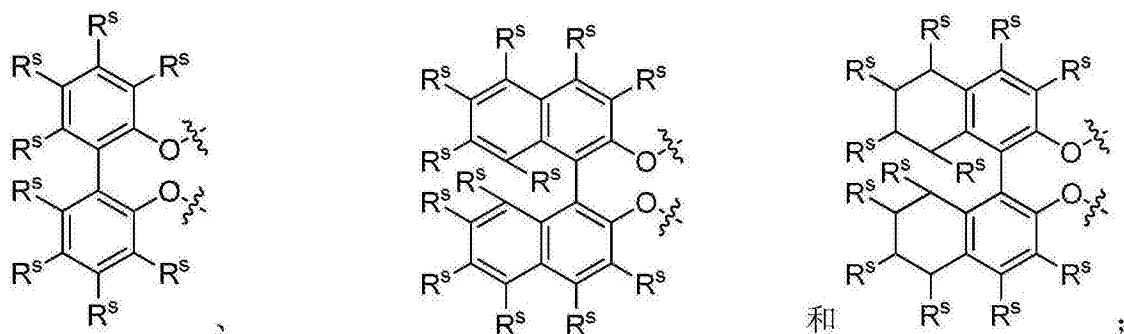
[0750] R^s和R'中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述；并且

[0751] 一个或一个以上R^s为-F。

[0752] 在一些实施例中，两个R⁷任选地连同其结合的氧原子一起形成双齿配体。在一些实施例中，两个R⁷连同其结合的氧原子一起形成双齿配体。

[0753] 在一些实施例中，两个R⁷连同其结合的氧原子一起形成具有以下结构中的一者的双齿配体：

[0754]



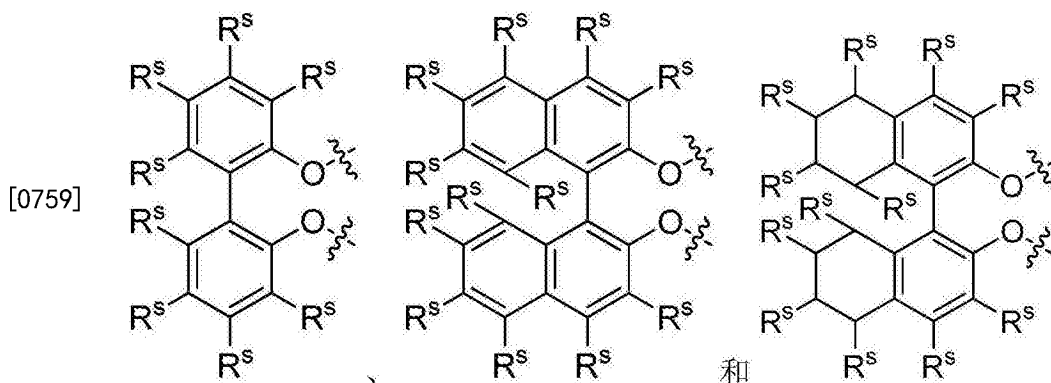
[0755] 其中：

[0756] 每一 S^{z} 表示与金属M的连接点；并且

[0757] 每一R^s独立地如上文所定义和本文所描述。

[0758] 在一些实施例中，两个R⁷连同其结合的氧原子一起形成具有以下结构中的一者的

双齿配体:



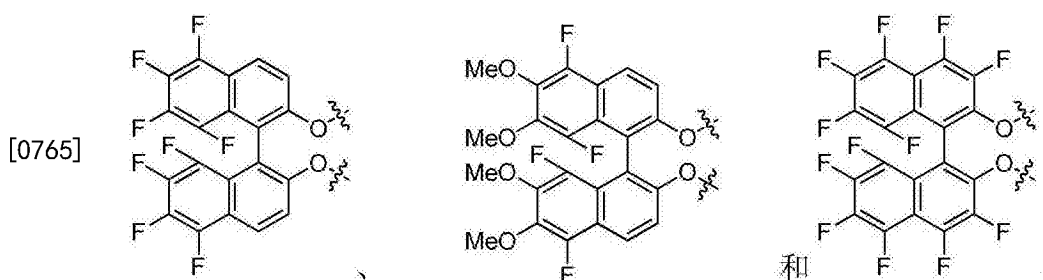
[0760] 其中:

[0761] 每一 $\text{---}\text{O}\text{---}$ 表示与金属M的连接点;

[0762] 每一 R^{S} 独立地如上文所定义和本文所描述;并且

[0763] 一个或一个以上 R^{S} 为 $-\text{F}$ 。

[0764] 在一些实施例中,两个 R^7 连同其结合的氧原子一起形成具有以下结构中之一的双齿配体:



[0766] 如上文和本文一般地定义, R^8 为 R^1 或任选地经一到五个 R^9 取代的苯基,其中 R^1 和 R^9 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0767] 在一些实施例中, R^8 为 R^1 ,其中 R^1 如上所定义和本文所描述。在一些实施例中, R^8 为任选地经一到五个 R^9 取代的苯基,其中每一 R^9 独立地如上文所定义和本文所描述。

[0768] 在一些实施例中, R^8 为金刚烷基。在一些实施例中, R^8 为叔丁基。

[0769] 如上文和本文一般地定义,每一 R^9 独立地为卤素或 R^1 ,其中 R^1 独立地如上文所定义和本文所描述。

[0770] 在一些实施例中,至少一个 R^9 为卤素。在一些实施例中,至少一个 R^9 为 $-\text{F}$ 。在一些实施例中,至少一个 R^9 为 $-\text{Cl}$ 。在一些实施例中,至少一个 R^9 为 $-\text{Br}$ 。在一些实施例中,至少一个 R^9 为 $-\text{I}$ 。

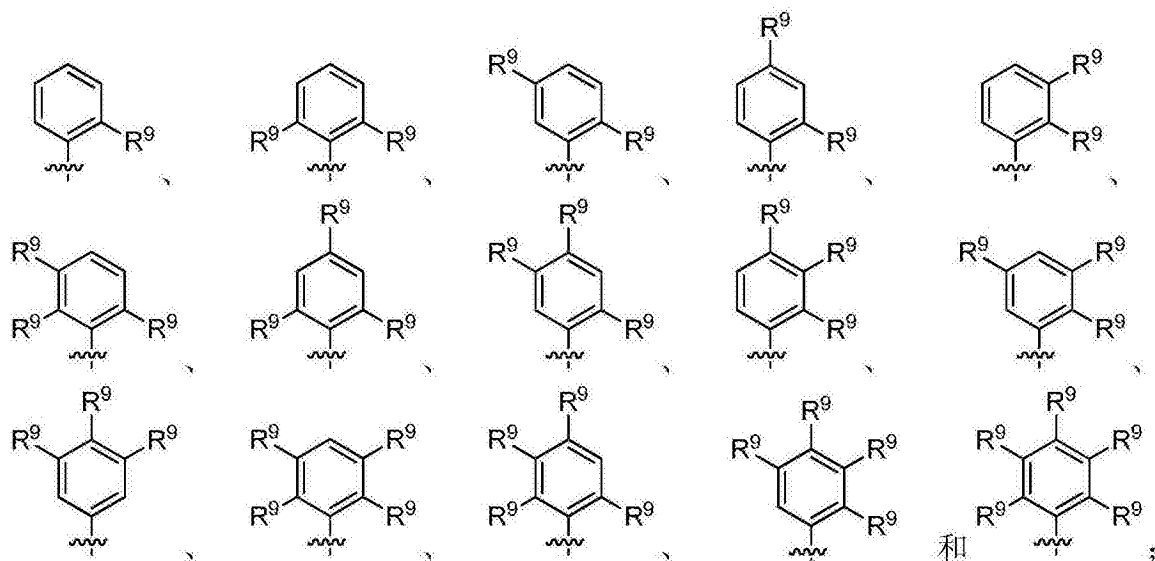
[0771] 在一些实施例中,至少一个 R^9 为 R^1 ,其中 R^1 为任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为任选地取代的 C_{1-20} 烷基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为任选地取代的直链 C_{1-20} 烷基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为任选地取代的仲 C_{1-20} 烷基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为任选地取代的 C_{1-20} 环烷基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为任选地取代的叔 C_{1-20} 烷基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为叔丁基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为金刚烷基。在一些实施例中,至少一个 R^9 为含有季碳的任选地取代的 C_{1-20} 脂肪族。

[0772] 在一些实施例中, R^9 为 R^1 ,其中 R^1 任选地经一个或一个以上 $-\text{F}$ 取代。在一些实施例

中, R^9 为 $-CF_3$ 。在一些实施例中, R^9 为 $-C_2F_5$ 。

[0773] 在一些实施例中, R^8 为选自以下基团的任选地取代的基团:

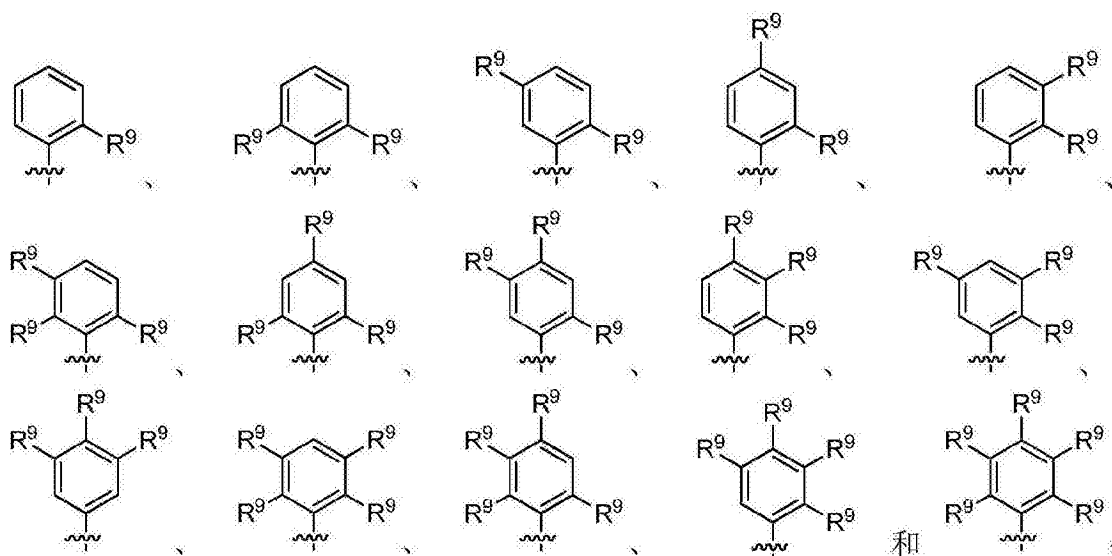
[0774]



[0775] 其中每一 --- 表示与氮原子的连接点并且每一 R^9 独立地如上文所定义和本文所描述。

[0776] 在一些实施例中, R^8 为选自以下基团的任选地取代的基团:

[0777]



[0778] 其中:

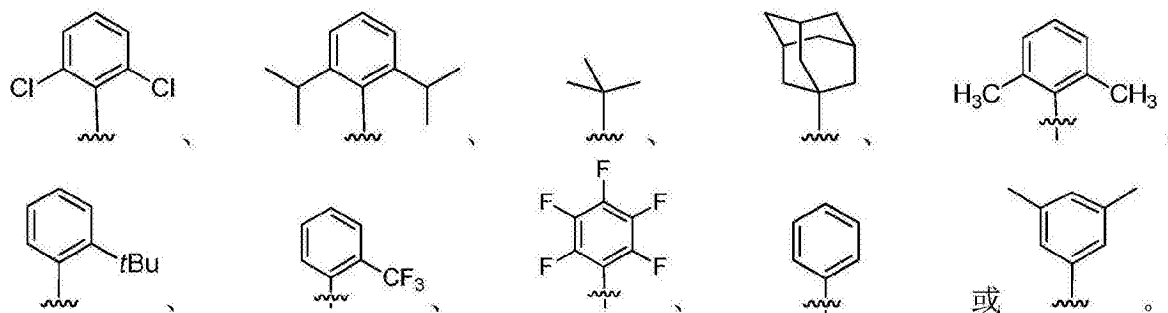
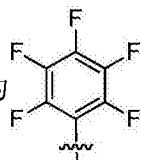
[0779] 每一 --- 表示与氮原子的连接点并且每一 R^9 独立地如上文所定义和本文所描述; 并且

[0780] 一个或一个以上 R^9 为 $-F$ 。

[0781] 在一些实施例中, 式 II-c 的 M 为钼。在一些实施例中, 式 II-c 的 M 为钨。

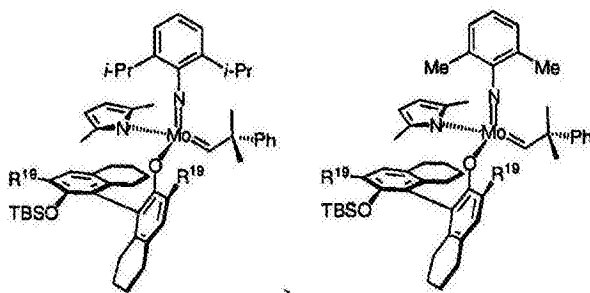
[0782] 在一些实施例中, R^8 为:

[0783]

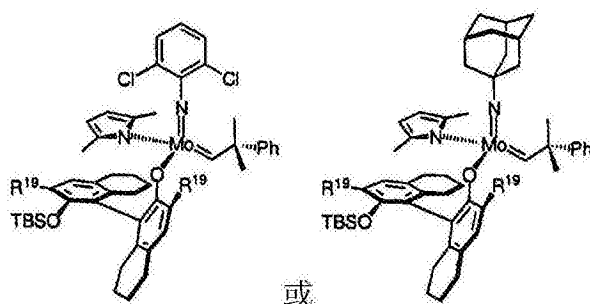
[0784] 在一些实施例中, R^8 为

[0785] 在一些实施例中, 式II-a、II-b或II-c的金属络合物的一种立体异构体用于制备式I或式I-a的化合物。在一些实施例中, 式II-a、II-b或II-c的金属络合物的两种或两种以上立体异构体用于制备式I或式I-a的化合物。在一些实施例中, 式II-a、II-b或II-c的金属络合物的一种对映异构体用于制备式I或式I-a的化合物。在一些实施例中, 式II-a、II-b或II-c的金属络合物的一种对映异构体用于制备式I或式I-a的化合物。在一些实施例中, 用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a、II-b或II-c的金属络合物为立体化学纯的。在一些实施例中, 用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a、II-b或II-c的金属络合物为立体异构体的混合物。在一些实施例中, 用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a、II-b或II-c的金属络合物为对映异构体的混合物。在一些实施例中, 用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a、II-b或II-c的金属络合物为非对映异构体的混合物。在一些实施例中, 用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a、II-b或II-c的金属络合物为外消旋的。

[0786] 在一些实施例中, 用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a的金属络合物如下所描绘:



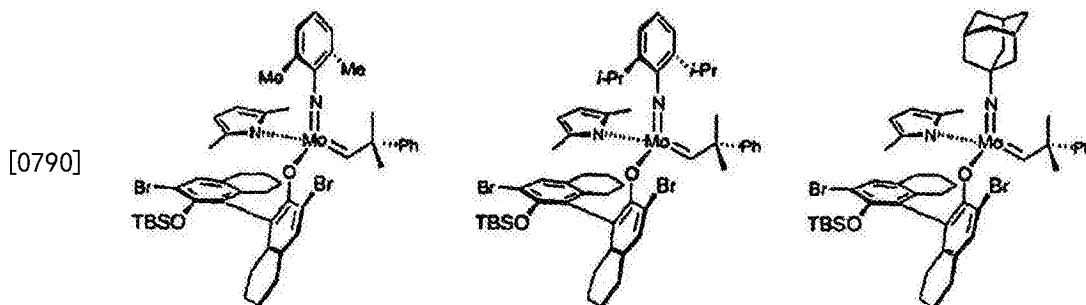
[0787]



[0788] 其中每一 R^{19} 独立地为 F、Cl、Br 或 I。在某些实施例中, R^{19} 为 Br。在一些实施例中, 金

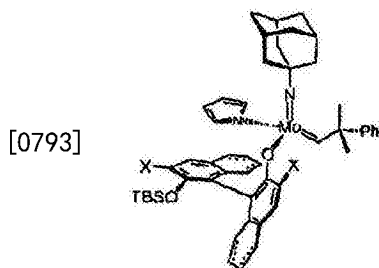
属络合物如上所描绘,其中Mo经W置换。

[0789] 在一些实施例中,用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a的金属络合物如下所描绘:



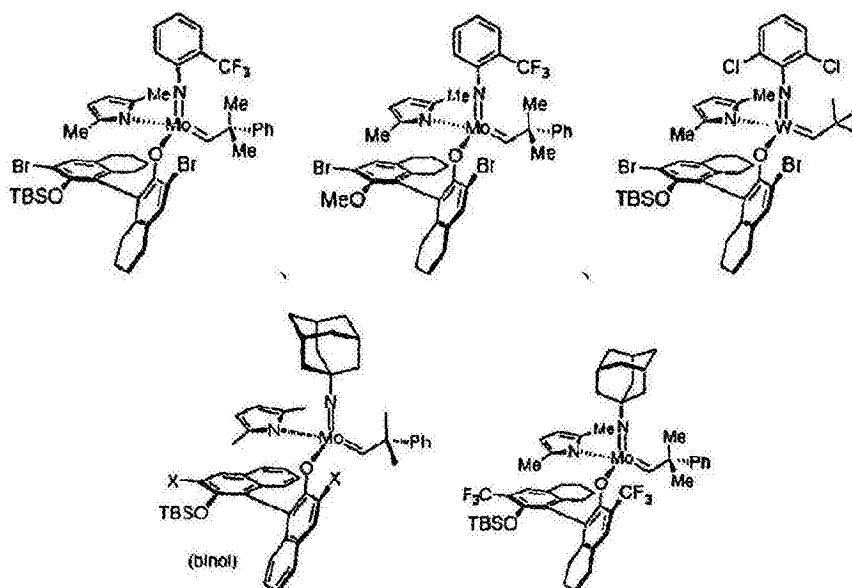
[0791] 在一些实施例中,金属络合物如上所描绘,其中Mo经W置换。

[0792] 在一些实施例中,用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a的金属络合物如下所描绘:

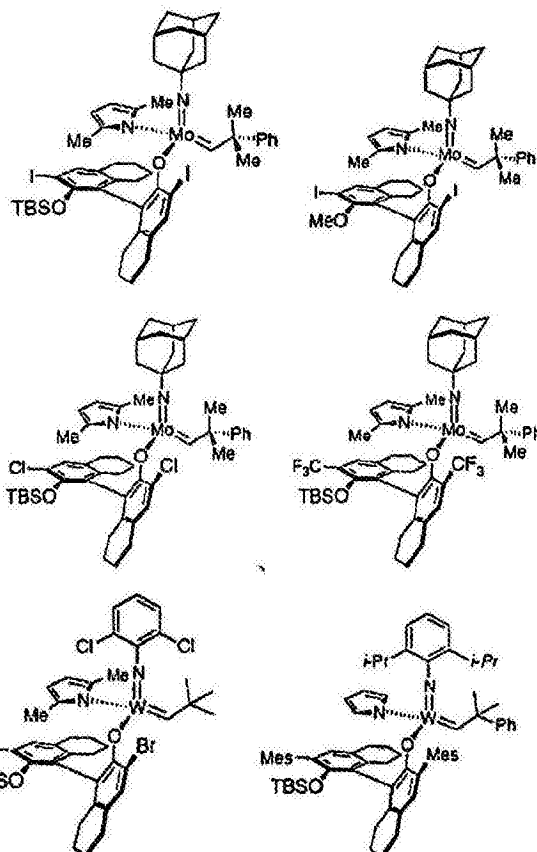


[0794] 其中每一X独立地为Br或I。在一些实施例中,金属络合物如上所描绘,其中Mo经W置换。

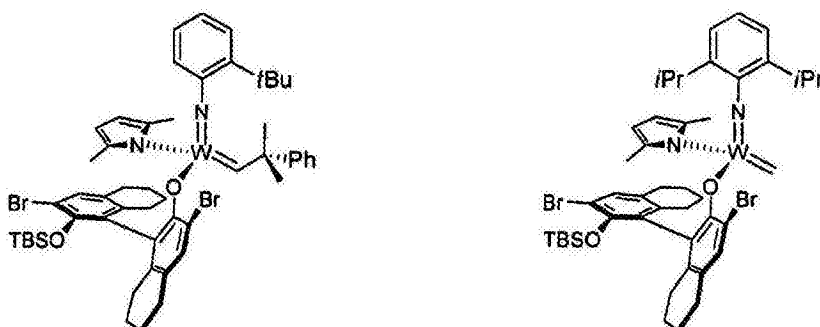
[0795] 在一些实施例中,用于制备式I或式I-a的化合物的式II-a的络合物如下所描绘:

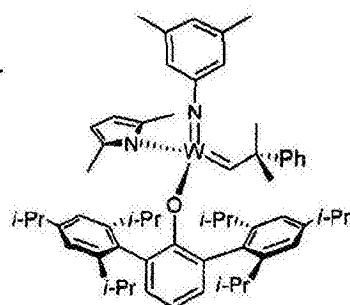
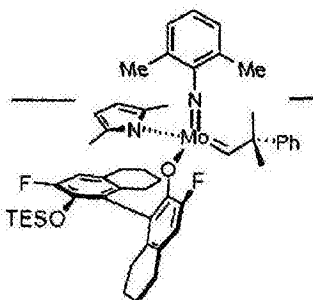
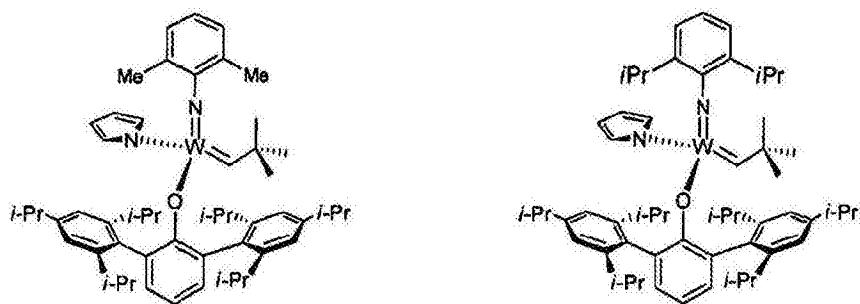


[0796]

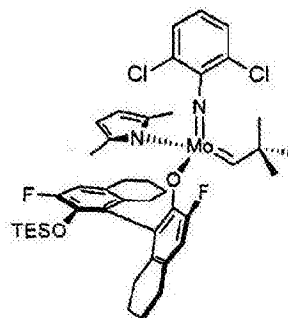
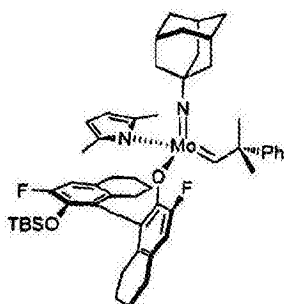
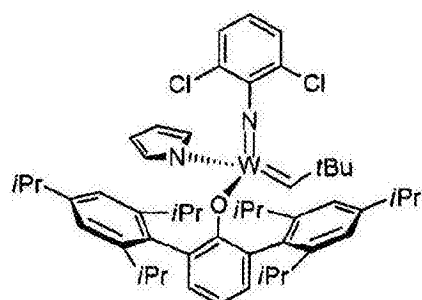
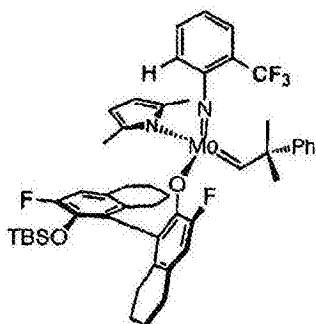
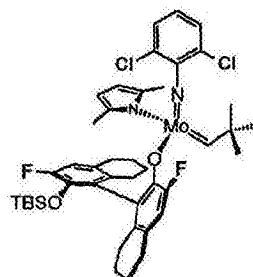
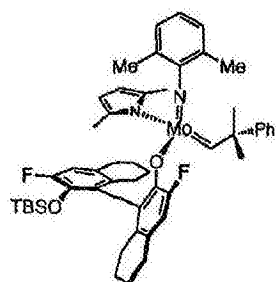


[0797]

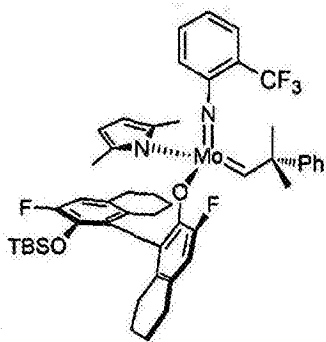




[0798]



[0799]



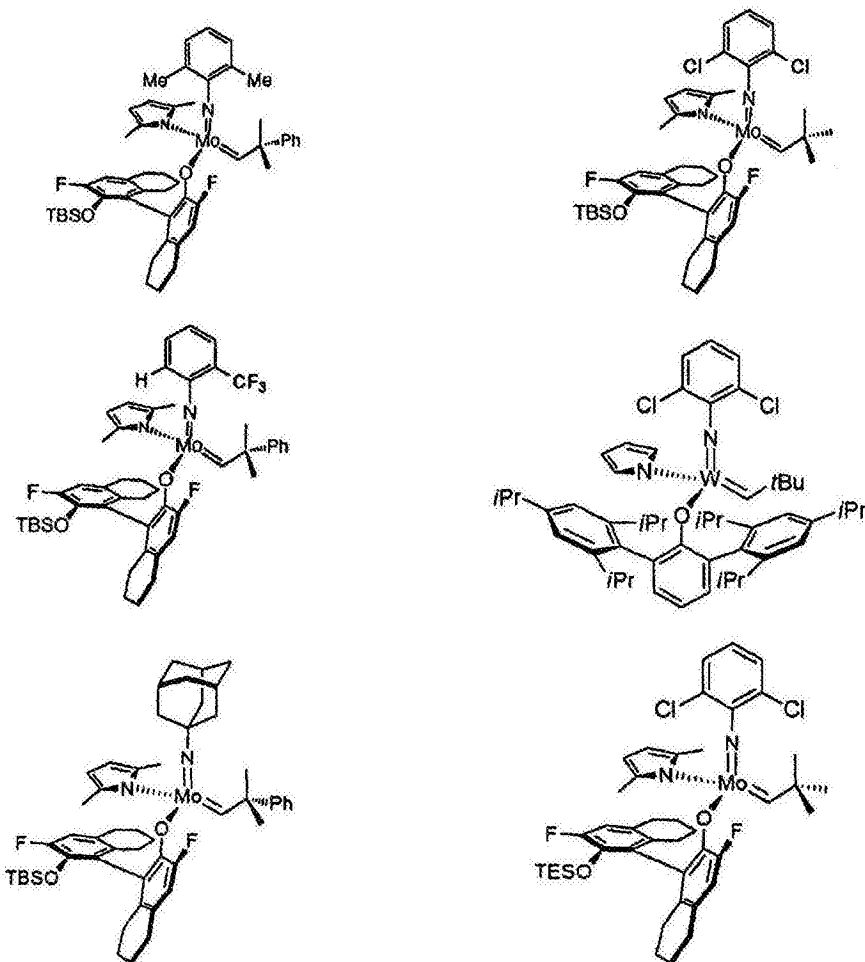
或

;

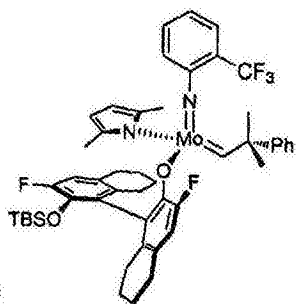
[0800] 其中Mes为2,4,6-三甲基苯基,并且其中每一X独立地为Br、I或CF₃。所属领域的技术人员将显而易见以上所描绘的硅烷基(例如TES和TBSO)可以经所属领域中已知充当氧保护基团的任何其它硅烷基置换。或者,所属领域的技术人员还将了解低级烷基可以置换以上所描绘的硅烷基以得到烷氧基取代基,例如-OMe(以上又描绘)。本发明还涵盖衍生自以上所描绘的硅烷基经任选地取代的脂肪族基置换的示例性其它所述烷氧基。

[0801] 在一些实施例中,式II-b的络合物如下所描绘:

[0802]



[0803]

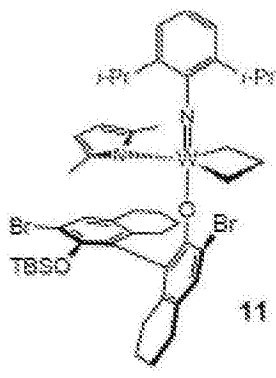


或

[0804]

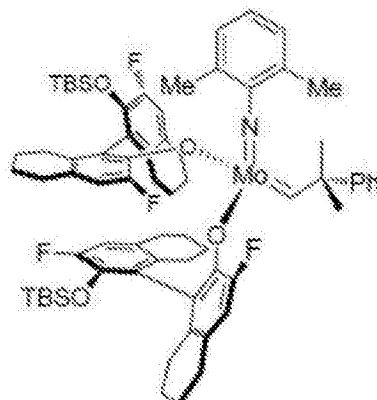
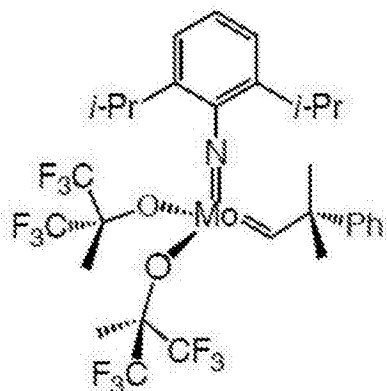
在一些实施例中,用于制备式I或式I-a的化合物的式II-b的络合物如下所描绘:

[0805]

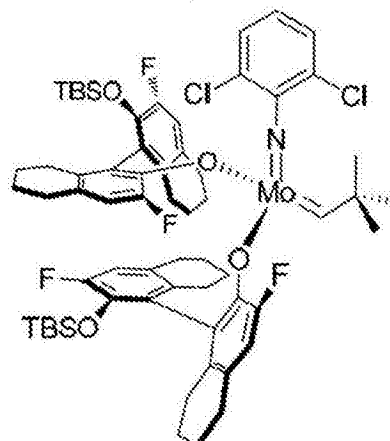
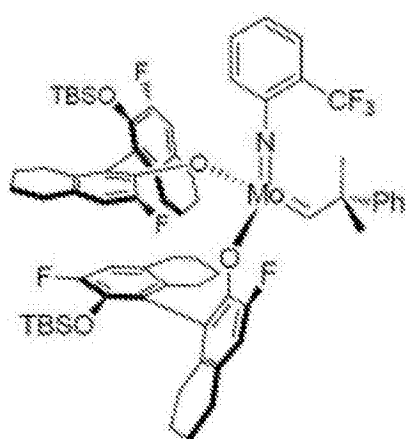


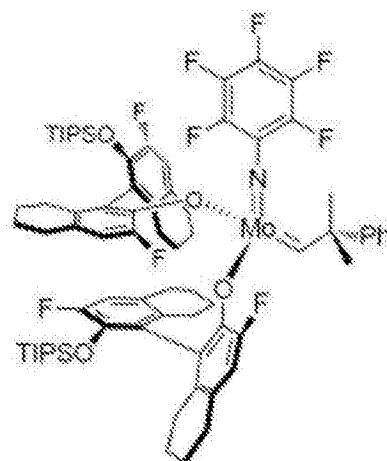
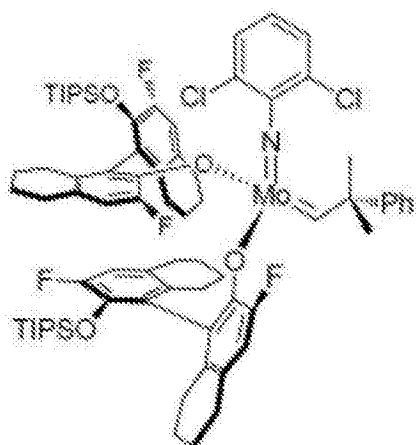
[0806]

在一些实施例中,用于制备式I或式I-a的化合物的式II-c的络合物如下所描绘:

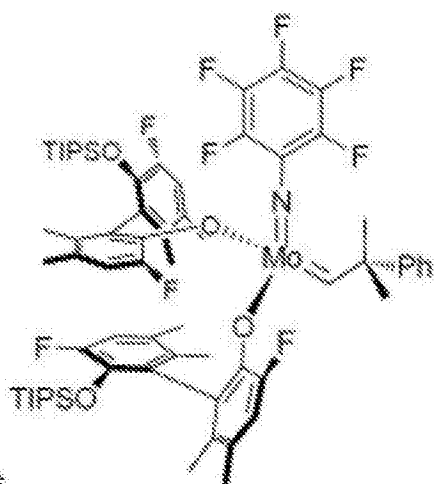


[0807]





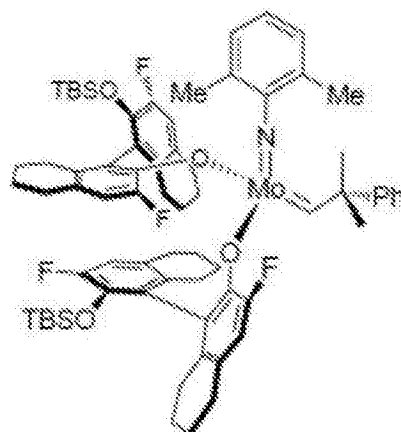
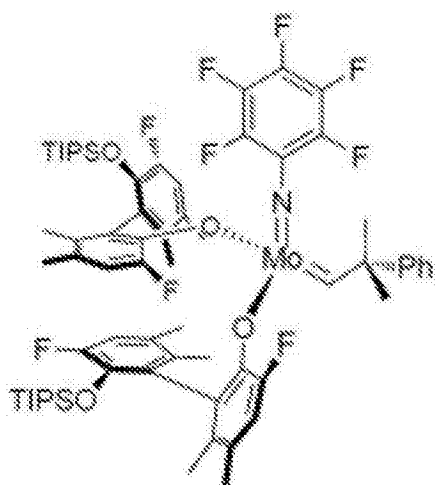
[0808]

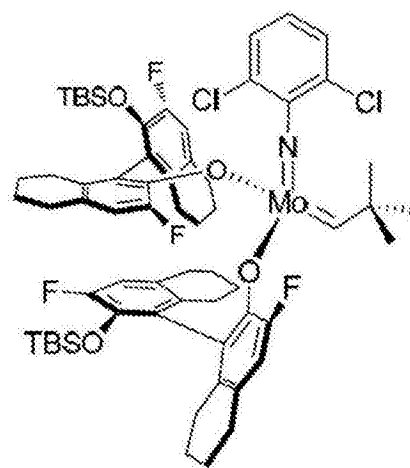
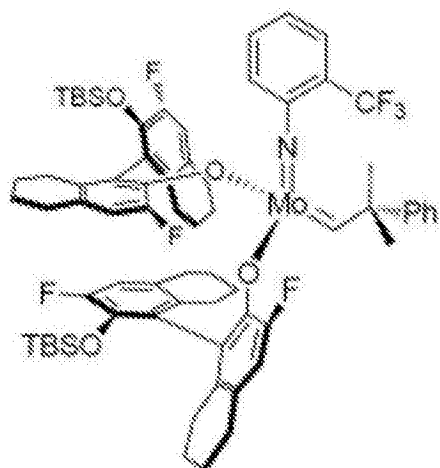


或

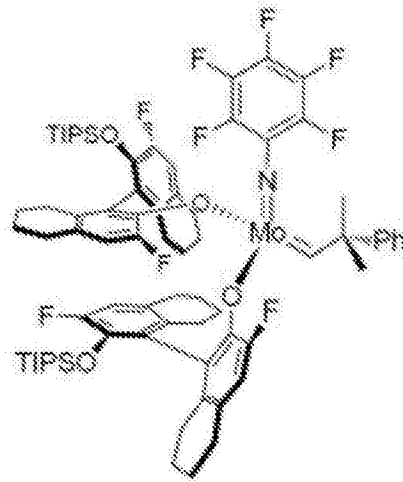
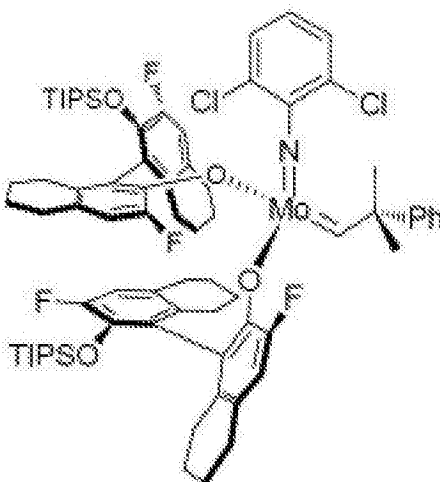
[0809] 在一些实施例中,式II-c的络合物如下所描绘:

[0810]

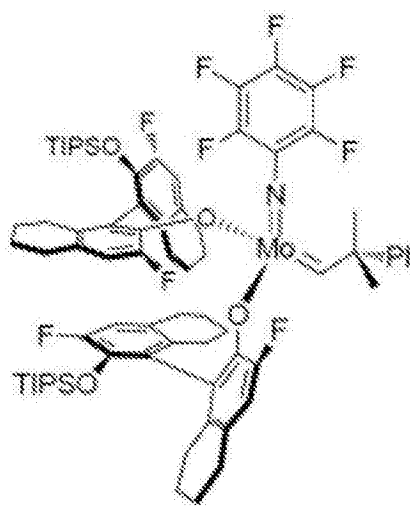
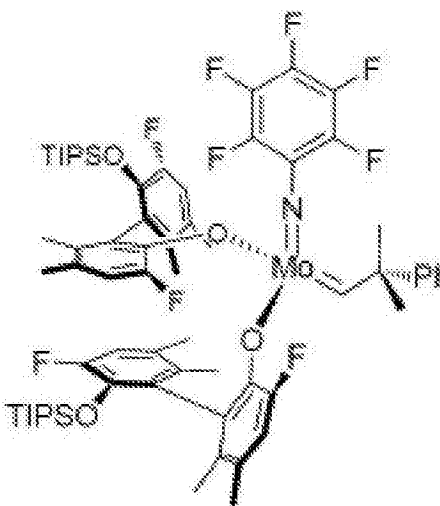




[0811]



[0812] 在一些实施例中,式II-c的络合物为:



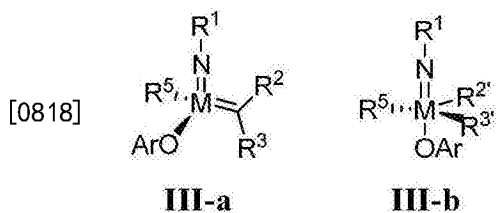
或

[0814] 用于制备式I化合物的示例性其它所述金属络合物如下所描绘。

[0815] 本发明的新颖金属络合物

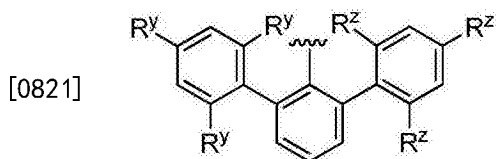
[0816] 在一些实施例中,本发明提供用于合成大环 α -烯烃的新颖金属络合物。

[0817] 在一些实施例中,所提供的金属络合物具有式III-a或III-b中的任一者:



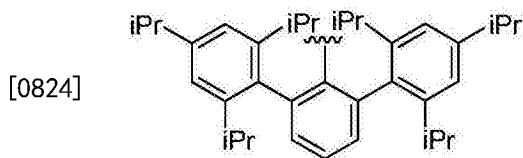
[0819] 其中M、R¹、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、-Ar和R⁵中的每一个如关于式II-a和II-b在上文所定义和本文中的实施例中所描述。所属领域的技术人员将认识到上文描绘的式III-a的金属络合物为式II-a的子集。同样，上文描绘的式III-b的金属络合物为式II-b的子集。因此，本发明涵盖包含上文和本文中所述的各种实施例中的任一者的式III-a或式III-b中的任一者的金属络合物，这些实施例组合起来构成新颖金属络合物。

[0820] 在一些实施例中，本发明提供式III-a或III-b中的任一者的金属络合物，其中-Ar具有上文和本文中所述的实施例中的任一者。在某些实施例中，-Ar如下所描绘：

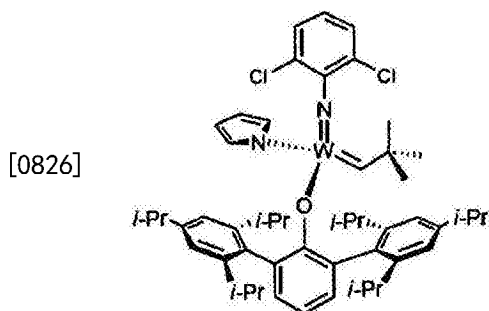


[0822] 其中R^Y和R^Z中的每一个如上所定义和本文所描述。在某些实施例中，其中-Ar如上所描绘，每一R^Y和每一R^Z独立地选自任选地取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在某些实施例中，其中-Ar如上所描绘，每一R^Y和每一R^Z独立地选自任选地取代的C₁₋₁₀脂肪族基。在某些实施例中，其中-Ar如上所描绘，每一R^Y和每一R^Z独立地选自任选地取代的烷基。示例性R^Y和R^Z基团包括甲基、乙基、丙基和丁基。

[0823] 在某些实施例中，所提供的金属络合物具有式III-a或III-b，其中-Ar具有以下结构：

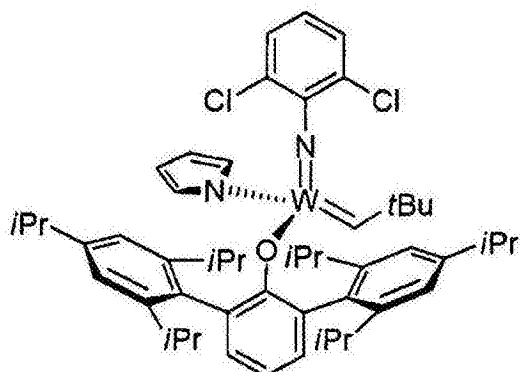
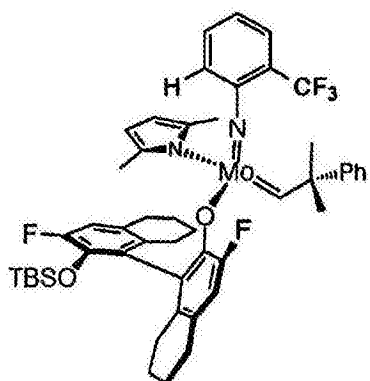
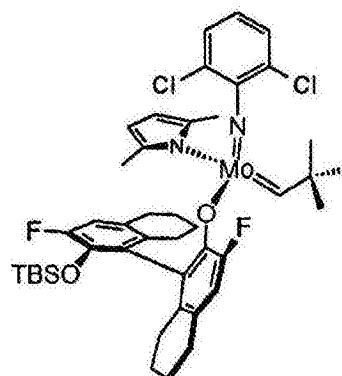
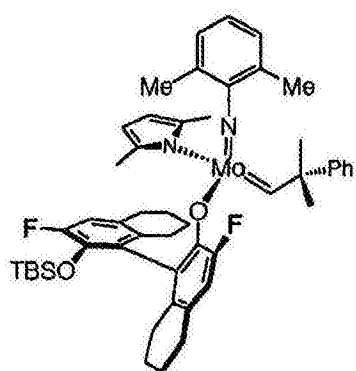


[0825] 在某些实施例中，所提供的式III-a的金属络合物的具有以下结构：

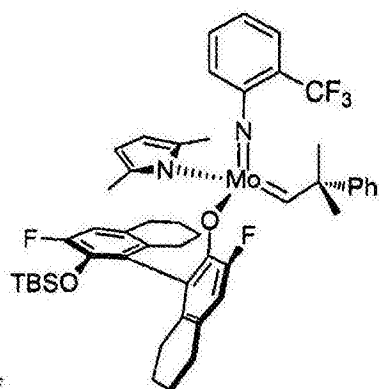
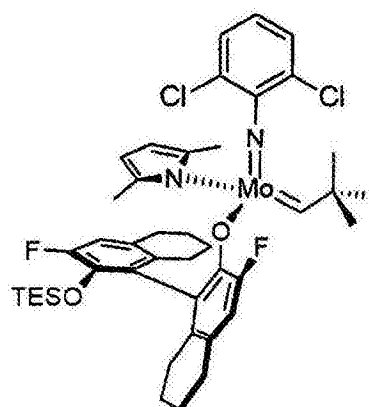
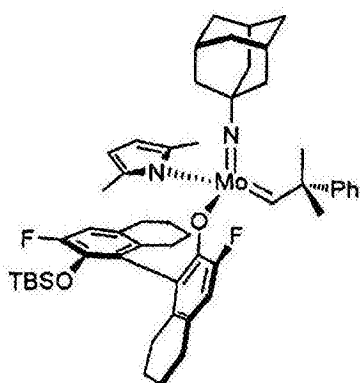


[0827] 在一些实施例中，金属络合物如上所描绘，其中W经Mo置换。

[0828] 在一些实施例中，式II-b的络合物如下所描绘：



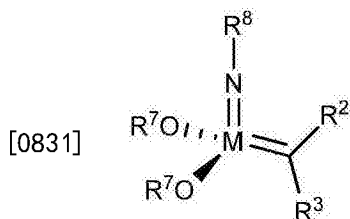
[0829]



或

;

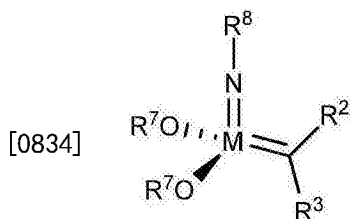
[0830] 在一些实施例中,所提供的金属络合物具有式II-c:



II-c

[0832] 其中M、R²、R³、R⁷和R⁸中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

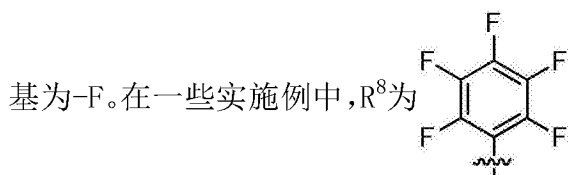
[0833] 在一些实施例中,所提供的金属络合物具有式II-c:



II-c

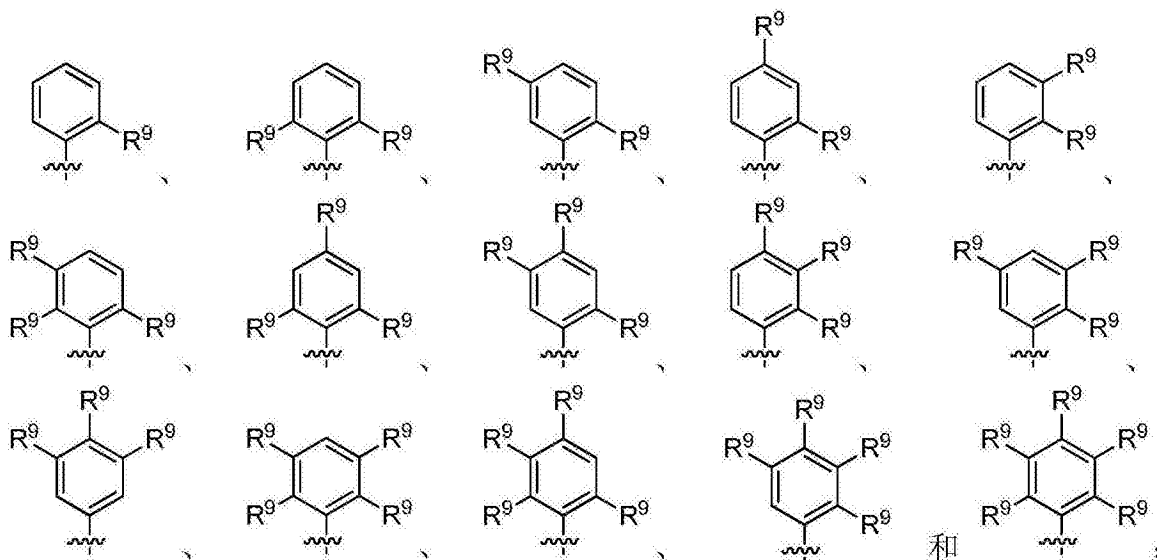
[0835] 其中M为钼;并且其中R²、R³、R⁷和R⁸中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述。

[0836] 在一些实施例中,式II-c中的R⁸为任选地取代的苯基,其中一个或一个以上取代



[0837] 在一些实施例中,式II-c中的R⁸为选自以下基团的任选地取代的基团:

[0838]



[0839] 其中:

[0840] 每一 $\curvearrowright$ 表示与氮原子的连接点并且每一R⁹独立地如上文所定义和本文所描述;并且

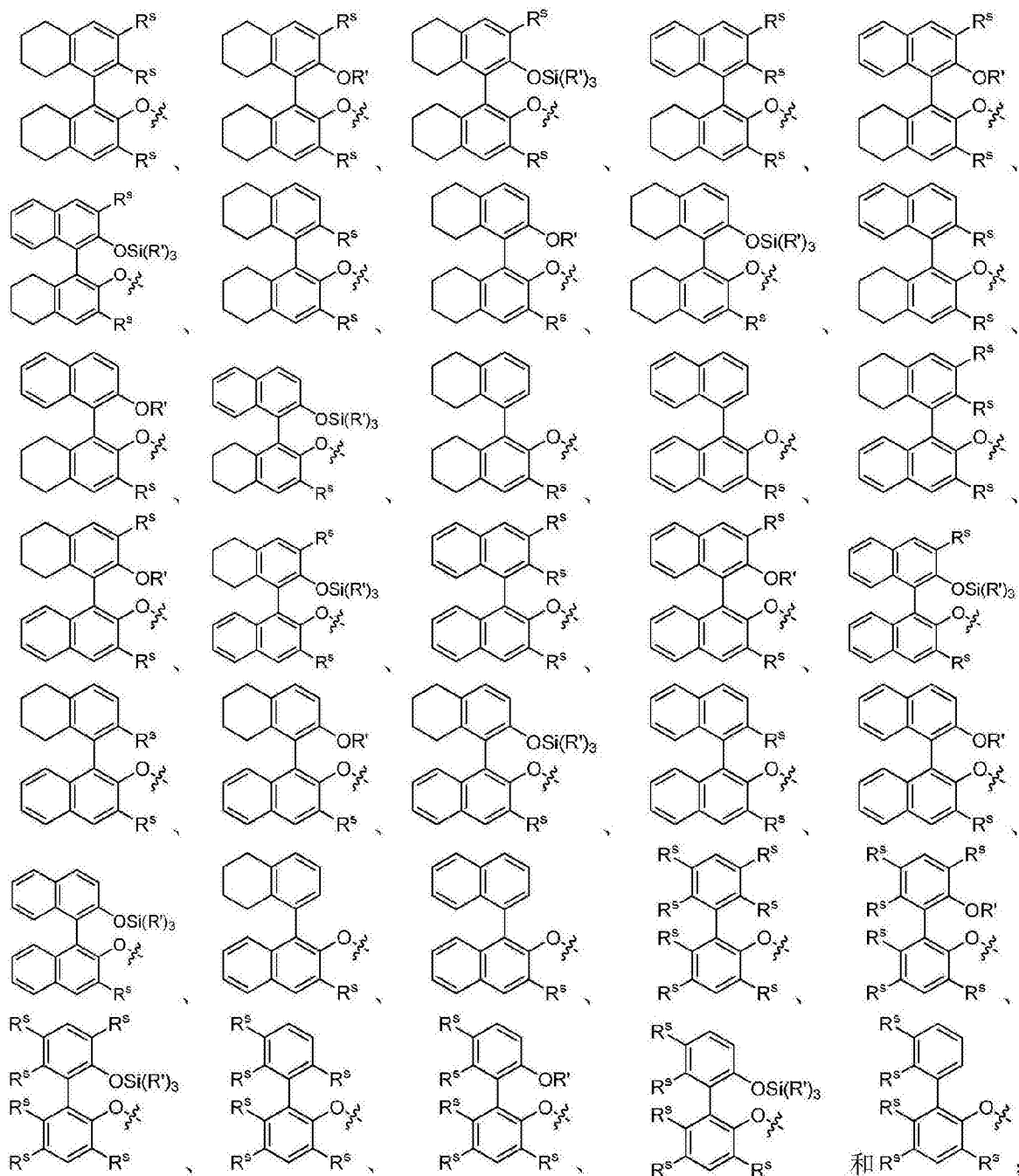
[0841] 一个或一个以上R⁹为-F。

[0842] 在一些实施例中,式II-c中的 R^2 为 $-C(CH_3)_3$ 并且式II-c中的 R^3 为氢。在一些实施例中,式II-c中的 R^2 为 $-C(CH_3)_2Ph$ 并且式II-c中的 R^3 为氢。

[0843] 在一些实施例中,式II-c中的每一 $-OR^7$ 独立地为选自以下基团的任选地取代的基团:

[0844] 其中:

[0845]



[0846] 每一 --- 表示与金属M的连接点;

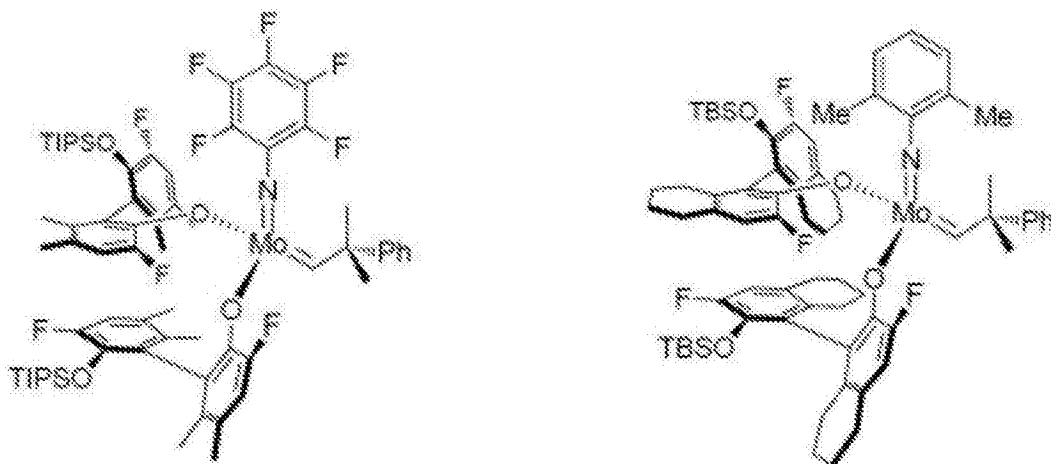
[0847] R^s 和 R' 中的每一个独立地如上文所定义和本文所描述;并且

[0848] 一个或一个以上 R^s 为-F。

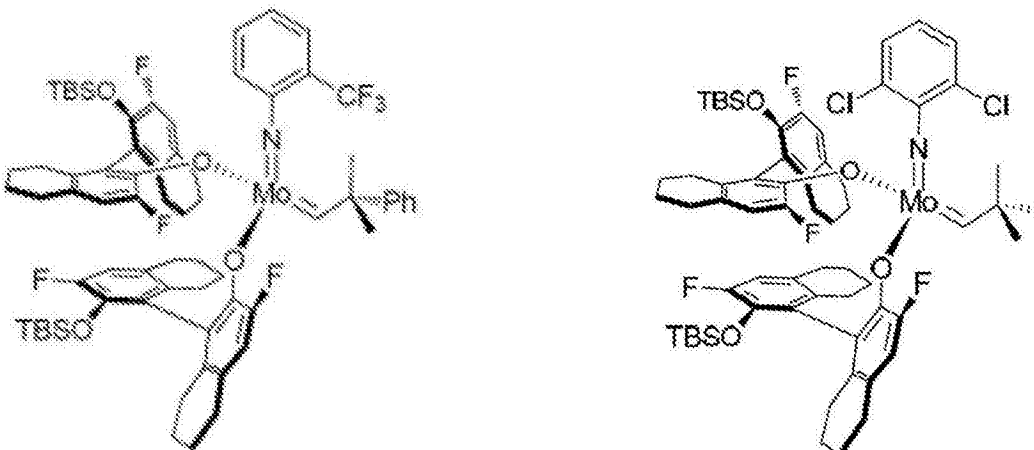
[0849] 在一些实施例中,每一 R^7 独立地为任选地取代的苯基。在一些实施例中,每一 R^7 独

立地为任选地取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在一些实施例中,每一R⁷独立地为经一个或一个以上卤素取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在一些实施例中,每一R⁷独立地为经一个或一个以上-F取代的C₁₋₂₀脂肪族基。在一些实施例中,每一R⁷独立地为经一个或一个以上-F取代的叔C₁₋₂₀脂肪族基。在一些实施例中,每一R⁷独立地为经一个或一个以上-F取代的叔C₁₋₂₀烷基。在一些实施例中,每一R⁷独立地选自叔丁基、-C(CF₃)₂(Me)和-C(CF₃)₃。

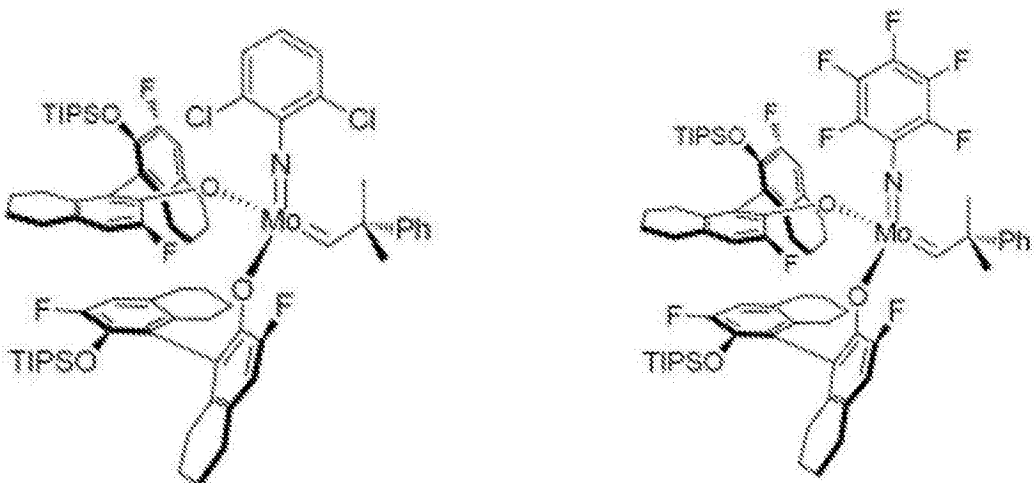
[0850] 在一些实施例中,式II-c的络合物如下所描绘:



[0851]

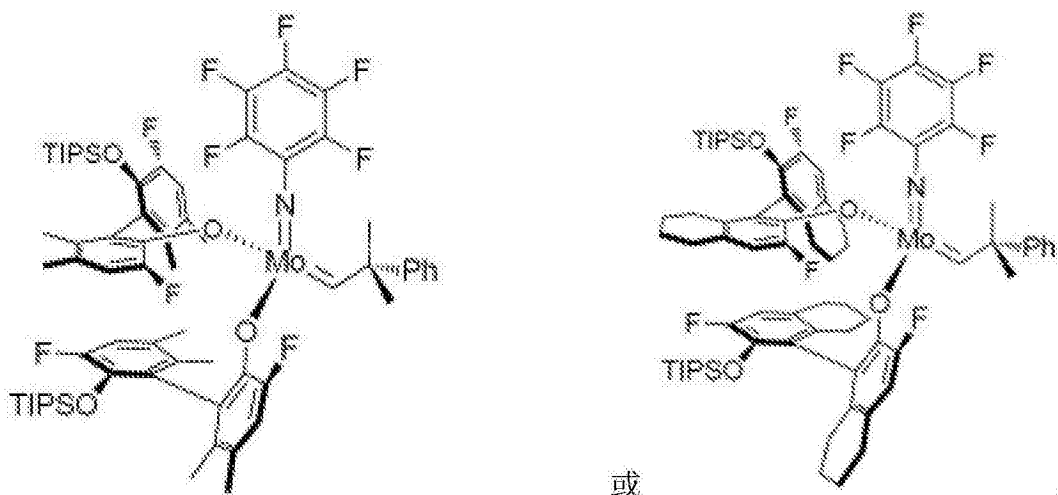


[0852]



[0853] 在一些实施例中,式II-c的络合物为:

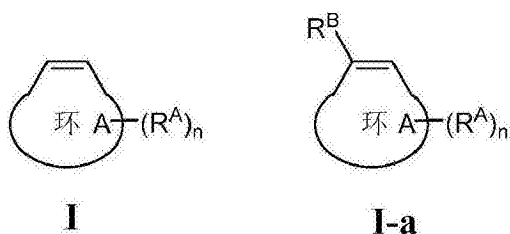
[0854]



[0855] 条件

[0856] 如上所述,本发明提供一种方法,其包含使适合二烯与式II-a、II-b或II-c的金属立体源催化剂在适合条件下反应以形成式I或式I-a化合物:

[0857]



[0858] 在一些实施例中,金属立体源催化剂为式II-a、II-b或II-c的金属络合物并且由合成可得或可购得的金属络合物与一种或一种以上适合的配体产生。在某些实施例中,式II-a、II-b或II-c的金属络合物的产生当场发生。在一些实施例中,式II-a、II-b或II-c的金属络合物使用以下结构中的任一者的金属络合物制造:

[0859]



[0860] 在某些实施例中,式II-a、II-b或II-c的金属络合物的Mo金属中心经W金属中心置换。式II-a、II-b或II-c的金属络合物的制造方法在本文中的示例中进一步详细地描述。

[0861] 在一些实施例中,一种或一种以上适合的配体在适合条件下提供以便产生式II-a、II-b或II-c的金属络合物供用于所提供的方法中。在一些实施例中,配体以相对于金属络合物的约10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1的摩尔比率提供。在某些实施例中,配体以相对于金属络合物的约0.9:1、0.8:1、0.7:1、0.6:1、0.5:1、0.4:1、0.3:1、0.2:1或0.1:1的摩尔比率提供。在某些实施例中,配体以相对于金属络合物的约1:1的摩尔比率提供。所属领域的技术人员将了解配体与金属络合物的最佳摩尔比率将尤其取决于配体是单齿还是双齿。

[0862] 在一些实施例中,所提供的方法需要的催化剂的量使得负荷为相对于基质(即,适

合二烯)约0.01摩尔%到约20摩尔%的催化剂。在某些实施例中,催化剂以约0.1摩尔%到约10摩尔%之间的量使用。在某些实施例中,催化剂以约0.1摩尔%到约5摩尔%之间的量使用。在某些实施例中,催化剂以约0.1摩尔%到约3摩尔%之间的量使用。在某些实施例中,催化剂以约3摩尔%、4摩尔%、5摩尔%、6摩尔%、7摩尔%、8摩尔%、9摩尔%或10摩尔%的量使用。

[0863] 用于进行所提供的方法的适合条件一般采用一种或一种以上溶剂。在某些实施例中,使用一种或一种以上有机溶剂。所述有机溶剂的实例包括(但不限于)烃,例如苯、甲苯和戊烷;卤代烃,例如二氯甲烷;或极性非质子性溶剂,例如醚性溶剂,包括乙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;或其混合物。在某些实施例中,将一种或一种以上溶剂氙化。在一些实施例中,使用单种溶剂。在某些实施例中,溶剂为苯或甲苯。在某些实施例中,溶剂为二氯甲烷。

[0864] 在一些实施例中,使用两种或两种以上溶剂的混合物,并且在一些情况下,所述混合物可以优选于单种溶剂。溶剂混合物可以由等体积的每一溶剂构成或所含的一种溶剂可以超过另一种溶剂或其它溶剂。在溶剂混合物由两种溶剂构成的某些实施例中,溶剂可以按约20:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1的比率存在。所属领域的技术人员将了解,本文中涵盖其它溶剂混合物和/或比率,所述其它溶剂混合物和/或比率的选择将取决于存在于反应中的物质(例如底物、添加剂等)的溶解性,并且最佳化溶剂混合物和/或比率所需的实验在所属领域中将是常规并且不是过度的。

[0865] 本发明的方法典型地采用周围反应温度。在一些实施例中,适合的反应温度为约15℃、约20℃、约25℃或约30℃。在一些实施例中,适合的反应温度为约15℃到约25℃。在某些实施例中,适合的反应温度为约20℃、21℃、22℃、23℃、24℃或25℃。

[0866] 在一些实施例中,本发明的方法在周围压力下进行。在一些实施例中,本发明的方法在减压下进行。在一些实施例中,本发明的方法在小于约20托(torr)的压力下进行。在一些实施例中,本发明的方法在小于约15托的压力下进行。在一些实施例中,本发明的方法在小于约10托的压力下进行。在一些实施例中,本发明的方法在约9、8、7、6、5、4、3、2或1托的压力下进行。在某些实施例中,本发明的方法在约7托的压力下进行。在某些实施例中,本发明的方法在约1托的压力下进行。

[0867] 在一些实施例中,本发明的方法需要的溶剂的量使得反应物的浓度在约0.01M与约1M之间。在一些实施例中,反应物的浓度在约0.01M与约0.1M之间。在一些实施例中,反应物的浓度在约0.01M与约0.05M之间。在一些实施例中,反应物的浓度为约0.01M。在一些实施例中,反应物的浓度为约0.05M。在一些实施例中,反应物的浓度为约0.1M。

[0868] 在一些实施例中,本发明的方法需要约1分钟到约1天的反应时间。在一些实施例中,反应时间在约0.5小时到约20小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约0.5小时到约15小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约1.0小时到约12小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约1小时到约10小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约1小时到约8小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约1小时到约6小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约1小时到约4小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约1小时到约2小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约2小时到约8小时的范围内。在一些实施例中,反应时间在约2小时到约4小时的范围内。在某些实施例中,反应时间为约1小时。在某些实施例中,反应时间为约2、3、

4、5、6、7、8、9、10、11或12小时。在一些实施例中，反应时间为约12小时。在某些实施例中，反应时间少于约1小时。在某些实施例中，反应时间为约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或55分钟。在一些实施例中，反应时间为约30分钟。在一些实施例中，反应时间为约1、1.5、2、2.5或3小时。

[0869] 在一些实施例中，本发明的方法产生如使用本文所述的方法（例如HPLC）所测定，双键的Z:E比率超过约1:1、超过约2:1、超过约3:1、超过约4:1、超过约5:1、超过约6:1、超过约7:1、超过约8:1、超过约9:1、超过约95:5、超过约96:4、超过约97:3、超过约98:2或在一些情况下，超过约99:1的产物。在一些情况下，复分解反应中产生的约100%双键可具有Z构型。Z或顺式选择性还可以表示为所形成产物的百分比。在一些情况下，产物可以超过约50%Z、超过约60%Z、超过约70%Z、超过约80%Z、超过约90%Z、超过约95%Z、超过约96%Z、超过约97%Z、超过约98%Z、超过约99%Z或在一些情况下，超过约99.5%Z。

[0870] 本发明的组合物

[0871] 在一些实施例中，本发明的方法（即闭环复分解反应）提供一种组合物，其包含Z构型富集的含烯烃的大环化合物。因此，本发明提供了包含Z构型富集的含烯烃的大环化合物的组合物。如本文所用，短语“Z构型富集”是指其中复分解反应中产生的至少约50%双键具有Z构型的组合物。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少55%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少60%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少65%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少70%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少75%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少80%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少85%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少90%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%双键具有Z构型。在一些实施例中，所提供的Z构型富集的组合物特征在于复分解反应中产生的至少99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%双键具有Z构型。

[0872] 示例

[0873] 总则：除非另作说明，否则所有反应均在烘箱（135℃）或直火干燥的玻璃器皿中在标准干燥箱或真空管道技术下在无水N₂氛围下用蒸馏和脱气溶剂进行。所有基质在用于与基于Mo和W的络合物反应前都通过与C₆H₆共沸蒸馏来干燥。根据先前报导的程序合成基质3（菲斯特内；朗格曼，合成1997, 792-803 (Furstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* 1997, 792-803)）、4（孟；伯堤纳多；巴洛格；苏；卡梅内茨卡；索伦森；丹尼谢夫斯基，美国化学会志1997, 119, 10073-10092 (Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10073-10092)）、13（菲斯特内；朗格曼，有机化学期刊1996, 61, 3942-3943 (Furstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3942-3943)）、15的前驱体（菲斯特内；朗格曼，合成1997, 792-803

(Furstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* 1997, 792–803)) 和18(雅库贝克; 科克菲尔德; 狄克逊, 美国化学会志2009, 131, 16632–16633 (Jakubec, P.; Cockfield, D.M.; Dixon, D.J.J. *Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 16632–16633))。红外 (IR) 光谱在布鲁克FTIRa (ATR模式) 分光计上记录, $\nu_{\max}$ 以 cm^{-1} 为单位。谱带特征为宽 (br)、强 (s)、中等 (m) 或弱 (w)。 ^1H NMR 光谱在瓦里安优伊诺华 (Varian Unity INOVA) 400 (400MHz) 分光计上记录。化学位移是根据四甲基硅烷以 ppm 报导, 以由不完全的氘并入产生的溶剂共振为内标 (CDCl_3 : δ 7.26 ppm, C_6D_6 : δ 7.16 ppm, CD_3OD : δ 3.31 ppm)。数据报导如下: 化学位移、整合、峰裂数 (s = 单峰, d = 双峰, q = 四重峰, br = 宽峰, m = 多重峰) 和耦合常数 (Hz)。 ^{13}C NMR 光谱在瓦里安优伊诺华 400 (100MHz) 分光计上记录, 质子完全去耦。化学位移根据四甲基硅烷以 ppm 报导, 以溶剂共振为内标 (CDCl_3 : δ 77.16 ppm, CD_3OD : δ 49.00 ppm)。高分辨率质谱分析在波士顿大学质谱分析实验室 (the Boston College Mass Spectrometry Facility) 在麦玛斯 (Micromass) LCT ESI-MS (正离子模式) 上进行。5、7、柚子内酯14、15、16和瓢虫素内酯的Z:E比率由 ^1H NMR测定; 17和黄葵内酯的Z:E比率 (菲斯特内; 古斯; 如姆伯; 塞德耳, 美国化学会志1999, 121, 11108–11113 (Furstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G.J. *Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11108–11113)) 由 ^{13}C NMR测定。大环烯烃的立体化学通过与所报导的数据 (柚子内酯 (菲斯特内; 古斯; 如姆伯; 塞德耳, 美国化学会志1999, 121, 11108–11113 (Furstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G.J. *Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11108–11113))、14 (菲斯特内; 朗格曼, 有机化学期刊1996, 61, 3942–3943 (Furstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3942–3943))、15 (菲斯特内; 朗格曼, 合成1997, 792–803 (Furstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* 1997, 792–803))、瓢虫素内酯 (菲斯特内; 朗格曼, 合成1997, 792–803 (Furstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* 1997, 792–803))) 比较来验证; 16的立体化学基于nOe研究确定; 7和17的立体化学验证基于主异构体的晶体结构确定。旋光度在鲁道夫研究分析阿多普IV旋光仪 (Rudolph Research Analytical Autopol IV Polarimeter) 上测量。

[0874] 真空泵: 爱德华RV8两级转动叶片泵 (Edwards RV8 two stage rotary vane pump) 在与反应容器的连接点产生1.0托的真空。KNF拉波珀特 (Laboport) N840.3 FTP隔膜真空泵在与反应容器的连接点产生7.0托的真空。

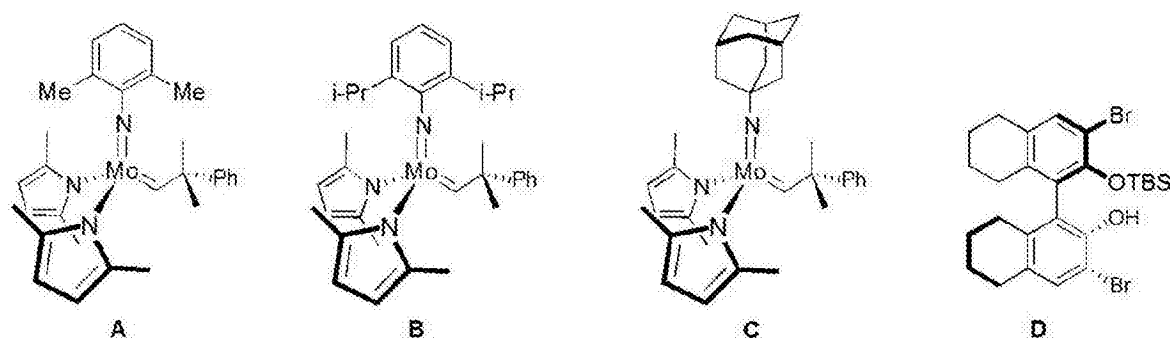
[0875] 溶剂: 溶剂用氩气净化并且在正压力的无水Ar下通过改良的创新技术纯化系统 (modified Innovative Technologies purification system) 纯化。甲苯 (飞世尔 (Fisher))、二氯甲烷 (飞世尔) 和苯 (奥德里奇 (Aldrich)) 依次通过活化铜和氧化铝柱; 苯 (奥德里奇) 和戊烷 (飞世尔; 使正戊烷在浓 H_2SO_4 上搅拌三天, 先后用水、饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥并且过滤, 接着用于溶剂纯化系统中) 依次通过活化Cu和氧化铝柱。四氢呋喃 (飞世尔) 通过在使用前从二苯甲酮羰基钠蒸馏来纯化。N,N-二甲基甲酰胺 (安可乐斯 (Acros); 经分子筛成特干的) 按原样使用。所有处理和纯化程序都是在空气氛围下用试剂级溶剂 (从多伊与英格尔思公司 (Doe & Ingalls) 购买) 进行。

[0876] 基于金属的络合物: 基于Mo的双 (烷醇盐) 络合物1根据先前报导的程序制备 (施罗克; 莫札克; 巴赞; 罗宾斯; 戴麦尔; 奥瑞格恩, 美国化学会志1990, 112, 3875–3886 (Schrock, R.R.; Murdzek, J.S.; bazan, G.C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M.J. *Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3875–3886))。Mo或W单吡咯化物-单芳基氧化物络合物8a、8b和9 (马尔科梅森; 米克; 萨特利; 施罗克; 荷维达, 自然2008, 456, 933–937 (Malcolmson,

S.J.; Meek, S.J.; Sattely, E.S.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H. *Nature* 2008, 456, 933-937)) 根据公开的程序当场从Mo双(吡咯化物)络合物A、B和C制备((a) 霍克; 施罗克; 荷维达, 美国化学会志2006, 128, 16373-16375 (Hock, A.S.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H.J. *Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16373-16375). (b) 辛格; 切凯利乌斯; 施罗克; 穆勒; 荷维达, 有机金属化合物2007, 26, 2528-2539 (Singh, R.; Czekelius, C.; Schrock, R.R.; Müller, P.M.; Hoveyda, A.H. *Organometallics* 2007, 26, 2528-2539)); 10和12 (江; 赵; 施罗克; 荷维达, 美国化学会志2009, 131, 16630-16631 (Jiang, A.J.; Zhao, Y.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H.J. *Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 16630-16631)) 根据先前公开的程序制备和纯化 (江; 辛普森; 穆勒; 施罗克, 美国化学会志2009, 131, 7770-7780 (Jiang, A.J.; Simpson, J.H.; Müller, P.; Schrock, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 7770-7780)). Mo单吡咯化物-单芳基氧化物金属环丁烷络合物11根据所报导的程序制备和纯化 (江; 辛普森; 穆勒; 施罗克, 美国化学会志2009, 131, 7770-7780 (Jiang, A.J.; Simpson, J.H.; Müller, P.; Schrock, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 7770-7780)). 基于Ru的碳烯络合物2a-d从马特瑞亚公司 (Materia, Inc.) 获得并且在使用前通过硅胶柱色谱法和再结晶 (二氯甲烷/戊烷) 来纯化。除非另作说明, 否则所有Mo和W络合物都在干燥箱中在N₂的惰性氛围下处理。

[0877] 式A-式D. Mo双吡咯化物络合物和手性对映异构性纯的醇

[0878]



[0879] 试剂:

[0880] 乙酸酐从奥德里奇购买并且按原样使用。

[0881] 偶氮二异丁腈 (AIBN) 从贾森化学品公司 (Janssen Chimica) 购买并且按原样使用。

[0882] d₆-苯从剑桥同位素实验室 (Cambridge Isotope Laboratories) 购买并且在使用前从Na蒸馏到活化4 Å分子筛中。

[0883] 6-溴-1-己烯从氟化工贸易有限公司 (Fluorochem) 购买并且按原样使用。

[0884] 三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯 (TBSOTf) 从TCI购买并且按原样使用。

[0885] 丁-3-烯-1-胺从阿法埃莎购买并且按原样使用。

[0886] 丁-3-烯-1-醇从奥德里奇购买并且按原样使用。

[0887] (+)-樟脑磺酸从奥德里奇购买并且按原样使用。

[0888] d-氯仿从剑桥同位素实验室购买并且通过碱性氧化铝, 然后在使用前存储于活化4 Å分子筛中。

[0889] 癸-9-烯-1-醇从奥德里奇购买并且按原样使用。

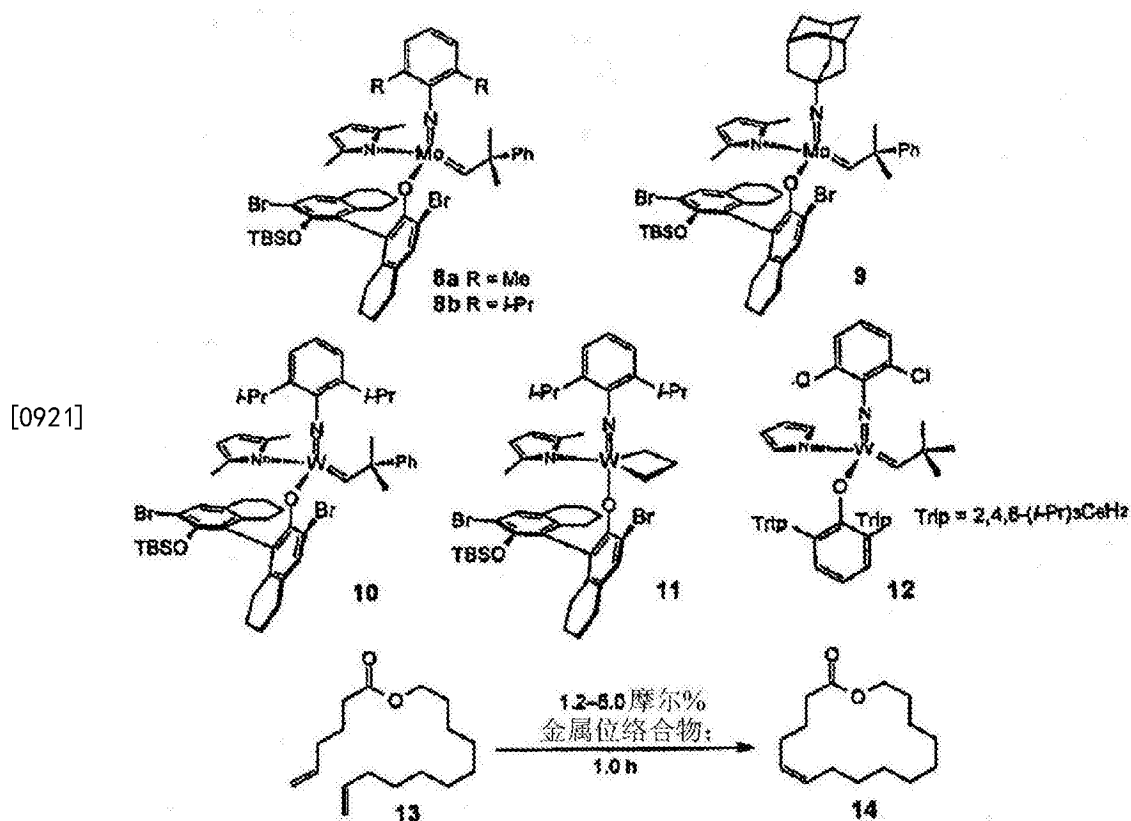
[0890] 癸-9-烯酸从奥德里奇购买并且按原样使用。

- [0891] 氢化二异丁基铝 (DIBAL-H) 从斯曲姆 (Strem) 购买并且按原样使用。
- [0892] 二甲亚砜 (DMSO) 从安可乐斯购买并且在使用前在CaH₂上蒸馏并经4 Å活化分子筛干燥。
- [0893] 二碳酸二叔丁酯从阿法埃莎购买并且按原样使用。
- [0894] 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶 (DMAP) 从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0895] N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 从安可乐斯购买并且在使用前经4 Å活化分子筛干燥。
- [0896] 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (EDC) 从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0897] 甲醛 (37% 水溶液) 从飞世尔科学公司 (Fisher Scientific) 购买并且按原样使用。
- [0898] 己-5-烯酸从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0899] 氟化氢-吡啶复合物从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0900] 1-羟基-苯并三唑 (HOBT) 从进阶科技公司 (Advance Tech.) 购买并且按原样使用。
- [0901] 2-二氧碘基苯甲酸 (IBX) 从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0902] 三乙基硼氢化锂 (1.0M的THF溶液) 从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0903] 2,6-二甲基吡啶从奥德里奇购买并且在使用前在CaH₂上蒸馏。
- [0904] 均三甲苯从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0905] 甲醇从奥德里奇购买并且在使用前经4 Å活化分子筛干燥。
- [0906] d₄-甲醇从剑桥同位素实验室购买并且按原样使用。
- [0907] 溴化甲基三苯基磷从阿法埃莎购买并且按原样使用。
- [0908] 辛-7-烯酸从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0909] 乙二酰氯从安可乐斯购买并且在使用前在CaH₂上蒸馏。
- [0910] 叔丁醇钾从阿法埃莎购买并且按原样使用。
- [0911] 氢化三丁基锡从阿法埃莎购买并且按原样使用。
- [0912] 三乙胺从奥德里奇购买并且在使用前在CaH₂上蒸馏。
- [0913] 三氟乙酸从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0914] 对甲苯磺酸 (PTSA) 从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0915] 十一-10-烯酸从奥德里奇购买并且按原样使用。
- [0916] 十一-10-烯-1-胺从GFS化学品公司 (GFS Chemical) 购买并且按原样使用。
- [0917] 用于合成稀少地取代的大环的Z-选择性RCM
- [0918] 通过检查不同的钼和钨亚烷基促进二烯13的RCM以得到十六元环羧酸酯14的能力 (表1) 开始; 涉及使用钨碳烯2a的先前的尝试引起具有77%E选择性的环形成 (4.0摩尔%, 22°C, 30小时) (徐等人, 不对称合成中Zr催化的碳镁化和Mo催化的大环闭环复分解的应用, Sch 38516 (福维新B) 的对映选择性全合成, 美国化学会志119, 10302-10316 (1997) (Xu, Z. et al. Applications of Zr-catalyzed carbomagnesation and Mo-catalyzed macrocyclic ring-closing metathesis in asymmetric synthesis. Enantioselective total synthesis of Sch 38516 (fluvirucin B). J. Am. Chem. Soc. 119, 10302-10316 (1997))). 初步计算显示E-14在能量上比其Z异构体低1.2大卡/摩尔, 表明在平衡下将存在富集E异构体的约88:12混合物。如条目1-5中概述的数据显示, E-14实际上用络合物1或2c-

d优先形成;减压(用以降低乙烯浓度并将异构化减到最少的策略)未提高效率或选择性(参看条目1对2以及4对5)。鲜明对比下,当RCM用钼单吡咯化物8a-b进行时Z-14以中等优先程度形成(条目6-8)。当RCM在7.0托压力下进行时金刚烷基酰亚胺基9得到85%Z选择性(62%产率;条目10);立体选择性增加到92%Z,催化剂负荷为1.2摩尔%(条目11;对比条目10中的3.0摩尔%),但效率类似,可能是因为环状Z烯烃的异构化用不太可得催化剂还原。

[0919] 与钨亚烷基10反应得到类似高的产率和立体化学控制(62%和91%Z;条目13),其中所衍生的金属环丁烷11得到更有效的(73%产率)RCM,所述RCM在相同程度的Z-选择性(90%)下进行。在二氯酰亚胺基W亚烷基12下存在卓越的立体选择性(95%Z;条目15,表1)。此反应进行到14%转化。

[0920] 表1Mo和W位立体络合物作为二烯13的RCM以产生十六元大环Z-14的催化剂的初始检查;



条目编号	金属络合物	催化剂负荷	条件	转化率, (%)§: 产率, (%)§§	Z:E§
1	1	5.0	周围	85; 60	22:78
2	1	5.0	7.0 托	98; 58	21:79
3	2c	5.0	周围	75; 61	21:79
4	2d	5.0	周围	71; 59	20:80
5	2d	5.0	7.0 托	95; 76	21:79
6	8a	5.0	周围	56; 45	70:30
[0922] 7	8a	5.0	7.0 托	97; 56	77:23
8	8b	5.0	7.0 托	91; 55	72:28
9	9	3.0	周围	55; 45	85:15
10	9	3.0	7.0 托	80; 82	85:15
11	9	1.2	7.0 托	75; 56	92:8
12	10	5.0	周围	58; 46	80:20
13	10	5.0	7.0 托	80; 82	91:9
14	11	6.0	7.0 托	91; 73	80:10
15	12	5.0	7.0 托	14; 10	95:5

[0923] 反应在纯化的甲苯中在氮气氛围下或在真空下如所指出进行; 条目3中的反应在CH₂Cl₂中在40℃下进行; 详情参见下文。

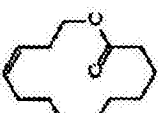
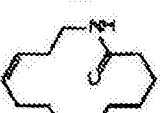
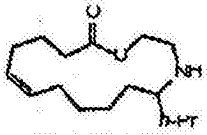
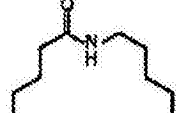
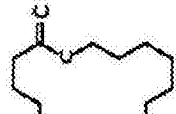
[0924] †制备络合物1、2c和10-12, 并且然后使用, 而亚烷基8a-b和9从相应的双吡咯化物和芳基醇当场合成, 对于8a-b以>98%产率进行, 但在9的情况下以60% (±2%) 产率进行(因此, 后一络合物的催化剂负荷为3.0摩尔%)。详情参见下文。

[0925] §通过未纯化的混合物的400MHz¹H NMR光谱的分析测量的转化率和Z:E比率; 值的变化估计<±2%。

[0926] §§纯化后分离产物的产率; 值的变化估计<±5%。

[0927] 不同环尺寸的大环酯或酰胺通过使用钼或钨亚烷基9-11合成, 具有空前的Z选择性和使所述方法显著有用的效率水平(表2); 转化率与产率之间的差异主要归因于偶然的寡聚。三种大环为天然产物: 十三元樟脑和薄荷气味柚子内酯(条目1-4, 表2); 十五元氮杂-大环内酯瓢虫素内酯(条目13-14, 也参见方案1), 由墨西哥菜豆瓢虫作为其蛹防御机制的一部分分泌(罗西尼, 冈萨雷斯, 法默, 迈沃尔德和埃斯纳, 来自墨西哥菜豆瓢虫(墨西哥豆瓢虫) 蛹的防御性生物碱瓢虫素内酯的抗昆虫活性. 化学生态学杂志26, 391-397 (2000) (Rossini, C., González, A., Farmer, J., Meinwald J. & Eisner, T. Antiinsectan activity of epilachnene, a defensive alkaloid from pupae of Mexican bean beetles (*Epilachna varivestis*). J. Chem. Ecol. 26, 391-397 (2000))); 和十七元麝香气味黄葵内酯(条目19-22)。为了达成比较目的和突出单吡咯化物亚烷基得到高Z选择性的独特能力, 关于由钼亚烷基1和钨碳烯2c促进的RCM的数据也呈现于表2中; 在所有情况下, 形成实质量的E烯烃并且有时显著优先(条目5-6中93%E, 表2)。在络合物9和11下, 对比由十六元环17得到的93:7Z:E比率, 实现在十三元柚子内酯形成上的中等Z选择性(69-73%Z)。所述研究结果等同于应力更大的环进行开环的能力, 由此促进烯烃异构化; 当10分钟后分析在络合物9下得到柚子内酯的RCM时(20%转化率), Z-选择性为82%(对比1小时后69%)。因此, 当使用1或2c合成柚子内酯时(83-85%E, 条目1-2), 与应力更小的17为所希望的产物时(34-44%E, 条目15-16, 表2)相比, 开环/异构化更有效并且E选择性更高。

[0928] 表2通过催化Z-选择性RCM合成大环酯和酰胺

条目编号	大环Z烯烃	催化剂; 负荷	转化率, (%)§; 产率 (%)§§	Z:E
1		1; 5 摩尔%	92; 30	17:83
2		2c; 5 摩尔%	93; 46	15:85
3		9; 3 摩尔%	63; 48	69:31
4		11; 5 摩尔%	74; 48	73:27
	柚子内酯			
5		1; 5 摩尔%	97; 67	7:93
6		2c; 5 摩尔%	98; 74	7:93
7		9; 3 摩尔%	74; 50	80:20
8		11; 5 摩尔%	82; 54	82:18
	16			
9		1; 5 摩尔%	98; 66	21:79
10		2c; 5 摩尔%	98; 66	15:85
11		9; 3 摩尔%	72; 50	95:5
12		11; 5 摩尔%	<20; ND	ND
	16			
[0929]		9; 1.2 摩尔%	76; 70	91:9
13		11; 3 摩尔%	88; 76	87:13
	瓢虫素内酯			
15		1; 5 摩尔%	93; 53	68:44
16		2c; 5 摩尔%	98; 60	68:34
17		9; 3 摩尔%	81; 69	93:7
18		11; 5 摩尔%	<20; ND	ND
	17			
19		1; 5 摩尔%	85; 65	23:77
20		2c; 5 摩尔%	95; 61	24:76
21		9; 3 摩尔%	85:77	91:9
22		11; 5 摩尔%	90:78	88:12
	黄葵内酯			

[0930] 反应在纯化的甲苯中在氮气氛围下(在络合物1和2c)下或在真空下(在络合物9和11下)如所指出进行1小时;与Ru络合物2c的反应在CH₂Cl₂中在40℃下进行(1.0小时)。详情参见下文。

[0931] §通过未纯化的混合物的400MHz ¹H NMR光谱的分析测量的转化率和Z:E比率;值的变化估计≤±2%。

[0932] §§纯化后分离产物的产率;值的变化估计≤±2%。

[0933] ND=未测得。

[0934] 用于合成埃博霉素A和C的Z-选择性RCM

[0935] 含有十六元环大环内酯的埃博霉素是天然存在的有效微管蛋白聚合和微管稳定剂,在过去的十五年间已经广泛地进行研究。生物研究已经展示所述大环烯烃的几何形态影响着此著名分子家族的活性。此外,埃博霉素C的Z大环烯烃为环氧化过程中所希望的立体化学结果所需,得到埃博霉素A;适当的环氧化物立体化学对生物活性来说是必不可少的(奥尔特曼等人,反式-埃博霉素A的全合成和生物评价,瑞士化学学报85,4086-4110(2002)(Altmann, K.H. et al. The total synthesis and biological assessment of trans-

epothilone A.Helv.Chim.Acta 85,4086-4110(2002))。

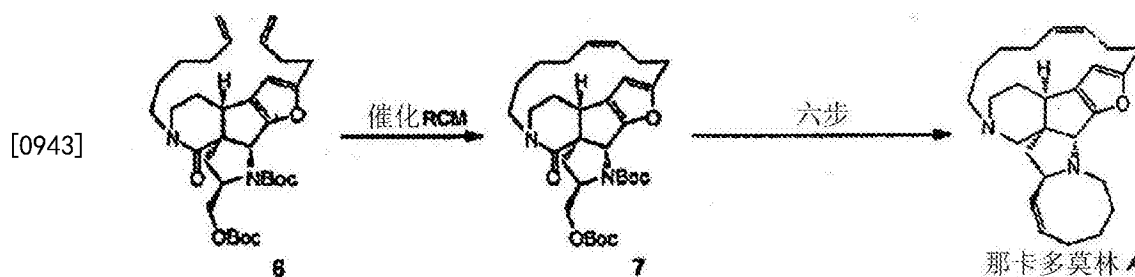
[0936] 为探查钼和钨单吡咯化物促进Z-选择性RCM得到埃博霉素的能力,首先主要基于先前开发的十六步顺序制备二烯4(孟等人.埃博霉素A和B的全合成.美国化学会志119,10073-10092(1997)(Meng,D.et al.Total synthesis of epothilones A and B.J.Am.Chem.Soc.119,10073-10092(1997)))。用10摩尔%基于Mo的芳基酰亚胺基亚烷基8a处理4引起在三小时内57%转化成大环烯烃5,但Z异构体仅略微优先(64%Z;条目1,表3)。当在相同的条件下采用金刚烷基酰亚胺基9(条目2,表3)时,效率和立体选择性提高(1.5小时内87%转化率和85%Z),可能是由于更易接近的金属中心和芳基氧化物与烷基酰亚胺基单元之间更大的尺寸差别;使用减压仅使转化率和立体选择性有限增加(条目3对2)。RCM在钨芳基酰亚胺基11存在下进行的效率和Z选择性类似于在相应钼变体下观测到的效率和Z选择性(条目4,表3)。然而,当在载有2,6-二氯苯基酰亚胺基和更大的2,5-二-[2,4,6-(i-Pr)₃]-苯氧基配体(对比8-11中的芳基氧化物)的钨亚烷基12下进行闭环时,2.5小时内77%转化成大环内酯5,并且RCM立体选择性提高到96%Z(条目5,表3)。在减压下(条目6,表3),反应在相同的时间量内进行到接近完成(97%转化率,2.5小时),允许所希望的大环化合物以85%产率分离(96%Z)。如表3的条目7中概述的研究结果说明,在反应混合物浓缩十倍(0.01M)下,5摩尔%的12对于高效率和Z-选择性RCM来说是足够的(86%产率,96%Z)。当使用3.0摩尔%的相同亚烷基并且溶液浓缩50倍(0.05M)时,获得所希望的产物(5),产率63%和Z选择性97%(条目8,表3);照旧,转化率与产率值(分别是97%和63%)之间的较大差别主要是偶然寡聚的结果,可能由基质的浓度增加推动。由钨催化剂提供的更高立体选择性突出此催化剂的显著优点:虽然显示出减毒活性,但其也不太可能与大环烯烃反应,引起E异构体产生。因此,钨单吡咯化物12提供所希望的反应性平衡,使得存在有效的RCM,但几乎没有进一步与Z烯烃反应。在去除两个硅烷基醚后,如表3中描绘的大环内酯5转化成埃博霉素C,产率81%。埃博霉素C的立体选择性环氧化得到埃博霉素A。永田,永田,和西田,那卡多莫林A的第一全合成.美国化学会志125,7484-7485(2003)(Nagata,T., Nakagawa,M.&Nishida,A.The first total synthesis of nakadomarin A.J.Am.Chem.Soc.125,7484-7485(2003))(小野,永田,和西田,(-)-那卡多莫林A的不对称全合成.应用化学国际版,43,2020-2023(2004)(Ono,K.,Nakagawa,M.&Nishida,A.Asymmetric total synthesis of (-)-nakadomarin A.Angew.Chem.Int.Ed,43,2020-2023(2004)))。

分解得到的大环.合成792-803(1997)(Fürstner,A.&Langemann,K.Macrocycles by ring-closing metathesis.Synthesis 792-803(1997))。

[0940] 此可以通过使用单吡咯化物络合物来解决。如表4的条目1-2中的数据说明,和提供10%转化成7(天然产物的前驱体)的空间上希望的芳基酰亚胺基钼亚烷基8b形成对比,更易接近的金刚烷基酰亚胺基9容易将6转变成五环结构,Z:E比率为69:31。类似于用8b的RCM,用钨亚烷基10的反应未同样容易地进行(条目3,表4),其可能归因于开始速率效率低。当采用金属环丁烷11(更具反应性的亚甲基的适宜前驱体)时,使得RCM显著更容易(95%转化率,69%产率;条目4,表4);然而,Z选择性降低(55%)。因此,钨亚烷基12作为有效和独特的立体选择性催化剂的源头出现:如表4条目5中所说明,使用四环二烯6合成所希望的五环7,纯化后产率90%,并且具有出色的97%Z选择性(在107mg基质上进行)。

[0941] 尤其惊人的是在通常用以实现更小环(例如五或六元环)的更简单的催化RCM过程的条件(即,0.1M;条目7,表4)下,在竞争性自身偶合不太可能的情况下,通过烯烃复分解的环化作用意外地进行,提供所希望的大环,52%产率和94%Z选择性。值得注意的是,当6的RCM在0.1M浓度下进行,减压不再需要;另外,7以较低产率和降低的选择性获得(在7.0托下39%和90%Z,条目6,表4)。

[0942] 表4那卡多莫林A的立体选择性合成的Z-选择性催化RCM反应



[0944]

条目编号	催化剂; 负荷	条件; 浓度	时间	转化率, (%)§; 产率, (%)§§	Z:E†
1	8b; 5.0 摩尔%	7.0 托; 5.0 mM	2.0 h	10; ND	ND
2	9; 6.0 摩尔%	7.0 托; 5.0 mM	2.0 h	95; 71	69:31
3	10; 5.0 摩尔%	7.0 托; 5.0 mM	2.0 h	28; ND	ND
4	11; 5.0 摩尔%	7.0 托; 5.0 mM	2.0 h	95; 69	55:45
5	12; 5.0 摩尔%	7.0 托; 5.0 mM	2.0 h	98; 90	97:3
6	12; 5.0 摩尔%	7.0 托; 0.1 M	0.5 h	>98; 39	90:10
7	12; 5.0 摩尔%	氛围; 0.1 M	2.0 h	95; 52	94:6

[0945] 反应在纯化的苯中在氮气氛围下或在真空下如所指出进行。通过X射线结晶学确定7的立体化学身份。详情参见下文。

[0946] §通过未纯化的混合物的400MHz ¹H NMR光谱的分析测量的转化率和Z:E比率;值的变化估计≤±2%。

[0947] §§纯化后分离产物的产率;值的变化估计≤±5%。

[0948] Boc=叔丁氧基氨基甲酸酯基;ND=未测得。

[0949] 因为在较高二烯6浓度下,自身偶合增加,所以作为副产物形成的乙烯可能增加高度反应性亚甲基的可得性,所述亚甲基与自身偶合的产物的非环状二取代的烯烃反应,再生单体RCM基质;此类过程增加产生所靶向的十五元环的效率。此外,乙烯可以与衍生自自身偶合的副产物的亚烷基反应,再生亚甲基并且抑制其RCM,引起30元环结构形成。以上方

案以及Z选择性在0.1M浓度下保持很高(94%Z)的事实意味着钨亚甲基优选地与自身偶合的三烯的非环状烯烃反应(对比7的环状烯烃)。不希望受理论束缚,在真空下观测到的较低立体选择性(90:10对比94:6Z:E,条目6-7)可能是因为一些大环产物是从末端亚烷基与自身偶合分子的内部Z或E二取代的烯烃的反应中获得,其形成在周围压力下不太普遍;此类过程可能比涉及单体二烯的末端烯烃的反应选择性更小。因此,它是若干微妙的反应性优先权的累积,这些优先权意外地在用络合物12在0.1M浓度下进行以有效并且高Z选择性地发生的复分解反应中达到顶点。

[0950] 那卡多莫林A的后期Z-选择性RCM和全合成

[0951] 那卡多莫林A的全合成可通过后期RCM实现;此类方法呈现额外的挑战并且进一步突出催化方法的可靠性。一种可能途径涉及含环辛烯的18的更希望的RCM(对比(6→7)(菲斯特内,和朗格曼,通过闭环复分解得到的大环.合成792-803(1997)(Fürstner,A.&Langemann,K.Macrocycles by ring-closing metathesis.Synthesis 792-803(1997)))。

[0952] 五环二烯基质内的较高环应力延迟闭环速率并且降低大环烯烃或八员环(虽然不太可能)的偶然破裂的屏障。因此,又如图2中所示,过去实现18转变成那卡多莫林A的尝试已经涉及反应性更小的钨碳烯2a(对比2b-c)以便大环烯烃的后RCM异构化减到最少。然而,此类顽抗的催化剂的使用转变为高催化剂负荷和高温(20摩尔%,40℃)以及极其稀的条件(0.2mM),因为自身偶合的副产物不太可能恢复到单体二烯或直接转化为所希望的大环。另外,在实现63%Z选择性的Ru催化的RCM中需要实质量(300摩尔%)的樟脑磺酸(强布朗期台德酸(Brønsted acid))的存在(另外,获得略微过量的E烯烃)(菲斯特内,和朗格曼,通过闭环复分解得到的大环.合成792-803(1997))。

[0953] 在鲜明对比下,在室温下用5.0摩尔%12处理18八小时引起那卡多莫林A形成,产率63%并且Z选择性94%。另一困难的RCM过程涉及从7(参见下文)合成的五环19转化成那卡多莫林A(图2)。此方法中的挑战涉及在不促进大环Z烯烃的异构化下实现有应力的六环天然产物的形成。如图2中所示,19转化成那卡多莫林A,产率56%并且Z选择性91%。19的催化RCM比18慢;因此,为完全转化(在1.0mM下50%转化率),需要较高溶液浓度(5.0对比1.0mM),这可能导致大环烯烃的立体化学纯度略微损失(91%对比95%Z)。对比之下,相同的转变需要40摩尔%钨络合物2a。对比通过20-40摩尔%钨络合物2a促进的那些过程,W催化的过程的另一显著方面是确保纯那卡多莫林A的便利。

[0954] 当使用2a时,反应混合物含有显著量的三环己基膦氧化物,其不能通过色谱法容易地去除。因此,需要用1.0N HCl处理,以加倍生物碱的胺位点的质子化,并且使其可溶于水相;随后分离含膦氧化物的有机层并且碱化水相引起那卡多莫林A再生,其通过穿过硅胶来进一步纯化(详情参见附加信息)。在钨络合物12下,常规色谱法都是获得从RCM中获得的那卡多莫林A(94-95%Z)的纯样所需的色谱法(无酸处理或水性萃取)。

[0955] 钼和钨单吡咯化物促进Z-选择性大环形成的能力实质上增强了催化方法的通用性,这对化学合成领域来说具有重大意义。成功应用到埃博霉素A和C以及那卡多莫林A的全合成,使可以获得这些重要的生物活性天然产物的总效率近乎加倍,这突出了上述方案的可靠性。研究结果说明,在计划用于制备复杂分子的多步途径时,可以依赖于钼或钨亚烷基以在全合成的后期提供所希望的结果。显示,由于促进RCM但不显著异构化并且允许偶然自身偶合的副产物通过与乙烯反应而恢复的钨催化剂所显示出的适当反应性,可以在通常使

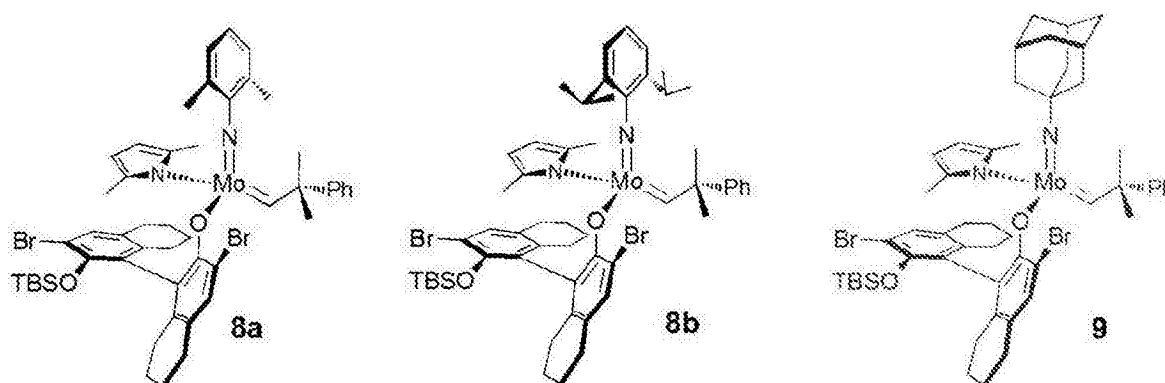
用的反应浓度下进行得到两种天然产物的催化闭环。实际上这正是由钨亚烷基(一种很少在立体选择性催化烯烃复分解中利用的有机金属络合物类别)提供的细微平衡的活性型态-这是研究的更值得注意的结果之一。

[0956] 催化Z-选择性RCM的影响不局限于本研究中所检查的大环结构;存在将显著地受益于以上公开的策略的络合物和生物活性分子的许多其它全合成(菲斯特内,施特尔,伦博,和克劳斯,土瑞恩的全合成和其DNA裂解特性的评估.欧洲化学杂志8,1856-1871(2002)(Fürstner,A.,Stelzer,F.,Rumbo,A.&Krause,H.Total synthesis of the turrianes and evaluation of their DNA-cleaving properties.Che.Eur.J.8,1856-1871(2002));余,朗普,波利扬斯基,和沃森,检查烯烃-烯烃闭环复分解制备拉春库林B.四面体通讯50,298-301(2009)(She,J.,Lampe,J.W.,Polianski,A.B.&Watson,P.S.Examination of the olefin-olefin ring-closing metathesis to prepare latrunculin B.Tetrahedron Lett.50,298-301(2009));史密斯,和苏里科沃斯基,(±)-蜂海绵环胺C的全合成.应用化学国际版49,1599-1602(2010)(Smith,B.J.&Sulikowski,G.A.Total synthesis of (±)-haliclonacyclamine C.Angew.Chem.Int.Edn 49,1599-1602(2010)))。获得大环的能力应可适用于存在于含有基于碳以及各种杂原子取代基(即,基于O、N或S或其组合)的十到十八元环或甚至更大环状结构内的一批广泛的Z-烯烃的合成。本文所详述的发展预计对医学、生物学和材料研究中研究所感兴趣的大量大环分子的合成具有广泛而直接的影响。

[0957] 制备Mo单烷醇盐-单吡咯化物络合物

[0958] 式8a、8b和9.当场产生的Mo单烷醇盐-单吡咯化物络合物

[0959]



[0960] 一般程序:在N₂填充的手套箱中,向4mL具有磁性搅拌棒的小瓶中馈入Mo双吡咯化物络合物C(8.6mg,15.2μmol)、手性醇D(8.5mg,15.2μmol)和C₆D₆(760μL)。将小瓶紧密地盖帽并且使混合物搅拌1小时,此时通过移液管将其转移到NMR管(螺丝帽NMR)。将NMR管盖帽并且用特氟纶带(Teflon tape)密封。(请注意对于当场产生的络合物,仅报导同侧-亚烷基的α-碳的诊断信号。)¹H NMR(400MHz,C₆D₆):δ12.94(1H,s),12.74(1H,s),12.46(1H,s),12.38(1H,s);dr=3:1(条目1,表1)。

[0961] 用于制备Mo络合物9(制备并且当场使用)的代表性程序:在N₂填充的手套箱中,向4mL含有磁性搅拌棒的小瓶中馈入C(6.0mg,10.5μmol)、手性醇D(6.0mg,10.5μmol)和C₆D₆(500μL,0.02M),引起混合物变橙色。将小瓶盖帽并且使混合物在22℃下搅拌1小时,接着通过注射器(在65℃下在真空下干燥)将催化剂溶液转移到反应混合物中。

[0962] 通过Z-选择性闭环复分解(RCM)合成大环烯烃

[0963] 利用基于Mo或W的催化剂的催化闭环复分解(RCM)反应的一般程序:在N₂填充的手套箱中,向烘箱干燥的35mL具有磁性搅拌棒的小瓶中馈入二烯基质。通过注射器将如上所提及制备的络合物于C₆H₆(或甲苯)中的原液添加到基质于甲苯(0.005M)中的溶液中。使所得混合物搅拌2-3分钟以允许催化剂完全开始并且通过真空接头连接到由旋转蒸发泵产生的7托真空。在真空下使所得溶液搅拌所需时间段;添加甲苯几次以维持适当浓度。反应物然后通过暴露于空气而淬灭并且真空浓缩(通过400MHz ¹H NMR分析测定转化率)。通过硅胶色谱法进行纯化。

[0964] 利用基于Ru的催化剂的催化闭环复分解(RCM)反应的一般程序:向直火干燥的50mL具有磁性搅拌棒的连接有回流冷凝器的圆底烧瓶中馈入二烯基质于二氯甲烷或甲苯中的溶液。将基于Ru的碳烯称重并且溶于相应溶剂中。然后通过注射器将催化剂溶液添加到基质中。使所得混合物在40℃下搅拌所需时间段。然后通过添加过量乙基乙烯基醚淬灭反应物并且使其搅拌两小时。然后混合物真空浓缩(通过400MHz ¹H NMR分析测定转化率)。通过硅胶色谱法进行纯化。

[0965] 制备含酯的二烯基质的代表性程序:向100mL具有磁性搅拌棒的圆底烧瓶中馈入羧酸和醇。混合物溶于二氯甲烷中并且在室温下搅拌其;添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(1.1当量)和4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(0.1当量)。在搅拌12小时后,添加盐水以淬灭反应物。各层分配并且水层用二氯甲烷洗涤两次。合并的有机层经硫酸钠干燥并且真空浓缩。粗混合物通过硅胶色谱法纯化。

[0966] 制备含有酰胺的二烯基质的代表性程序:向100mL具有磁性搅拌棒的圆底烧瓶中馈入羧酸和胺。混合物溶于二氯甲烷中并且在室温下搅拌;添加亨尼格碱(Hunig's base)(2当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(1.1当量)和1-羟基-苯并三唑(1.1当量)。在搅拌12小时后,添加盐水以淬灭反应物。各层分配并且水层用二氯甲烷洗涤两次。合并的有机层经硫酸钠干燥并且真空浓缩。未纯化的混合物通过硅胶色谱法纯化。

[0967] Z-选择性大环闭环复分解(RCM):

[0968] 癸-9-烯酸丁-3-烯-1-基酯(柚子内酯的前驱体)根据以上提及的程序,二烯由癸-9-烯酸和丁-3-烯-1-醇制备。所得黄色油状物通过硅胶色谱法(30:1己烷:乙醚)纯化,得到呈无色油状的所需产物。IR(纯):3077(m),2927(s),2855(s),1737(s),1641(m),1458(m),1418(m),1353(m),1243(s),1170(s),1115(m),992(s),912(s),725(m),635(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.86-5.74(2H,m),5.14-4.91(4H,m),4.12(2H,t,J=6.8Hz),2.38(2H,ddt,J=13.6,6.8,1.4Hz),2.29(2H,t,J=7.6Hz),2.06-2.01(2H,m),1.63-1.59(2H,m),1.39-1.26(8H,m);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃): δ 174.0,139.3,134.2,117.3,114.3,63.4,34.5,33.9,33.3,29.2,29.2,29.1,29.0,25.1;HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺C₁₄H₂₅O₂的计算值:225.1855,实验值:225.1855。

[0969] N-(丁-3-烯-1-基)十一碳-10-烯酰胺(16的前驱体)根据以上提及的程序,二烯由十一碳-10-烯酸和丁-3-烯-1-胺制备。所得黄色固体通过硅胶色谱法(5:1己烷:乙酸乙酯)纯化,得到呈白色固体状的所需产物。IR(纯):3296(br,s),3078(m),2925(s),2854(s),1640(s),1548(s),1437(s),1359(m),1271(m),1151(m),991(s),909(s),722(m),634(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.85-5.71(2H,m),5.45(1H,s,br),5.12-4.91(4H,m),3.33(2H,dt,J=6.8,6.4Hz),2.25(2H,ddd,J=13.6,6.8,0.8Hz),2.14(2H,t,J=7.6Hz),2.06-2.00

(2H,m), 1.65–1.57 (2H,m), 1.38–1.24 (10H,m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.2, 139.3, 135.5, 117.3, 114.3, 38.4, 37.0, 34.0, 33.9, 29.5, 29.4, 29.4, 29.2, 29.0, 25.9; HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{O}_1$ 的计算值: 238.2171, 实验值: 238.2167。为验证立体化学, 参见图3。

[0970] N-(十一碳-10-烯-1-基)己-5-烯酰胺(17的前驱体)根据以上提及的程序, 二烯由己-5-烯酸和十一碳-10-烯-1-胺制备。所得黄色固体通过硅胶色谱法(5:1己烷:乙酸乙酯)纯化, 得到呈白色固体状的所需产物。IR(纯): 3291(br, s), 3078(m), 2924(s), 2853(s), 1640(s), 1550(s), 1438(s), 1369(m), 1257(m), 991(s), 908(s), 722(m), 634(m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.86–5.73 (2H,m), 5.39 (1H, s, br), 5.05–4.91 (4H,m), 3.23 (2H, dt, $J=13.2, 7.2, 6.6\text{Hz}$), 2.16 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.12–2.00 (4H,m), 1.78–1.70 (2H,m), 1.50–1.46 (2H,m), 1.38–1.27 (12H,m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 172.8, 139.3, 138.1, 115.4, 114.3, 39.6, 36.2, 33.9, 33.3, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 27.1, 24.9; HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_1$ 的计算值: 266.2484, 实验值: 266.2491。

[0971] 辛-7-烯酸癸-9-烯-1-基酯(黄葵内酯的前驱体)根据以上提及的程序, 二烯由辛-7-烯酸和癸-9-烯-1-醇制备。所得黄色油状物通过硅胶色谱法(50:1己烷:乙醚)纯化, 得到呈无色油状的所需产物。IR(纯): 3077(m), 2926(s), 2855(s), 1736(s), 1641(m), 1462(m), 1417(m), 1351(m), 1255(s), 1168(s), 1113(m), 1076(m), 993(s), 909(s), 734(m), 632(m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.86–5.75 (2H,m), 5.02–4.91 (4H,m), 4.05 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.08–2.01 (4H,m), 1.67–1.59 (4H,m), 1.42–1.27 (14H,m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174.0, 139.2, 138.9, 114.5, 114.3, 64.5, 34.4, 33.9, 33.7, 29.5, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 28.6, 26.0, 25.0; HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$ 的计算值: 281.2481, 实验值: 281.2475。

[0972] (Z)-氧杂环十六碳-6-烯-2-酮(14)根据以上关于Mo催化的RCM所提及的程序, 所得粗混合物通过硅胶色谱法(50:1己烷:乙醚)纯化, 得到呈无色油状的大环烯炔14(56%产率, Z:E=92:8)。IR(纯): 3003(m), 2927(s), 2856(s), 1735(s), 1459(m), 1349(m), 1239(m), 1206(m), 1167(m), 1144(m), 1045(m), 715(m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.40–5.31 (2H,m), 4.15 (2H, dd, $J=5.2, 5.2\text{Hz}$), 2.35 (2H, dd, $J=6.6, 6.6\text{Hz}$), 2.13–2.01 (4H,m), 1.75–1.61 (4H,m), 1.44–1.27 (12H,m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174.0, 131.2, 129.0, 64.5, 34.3, 28.0, 27.9, 27.4, 27.0, 26.9, 26.8, 26.6, 26.2, 25.6, 25.5; HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2$ 的计算值: 239.2011, 实验值: 239.2010。

[0973] (Z)-氧杂环十三碳-10-烯-2-酮(柚子内酯)根据以上关于W催化的RCM所提及的程序, 所得粗混合物通过硅胶色谱法(30:1己烷:乙醚)纯化, 得到呈无色油状的大环烯炔(46%产率, Z:E=73:27)。IR(纯): 2927(s), 2857(s), 1733(s), 1448(s), 1351(m), 1254(m), 1231(m), 1185(m), 1146(m), 1011(m), 968(m), 864(m), 783(m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.60–5.31 (2H,m), 4.24 (1.5H, dd, $J=5.2, 5.2\text{Hz}$), 4.15 (0.5H, dd, $J=5.4, 5.4\text{Hz}$), 2.45–2.28 (4H,m), 2.10 (1.4H, dd, $J=12.4, 5.4\text{Hz}$), 2.03 (0.6H, dd, $J=11.6, 6.8\text{Hz}$), 1.71–1.62 (2H,m), 1.53–1.16 (8H,m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): (Z异构体) δ 174.9, 132.4, 127.3, 64.3, 35.5, 29.9, 27.7, 27.4, 26.1, 26.0, 24.7, 23.7; HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 的计算值: 197.1542, 实验值: 197.1536。

[0974] (Z)-氧杂环十四碳-11-烯-2-酮(15)根据以上关于W催化的RCM所提及的程序, 所

得粗混合物通过硅胶色谱法(50:1己烷:乙醚)纯化,得到呈无色油状的大环烯烃15(54%产率,Z:E=82:18)。IR(纯):3006(m),2929(s),2859(s),1733(s),1457(m),1383(m),1284(s),1173(m),1142(m),1084(m),1053(m),1003(m),716(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.57-5.34(2H,m),4.23(1.7H,dd,J=5.2,5.2Hz),4.13(0.3H,dd,J=5.6,5.6Hz),2.43-2.33(4H,m),2.04-2.01(2H,m),1.65-1.62(2H,m),1.38-1.25(10H,m);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):(Z异构体) δ 174.1,132.5,127.2,63.9,33.5,27.9,27.7,26.3,26.2,25.7,25.6,25.4,23.7;HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺C₁₃H₂₃O₂的计算值:211.1698,实验值:211.1699。

[0975] (Z)-氮杂环十四碳-11-烯-2-酮(16)根据以上关于Mo催化的RCM所提及的程序,所得粗混合物通过硅胶色谱法(2:1己烷:乙酸乙酯)纯化,得到呈白色固体状的大环烯烃16(50%产率,Z:E=95:5)。IR(纯):3285(br,s),3070(m),3003(m),2924(s),2861(s),1637(s),1549(s),1461(m),1436(s),1362(m),1264(s),1180(m),1024(m),723(s),598(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.65-5.57(2H,m),5.33-5.26(1H,m),3.42-3.38(2H,m),2.29-2.24(2H,m),2.20-2.16(2H,m),2.04-1.97(2H,m),1.71-1.65(2H,m),1.36-1.29(10H,m);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃): δ 172.9,133.6,127.2,38.4,35.2,28.2,28.1,26.4,26.0,26.0,25.3,24.8,24.4;HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺C₁₃H₂₄N₁O₁的计算值:210.1858,实验值:210.1860。

[0976] (Z)-5-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十五碳-10-烯-15-酮(瓢虫素内酯)根据以上关于Mo催化的RCM所提及的程序,所得粗混合物通过硅胶色谱法(17:2:1己烷:乙酸乙酯:三乙胺)纯化,得到呈无色油状的大环烯烃(70%产率,Z:E=91:9)。IR(纯):2953(s),2927(br,s),2855(s),1736(s),1460(s),1382(m),1239(m),1207(s),1181(s),1050(m),1021(m),697(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.39(1H,dd,J=14.4,8.0Hz),5.30-5.24(1H,m),4.37-4.31(1H,m),3.96(1H,ddd,J=11.2,4.8,2.4Hz),2.98(1H,ddd,J=14.4,8.0,2.8Hz),2.77(1H,ddd,J=14.0,6.0,2.0Hz),2.46-2.31(3H,m),2.22-2.00(4H,m),1.86-1.79(1H,m),1.74-1.66(1H,m),1.49-1.09(11H,m),0.90(3H,t,J=6.8Hz);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃): δ 173.8,131.5,129.6,63.5,56.4,45.8,38.4,34.3,32.3,29.0,27.6,25.9,25.7,24.3,19.3,14.6;HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺C₁₆H₃₀N₁O₂的计算值:268.2276,实验值:268.2264。

[0977] (Z)-氮杂环十六碳-6-烯-2-酮(17)根据以上关于Mo催化的RCM所提及的程序,所得粗混合物通过硅胶色谱法(2:1己烷:乙酸乙酯)纯化,得到呈白色固体状的大环烯烃17(69%产率,Z:E=93:7)。IR(纯):3295(br,s),3082(m),3003(m),2926(s),2854(s),1639(s),1554(s),1483(s),1356(m),1270(m),1154(m),705(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.45(1H,br,s),5.38-5.30(2H,m),3.34(2H,dt,J=6.0,5.6Hz),2.22-2.19(2H,m),2.12-2.01(4H,m),1.76-1.69(2H,m),1.52-1.46(2H,m),1.42-1.26(12H,m);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃): δ 173.0,130.8,129.1,39.1,36.5,29.1,27.8,27.5,27.4,26.7,26.5,26.3,26.0,25.8,25.7;HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺C₁₅H₂₈N₁O₁的计算值:238.2169,实验值:238.2171。17的Z:E比率通过NMR光谱测定。

[0978] (Z)-氧杂环十七碳-8-烯-2-酮(黄葵内酯)根据以上关于Mo催化的RCM所提及的程序,所得粗混合物通过硅胶色谱法(50:1己烷:乙醚)纯化,得到呈无色油状的大环烯烃(77%产率,Z:E=91:9)。IR(纯):3002(m),2926(s),2855(s),1736(s),1460(s),1385(m),1354(m),1256(s),1119(m),1070(m),968(m),842(m),720(m),696(m);¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.32(2H,t,J=4.6Hz),4.13(2H,t,J=5.4Hz),2.32(2H,t,J=6.4Hz),2.09-2.01

(4H,m), 1.67-1.59 (4H,m), 1.43-1.23 (14H,m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174.1, 130.3, 130.2, 63.8, 34.7, 29.5, 28.9, 28.8, 28.6, 28.6, 28.5, 27.8, 27.1, 26.9, 25.5, 25.4; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2$ 的计算值: 253.2168, 实验值: 253.2170。黄葵内酯的Z:E比率通过NMR光谱测定。

[0979] 合成埃博霉素C

[0980] 3,7-双((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-4,4,6,8-四甲基-5-氧代十三碳-12-烯酸(3S,6R,7S,8S)-(S,E)-2-甲基-1-(2-甲基噻唑-4-基)己-1,5-二烯-3-基酯:在-50℃下3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-7-羟基-4,4,6,8-四甲基-5-氧代十三碳-12-烯酸(3S,6R,7S,8S)-(S,E)-2-甲基-1-(2-甲基噻唑-4-基)己-1,5-二烯-3-基酯(尼古劳;何;沃伦密斯;瓦尔博格;罗施安格;萨拉比亚;宁科维奇;杨;特鲁希略,美国化学会志1997,119,7960-7973(Nicolaou,K.C.;He,Y.;Vourloumis,D.;Vallberg,H.;Roschangar,F.;Sarabia,F.;Ninkovic,S.;Yang,Z.;Trujillo,J.I.J.Am.Chem.Soc.1997,119,7960-7973))于DCM中的溶液先后用2,6-二甲基吡啶(1.82mL,15.7mmol)和TBSOTf(3.60mL,15.7mmol)处理。反应混合物在相同温度下搅拌0.5小时,通过 NH_4Cl (饱和)淬灭并用DCM(3次)萃取。合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并且在减压下浓缩。先后通过 SiO_2 上色谱法(己烷:乙醚=100:2到10:1),然后第二色谱法(己烷:乙醚=100:4到100:6到10:1)来纯化,得到0.281g(73%)呈无色油状的标题化合物。

[0981] 物理和光谱数据与先前关于标题化合物所报导的数据一致。IR(纯) 3076(w), 2954(m), 2929(m), 2886(m), 2856(m), 1736(m), 1696(m), 1641(w), 1505(w), 1471(m), 1385(s), 1292(w), 1259(m), 1177(m), 1084(m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 6.95(1H,s), 6.90(1H,s), 5.85-5.65(1H,m), 5.30(1H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.13-4.91(4H,m), 4.34(1H,dd, $J=6.0, 3.6\text{Hz}$), 3.73(1H,dd, $J=6.8, 2.4\text{Hz}$), 3.15(1H,dq, $J=14.0, 6.8\text{Hz}$), 2.70(3H,s), 2.56-2.43(3H,m), 2.39(1H,dd, $J=16.8, 6.0\text{Hz}$), 2.07(3H,d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.05-1.98(2H,m), 1.50-1.29(3H,m), 1.24(3H,s), 1.19-1.06(2H,m), 1.06-1.02(6H,m), 0.89(3H,d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89(9H,s), 0.87(9H,s), 0.15(3H), 0.05(3H,s), 0.03(6H,s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 217.9, 171.4, 164.8, 152.7, 139.2, 137.0, 133.6, 121.3, 118.0, 116.6, 114.6, 78.9, 77.8, 74.3, 53.6, 45.5, 40.5, 39.1, 37.8, 34.6, 30.7, 27.3, 26.4, 26.3, 23.4, 20.6, 19.5, 18.7, 18.4, 17.9, 15.6, 14.8, -3.7, -3.9, -4.3, -4.8; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{NO}_5\text{SSi}_2$ 的计算值: 734.4670, 实验值: 734.4652。

[0982] (4S,7R,8S,9S,16S,Z)-4,8-双((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-5,5,7,9-四甲基-16-(E)-1-(2-甲基噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基)氧杂环十六碳-13-烯-2,6-二酮在 N_2 填充的手套箱中,100mL圆底烧瓶中二烯(36.9mg,50.2 μmol ,与苯共沸3次)溶于甲苯(50mL)中并且用钨络合物溶液(0.126mL,0.02M于苯中,2.51 μmol)处理。烧瓶用装配有两个20规格针和真空接头的隔片盖帽。反应混合物暴露于真空(1托)并且在22℃下搅拌3.5小时。在反应期间添加额外的甲苯(在2小时后)以补偿因真空所损失的溶剂。然后反应混合物通过添加乙醚而淬灭并且在减压下浓缩。在 SiO_2 (己烷:乙醚20:1)上纯化,得到30.3mg(85%,Z:E=96:4)呈无色固体状的标题化合物。

[0983] 物理和光谱数据与先前关于标题化合物所报导的数据一致(昆塔德;伯特兰;巴克曼;谢松,欧洲有机化学期刊2004,4762-4770(Quintard,D.;Bertrand,P.;Bachmann,C.;

Gesson, J. P. Eur. J. Org. Chem. 2004, 4762-4770); 申策; 博耳; 博姆; 里贝格; 考尔德, 欧洲化学杂志 1999, 5, 2483-2491 (Schinzer, D.; Bauer, A.; Bohm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M. Chem. Eur. J. 1999, 5, 2483-2491)). IR (纯): 2955 (m), 2924 (s), 2854 (m), 1743 (m), 1697 (w), 1462 (m), 1378 (w), 1254 (m), 1182 (w), 1158 (w), 1097 (w), 1066 (w), 1019 (w); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 6.96 (1H, s), 6.57 (1H, s) [诊断E异构体信号: 6.53 (1H, s)], 5.53 (1H, dt, $J=11.2, 4.2\text{Hz}$), 5.42-5.23 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J=10.2, 1.2\text{Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.05-2.96 (1H, m), 2.82 (1H, dd, $J=16.2, 1.2\text{Hz}$), 2.79-2.70 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J=16.2, 10.2\text{Hz}$), 2.40-2.33 (1H, m), 2.11 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.10-2.06 (1H, m), 1.90-1.82 (1H, m), 1.62-1.46 (3H, m), 1.30-1.00 (1H, m), 1.19 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.09 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.94 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.07 (3H, s), -0.10 (3H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 215.2, 174.5, 164.8, 152.7, 138.8, 135.3, 123.0, 119.7, 116.3, 79.8, 79.5, 76.6, 53.6, 48.2, 39.1, 38.1, 32.0, 31.6, 29.4, 28.6, 26.6, 26.4, 25.2, 24.4, 19.4, 19.3, 18.9, 18.8, 17.9, 15.5, -3.0, -3.1, -3.5, -5.5. HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{67}\text{NO}_5\text{Si}_2$ 的计算值: 706.4357, 实验值: 706.4348。

[0984] 埃博霉素C在塑料小瓶中将 (4S, 7R, 8S, 9S, 16S, Z) -4, 8-双((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-5, 5, 7, 9-四甲基-16-((E)-1-(2-甲基噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基)氧杂环十六碳-13-烯-2, 6-二酮 (26.2mg, 37.1 μmol) 于 THF (3.6mL) 中的溶液用 HF-吡啶复合物 (70% HF, 1.09mL) 处理。反应混合物在 22 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 36 小时, 用 DCM 稀释并且用 NaHCO_3 (饱和) 淬灭。水层用 DCM (2次) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并且在减压下浓缩。在 SiO_2 (己烷: 乙醚 2:1 到 1:1) 上纯化, 得到 15.2mg (81%, Z:E=95:5) 呈无色固体状的埃博霉素C以及 2.6mg 单脱硅烷基化产物。

[0985] 物理和光谱数据与先前关于埃博霉素C所报导的数据一致 (尼古劳; 何; 沃伦密斯; 瓦尔博格; 罗施安格; 萨拉比亚; 宁科维奇; 杨; 特鲁希略, 美国化学会志 1997, 119, 7960-7973 (Nicolau, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7960-7973); 昆塔德; 伯特兰; 巴克曼; 谢松, 欧洲有机化学期刊 2004, 4762-4770 (Quintard, D.; Bertrand, P.; Bachmann, C.; Gesson, J. P. Eur. J. Org. Chem. 2004, 4762-4770); 申策; 博耳; 博姆; 里贝格; 考尔德, 欧洲化学杂志 1999, 5, 2483-2491 (Schinzer, D.; Bauer, A.; Bohm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M. Chem. Eur. J. 1999, 5, 2483-2491)). IR (纯): 3503 (br), 2928 (s), 1732 (s), 1686 (s), 1506 (m), 1465 (m), 1405 (m), 1376 (m), 1331 (m), 1293 (m), 1249 (m), 1184 (m), 1150 (m), 1090 (m), 1047 (m), 1006 (m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 6.96 (1H, s), 6.59 (1H, s) [诊断E异构体信号: 6.56 (1H, s)], 5.49-5.34 (2H, m), 5.29 (1H, dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$), 4.22 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$), 3.22 (1H, br s), 3.14 (1H, dq, $J=13.6, 2.4\text{Hz}$), 3.02 (1H, br s), 2.74-2.64 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J=15.2, 11.2\text{Hz}$), 2.36 (1H, dd, $J=15.2, 2.8\text{Hz}$), 2.30-2.15 (2H, m), 2.09 (3H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 2.06-1.98 (1H, m), 1.80-1.161 (2H, m), 1.41-1.30 (1H, m), 1.33 (s, 3H), 1.28-1.16 (2H, m), 1.18 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08 (3H, s), 1.00 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 220.8, 170.6, 165.2, 152.2, 138.9, 133.6, 125.2, 119.6, 116.0, 78.6, 74.3, 72.5, 53.6, 41.9, 39.5, 38.8, 32.6, 32.0, 27.8, 27.7, 23.0, 19.3, 18.7, 16.1, 15.7, 13.7. HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{S}$ 的计算值:

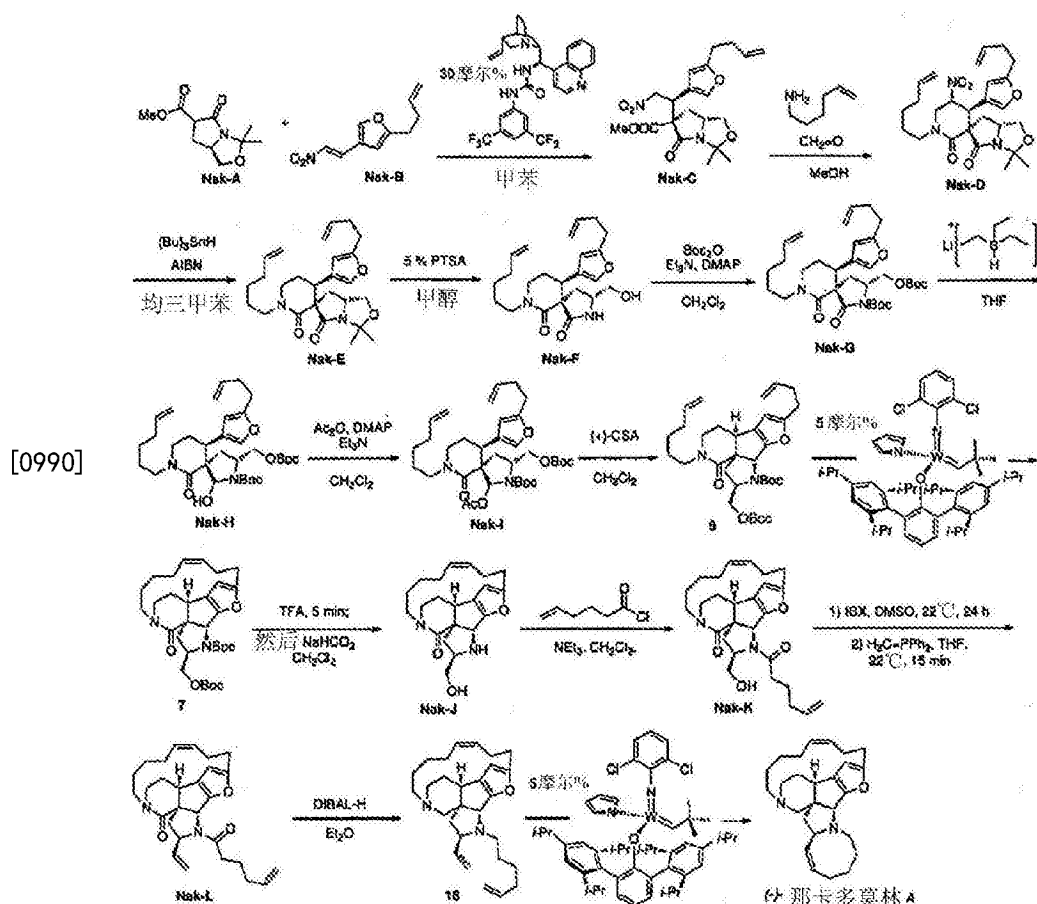
478.2627, 实验值: 478.2625。

[0986] 合成那卡多莫林A

[0987] 下述流程中描绘的途径用于制备那卡多莫林A全合成所需的RCM基质。

[0988] 硝基酯Nak-A向甲基酯Nak-A (凯尔, 狄克逊, 提交给化学科学 (Chem.Sci) 供发表 (Kyle, A.F., Dixon, D.J. Submitted to Chem.Sci for publication)) (8.28g, 38.83mmol) 和硝基烯炔Nak-B (4.95g, 25.62mmol) (雅库贝克; 科克菲尔德; 狄克逊, 美国化学会志2009, 131, 16632-16633 (Jakubec, P.; Cockfield, D.M.; Dixon, D.J. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 16632-16633)) 于甲苯 (82mL) 中的溶液一次性添加有机催化剂⁴ (4.26g, 7.77mmol)。将反应物在30℃下搅拌3天, 接着真空浓缩并且通过柱色谱法 (7:3到3:7PE:乙醚) 纯化。获得呈黄色结晶固体状的Nak-C, 其通过从冷却到-20℃的Et₂O中再结晶而进一步纯化。母液还需要以类似方式进一步纯化, 得到呈无色结晶固体状的所需化合物 (7.50g, 72% 产率, 单一非对映异构体)。mp 90-92℃; IR (纯): 2984 (w), 2935 (w), 1738 (s), 1690 (s), 1554 (s), 1413 (m), 1380 (m), 1278 (m), 1224 (m), 1038 (w), 923 (w), 819 (w); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.30 (1H, d, J=0.8Hz), 6.03 (1H, d, J=0.8Hz), 5.78 (1H, ddt, J=17.0, 10.3, 6.6Hz), 5.06-4.86 (4H, m), 4.07 (1H, dd, J=10.6, 3.8Hz), 3.94-3.88 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.43-3.30 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5Hz), 2.40-2.31 (2H, m), 2.21-2.17 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.43 (3H, s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ171.7, 167.3, 157.1, 140.3, 137.0, 119.6, 115.6, 105.0, 91.9, 76.8, 69.9, 63.5, 58.7, 53.4, 38.8, 33.4, 31.9, 27.5, 26.3, 23.3; HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺C₂₀H₂₆N₂NaO₇ 的计算值: 429.1632, 实验值: 429.1637; [α]_D²¹+0.9 (c=0.67, CHCl₃)。

[0989] 流程合成(-)那卡多莫林A



[0991] 硝基内酰胺Nak-D将6-溴-1-己烯(11.40g, 69.90mmol)和 NaN_3 (6.82g, 104.9mmol)于DMSO(82mL)中的混合物搅拌两小时。反应混合物倾入到水(160mL)中并且用乙醚(50mL $\times$ 3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤并且添加水。经十分钟添加三苯基膦(36.67g, 139.8mmol)。反应混合物搅拌16小时并且然后用1M HCl萃取三次。水相用乙醚萃取并且弃去有机萃取物。水层用固体氢氧化钠碱化同时在冰浴中冷却。用乙醚(50mL $\times$ 3)萃取并且合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过用氮气流浓缩,制备呈无色油状的胺。将硝基酯Nak-C(5.30g, 13.04mmol)、己-5-烯-1-胺(1.94g, 19.56mmol)和甲醛(37%于水中的溶液)(1.59g, 1.46mL, 19.56mmol)于MeOH(100mL)中的溶液回流5小时。溶液冷却到室温并且真空浓缩,接着通过柱色谱法(1:1到2:8PE:乙醚)纯化,得到呈棕色油状硝基酰胺Nak-D(4.15g, 66%产率)。IR(纯):2982(w), 2933(w), 2858(w), 1693(s), 1650(s), 1556(s), 1411(m), 1350(m), 1259(m), 1134(w), 916(w), 821(w); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.28(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.06(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 5.89(1H, ddd, $J=12.0, 9.5, 6.5\text{Hz}$), 5.84-5.72(2H, m), 5.06-4.93(4H, m), 4.01(1H, dd, $J=12.0, 6.4\text{Hz}$), 3.90(1H, dd, $J=8.0, 5.4\text{Hz}$), 3.79(1H, dd, $J=12.1, 9.1\text{Hz}$), 3.57-3.47(3H, m), 3.46-3.34(2H, m), 3.01(1H, dd, $J=13.3, 7.2\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.38-2.30(2H, m), 2.13-2.05(2H, m), 1.90(1H, dd, $J=13.1, 7.3\text{Hz}$), 1.70-1.56(2H, m), 1.58(3H, s), 1.47-1.37(2H, m), 1.35(3H, s); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ 168.4, 167.2, 157.2, 139.9, 138.3, 137.0, 118.8, 115.7, 114.9, 104.9, 91.6, 81.5, 69.7, 62.8, 58.7, 49.4, 48.3, 42.9, 33.3, 31.9, 31.6, 27.6, 26.3, 26.2, 25.8, 23.3; HRMS(ESI^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 的计算值:508.2418, 实验值:508.2412; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}+97.3$ ($c=0.640$, CHCl_3)。

[0992] 螺-内酰胺Nak-E将硝基酰胺Nak-D(5.60g, 11.53mmol)溶于均三甲苯(160mL)中。向其中添加AIBN(0.38g, 2.31mmol)和氢化三丁基锡(16.78g, 15.28mL, 57.65mmol)并且混合物通过真空/氮净化的重复循环脱气。然后反应物在预加热的油浴中快速加热到回流,保持2.5小时,接着冷却到室温。反应混合物直接负载到二氧化硅上并且均三甲苯和过量锡化合物用石油醚洗脱,接着增加溶剂系统(9:1到1:8PE:乙醚),获得呈苍黄色油状的螺-内酰胺Nak-E(2.95g, 58%产率)。IR(纯):2982(w), 2932(w), 2863(w), 1691(s), 1638(s), 1548(w), 1491(w), 1442(w), 1406(m), 1261(w), 914(w); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.24(1H, br.s), 6.05(1H, br.s), 5.87-5.74(2H, m), 5.08-4.91(4H, m), 3.88(1H, dd, $J=7.7, 5.2\text{Hz}$), 3.54-3.31(6H, m), 2.99(1H, dd, $J=12.8, 7.5\text{Hz}$), 2.95-2.87(2H, m), 2.70-2.63(2H, m), 2.40-2.32(2H, m), 2.14-2.03(2H, m), 1.84(1H, dd, $J=12.6, 7.1\text{Hz}$), 1.78-1.71(1H, m), 1.67-1.53(5H, m), 1.48-1.36(2H, m), 1.29(3H, s); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ 169.5, 168.6, 156.2, 138.6, 137.8, 137.2, 124.7, 115.4, 114.6, 105.6, 91.2, 69.9, 63.3, 58.6, 48.3, 47.4, 40.0, 33.4, 33.0, 32.0, 27.6, 26.3, 26.3, 26.0, 25.3, 23.4; HRMS(ESI^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 的计算值:463.2567, 实验值:463.2578; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}+94.1$ ($c=2.30$, CHCl_3)。

[0993] 醇Nak-F将对甲苯磺酸(PTSA)(0.063g, 0.33mmol)添加到螺-内酰胺Nak-E(2.91g, 6.61mmol)于甲醇(150mL)中的溶液中并且溶液在回流下加热4小时。此后需要另外添加PTSA(0.010g, 0.05mmol)。在回流下又加热1小时后,溶液冷却到室温,浓缩并且通过柱色谱法(乙酸乙酯到98:2乙酸乙酯:甲醇)纯化,得到呈无色油状的Nak-F(2.11g, 80%产率)。IR(纯):3406(m), 3270(m), 2929(m), 2858(m), 1695(s), 1618(s), 1494(w), 1435(m), 1348(w),

1272 (m), 1125 (w), 1062 (w), 912 (m), 734 (w); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.22 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 6.28 (1H, br.s), 6.06 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 5.87–5.73 (2H, m), 5.08–4.91 (4H, m), 4.47 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.52–3.37 (3H, m), 3.37–3.22 (2H, m), 3.15–3.02 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=13.4, 2.8\text{Hz}$), 2.71–2.60 (3H, m), 2.41–2.32 (2H, m), 2.16–2.03 (3H, m), 1.84–1.72 (1H, m), 1.67–1.54 (2H, m), 1.45–1.35 (2H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 175.6, 170.5, 156.2, 138.5, 138.1, 137.4, 124.4, 115.3, 114.7, 105.7, 65.7, 55.6, 52.9, 48.5, 47.6, 40.4, 34.0, 33.4, 32.0, 27.6, 26.3, 26.0, 25.3; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 的计算值: 423.2254, 实验值: 423.2258; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}+112.0$ ($c=0.700$, CHCl_3)。

[0994] 双-Boc内酰胺Nak-G向Nak-F (1.75g, 4.37mmol) 于 CH_2Cl_2 (75mL) 中的溶液中添加 DMAP (0.053g, 0.43mmol) 和三乙胺 (2.21g, 3.04mL, 21.86mmol), 接着逐份添加二碳酸二叔丁酯 (4.77g, 21.86mmol)。将溶液在室温下搅拌15小时。浓缩所形成的深黄色溶液并且通过柱色谱法 (4:1到3:7PE:乙酸乙酯) 纯化, 得到呈无色油状的双-Boc内酰胺Nak-G (2.55g, 97%产率)。IR (纯): 2979 (w), 2934 (w), 1781 (m), 1744 (s), 1640 (s), 1491 (w), 1455 (w), 1369 (m), 1278 (s), 1254 (s), 1158 (s), 914 (w), 856 (w); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.17 (1H, br.s), 5.93 (1H, br.s), 5.85–5.73 (2H, m), 5.06–4.92 (4H, m), 4.44 (1H, dd, $J=10.0, 4.4\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=9.9, 8.6\text{Hz}$), 3.82 (1H, "tt", $J=8.9, 4.5\text{Hz}$), 3.52–3.40 (3H, m), 3.29 (1H, ddd, $J=13.1, 8.7, 6.4\text{Hz}$), 3.06–2.92 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=13.4, 2.8\text{Hz}$), 2.73 (1H, dd, $J=13.8, 4.7\text{Hz}$), 2.65–2.58 (2H, m), 2.37–2.29 (2H, m), 2.13–2.03 (3H, m), 1.79–1.71 (1H, m), 1.66–1.52 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.45–1.36 (2H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 172.8, 167.7, 156.7, 153.1, 149.4, 138.5, 138.3, 137.2, 123.9, 115.4, 114.7, 105.1, 83.3, 82.1, 68.2, 57.0, 53.4, 48.3, 47.4, 41.6, 33.5, 32.0, 31.3, 27.9, 27.8, 27.6, 26.4, 26.1, 25.2; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_8$ 的计算值: 623.3303, 实验值: 623.3312; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}+120.0$ ($c=0.700$, CHCl_3)。

[0995] 胺酚Nak-H在 -78°C 下向Nak-G (2.50g, 4.16mmol) 于THF (105mL) 中的溶液中逐滴添加三乙基硼氢化锂 (11.20mL, 11.20mmol, 1M于THF中的溶液) 并且在此温度下搅拌溶液3小时, 接着用饱和 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 淬灭。使反应物经1小时升温到室温并且然后用乙醚 (150mL) 稀释。萃取水层并且有机物干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。粗油状物通过柱色谱法 (4:1到7:3PE:乙酸乙酯) 纯化, 得到呈无色油状的Nak-H (2.04g, 81%产率): 标题化合物的 ^1H -NMR光谱当在298K下在 CDCl_3 中操作时由于旋转异构体而相当大地加宽。尝试通过收集在363K下在甲苯- d_8 中的数据来改善数据导致化合物分解。因此, 化合物在未完全表征下用于下一步骤。

[0996] 二烯6向Nak-H (300mg, 0.498mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.28g, 0.39mL, 2.79mmol)、乙酸酐 (0.29g, 0.26mL, 2.79mmol) 和DMAP (3mg)。将反应物在室温下搅拌6小时, 接着添加第二部分的DMAP (20mg)。反应物搅拌15小时, 然后通过二氧化硅垫过滤, 将其用乙醚洗涤。浓缩滤液并且粗残余物溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 中, 添加 (+)-樟脑磺酸 (21mg, 0.09mmol) 并且反应物在室温下搅拌1小时。混合物真空浓缩并且粗产物通过柱色谱法 (9:1到6:4PE:乙酸乙酯) 纯化, 得到呈无色油状的二烯6 (268mg, 92%产率)。标题化合物的 ^1H NMR光谱当在298K下在 CDCl_3 中操作时由于旋转异构体而相当大地加宽。主旋转异构体已经指派。IR (纯): 2978 (m), 2931 (m), 1743 (s), 1699 (s), 1640 (s), 1483 (w), 1454 (w), 1380 (s),

1369 (s), 1279 (s), 1255 (s), 1162 (s), 1099 (w), 913 (w), 863 (w); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.91–5.68 (3H, m), 5.08–4.90 (5H, m), 4.72 (1H, dd, $J=9.6, 3.5\text{Hz}$), 4.35 (1H, "t", $J=9.5\text{Hz}$), 4.13–4.04 (1H, m), 3.37 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.27–3.12 (2H, m), 3.02 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.59 (1H, dd, $J=13.4, 4.5\text{Hz}$), 2.38 (2H, "q", $J=7.1\text{Hz}$), 2.16–1.99 (4H, m), 1.71–1.60 (1H, m), 1.56–1.43 (20H, m), 1.40–1.30 (2H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 172.2, 161.1, 155.0, 153.9, 153.2, 138.4, 137.3, 128.2, 115.4, 114.8, 102.2, 81.7, 80.0, 67.0, 65.9, 63.9, 56.8, 48.0, 45.1, 43.5, 40.5, 33.4, 32.0, 29.2, 28.5, 28.3, 27.8, 26.7, 26.0; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_7$ 的计算值: 607.3354, 实验值: 607.3349; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}+28.9$ ($c=3.40$, CHCl_3)。

[0997] Boc戊环7在 N_2 填充的手套箱中,在100mL圆底烧瓶中二烯(107mg, 0.186mmol)溶于甲苯(37mL)中并且用W络合物12(9.1mg, 9.3 μmol , 0.05当量)处理。然后搅拌三分钟,烧瓶通过真空接头连接到7托真空系统。在22 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌两小时后,将反应混合物从手套箱中取出并且暴露于空气。粗混合物通过硅胶色谱法(2:1到1:2己烷:乙醚)纯化,得到呈白色固体状的大环烯烃7(94.1mg, 0.168mmol, 90%产率, Z:E=97:3)。IR(纯): 2978 (s), 2938 (s), 2868 (m), 1742 (s), 1694 (s), 1634 (s), 1488 (m), 1453 (m), 1393 (s), 1367 (s), 1351 (s), 1277 (s), 1254 (s), 1155 (s), 1106 (s), 953 (m), 859 (m), 792 (m), 761 (m), 732 (m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.82 (1H, s), 5.44 (1H, dd, $J=12.2, 5.6\text{Hz}$), 5.26 (1H, dd, $J=12.0, 5.6\text{Hz}$), 4.81–4.72 (2H, m), 4.46 (1H, dt, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 4.28–4.25 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J=6.6, 5.4\text{Hz}$), 3.27 (1H, s), 3.14 (1H, dt, $J=7.6, 2.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=8.0, 2.8\text{Hz}$), 2.75 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.59–2.41 (4H, m), 2.19 (2H, dd, $J=8.8, 4.0\text{Hz}$), 2.10 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 1.93–1.88 (2H, m), 1.62–1.59 (1H, m), 1.53–1.40 (19H, m), 1.28–1.23 (1H, m), 0.99–0.96 (1H, m), 0.03–0.05 (1H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 171.6, 159.9, 157.0, 154.2, 153.4, 130.5, 128.7, 128.5, 103.0, 82.1, 80.2, 69.0, 67.7, 67.6, 58.3, 46.8, 43.5, 39.5, 36.0, 28.8, 28.3, 27.9, 27.6, 26.6, 26.3, 25.6, 22.3; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7$ 的计算值: 557.3227, 实验值: 557.3218; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-63.17$ ($c=0.640$, CHCl_3)。

[0998] 胺酚Nak-J在35mL具有搅拌棒的小瓶中将大环烯烃(130mg, 0.233mmol)用纯三氟乙酸(1.0mL, 过量)处理并且在22 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌五分钟。然后酸通过真空去除。所得黄色油状物用饱和 NaHCO_3 水溶液(6mL)和二氯甲烷(6mL)处理。各层分配并且水层用氯仿/异丙醇的4:1混合物(6mL $\times$ 3)萃取。合并的有机层干燥并浓缩。粗混合物通过硅胶色谱法(9:1二氯甲烷:甲醇)纯化,得到呈白色固体状的胺酚Nak-J(80mg, 0.225mmol, 95%产率, Z:E=95:5)。IR(纯): 3368 (br, s), 3004 (m), 2925 (s), 2856 (s), 1676 (s), 1604 (s), 1494 (m), 1443 (s), 1361 (m), 1201 (s), 1181 (s), 1131 (s), 1035 (m), 840 (m), 800 (m), 722 (m); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.82 (1H, s), 5.46 (1H, dd, $J=14.8, 8.8\text{Hz}$), 5.26 (1H, dd, $J=16.0, 8.8\text{Hz}$), 4.80–4.37 (4H, m), 3.82–3.69 (3H, m), 3.29 (1H, s), 3.08 (1H, dt, $J=12.4, 3.6\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=12.0, 4.0\text{Hz}$), 2.82–2.78 (1H, m), 2.62–2.46 (3H, m), 2.32 (1H, dd, $J=12.4, 9.6\text{Hz}$), 2.16–2.09 (2H, m), 2.00–1.88 (3H, m), 1.64–1.46 (2H, m), 1.30–1.25 (1H, m), 1.05–0.99 (1H, m), 0.06–0.05 (1H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.6, 161.7, 155.8, 130.4, 129.6, 128.7, 103.4, 71.7, 69.0, 63.7, 63.0, 46.8, 43.4, 41.1, 37.1, 28.8, 27.6, 26.4, 26.0, 25.3, 23.2; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值: 357.2178, 实验值: 357.2171; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-78.41$ ($c=0.700$,

CHCl₃)。

[0999] 醇Nak-K在4mL具有搅拌棒的小瓶,催化量的DMF(1滴)添加到5-己烯酸(40mg, 0.351mmol)中并且冷却到0℃;小心添加乙二酰氯(53mg, 0.421mmol)并且然后在22℃下搅拌十五分钟。添加1mL乙醚并且混合物通过棉花塞过滤并用氮气流浓缩,得到粗5-己烯基氯。在另一50mL圆底烧瓶中,胺酚(120mg, 0.337mmol)和三乙胺(170mg, 1.685mmol)溶于二氯甲烷(15mL)中并且冷却到-20℃。通过注射器添加预先冷却的5-己烯基氯于二氯甲烷中的溶液。在三十分钟内使反应混合物缓慢升温到22℃并且搅拌三小时。粗混合物通过真空浓缩,得到黄色油状物,其通过硅胶色谱法(1:1己烷:乙酸乙酯到9:1乙酸乙酯:甲醇)纯化,得到呈白色固体状的伯醇Nak-K(84mg, 0.283mmol, 84%产率, Z:E=95:5)。IR(纯): 3350(br, m), 2923(s), 2854(s), 1628(s), 1549(m), 1490(m), 1440(s), 1353(m), 1326(m), 1218(m), 1203(m), 1099(m), 1080(m), 911(m), 805(m), 750(m); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.04(1H, d, J=9.2Hz), 5.87(1H, s), 5.84-5.76(1H, m), 5.46(1H, dd, J=18.4, 8.8Hz), 5.26(1H, dd, J=18.0, 8.0Hz), 5.07-4.95(2H, m), 4.91(1H, s), 4.45(1H, dt, J=12.8, 4.0Hz), 4.26-4.19(1H, m), 3.75-3.62(2H, m), 3.32(1H, t, J=2.8Hz), 3.11(1H, dt, J=12.0, 4.0Hz), 2.93(1H, dd, J=12.4, 4.8Hz), 2.78-2.67(1H, m), 2.60-2.39(5H, m), 2.30-2.11(5H, m), 2.02-1.89(3H, m), 1.81-1.43(4H, m), 1.33-1.22(1H, m), 1.05-0.95(1H, m), -0.01--0.12(1H, m); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): δ174.8, 171.2, 161.1, 155.4, 138.2, 130.5, 130.5, 128.5, 115.2, 103.6, 68.9, 68.2, 66.6, 66.4, 46.8, 43.2, 39.2, 35.1, 34.5, 33.4, 28.7, 27.5, 26.5, 26.3, 25.4, 24.3, 22.3; HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺C₂₇H₃₇N₂O₄的计算值: 453.2753, 实验值: 453.2739; [α]_D²⁰-48.67(c=0.260, CHCl₃)。

[1000] 三烯Nak-L在50mL具有搅拌棒的圆底烧瓶中,将2-二氧碘基苯甲酸(413mg, 1.473mmol)添加到醇(148mg, 0.327mmol)于20mL DMSO中的溶液中。使反应混合物在22℃下搅拌24小时。然后混合物倾入到饱和NaHCO₃水溶液(60mL)中并且用乙醚(4×60mL)萃取。合并的有机层用水(30mL)洗涤,干燥并浓缩,得到呈黄色油状的粗醛,其未经纯化直接用于下一步骤。在另一50mL圆底烧瓶中, KOt-Bu(172mg, 1.537mmol)添加到含MePPh₃Br(700mg, 1.962mmol)的甲苯(10mL)中。所得混合物放置于超声波浴中,直到形成均质的亮黄色溶液。反应混合物在22℃下搅拌一个半小时。粗醛溶于THF(10mL)中并且溶液快速添加到新制备的内鎓盐溶液中。在15分钟后,浓缩反应混合物;添加30mL水和30mL乙酸乙酯。各层分配并且水层用乙酸乙酯(30mL)洗涤三次。合并的有机层干燥并通过真空浓缩,得到无色油状物,其通过硅胶色谱法(3:2到2:3己烷:乙酸乙酯)纯化,得到呈白色泡沫状三烯Nak-L(122mg, 0.272mmol, 83%产率, Z:E=95:5)。IR(纯): 2934(s), 2863(s), 1633(s), 1488(m), 1440(s), 1406(s), 1355(s), 1287(s), 1206(s), 1168(m), 992(m), 953(m), 912(m), 732(m); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ5.96-5.68(3H, m), 5.48(1H, dd, J=18.0, 9.2Hz), 5.28(1H, dd, J=16.4, 8.8Hz), 5.20-4.89(5H, m), 4.67-4.44(2H, m), 3.34(1H, s), 3.21-3.12(1H, m), 3.00-2.69(2H, m), 2.59-2.32(5H, m), 2.20-1.92(7H, m), 1.79-1.43(5H, m), 1.34-1.18(1H, m), 1.06-0.98(1H, m), 0.04--0.08(1H, m); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): 旋转异构体: δ173.1, 172.5, 171.5, 171.3, 160.6, 160.1, 157.6, 156.0, 140.3, 139.6, 138.6, 138.6, 130.5, 130.3, 129.9, 129.1, 128.6, 128.2, 115.5, 114.9, 114.9, 113.9, 103.5, 103.0, 70.4, 68.3, 67.6, 67.0, 63.5, 63.3, 46.9, 43.4, 39.9, 39.6, 39.1, 38.3, 34.5, 34.4, 33.4, 33.3, 28.8,

28.7, 27.5, 27.2, 26.6, 26.4, 26.2, 25.5, 25.3, 24.3, 24.2, 22.4, 22.2; HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₈H₃₇N₂O₃的计算值: 449.2804, 实验值: 449.2790; [α]_D²⁰-76.61 (c=0.110, CHCl₃)。

[1001] 二胺18在25mL具有搅拌棒的圆底烧瓶中在0℃下DIBAL (159μL, 0.893mmol) 添加到酰胺 (20mg, 44.6μmol) 于5mL乙醚中的溶液中并且搅拌四小时。然后添加第二部分的DIBAL (159μL, 0.893mmol) 并且使反应混合物升温到22℃并搅拌两小时。在-78℃下添加饱和罗谢尔盐 (Rochelle salt) 水溶液 (5mL) 并且混合物升温到22℃并搅拌六小时。各层分配并且水层用乙醚 (10mL) 洗涤三次。合并的有机层干燥并通过真空浓缩, 得到无色油状物, 其通过中性氧化铝色谱法 (10:1到2:1己烷:乙醚) 纯化, 得到呈无色油状的二胺18 (14mg, 33.3μmol, 75%产率, Z:E=95:5)。IR (纯): 3075 (m), 3003 (m), 2921 (s), 2856 (s), 2974 (s), 1641 (s), 1556 (m), 1445 (s), 1385 (m), 1359 (m), 1342 (m), 1172 (s), 1129 (s), 1100 (m), 1084 (m), 992 (s), 910 (s), 857 (m), 793 (m), 726 (m); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ5.94-5.83 (1H, m), 5.78 (1H, s), 5.69-5.60 (1H, m), 5.48 (1H, dd, J=18.0, 8.0Hz), 5.26 (1H, dd, J=18.4, 7.6Hz), 5.14-4.94 (4H, m), 4.16 (1H, s), 3.14-3.08 (1H, m), 3.00 (1H, d, J=10.8Hz), 2.78-2.70 (2H, m), 2.65-2.43 (4H, m), 2.41 (1H, dt, J=11.6, 3.2Hz), 2.32-2.09 (6H, m), 2.00-1.84 (3H, m), 1.77 (1H, ddd, J=14.0, 7.2, 2.4Hz), 1.70-1.53 (3H, m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 1.08-0.96 (2H, m), 0.94-0.78 (2H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ160.6, 156.2, 140.9, 139.5, 133.6, 131.7, 128.1, 116.8, 114.2, 103.3, 71.0, 66.8, 62.6, 59.6, 58.4, 49.9, 45.1, 42.7, 41.4, 33.8, 28.9, 28.3, 27.9, 27.7, 27.2, 26.5, 26.3, 22.3; HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₈H₄₁N₂O的计算值: 421.3219, 实验值: 421.3207; [α]_D²⁰-30.14 (c=0.067, MeOH)。

[1002] 那卡多莫林A在N₂填充的手套箱中, 在8mL小瓶中二胺18 (8.0mg, 19.0μmol) 溶于甲苯 (3.8mL) 中并且用W络合物12原液 (93μL, 0.95μmol, 1mg/mL, 0.05当量) 处理。然后搅拌三分钟, 小瓶用隔片 (针穿过) 盖帽并且通过真空接头连接到1托真空系统。在22℃下搅拌八小时后, 将反应混合物从手套箱中取出并且暴露于空气。粗混合物通过硅胶色谱法 (19:1乙醚:氢氧化铵) 纯化, 得到呈白色泡沫状的那卡多莫林A (4.2mg, 10.7μmol, 56%产率, Z:E=91:9)。物理和光谱数据与先前报导的数据一致 (小野; 永田; 西田, 应用化学国际版2004, 43, 2020-2023 (Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2020-2023); 雅库贝克; 科克菲尔德; 狄克逊, 美国化学会志2009, 131, 16632-16633 (Jakubec, P.; Cockfield, D.M.; Dixon, D.J. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 16632-16633); 尼尔森; 方克, 有机化学通讯2010, 12, 4912-4915 (Nilson, M.G.; Funk, R.L. Org. Lett. 2010, 12, 4912-4915))。IR (纯): 3005 (m), 2923 (s), 2856 (s), 2790 (s), 2742 (s), 1444 (s), 1357 (m), 1330 (m), 1309 (m), 1276 (m), 1238 (m), 1196 (m), 1132 (s), 1080 (m), 953 (m), 937 (s), 725 (m); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ5.86 (1H, s), 5.79 (1H, dd, J=17.6, 9.4Hz), 5.51-5.40 (2H, m), 5.28-5.21 (1H, m), 3.92 (1H, s), 3.74-3.69 (1H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 3.03 (1H, d, J=12.4Hz), 2.83 (1H, br, s), 2.80-2.68 (2H, m), 2.64-2.57 (2H, m), 2.52-2.44 (1H, m), 2.40 (1H, dd, J=11.6, 3.6Hz), 2.34-2.26 (3H, m), 2.18-1.95 (4H, m), 1.90 (2H, dd, J=12.4, 4.8Hz), 1.81 (1H, ddd, J=14.0, 7.2, 2.6Hz), 1.74-1.56 (4H, m), 1.47 (1H, dd, J=12.4, 10.0Hz), 1.42-1.27 (2H, m), 1.11-1.00 (2H, m), 0.92-0.88 (1H, m); ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ162.3, 156.7, 135.1, 134.4, 132.2, 131.6, 129.3, 104.7, 74.7, 63.6, 60.7, 59.3, 58.2, 50.9, 46.1, 43.5, 43.1, 29.5, 29.2, 29.2, 28.8, 27.2, 27.1, 26.0, 26.0, 23.0; HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₆H₃₇N₂O的计

算值:393.2906,实验值:293.2899; $[\alpha]_D^{20}$ -73.59 ($c=0.040$, 甲醇)。

[1003] 那卡多莫林A向直火干燥的150mL具有磁性搅拌棒的连接有回流冷凝器的圆底烧瓶中馈入二胺18 (10.0mg, 23.8 μ mol) 和(+)-樟脑磺酸 (17mg, 71.4 μ mol, 3.0当量) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。使所得混合物搅拌10分钟并且然后用二氯甲烷 (73mL) 稀释。将第一代吉布斯催化剂 (Grubbs catalyst) (5.9mg, 7.6 μ mol, 0.3当量) 称重并且溶于二氯甲烷 (4mL) 中。然后通过注射器将催化剂溶液添加到基质中。使所得混合物在40℃下搅拌5小时。然后将另一部分Ru碳烯 (1.9mg, 1.9 μ mol, 0.1当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中并且然后添加到反应物中。然后使反应物在40℃下搅拌3小时并且通过添加1M HCl水溶液 (10mL) 淬灭。各层分配并且有机层用1M HCl水溶液 (10mL $\times$ 3) 萃取。将水性萃取物合并, 冷却到0℃并且通过添加饱和NaOH水溶液将pH值调节到14。将水性混合物用乙醚 (10mL $\times$ 3) 和二氯甲烷 (10mL $\times$ 3) 洗涤。合并的有机萃取物干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到无色油状物。通过硅胶色谱法 (19:1乙醚:氢氧化铵) 进行纯化, 得到呈白色泡沫状的那卡多莫林A (6.1mg, 14.0 μ mol, 66%产率, Z:E=93:7)。

[1004] 立体化学的验证来自Mo或W催化的大环RCM的17和7的主异构体的身份通过X射线结晶学确定 (图4和5, 表5和6)。

[1005] 表5. C₁₅H₂₇NO (17) 的晶体数据和结构精修

识别码	C15H27NO
经验式	C15 H27 N O
式量	237.38
温度	143(2) K
波长	0.71073 $\approx$

[1006] 晶系 斜方晶

空间群	P b c a	
晶胞大小	a = 17.3448(8) ≈	α = 90°.
	b = 9.6231(5) ≈	β = 90°.
	c = 17.7549(8) ≈	γ = 90°.
体积	2963.5(2) ≈ ³	

	Z	8	
	密度(计算)	1.064 Mg/m ³	
	吸收系数	0.065 mm ⁻¹	
	F(000)	1056	
	晶体尺寸	0.22×0.04×0.03 mm ³	
	数据收集的 θ 范围	2.29 到 25.00°	
	下标范围	-20≤h≤20, -11≤k≤11, -21≤l≤21	
	收集到的反射	39195	
	独立的反射	2612 [R(int) = 0.0652]	
[1007]	θ 的完整度(Completeness to theta) = 25.00°	99.9 %	
	吸收修正	从同等物半经验的	
	最大和最小透射	0.9980 和 0.9858	
	精修方法	关于 F ² 的全矩阵最小平方	
	数据/约束/参数	2612 / 1 / 157	
	关于 F ² 的拟合良度	1.014	
	最终 R 指数[I>2 σ (I)]	R1 = 0.0377, wR2 = 0.0717	
	R 指数(所有数据)	R1 = 0.0695, wR2 = 0.0828	
	消光系数	na	
	最大差异峰和孔	0.140 和 -0.155 e. ⁻³	
[1008]	表6. C ₃₁ H ₄₄ N ₂ O ₇ (7) 的晶体数据和结构精修.		
	识别码	C31H44N2O7	
	经验式	C31 H44 N2 O7	
	式量	556.68	
	温度	100(2) K	
	波长	1.54178 Å	
[1009]	晶系	单斜晶	
	空间群	P 2(1)	
	晶胞大小	a = 10.342(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
		b = 9.907(3) Å	$\beta = 93.895(12)^\circ$
		c = 14.462(5) Å	$\gamma = 90^\circ$

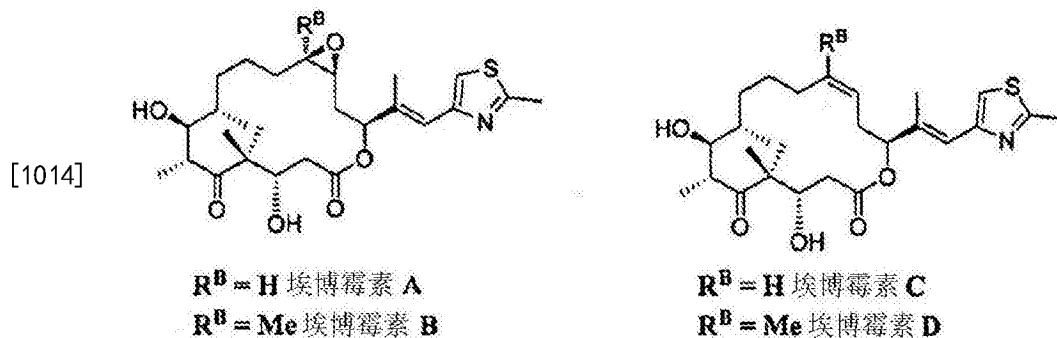
体积	1478.2(8) $\text{\AA}^3$
Z	2
密度(计算)	1.251 Mg/m^3
吸收系数	0.716 mm^{-1}
F(000)	600
晶体尺寸	0.20×0.12×0.05 mm^3
数据收集的 θ 范围	3.06 到 67.47°
下标范围	-12≤h≤12, -11≤k≤11, -17≤l≤10
收集到的反射	15917
独立的反射	5100 [R(int) = 0.0382]
[1010] θ 的完整度 = 67.47°	98.0 %
吸收修正	从同等物半经验的
最大和最小透射	0.9651 和 0.8701
精修方法	关于 F^2 的全矩阵最小平方
数据/约束/参数	5100 / 1 / 367
关于 F^2 的拟合良度	1.097
最终 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0293, wR2 = 0.0787
R 指数(所有数据)	R1 = 0.0778, wR2 = 0.0915
绝对结构参数	0.02(14)
消光系数	na
最大差异峰和孔	0.365 和 -0.302 $\text{e.}\text{\AA}^{-3}$

[1011] 通过立体选择性闭环复分解 (RCM) 反应合成 Z-三取代的烯烃。应用到埃博霉素 B 和 D 的全合成

[1012] 许多生物活性大环含有 C-C 双键, 通过所述 C-C 双键可以制备各种其它衍生物; 烯烃或所得部分的立体化学身份对所述分子的有益特性来说可能是关键的。催化闭环复分解 (RCM) 是一种广泛地用于合成大的不饱和环的方案; 然而, 环化典型地在烯烃立体选择性不受控制下进行-这是一个缺点, 在复杂的结构下当 RCM 在长的一系列转变后进行时代价特别高。非常需要一种实现得到二取代或更多取代的烯烃的 RCM 反应的高 Z 选择性的解决方法。这里, 引入一种新的类别的催化剂, 它通过三取代的烯烃的 Z-选择性合成促进大环 RCM 反应。

[1013] 催化烯烃闭环复分解 (RCM) 是环状结构制备不可或缺的 (荷维达; 朱格林, 自然 2007, 450, 243-251 (Hoveyda, A.H.; Zhugralin, A.R. Nature 2007, 450, 243-251)); 其广泛地用于合成多种生物活性分子 (戴特斯; 马丁, 化学评论 2004, 104, 2199-2238 (Deiters, A.;

Martin, S.F. Chem. Rev. 2004, 104, 2199-2238); 尼古劳; 巴尔杰; 莎拉, 应用化学国际版 2005, 44, 4490-4527 (Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 4490-4527); 格拉迪拉斯; 佩雷斯-卡斯特尔, 应用化学国际版 2006, 45, 6086-6101 (Gradillas, A.; Perez-Castells, J. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 6086-6101); 格拉迪拉斯; 佩雷斯-卡斯特尔, 天然产物合成中的复分解 (科西; 阿森亚蒂斯; 迈尔; 编辑); 威利出版集团, 2010 (Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. in *Metathesis in Natural Product Synthesis* (Cossy, J.; Arsenyadis, S.; Meyer, C.; Eds); Wiley-VCH, 2010)). RCM广泛地用于获得大环; 然而这缺乏可靠立体选择性变体, 其可得性将实质上增强此重要类别的反应的价值。不希望被任何理论限制, 缺乏立体化学控制可能起源于主要取决于产物立体异构体的能量属性的催化闭环的结果 (对比由所用催化剂决定)。在小或中等环下, 唯一地产生Z烯烃; 在相当大的环下, 情况不是这样, 因为常常两种异构体烯烃之间的能量差不足够于通过热力学控制实现高度立体选择性, 或如果一种异构体的能量足够较低, 那么催化剂不能促进轻易平衡。关于已经向重要类别的重要生物活性大环 (即埃博霉素) 总合成延伸的许多尝试, 可以找到所述立体选择性缺乏的一个实例。在上文和本文中公开的发明前, 所有通过RCM方法制备16元核心的尝试都已经产生烯烃异构体的实际上同等的混合物 (孟; 伯堤纳多; 巴洛格; 苏; 卡梅内茨卡; 索伦森; 丹尼谢夫斯基, 美国化学会志1997, 119, 10073-10092 (Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E.J.; Danishefsky, S.J. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10073-10092); 尼古劳; 何; 沃伦密斯; 瓦尔博格; 罗施安格; 萨拉比亚; 宁科维奇; 杨; 特鲁希略, 美国化学会志1997, 119, 7960-7973 (Nicolaou, K.C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J.I. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7960-7973); 申策; 里贝格; 博耳; 博姆; 考尔德, 应用化学国际版1997, 36, 523-524 (Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Bohm, O.M.; Cordes, M. Angew. Chem., Int. Ed. 1997, 36, 523-524); 辛哈; 孙; 米勒; 瓦特曼; 勒纳, 欧洲化学杂志2001, 7, 1691-1702 (Sinha, S.C.; Sun, J.; Miller, G.P.; Wartmann, M.; Lerner, R.A. Chem. Eur. J. 2001, 7, 1691-1702))。



[1015] 2009年, 报导了高度Z-和对映选择性烯烃复分解过程的第一实例; 具体地说, 显示多种芳基烯烃利用一系列应力相对较大的双环烯烃进行有效的开环/交叉复分解反应, 由Mo位立体金刚烷基酰亚胺基络合物催化 (易卜拉希姆; 余; 施罗克; 荷维达, 美国化学会志 2009, 131, 3844-3845 (Ibrahim, I.; Yu, M.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3844-3845)). 近年来, 展示所述转变可以用烯醇醚交叉搭配物进行 (余; 易卜拉希姆; 长谷川; 施罗克; 荷维达, 美国化学会志2012, 134, DOI:10.1021/ja210946z (Yu, M.; Ibrahim, I.; Hasegawa, M.; Schrock, R.R.; Hoveyda,

A.H.J.Am.Chem.Soc.2012,134,DOI:10.1021/ja210946z)。另外,已经展示单吡咯化物单芳基氧化物Mo络合物促进末端烯烃的Z-选择性自身偶合(江;赵;施罗克;荷维达,美国化学会志2009,131,16630-16631(Jiang,A.J.;Zhao,Y.;Schrock,R.R.;Hoveyda,A.H.J.Am.Chem.Soc.2009,131,16630-16631);玛琳丝卡;施罗克;穆勒;高濂;荷维达,有机金属化合物2011,30,1780-1782(Marinescu,S.C.;Schrock,R.R.;Müller,P.;Takase,M.K.;Hoveyda,A.H.Organometallics 2011,30,1780-1782))和交叉复分解(米克;奥伯里恩;利亚韦里亚;施罗克;荷维达,自然2011,471,461-466(Meek,S.J.;O'Brien,R.V.;Llaveria,J.;Schrock,R.R.;Hoveyda,A.H.Nature 2011,471,461-466))反应。在另一关键开发中,发现相应的基于W的单吡咯化物催化涉及两末端烯烃的大环RCM反应最有效,效率高以及Z选择性卓越;应用到生物活性天然产物埃博霉素A和C以及那卡多莫林A的全合成突出了发展的重要性(余;王;凯尔;雅库贝克;狄克逊;施罗克;荷维达,自然2011,479,88-93(Yu,M.;Wang,C.;Kyle,A.F.;Jakubec,P.;Dixon,D.J.;Schrock,R.R.;Hoveyda,A.H.Nature 2011,479,88-93))。正是在此背景下,选择分别含有和衍生自三取代的烯烃的环氧化的埃博霉素B和D,作为可能扩大这些新近开发的络合物的范围并且最终帮助进一步催化剂开发的杰出目标。

[1016] 埃博霉素属于首先从粘杆菌纤维堆囊菌(*Sorangium cellulosum*) 90中分离的16元大环内酯家族(柯夫;贝多夫;斯坦麦兹;施姆堡;葛斯;赖兴巴赫,应用化学国际版1996,35,1567-1569(Hoefle,G.;Bedorf,N.;Steinmetz,H.;Schomburg,D.;Gerth,K.;Reichenbach,H.Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1996,35,1567-1569))。其抗癌活性与类似于太平洋紫杉醇的作用机制结合已经鼓励全力加速其全合成和结构修改(关于所选择的评述,参见:(a) 尼古劳;罗施安格;沃伦密斯,应用化学国际版1998,37,2014-2045(Nicolaou,K.C.;Roschangar,F.;Vourloumis,D.Angew.Chem.,Int.Ed.1998,37,2014-2045)。(b) 里夫金;周;丹尼谢夫斯基,应用化学国际版2005,44,2838-2850(Rivkin,A.;Chou,T.-C.;Danishefsky,S.J.Angew.Chem.,Int.Ed.2005,44,2838-2850)。(c) 奥尔特曼;普费佛;阿森亚蒂斯;普拉特;尼古劳,药物化学2007,2,396-423(Altmann,K.H.;Pfeiffer,B.;Arsenyadis,S.;Pratt,B.A.;Nicolaou,K.C.ChemMedChem 2007,2,396-423))。用于形成大环的一种有吸引力的策略是在 $\Delta^{12,13}$ 烯烃上闭环复分解。实际上,埃博霉素的成功全合成的若干早期实例取决于一种大环RCM方法(杨;何;沃伦密斯;瓦尔博格;尼古劳,应用化学国际版1997,36,166-168(Yang,Z.;He,Y.;Vourloumis,D.;Vallberg,H.;Nicolaou,K.C.Angew.Chem.,Int.Ed.1997,36,166-168);申策;里贝格;博耳;博姆;考尔德,应用化学国际版1997,36,523-524(Schinzer,D.;Limberg,A.;Bauer,A.;Böhm,O.M.;Cordes,M.Angew.Chem.,Int.Ed.1997,36,523-524))。尽管大量地尝试最佳化反应条件和基质中的保护基,但是基本上没有选择性有利于所希望的Z异构体(孟;伯堤纳多;巴洛格;苏;卡梅内茨卡;索伦森;丹尼谢夫斯基,美国化学会志1997,119,10073-10092(Meng,D.;Bertinato,P.;Balog,A.;Su,D.-S.;Kamenecka,T.;Sorensen,E.J.;Danishefsky,S.J.J.Am.Chem.Soc.1997,119,10073-10092);尼古劳;何;沃伦密斯;瓦尔博格;罗施安格;萨拉比亚;宁科维奇;杨;特鲁希略,美国化学会志1997,119,7960-7973(Nicolaou,K.C.;He,Y.;Vourloumis,D.;Vallberg,H.;Roschangar,F.;Sarabia,F.;Ninkovic,S.;Yang,Z.;Trujillo,J.I.J.Am.Chem.Soc.1997,119,7960-7973))。因此,已经研究例如大环内酯化和

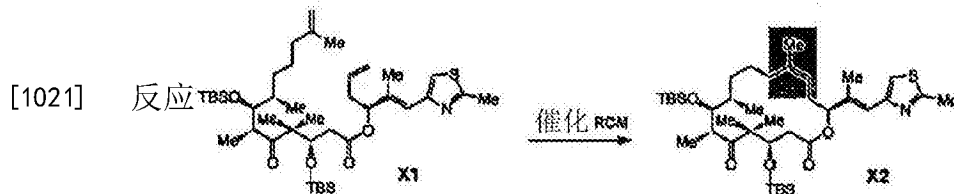
分子内醛醇缩合反应等其它大环化策略(孟;伯堤纳多;巴洛格;苏;卡梅内茨卡;索伦森;丹尼谢夫斯基,美国化学会志1997,119,10073-10092(Meng,D.;Bertinato,P.;Balog,A.;Su,D.-S.;Kamenecka,T.;Sorensen,E.J.;Danishefsky,S.J.J.Am.Chem.Soc.1997,119,10073-10092);尼古劳;宁科维奇;沃伦密斯;何;瓦尔博格;芬迪莱;杨,美国化学会志1997,119,7974-7991(Nicolaou,K.C.;Ninkovic,S.;Vourloumis,D.;He,Y.;Vallberg,H.;Finlay,M.R.V.;Yang,Z.J.Am.Chem.Soc.1997,119,7974-7991);巴洛格;哈里斯;萨万;张;周;丹尼谢夫斯基,应用化学国际版1998,37,2675-2678(Balog,A.;Harris,C.;Savin,K.;Zhang,X-G.;Chou,T.C.;Danishefsky,S.J.Angew.Chem.,Int.Ed.1998,37,2675-2678)。(c)申策,D.;博耳,A.欧洲化学杂志1999,5,2492-2500(Schinzner,D.;Bauer,A.Chem.Eur.J.1999,5,2492-2500))作为一种替代策略;然而,所述替代性策略需要与包括催化RCM的合成方案相比,显著较长的途径。

[1017] 获得大环Z烯烃的一种解决方法由菲斯特内和同事呈现并且涉及催化炔烃复分解,接着部分氢化所得环状C-C三键(菲斯特内;马西斯;莱曼,欧洲化学杂志2001,7,5299-5317(Fürstner,A.;Mathes,C.;Lehmann,C.W.Chem.Eur.J.2001,7,5299-5317))。另一可能解决方法是近来引入的,其中通过炔烃的硅氢化安置的经硅烷基取代的烯烃参与立体选择性大环RCM;随后酸解脱硅烷化得到所希望的Z二取代的烯烃(王;希梅内斯;汉森;瑞艾伯;施赖贝尔;杨,美国化学会志2011,133,9196-9199(Wang,Y.;Jimenez,M.;Hansen,A.S.;Raiber,E.-A.;Schreiber,S.L.;Young,D.W.J.Am.Chem.Soc.2011,133,9196-9199))。一个与两种方法有关的内在的缺点是需要额外的步骤来制备所述炔烃。此外,炔烃复分解/氢化顺序限于制备二取代的烯烃,排除埃博霉素B和D的合成。效用还有待在全合成背景下说明的后一RCM策略需要额外的交叉偶合步骤以在大环烯烃上安置第三取代基。

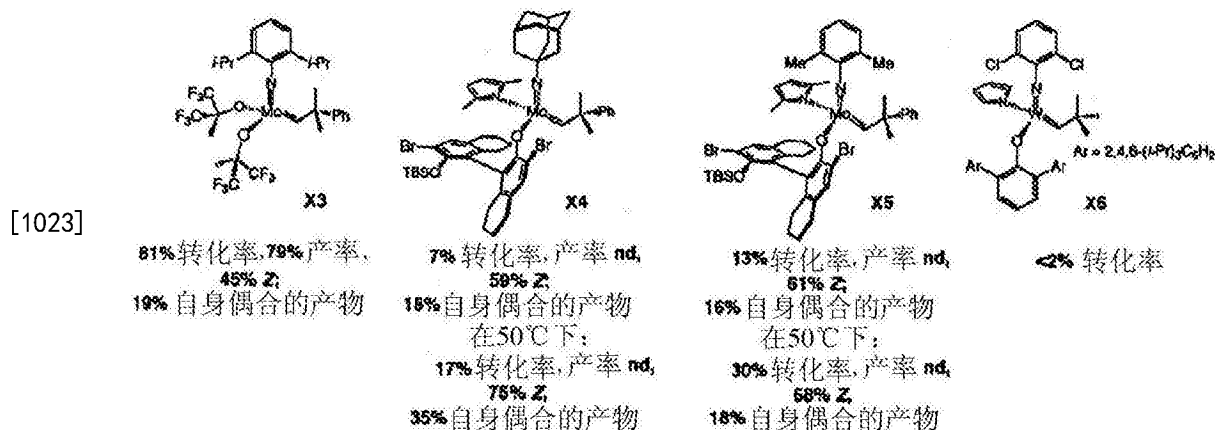
[1018] 得到埃博霉素的三取代的烯烃的一种有效而一般的方法将涉及Z-选择性RCM。本文中,呈现此重要问题的此类解决方法。

[1019] 在与得到埃博霉素D的三取代的烯烃的大环RCM(X1→X2,方案X1)结合的初始催化剂筛选研究的过程中,关于观测到的活性水平以及Z选择性程度,面临着实质性的困难。发现使用大家公认的非手性Mo亚烷基X3引起相对高效率地得到大环X2,产率79%,但呈Z:E烯烃异构体的45:55混合物(孟;伯堤纳多;巴洛格;苏;卡梅内茨卡;索伦森;丹尼谢夫斯基,美国化学会志1997,119,10073-10092(Meng,D.;Bertinato,P.;Balog,A.;Su,D.-S.;Kamenecka,T.;Sorensen,E.J.;Danishefsky,S.J.J.Am.Chem.Soc.1997,119,10073-10092);梅;格里克,化学通讯1998,1597-1598(May,S.A.;Grieco,P.A.Chem.Comm.1998,1597-1598))。用基于Mo的单芳基氧化物-单吡咯化物络合物X4和X5进行的反应(方案X1)被证明是效率低的,在最小立体选择性下得到大环;此外,产物混合物的主要组分被证明是衍生自由得到“自身偶合”的产物的X1中的单取代的烯烃的交叉复分解产生的产物。当使用在涉及两种单取代的烯烃和得到二取代的大环烯烃的大环RCM反应中最佳的所衍生的基于W的络合物X6(方案X1)时,无法检测到任何所希望的产物。为确保所述活性缺乏不是缓慢催化剂开始的结果,将络合物用二烯丙基醚预处理(以产生活性亚甲基);此类策略被证明是低效的(<2%的转化成大环的转化率)。Ru催化剂也是低效的;举例来说,用20摩尔%第二代吉布斯络合物反应(40℃,24小时)得到65%的转化成X2的转化率,产生烯烃立体异构体的等量混合物。

[1020] 方案X1.促进通过大环RCM形成2的Mo和W络合物的初始筛选



[1022] 此时一些最有效的络合物的效力:



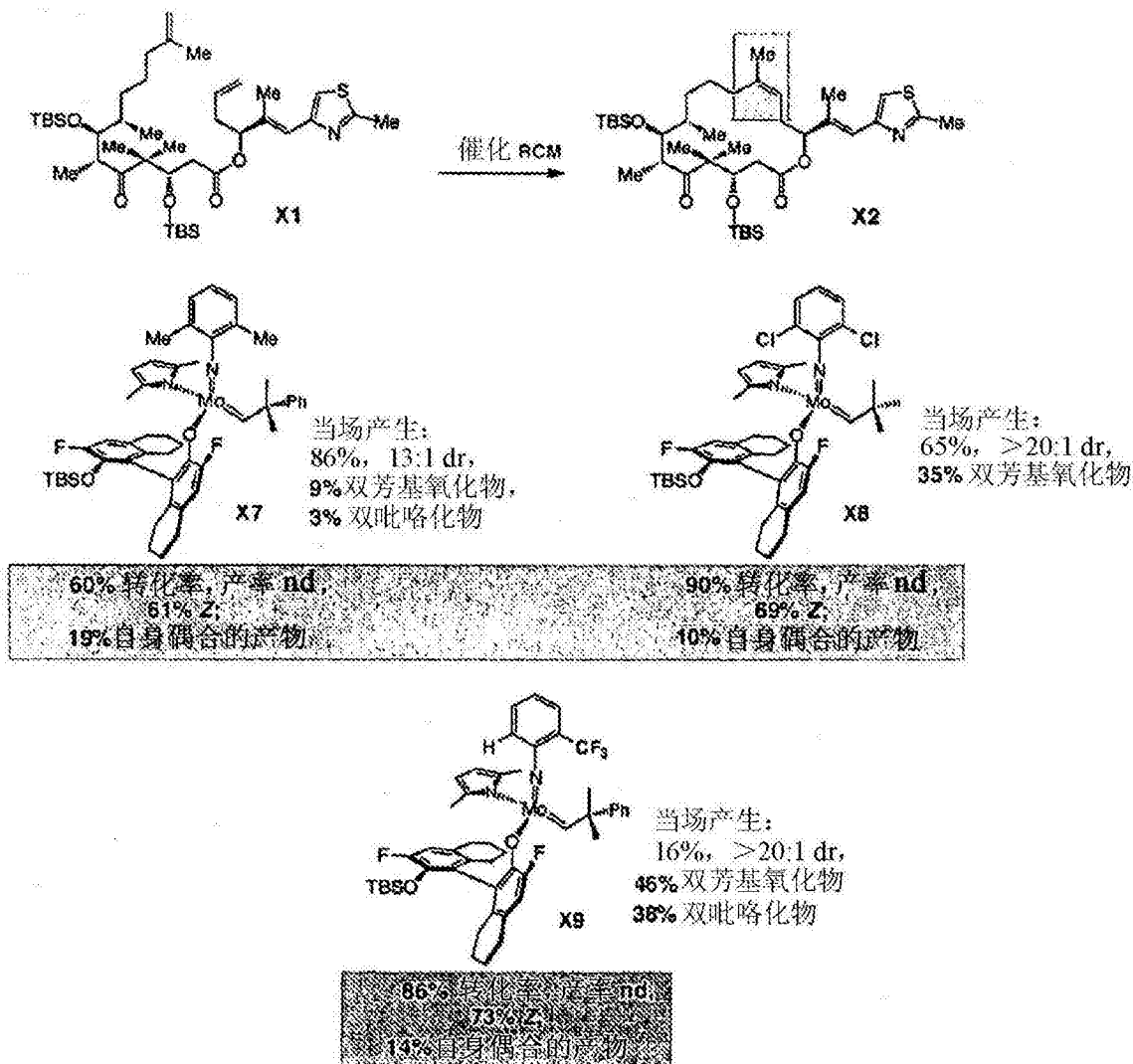
[1024] 指出:除非另作说明,否则反应在22℃下用20摩尔%络合物进行24小时.nd=未测得。

[1025] 为鉴别得到埃博霉素D的Z三取代的烯烃的更具活性的RCM催化剂,转向修改基于Mo的亚烷基络合物的模块结构。上述绝大多数筛选数据都涉及金属络合物上酰亚胺基的修改。然后决定用更小并且更吸电子的氟置换芳基氧化物的Br。不意图受理论束缚,相信氟的增加的负电性引起催化剂活性增加,因为在过渡金属下较高路易斯酸度(Lewis acidity)可能引起其更有效地与更高取代的(并且因此更大位阻的)烯烃配位。此外,不希望受理论束缚,猜测相对更小的卤素(F对比Cl或Br)将允许亚烷基络合物更有效地容纳受阻的二取代的烯烃。

[1026] 因此,基于以上描绘的非限制性原理,对一系列基于Mo的手性亚烷基的检查使我们确定如方案X2中所示,含F络合物X7显著提高转化成所希望的产品转化率(60%转化率)。在酰亚胺基配体上载有吸电子氟的络合物X8和X9存在下催化RCM产生甚至更高的效率(86-90%转化率;方案X2)。重要地,通过分析双吡咯化物与含F芳基醇的混合物的¹H NMR光谱,能够当场确定得到单吡咯化物X7-X9的尝试已经形成各种量的所衍生的双芳基氧化物。不希望受理论束缚,猜测尽管实质上比吡咯化物实质上更大,但第二芳基氧化物可以通过基于Mo的催化剂的电子活化提高反应性。也就是说,不意图受理论限制,认识到方案X2中所示的大部分催化活性是由双芳基氧化物引起的是可能的,在一些情况下,双芳基氧化物仅少量存在(在X7情况下<10%)。

[1027] 方案X2.载有各种F取代的配体的Mo络合物的检查

[1028]

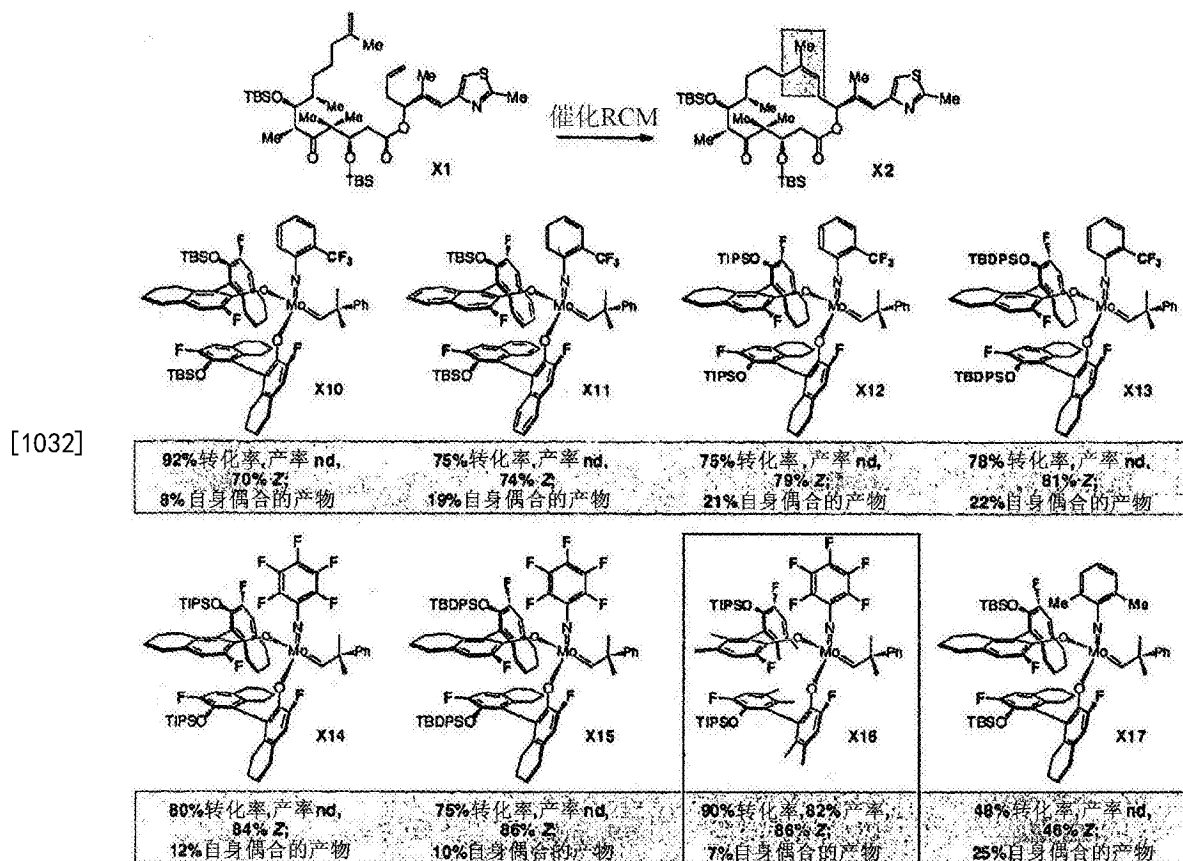


[1029] 指出:反应在22℃下用20摩尔%络合物进行24小时。催化剂当场制备=用一当量芳基醇处理相应的双吡咯化物。TBS=叔丁基二甲基硅烷基.nd=未测得。

[1030] 不希望受理论束缚,为证实其可能实际上是引起催化活性增加以及观测到的Z选择性的双芳基氧化物络合物的可能性,制备手性(但非Mo位立体)络合物X10和X11(方案X3);需要的亚烷基通过混合一当量相应双吡咯化物与两当量苯酚来合成,并且不含有任何可检测量的单吡咯化物-单芳基氧化物[如通过分析反应混合物的400MHz ^1H NMR光谱测定;在某些情况下检测到约2%双吡咯化物(非活性)]。因此发现,明显地,双芳基氧化物X10显示出比在尝试制备络合物X9的样品(参见方案X3)中产生的单吡咯化物-单芳基氧化物与双芳基氧化物的混合物实质上高的催化活性。此类发现与先前关于含有金刚烷基酰亚胺基的双芳基氧化物络合物的反应性的明显缺乏的观察结果形成鲜明对比(对比芳基酰亚胺基单元,易卜拉希姆;余;施洛克;荷维达,美国化学会志2009,131,3844-3845(Ibrahim, I.; Yu, M.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3844-3845))。部分氢化的芳基氧化物经相应完全不饱和变体(X11, 方案X3)取代产生促进大环RCM过程效率略低的催化剂。为提高Z选择性,为芳基氧化物配体提供较大的硅烷基(对比叔丁基二甲基硅烷基;络合物X12和X13, 方案X3);所述结构修改使Z-E比率略微增加以及反应性降低。相当庞大的三氟

甲基芳基酰亚胺基经较小的五氟芳基酰亚胺基置换(络合物X14和X15,方案X3)仅略微提高Z选择性。接下来的显著提高来自使用联苯二酚(biphenoxide)配体(对比衍生自联萘酚的配体):当使用X16时获得出色的82%产率和86%Z选择性。实现高效率的Mo络合物的电子活化的关键意义在络合物X17所显示出的活性显著降低中是明显的。

[1031] 方案X3.三取代的烯烃大环RCM的Z-选择性合成:催化剂筛选



[1033] 指出:反应在22℃下用20摩尔%络合物进行24小时。TBS=叔丁基二甲基硅烷基;TIPS=三-(异丙基)硅烷基;TBDPS=叔丁基二苯基硅烷基。

[1034] 可观的活性和类似或较高的Z选择性可在较低的催化剂负荷下实现。举例来说,当使用10摩尔%X10时,转化成X2的转化率为76%,X2在76%Z选择性下干净地形成(对比92%转化率和70%Z)。发现较低的催化剂负荷是容易地可行的,特别是在较大规模(例如多克)下进行的反应(米克;奥伯里恩;利亚韦里亚;施罗克;荷维达,自然2011,471,461-466(Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Nature 2011, 471, 461-466))。

[1035] 基于Mo的双芳基氧化物与单吡咯化物-单芳基氧化物络合物互补:两种系统分别对于促进三和二取代的大环RCM的Z-选择性RCM是最佳的;反过来却不对。也就是说,因为单吡咯化物不起始三取代的环状烯烃(新的双芳基氧化物)的有效形成,同时催化较少取代的环状烯烃的迅速形成,所以其在立体选择性不受控制下这样做。举例来说,得到埃博霉素A和C的前驱体的X1的较少取代的类似物的大环RCM在10摩尔%双芳基氧化物X10(方案X2)存在下在1小时内进行到>98%转化,但产物呈Z:E异构体的37:63混合物产生。已经报导了例如基于W的单吡咯化物X6(方案X1)等络合物得到二取代的烯烃,Z选择性>90%。

[1036] 已经出乎意外地发现,在芳基氧化物以及酰亚胺基单元上携带小而吸电子的F原子的基于Mo的双芳基氧化物可以在形成三取代的烯烃的大环RCM反应中产生高活性水平和Z选择性。在需要以立体选择性方式合成三取代的烯烃的RCM领域存在许多其它重要的潜在应用(例如参见(a)托罗;迭朗善,有机化学期刊2003,68,6847-6852(Toró, A.; Deslongchamps, P. J. Org. Chem. 2003, 68, 6847-6852). (b) 谢;马;霍恩,化学通讯2010,46,4770-4772(Xie, J.; Ma, Y.; Horne, D. A. Chem. Commun. 2010, 46, 4770-4772));因此,上文所详述的发现预计对实质数目的生物活性分子的制备具有实质而广泛的影响。

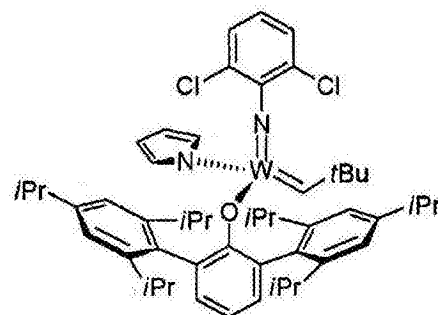
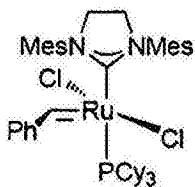
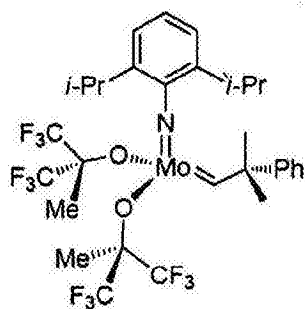
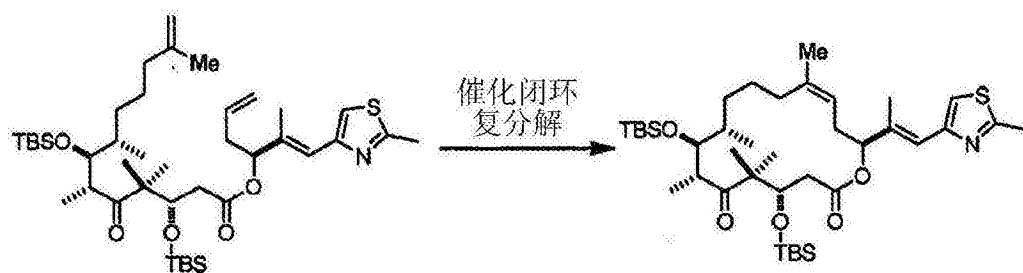
[1037] 代表性的实验程序

[1038] 在N₂填充的手套箱中,二烯X1(4.2mg, 5.6μmol)于苯(5.6mL)中的溶液用Mo络合物X16溶液(0.010M于C₆D₆中,0.11mL, 1.1μmol)处理。反应容器松松地盖帽以允许乙烯气体排出。混合物在22℃下搅拌24小时,接着反应物通过添加湿乙醚淬灭并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(己烷:Et₂O 100:1到20:1)纯化,得到3.3mg(82%, Z:E=86:14)呈无色固体状的X2(孟;伯堤纳多;巴洛格;苏;卡梅内茨卡;索伦森;丹尼谢夫斯基,美国化学会志1997,119,10073-10092(Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10073-10092);尼古劳;宁科维奇;沃伦密斯;何;瓦尔博格;芬迪莱;杨,美国化学会志1997,119,7974-7991(Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7974-7991))。E与Z异构体的¹H NMR, 诊断信号(400MHz, CDCl₃):δ6.56(0.86H, 明显双峰, J=0.8Hz, Z异构体), 6.53(0.14H, s, E异构体)。

[1039] 在一些实施例中,某些配体如陈,余;耶克塔,沙赫拉;马丁;郑,阮;尤金,有机化学通讯2000,2,3433-3436(Chen, Yu; Yekta, Shahla; Martyn, L. J. P.; Zheng, Juan; Yudin, A. K. Org. Lett. 2000, 2, 3433-3436);尤金;玛蒂尔;潘戴拉,苏布拉马尼亚;郑,阮;洛夫,艾伦有机化学通讯2000,2,41-44(Yudin, A. K.; Martyl, L. J. P.; Pandiaraju, Subramanian; Zheng, Juan; Lough, Alan Org. Lett. 2000, 2, 41-44);和莫里森;里格尔;皮尔斯;帕维兹,马苏德;麦当劳,罗伯特化学通讯2006,2875-2877(Morrison, D. J.; Riegel, S. D.; Piers, W. E.; Parvez, Masood; McDonald, Robert Chem. commun. 2006, 2875-2877)中所述合成。

[1040] 一些结果呈现于表7中。

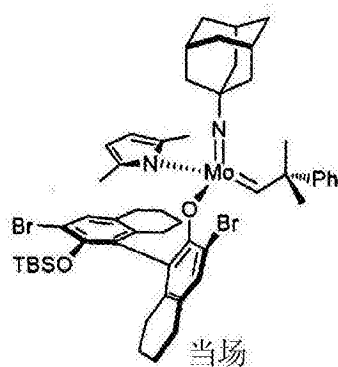
[1041] 表7.所选择的催化剂筛选结果。



[1042]

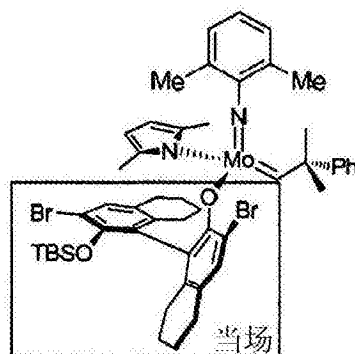
81% 转化率, 79% 产率, 45% Z 65% 转化率, 50% Z

< 2% 转化率



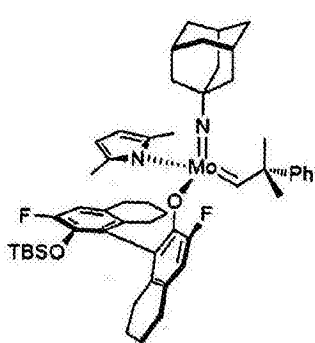
22 °C,
7% 转化率, 59% Z
18% 自身偶合的产物

50 °C,
17% 转化率, 75% Z
35% 自身偶合的产物



22 °C
13% 转化率, 61% Z
16% 自身偶合的产物

50 °C
30% 转化率, 68% Z
18% 自身偶合的产物



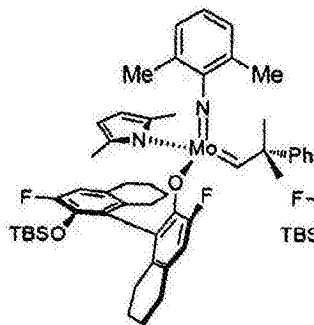
当场

5% MAP, >98:<2 *dr*
44% 双芳基氧化物
51% 双吡咯化物

20 摩尔%, 1.0 mM, PhMe,
开式容器, 24 h;

22 °C, 苯:

7% 转化率, 50% *Z*
9% 自身偶合的产物



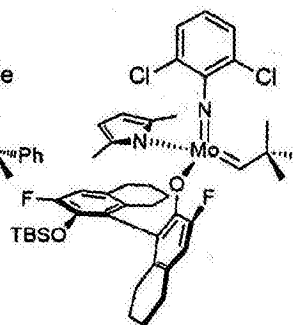
当场

86% MAP, 13:1 *dr*
9% 双芳基氧化物
3% 双吡咯化物

20 摩尔%, 1.0 mM, PhMe,
开式容器, 24 h;

22 °C, 苯:

60% 转化率, 61% *Z*
19% 自身偶合的产物



当场

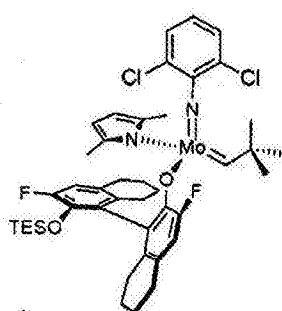
65% MAP, >98:<2 *dr*
35% 双芳基氧化物
<2% 双吡咯化物

20 摩尔%, 1.0 mM, PhMe,
开式容器, 24 h;

22 °C, 苯:

90% 转化率, 69% *Z*
10% 自身偶合的产物

[1043]



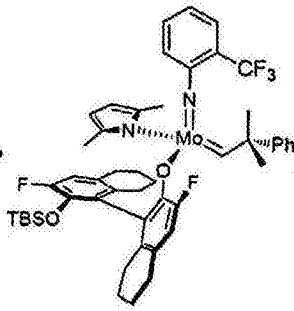
当场

56% MAP, 8:1 *dr*
36% 双芳基氧化物
<2% 双吡咯化物

20 摩尔%, 1.0 mM, PhMe,
开式容器, 24 h;

22 °C, 苯:

89% 转化率, 57% *Z*
11% 自身偶合的产物



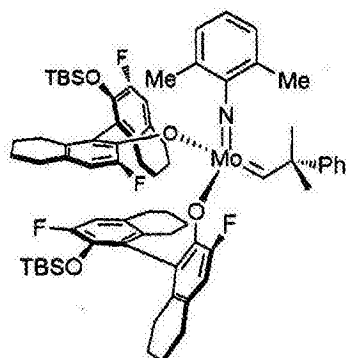
当场

16% MAP, >98:<2 *dr*
46% 双芳基氧化物
40% 双吡咯化物

20 摩尔%, 1.0 mM, PhMe,
开式容器, 24 h;

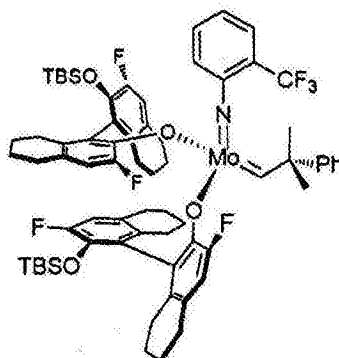
22 °C, 苯:

86% 转化率, 73% *Z*
14% 自身偶合的产物



当场
98% 双芳基氧化物
2% ?

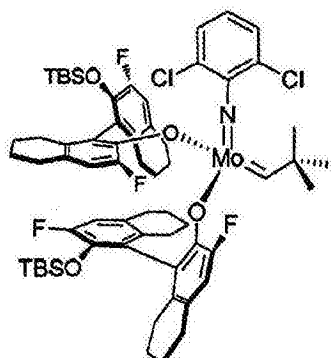
48% 转化率, 46% Z
25% 自身偶合的产物



当场
98% 双芳基氧化物
2% 双吡咯化物

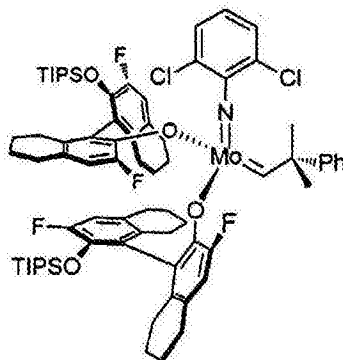
92% 转化率, 70% Z,
8% 自身偶合的产物

[1044]



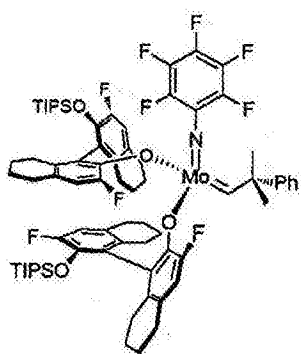
当场
93% 双芳基氧化物
7% MAP

89% 转化率, 70% Z
11% 自身偶合的产物

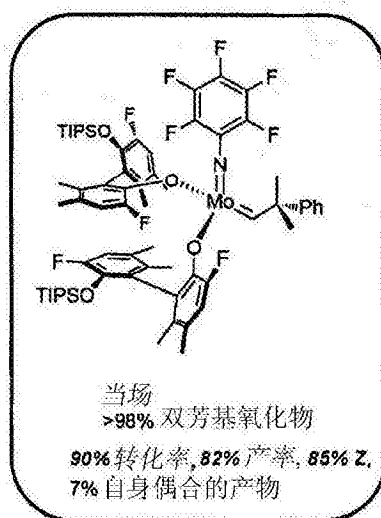


当场
92% 双芳基氧化物
5% 双吡咯化物
3% MAP

75% 转化率, 79% Z,
21% 自身偶合的产物



当场
98% 双芳基氧化物
2% 双吡咯化物
80% 转化率, 84% Z,
12% 自身偶合的产物



当场
>98% 双芳基氧化物
90% 转化率, 82% 产率, 85% Z,
7% 自身偶合的产物

[1045] 虽然本文中已经描述和说明本发明的若干实施例,但所属领域的一般技术人员将容易地预想多种用于进行功能和/或获得结果和/或一个或一个以上本文所述的优点的其

它的手段和/或结构,并且所述变化和/或修改中的每一者都被认为是在本发明的范围内。更一般地说,所属领域的技术人员将容易地了解本文所述的所有参数、大小、材料和构型都意指示例性的并且实际的参数、大小、材料和/或构型将取决于本发明的教导所用于的具体应用。所属领域的技术人员将认识到,或仅仅使用常规实验就能够确定本文所述的本发明的具体实施例的多个同等物。因此,应了解上述实施例仅仅是以实例的方式呈现,并且在随附权利要求书和其同等物的范围内,本发明可以通过除如具体描述和要求外的方式实施。本发明是针对每一个本文所述的个别特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法。此外,如果所述特征、系统、物品、材料、套组和/或方法相互不一致,那么两个或两个以上所述特征、系统、物品、材料、套组和/或方法的任何组合包括在本发明的范围内。

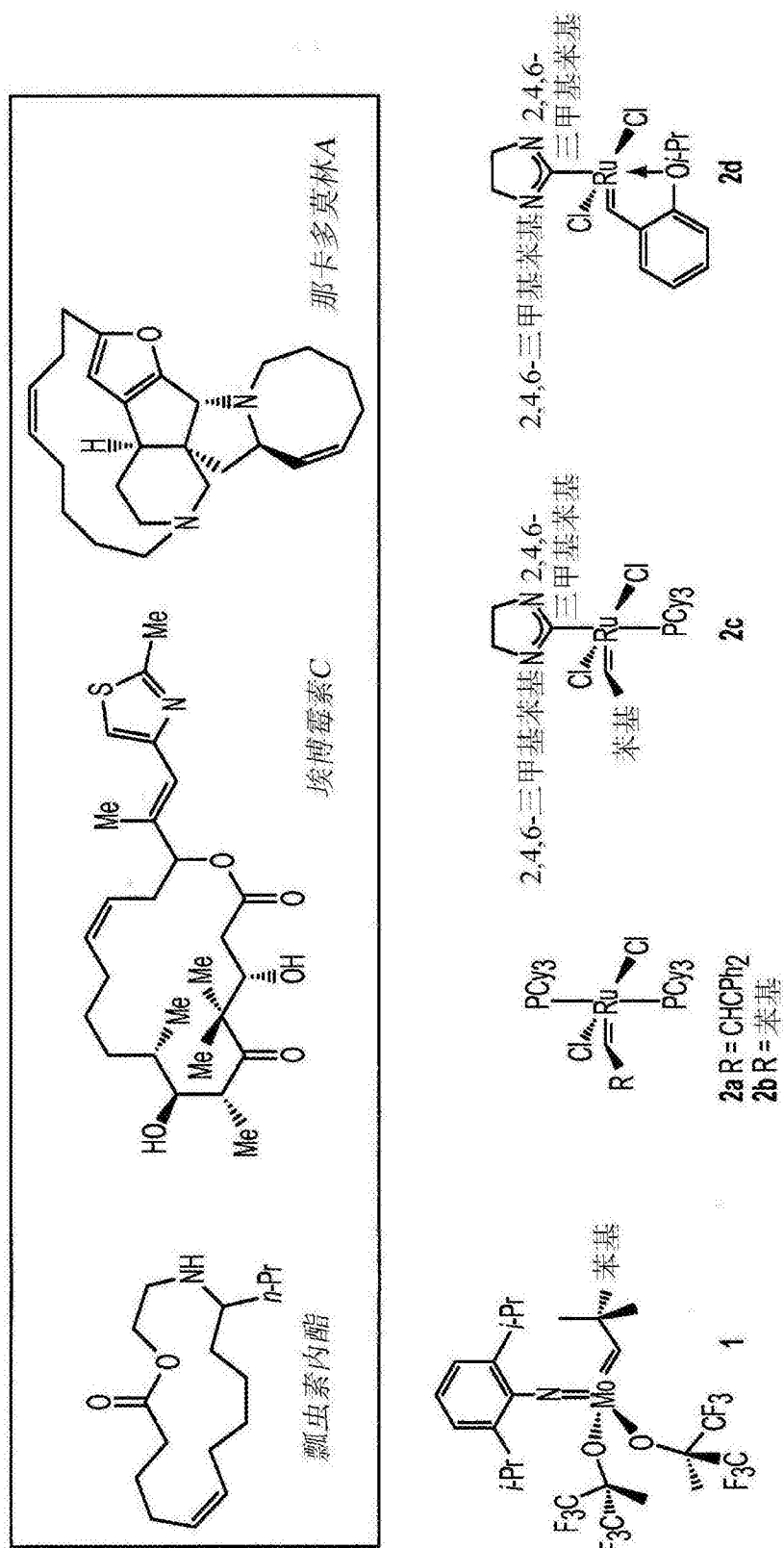


图1 (a)

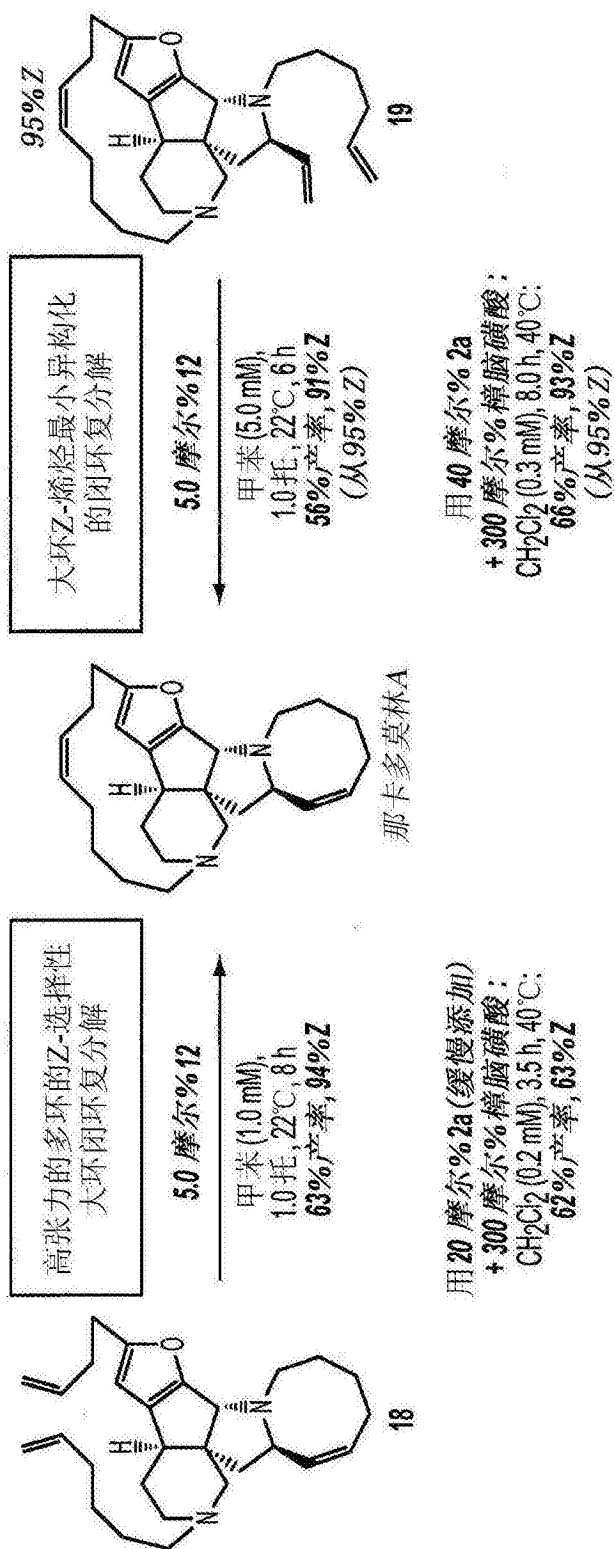


图2

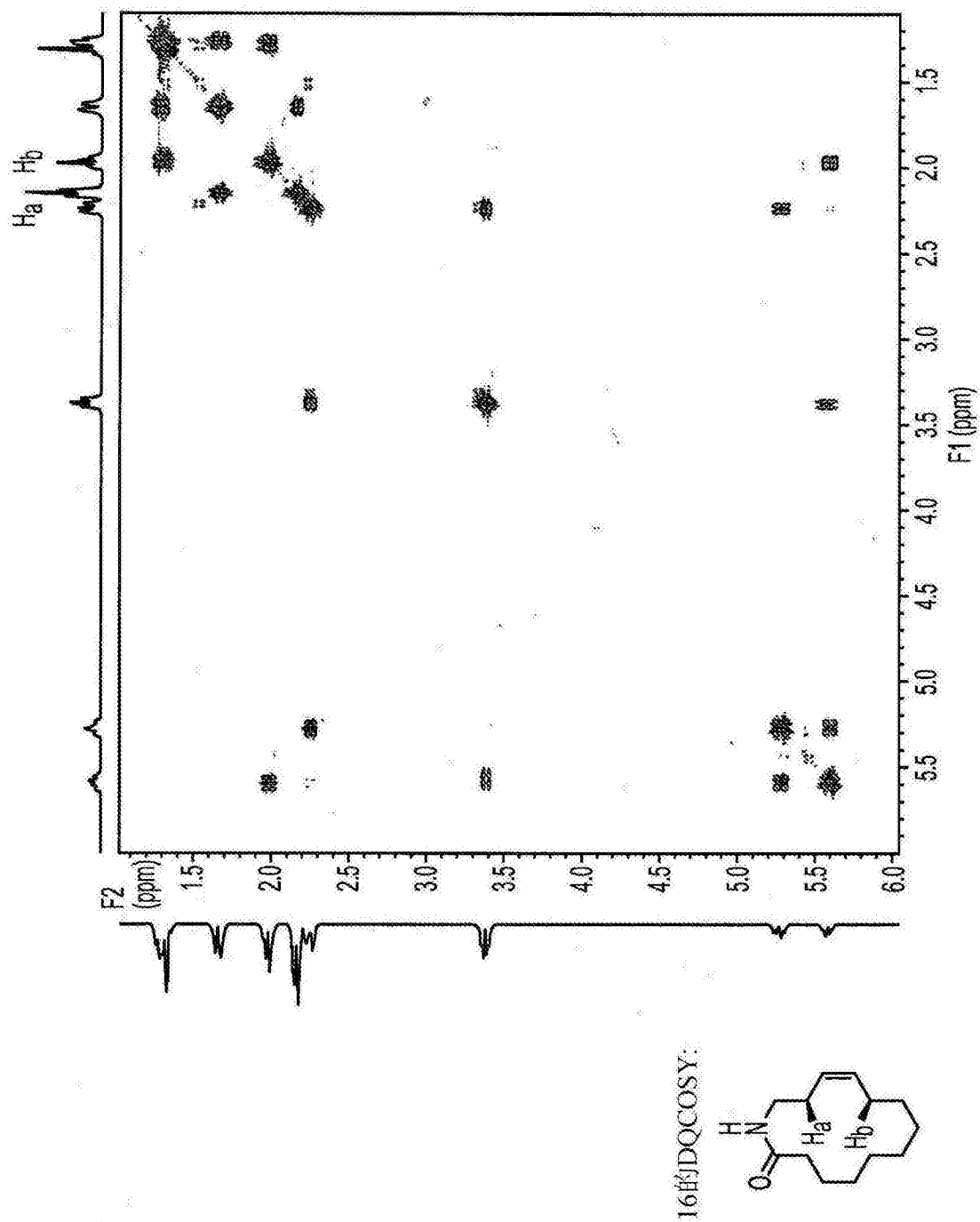


图3 (a)

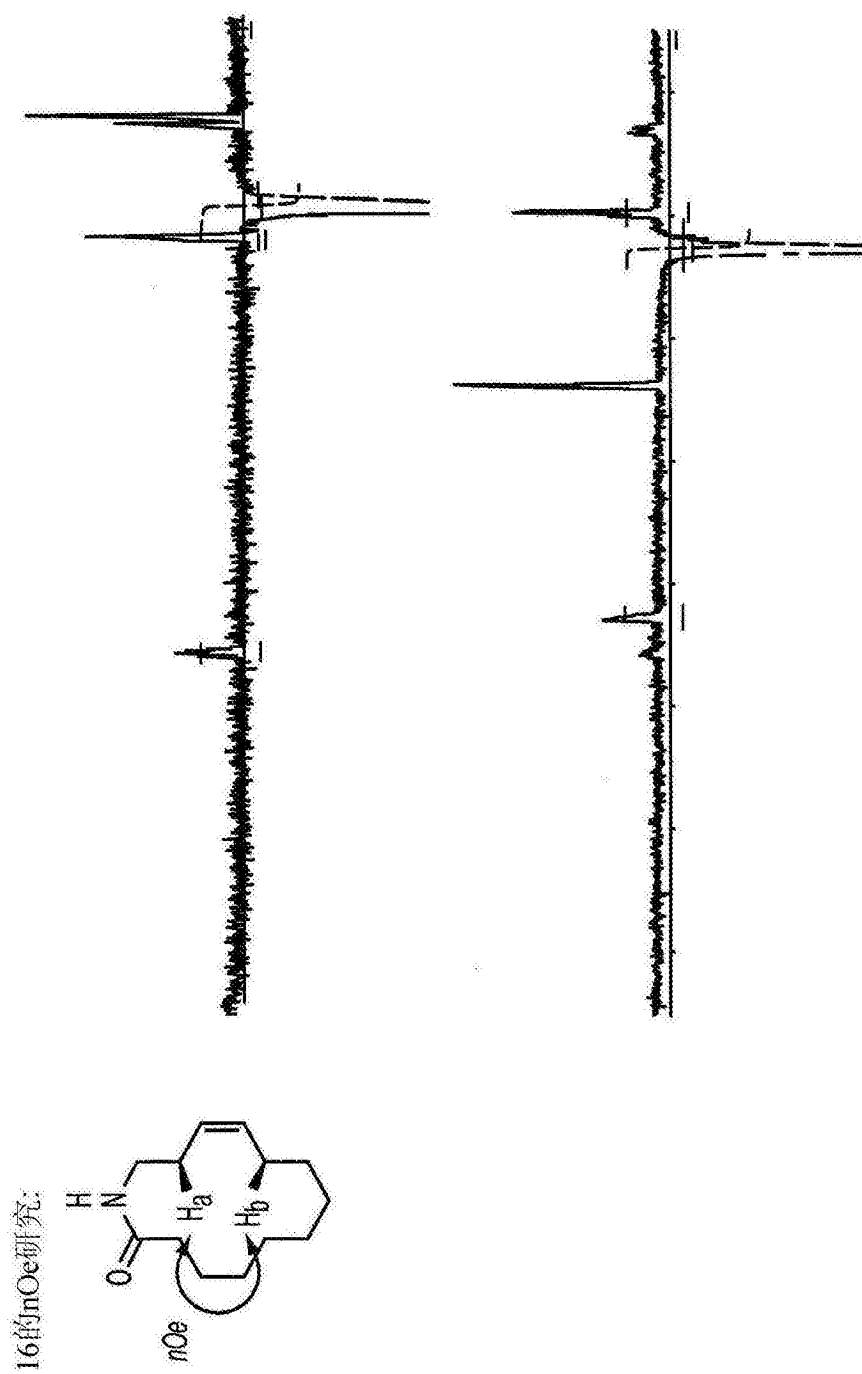


图3 (b)

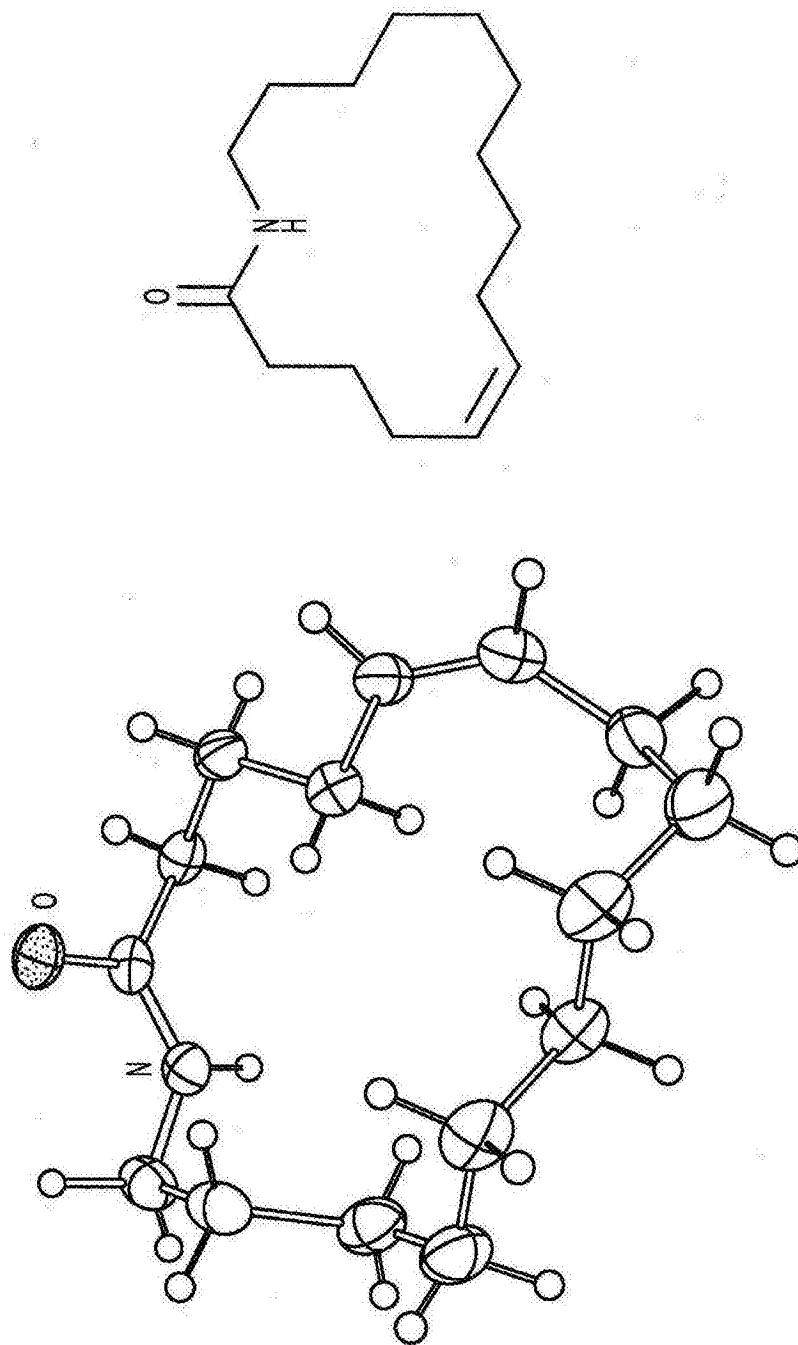


图4

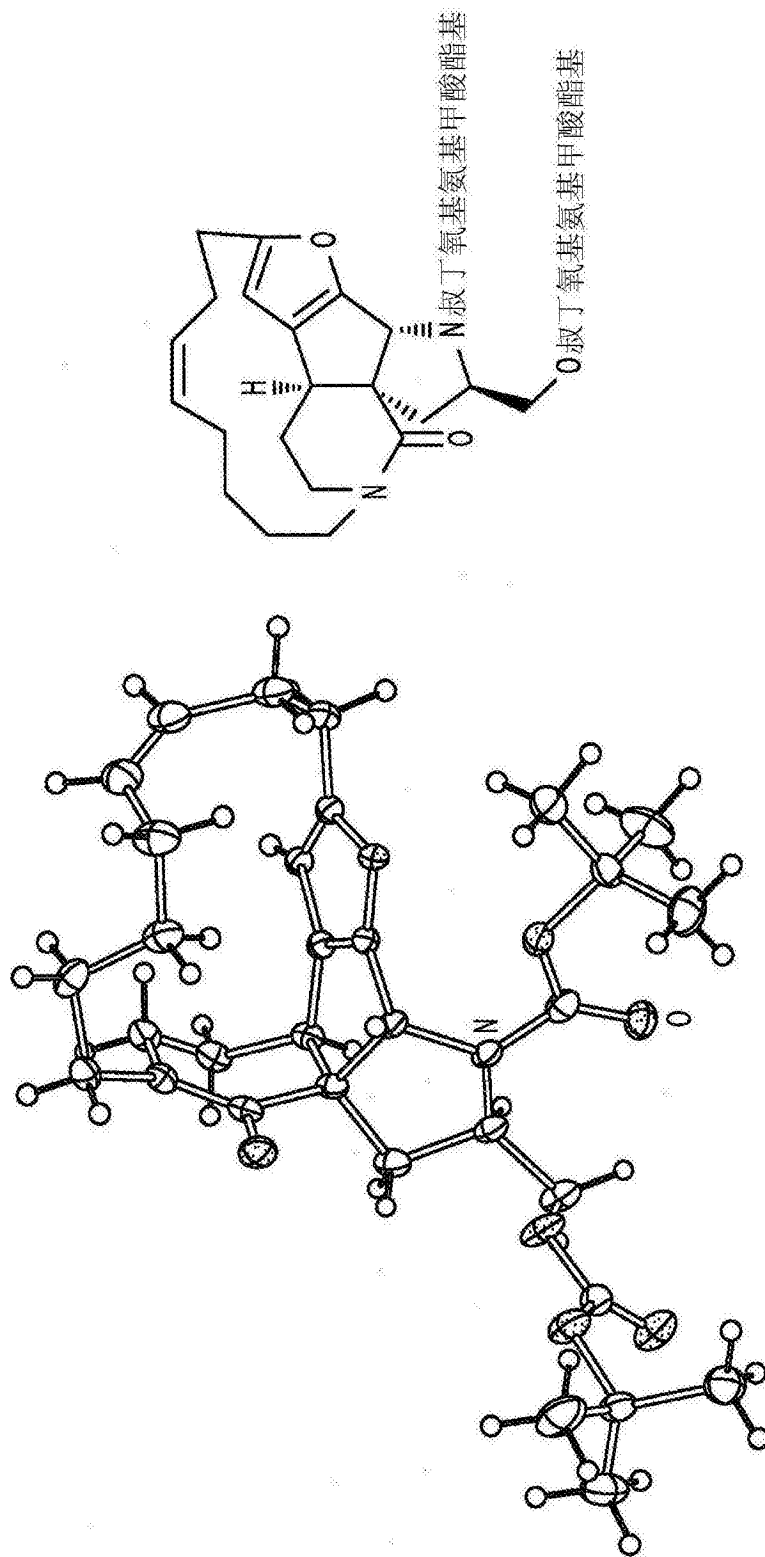


图5