(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107849057 B
(45)授权公告日 2020.11.10

(21)申请号 201680040015.8

(22)申请日 2016.05.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107849057 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(30)优先权数据
62/158506 2015.05.07 US
62/291918 2016.02.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/031546 2016.05.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/179607 EN 2016.11.10

(73)专利权人 卫材R&D管理有限公司
地址 日本东京都

(72)发明人 F.G.方 C.E.查塞 D-S.金 H-W.蔡

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 徐晶 周齐宏

(51)Int.Cl.
*C07D 491/22*(2006.01)
*C07D 493/22*(2006.01)
*A61K 31/55*(2006.01)

(56)对比文件
CN 1312804 A,2001.09.12
WO 2005/118565 A1,2005.12.15
WO 2008/010776 A1,2008.01.24
CN 104334562 A,2015.02.04
CN 101899026 A,2010.12.01
WO 2012/147900 A1,2012.11.01
CN 102803254 A,2012.11.28
WO 2013/078559 A1,2013.06.06
Michael R. Gesinski et al..“Symmetric Macrocycles by a Prins Dimerization and Macrocyclization Strategy”.《ORGANIC LETTERS》.2009,第11卷(第22期),第5342-5345页.
Akihiko Yamamoto et al..“Total Synthesis of Halichondrin C”.《Journal of the American Chemical Society》.2011,第134卷第893-896页.
David J. Del Valle et al..“Total Synthesis of (+)-Trienomycins A and F via C-C Bond-Forming Hydrogenation and Transfer Hydrogenation”.《Journal of the American Chemical Society》.2013,第135卷第10986-10989页.

审查员 马冲

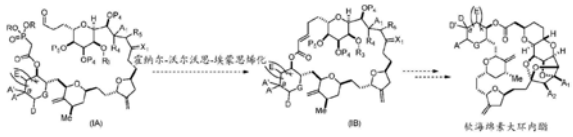
权利要求书55页 说明书133页 附图7页

(54)发明名称

用于合成软海绵素大环内酯的大环化反应及中间体和其他片段

(57)摘要

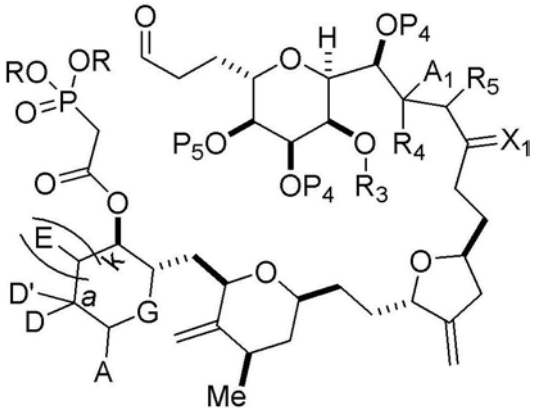
本发明提供通过大环化策略合成软海绵素大环内酯的方法。本发明的大环化策略包括使非大环中间体经受形成碳-碳键的反应(例如,烯化反应(例如,霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化)、催化闭环烯烃复分解或野崎-桧山-岸反应)以提供大环的大环内酯。本发明还提供可用作合成软海绵素大环内酯中的中间体的化合物和制备它们的方法。




CN 107849057 B

1.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法,所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应,所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.2-C.3键来产生所述大环中间体,

其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与有机碱和路易斯酸接触,所述非大环中间体为式(IA)化合物或其盐或互变异构体:

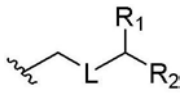


(IA)

其中

各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基;

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



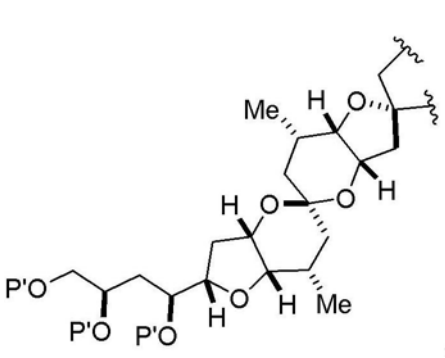
(1),

其中

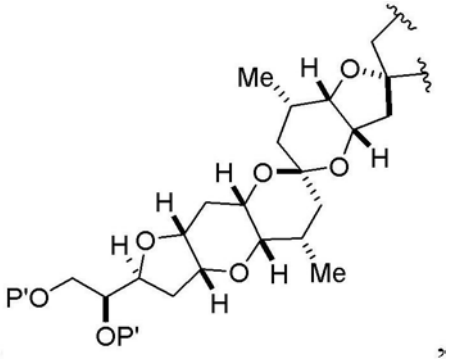
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

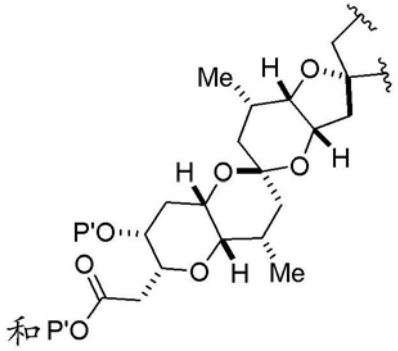
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



,



,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

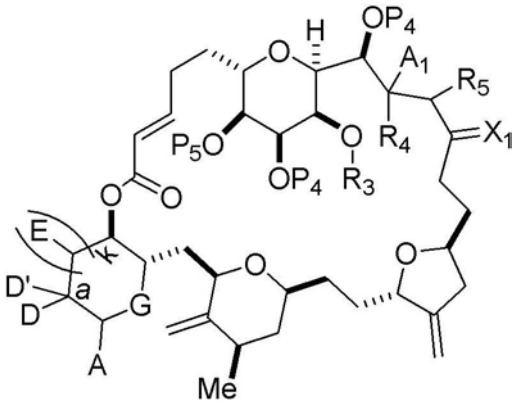
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$P_5$为H或羟基保护基；且

其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IB)化合物或其盐或互变异构体：




(IB) 。

2.权利要求1的方法，其中各R为任选取代的烷基。

3.权利要求1或2的方法，其中两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

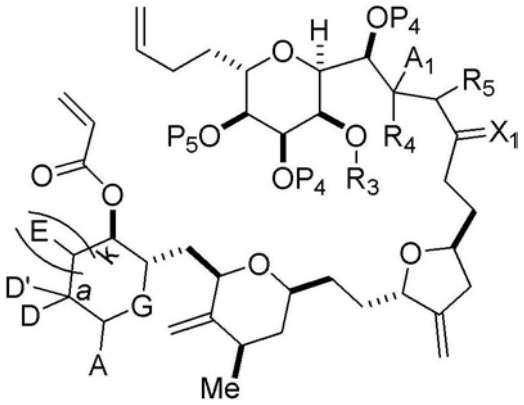
4.权利要求1或2的方法，其中$P_5$为羟基保护基。

5.权利要求1或2的方法，其中$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。

6.权利要求1或2的方法，其中所述有机碱为DBU或三乙胺。

7.权利要求1或2的方法，其中所述路易斯酸为Li或Zn盐。

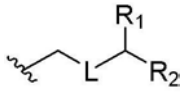
8.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法，所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应，所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.2-C.3键来产生所述大环中间体，其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与烯烃复分解反应催化剂接触，其中所述非大环中间体为式(IIA)化合物或其盐或互变异构体：




(IIA)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



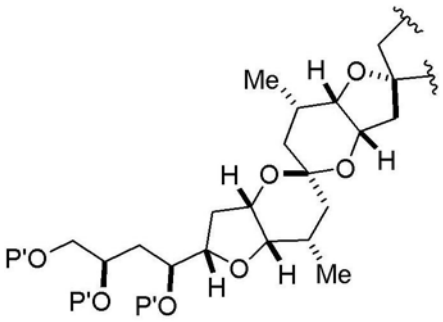

(1),

其中

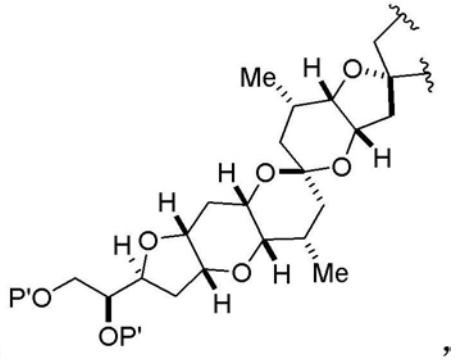
L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

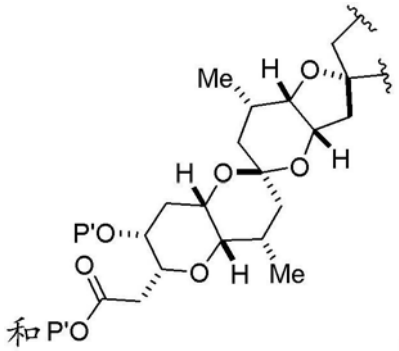
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



，



，



，

其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

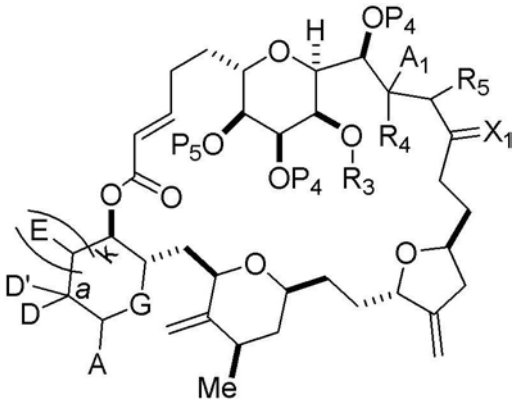
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

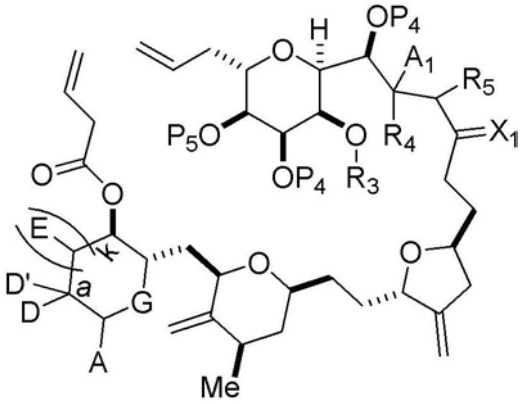
$P_5$为H或羟基保护基；且

其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IB)化合物或其盐或互变异构体：



(IB)。

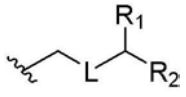
9.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法,所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应,所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.3-C.4键来产生所述大环中间体,其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与烯烃复分解反应催化剂接触,其中所述非大环中间体为式(IIIA)化合物或其盐或互变异构体:



(IIIA)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



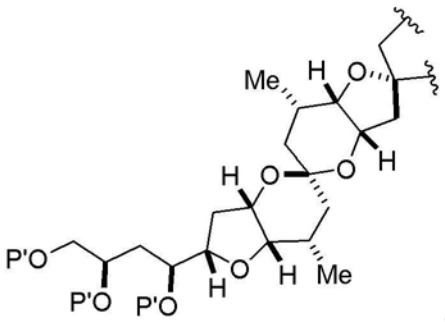
(1),

其中

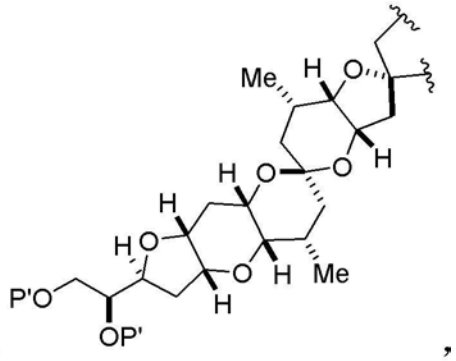
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

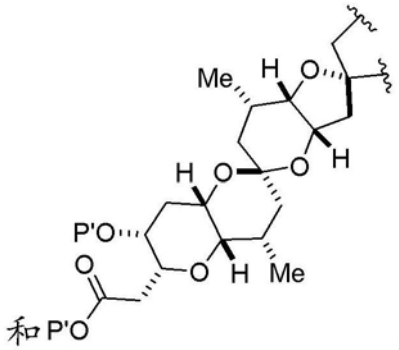
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:




，




，




，其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

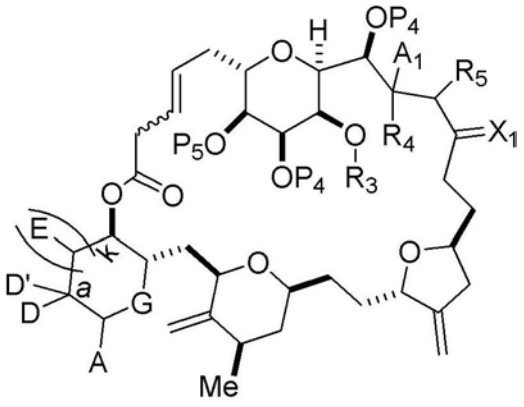
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$P_5$为H或羟基保护基；且

其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体：

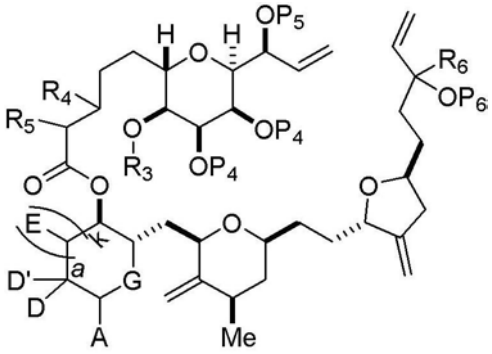


(IIIB) 。

10.权利要求8或9的方法,其中两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

11.权利要求8或9的方法,其中$P_5$为羟基保护基。

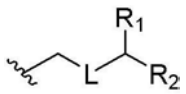
12.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法,所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应,所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.12-C.13键来产生所述大环中间体,其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与烯烃复分解反应催化剂接触,其中所述非大环中间体为式(IVA)化合物或其盐:



(IVA)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



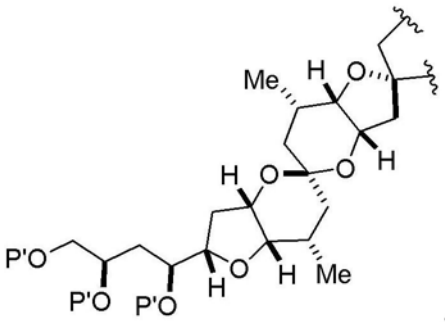
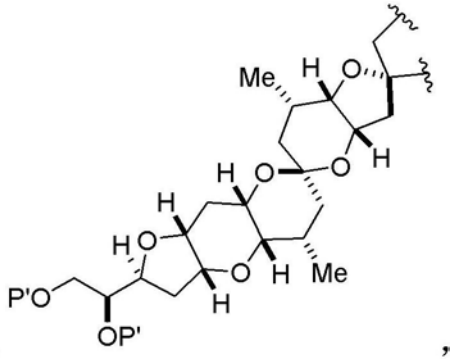
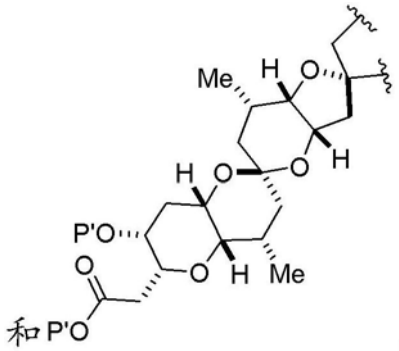
(1),

其中

L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

$R_2$为H或-$(CH_2)_n$OP$_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

其中各P’独立为H或羟基保护基；

和

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

(i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

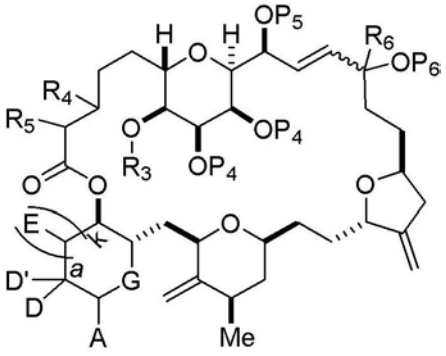
或

(iii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基；

$R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键；且

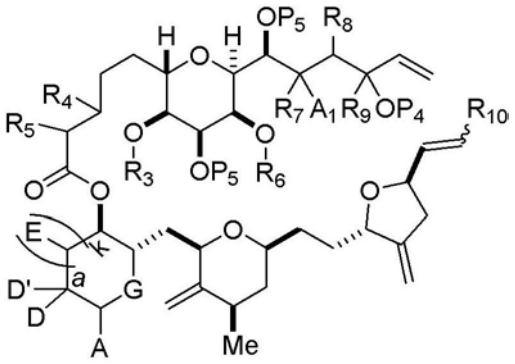
其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IVB)化合物或其盐：



(IVB)。

13.权利要求12的方法，其中$P_4$和$P_5$中至少一个为H。

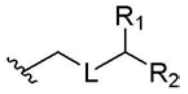
14.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法，所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应，所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.15-C.16键来产生所述大环中间体，其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与烯烃复分解反应催化剂接触，其中所述非大环中间体为式(VA)化合物或其盐或互变异构体：



(VA)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



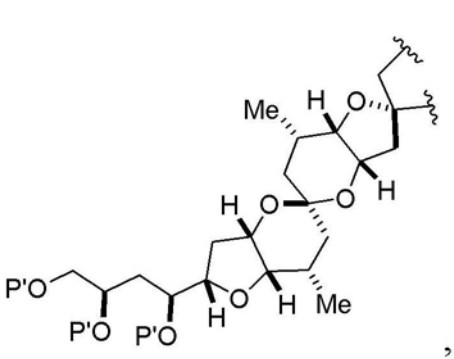
(1),

其中

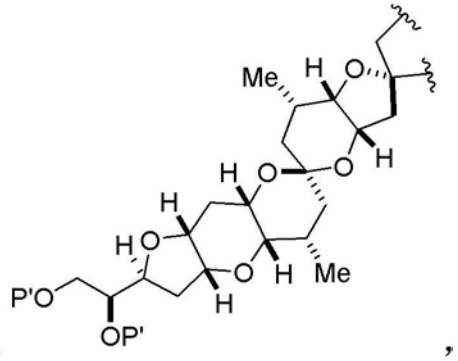
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

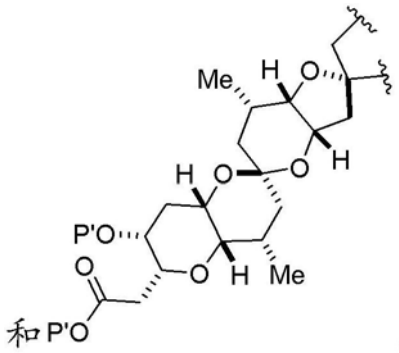
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

(b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

或

(b2)$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

(i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

或

(ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP"；

(c1)$R_9$为H，且$P_4$为H或羟基保护基；

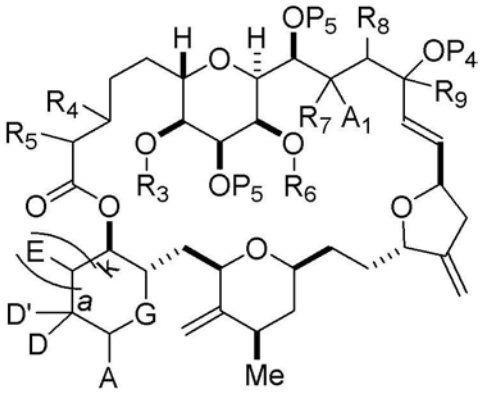
或

(c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键；

$R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基；

各$P_5$独立为H或羟基保护基；且

其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(VB)化合物或其盐或互变异构体：



(VB)。

15.权利要求14的方法，其中$R_9$为H，且$P_4$为H。

16.权利要求14或15的方法，其中$R_{10}$为$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，且$X_1$为O。

17.权利要求14或15的方法，其中$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H。

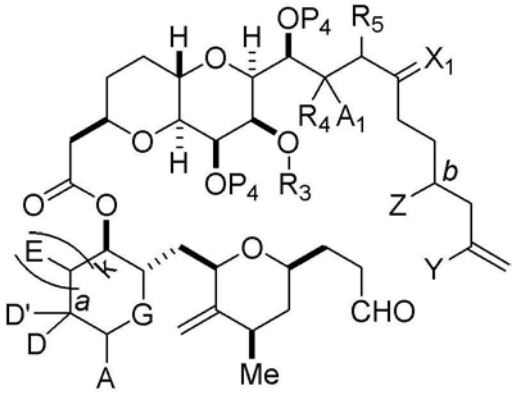
18.权利要求12至15中任一项的方法，其中各$P_5$独立为羟基保护基。

19.权利要求12至15中任一项的方法，其中至少一个$P_5$为H。

20.权利要求12至15中任一项的方法，其中$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。

21.权利要求8、9、和12至15中任一项的方法，其中所述烯烃复分解反应催化剂为钌-碳烯络合物。

22.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法，所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应，所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.19-C.20键来产生所述大环中间体，其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与Cr(II)盐和Ni(II)盐接触，其中所述非大环中间体为式(VIA)化合物或其盐或互变异构体：



(VIA)

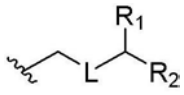
其中

Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

b标记(R)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；或b标记(S)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如

下结构：



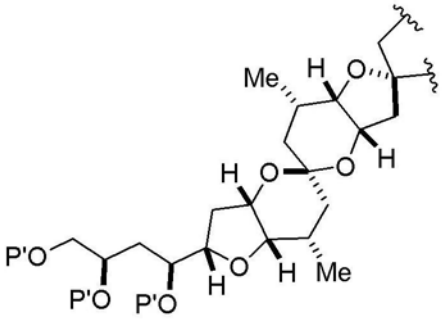
(1),

其中

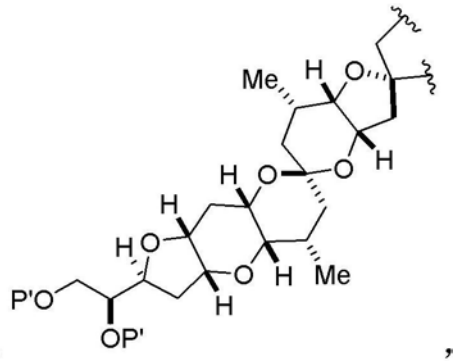
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

R$_1$为H，或R$_1$和P$_1$结合形成键；

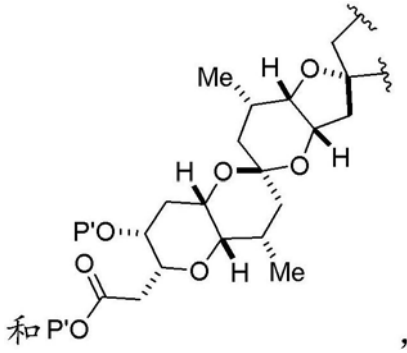
R$_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各P$_2$和P$_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P$_2$和P$_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或R$_2$和P$_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



，



，



和

，其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各Q$_1$独立为OR$_A$、SR$_A$、SO$_2$R$_A$、OSO$_2$R$_A$、NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)R$_A$、NR$_B$(CO)(CO)R$_A$、NR$_A$(CO)NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)OR$_A$、(CO)OR$_A$、O(CO)R$_A$、(CO)NR$_B$R$_A$或O(CO)NR$_B$R$_A$，其中各R$_A$和R$_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

A$_1$和R$_4$结合形成氧代基，R$_3$为H或羟基保护基，且R$_5$为H；

或

A$_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

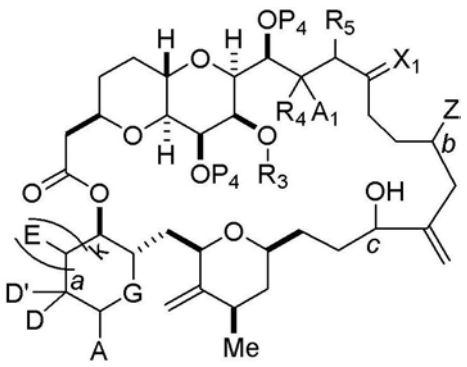
(i)R$_3$为H或羟基保护基，且R$_4$和R$_5$结合形成双键；

或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H或OP";

各$P_4$独立为H或羟基保护基,且$X_1$为氧代基;或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮;且

其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IVB)化合物或其盐或互变异构体:



(VIB)

其中

b标记(R)-立构中心,c标记(S)-立构中心,且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘;

或

b标记(S)-立构中心,c标记(R)-立构中心,且Z为$OR_6$,其中$R_6$为羟基保护基。

23.权利要求22的方法,其中Y为溴。

24.权利要求22或23的方法,其中$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H。

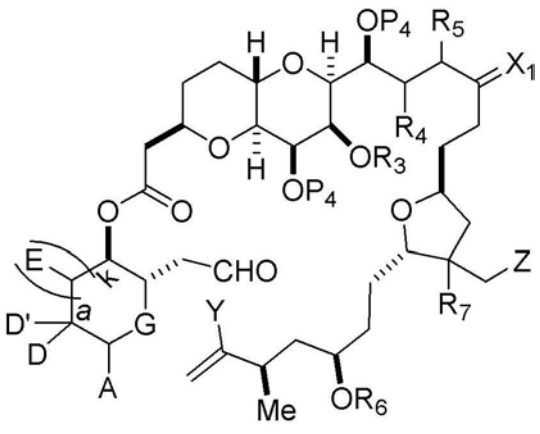
25.权利要求22或23的方法,其中两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

26.权利要求22或23的方法,其中Z为磺酸酯基。

27.权利要求22或23的方法,其中Z为$OR_6$,其中$R_6$为羟基保护基。

28.权利要求27的方法,其中Z为酯、碳酸酯基或氨基甲酸酯基。

29.制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法,所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应,所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.26-C.27键来产生所述大环中间体,其中所述实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体与Cr(II)盐和Ni(II)盐接触,其中所述非大环中间体为式(VIIA)化合物或其盐:

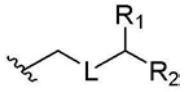


(VIIA)

其中

Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



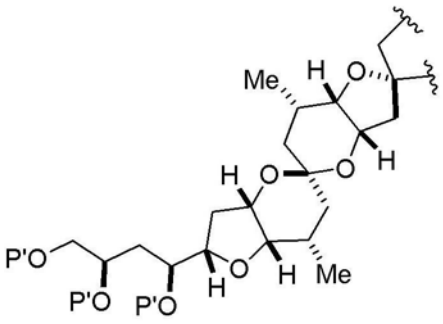
(1),

其中

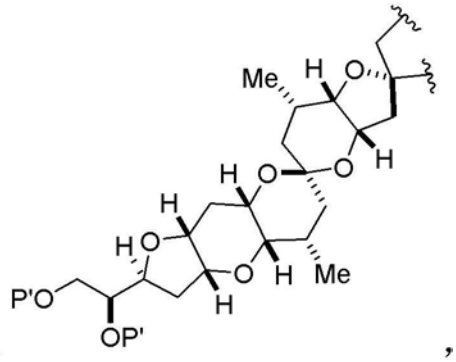
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

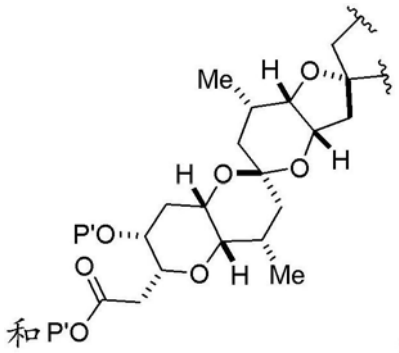
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$OP$_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,



和

其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连

接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-,其中R8为H或羟基保护基;

或

(a2)R3和R4结合形成键,R5为H,且

各P4独立为H或羟基保护基,且X1与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-;

或

两P4基和X1与各自连接的原子一起结合形成缩酮;

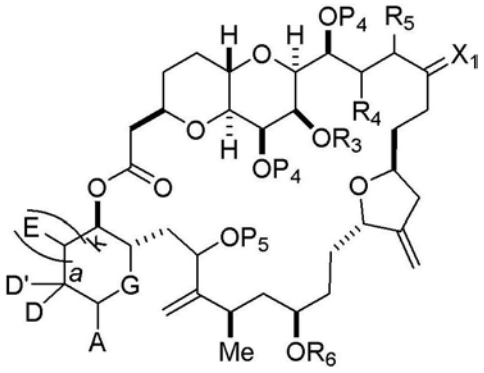
(b1)Z为氯、溴或碘,且R6和R7结合形成键;

或

(b2)Z和R7结合形成双键,且R6为羟基保护基;

且

其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(VIIB)化合物或其盐:



(VIIB)

其中各P5和R6独立为H或羟基保护基。

30.权利要求29的方法,其中Z为碘。

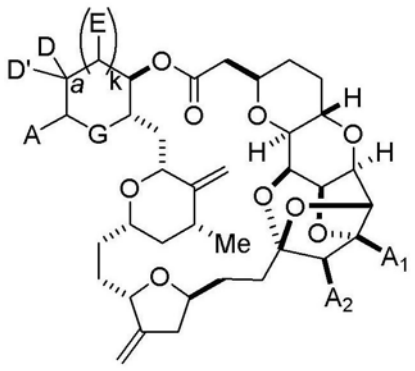
31.权利要求29或30的方法,其中Y为三氟甲磺酸酯基。

32.权利要求29或30的方法,其中R3为H或羟基保护基,R4和R5结合形成双键,各P4独立为H或羟基保护基,且X1与其连接的碳一起形成-(CH(OR8))-,其中R8为H或羟基保护基。

33.权利要求29或30的方法,其中P3、P4和R6中至少一个为羟基保护基。

34.权利要求29的方法,其中Z为氯、溴或碘,且R6和R7结合形成键。

35.制备下式化合物或其盐的方法:

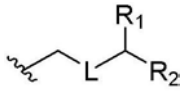


软海绵素大环内酯

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



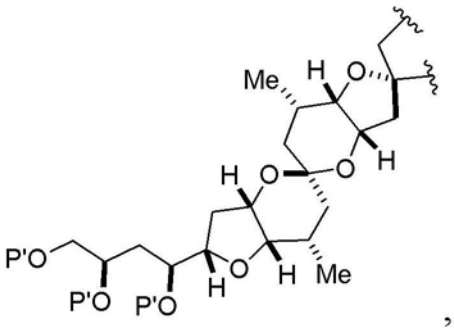
(1),

其中

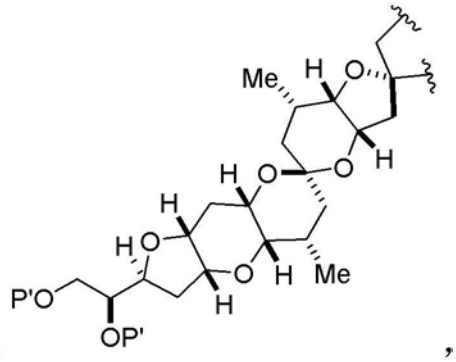
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

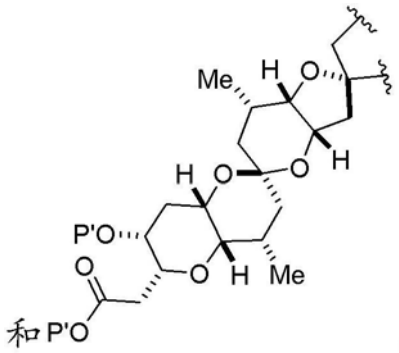
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$OP$_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,



和

其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

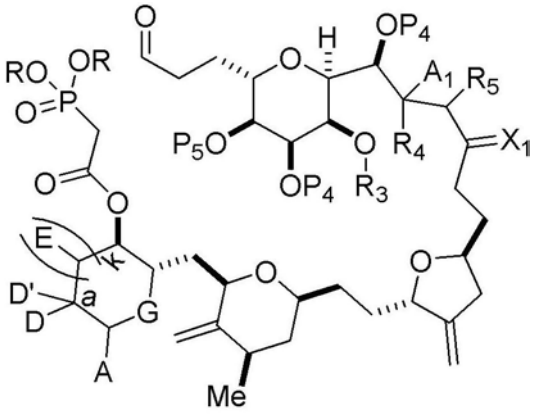
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(IA)化合物或其盐或互变异构体制备式(IB)化合物或其盐或互变异构体,所述制备式(IB)化合物或其盐或互变异构体包括使式(IA)化合物或其盐或互变异构体与有机碱和路易斯酸反应,所述式(IA)化合物具有以下结构:



(IA)

其中

各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基;

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基,$R_3$为H或羟基保护基,且$R_5$为H;

或

$A_1$为H或OP",其中P"为H或羟基保护基,且:

(i)$R_3$为H或羟基保护基,且$R_4$和$R_5$结合形成双键;

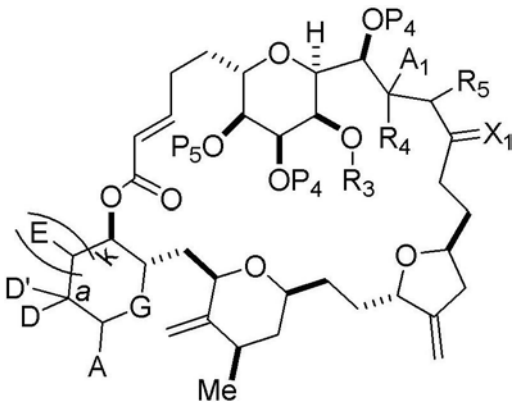
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H或OP";

各$P_4$独立为H或羟基保护基,且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-,其中$P_Y$为H或羟基保护基;或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮;且

$P_5$为H或羟基保护基;且

所述式(IB)化合物具有以下结构:



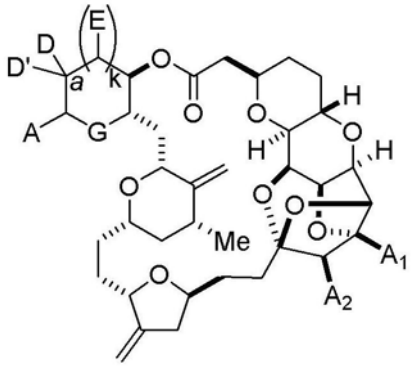
(IB)

以及

(B)由所述式(IB)化合物或其盐或互变异构体制备所述软海绵素大环内酯或其盐,所述制备软海绵素大环内酯或其盐包括使式(IB)化合物或其盐或互变异构体与羟基保护基去除剂反应。

36.权利要求35的方法，其中各R为任选取代的烷基。

37.制备下式化合物或其盐的方法：

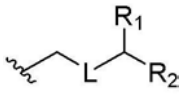


软海绵素大环内酯

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



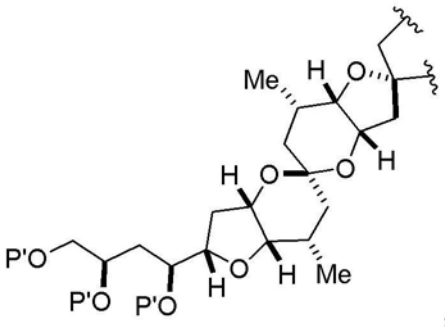
(1),

其中

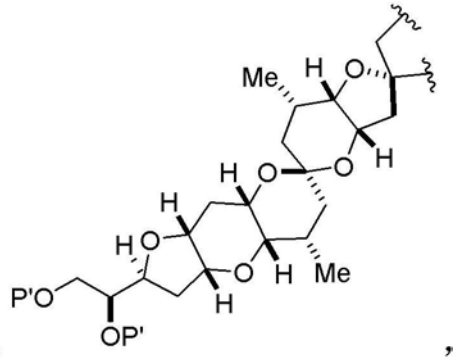
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

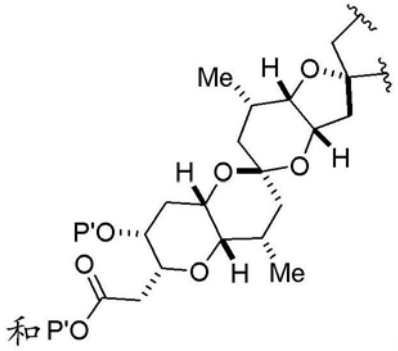
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

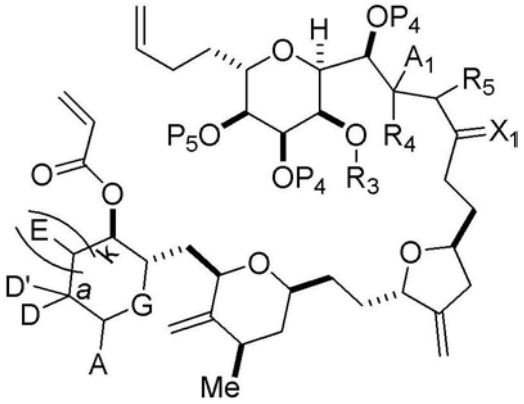
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(IIA)化合物或其盐或互变异构体制备式(IB)化合物或其盐或互变异构体，所述制备式(IB)化合物或其盐或互变异构体包括使式(IIA)化合物或其盐或互变异构体与烯烃复分解反应催化剂反应，所述式(IIA)化合物具有以下结构：




(IIA)

其中

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

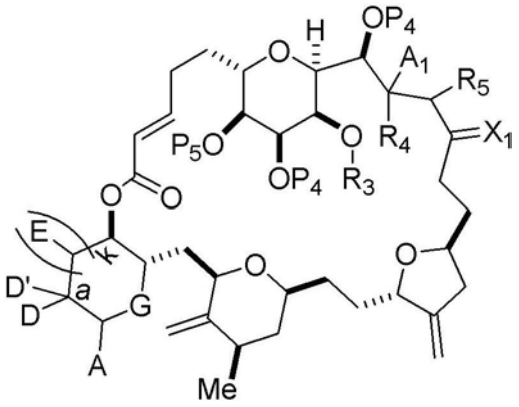
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$P_5$为H或羟基保护基;且

所述式(IB)化合物具有以下结构:

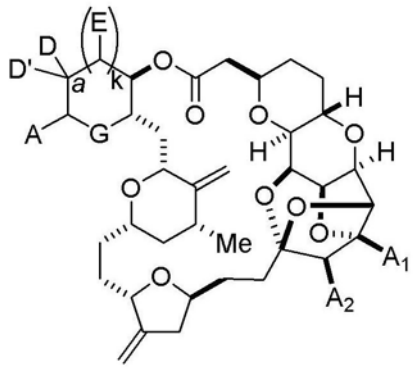


(IB)

和

(B)由式(IB)化合物或其盐或互变异构体制备所述软海绵素大环内酯或其盐,所述制备软海绵素大环内酯或其盐包括使式(IB)化合物或其盐或互变异构体与羟基保护基去除剂反应。

38.制备下式化合物或其盐的方法:

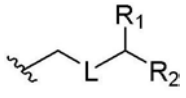


**软海绵素大环内酯**

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP",其中各P"独立为H或羟基保护基;

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



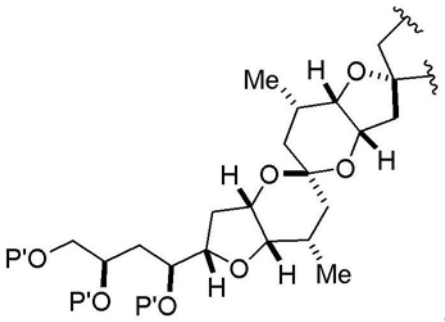
(1),

其中

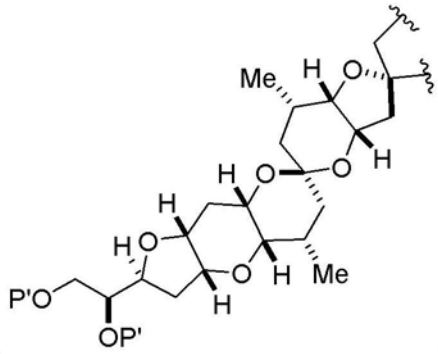
L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

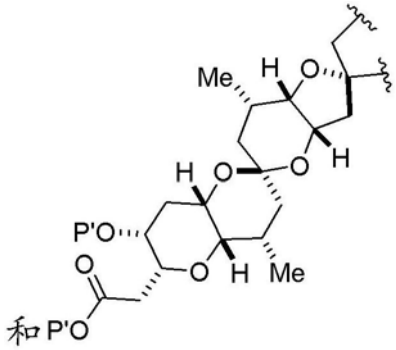
$R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



，



，



，

其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

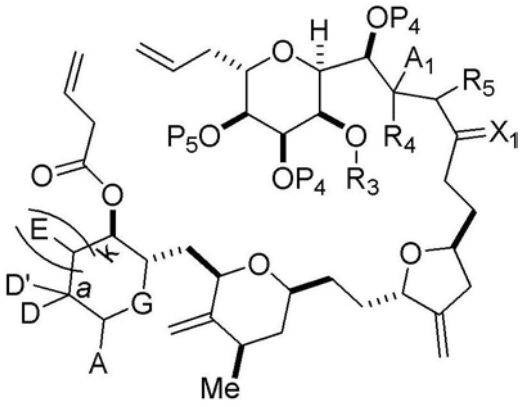
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(IIIA)化合物或其盐或互变异构体制备式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体，所述制备式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体包括使所述式(IIIA)化合物或其盐或互变异构体与烯烃复分解反应催化剂反应，所述式(IIIA)化合物具有以下结构：



(IIIA)

其中

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

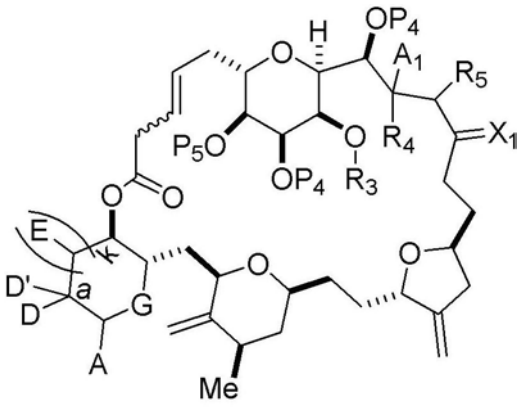
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$P_5$为H或羟基保护基；且

所述式(IIIB)化合物具有以下结构：



(IIIB),

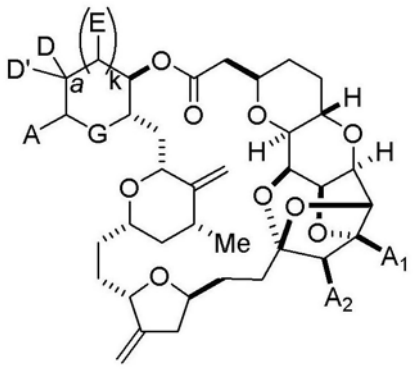
以及

(B)由所述式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体制备所述软海绵素大环内酯或其盐，所述制备软海绵素大环内酯或其盐包括使所述式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体与羟基保护基去除剂反应。

39.权利要求35至38中任一项的方法，其中两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

40.权利要求35至38中任一项的方法，其中$P_5$为羟基保护基。

41.制备下式化合物或其盐的方法：

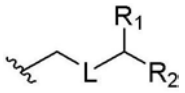



软海绵素大环内酯

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



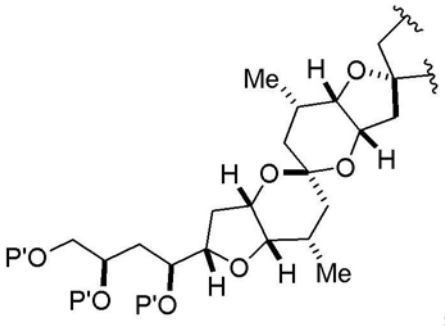

(1),

其中

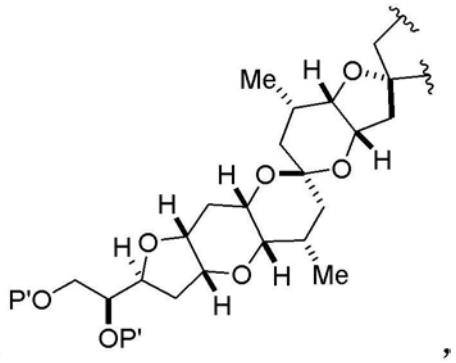
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

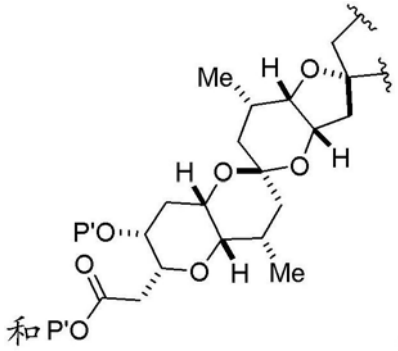
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：




,




,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

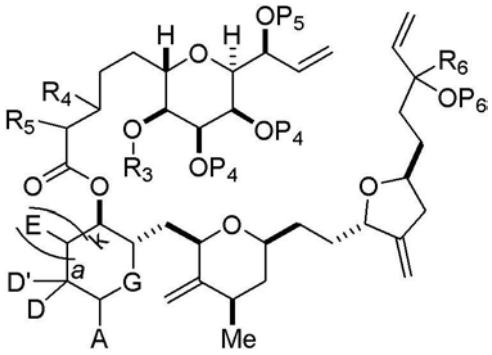
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(IVA)化合物或其盐制备式(IVB)化合物或其盐，所述制备所述式(IVB)化合物或其盐包括使所述式(IVA)化合物或其盐与烯烃复分解反应催化剂反应，所述式(IVA)化合物具有以下结构：




(IVA)

其中

(i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

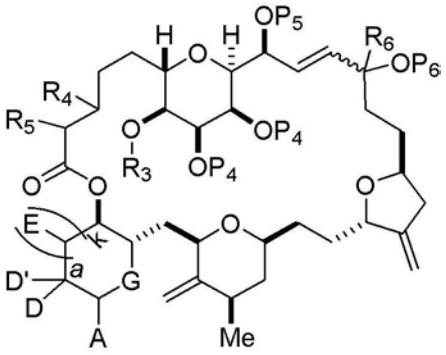
或

(iii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基；

$R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键；且

所述式(IVB)化合物具有以下结构：

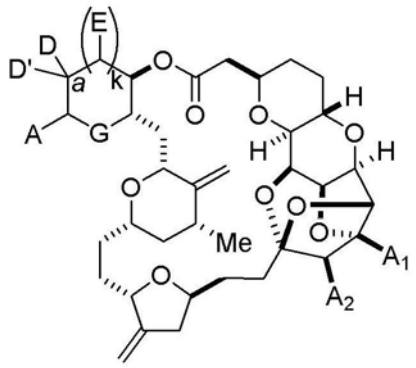


(IVB)

以及

(B)由所述式(IVB)化合物或其盐制备所述软海绵素大环内酯或其盐,所述由所述式(IVB)化合物或其盐制备软海绵素大环内酯或其盐包括使所述式(IVB)化合物或其盐与布朗斯特酸反应。

42.制备下式化合物或其盐的方法:

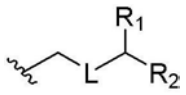


**软海绵素大环内酯**

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP",其中各P"独立为H或羟基保护基;

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



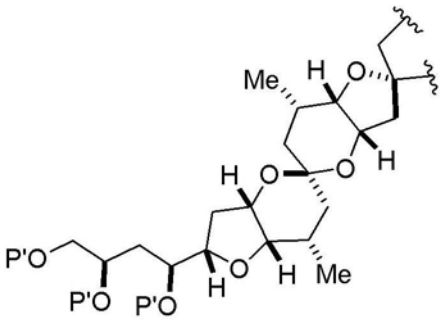
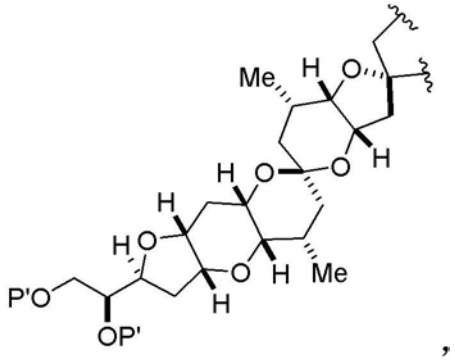
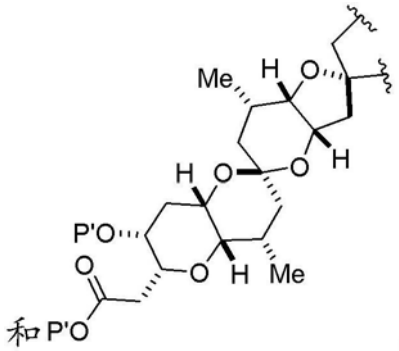
(1),

其中

L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

$R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

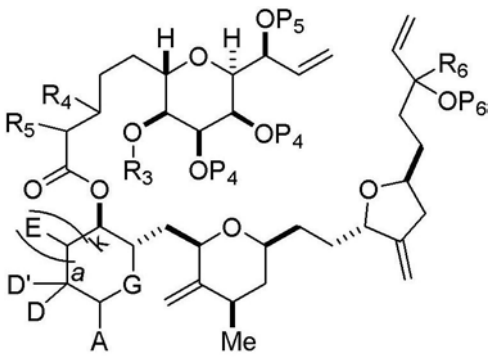
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(IVA)化合物或其盐制备式(IVB)化合物或其盐，所述制备所述式(IVB)化合物或其盐包括使所述式(IVA)化合物或其盐与烯烃复分解反应催化剂反应，所述式(IVA)化合物具有以下结构：



(IVA)

其中

(i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

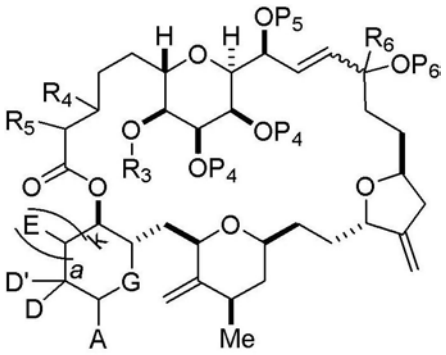
或

(iii)$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H;

各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基;

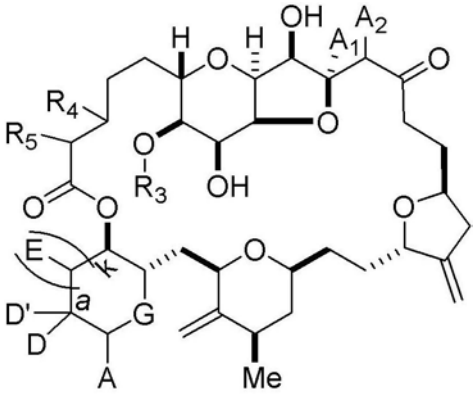
$R_6$为H,且$P_6$为H或羟基保护基;或$R_6$和$P_6$结合形成双键;且

所述式(IVB)化合物具有以下结构:



(IVB)

(B)制备式(IVC)化合物或其盐,所述制备式(IVC)化合物或其盐包括使所述式(IVB)化合物或其盐与羟基保护基去除剂反应,所述式(IVC)化合物具有下式的结构:



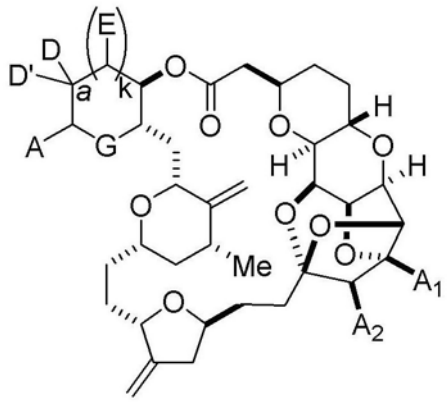
(IVC)

其中各$A_1$和$A_2$为H或OP",且其中P"为H或羟基保护基;

以及(C)由式(IVC)化合物或其盐制备所述软海绵素大环内酯或其盐,所述由式(IVC)化合物或其盐制备所述软海绵素大环内酯或其盐包括使式(IVC)化合物或其盐与布朗斯特酸反应。

43.权利要求41或42的方法,其中$P_4$和$P_5$中至少一个为H。

44.制备下式化合物或其盐的方法:

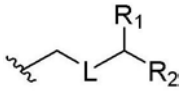


软海绵素大环内酯

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



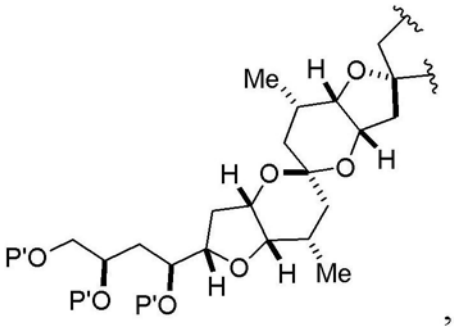
(1),

其中

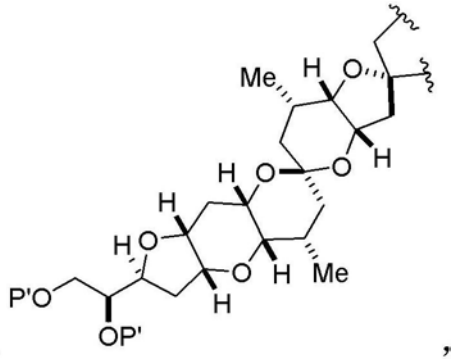
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

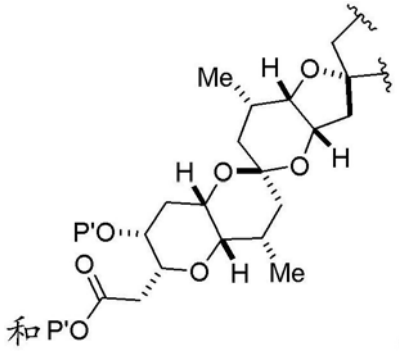
$R_2$为H或-(CH2)$_n$OP$_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



，



，




其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

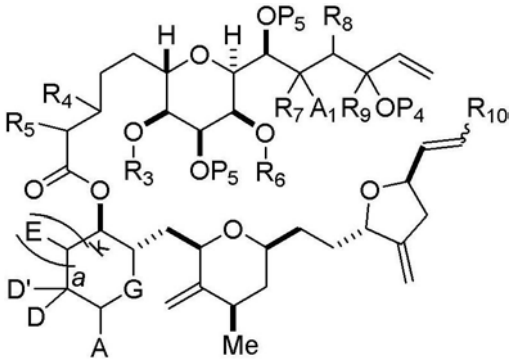
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(VA)化合物或其盐或互变异构体制备式(VB)化合物或其盐或互变异构体，所述制备式(VB)化合物或其盐或互变异构体包括使式(VA)化合物或其盐或互变异构体与烯烃复分解反应催化剂接触，所述式(VA)化合物具有下式的结构：




(VA)

其中

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

(b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

或

(b2)$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

(i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

或

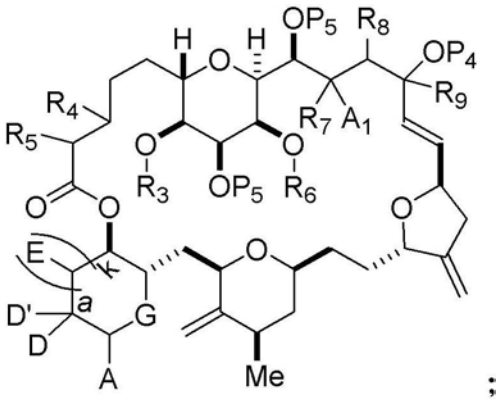
(ii)$R_6$和$R_7$结合形成键,且$R_8$为H或OP”;

$R_9$和$P_4$结合形成双键;

$R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$,其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$,且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$,$P_6$为N-保护基,且$R_{12}$为烷基;

各$P_5$独立为H或羟基保护基;且

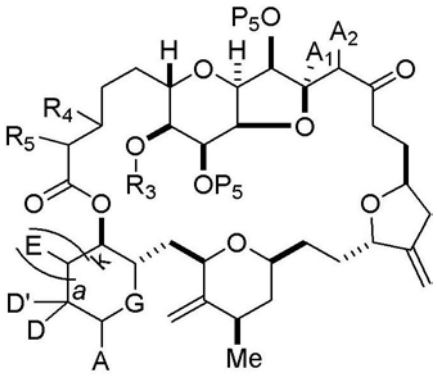
所述式(VB)化合物具有下式的结构:




;

(VB)

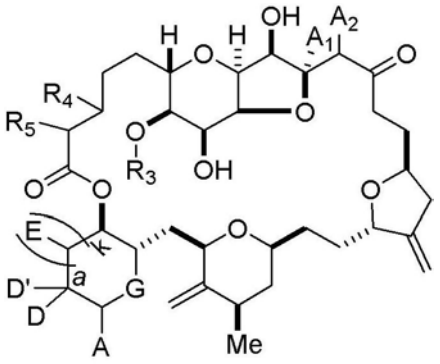
(B)由式(VB)化合物或其盐或互变异构体制备式(VC)化合物或其盐,所述式(VC)化合物具有下式的结构:




(VC)

其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”;

(C)由式(VC)化合物或其盐制备式(IVC)化合物或其盐,当$P_5$中的至少一个是羟基保护基时,所述制备所述式(IVC)化合物或其盐包括使式(VC)化合物或其盐与羟基保护基去除剂接触,所述式(IVC)化合物具有下式的结构:

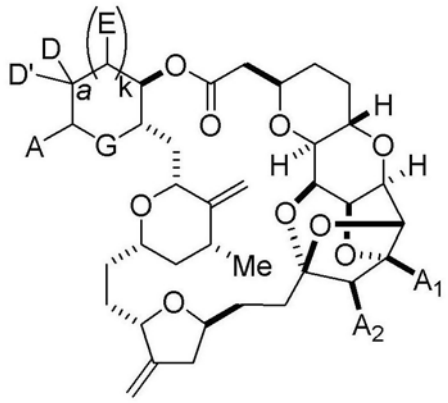


(IVC)

其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”;且

(D)由式(IVC)化合物或其盐制备所述软海绵素大环内酯或其盐,其中所述制备软海绵素大环内酯或其盐包括使所述式(IVC)化合物或其盐与布朗斯特酸接触。

45.制备下式化合物或其盐的方法:

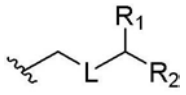


软海绵素大环内酯

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”,其中各P”独立为H或羟基保护基;

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



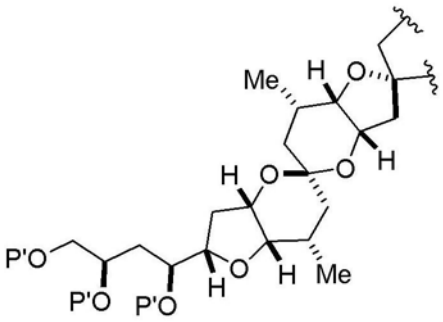
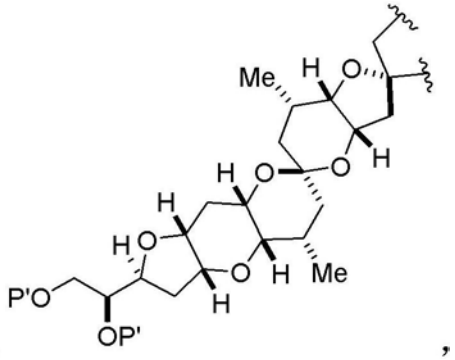
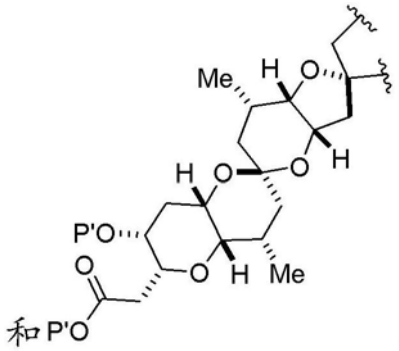
(1),

其中

L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

$R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

其中各P’独立为H或羟基保护基；

和

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

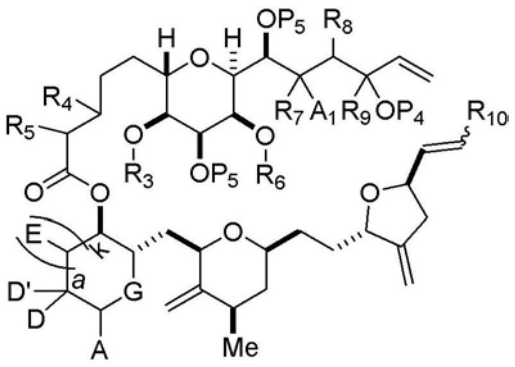
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(VA)化合物或其盐或互变异构体制备式(VB)化合物或其盐或互变异构体，所述制备式(VB)化合物或其盐或互变异构体包括使式(VA)化合物或其盐或互变异构体与烯烃复分解反应催化剂接触，所述式(VA)化合物具有下式的结构：



(VA)

其中

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

(b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

或

(b2)$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

或

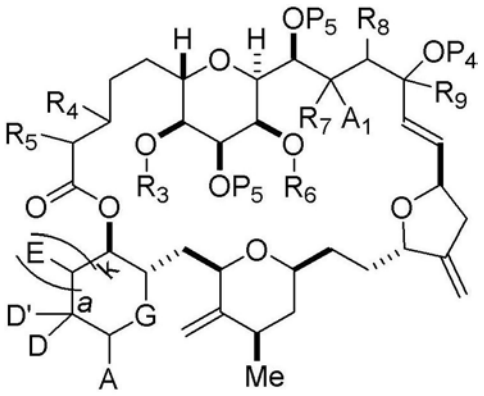
(ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP”；

$P_4$为H，$R_9$为H；

$R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基；

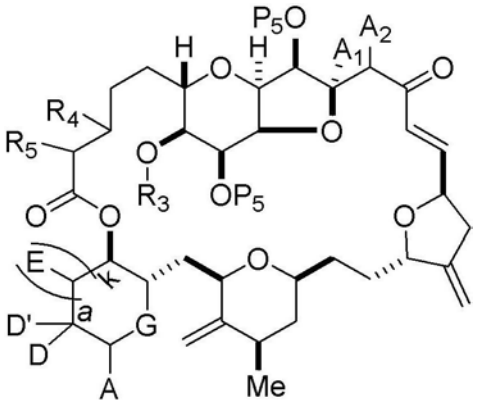
各$P_5$独立为H或羟基保护基；且

所述式(VB)化合物具有下式的结构：



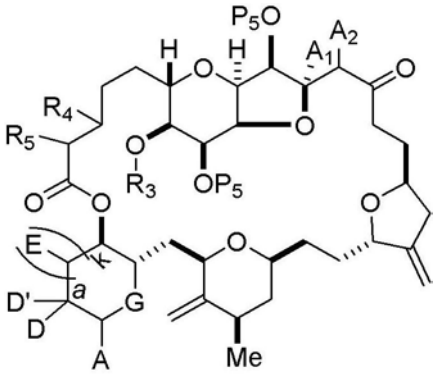

(VB)

(B)由式(VB)化合物或其盐或互变异构体制备式(VC)化合物或其盐，所述制备式(VC)化合物或其盐包括氧化式(VB)化合物或其盐或互变异构体以制备式(VBa)化合物或其盐：




(VBa)

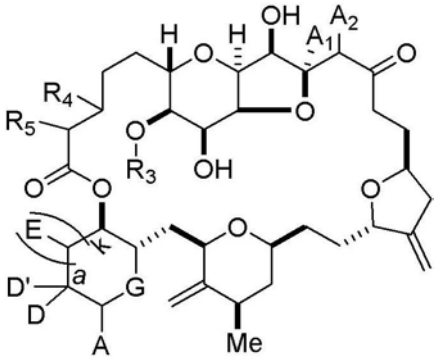
(C)使所述式(VBa)化合物或其盐与1,4-还原剂反应以制备式(VC)化合物或其盐：



(VC)

其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”；

(D)由式(VC)化合物或其盐制备式(IVC)化合物或其盐，当$P_5$中的至少一个是羟基保护基时，所述制备式(IVC)化合物或其盐包括使式(VC)化合物或其盐与羟基保护基去除剂接触，所述式(IVC)化合物具有下式的结构：



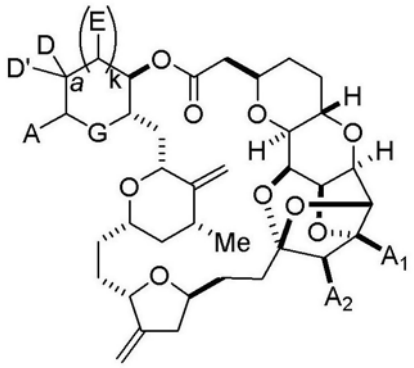
(IVC)

其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”；

以及

(E)由所述式(IVC)化合物或其盐制备所述软海绵素大环内酯或其盐，其中所述制备软海绵素大环内酯或其盐包括使所述式(IVC)化合物或其盐与布朗斯特酸接触。

46.制备下式化合物或其盐的方法：

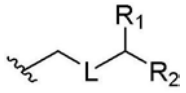


**软海绵素大环内酯**

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



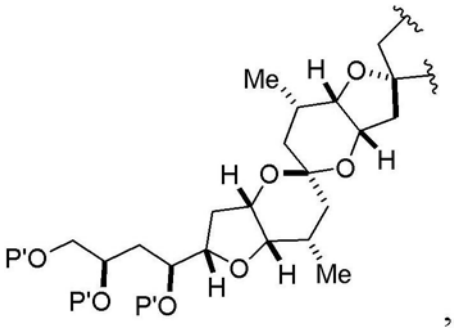
(1),

其中

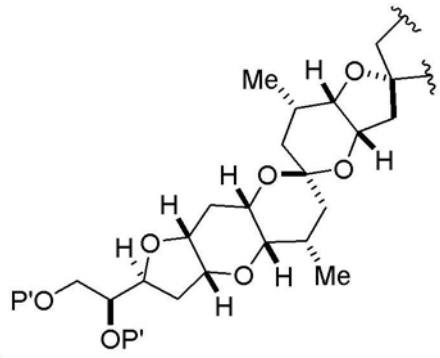
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

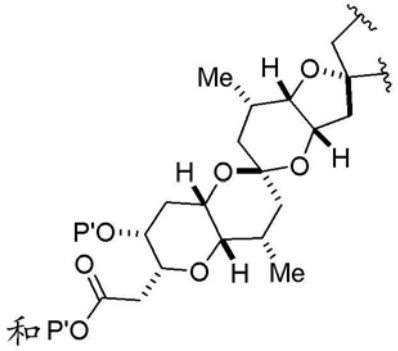
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,



和

其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

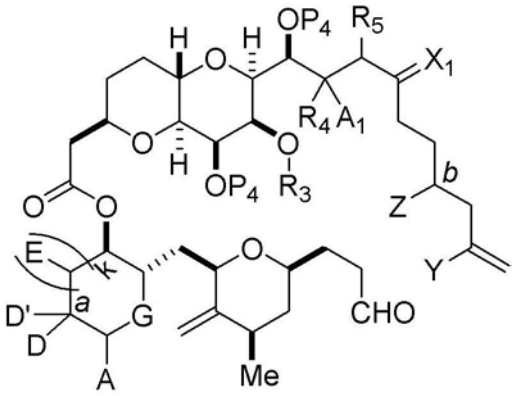
k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(VIA)化合物或其盐或互变异构体制备式(VIB)化合物或其盐或互变异构体，

所述制备所述式(VIB)化合物或其盐或互变异构体包括使所述式(VIA)化合物或其盐或互变异构体与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应,所述式(VIA)化合物具有以下结构:



(VIA)

其中

Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

b标记(R)-立构中心,且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘;或b标记(S)-立构中心,且Z为$OR_6$,其中$R_6$为羟基保护基;

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基,$R_3$为H或羟基保护基,且$R_5$为H;

或

$A_1$为H或OP”,其中P”为H或羟基保护基,且:

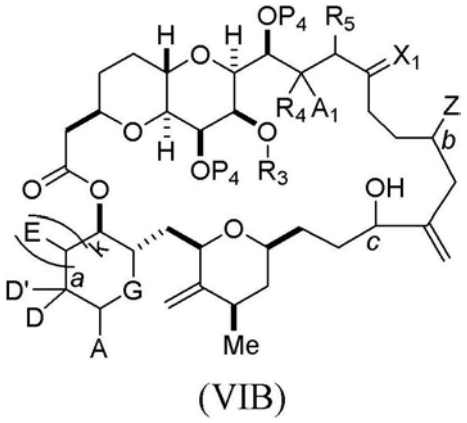
(i)$R_3$为H或羟基保护基,且$R_4$和$R_5$结合形成双键;

或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H或OP”;

且各$P_4$独立为H或羟基保护基,且$X_1$为氧代基;或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮;

所述式(VIB)化合物具有以下结构:



(VIB)

其中

b标记(R)-立构中心,c标记(S)-立构中心,且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘;

或

b标记(S)-立构中心,c标记(R)-立构中心,且Z为$OR_6$,其中$R_6$为羟基保护基;

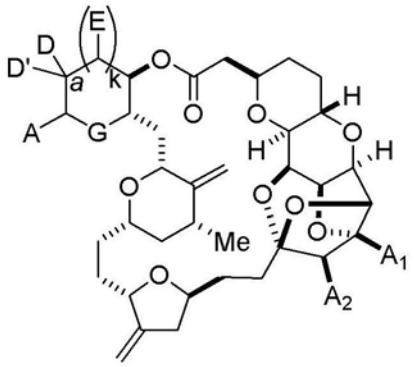
(B)由式(VIB)化合物或其盐或互变异构体制备所述软海绵素大环内酯或其盐,所述制

备所述软海绵素大环内酯包括所述式(VIB)化合物或其盐或互变异构体的亲核闭环步骤。

47.权利要求46的方法,其中两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

48.权利要求35至38、41、42和44至46中任一项的方法,其中$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H。

49.制备下式化合物或其盐的方法:

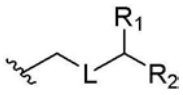



**软海绵素大环内酯**

其中

各$A_1$和$A_2$独立为H或OP",其中各P"独立为H或羟基保护基;

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:



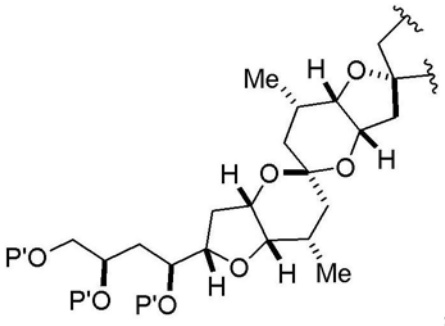

(1),

其中

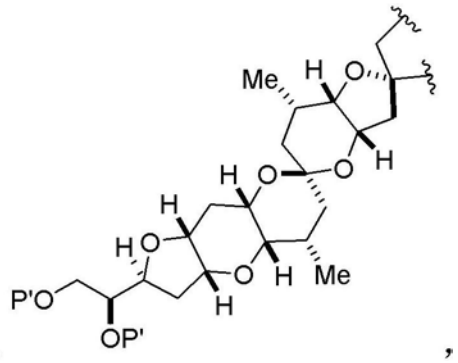
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-;

$R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

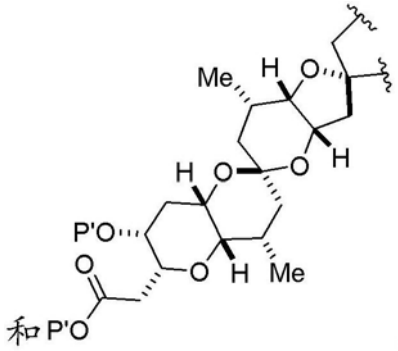
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:




,




,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

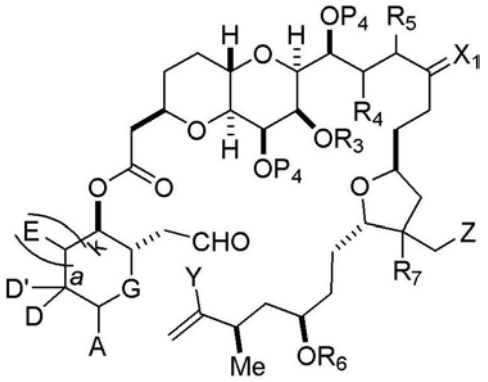
各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

所述方法包括：

(A)由式(VIIA)化合物或其盐制备式(VIIB)化合物或其盐，所述制备所述式(VIIB)化合物包括使所述式(VIIA)化合物或其盐与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应，所述式(VIIA)化合物具有以下结构：




(VIIA)

其中

Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-；

或

(a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-；

或

两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

(b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

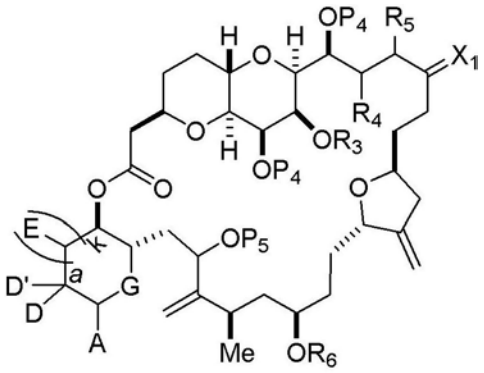
或

(b2)Z和$R_7$结合形成双键,且$R_6$为羟基保护基;

且

其中$R_8$为H或羟基保护基;

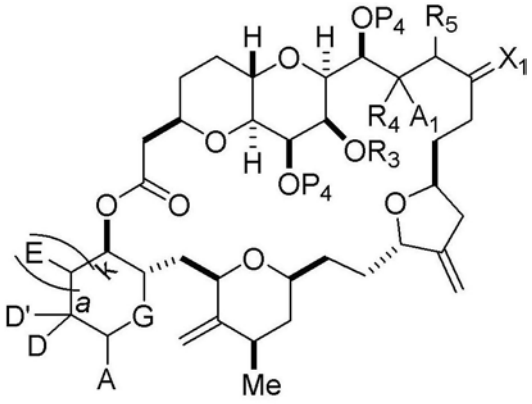
所述式(VIIB)化合物具有以下结构:



(VIIB)

其中各$P_5$和$R_6$为H或羟基保护基;

(B)由式(VIIB)化合物或其盐制备式(VIIC)化合物或其盐或互变异构体,所述制备所述式(VIIC)化合物或其盐或互变异构体包括所述式(VIIB)化合物或其盐的亲核闭环步骤,所述式(VIIC)化合物具有以下结构:



(VIIC)

其中$A_1$和$R_4$结合形成氧代基,$R_3$为H或羟基保护基,且$R_5$为H;

或

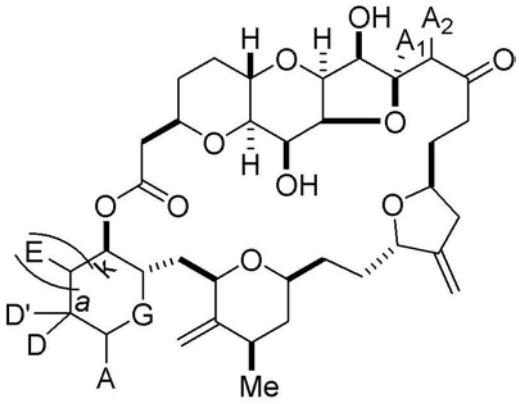
$A_1$为H或OP",其中P"为H或羟基保护基,且:

(i)$R_3$为H或羟基保护基,且$R_4$和$R_5$结合形成双键;

或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H或OP";

(C)由式(VIIC)化合物或其盐或互变异构体制备式(VIID)化合物或其盐,所述制备所述式(VIID)化合物或其盐包括使所述式(VIIC) 化合物或其盐或互变异构体与羟基保护基去除剂反应,所述式(VIID)化合物具有以下结构:



(VIID)

其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”；

以及

(D)由所述式(VIID)化合物或其盐制备所述软海绵素大环内酯或其盐，所述制备所述软海绵素大环内酯或其盐包括使所述式(VIID)化合物或其盐与布朗斯特酸反应。

50.权利要求49的方法，其中Z为碘。

51.权利要求49或50的方法，其中Y为三氟甲磺酸酯基。

52.权利要求49或50的方法，其中$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键。

53.权利要求49或50的方法，其中

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且

$X_1$与其连接的碳一起形成-(CH(OR$_8$))-，

其中$R_8$为H或羟基保护基。

54.权利要求49或50的方法，其中$P_5$为H。

55.权利要求49的方法，其中Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键。

56.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中a标记(S)-立构中心。

57.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中D和D’中有一个且仅有一个为任选取代的烷基或OP$_1$。

58.权利要求57的方法，其中D和D’中有一个且仅有一个为OP$_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基。

59.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中A为式(1)的基团。

60.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中L为-(CH(OP$_2$))-。

61.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中$R_1$和$P_1$结合形成键。

62.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中E为任选取代的烷基。

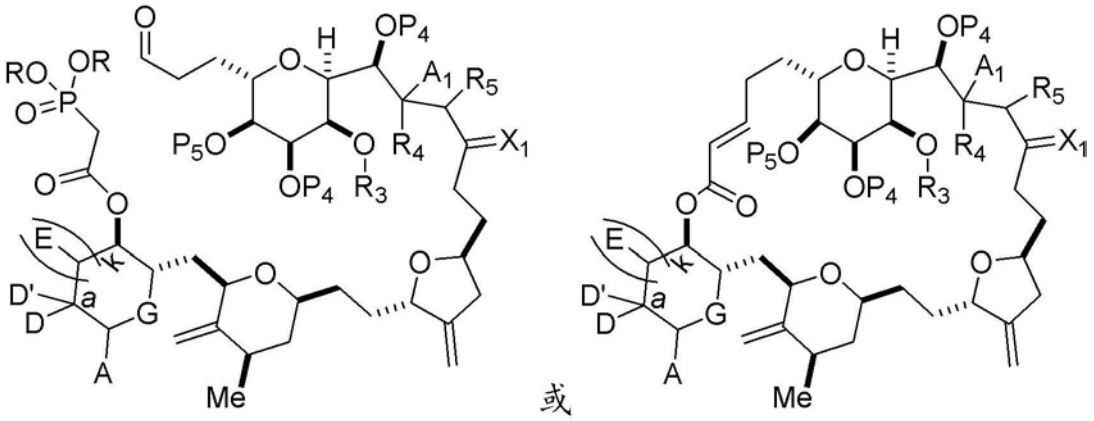
63.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中k为1。

64.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中$R_2$为$-(CH_2)_nOP_3$。

65.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中$P_2$和$P_3$中至少一个为羟基保护基。

66.权利要求1、2、8、9、12至15、22、23、29、30、34至38、41、42、44至47、49和50中任一项的方法，其中$A_1$为H。

67.式(IA)或式(IB)化合物或其盐或互变异构体，

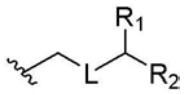


(IA) 或 (IB)

其中

各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基；

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



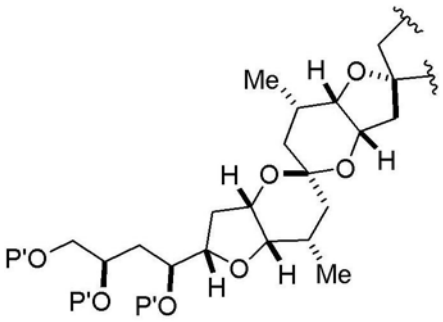
(1),

其中

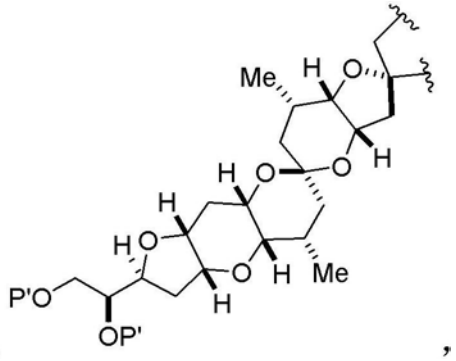
L为$-(CH(OP_2))-$、$-(C(OH)(OP_2))-$或$-C(O)-$；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

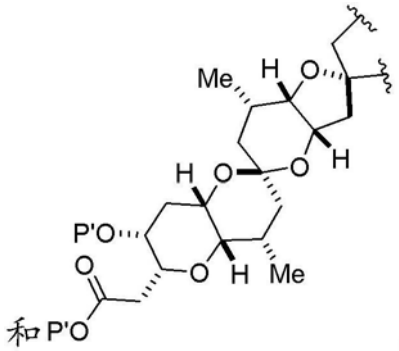
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：




，




，




，其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

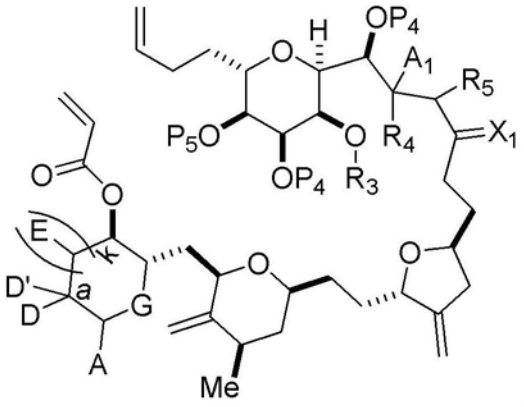
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

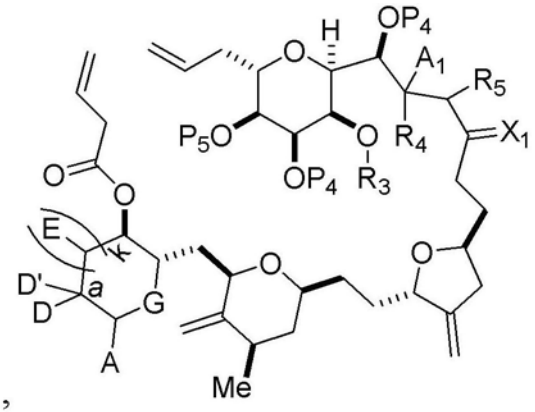
各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$P_5$为H或羟基保护基。

68.式(IIA)、式(IIIA)或式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体：



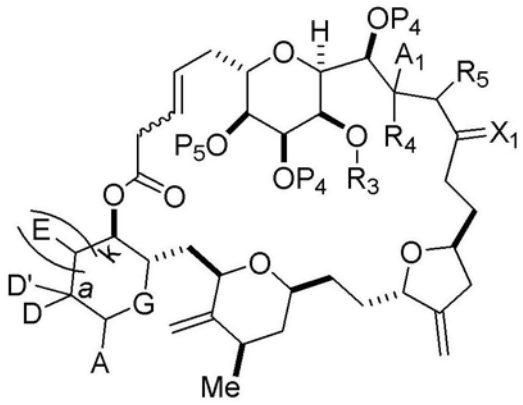
，



，

或

(IIA) (IIIA)

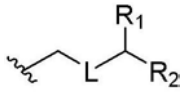


，

(IIIB)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



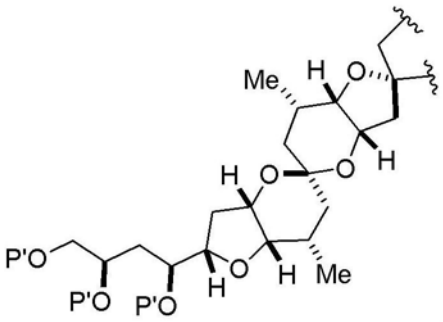
(1),

其中

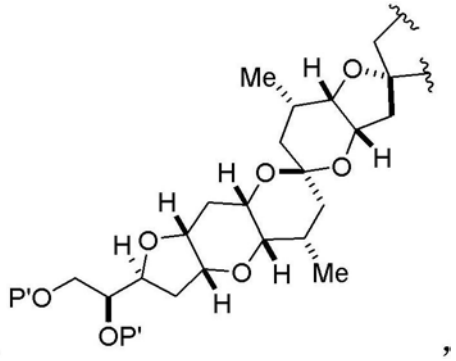
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

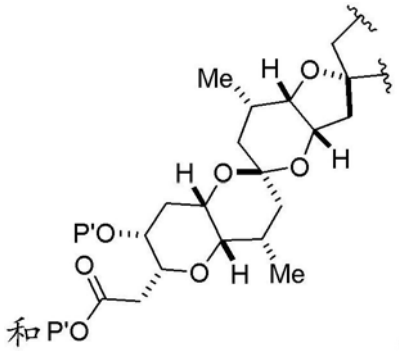
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



，



，



，

其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

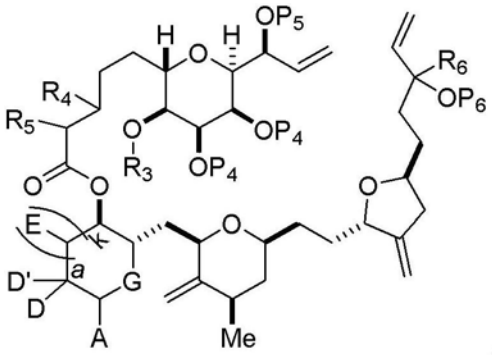
或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

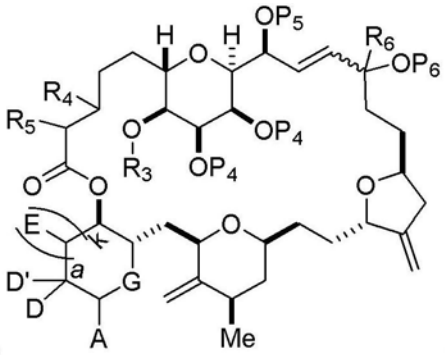
各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$P_5$为H或羟基保护基。

69.式(IVA)、式(IVB)或式(IVC)化合物或其盐：

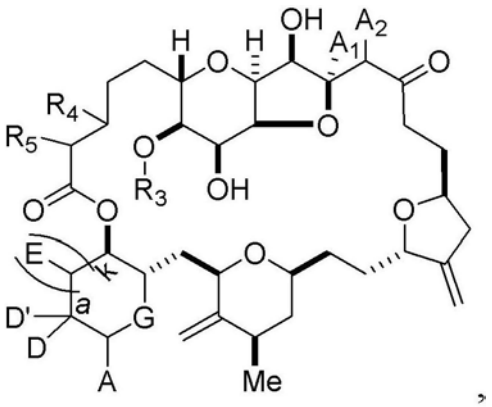


，



，或

(IVA) (IVB)



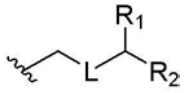
，

(IVC)

其中

各$A_1$和$A_2$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基；

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



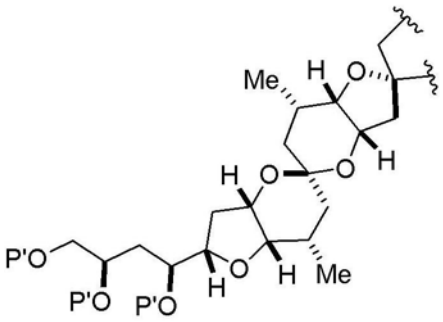
(1),

其中

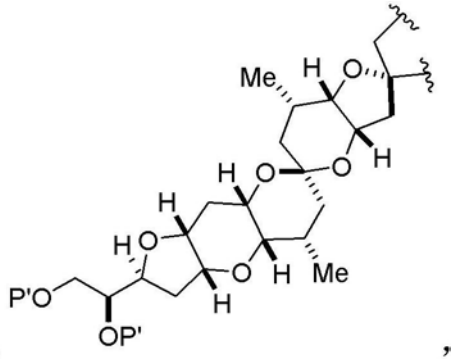
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

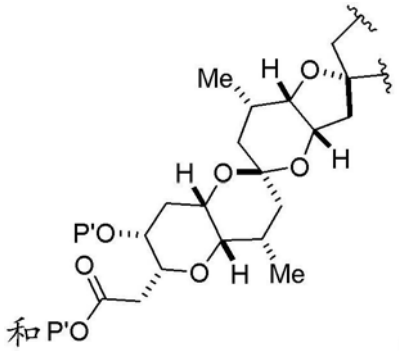
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：




，




，




，其中各P’独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

(i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

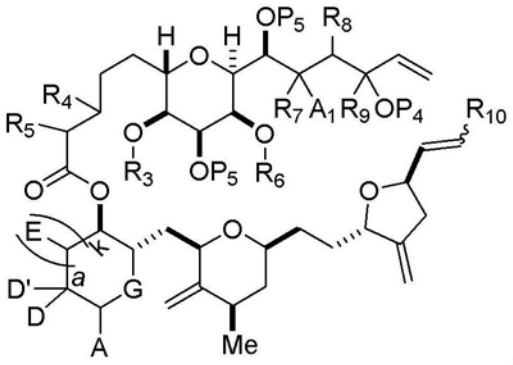
或

(iii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

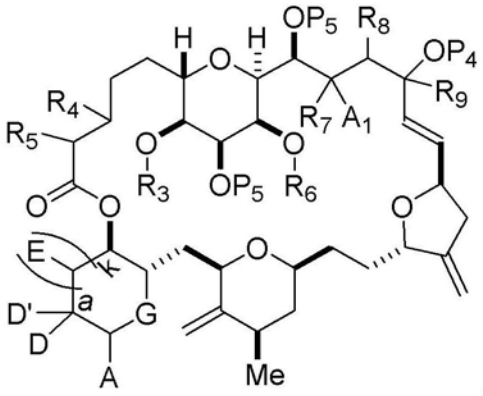
各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基；且

$R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键。

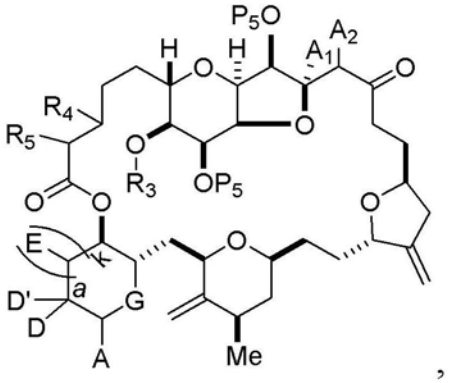
70.式(VA)、式(VB)或式(VC)化合物或其盐或互变异构体：



(VA)



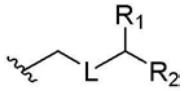
(VB)，或



(VC)，

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



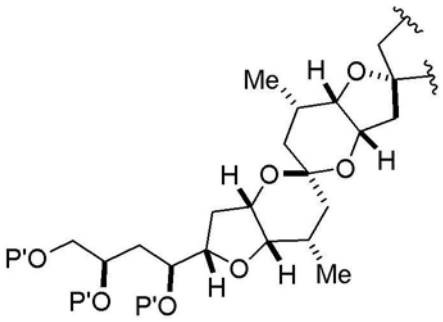
(1)，

其中

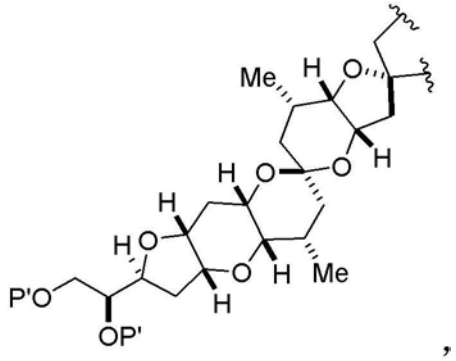
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

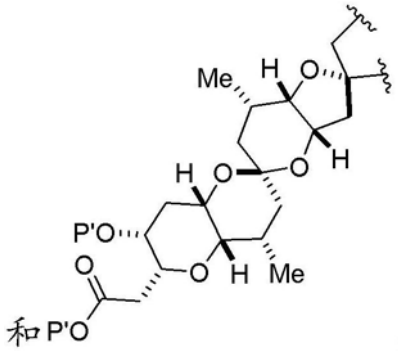
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：




，




，




，其中各P’独立为H或羟基保护基；

$A_2$为H或OP”；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

(a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

(b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

或

(b2)$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

(i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

或

(ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP”；

(c1)$R_9$为H，且$P_4$为H或羟基保护基；

或

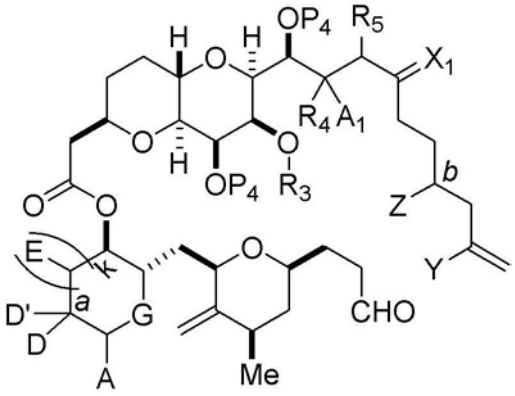
(c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键；

$R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，

$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基；

各$P_5$独立为H或羟基保护基；以及

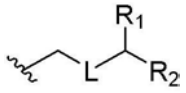
71.式(VIA)化合物或其盐或互变异构体：



(VIA)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



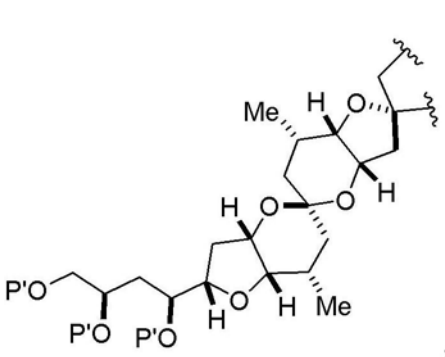
(1),

其中

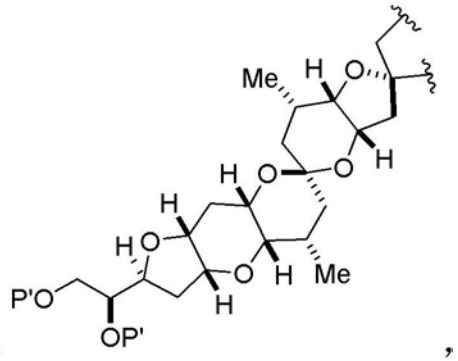
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

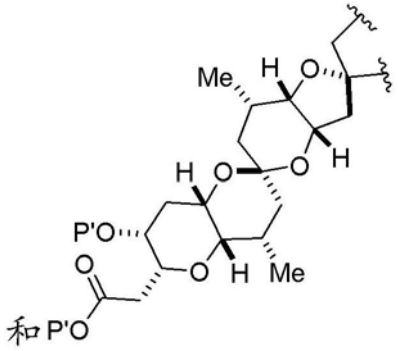
$R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

b标记(R)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；或b标记(S)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

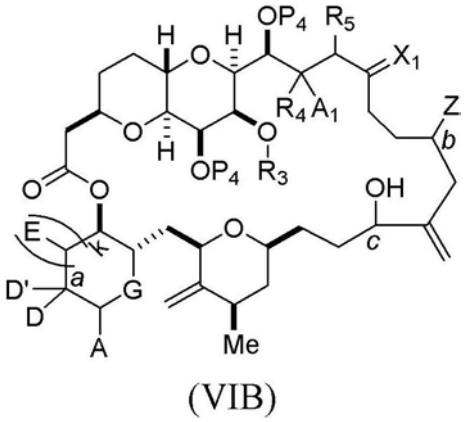
(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

72.式(VIB)化合物或其盐或互变异构体：




(VIB)

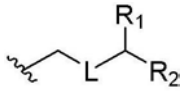
其中

b标记(R)-立构中心，c标记(S)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；

或

b标记(S)-立构中心，c标记(R)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



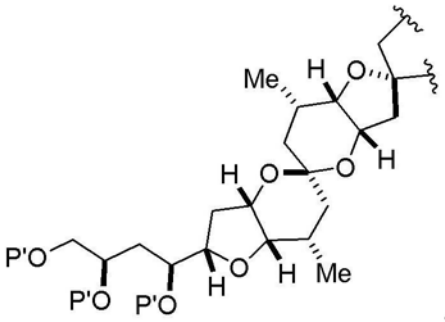
(1),

其中

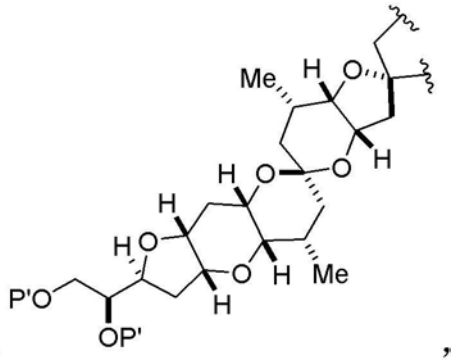
L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

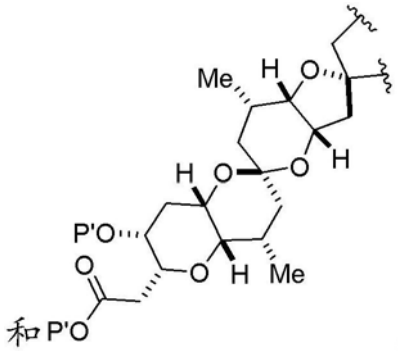
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



，



，



和

其中各P'独立为H或羟基保护基；

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

k为0或1；

n为0、1或2；

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

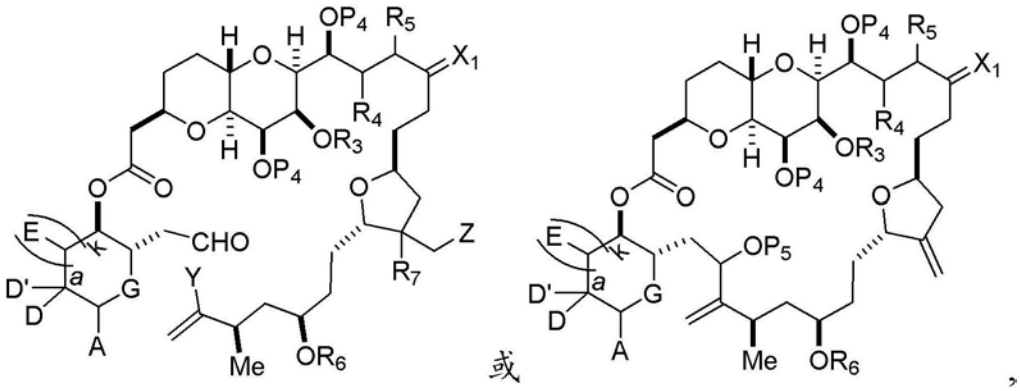
(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

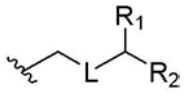
73.式(VIIA)或式(VIIB)化合物或其盐：



(VIIA) (VIIB)

其中

各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



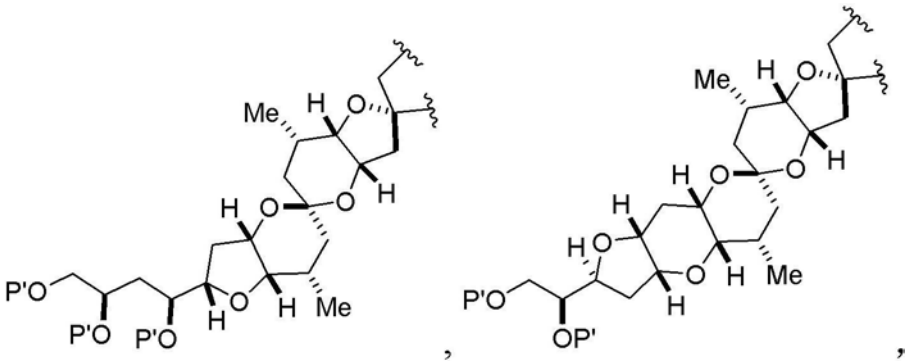
(1),

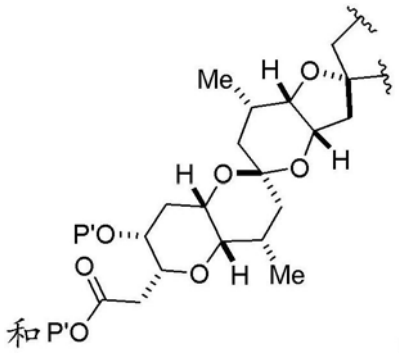
其中

L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

$R_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：






其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

(a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或$-(CH(OR_8))-$；

或

(a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或$-(CH(OR_8))-$；

或

两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

(b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

(b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为羟基保护基；

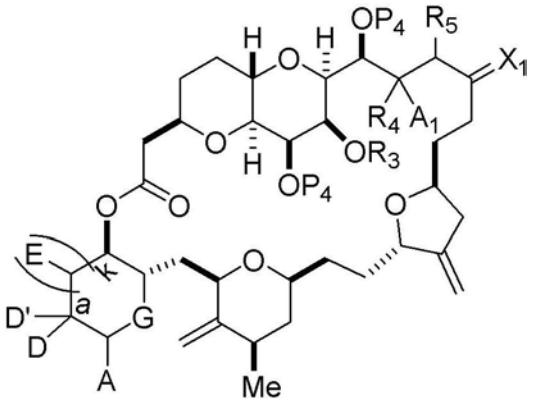
或

(b3)当Z和$R_7$不存在时，$R_6$为H或羟基保护基；

$P_5$为H或羟基保护基；

其中$R_8$为H或羟基保护基。

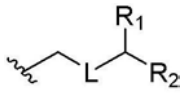
74.式(VIIC)化合物或其盐或互变异构体：



(VIIC)

其中

各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：



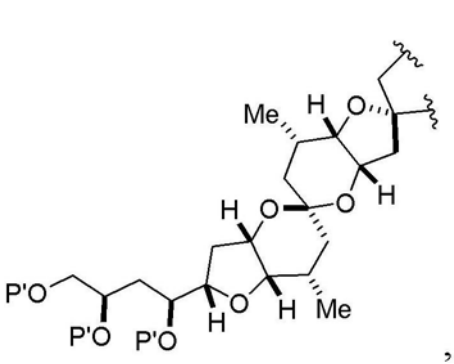
(1),

其中

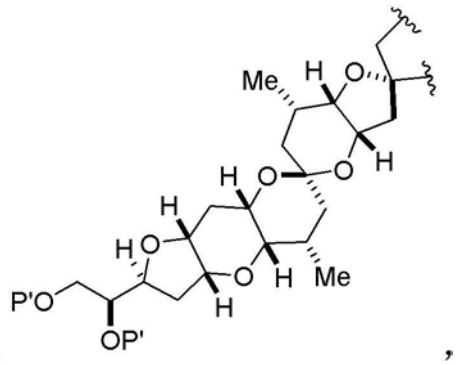
L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

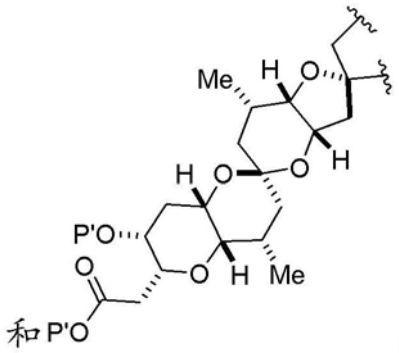
$R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧代基或亚甲硅烷基-二氧代基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：



,



,




其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

G为O；

各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

k为0或1；

n为0、1或2；

各$P_4$为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

$A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

或

$A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

(i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

或

(ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"。

# 用于合成软海绵素大环内酯的大环化反应及中间体和其他片段

## 背景技术

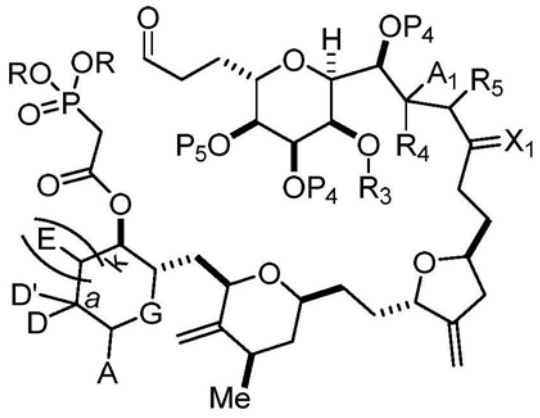
[0001] 本发明涉及可用于合成药学活性大环内酯化合物的中间体,以及合成大环内酯化合物的方法。软海绵素B(Halichondrin B)是最初从海生海绵冈田软海绵(Halichondria okadai)分离的潜在抗癌剂,并随后在Axinella属海绵(Axinella sp.)、Phakellia carteri和Lissodendoryx属海绵(Lissodendoryx sp)中发现。软海绵素B的完整合成公开于1992年(Aicher,T.D.等,J.Am.Chem.Soc.114:3162-3164)。进一步的合成和结构活性关系的研究公开于美国专利5,338,865和5,436,238,以及公开于Towle等人的文献AnnualMeeting ofthe American Associationfor CancerResearch(美国癌症研究协会年会),4月6-10日,2002,5721和Wang等人的文献Bioorg.Med.Chem.Lett.,10:1029-1032,2000。用于合成某些软海绵素B类似物和中间体的方法和中间体见述于:国际公布号WO 2005/118565、WO 2009/046308、WO 2009/064029和WO 2009/124237;美国专利号6,214,865;Austad等人,Synlett24(3):333-337,2013;Austad等人,Synlett.24(3):327-332,2013;和Chase等人,Synlett 24(3):323-326,2013。需要合成软海绵素B及其类似物(如大环内酯类似物)的新方法。

## 发明内容

[0002] 总的来说,本发明提供了合成软海绵素大环内酯中的中间体的大环化方法。本发明还提供了可用于本文所述大环化反应的中间体。

[0003] 在第一方面,本发明提供制备合成软海绵素大环内酯中的大环中间体的方法,所述方法包括对非大环中间体实施大环化反应,所述大环化反应通过形成所述软海绵素大环内酯结构中的C.2-C.3、C.3-C.4、C.12-C.13、C.15-C.16、C.19-C.20或C.26-C.27键来产生所述大环中间体。

[0004] 在第一方面的一些实施方案中,实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体(如式(IA)化合物)与有机碱(如DBU或三乙胺)和路易斯酸(如Li盐或Zn盐)接触。所述非大环中间体可为式(IA)化合物或其盐或互变异构体:

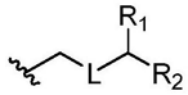
[0005] 


(IA)

[0006] 其中

[0007] 各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基；

[0008] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0009] 

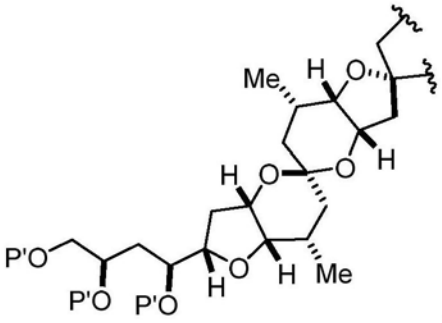
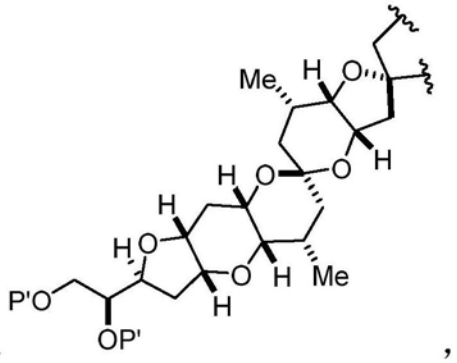
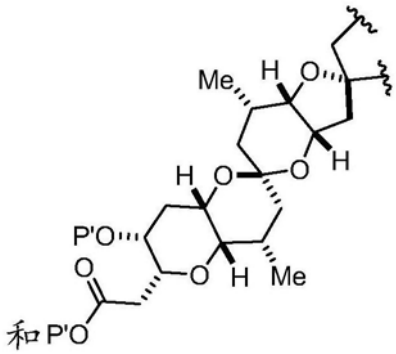
(1),

[0010] 其中

[0011] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0012] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0013] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0014] 



其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0015] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0016] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0017] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0018] k为0或1；

[0019] n为0、1或2；

[0020] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0021] 或

[0022] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0023] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

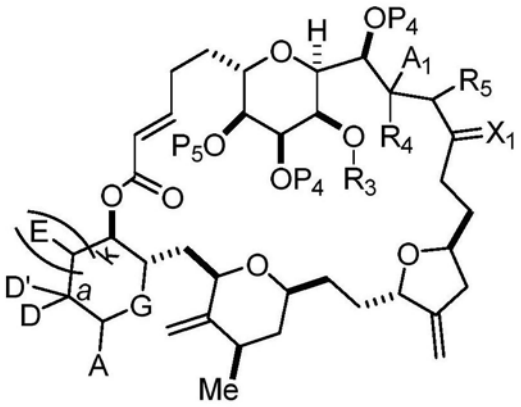
[0024] 或

[0025] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0026] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0027] $P_5$为H或羟基保护基；且

[0028] 所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IB)的化合物或其盐或互变异构体：

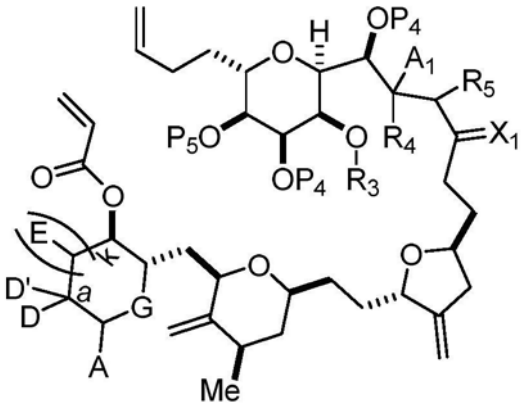
[0029] 


(IB)。

[0030] 在式(IA)或(IB)中，各R可为任选取代的$C_{1-6}$烷基。在式(IA)或(IB)中，两$P_4$基和$X_1$与其各自连接的原子一起可结合形成缩酮。在式(IA)或(IB)中，$X_1$与其连接的碳原子一起可为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基。在式(IA)或(IB)中，$P_5$可为羟基保护基。在式(IA)或(IB)中，$R_3$和$R_4$可结合形成键，且$R_5$可为H。

[0031] 在所述第一方面的一些特别实施方案中，实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体(如式(IIA)、式(IIIA)、式(IVA)或式(VA)化合物)与烯烃复分解反应催化剂(如钌-碳烯络合物)接触。

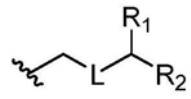
[0032] 所述非大环中间体可为式(IIA)的化合物或其盐或互变异构体：

[0033] 


(IIA)

[0034] 其中

[0035] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0036] 

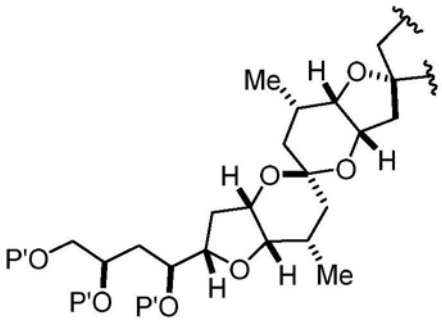
(1),

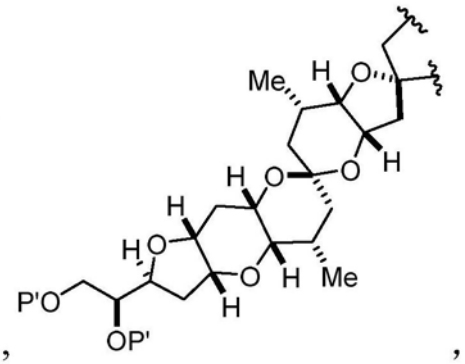
[0037] 其中

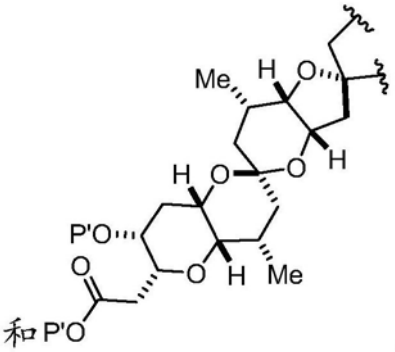
[0038] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

[0039] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0040] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0041] 

，


，


，

其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0042] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0043] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0044] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0045] k为0或1；

[0046] n为0、1或2；

[0047] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0048] 或

[0049] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0050] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

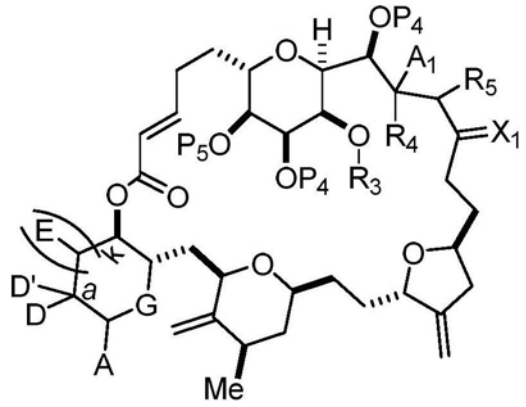
[0051] 或

[0052] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0053] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

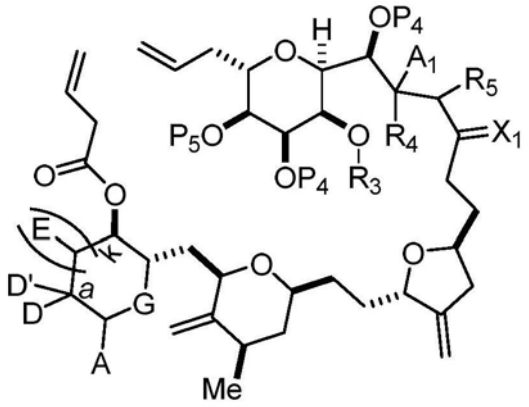
[0054] $P_5$为H或羟基保护基；且

[0055] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IB)化合物或其盐或互变异构体：

[0056] 


(IB) 。

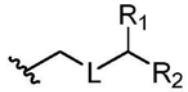
[0057] 所述非大环中间体可为式(IIIA)的化合物或其盐或互变异构体：

[0058] 


(IIIA)

[0059] 其中

[0060] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或OP$_1$，条件是D和D’中仅有一个为OP$_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0061] 

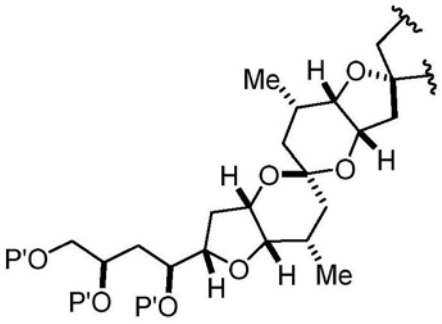
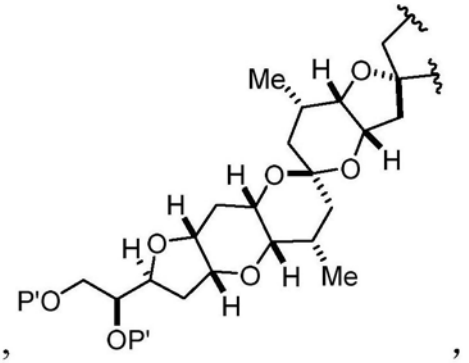
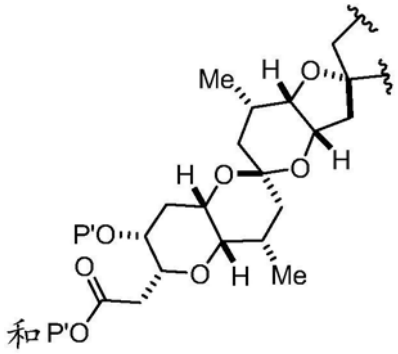
(1),

[0062] 其中

[0063] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0064] R$_1$为H，或R$_1$和P$_1$结合形成键；

[0065] R$_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各P$_2$和P$_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P$_2$和P$_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R$_2$和P$_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0066] 



其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0067] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0068] G为O、S、CH$_2$或NR$_N$，其中R$_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0069] 各Q$_1$独立为OR$_A$、SR$_A$、SO$_2$R$_A$、OSO$_2$R$_A$、NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)R$_A$、NR$_B$(CO)(CO)R$_A$、NR$_A$(CO)NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)OR$_A$、(CO)OR$_A$、O(CO)R$_A$、(CO)NR$_B$R$_A$或O(CO)NR$_B$R$_A$，其中各R$_A$和R$_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0070] k为0或1；

[0071] n为0、1或2；

[0072] A$_1$和R$_4$结合形成氧代基，R$_3$为H或羟基保护基，且R$_5$为H；

[0073] 或

[0074] A$_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

[0075] (i)R$_3$为H或羟基保护基，且R$_4$和R$_5$结合形成双键；

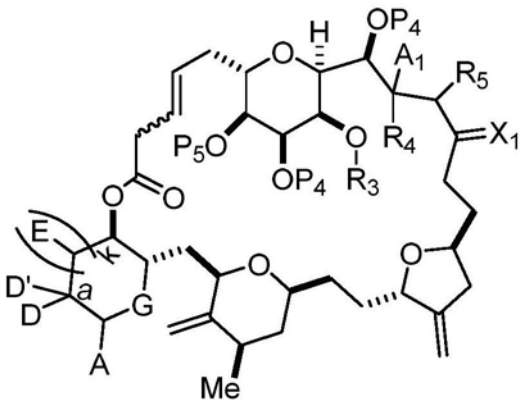
[0076] 或

[0077] (ii)R$_3$和R$_4$结合形成键，且R$_5$为H或OP"；

[0078] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中P$_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0079] $P_5$为H或羟基保护基；且

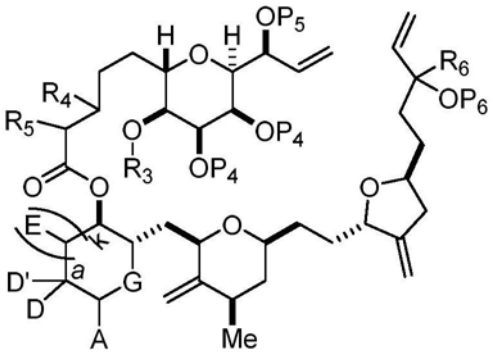
[0080] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体：

[0081] 

(IIIB) 。

[0082] 在式(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)中，两$P_4$基和$X_1$与其各自连接的原子一起可结合形成缩酮。在式(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)中，$P_5$可为羟基保护基。在式(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)中，$X_1$与其连接的碳原子一起可为-(CH(OP$_Y$))-，其中P$_Y$为H。在式(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)中，$X_1$可为氧代基。

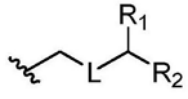
[0083] 所述非大环中间体为式(IVA)化合物或其盐：

[0084] 

(IVA)

[0085] 其中

[0086] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0087] 

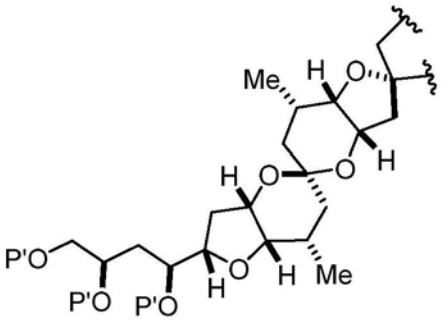
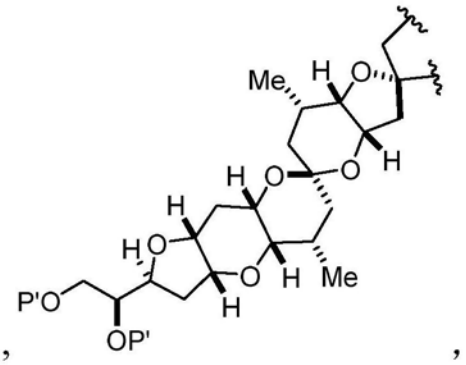
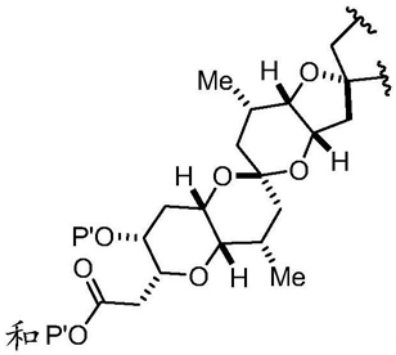
(1)

[0088] 其中

[0089] L为-(CH(OP2))-、-(C(OH)(OP2))-或-C(O)-；

[0090] R1为H，或R1和P1结合形成键；

[0091] R2为H或-(CH2)nOP3，且各P2和P3独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P2和P3与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R2和P2结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0092] 




其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0093] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0094] G为O、S、CH2或NRN，其中RN为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0095] 各Q1独立为ORA、SRA、SO2RA、OSO2RA、NRBRA、NRB(CO)RA、NRB(CO)(CO)RA、NRA(CO)NRBRA、NRB(CO)ORA、(CO)ORA、O(CO)RA、(CO)NRBRA或O(CO)NRBRA，其中各RA和RB独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0096] k为0或1；

[0097] n为0、1或2；

[0098] (i)R3为H或羟基保护基，R4为烷基醚，且R5为H；

[0099] (ii)R3为H或羟基保护基，且R4和R5结合形成双键；

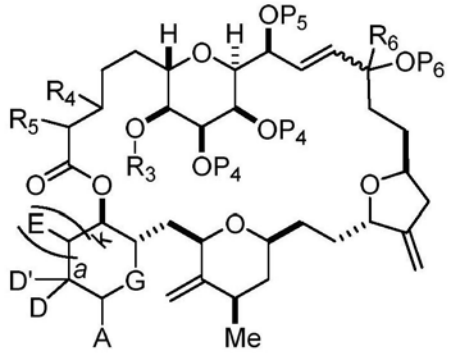
[0100] 或

[0101] (iii)R3和R4结合形成键，且R5为H；

[0102] 各P4和P5独立为H或羟基保护基；

[0103] R6为H，且P6为H或羟基保护基；或R6和P6结合形成双键；且

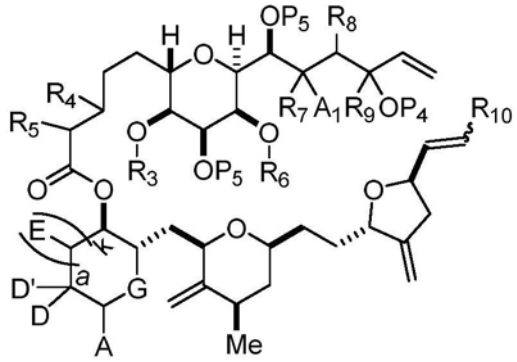
[0104] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IVB)化合物或其盐：

[0105] 

(IVB)。

[0106] 在式(IVA)或(IVB)中，$P_4$和$P_5$中至少一个可为H。在式(IVA)或(IVB)中，$R_6$和$P_6$可结合形成双键。

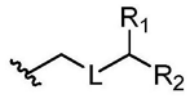
[0107] 所述非大环中间体可为式(VA)化合物或其盐或互变异构体：

[0108] 

(VA)

[0109] 其中

[0110] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0111] 

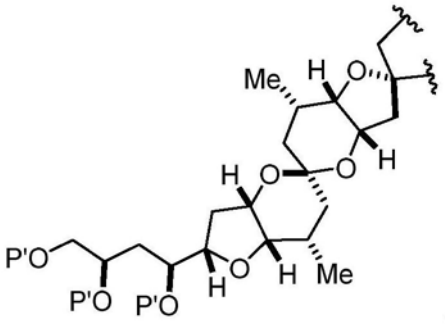
(1),

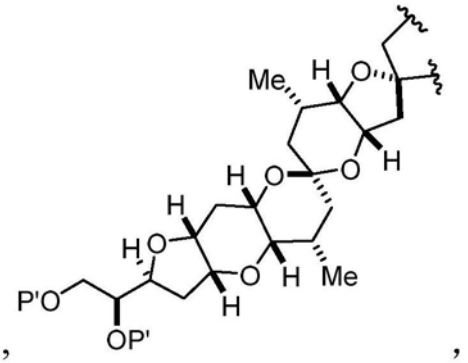
[0112] 其中

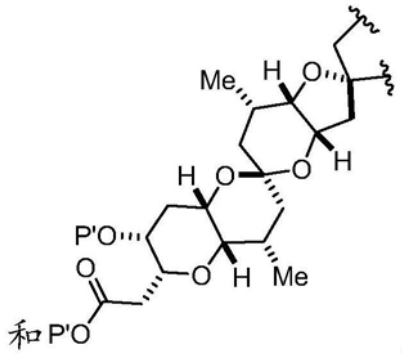
[0113] L为$-(CH(OP_2))-$、$-(C(OH)(OP_2))-$或$-C(O)-$；

[0114] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0115] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0116] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0117] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0118] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0119] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0120] k为0或1；

[0121] n为0、1或2；

[0122] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[0123] (a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0124] 或

[0125] (a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[0126] (b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

[0127] 或

[0128] (b2)$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0129] (i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

[0130] 或

[0131] (ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP”；

[0132] (c1)$R_9$为H，且$P_4$为H或羟基保护基；

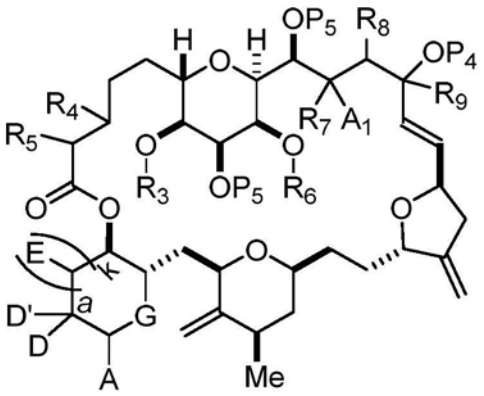
[0133] 或

[0134] (c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键；

[0135] $R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基；

[0136] 各$P_5$独立为H或羟基保护基;且

[0137] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(VB)化合物或其盐或互变异构体:

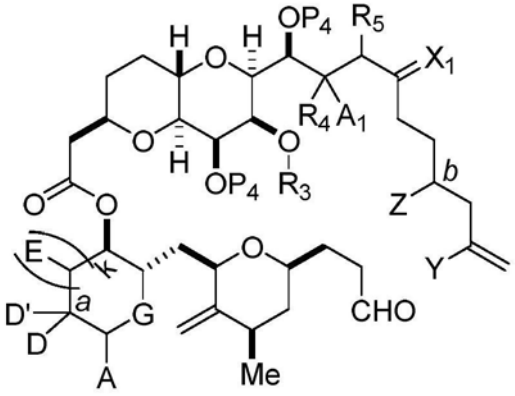
[0138] 

(VB) 。

[0139] 在式(VA)或(VB)中,$R_9$可为H,且$P_4$可为H。在式(VA)或(VB),$R_{10}$可为$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$,且$X_1$可为O。在式(VA)或(VB)中,$R_6$和$R_7$可结合形成键,且$R_8$可为H。在式(VA)或(VB)中,各$P_5$可独立为羟基保护基。在式(VA)或(VB)中,至少一个$P_5$可为H。在式(VA)或(VB)中,$R_3$和$R_4$可结合形成键,且$R_5$可为H。

[0140] 在所述第一方面的某些实施方案中,实施所述大环化反应包括使所述非大环中间体(如式(VIA)或(VIIA)化合物)与Cr(II)盐和Ni(II)盐接触。

[0141] 所述非大环中间体可为式(VIA)化合物或其盐或互变异构体:

[0142] 

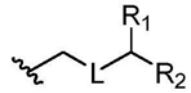
(VIA)

[0143] 其中

[0144] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0145] b标记(R)-立构中心,且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘;或b标记(S)-立构中心,且Z为$OR_6$,其中$R_6$为羟基保护基;

[0146] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:

[0147] 

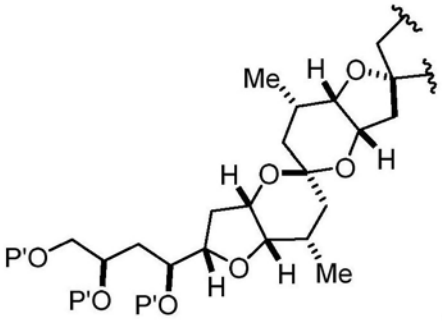
(1),

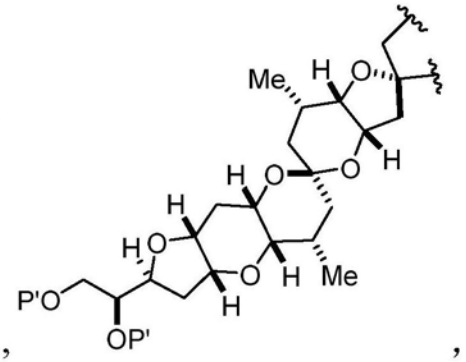
[0148] 其中

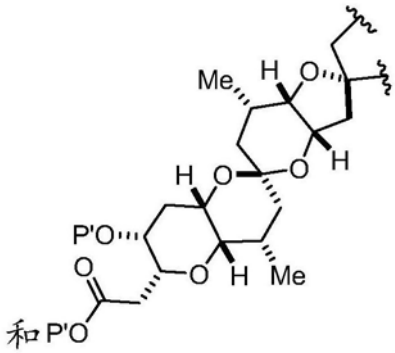
[0149] L为-(CH(OP2))-、-(C(OH)(OP2))-或-C(O)-；

[0150] R1为H，或R1和P1结合形成键；

[0151] R2为H或-(CH2)nOP3，且各P2和P3独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P2和P3与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R2和P2结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0152] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0153] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0154] G为O、S、CH2或NRN，其中RN为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0155] 各Q1独立为ORA、SRA、SO2RA、OSO2RA、NRBRA、NRB(CO)RA、NRB(CO)(CO)RA、NRA(CO)NRBRA、NRB(CO)ORA、(CO)ORA、O(CO)RA、(CO)NRBRA或O(CO)NRBRA，其中各RA和RB独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0156] k为0或1；

[0157] n为0、1或2；

[0158] A1和R4结合形成氧代基，R3为H或羟基保护基，且R5为H；

[0159] 或

[0160] A1为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

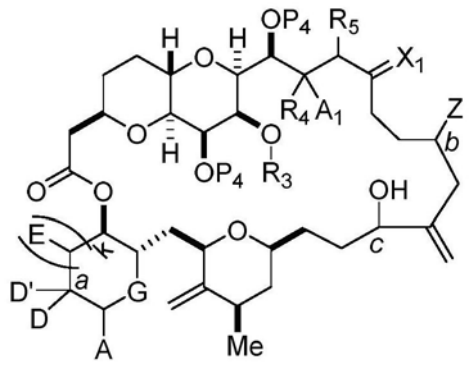
[0161] (i)R3为H或羟基保护基，且R4和R5结合形成双键；

[0162] 或

[0163] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0164] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0165] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(IVB)化合物或其盐或互变异构体：

[0166] 

(VIB)

[0167] 其中

[0168] b标记(R)-立构中心，c标记(S)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；

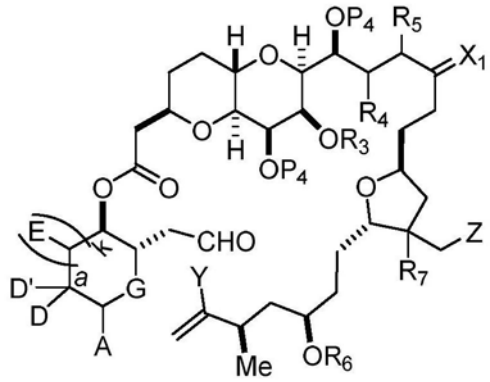
[0169] 或

[0170] b标记(S)-立构中心，c标记(R)-立构中心，且Z为$OR_6$，

[0171] 其中$R_6$为羟基保护基。

[0172] 在式(VIA)或(VIB)中，Y可为溴。在式(VIA)或(VIB)中，$R_3$和$R_4$可结合形成键，且$R_5$可为H。在式(VIA)或(VIB)中，两$P_4$基和$X_1$与其各自连接的原子一起可结合形成缩酮。在式(VIA)或(VIB)中，Z可为磺酸酯基。在式(VIA)或(VIB)中，Z可为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基。在式(VIA)或(VIB)中，Z可为酯、碳酸酯基或氨基甲酸酯基。

[0173] 所述非大环中间体可为式(VIIA)化合物或其盐：

[0174] 

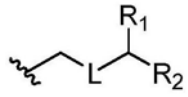
(VIIA)

[0175] 其中

[0176] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[0177] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具

有如下结构：

[0178] 

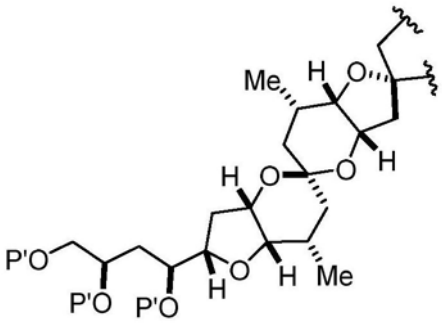
(1),

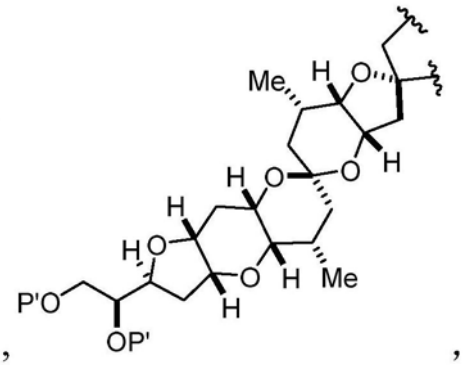
[0179] 其中

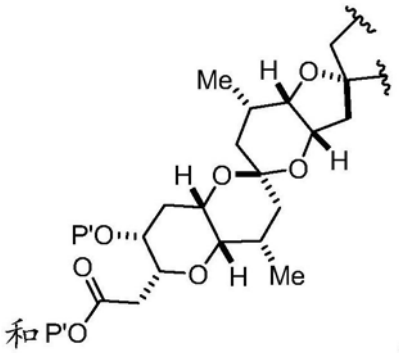
[0180] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0181] R$_1$为H，或R$_1$和P$_1$结合形成键；

[0182] R$_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各P$_2$和P$_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P$_2$和P$_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R$_2$和P$_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0183] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0184] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0185] G为O、S、CH$_2$或NR$_N$，其中R$_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0186] 各Q$_1$独立为OR$_A$、SR$_A$、SO$_2$R$_A$、OSO$_2$R$_A$、NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)R$_A$、NR$_B$(CO)(CO)R$_A$、NR$_A$(CO)NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)OR$_A$、(CO)OR$_A$、O(CO)R$_A$、(CO)NR$_B$R$_A$或O(CO)NR$_B$R$_A$，其中各R$_A$和R$_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0187] k为0或1；

[0188] n为0、1或2；

[0189] (a1)R$_3$为H或羟基保护基，R$_4$和R$_5$结合形成双键，各P$_4$独立为H或羟基保护基，且X$_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR$_8$))-，其中R$_8$为H或羟基保护基；

[0190] 或

[0191] (a2)R$_3$和R$_4$结合形成键，R$_5$为H，且

[0192] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-；

[0193] 或

[0194] 两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

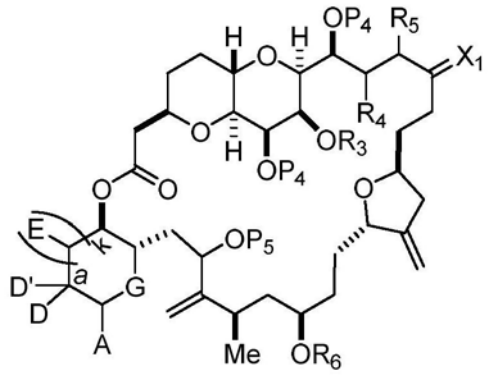
[0195] (b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

[0196] 或

[0197] (b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为羟基保护基；

[0198] 并且

[0199] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(VIIB)化合物或其盐：

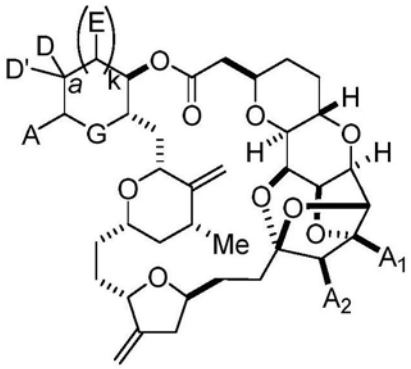
[0200] 


(VIIB)

[0201] 其中各$P_5$和$R_6$独立为H或羟基保护基。

[0202] 在式(VIIA)中，Z可为碘。在式(VIIA)或(VIIB)中，Y可为三氟甲磺酸酯基。在式(VIIA)或(VIIB)中，$R_3$可为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$可结合形成双键，各$P_4$可独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起可形成-(CH(OR8))-，其中$R_8$为H或羟基保护基。在式(VIIA)或(VIIB)中，$P_3$、$P_4$和$R_6$中至少一个可为羟基保护基。在式(VIIA)中，Z可为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键。

[0203] 在第二方面，本发明提供制备下式化合物或其盐的方法：

[0204] 

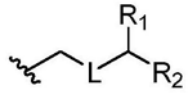

[0205] 软海绵素大环内酯

[0206] 其中

[0207] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0208] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具

有如下结构：

[0209] 

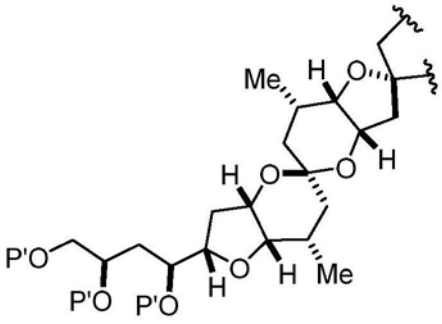
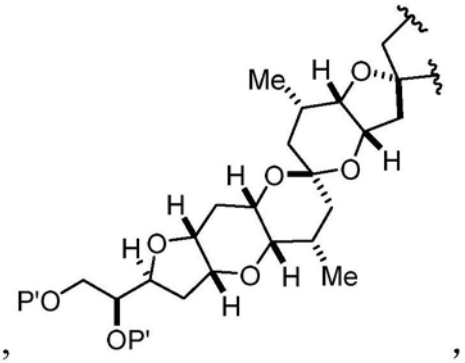
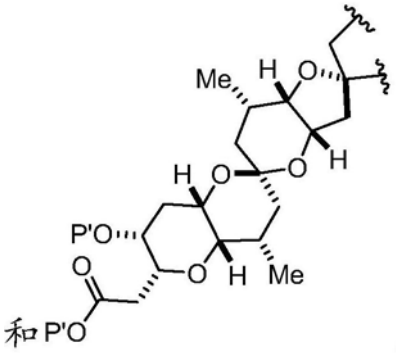
(1),

[0210] 其中

[0211] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0212] R$_1$为H，或R$_1$和P$_1$结合形成键；

[0213] R$_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各P$_2$和P$_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P$_2$和P$_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R$_2$和P$_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0214] 
，
，
和P'O ，其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0215] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0216] G为O、S、CH$_2$或NR$_N$，其中R$_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

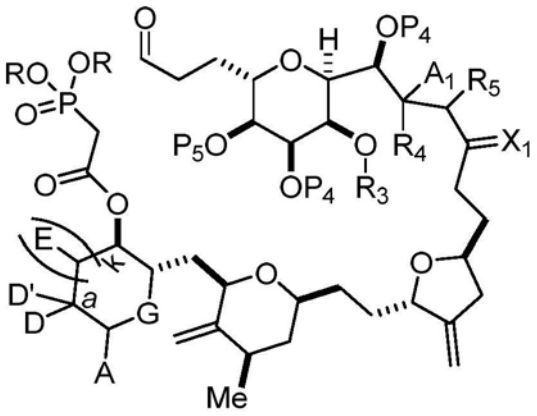
[0217] 各Q$_1$独立为OR$_A$、SR$_A$、SO$_2$R$_A$、OSO$_2$R$_A$、NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)R$_A$、NR$_B$(CO)(CO)R$_A$、NR$_A$(CO)NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)OR$_A$、(CO)OR$_A$、O(CO)R$_A$、(CO)NR$_B$R$_A$或O(CO)NR$_B$R$_A$，其中各R$_A$和R$_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0218] k为0或1；

[0219] n为0、1或2；

[0220] 所述方法包括：

[0221] (A)由式(IA)化合物制备式(IB)化合物，所述式(IA)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0222] 

(IA)

[0223] 其中

[0224] 各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基；

[0225] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0226] 或

[0227] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0228] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

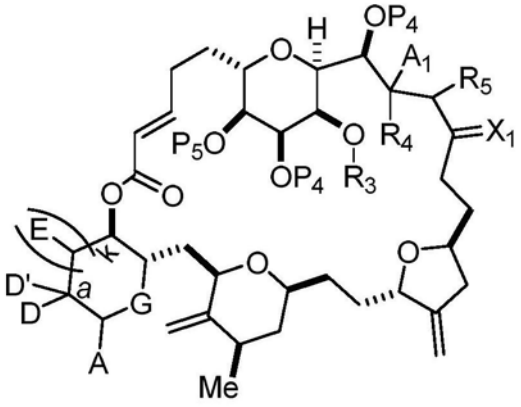
[0229] 或

[0230] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0231] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中P$_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0232] $P_5$为H或羟基保护基；且

[0233] 所述式(IB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0234] 

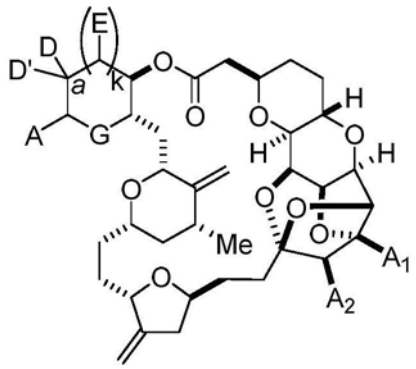
(IB)

[0235] 以及

[0236] (B)由化合物(IB)制备所述软海绵素大环内酯。

[0237] 在所述第二方面的一些实施方案中，所述制备式(IB)化合物包括使式(IA)化合物与有机碱和路易斯酸反应。在所述第二方面的某些实施方案中，制备所述软海绵素大环内酯包括使式(IB)化合物与羟基保护基去除剂反应。在所述第二方面的特定实施方案中，各R为任选取代的烷基。

[0238] 在第三方面，本发明提供制备下式化合物或其盐的方法：

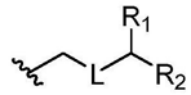
[0239] 

[0240] 软海绵素大环内酯

[0241] 其中

[0242] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0243] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0244] 

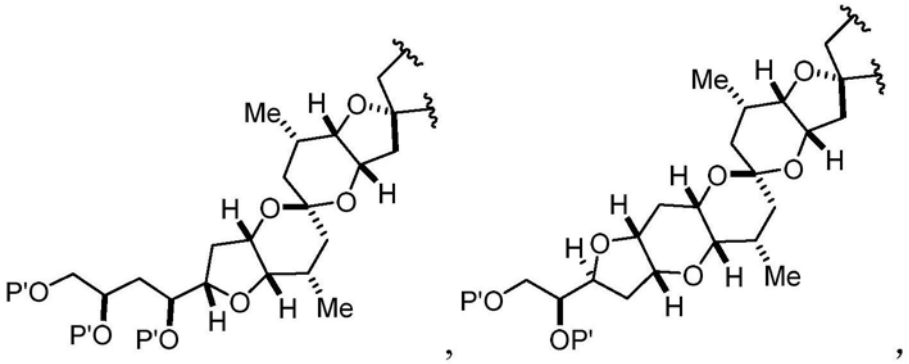
(1),

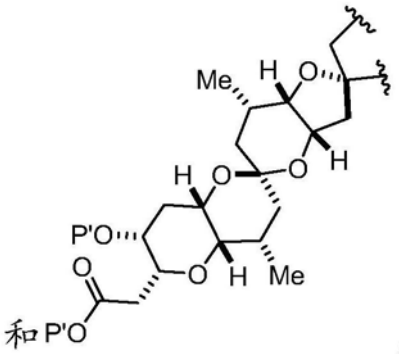
[0245] 其中

[0246] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0247] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0248] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0249] 




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0250] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0251] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0252] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

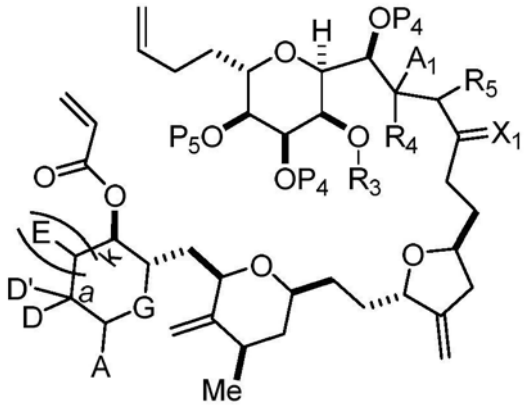
[0253] k为0或1；

[0254] n为0、1或2；

[0255] 所述方法包括：

[0256] (A)由式(IIA)化合物制备式(IB)化合物，所述式(IIA)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0257]




(IIA)

[0258] 其中

[0259] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0260] 或

[0261] $A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

[0262] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

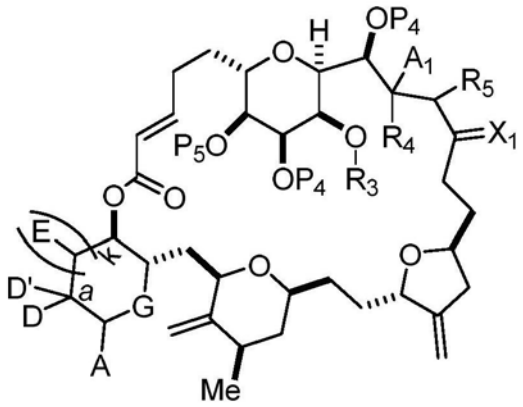
[0263] 或

[0264] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"；

[0265] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0266] $P_5$为H或羟基保护基；且

[0267] 所述式(IB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0268] 

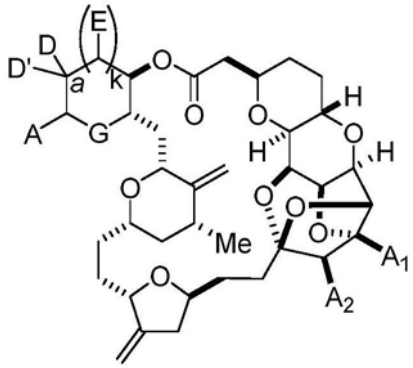
(IB)

[0269] 以及

[0270] (B)由化合物(IB)制备所述软海绵素大环内酯。

[0271] 在所述第三方面的某些实施方案中，制备式(IB)化合物包括使式(IIA)化合物与烯烃复分解反应催化剂(如钌-碳烯络合物)反应。在所述第三方面的一些实施方案中，所述制备软海绵素大环内酯包括使式(IB)化合物与羟基保护基去除剂反应。

[0272] 在第四方面，本发明提供制备下式化合物或其盐的方法：

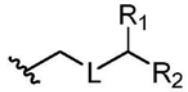
[0273] 

[0274] 软海绵素大环内酯

[0275] 其中

[0276] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0277] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0278] 

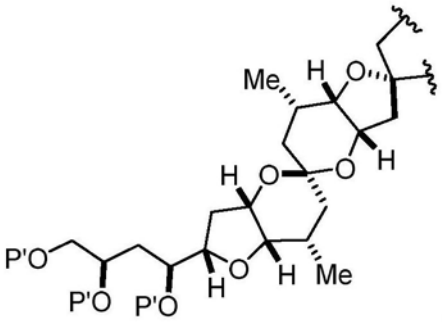
(1),

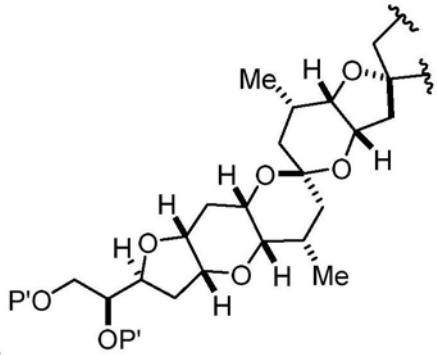
[0279] 其中

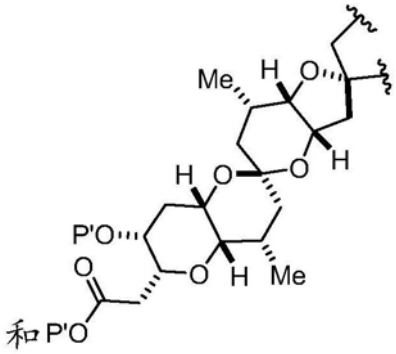
[0280] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

[0281] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0282] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0283] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0284] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0285] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

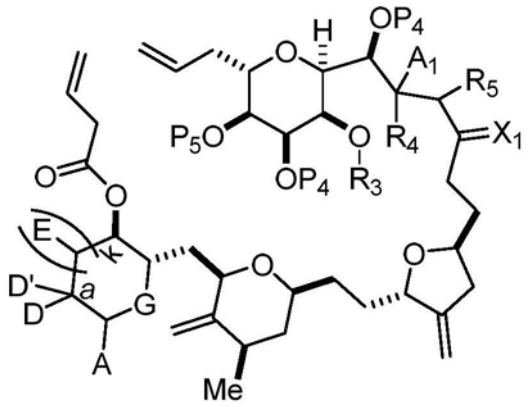
[0286] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0287] k为0或1；

[0288] n为0、1或2；

[0289] 所述方法包括：

[0290] (A)由式(IIIA)化合物制备式(IIIB)化合物，所述式(IIIA)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0291] 

(IIIA)

[0292] 其中

[0293] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0294] 或

[0295] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0296] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

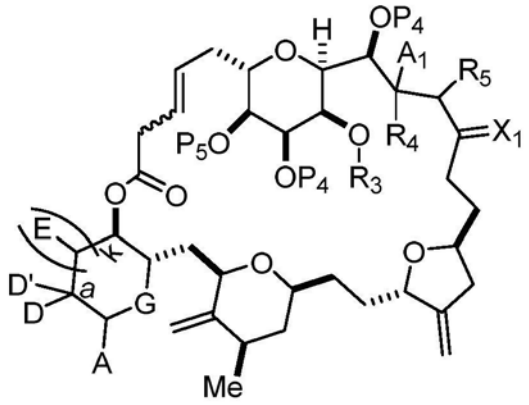
[0297] 或

[0298] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0299] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中P$_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0300] $P_5$为H或羟基保护基；且

[0301] 所述式(IIIB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0302] 

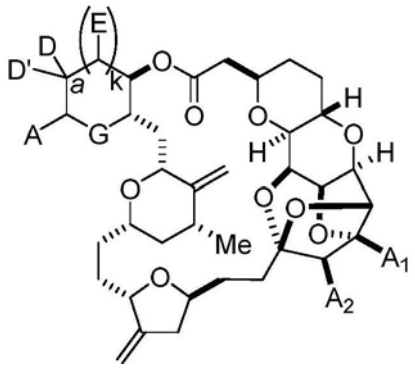
(IIIB)；

[0303] 以及

[0304] (B)由所述式(IIIB)化合物制备所述软海绵素大环内酯。

[0305] 在所述第四方面的一些实施方案中，所述制备式(IIIB)化合物包括使所述式(IIIA)化合物与烯烃复分解反应催化剂反应。在所述第四方面的某些实施方案中，所述制备软海绵素大环内酯包括使所述式(IIIB)化合物与羟基保护基去除剂反应。在所述第四方面的特定实施方案中，两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。在所述第四方面的其他实施方案中，$P_5$为羟基保护基。

[0306] 在第五方面，本发明提供制备下式化合物或其盐的方法：

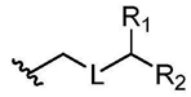
[0307] 

[0308] 软海绵素大环内酯

[0309] 其中

[0310] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0311] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0312] 

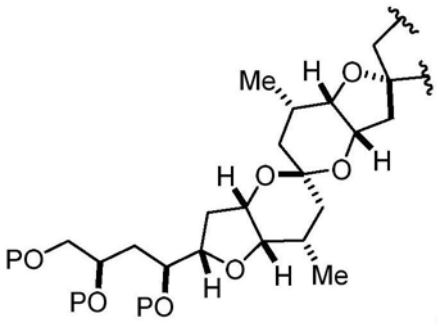
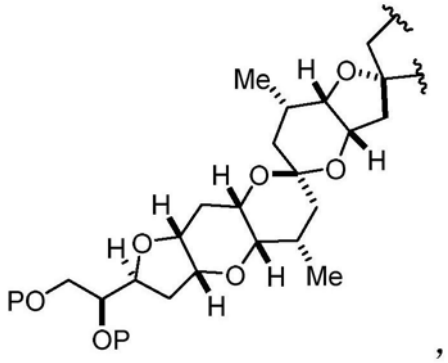
(1),

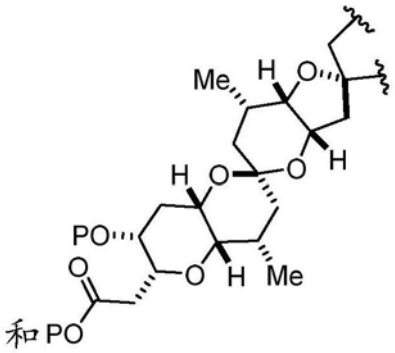
[0313] 其中

[0314] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

[0315] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0316] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0317] , ,



其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0318] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0319] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

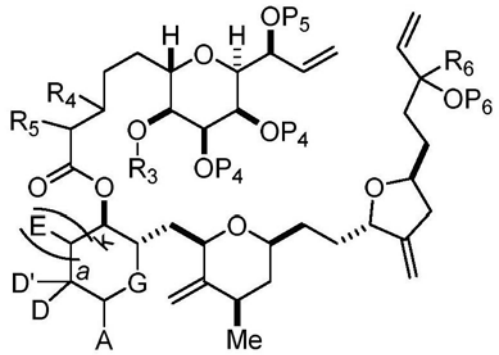
[0320] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0321] k为0或1；

[0322] n为0、1或2；

[0323] 所述方法包括：

[0324] (A)由式(IVA)化合物制备式(IVB)化合物，所述式(IVA)化合物具有以下结构或其盐：

[0325] 

(IVA)

[0326] 其中

[0327] (i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[0328] (ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

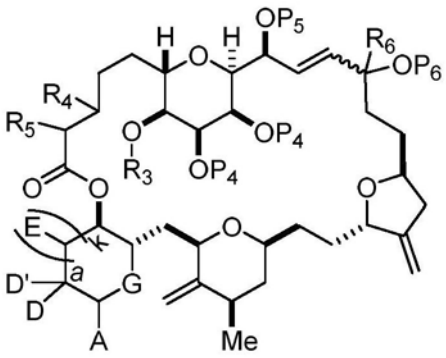
[0329] 或

[0330] (iii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[0331] 各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基；

[0332] $R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键；且

[0333] 所述式(IVB)化合物具有以下结构或其盐：

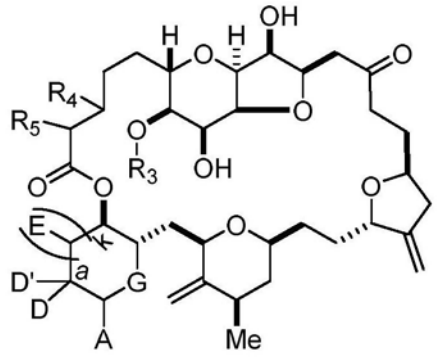
[0334] 

(IVB) ；

[0335] 以及

[0336] (B)由所述式(IVB)化合物制备所述软海绵素大环内酯。

[0337] 在所述第五方面的一些实施方案中，所述制备所述式(IVB)化合物包括使所述式(IVA)化合物与烯烃复分解反应催化剂反应。在所述第五方面的某些实施方案中，所述由所述式(IVB)化合物制备软海绵素大环内酯包括使所述式(IVB)化合物与布朗斯特酸反应。在所述第五方面的其他实施方案中，所述制备所述软海绵素大环内酯包括制备式(IVC)化合物，所述式(IVC)化合物具有下式的结构或其盐：

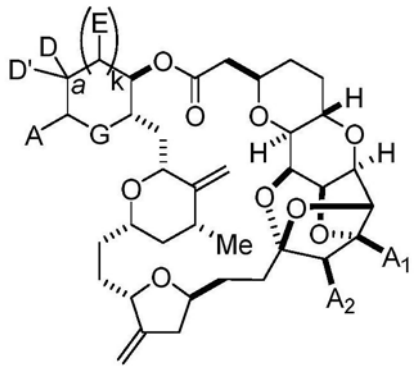
[0338] 

(IVC)

[0339] 以及由式(IVC)化合物制备所述软海绵素大环内酯。

[0340] 在所述第五方面的其他实施方案中，所述制备式(IVC)化合物包括使所述式(IVB)化合物与羟基保护基去除剂反应。在所述第五方面的其他实施方案中，所述由式(IVC)化合物制备所述软海绵素大环内酯包括使式(IVC)化合物与布朗斯特酸反应。在所述第五方面的特定实施方案中，$P_4$和$P_5$中至少一个为H。

[0341] 在第六方面，本发明提供制备下式化合物或其盐的方法：

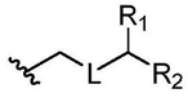
[0342] 

[0343] 软海绵素大环内酯

[0344] 其中

[0345] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0346] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0347] 

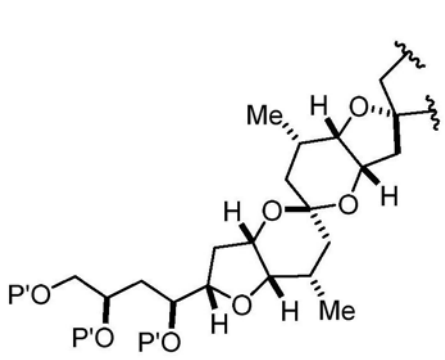
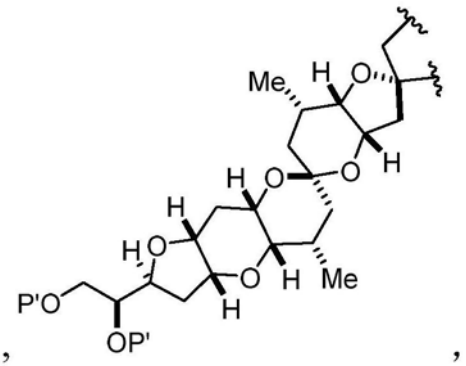
(1),

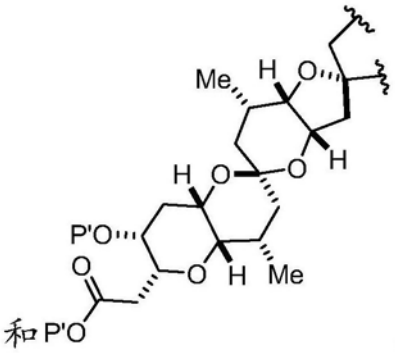
[0348] 其中

[0349] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0350] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0351] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0352] 
，
，




其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0353] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0354] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0355] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

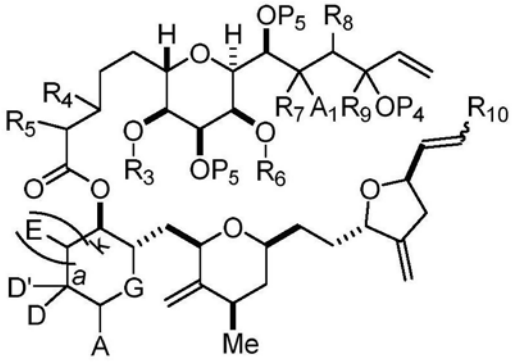
[0356] k为0或1；

[0357] n为0、1或2；

[0358] 所述方法包括：

[0359] (A)由式(VA)化合物制备式(VB)化合物，所述式(VA)化合物具有下式的结构或其盐或互变异构体：

[0360]




(VA)

[0361] 其中

[0362] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[0363] (a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0364] 或

[0365] (a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[0366] (b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

[0367] 或

[0368] (b2)$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0369] (i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

[0370] 或

[0371] (ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP”；

[0372] (c1)$R_9$为H,且$P_4$为H或羟基保护基;

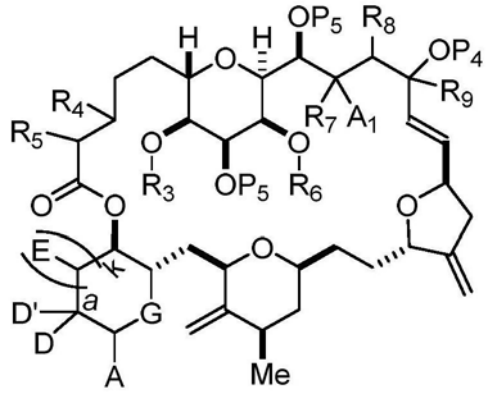
[0373] 或

[0374] (c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键;

[0375] $R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$,其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$,且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$,$P_6$为N-保护基,且$R_{12}$为烷基;

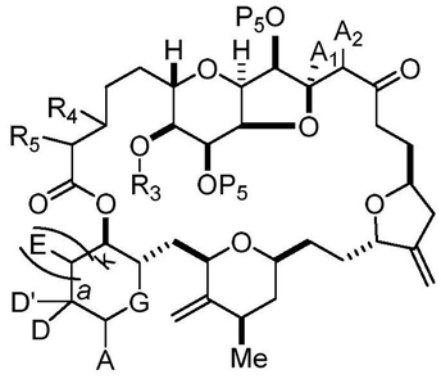
[0376] 各$P_5$独立为H或羟基保护基;且

[0377] 其中所述合成软海绵素大环内酯中的大环中间体为式(VB)化合物或其盐或互变异构体:

[0378] 


(VB);

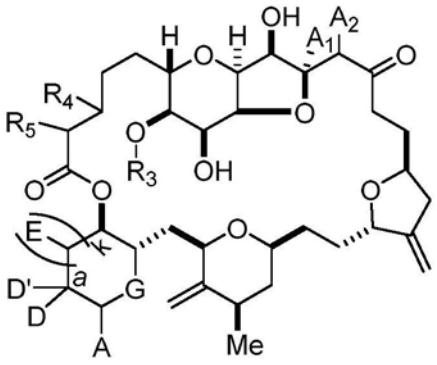
[0379] (B)由式(VB)化合物制备式(VC)化合物,所述式(VC)化合物具有下式的结构或其盐:

[0380] 


(VC),

[0381] 其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP";

[0382] (C)由式(VC)化合物制备式(IVC)化合物,所述式(IVC)化合物具有下式的结构或其盐:

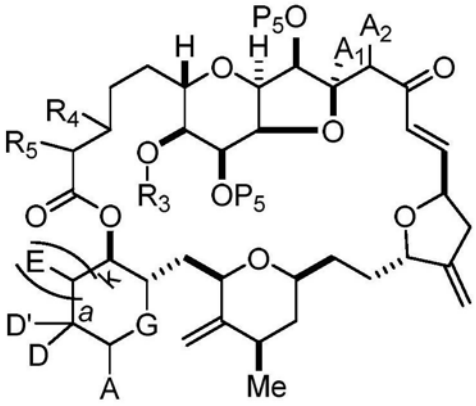
[0383] 

(IVC)

[0384] 其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”;且

[0385] (D)由式(IVC)化合物制备所述软海绵素大环内酯。

[0386] 在所述第六方面的一些实施方案中,所述制备式(VB)化合物包括使式(VA)化合物与烯烃复分解反应催化剂接触。在所述第六方面的某些实施方案中,$P_4$为H,$R_9$为H,且所述制备式(VC)化合物包括氧化式(VB)化合物以制备式(VBa)化合物或其盐:

[0387] 

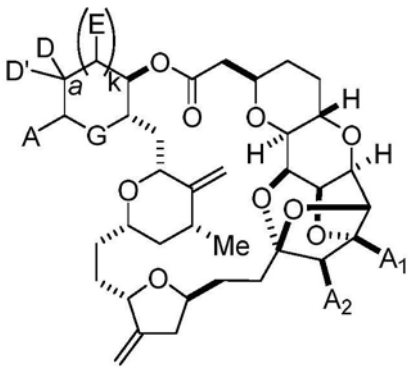
(VBa)

[0388] 其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”

[0389] 以及使所述式(VBa)化合物与1,4-还原剂反应以制备式(VC)化合物。

[0390] 在所述第六方面的特定实施方案中,所述制备式(IVC)化合物包括使式(VC)化合物与羟基保护基去除剂接触。在所述第六方面的其他实施方案中,其中所述制备所述软海绵素大环内酯包括使式(IVC)化合物与布朗斯特酸接触。

[0391] 在第七方面,本发明提供制备下式化合物或其盐的方法:

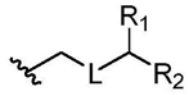
[0392] 

[0393] 软海绵素大环内酯

[0394] 其中

[0395] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0396] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0397] 

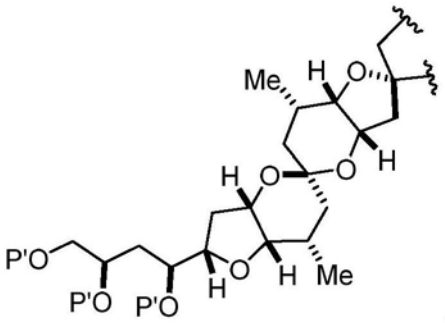
(1),

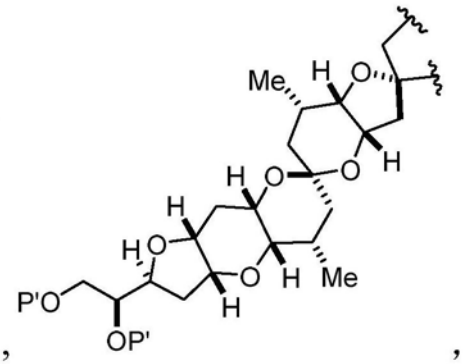
[0398] 其中

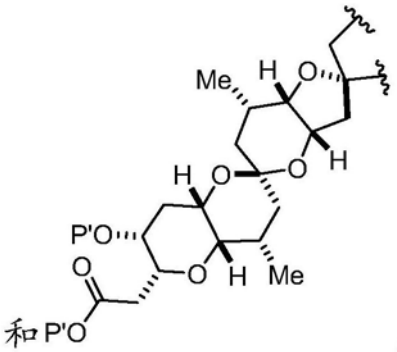
[0399] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0400] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0401] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0402] 

，


，


，

其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0403] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0404] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

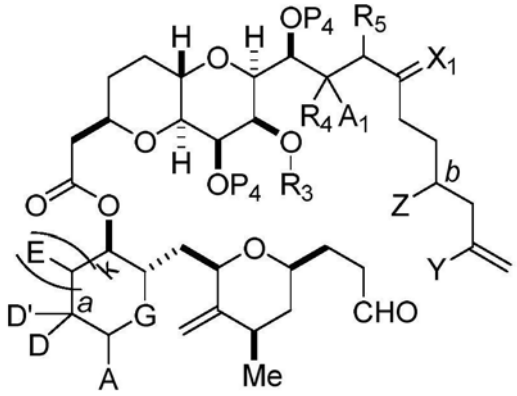
[0405] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0406] k为0或1；

[0407] n为0、1或2；

[0408] 所述方法包括：

[0409] (A)由式(VIA)化合物制备式(VIB)化合物，所述式(VIA)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0410] 

(VIA)

[0411] 其中

[0412] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[0413] b标记(R)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；或b标记(S)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

[0414] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0415] 或

[0416] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

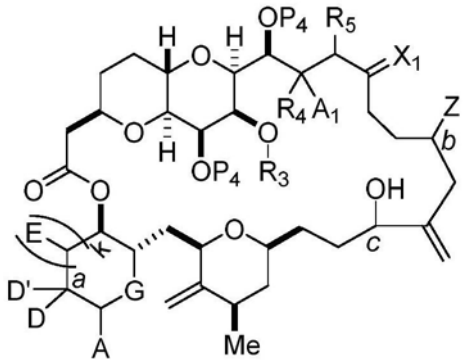
[0417] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0418] 或

[0419] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0420] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

[0421] 所述式(VIB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0422] 

[0423] (VIB)

[0424] 其中

[0425] b标记(R)-立构中心，c标记(S)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；

[0426] 或

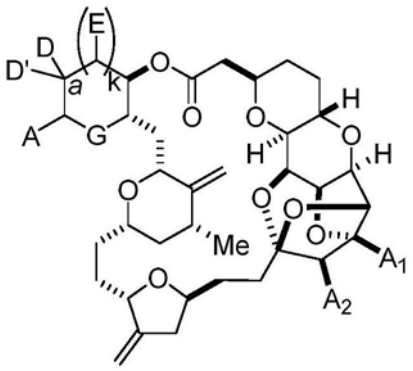
[0427] b标记(S)-立构中心，c标记(R)-立构中心，且Z为$OR_6$，

[0428] 其中$R_6$为羟基保护基；

[0429] (B)由式(VIB)化合物制备所述软海绵素大环内酯。

[0430] 在所述第七方面的一些实施方案中，所述制备所述式(VIB)化合物包括使所述式(VIA)化合物与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应。在所述第七方面的特定实施方案中，所述制备所述软海绵素大环内酯包括所述式(VIB)化合物的亲核闭环步骤。在所述第七方面的某些实施方案中，两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。在所述第七方面的其他实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。

[0431] 在第八方面，本发明提供制备下式化合物或其盐的方法：

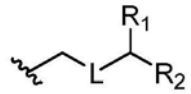
[0432] 


[0433] 软海绵素大环内酯

[0434] 其中

[0435] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，其中各P”独立为H或羟基保护基；

[0436] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0437] 

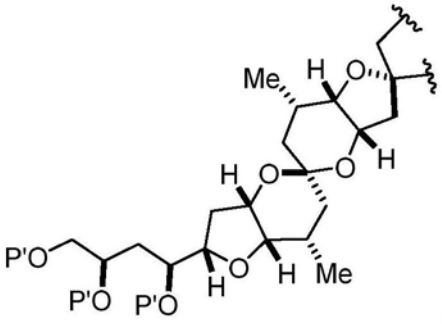

(1),

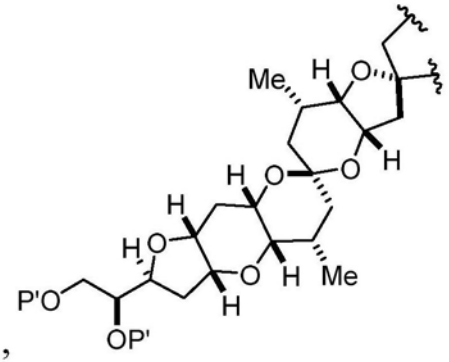
[0438] 其中

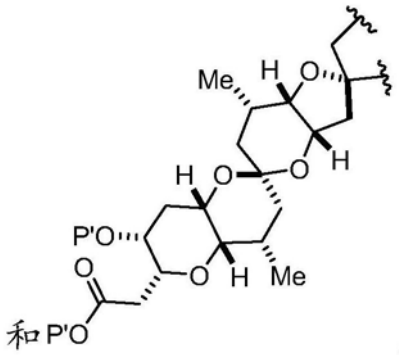
[0439] L为$-(CH(OP_2))-$、$-(C(OH)(OP_2))-$或-C(O)-；

[0440] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0441] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0442] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0443] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0444] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

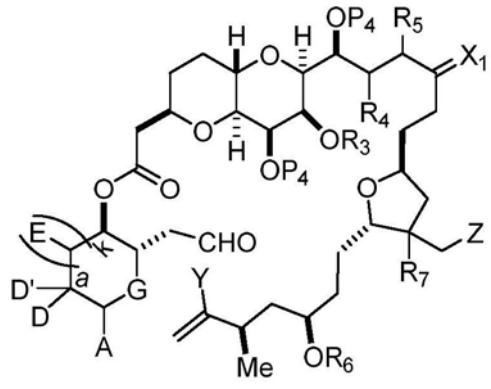
[0445] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0446] k为0或1；

[0447] n为0、1或2；

[0448] 所述方法包括：

[0449] (A)由式(VIIA)化合物制备式(VIIB)化合物，所述式(VIIA)化合物具有以下结构或其盐：

[0450] 

(VIIA)

[0451] 其中

[0452] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[0453] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR$_8$))-；

[0454] 或

[0455] (a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

[0456] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR$_8$))-；

[0457] 或

[0458] 两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

[0459] (b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

[0460] 或

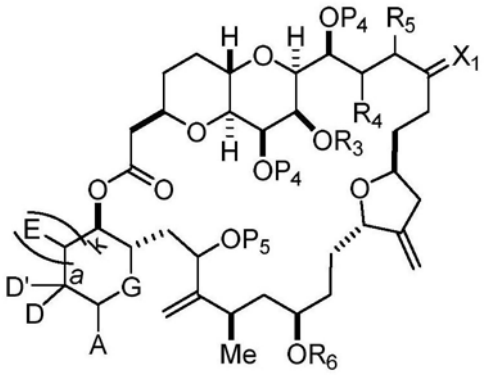
[0461] (b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为羟基保护基；

[0462] 并且

[0463] 其中$R_8$为H或羟基保护基；

[0464] 并且

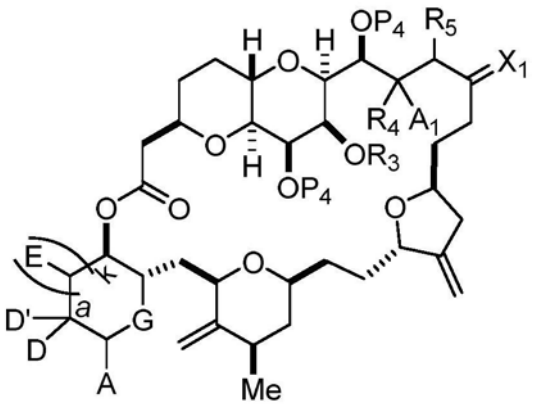
[0465] 所述式(VIIB)化合物具有以下结构或其盐：

[0466] 

(VIIB)

[0467] 其中各$P_5$和$R_6$独立为H或羟基保护基；

[0468] (B)由式(VIIB)化合物制备式(VIIC)化合物，所述式(VIIC)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0469] 

(VIIC)

[0470] 其中

[0471] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0472] 或

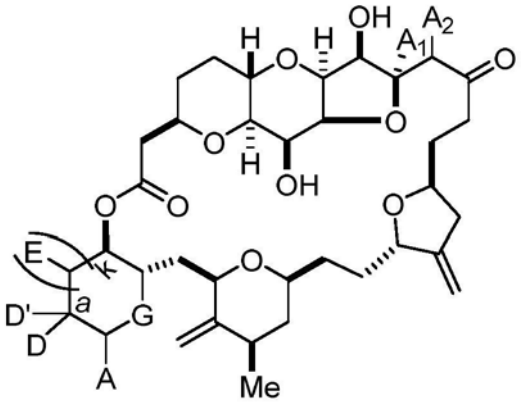
[0473] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0474] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0475] 或

[0476] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0477] (C)由式(VIIC)化合物制备式(VIID)化合物，所述式(VIID)化合物具有以下结构或其盐：

[0478] 


(VIID)

[0479] 其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”；

[0480] 以及

[0481] (D)由所述式(VIID)化合物制备所述软海绵素大环内酯。

[0482] 在所述第八方面的一些实施方案中，所述制备所述式(VIIB)化合物包括使所述式(VIIA)化合物与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应。在所述第八方面的某些实施方案中，所述制备所述式(VIIC)化合物包括所述式(VIIB)化合物的亲核闭环步骤。在所述第八方面的特定实施方案中，所述制备所述式(VIID)化合物包括使所述式(VIIC)化合物与羟基保护基去除剂反应。在所述第八方面的其他实施方案中，所述制备所述软海绵素大环内酯包括使所述式(VIID)化合物与布朗斯特酸反应。在所述第八方面的其他实施方案中，Z为碘。在所述第八方面的其他实施方案中，Y为三氟甲磺酸酯基。在所述第八方面的其他实施方案中，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键。在所述第八方面的一些实施方案中，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成-(CH(OR$_8$))-，其中$R_8$为H或羟基保护基。在所述第八方面的特定实施方案中，$P_5$为H。在所述第八方面的某些实施方案中，Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键。

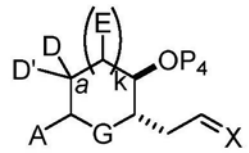
[0483] 在任何方面的一些实施方案中，a标记(S)-立构中心。在任何方面的某些实施方案中，D和D’中有一个且仅有一个为任选取代的烷基或$OP_1$。在任何方面的特定实施方案中，D和D’中有一个且仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基。在任何方面的其他实施方案中，A为式(1)的基团。在任何方面的某些实施方案中，L为-(CH($OP_2$))-。在任何方面的其他实施方案中，$R_1$和$P_1$结合一起形成键在任何方面的其他实施方案中，G为O。在任何方面的其他实施方案中，E为任选取代的烷基。在任何方面的其他实施方案中，k为1。在任何方面的某些实施方案中，$R_2$为-($CH_2$)$_n$$OP_3$。在任何方面的特定实施方案中，$P_2$和$P_3$中至少一个为羟基保护基。在任何方面的其他实施方案中，$A_1$为H。在任何方面的一些实施方案中，$A_2$为H。

[0484] 在第九方面，本发明提供制备合成软海绵素大环内酯中的中间体的方法，所述方

法包括使式(VIIIA)化合物与式(VIIIB)化合物和$R_4OH$接触来实施allene-Prins反应，

[0485] 其中$R_4$为任选取代的酰基；

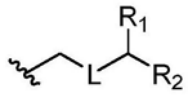
[0486] 其中所述式(VIIIA)化合物具有以下结构或其盐：

[0487] 

(VIIIA)

[0488] 其中

[0489] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0490] 

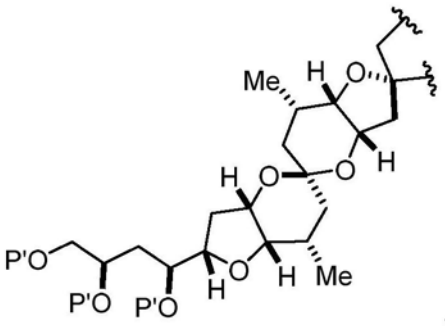
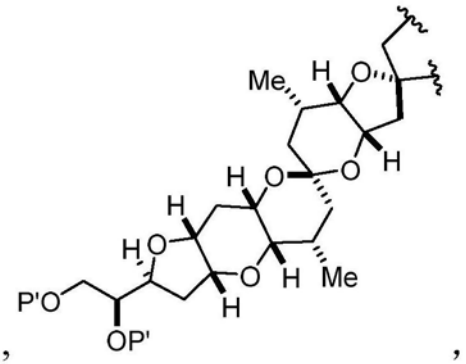
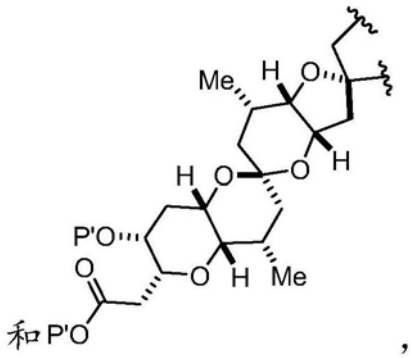
(1),

[0491] 其中

[0492] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0493] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0494] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0495] 
，
，
其中各P'独立为H或羟基保护基；

，

[0496] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0497] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0498] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

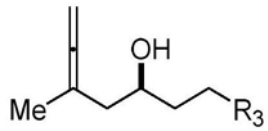
[0499] k为0或1；

[0500] n为0、1或2；

[0501] X为O或X与其连接的碳原子一起形成$-(C(OP_Z)_2)-$，其中各$P_Z$独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基，或两$P_Z$结合形成任选取代的亚烷基或任选取代的亚芳基；且

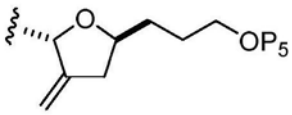
[0502] $P_4$为H或羟基保护基；

[0503] 其中所述式(VIIIB)化合物具有以下结构：

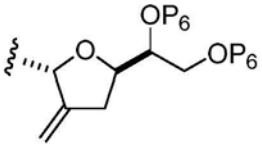
[0504] 

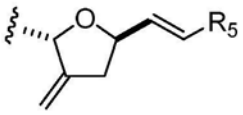

(VIIIB),

[0505] 其中

[0506] $R_3$为$-CH_2-OP_5$，$-CH=CH_2$、

、

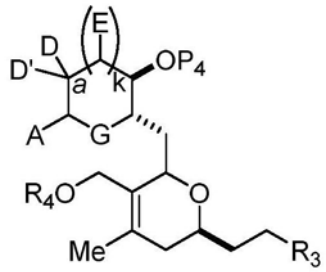


或


，

[0507] 其中$P_5$为H或羟基保护基；各$P_6$独立为羟基保护基，或两$P_6$基与各自连接的原子一起结合形成环状受保护的二醇；且$R_5$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$CH_2$-或$NP_7$，其中$P_7$为磺酰基；

[0508] 并且其中所述中间体为式(VIIIC)化合物或其盐：

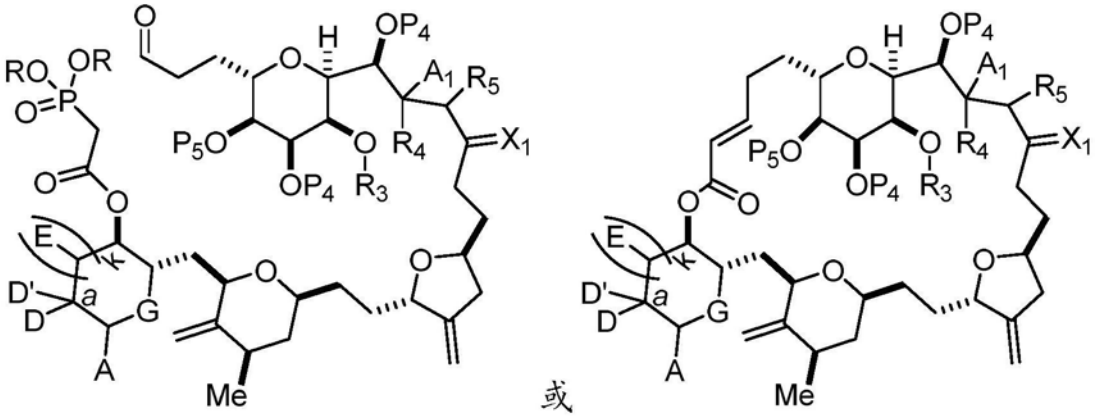
[0509] 


(VIIIC)

[0510] 其中a标记(R)-立构中心或(S)-立构中心。

[0511] 在所述第九方面的一些实施方案中，所述实施Prins反应包括使式(VIIIA)化合物与路易斯酸反应。在所述第九方面的某些实施方案中，k为1。

[0512] 在第十方面，本发明提供式(IA)或式(IB)化合物或其盐或互变异构体：

[0513] 

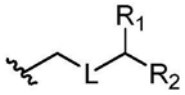
或

(IA) (IB)

[0514] 其中

[0515] 各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基；

[0516] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0517] 

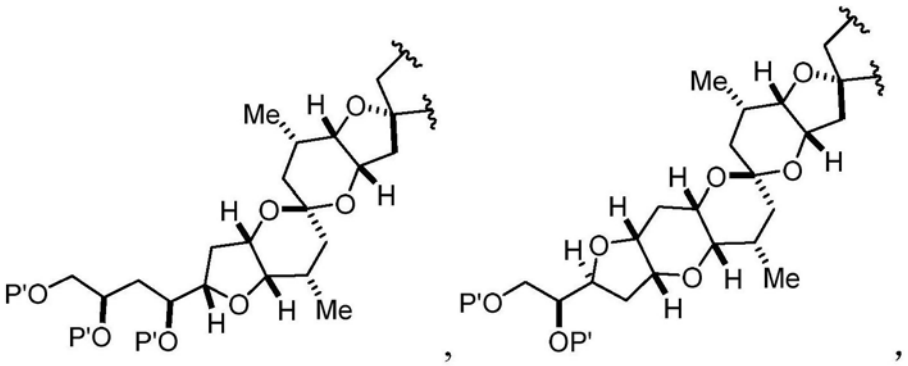
[0518] (1),

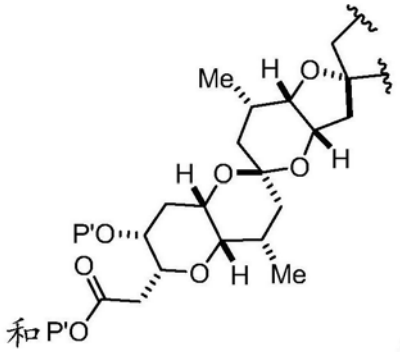
[0519] 其中

[0520] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0521] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0522] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0523] 



其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0524] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0525] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0526] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0527] k为0或1；

[0528] n为0、1或2；

[0529] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0530] 或

[0531] $A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

[0532] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0533] 或

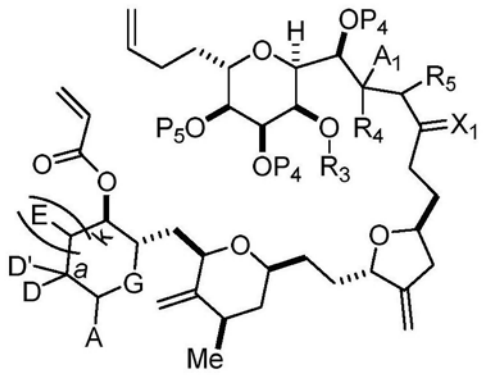
[0534] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"；

[0535] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

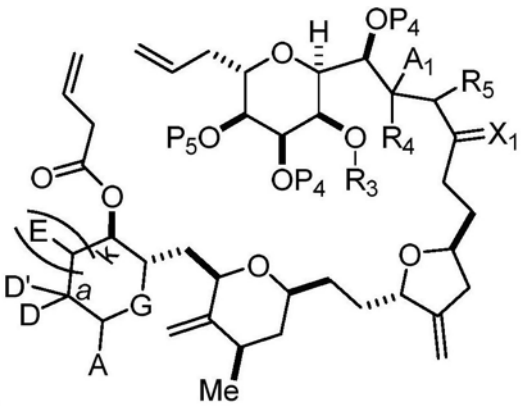
[0536] $P_5$为H或羟基保护基。

[0537] 在第十一方面，本发明提供式(IIA)、式(IIIA)或式(IIIB)化合物或其盐或互变异构体：

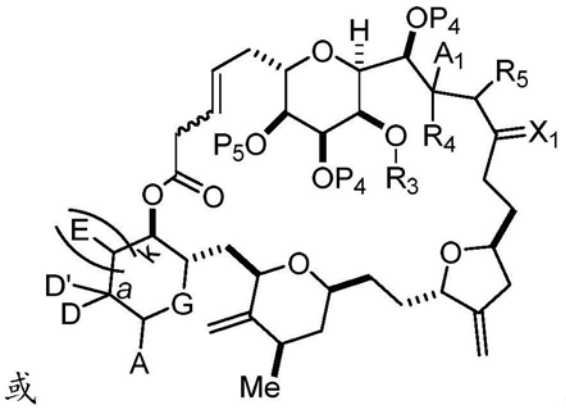
[0538]



(IIA)



(IIIA)

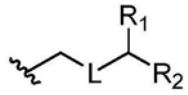
[0539] 

或 ，

(IIIB)

[0540] 其中

[0541] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0542] 

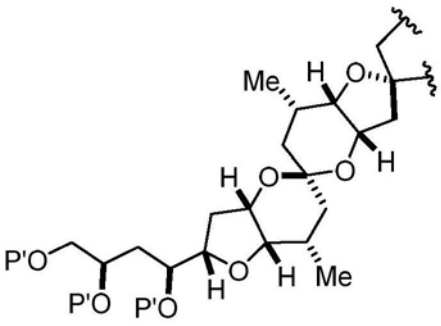
(1),

[0543] 其中

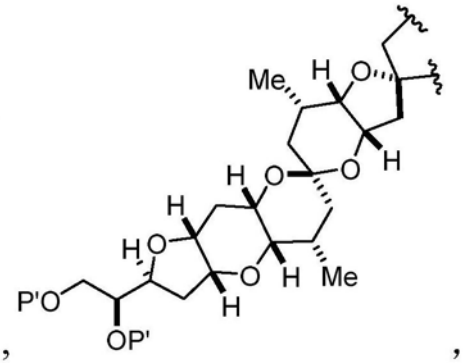
[0544] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

[0545] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

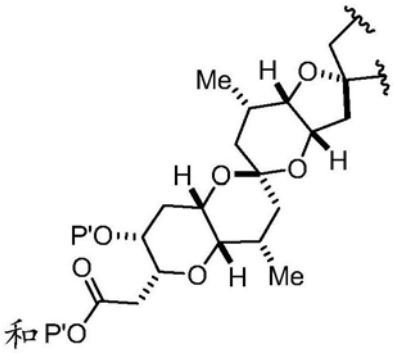
[0546] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0547] 

，



，




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0548] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0549] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0550] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0551] k为0或1；

[0552] n为0、1或2；

[0553] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0554] 或

[0555] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0556] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

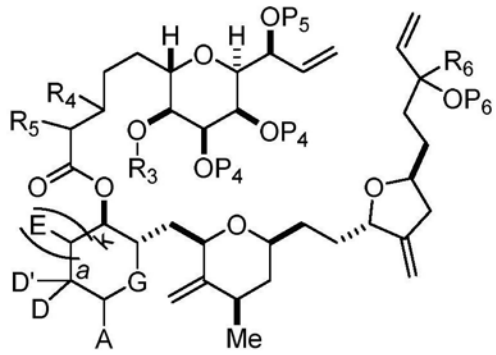
[0557] 或

[0558] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

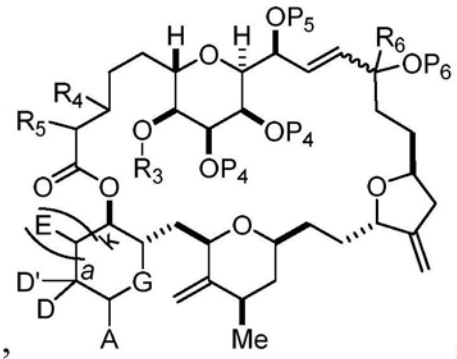
[0559] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0560] $P_5$为H或羟基保护基。

[0561] 在第十二方面，本发明提供式(IVA)、式(IVB)或式(IVC)化合物或其盐：



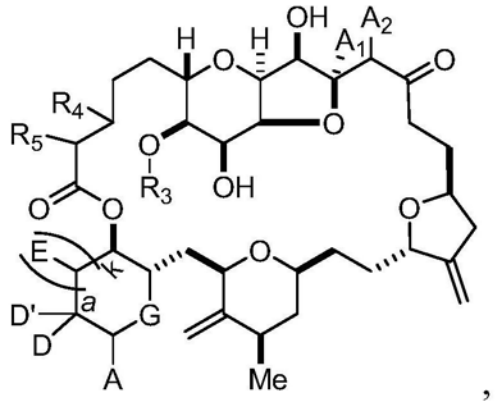

，




，或

(IVA) (IVB)

[0562]



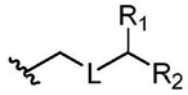

，

(IVC)

[0563] 其中

[0564] 各$A_1$和$A_2$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基；

[0565] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0566] 

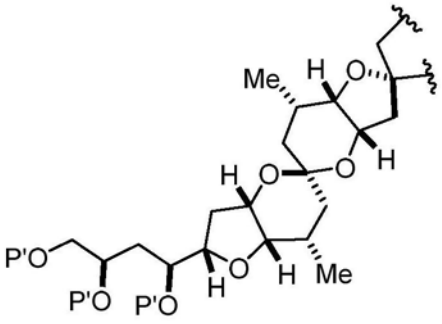

(1),

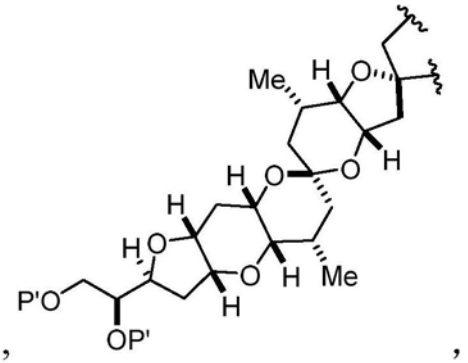
[0567] 其中

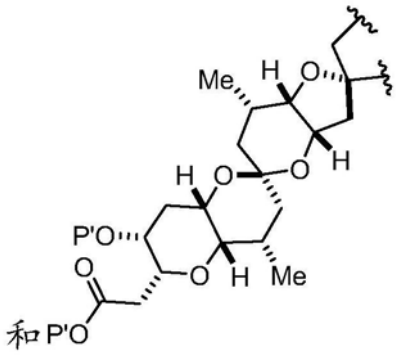
[0568] L为-(CH(OP2))-、-(C(OH)(OP2))-或-C(O)-；

[0569] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0570] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0571] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0572] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0573] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0574] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0575] k为0或1；

[0576] n为0、1或2；

[0577] (i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[0578] (ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

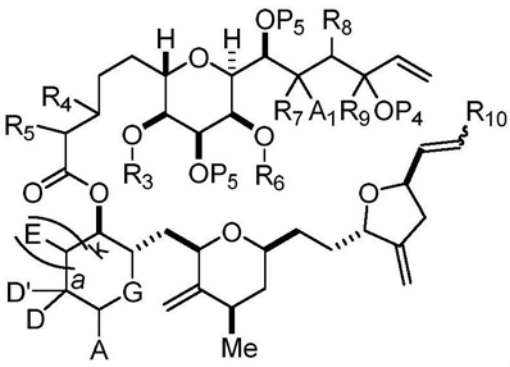
[0579] 或

[0580] (iii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

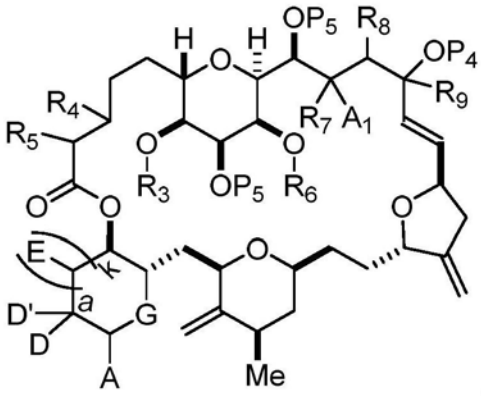
[0581] 各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基；且

[0582] $R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键。

[0583] 在第十三方面，本发明提供式(VA)、式(VB)或式(VC)化合物或其盐或互变异构体：

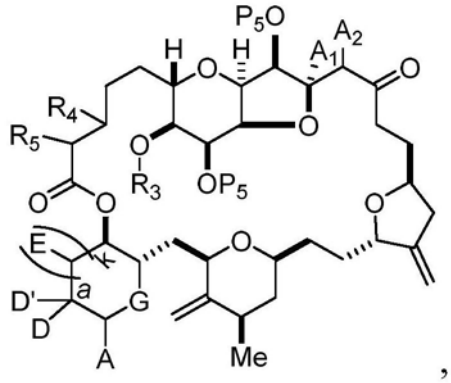
[0584] 

，



，或

(VA) (VB)

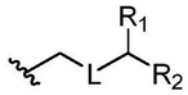
[0585] 

，

(VC)

[0586] 其中

[0587] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0588] 

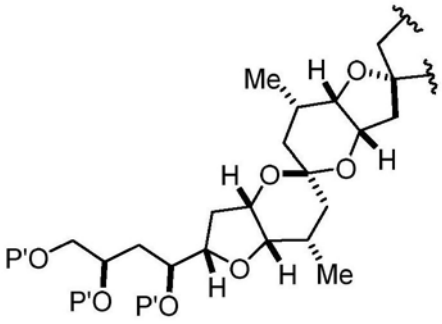

(1),

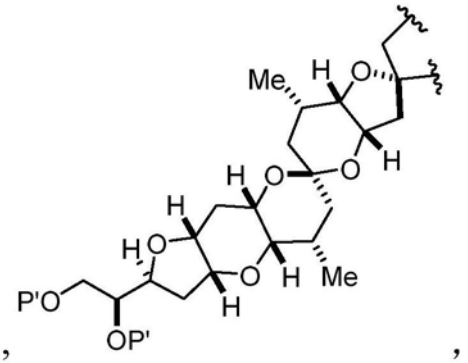
[0589] 其中

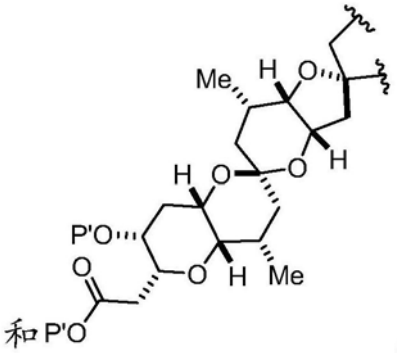
[0590] L为-(CH(OP2))-、-(C(OH)(OP2))-或-C(O)-；

[0591] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0592] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0593] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0594] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0595] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0596] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0597] k为0或1；

[0598] n为0、1或2；

[0599] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[0600] (a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0601] 或

[0602] (a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[0603] (b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

[0604] 或

[0605] (b2)$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0606] (i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

[0607] 或

[0608] (ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP”；

[0609] (c1)$R_9$为H，且$P_4$为H或羟基保护基；

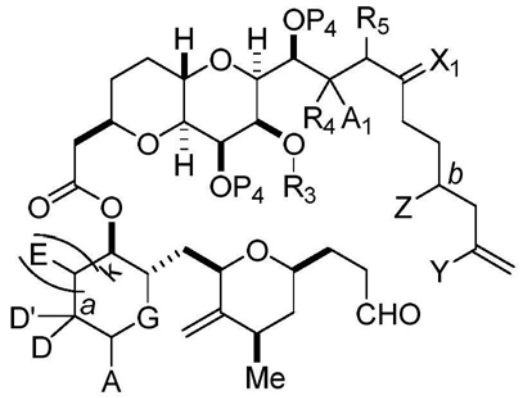
[0610] 或

[0611] (c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键；

[0612] $R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基；

[0613] 各$P_5$独立为H或羟基保护基;和

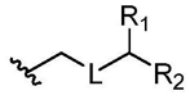
[0614] 在第十四方面,本发明提供式(VIA)化合物或其盐或互变异构体:

[0615] 

(VIA)

[0616] 其中

[0617] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:

[0618] 

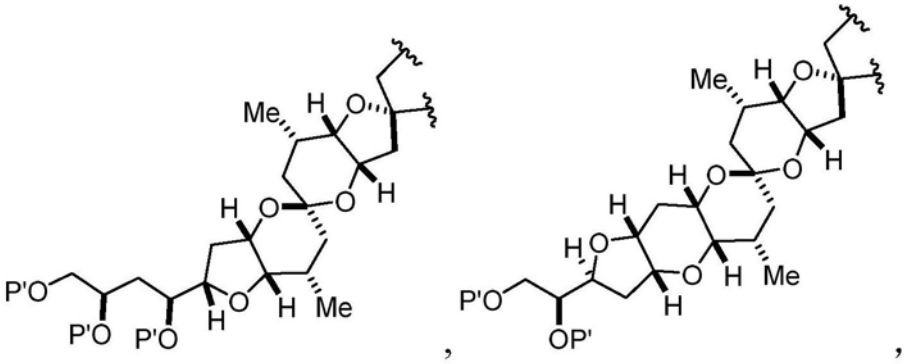
(1),

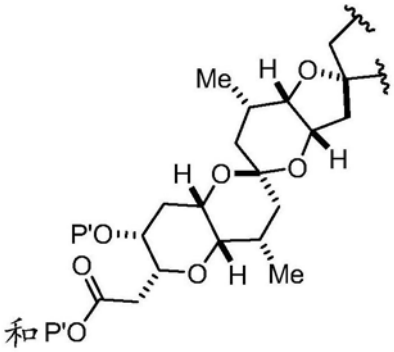
[0619] 其中

[0620] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-;

[0621] $R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

[0622] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[0623] 




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0624] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0625] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0626] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0627] k为0或1；

[0628] n为0、1或2；

[0629] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[0630] b标记(R)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；或b标记(S)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

[0631] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0632] 或

[0633] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

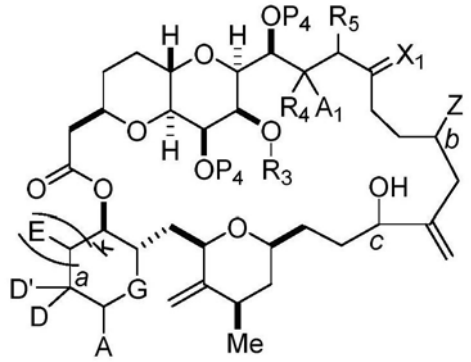
[0634] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0635] 或

[0636] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0637] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

[0638] 在第十五方面，本发明提供式(VIB)化合物或其盐或互变异构体：

[0639] 


(VIB)

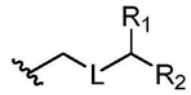
[0640] 其中

[0641] b标记(R)-立构中心，c标记(S)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；

[0642] 或

[0643] b标记(S)-立构中心，c标记(R)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

[0644] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0645] 

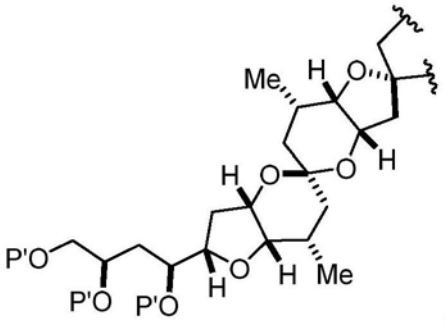
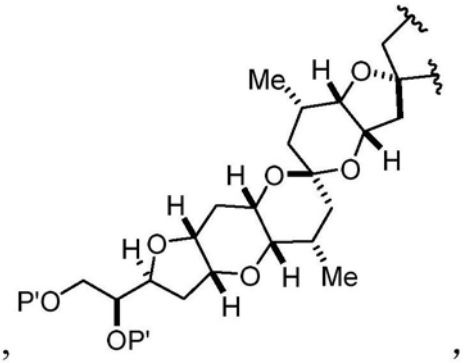
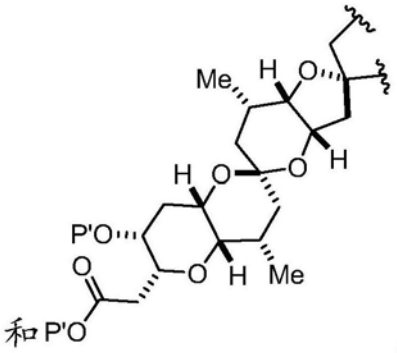
(1),

[0646] 其中

[0647] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0648] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0649] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0650] 


和

其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0651] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0652] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0653] k为0或1；

[0654] n为0、1或2；

[0655] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0656] 或

[0657] $A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

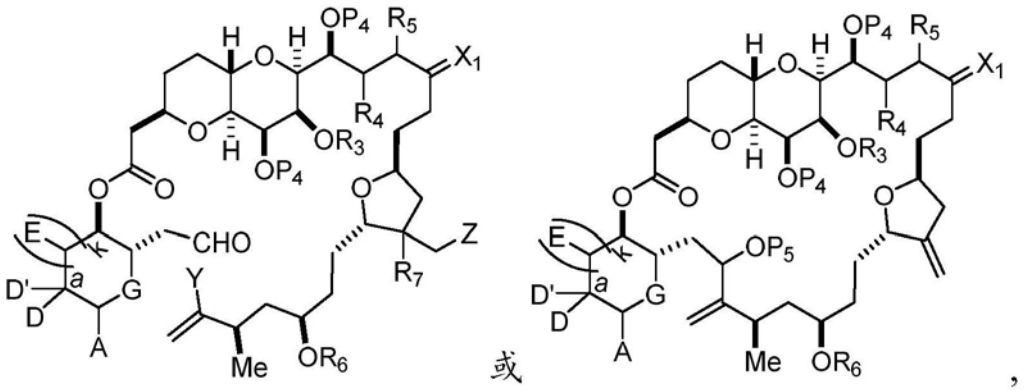
[0658] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0659] 或

[0660] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0661] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中P$_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

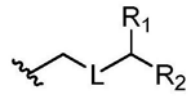
[0662] 在第十六方面，本发明提供式(VIIA)或式(VIIB)化合物或其盐：

[0663] 

(VIIA) 或 (VIIB)，

[0664] 其中

[0665] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0666] 

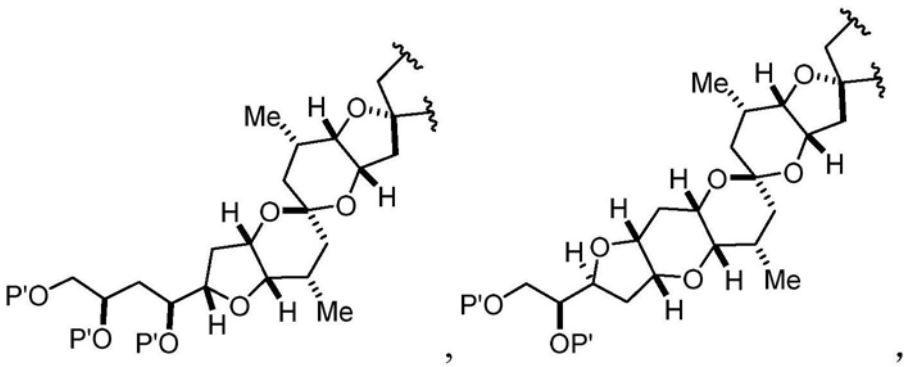
(1),

[0667] 其中

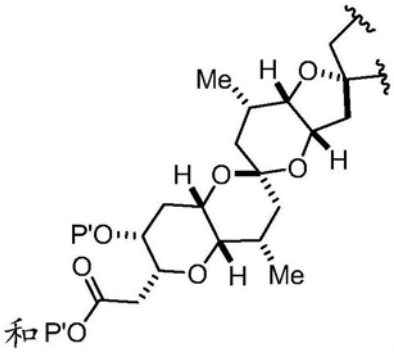
[0668] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0669] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0670] $R_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0671] 

，




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0672] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0673] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0674] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0675] k为0或1；

[0676] n为0、1或2；

[0677] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-；

[0678] 或

[0679] (a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

[0680] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳

[0681] 一起形成羰基或-(CH(OR8))-；

[0682] 或

[0683] 两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

[0684] (b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

[0685] (b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为羟基保护基；

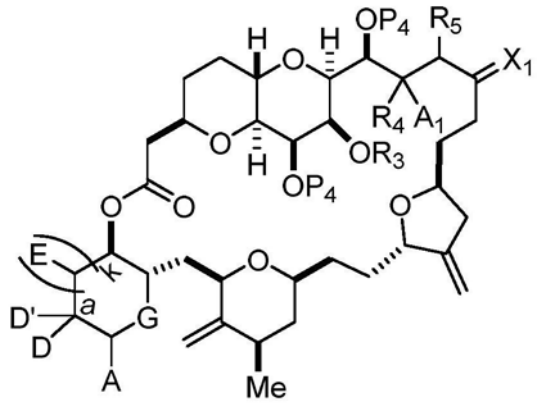
[0686] 或

[0687] (b3)当Z和$R_7$不存在时，$R_6$为H或羟基保护基；

[0688] $P_5$为H或羟基保护基；

[0689] 其中$R_8$为H或羟基保护基。

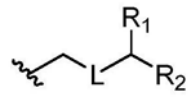
[0690] 在第十七方面，本发明提供式(VIIC)化合物或其盐或互变异构体：

[0691] 

(VIIC)

[0692] 其中

[0693] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0694] 

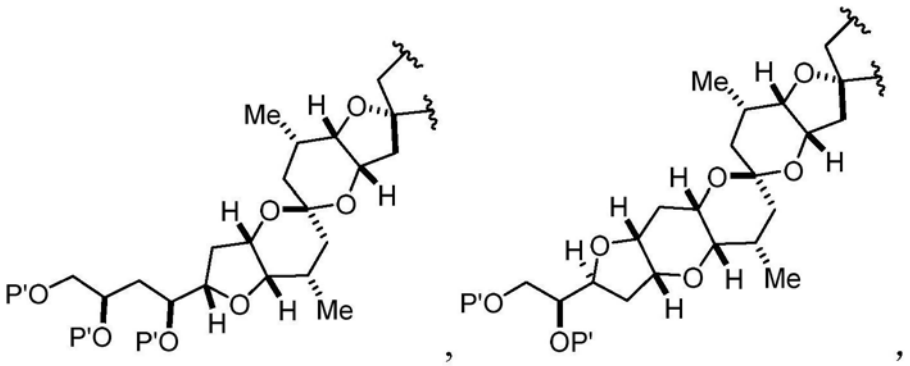
(1),

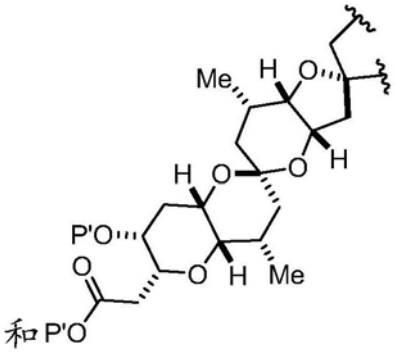
[0695] 其中

[0696] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0697] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0698] $R_2$为H或-$(CH_2)_n$$OP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0699] 




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0700] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0701] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0702] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0703] k为0或1；

[0704] n为0、1或2；

[0705] 各$P_4$为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为$-(CH(OP_Y))-$，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0706] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0707] 或

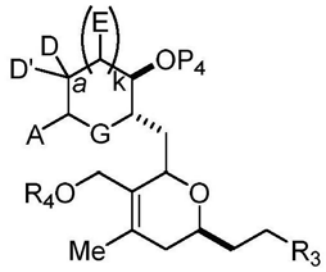
[0708] $A_1$为H或OP"，其中P"为H或羟基保护基，且：

[0709] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0710] 或

[0711] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP"。

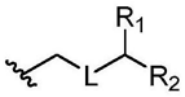
[0712] 在第十八方面，本发明提供式(VIIIC)化合物或其盐：

[0713] 


(VIIIC)

[0714] 其中

[0715] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0716] 

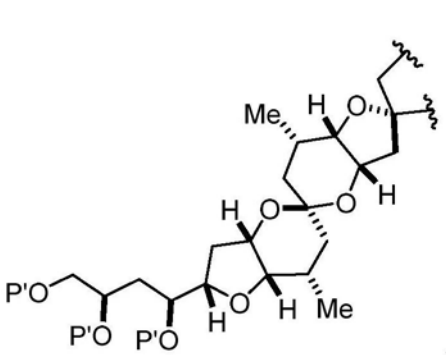
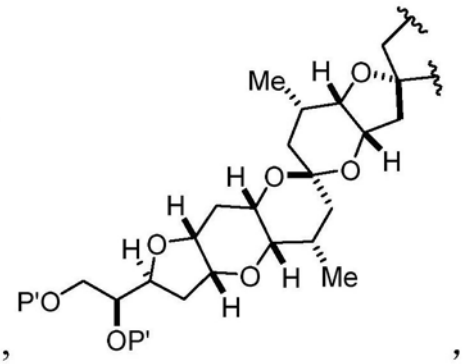
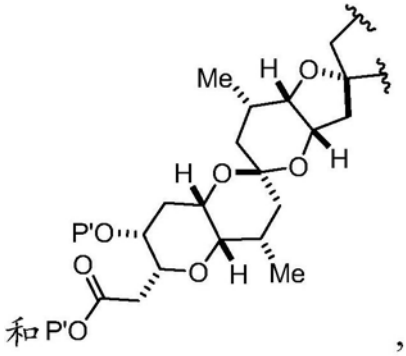
[0717] (1)

[0718] 其中

[0719] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0720] R$_1$为H，或R$_1$和P$_1$结合形成键；

[0721] R$_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各P$_2$和P$_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P$_2$和P$_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R$_2$和P$_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0722] 


和

[0723] 其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0724] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

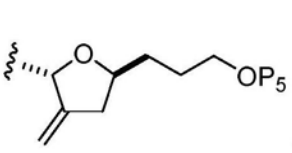
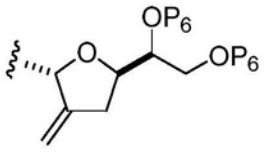
[0725] G为O、S、CH$_2$或NR$_N$，其中R$_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

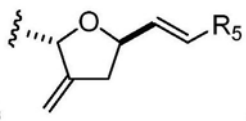
[0726] 各Q$_1$独立为OR$_A$、SR$_A$、SO$_2$R$_A$、OSO$_2$R$_A$、NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)R$_A$、NR$_B$(CO)(CO)R$_A$、NR$_A$(CO)NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)OR$_A$、(CO)OR$_A$、O(CO)R$_A$、(CO)NR$_B$R$_A$或O(CO)NR$_B$R$_A$，其中各R$_A$和R$_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0727] k为0或1；

[0728] n为0、1或2；

[0729] P$_4$为H或羟基保护基；且

[0730] R$_3$为-CH$_2$-OP$_5$、-CH=CH$_2$、


或 

，

[0731] 其中$P_5$为H或羟基保护基；各$P_6$独立为羟基保护基，或两$P_6$基与各自连接的原子一起结合形成环状受保护的二醇；且$R_5$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$CH_2$-或$NP_7$，其中$P_7$为磺酰基。

[0732] 本发明的特征还在于式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IF)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IICa)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(IVC)、(IVD)、(IVE)、(VA)、(VB)、(VBa)、(VC)、(VIA)、(VIB)、(VIC)、(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)、(VIID)、(VIIE)、(VIIF)、(VIIG)、(VIIIA)、(VIIIB)、(VIIIC)或(VIIID)化合物。

[0733] 在以上各方面的式(IA)、(IB)、(IC)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(VIA)、(VIB)、(VIC)、(VIIA)、(VIIB)和/或(VIIC)的某些实施方案中，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮(如各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基)。

[0734] 在以上各方面的式(VIIIA)的特别实施方案中，X为O或X与其连接的碳一起形成缩醛(如环状缩醛)。

[0735] 定义

[0736] 可用于本发明的化合物可以是同位素标记的化合物。可用的同位素包括氢、碳、氮和氧(例如，$^2H$、$^3H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}O$和$^{17}O$)。同位素标记的化合物可通过使用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂合成化合物来制备。

[0737] 对于任何下述化学定义，原子符号后的数字表示在特定化学部分中存在的该元素的原子总数。如可理解的，可视需要存在本文所述的其它原子(例如氢原子)或取代基以满足原子的化合价。例如，未取代的$C_2$烷基具有式$-CH_2CH_3$。当用于本文定义的基团时，提及碳原子数包括缩醛和缩酮基团中的二价碳，但不包括酰基、酯基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基中的羰基碳。提及杂芳基中的氧、氮或硫原子数则仅包括构成杂环的一部分的那些原子。

[0738] 所谓“缩醛”是指$-O-(CHR)-O-$，其中R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基，或结合到软海绵素大环内酯合成中的中间体中的碳原子链的键。

[0739] 所谓“酰基”是指$-C(O)R$，其中R是H、烷基、烯基、芳基或芳烷基。在示例性酰基中，R是H、$C_{1-12}$烷基(例如，$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$或$C_{3-6}$烷基)、$C_{2-12}$烯基(例如，$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$或$C_{3-6}$烯基)、$C_{6-20}$芳基(例如，$C_{6-15}$、$C_{6-10}$、$C_{8-20}$或$C_{8-15}$芳基)、单环$C_{1-6}$杂芳基(例如，单环$C_{1-4}$或$C_{2-6}$杂芳基)、$C_{4-19}$杂芳基(例如，$C_{4-10}$杂芳基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{1-6}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基或($C_{4-19}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基。如本文中定义，酰基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。酰基可以是未取代或取代的(例如，任选取代的酰基)。在任选取代的酰基中，取代基R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。在一些实施方案中，酰基为$C_{2-10}$酰基。

[0740] 所谓“酰化剂”是指与胺或羟基反应分别产生酰胺或酯的化合物。酰化剂具有式R-LG，其中R是酰基，和LG是卤素、碳酸酯基或-OR’，其中R’是酰基。

[0741] 所谓“醇盐”是指阴离子化合物$RO^-$，其中R是烷基。醇盐的平衡离子可以是碱金属

阳离子、碱土金属阳离子或四烷基铵阳离子。醇盐可以与烷基相同的方式任选取代。

[0742] 所谓“烷氧基”是指-OR，其中R是烷基。烷氧基可以与烷基相同的方式任选取代。

[0743] 所谓“烷氧基烷基”是指-OR，其中R是被烷氧基取代的烷基。烷氧基烷基的各部分可以与烷基相同的方式任选取代。

[0744] 所谓“烷氧基芳基”是指-R’(R”)$_n$，其中n为1或2，R’为亚芳基且R”为烷氧基，如本文所定义。R’还可以与芳基相同的方式任选取代。R”可以与烷基相同的方式任选取代。

[0745] 所谓“烷氧基芳烷基”是指-R’(R”(R”’)$_n$)，其中n为1至3的整数，R’为亚烷基，R”为亚芳基，且R”’为烷氧基，如本文所定义。R’可以与烷基相同的方式任选取代。R”还可以与芳基相同的方式任选取代。R”’可以与烷基相同的方式任选取代。

[0746] 除非另外指定，否则所谓“烷基”是指1-12个碳的直链或支链饱和环状(即，环烷基)或非环状烃基。在一些实施方案中，烷基为$C_{1-6}$烷基。示例性烷基包括$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烷基。具体实例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-丙基、1-丁基、2-丁基等。烷基可以被1、2、3或4个选自卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、氨基、氧代基、烷硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基和叠氮基的取代基任选取代。

[0747] 所谓“烷基氨基”是指-NHR，其中R是烷基。所谓“[烯基]烷基氨基”是指-NRR’，其中R是烷基，且R’是烯基。所谓“[芳基]烷基氨基”是指-NRR’，其中R是烷基，且R’是芳基。所谓“[芳烷基]烷基氨基”是指-NRR’，其中R是烷基，且R’是芳烷基。所谓“二烷基氨基”是指-$NR_2$，其中各R是独立选择的烷基。

[0748] 所谓“烷基芳基”是指-R’(R”)$_n$，其中n为1至3的整数，R’为亚芳基，且R”为烷基。烷基芳基可以与各R’和R”基团定义相同的方式任选取代。

[0749] 所谓“亚烷基”是指多价烷基。亚烷基基团可以与烷基相同的方式任选取代。例如，$C_1$亚烷基是-$CH_2$-。

[0750] 所谓“亚烷基二硫基”是指-S-亚烷基-S-。亚烷基二硫基可以与亚烷基相同的方式任选取代。

[0751] 所谓“烷基卤代芳基”是指-R’(R”)$_n$-R”’，其中n为1至5的整数和R’为亚芳基，R”为卤素，且R”’为亚烷基，如本文所定义。R’还可以与芳基相同的方式任选取代。R”’还可以与烷基相同的方式任选取代。

[0752] 所谓“烷硫基”是指-SR，其中R是烷基。烷硫基可以与烷基相同的方式任选取代。

[0753] 除非另外指定，否则所谓“烯基”是指2-12个碳且含有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的环状或非环状的烃基。在一些实施方案中，烯基为$C_{2-6}$烯基。示例性烯基包括$C_{2-8}$、$C_{2-7}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烯基。具体实例包括乙烯基(ethenyl)(即乙烯基(vinyl))、1-丙烯基、2-丙烯基(即，烯丙基)、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(即，巴豆基)等。烯基可以与烷基相同的方式任选取代。在本文的任何上下文中使用的烯基还可被芳基取代。

[0754] 所谓“酰胺基”是指-NHR，其中R是酰基。酰胺基可以与酰基相同的方式任选取代。

[0755] 所谓“缩醛胺”是指-O-$CR_2$-NR’-，其中各R独立是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基，或两R基一起是任选取代的亚烷基，且R’是H或N-保护基。特别地，R’可以是N-保护基(例如，Boc)。

[0756] 所谓“氨基”是指-$NR_2$，其中N与$R_2$结合形成叠氮基，或各R独立是H或N-保护基，或两

R结合形成N-保护基。当各R是H时，氨基可以是未掩蔽的，或当至少一个R不是H时，是掩蔽的。因此，任选被掩蔽的氨基可以是掩蔽的或未被掩蔽的氨基。

[0757] 所谓“氨基烷基”是指-R’(R”)$_n$，其中n为1或2，R’为亚烷基，且R”为氨基，如本文所定义。R’可以与烷基相同的方式任选取代。

[0758] 所谓“芳基”是指具有一个或多个芳环的单环或多环的环系统，其中该环系统是碳环的。示例性芳基包括$C_{6-20}$、$C_{6-15}$、$C_{6-10}$、$C_{8-20}$和$C_{8-15}$芳基。优选的芳基是$C_{6-10}$芳基。碳环芳基的具体实例包括苯基、茚满基、茚基、萘基、菲基、蒽基和芴基。芳基可任选被1、2、3、4或5个选自烷基、烯基、芳基、芳烷基、卤素、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、烷硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基和叠氮基的取代基取代。

[0759] 所谓“芳烷基”是指-R’R”，其中R’是亚烷基，且R”是芳基。芳烷基可以与各R’和R”基团定义相同的方式任选取代。

[0760] 所谓“芳烷基氧基”是指-OR，其中R是芳烷基。芳烷基氧基可以与芳烷基定义相同的方式任选取代。

[0761] 所谓“亚芳基”是指多价芳基。亚芳基可以与芳基相同的方式任选取代。例如$C_6$亚芳基为亚苯基。

[0762] 所谓“芳氧基”是指-OR，其中R是芳基。芳氧基可以与芳基相同的方式任选取代。

[0763] 所谓“叠氮基”是指-$N_3$。

[0764] 所谓“硼酸酯基”是指-OBRO-，其中R是烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷氧基或2,6-二乙酰胺基苯基。硼酸酯基可以是取代的，当R是取代的烷基、取代的烯基、取代的芳基、取代的芳烷基或取代的烷氧基时。或者，硼酸酯基可以是未取代的，当R是未取代的烷基、未取代的烯基、芳基、未取代的芳烷基、未取代的烷氧基或2,6-二乙酰胺基苯基时。

[0765] 所谓“氨基甲酸酯基(carbamate)”是指下述基团：当为羟基保护基时，具有式-OC(O)$NR_2$，或当为胺保护基时，具有式-NR’-C(O)OR，其中各R和R’独立是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0766] 所谓“碳酸酯基”是指-OC(O)OR，其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0767] 所谓“羰基”是指-C(O)-。

[0768] 所谓“羧基”是指游离酸、离子化或盐形式的-C(O)OH。

[0769] 所谓“羧酸”是指R-OH，其中R是任选取代的酰基。

[0770] 所谓“羧酸酐”是指R-O-R，其中各R独立是任选取代的酰基。

[0771] 所谓“环状碳酸酯”是指作为环一部分的-OC(O)O-。

[0772] 所谓“二羰基”是指-C(O)-C(O)-。二羰基-二氧基(dioxo)为-OC(O)-COO-。

[0773] 所谓“酯基”是指-OC(O)R，其中-C(O)R是任选取代的酰基。

[0774] 所谓“醚基”是指-OR，其中R是烷基、烯基、芳烷基、甲硅烷基或2-四氢吡喃基。醚基可以如各R基的定义任选取代。

[0775] 所谓“软海绵素大环内酯”是指包括如图1所示的碳1-30结构的内酯，其中碳29和30形成五或六元环的一部分。

[0776] 所谓“卤代烷基”是指-R’(R”)$_n$，其中n为1至5的整数且R’为亚烷基和R”为卤素，如

本文所定义。R'还可以与烷基相同的方式任选取代。

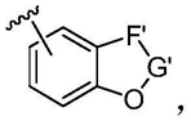
[0777] 所谓“卤代芳基”是指-R'(R")$_n$,其中n为1至5的整数且R'为亚芳基和R"为卤素,如本文所定义。R'还可以与芳基相同的方式任选取代。

[0778] 所谓“卤代芳烷基”是指-R'(R"(R"')$_n$),其中n为1至5的整数和R'为亚烷基,R"为亚芳基,且R"'为卤素,如本文所定义。R'还可以与烷基相同的方式任选取代。R"还可以与芳基相同的方式任选取代。

[0779] 所谓“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0780] 所谓“杂环基团”是指5-、6-或7-元环,除非另有指明,包含一个、两个、三个或四个独立选自氮、氧和硫的杂原子。所述5-元环具有0至1个双键,所述6-和7-元环具有0至2个双键。某些杂环基包含1至9个碳原子。其它这样的基团可包含至多12个碳原子。术语“杂环基”还代表具有桥连多环结构的杂环化合物,其中一个或多个碳和/或杂原子桥连两个非相邻的单环成员,如奎宁环基。术语“杂环基”包括双环、三环和四环基团,其中任意上述杂环与一个、两个或三个碳环(如芳环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环)稠合,或与另一单环杂环稠合,例如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。稠合杂环的例子包括托烷和1,2,3,5,8,8a-六氢中氮茚。杂环包括吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyl)、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑烷基、异噻唑基、异吲唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、嘌呤基、噻二唑基(如1,3,4-噻二唑)、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡喃基、二氢吡喃基、联噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。杂环的其它例子还包括:2,3,4,5-四氢-2-氧代-噁唑基;2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑基;2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-吡唑基(如2,3,4,5-四氢-2-苯基-5-氧代-1H-吡唑基);2,3,4,5-四氢-2,4-二氧基-1H-咪唑基(如2,3,4,5-四氢-2,4-二氧基-5-甲基-5-苯基-1H-咪唑基);2,3-二氢-2-硫代(thioxo)-1,3,4-噁二唑基(如2,3-二氢-2-硫代-5-苯基-1,3,4-噁二唑基);4,5-二氢-5-氧代-1H-三唑基(如4,5-二氢-3-甲基-4-氨基-5-氧代-1H-三唑基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧基吡啶基(如1,2,3,4-四氢-2,4-二氧基-3,3-二乙基吡啶基);2,6-二氧基-哌啶基(如2,6-二氧基-3-乙基-3-苯基哌啶基);1,6-二氢-6-氧代嘧啶基;1,6-二氢-4-氧代嘧啶基(如2-(甲硫基)-1,6-二氢-4-氧代-5-甲基嘧啶-1-基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧基嘧啶基(如1,2,3,4-四氢-2,4-二氧基-3-乙基嘧啶基);1,6-二氢-6-氧代-哒嗪基(如1,6-二氢-6-氧代-3-乙基哒嗪基);1,6-二氢-6-氧代-1,2,4-三嗪基(如1,6-二氢-5-异丙基-6-氧代-1,2,4-三嗪基);2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基(如3,3-二甲基-2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基和2,3-二氢-2-氧代-3,3'-螺丙烷-1H-吲哚-1-基);1,3-二氢-1-氧代-2H-异吲哚基;1,3-二氢-1,3-二氧基-2H-异吲哚基;1H-苯并吡唑基(如1-(乙氧基羰基)-1H-苯并吡唑基);2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基(如3-乙基-2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基(如5-氯-2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基;2-氧代-2H-苯并吡喃基;1,4-苯并二氧杂环己烷基;1,3-苯并二氧杂环己烷基;2,3-二氢-3-氧代-4H-1,3-苯并噻嗪基;3,4-二氢-4-氧代-3H-喹唑啉基(如2-甲基-3,4-二氢-4-氧代-3H-喹唑啉基);1,2,3,4-

四氢-2,4-二氧基-3H-喹唑啉基(如1-乙基-1,2,3,4-四氢-2,4-二氧基-3H-喹唑啉基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧基-7H-嘌呤基(如1,2,3,6-四氢-1,3-二甲基-2,6-二氧基-7H-嘌呤基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧基-1H-嘌呤基(如1,2,3,6-四氢-3,7-二甲基-2,6-二氧基-1H-嘌呤基);2-氧代苯并[c,d]吲哚基;1,1-二氧基-2H-萘并[1,8-c,d]异噻唑基;以及1,8-亚萘基二甲酰胺基(naphthylenedicarboxamido)。还包括下式的杂环基团:

[0781] 

,

[0782] 其中

[0783] F'选自-$CH_2$-、-$CH_2O$-和-O-,且G'选自-C(O)-和-(C(R')(R"))$_v$-,其中各R'和R"独立选自氢或1至4个碳原子的烷基,且v为1至3,包括例如1,3-苯并二氧杂环戊烷基、1,4-苯并二氧杂环己烷基等基团。此处所提及的任何杂环基团可被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基任选取代:(1)烷酰基(如甲酰基、乙酰基等);(2)烷基(如烷氧基亚烷基、烷基亚硫酰基亚烷基、氨基亚烷基、叠氮基亚烷基、酰基亚烷基、卤代亚烷基(如全氟烷基)、羟基亚烷基、硝基亚烷基或硫代烷氧基亚烷基);(3)烯基;(4)炔基;(5)烷氧基(如全氟烷氧基);(6)烷基亚硫酰基;(7)芳基;(8)氨基;(9)芳基-亚烷基;(10)叠氮基;(11)环烷基;(12)环烷基-亚烷基;(13)环烯基;(14)环烯基-亚烷基;(15)卤代;(16)杂环基(如杂芳基);(17)(杂环基)氧基;(18)(杂环基)氮基(aza);(19)羟基;(20)氧代;(21)硝基;(22)硫基;(23)硫代烷氧基;(24)-$(CH_2)_qCO_2R^A$,其中q为0至4的整数,且$R^A$选自(a)烷基、(b)芳基、(c)氢,以及(d)芳基-亚烷基;(25)-$(CH_2)_qCONR^BR^C$,其中q为0至4的整数并且其中$R^B$和$R^C$独立选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基,以及(d)芳基-亚烷基;(26)-$(CH_2)_qSO_2R^D$,其中q为0至4的整数并且其中$R^D$选自(a)烷基、(b)芳基,以及(c)芳基-亚烷基;(27)-$(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$,其中q为0至4的整数并且其中各$R^E$和$R^F$独立选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基,以及(d)芳基-亚烷基;(28)巯基;(29)芳氧基;(30)环烷氧基;(31)芳基烷氧基;(31)杂环基-亚烷基(如杂芳基-亚烷基);(32)甲硅烷基;(33)氰基;以及(34)-S(O)$R^H$,其中$R^H$选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基-亚烷基。在一些实施方案中,这些基团各自可如本文所描述被进一步取代。例如,所述芳基-$C_1$-亚烷基或杂环基-$C_1$-亚烷基的亚烷基还可被氧代基进一步取代得到相应的芳酰基和(杂环)酰基(oxyl)取代基。此外,当杂环基存在于本发明的生物可逆基团中时,其可被酯、硫代酯或二硫基取代,如本文所定义键合于缀合部分、亲水官能团或辅助部分。

[0784] 此处所用的"杂环基烷基"表示被杂环基团取代的烷基。所述杂环基团和烷基部分可如本文对各基团描述取代。

[0785] 所谓"羟基烷基"是指-R'(R")$_n$,其中n为1或2,R'为亚烷基且R"为羟基,如本文所定义。R'还可以与烷基相同的方式任选取代。

[0786] 所谓"羟基芳基"是指-R'(R")$_n$,其中n为1或2,R'为亚芳基且R"为羟基,如本文所定义。R'还可以与芳基相同的方式任选取代。

[0787] 所谓"羟基"是指-OH。

[0788] 所谓"羟基保护基"是指能够保护其连接的氧原子免于反应或成键的任何基团。羟基保护基是本领域已知的,例如,见述于:Wuts,Greene的Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基),Wiley-Interscience,第4版,2006。示例性保护基(具有

与其连接的氧原子)独立选自酯基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基、磺酸酯基和醚基。在示例性酯基羟基保护基中,酰基的R是$C_{1-12}$烷基(例如,$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烷基)、$C_{2-12}$烯基(例如,$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烯基)、碳环$C_{6-20}$芳基(例如,$C_{6-15}$、$C_{6-10}$、$C_{8-20}$和$C_{8-15}$芳基)、单环$C_{1-6}$杂芳基(例如,$C_{1-4}$和$C_{2-6}$杂芳基)、$C_{4-19}$杂芳基(例如,$C_{4-10}$杂芳基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{4-19}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基或($C_{1-6}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基。用于酯基的酰基的具体实例包括甲酰基、苯甲酰基甲酰基、乙酰基(例如,未取代的或氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、三苯基甲氧基乙酰基和p-氯苯氧基乙酰基)、3-苯基丙酰基、4-氧代戊酰基、4,4-(亚乙基二硫基)戊酰基、新戊酰基(Piv)、乙烯基新戊酰基、巴豆酰基、4-甲氧基-巴豆酰基、萘酰基(例如,1-或2-萘酰基)和苯甲酰基(例如,未取代或取代的,例如,p-甲氧基苯甲酰基、邻苯二甲酰基(包括盐,例如三乙基胺盐和钾盐)、p-溴苯甲酰基和2,4,6-三甲基苯甲酰基)。如本文所定义,酯基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。在示例性碳酸酯基羟基保护基中,R是$C_{1-12}$烷基(例如,$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烷基)、$C_{2-12}$烯基(例如,$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烯基)、碳环$C_{6-20}$芳基(例如,$C_{6-15}$、$C_{6-10}$、$C_{8-20}$和$C_{8-15}$芳基)、单环$C_{1-6}$杂芳基(例如,$C_{1-4}$和$C_{2-6}$杂芳基)、$C_{4-19}$杂芳基(例如,$C_{4-10}$杂芳基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{4-19}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基或($C_{1-6}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基。具体实例包括甲基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基、叔丁基、p-硝基苄基和苄基的碳酸酯基。如本文所定义,碳酸酯基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。在示例性氨基甲酸酯基羟基保护基中,各R独立是H、$C_{1-12}$烷基(例如,$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烷基)、$C_{2-12}$烯基(例如,$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烯基)、碳环$C_{6-20}$芳基(例如,$C_{6-15}$、$C_{6-10}$、$C_{8-20}$和$C_{8-15}$芳基)、单环$C_{1-6}$杂芳基(例如,$C_{1-4}$和$C_{2-6}$杂芳基)、$C_{4-19}$杂芳基(例如,$C_{4-10}$杂芳基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{4-19}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基或($C_{1-6}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基。具体实例包括N-苯基和N-甲基-N-(o-硝基苯基)的氨基甲酸酯基。如本文所定义,氨基甲酸酯基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。示例性醚基羟基保护基包括$C_{1-12}$烷基(例如,$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烷基)、$C_{2-12}$烯基(例如,$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烯基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{4-19}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{1-6}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{1-6}$)烷氧基($C_{1-6}$)烷基、($C_{1-6}$)烷基硫基($C_{1-6}$)烷基、($C_{6-10}$)芳基($C_{1-6}$)烷氧基($C_{1-6}$)烷基和甲硅烷基(例如,三($C_{1-6}$烷基)甲硅烷基、三($C_{6-10}$芳基或$C_{1-6}$杂芳基)甲硅烷基、二($C_{6-10}$芳基或$C_{1-6}$杂芳基)($C_{1-6}$烷基)甲硅烷基和($C_{6-10}$芳基或$C_{1-6}$杂芳基)二($C_{1-6}$烷基)甲硅烷基)。烷基醚基的具体实例包括甲基和叔丁基,且烯基醚基的实例是烯丙基。醚基羟基保护基可用于保护羧基(例如,具有$C_{1-12}$烷基(例如,$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$和$C_{3-6}$烷基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{1-6}$)烷氧基($C_{1-6}$)烷基、($C_{1-6}$)烷基硫基($C_{1-6}$)烷基或($C_{6-10}$)芳基($C_{1-6}$)烷氧基($C_{1-6}$)烷基)。可用作醚基羟基保护基的烷氧基烷基和烷基硫基烷基的实例包括甲氧基甲基、甲基硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基和β-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基。可用作醚基羟基保护基的芳烷基的实例包括苄基、p-甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、三苯基甲基(三苯甲基)、o-硝基苄基、p-硝基苄基、p-卤代苄基、2,6-二氯苄基、p-氰基苄基、萘基甲基和2-和4-吡啶甲基的醚基。甲硅烷基醚基的具体实例包括三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)和三苯基甲硅烷基(TPS)醚基。芳烷基氧基烷基醚基的实例是苄基氧基甲基醚基。如本文所定义,醚基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、

N和S的杂原子。邻位或1,3-二醇可用二醇保护基保护(例如,以产生“环状被保护的二醇”),二醇保护基例如缩醛(例如,含有$C_{1-6}$亚烷基)、缩酮(例如,含有$C_{3-6}$亚烷基或$C_{3-6}$环烷基)、环状亚甲硅烷基、环状碳酸酯和环状硼酸酯。缩醛和缩酮基的实例包括亚甲基-二氧基、乙叉基-二氧基、苄叉基-二氧基、异丙叉基-二氧基、环己叉基-二氧基和环戊叉基-二氧基。环状亚甲硅烷基的实例是二-叔丁基亚甲硅烷基。另一种二醇保护基是1,1,3,3-四异丙基硅氧烷二基。环状硼酸酯基的实例包括甲基、乙基、苯基和2,6-二乙酰胺基苯基的硼酸酯基。保护基可以是取代的,如本领域已知;例如,芳基和芳烷基(例如苯基、苄基、萘基或吡啶基)可以被$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、硝基、氰基、羧基或卤素取代。烷基(例如甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基、正丁基和仲丁基)和烯基(例如乙烯基和烯丙基)也可被氧代基、芳基磺酰基、卤素和三烷基甲硅烷基取代。优选的保护基是TBS和Piv。在不同的条件下除去互不相关(orthogonal)的保护基,如本领域已知。

[0789] 所谓“酰亚胺基(imido)”是指-$NR_2$,其中各R独立是任选取代的酰基。

[0790] 所谓“缩酮”是指-O-$CR_2$-O-,其中各R独立是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基或键合到合成软海绵素大环内酯中的中间体中的碳原子链的键,或两R基团一起是任选取代的亚烷基。

[0791] 所谓“大环化”是指将非大环化合物转变成含有至少一个n-元环的化合物的反应,其中n等于或大于16。

[0792] 所谓“MNBA”是指2-甲基-6-硝基苯甲酸酐。

[0793] 所谓“非可烯醇化的”是指单独或与其连接的基团组合都不可能通过去质子化/再质子化顺序形成烯醇的基团。例如,“非可烯醇化的烷基”可通过季碳原子(即,不与氢原子键合的碳原子)键合于砜基团或羰基。

[0794] 所谓“非大环”是指不含环或含有一个或多个m-元环的化合物,其中m小于或等于15。

[0795] 所谓“N-保护基”是指保护分子中的氮原子在化学合成期间免于参与一个或多个非所需反应(例如,氧化反应或某些亲核和亲电子取代)的基团。常用的N-保护基公开于Wuts,Greene’s的Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团),Wiley-Interscience,第4版,2006。示例性N-保护基包括:酰基(例如,甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、酞酰基、o-硝基苯氧基乙酰基、α-氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基和4-溴苯甲酰基);含磺酰基的基团(例如,苯磺酰基、p-甲苯磺酰基、o-硝基苯磺酰基和p-硝基苯磺酰基);形成氨基甲酸酯基的基团(例如,苄基氧基羰基、p-氯苄基氧基羰基、p-甲氧基苄基氧基羰基、p-硝基苄基氧基羰基、2-硝基苄基氧基羰基、p-溴苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、2,4-二甲氧基苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄基氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄基氧基羰基、1-(p-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙基氧基羰基、2,2,2,-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、芴基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基氧基羰基,和苯基硫代羰基)、芳烷基(例如,三苯基甲基);甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基);和形成亚胺的基团(例如,二苯基亚甲基)。优选的N-保护基

是乙酰基、苯甲酰基、苯基磺酰基、p-甲苯磺酰基、p-硝基苯磺酰基、o-硝基苯磺酰基、叔丁氧基羰基(Boc)和苄基氧基羰基(Cbz)。

[0796] 所谓“氧代(基)”或(O)是指=O。

[0797] 所谓“药学上可接受的盐”是指合理的医学判断范围内的盐,其适合用于与人和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应等,且匹配合理的效益/风险比。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,药学上可接受的盐见述于:Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences 66:1-19,1977,以及Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,andUse(药用盐:性质、选择和用途),(Eds.P.H.Stahl和C.G.Wermuth),Wiley-VCH,2008。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、氢氯酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。优选的是甲磺酸盐。

[0798] 所谓“甲硅烷基”是指-$SiR_3$,其中各R独立是烷基、烯基、芳基或芳烷基。甲硅烷基的实例包括三($C_{1-6}$烷基)甲硅烷基、三($C_{6-10}$芳基或$C_{1-6}$杂芳基)甲硅烷基、二($C_{6-10}$芳基或$C_{1-6}$杂芳基)($C_{1-6}$烷基)甲硅烷基和($C_{6-10}$芳基或$C_{1-6}$杂芳基)二($C_{1-6}$烷基)甲硅烷基。应当理解,当甲硅烷基包括两个或更多个烷基、烯基、芳基、杂芳基或芳烷基时,独立地选择这些基团。如本文所定义,甲硅烷基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。甲硅烷基可以与各R基团的定义相同的方式任选取代。

[0799] 所谓“亚甲硅烷基”是指-$SiR_2$-,其中各R独立是烷基、烯基、芳基、芳烷基或烷氧基。所谓“二烷基亚甲硅烷基”是指亚甲硅烷基,其中各R是烷基。亚甲硅烷基可以与各R基团的定义相同的方式任选取代。“亚甲硅烷基-二氧基”为具有式-O-$SiR_2$-O-的基团。

[0800] 所谓“强碱”是指布朗斯特碱,其共轭酸的pKa大于或等于13。强碱的非限制性实例包括烷基碱金属(例如,丁基锂或施洛瑟碱(Schlosser’s base))、格氏试剂(Grignardreagent)(例如,烷基镁卤化物)、醇盐(例如,叔醇盐,例如叔丁醇盐)、酰胺(例如,二异丙基酰胺、四甲基哌啶或双(三甲基甲硅烷基)酰胺)和膦腈碱(例如,Schwesinger碱)。

[0801] 所谓“磺酰胺”是指-NR,其中R是磺酰基。

[0802] 所谓“磺酸酯基”是指-$OS(O)_2R$,其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。在示例性磺酸酯基中,R是$C_{1-12}$烷基(例如,$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{2-7}$、$C_{3-12}$或$C_{3-6}$烷基)、$C_{2-12}$烯基(例如,$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_{3-12}$或$C_{3-6}$烯基)、碳环$C_{6-20}$芳基(例如,$C_{6-15}$、$C_{6-10}$、$C_{8-20}$或$C_{8-15}$芳基)、单环$C_{1-6}$杂芳基(例如,$C_{1-4}$和$C_{2-6}$杂芳基)、$C_{4-19}$杂芳基(例如,$C_{4-10}$杂芳基)、($C_{6-15}$)芳基($C_{1-6}$)烷基、($C_{4-19}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基或($C_{1-6}$)杂芳基($C_{1-6}$)烷基。如本文所定义,磺酸酯基中的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。

[0803] 所谓“磺酰基”是指-$S(O)_2R$,其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基或甲硅烷基。磺酰基的优选的R基与上述对磺酸酯基描述的那些

相同。

[0804] 所谓“硫缩醛基”是指-S-(CHR)-S-,其中R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0805] 所谓“硫酮缩基”是指-S-($CR_2$)-S-,其中各R独立是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0806] 所谓“三氟甲烷磺酸酯基(triflate)”是指三氟甲磺酸酯基。

[0807] 除非另外说明,否则本文记载的pKa值是指室温下共轭布朗斯特酸在水中的pKa值。

[0808] 附图简述

[0809] 图1是显示涉及通过霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思(Horner-Wadsworth-Emmons)烯化形成C.2-C.3键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

[0810] 图2是显示通过闭环烯烃复分解形成C.2-C.3键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

[0811] 图3是显示通过闭环烯烃复分解形成C.3-C.4键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

[0812] 图4是显示通过闭环烯烃复分解形成C.12-C.13键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

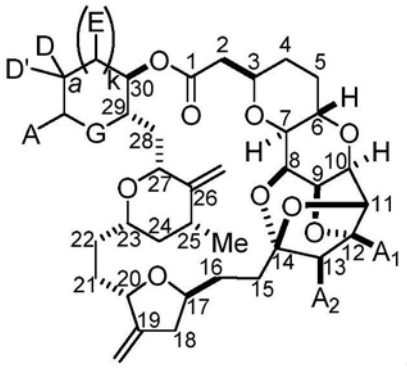
[0813] 图5是显示通过闭环烯烃复分解形成C.15-C.16键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

[0814] 图6是显示通过野崎-桧山-岸(Nozaki-Hiyama-Kishi)反应形成C.19-C.20键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

[0815] 图7是通过野崎-桧山-岸反应形成C.26-C.27键的大环化来制备软海绵素大环内酯的流程图。

[0816] 详述

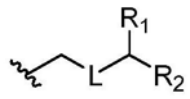
[0817] 本发明提供通过大环化反应合成软海绵素大环内酯的方法(参见图表1)。优选所述软海绵素大环内酯为软海绵素B大环内酯。本发明的大环化反应包括使非大环中间体进行碳-碳键形成反应(如烯化反应(如霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化反应)、催化闭环烯烃复分解或野崎-桧山-岸反应以得到大环中间体(如式(IB)、(IIIB)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(VIIB)化合物)。所述碳-碳键形成反应提供在所述软海绵素大环内酯结构中的C.2-C.3、C.3-C.4、C.12-C.13、C.15-C.16、C.19-C.20或C.26-C.27键。软海绵素大环内酯的碳原子编号方案显示于图表1中。图表1

[0818] 


,

[0819] 其中

[0820] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0821] 

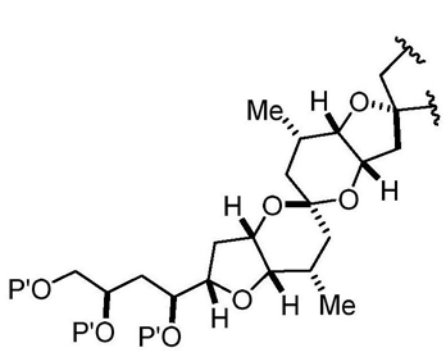
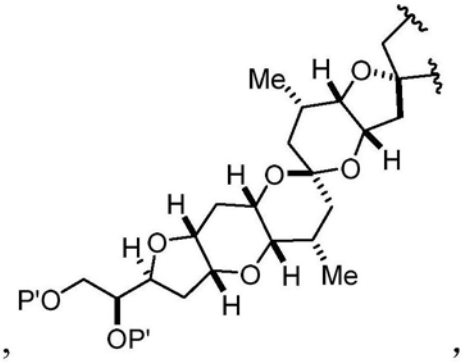
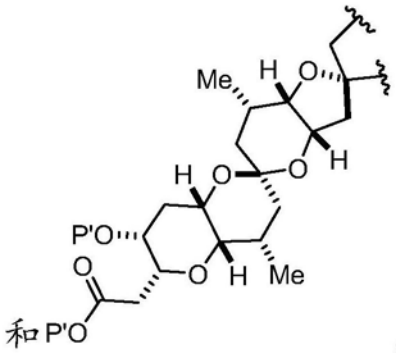
(1),

[0822] 其中

[0823] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0824] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；；

[0825] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0826] 
，

，

，

[0827] 其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0828] 各$A_1$和$A_2$独立为H或OP"，其中各P"独立为H或羟基保护基；

[0829] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0830] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0831] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0832] k为0或1；

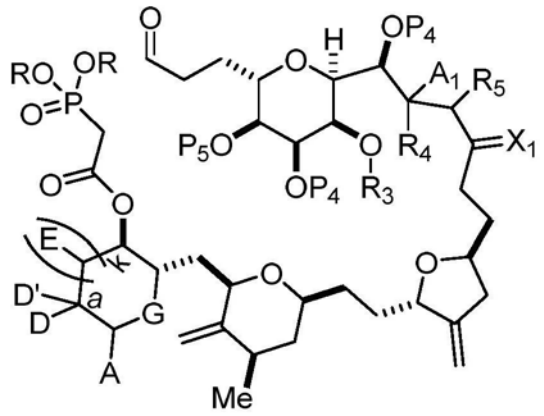
[0833] n为0、1或2。

[0834] 在所述软海绵素大环内酯的一些实施方案中，C和D'不相同，且a标记(S)-立构中心。在所述软海绵素大环内酯的某些实施方案中，D和D'中的一个为任选取代的烷基或$OP_1$，D和D'中的另一个为H，且G为O。在所述软海绵素大环内酯的特定实施方案中，D和D'中有一个且仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基。在所述软海绵素大环内酯的一个实施方案中，k为1，E为任选取代的烷基(如Me)；且D为式(1)的基团；在其它实施方案中，L为-(CH($OP_2$))-，$R_1$和$P_1$结合形成键，$R_2$为-$(CH_2)_nOP_3$，各$P_2$和$P_3$独立为H，且n为1或2(如n为2)。

[0835] 如本文所描述，本发明还提供合成软海绵素和软海绵素结构中的大环内酯类似物的中间体及其制备方法。

[0836] 形成C.2-C.3键的大环化反应

[0837] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化反应)，提供了在软海绵素大环内酯中的C.2-C.3键。可用于制备软海绵素大环内酯的包括霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化反应的总合成顺序显示于附图1。如附图1所示，所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(IA)化合物或其盐或互变异构体：

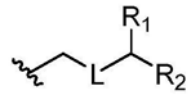
[0838] 

(IA)

[0839] 其中

[0840] 各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基；

[0841] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0842] 

(1),

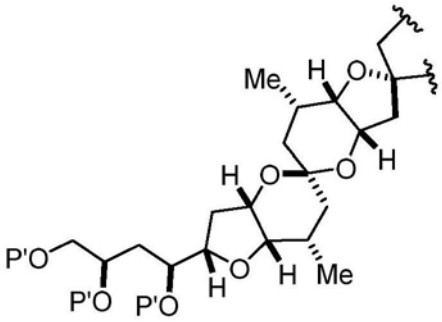
[0843] 其中

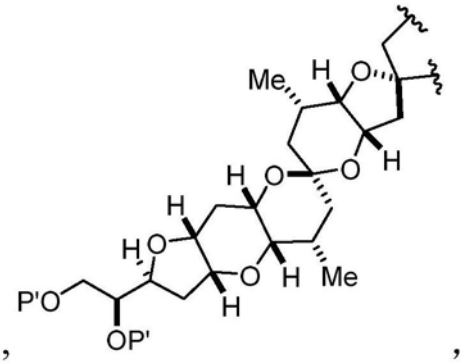
[0844] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

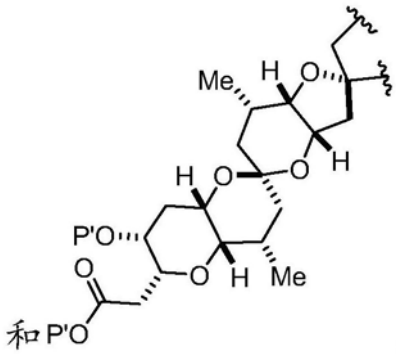
[0845] $R_1$为H或$R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0846] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；

或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0847] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0848] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0849] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0850] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0851] k为0或1；

[0852] n为0、1或2；

[0853] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0854] 或

[0855] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0856] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0857] 或

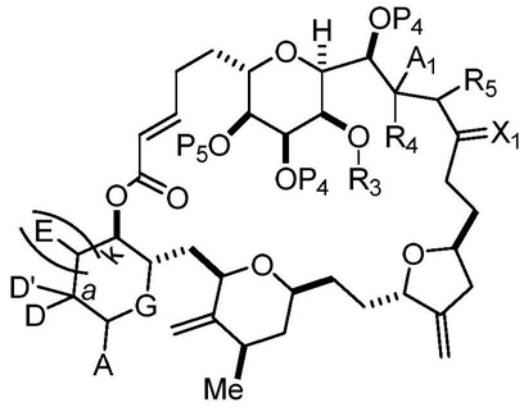
[0858] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0859] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0860] $P_5$为H或羟基保护基。

[0861] 在式(IA)化合物的某些实施方案中，$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基。在式(IA)化合物的其它实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。

[0862] 合成软海绵素大环内酯中的大环中间体可为式(IB)化合物，可通过式(IA)化合物与有机碱和路易斯酸反应制备。式(IB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0863] 

(IB)

[0864] 其中所有变量如式(IA)化合物的定义。

[0865] 可用于将式(IA)化合物转变成式(IB)化合物的反应条件包括本领域已知的用于霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的那些，例如，Masamune-Roush条件或Helquist方案。特别地，式(IA)化合物可以与有机碱(例如，其共轭酸的pKa为11±2的有机碱)和路易斯酸(例如，Li、Mg或Zn的盐)反应。可用于霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的有机碱的非限制性实例包括三烷基胺(例如，三乙基胺或Hünig's碱)、DBU和DBN。可用于霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的路易斯酸的非限制性实例包括LiCl、Zn(OTf)$_2$和MgCl$_2$。

[0866] 其中例如$P_5$为羟基保护基的式(IB)化合物可通过使式(IB)化合物与羟基保护基去除剂(如氟化物源，如果羟基保护剂为甲硅烷基)反应而转化成软海绵素大环内酯。

[0867] 如果在式(IB)化合物中，各$P_4$为H，且$X_1$为氧代基，在式(IB)化合物与羟基保护基去除剂反应(如将$P_4$由羟基保护基转化成H)之后所述合成可进一步包括与布朗斯特酸(如pKa为5±3的布朗斯特酸)的反应。

[0868] 如果在式(IB)化合物中，$X_1$为氧代基，$R_3$为羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键，则用羟基保护基去除剂处理可得到式(IB)化合物，其中$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。

[0869] 式(IA)或式(IB)化合物，其中$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H，可用能够将羟基氧化为羰基的氧化剂处理(如戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或二甲基锍化合物)，得到式(IA)或式(IB)化合物，其中$X_1$为氧代基。

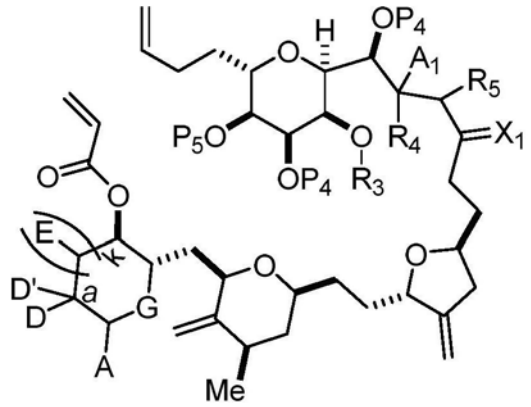
[0870] 式(IB)的某些化合物的制备可进一步包括将式(IB)化合物，其中$A_1$为H，且$R_4$和$R_5$结合形成双键，转化成式(IB)化合物，其中$R_4$和$A_1$结合形成氧代基。在非限制性实施例中，式(IB)化合物中的烯酮，其中$R_4$和$R_5$结合形成双键，可使用亲核过氧化物试剂(如叔丁基过氧化氢)转化成C.12-C.13环氧化物，随后可使用本领域已知的方法，例如与二齿膦配体和Pd(0)源反应，转化成式(IB)化合物，其中$A_1$和$R_4$结合形成氧代基(参见例如Muzart，J.，Eur.J.Org.Chem.，4717-4741，2011)。因此可制备式(IB)化合物，其中$A_1$为OP”。其它转化可包括α-氧化以制备式(VIB)化合物，其中$R_5$为OP”。

[0871] 如本文所述，本领域技术人员能够确定涉及羟基保护基去除剂和布朗斯特酸的反应顺序，以将式(IB)化合物转化成软海绵素大环内酯。

[0872] C.2-C.3键形成的大环化反应

[0873] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如催化闭环烯烃复分解反应(RCM))，提供软海绵素大环内酯中的C.2-C.3键。可用于制备所述软海绵素大环内酯的包括RCM的总

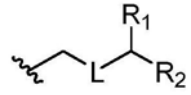
合成顺序显示于附图2中。如附图2所示，所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(IIA)化合物或其盐或互变异构体：

[0874] 

(IIA)

[0875] 其中

[0876] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[0877] 

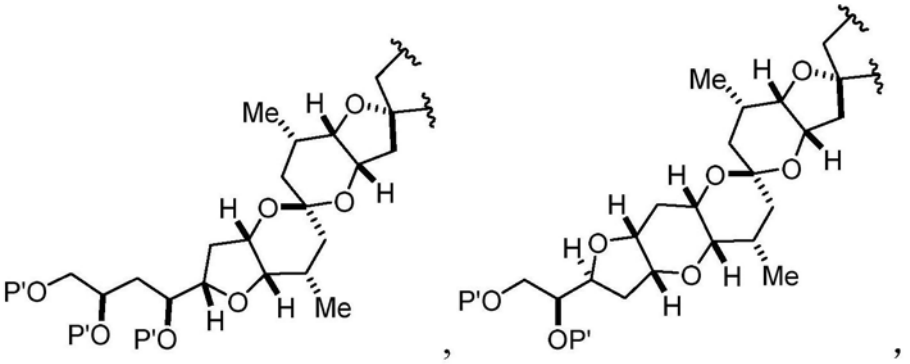
(1),

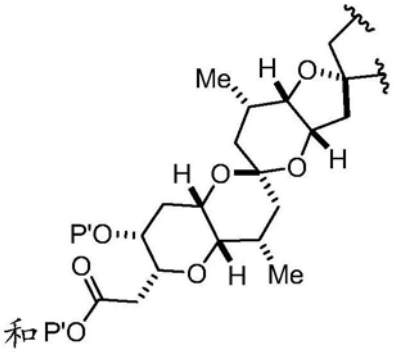
[0878] 其中

[0879] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

[0880] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[0881] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0882] 




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[0883] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0884] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0885] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0886] k为0或1；

[0887] n为0、1或2；

[0888] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[0889] 或

[0890] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0891] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0892] 或

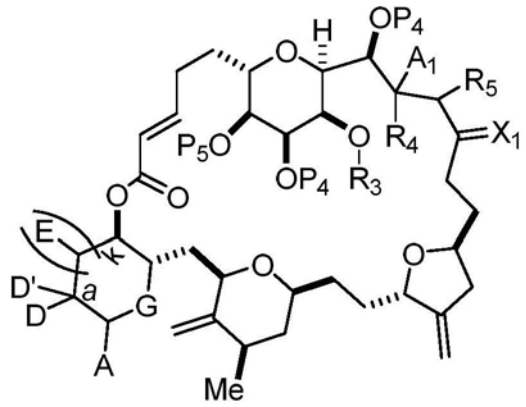
[0893] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0894] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0895] $P_5$为H或羟基保护基。

[0896] 在式(IIA)化合物的某些实施方案中，$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基。在式(IIA)的特定实施方案中，$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H。在式(IIA)的一些实施方案中，$X_1$为氧代基。在式(IIA)化合物的其它实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。

[0897] 合成软海绵素大环内酯中的大环中间体可为式(IB)化合物，其可使式(IIA)化合物与烯烃复分解反应催化剂反应制备。式(IB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0898] 

(IB)

[0899] 其中所有变量如式(IIA)化合物的定义。

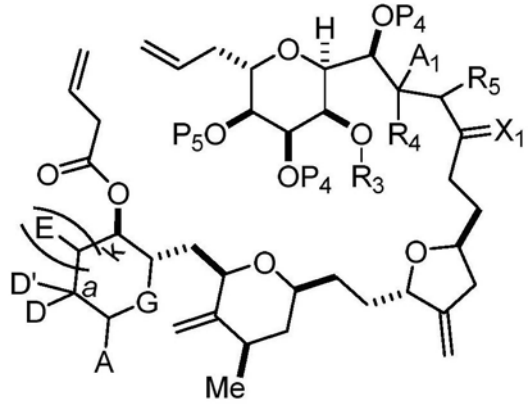
[0900] 可用于将式(IIA)化合物转化为式(IB)化合物的催化剂可以是本领域已知的那些。烯烃复分解催化剂包括Ru-碳烯络合物(例如,Grubbs催化剂和Hoveyda-Grubbs催化剂)。可用于该反应的烯烃复分解可用催化剂(olefin metathesis-competent catalysts)为本领域已知的(如二代Hoveyda-Grubbs型催化剂,如其中Ru-苄叉基部分被改性以包含吸电子基团和/或供电子基团的那些)。

[0901] 式(IIA)或式(IB)化合物,其中$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-,其中$P_Y$为H,可用能够将羟基氧化为羰基的氧化剂处理(如戴斯-马丁高碘烷或二甲基锍化合物),以得到式(IIA)或式(IB)化合物,其中$X_1$为氧代基。

[0902] 所述软海绵素大环内酯可由本文所描述的式(IB)化合物制备。

[0903] C.3-C.4成键大环化反应

[0904] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如催化闭环烯烃复分解反应(RCM)),提供在软海绵素大环内酯中的C.3-C.4键。可用于制备所述软海绵素大环内酯的包括RCM的总合成顺序显示于附图3。如附图3所示,所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(IIIA)化合物或其盐或互变异构体:

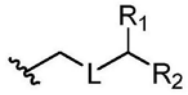
[0905] 

(IIIA)

[0906] 其中

[0907] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或OP$_1$,条件是D和D'中仅有一个为OP$_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具

有如下结构：

[0908] 

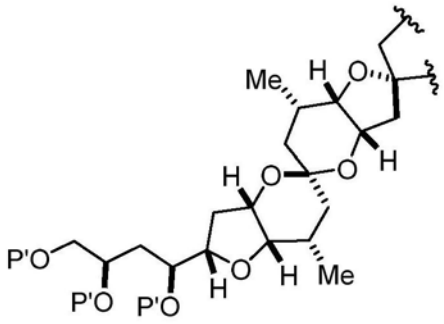
(1),

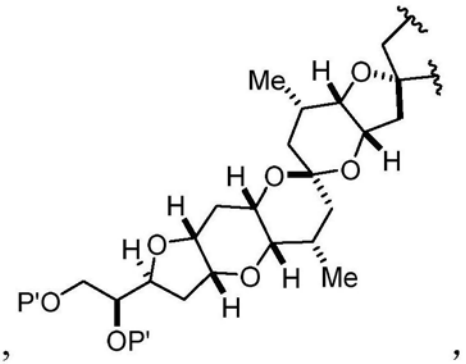
[0909] 其中

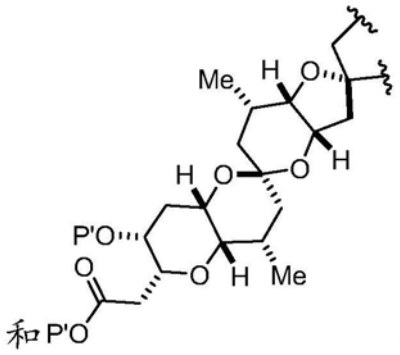
[0910] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[0911] R$_1$为H，或R$_1$和P$_1$结合形成键；

[0912] R$_2$为H或-(CH$_2$)$_n$OP$_3$，且各P$_2$和P$_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或P$_2$和P$_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或R$_2$和P$_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0913] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0914] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0915] G为O、S、CH$_2$或NR$_N$，其中R$_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0916] 各Q$_1$独立为OR$_A$、SR$_A$、SO$_2$R$_A$、OSO$_2$R$_A$、NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)R$_A$、NR$_B$(CO)(CO)R$_A$、NR$_A$(CO)NR$_B$R$_A$、NR$_B$(CO)OR$_A$、(CO)OR$_A$、O(CO)R$_A$、(CO)NR$_B$R$_A$或O(CO)NR$_B$R$_A$，其中各R$_A$和R$_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0917] k为0或1；

[0918] n为0、1或2；

[0919] A$_1$和R$_4$结合形成氧代基，R$_3$为H或羟基保护基，且R$_5$为H；

[0920] 或

[0921] A$_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0922] (i)R$_3$为H或羟基保护基，且R$_4$和R$_5$结合形成双键；

[0923] 或

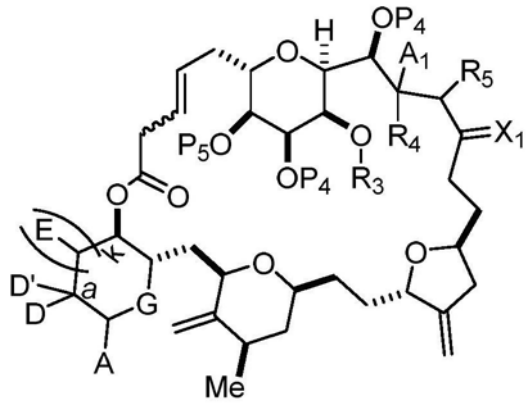
[0924] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[0925] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[0926] $P_5$为H或羟基保护基。

[0927] 在所述式(IIIA)化合物的某些实施方案中，$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基。在所述式(IIIA)化合物的其它实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。在式(IIIA)的特定实施方案中，$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H。在式(IIIA)的一些实施方案中，$X_1$为氧代基。

[0928] 合成软海绵素大环内酯中的大环中间体可为式(IIIB)的化合物，其可通过所述式(IIIA)化合物与烯烃复分解反应催化剂的反应制备。所述式(IIIB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[0929] 


(IIIB)

[0930] 其中所有变量如所述式(IIIA)化合物中定义。

[0931] 可用于将式(IIIA)化合物转化为式(IIIB)化合物的催化剂可以是本领域已知的那些。烯烃复分解催化剂包括Ru-碳烯络合物(例如，Grubbs催化剂和Hoveyda-Grubbs催化剂)。可用于该反应的烯烃复分解可用催化剂为本领域已知(如二代Hoveyda-Grubbs型催化剂，如其中Ru-苄叉基部分被改性以包含吸电子基团和/或供电子基团的那些)。

[0932] 所述软海绵素大环内酯可由所述式(IIIB)化合物制备，如涉及式(IB)化合物的合成中所描述，当暴露于碱性条件(如通过羟基保护基去除剂(例如氟化物源)介导的异构化)或酸性条件(如布朗斯特酸介导的异构化)时，C.3-C.4双键可经历异构化，得到本文所述的式(IB)化合物。

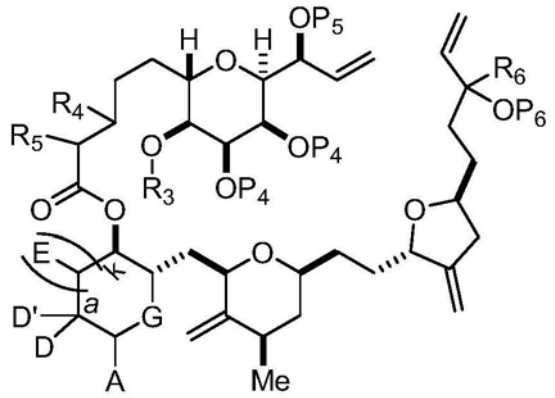
[0933] 式(IIIA)或式(IIIB)化合物，其中$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H，可用能够将羟基氧化为羰基的氧化剂处理，得到所述式(IIIA)或式(IIIB)化合物，其中$X_1$为氧代基。

[0934] 所述软海绵素大环内酯的制备可进一步包括所述式(IIIB)化合物，其中$A_1$为H，且$R_4$和$R_5$结合形成双键，转化成式(VIB)化合物，其中$R_4$和$A_1$结合形成氧代基。在非限制性实例中，所述式(IIIB)化合物中的烯酮，其中$R_4$和$R_5$结合形成双键，可使用亲核过氧化物试剂(如叔丁基过氧化氢)转化成C.12-C.13环氧化物，随后可使用本领域已知的方法，例如与二齿膦配体和Pd(0)源反应，转化成式(IIIB)化合物，其中$A_1$和$R_4$结合形成氧代基(参见例如

Muzart,J.,Eur.J.Org.Chem.,4717-4741,2011)。因此可制备软海绵素大环内酯,其中$A_1$为OP”。其它转化可包括α-氧化以制备软海绵素大环内酯,其中$R_5$为OP”。

[0935] C.12-C.13成键大环化反应

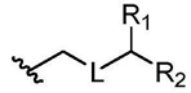
[0936] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如催化闭环烯烃复分解反应(RCM)),提供在软海绵素大环内酯中的C.12-C.13键。可用于制备所述软海绵素大环内酯的包括RCM的总合成顺序显示于附图4。如附图4所示,所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(IVA)的化合物或其盐:

[0937] 


(IVA)

[0938] 其中

[0939] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:

[0940] 

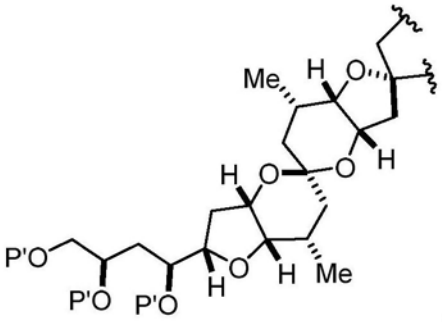

(1),

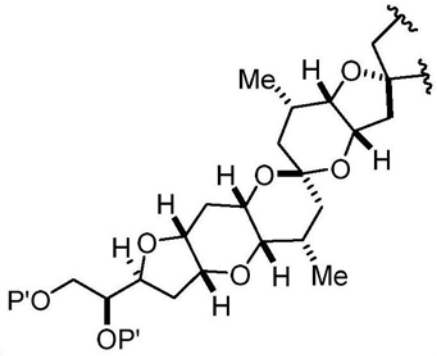
[0941] 其中

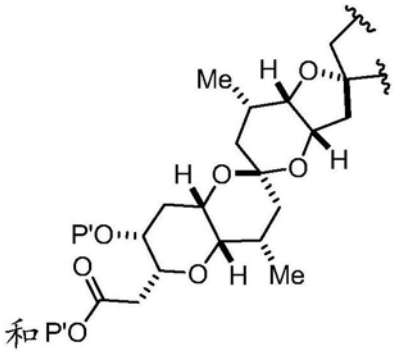
[0942] L为-(CH(OP2))-、-(C(OH)(OP2))-或-C(O)-;

[0943] $R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

[0944] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[0945] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0946] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0947] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0948] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0949] k为0或1；

[0950] n为0、1或2；

[0951] (i)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[0952] (ii)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0953] 或

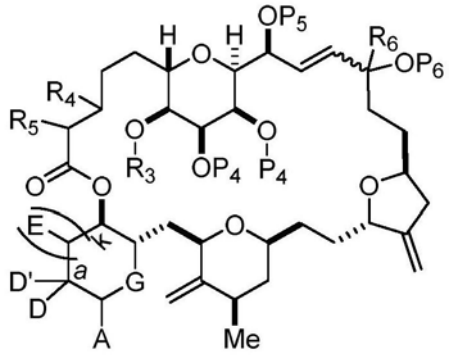
[0954] (iii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[0955] 各$P_4$和$P_5$独立为H或羟基保护基；且

[0956] $R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键。

[0957] 在所述式(IVA)化合物的某些实施方案中，$P_5$为H。在所述式(IVA)化合物的特定实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。在一些实施方案中，$R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基。在其它实施方案中，$R_6$和$P_6$结合形成双键。

[0958] 合成软海绵素大环内酯中的大环中间体可为式(IVB)化合物，其可通过使所述式(IVA)化合物与烯烃复分解反应催化剂反应制备。所述式(IVB)化合物具有以下结构或其盐：

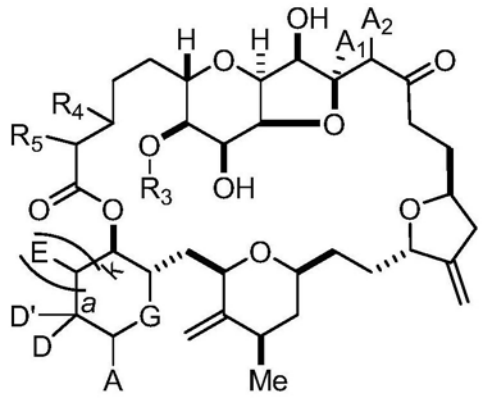
[0959] 

(IVB)

[0960] 其中所有变量如所述式(IVA)化合物中定义。

[0961] 可用于将式(IVA)化合物转化为式(IVB)化合物的催化剂可以是本领域已知的那些。烯烃复分解催化剂包括Ru-碳烯络合物(例如,Grubbs催化剂和Hoveyda-Grubbs催化剂)。可用于该反应的烯烃复分解可用催化剂为本领域已知(如二代Hoveyda-Grubbs型催化剂,如其中Ru-苄叉基部分被改性以包含吸电子基团和/或供电子基团的那些)。

[0962] 所述式(IVB)化合物(如所述式(IVB)化合物,其中$R_6$和$P_6$结合形成双键)可通过与布朗斯特酸反应转化成所述软海绵素大环内酯(如果各$P_4$和$P_5$独立为H或能够被布朗斯特酸脱保护的羟基保护基)。或者,如果$P_4$或$P_5$中至少一个为不能够被布朗斯特酸脱保护的羟基保护基,则所述式(IVB)化合物可与羟基保护基去除剂反应,以去除至少一个羟基保护基,条件是反应产物为式(IVC)化合物或其盐:

[0963] 

(IVC)

[0964] 其中各$A_1$和$A_2$为H或OP”,其中P”为H或羟基保护基;

[0965] 并且剩余的变量如所述式(IVA)化合物中的定义。

[0966] 在所述式(IVB)化合物转化以提供式(IVC)化合物的非限制性实例中,$P_4$和$P_5$中至少一个为甲硅烷基,且所述羟基保护基去除剂为氟化物源。

[0967] 式(IVC)化合物则可通过与布朗斯特酸反应转化成所述软海绵素大环内酯。

[0968] 如果在所述式(IVB)或(IVC)化合物中,$R_3$为羟基保护基,且$R_4$和$R_5$结合形成双键,则用羟基保护基去除剂处理可提供所述式(IVB)或(IVC)化合物,其中$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H。

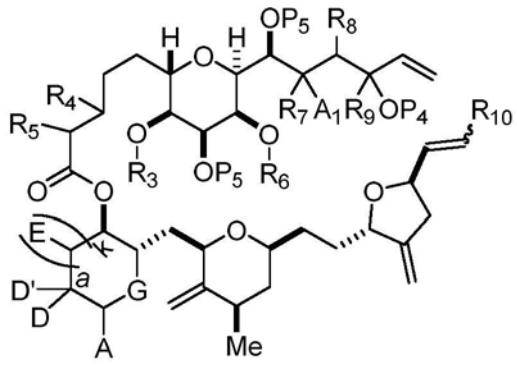
[0969] 由所述式(IVB)化合物制备式(IVC)化合物可进一步包括与羟基保护基去除剂反应,以将所述式(IVB)化合物中的$P_6$转化成H,并随后与能够将羟基转化成羰基(如能够将烯

丙基型醇氧化成烯酮)的氧化剂反应。在非限制性实例中,通过氧化形成的式(IVB)化合物中的烯酮可随后使用亲核过氧化物试剂(如叔丁基过氧化氢)转化成C.12-C.13环氧化物,其随后可使用本领域已知的方法,例如与二齿膦配体和Pd(0)源反应,可转化成式(IVB)化合物,其中$A_1$和$R_4$结合形成氧代基(参见例如Muzart,J.,Eur.J.Org.Chem.,4717-4741,2011)。因此可制备式(IVC)化合物,其中$A_1$为OP"。其它转化可包括α-氧化以制备式(IVC)化合物,其中$A_2$为OP"。

[0970] 如本文所述,本领域技术人员能够确定涉及上述各反应的反应顺序,以将所述式(IVB)化合物转化成软海绵素大环内酯,分离或不分离式(IVC)化合物。

[0971] C.15-C.16成键大环化反应

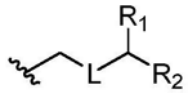
[0972] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如催化闭环烯烃复分解反应(RCM)),提供在软海绵素大环内酯中的C.15-C.16键。可用于制备所述软海绵素大环内酯的包括RCM的总合成顺序显示于附图5。如附图5所示,所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(VA)化合物或其盐或互变异构体:

[0973] 


(VA)

[0974] 其中

[0975] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:

[0976] 

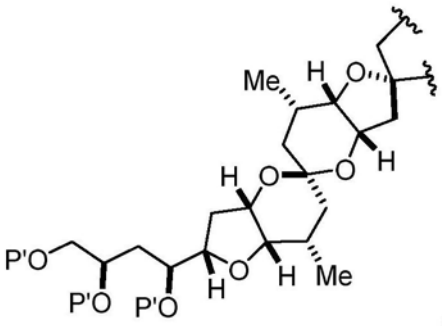

(1),

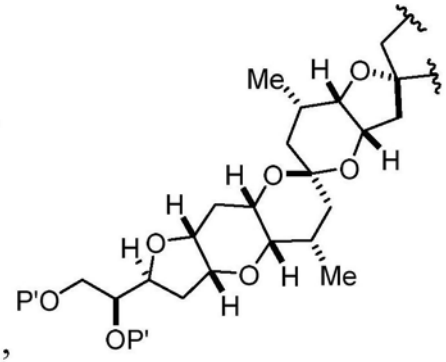
[0977] 其中

[0978] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-;

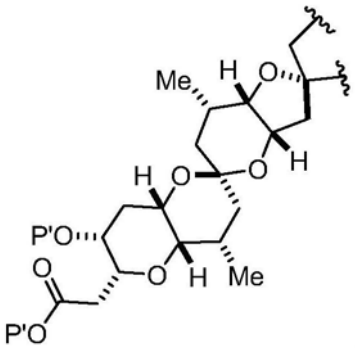
[0979] $R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

[0980] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[0981] 

，

，h



，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[0982] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0983] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0984] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0985] k为0或1；

[0986] n为0、1或2；

[0987] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；(a2)

[0988] $R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[0989] 或

[0990] (a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[0991] (b1)$A_1$和$R_7$结合形成氧代基，$R_6$为H或羟基保护基，且$R_8$为H；

[0992] 或

[0993] (b2)$A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[0994] (i)$R_6$为H或羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

[0995] 或

[0996] (ii)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H或OP”；

[0997] (c1)$R_9$为H，且$P_4$为H或羟基保护基；

[0998] 或

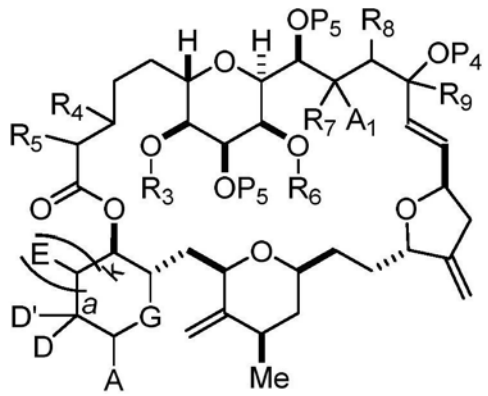
[0999] (c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键；

[1000] $R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基；且

[1001] 各$P_5$独立为H或羟基保护基。

[1002] 在式(VA)化合物的某些实施方案中，$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H。在式(VA)化合物的特定实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。在式(VA)化合物的一些实施方案中，各$P_5$独立为羟基保护基。在式(VA)化合物的进一步的实施方案中，$R_9$为H，且$P_4$为羟基保护基。在其它实施方案中，$A_1$为H。

[1003] 合成软海绵素大环内酯中的大环中间体可为式(VB)化合物，其可通过使式(VA)化合物与烯烃复分解反应催化剂反应制备。式(VB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

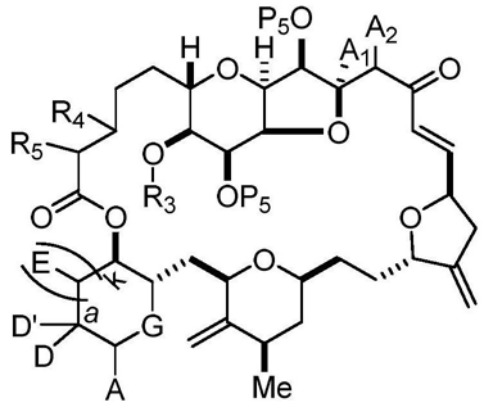
[1004] 

(VB)

[1005] 其中所有变量如式(VA)化合物中定义。

[1006] 可用于将式(VA)化合物转化为式(VB)化合物的催化剂可以是本领域已知的那些。烯烃复分解催化剂包括Ru-碳烯络合物(例如，Grubbs催化剂和Hoveyda-Grubbs催化剂)。可用于该反应的烯烃复分解可用催化剂为本领域已知(如二代Hoveyda-Grubbs型催化剂，如其中Ru-苄叉基部分被改性以包含吸电子基团和/或供电子基团的那些)。

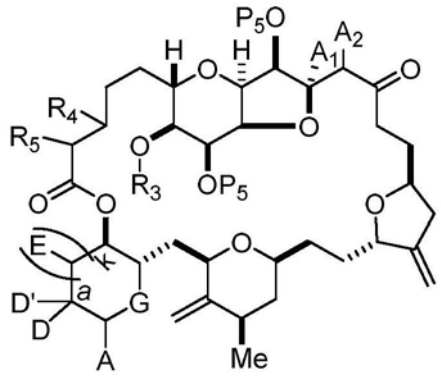
[1007] 式(VB)化合物可与羟基保护基去除剂反应，并且任选地，与能够将醇转化成羰基(如能够将烯丙型醇转化成烯酮)的氧化剂反应(如当式(VB)化合物中$R_9$为H时)，以得到式(VBa)化合物或其盐：

[1008] 

(VBa)

[1009] 其中$A_2$为H或OP”，且剩余的变量如对式(VA)化合物的定义

[1010] 所述式(VBa)化合物可与1,4-还原剂反应，以形成式(VC)化合物或其盐：

[1011] 

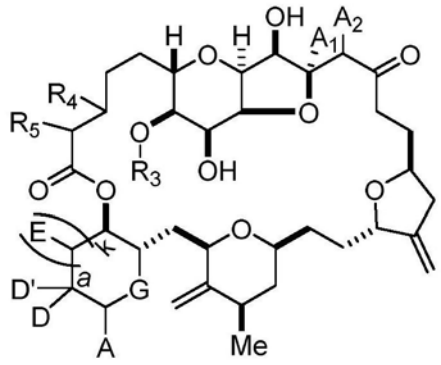
(VC)

[1012] 其中所有变量如对式(VBa)化合物的定义。

[1013] 所述1,4-还原剂包括氢化铜(I),其可以是分离的(例如,斯瑞克试剂(Stryker's reagent))或原位制备的(例如,由铜(I)或铜(II)盐和氢化物源)。催化量的铜盐(铜(I)或铜(II)盐)与化学计量量或过化学计量量的氢化物源(例如,硼氢化物盐、硼烷、PMHS或含氢硅烷(hydrosilane)(例如,$Ph_2SiH_2$))组合。可用于将式(VB)化合物转化为式(VC)化合物的反应序列的非限制性实例见述于例如:Baker等,Org.Lett.,10:289-292,2008,其公开内容通过引用结合到本文中。其它金属可用于催化1,4-还原如Ru、Pd和Ir化合物。

[1014] 或者,如果在式(VB)化合物中$R_9$和$P_4$结合形成双键,则式(VB)化合物与羟基保护基去除剂反应可直接得到式(VC)化合物。

[1015] 如果式(VC)化合物包含羟基保护基如$P_5$,则这些羟基保护基可用羟基保护基去除剂去除,得到式(IVC)化合物或其盐:

[1016] 

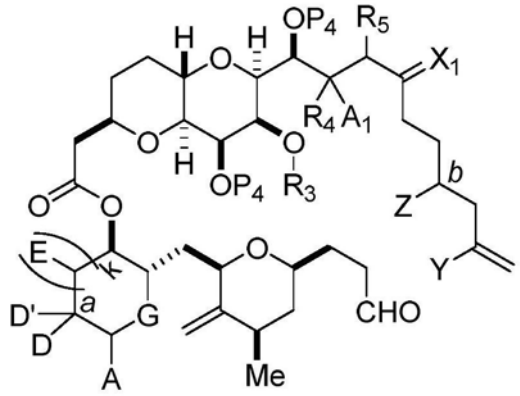
(IVC)

[1017] 其中所有变量如所述式(VBa)化合物中定义。

[1018] 所述软海绵素大环内酯可如本文所述由式(IVC)化合物制备。

[1019] C.19-C.20成键大环化反应

[1020] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如野崎-桧山-岸反应(Nozaki-Hiyama-Kishi reaction(NHK)),提供在软海绵素大环内酯中的C.19-C.20键。可用于制备所述软海绵素大环内酯的包括NHK的总合成顺序显示于附图6。如附图6所示,所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(VIA)化合物或其盐或互变异构体:

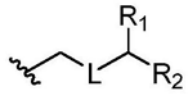
[1021] 

(VIA),

[1022] 其中

[1023] b标记(R)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；或b标记(S)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

[1024] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1025] 

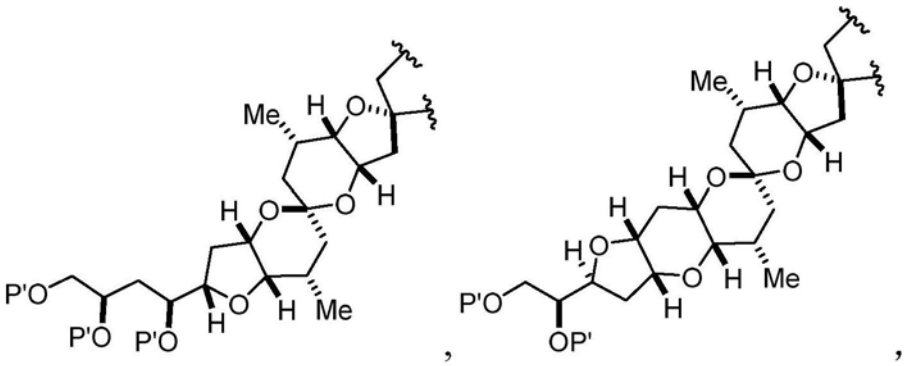
(1),

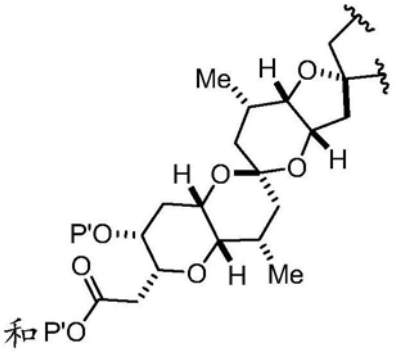
[1026] 其中

[1027] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[1028] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1029] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1030] 




其中各P'独立为H或羟基保护基；

[1031] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1032] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1033] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1034] k为0或1；

[1035] n为0、1或2；

[1036] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[1037] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[1038] 或

[1039] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[1040] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[1041] 或

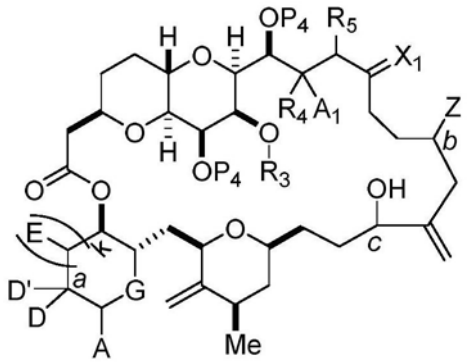
[1042] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[1043] 且

[1044] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

[1045] 在所述式(VIA)化合物的特定实施方案中，$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H。在所述式(VIA)化合物的一些实施方案中，两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

[1046] 合成所述软海绵素大环内酯中的中间体可为式(VIB)化合物，其可使所述式(VIA)化合物经受野崎-桧山-岸反应条件(如与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应)制得。所述式(VIB)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[1047] 

(VIB)

[1048] 其中

[1049] b标记(R)-立构中心,c标记(S)-立构中心,且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘;

[1050] 或

[1051] b标记(S)-立构中心,c标记(R)-立构中心,且Z为$OR_6$,

[1052] 其中$R_6$为羟基保护基;

[1053] 并且剩余的变量如对所述式(VIA)化合物的定义。

[1054] 可用于由式(VIA)化合物制备式(VIB)化合物的野崎-桧山-岸反应条件可以是本领域已知的那些。式(VIA)化合物的野崎-桧山-岸反应可包括使式(VIA)化合物与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应。辅助配体可以与金属盐组合使用。在非限制性实例中,取代的1,10-菲咯啉可以与Ni(II)盐组合使用。手性辅助配体可用于赋予反应立体选择性。在非限制性实例中,添加有乙烯基亲核体的手性N-(二氢噁唑基-苯基)-磺酰胺可以与Cr(II)盐一起使用,以控制在野崎-桧山-岸反应期间羰基碳的立体化学。

[1055] 可使用式(VIB)化合物的亲核闭环步骤将式(VIB)化合物转化成所述软海绵素大环内酯。

[1056] 特别是,在从野崎-桧山-岸反应混合物分离后(如通过用碱处理)或通过使含有野崎-桧山-岸反应产物的混合物与硅胶接触,所述式(VIB)化合物(其中Z为磺酸酯基、氯、溴或碘;b标记(R)-立构中心;且c标记(S)-立构中心)可直接转化成所述软海绵素大环内酯。另外,所述式(VIB)化合物可与羟基保护基去除剂反应(在亲核闭环步骤之前或之后),如果例如各$P_4$为羟基保护基时,任选地随后与与布朗斯特酸反应以形成化合物,其中两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

[1057] 或者,如果在式(VIB)化合物中,b标记(S)-立构中心,c标记(R)-立构中心,且Z为$OR_6$,在$R_6$为羟基保护基时,则式(VIB)化合物的亲核闭环步骤可在连接于标记为c的碳原子的羟基转化成离去基团之后(如通过与磺酰基亲核基团例如磺酰氯或磺酸酐反应得到磺酸酯)实施。在这些实施方案中,亲核闭环的步骤可通过如下实施:例如,首先将所述羟基转化成离去基团之后,使式(VIB)化合物与羟基保护基去除剂反应,以将$R_6$转化成H,随后使产物与碱反应。

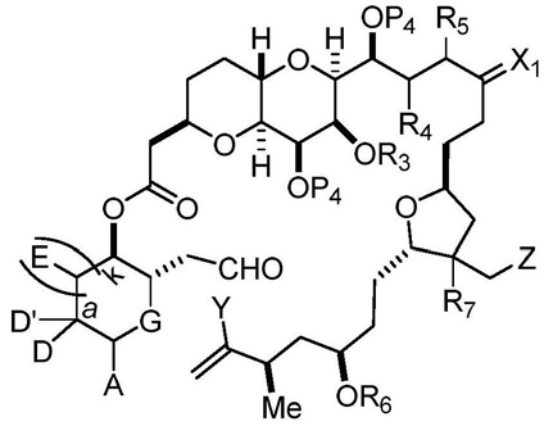
[1058] 某些式(VIB)化合物的制备可进一步包括将式(VIB)化合物,其中$A_1$为H,且$R_4$和$R_5$结合形成双键,转化成式(VIB)化合物,其中$R_4$和$A_1$结合形成氧代基。在非限制性实例中,式(VIB)化合物中的烯酮,其中$R_4$和$R_5$结合形成双键可使用亲核过氧化物试剂(如叔丁基过氧化氢)转化成C.12-C.13环氧化物,随后可使用本领域已知的方法,例如与二齿膦配体和Pd

(0)源反应，转化成式(VIB)化合物，其中$A_1$和$R_4$结合形成氧代基(参见例如Muzart，J.，Eur.J.Org.Chem.，4717-4741，2011)。因此可制备式(VIB)化合物，其中$A_1$为OP”。其它转化可包括α-氧化以制备式(VIB)化合物，其中$R_5$为OP”。

[1059] 本领域技术人员会认识到，如果未保护的羟基想要在亲核闭环步骤不参与反应，则任何未保护羟基可用羟基保护基保护。

[1060] C.26-C.27成键大环化反应

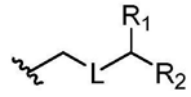
[1061] 本发明的大环化反应可为碳-碳键形成反应(如野崎-桧山-岸反应(Nozaki-Hiyama-Kishi reaction(NHK))，提供在软海绵素大环内酯中的C.26-C.27键。可用于制备所述软海绵素大环内酯的包括NHK的总合成顺序显示于附图7。如附图7所示，所述软海绵素大环内酯合成中的非大环中间体可为式(VIIA)化合物：

[1062] 


(VIIA)

[1063] 其中

[1064] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D’中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1065] 

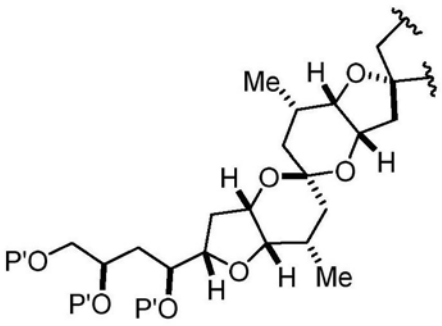

(1)，

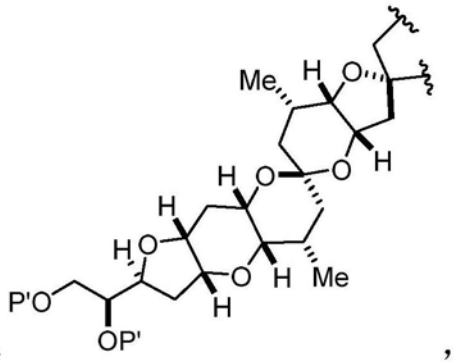
[1066] 其中

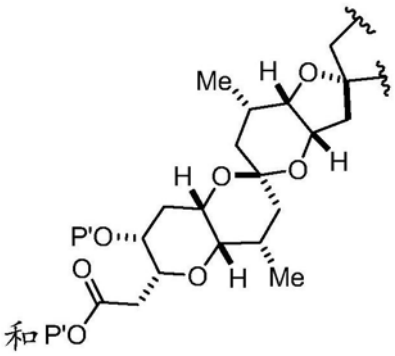
[1067] L为-(CH($OP_2$))-、-(C(OH)($OP_2$))-或-C(O)-；

[1068] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1069] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1070] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[1071] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1072] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1073] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1074] k为0或1；

[1075] n为0、1或2；

[1076] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；且

[1077] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-，其中$R_8$为H或羟基保护基；

[1078] 或

[1079] (a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

[1080] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-；

[1081] 或

[1082] 两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

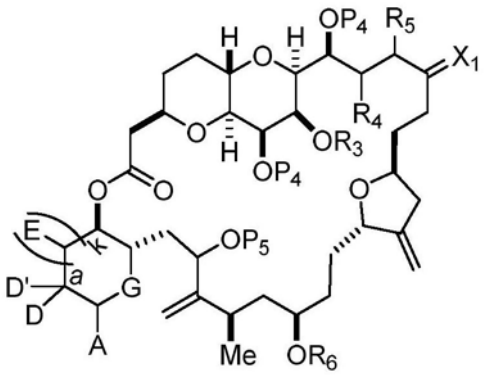
[1083] (b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

[1084] 或

[1085] (b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为H或羟基保护基。

[1086] 在所述式(VIIA)化合物的特定实施方案中，Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为羟基保护基。在所述式(VIIA)化合物的一些实施方案中，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR8))-。在所述式(VIIA)化合物的某些实施方案中，$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键。

[1087] 合成所述软海绵素大环内酯中的中间体可为式(VIIB)化合物，其可使所述式(VIIA)化合物经受野崎-桧山-岸反应条件(如与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应)制得。所述式(VIIB)化合物具有以下结构或其盐：

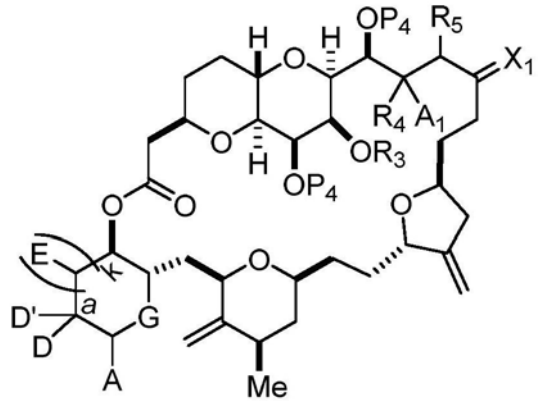
[1088] 

(VIIB)

[1089] 其中各$P_5$和$R_6$独立为H或羟基保护基，且剩余的变量如对所述式(VIIA)化合物的定义。

[1090] 可用于由式(VIIA)化合物制备式(VIIB)化合物的野崎-桧山-岸反应条件可以是本领域已知的那些。式(VIIA)化合物的野崎-桧山-岸反应可包括使式(VIIA)化合物与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应。辅助配体可以与金属盐组合使用。在非限制性实例中，取代的1,10-菲咯啉可以与Ni(II)盐组合使用。手性辅助配体可用于赋予反应立体选择性。在非限制性实例中，添加有乙烯基亲核体的手性N-(二氢噁唑基-苯基)-磺酰胺可与Cr(II)盐一起使用，以控制在野崎-桧山-岸反应期间羰基碳的立体化学。

[1091] 所述式(VIIB)化合物可通过所述式(VIIB)化合物的亲核闭环步骤转化成式(VIIC)化合物，其中所述式(VIIC)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[1092] 

(VIIC)

[1093] 其中各$P_4$为H或羟基保护基，且$X_1$为氧代基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

[1094] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[1095] 或

[1096] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[1097] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[1098] 或

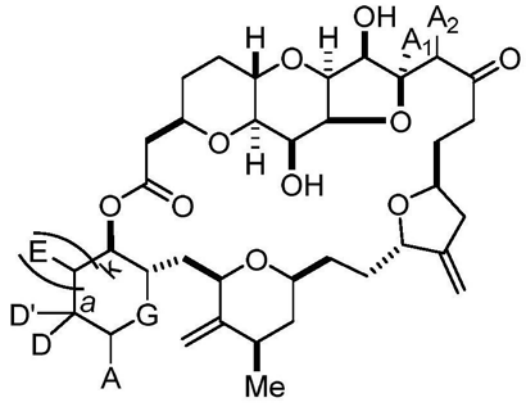
[1099] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[1100] 并且剩余的变量如对所述式(VIIA)化合物的定义。

[1101] 所述式(VIIB)化合物的亲核闭环步骤可在所述NHK反应产生的羟基转化成离去基团之后(如通过与磺酰基亲核基团，例如磺酰氯或磺酸酐反应得到磺酸酯)实施。在这些实施方案中，亲核闭环步骤可在所述羟基转化成离去基团之后，使其中$R_6$为H的式(VIB)化合物与强碱(如醇盐)反应。

[1102] 如果在所述式(VIIB)化合物中，Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为羟基保护基，则所述式(VIIC)化合物的制备可包括在亲核闭环步骤之前的Vasella片段化。

[1103] 所述式(VIIC)化合物可与羟基保护基去除剂反应，以得到式(VIID)化合物或其盐：

[1104] 


(VIID)

[1105] 其中各$A_1$和$A_2$独立为H或OP”，且剩余的变量如对所述式(VIIC)化合物的定义。

[1106] 所述式(VIID)化合物可通过与布朗斯特酸(如吡啶鎓盐，例如对甲苯磺酸吡啶鎓)反应转化成所述软海绵素大环内酯。

[1107] 在一些实施方案中，由所述式(VIIA)化合物制备所述软海绵素大环内酯可进一步包括氧化反应(如使所述式(VIIA)、(VIIB)或(VIIC)化合物，其中$X_1$为-(CH($OR_8$))-且$R_8$为H，与能够将醇氧化为羰基的氧化剂接触)。

[1108] 由所述式(VIIB)化合物制备所述式(VIID)化合物可进一步包括将所述式(VIIB)化合物，其中$R_4$和$R_5$结合形成双键，转化成所述式(VIIC)化合物，其中$R_4$和$A_1$结合形成氧代基。在非限制性实例中，式(VIIB)化合物中的烯酮，其中$R_4$和$R_5$结合形成双键可使用亲核过氧化物试剂(如叔丁基过氧化氢)转化成C.12-C.13环氧化物，随后可使用本领域已知的方法，例如与二齿膦配体和Pd(0)源反应，转化成式(VIIC)化合物，其中$A_1$和$R_4$结合形成氧代基(参见例如Muzart,J.,Eur.J.Org.Chem.,4717-4741,2011)。因此可制备式(VIID)化合物，其中$A_1$为OP”。其它转化可包括α-氧化以制备式(VIID)化合物，其中$A_2$为OP”。

[1109] 本领域技术人员会认识到，如果未保护的羟基想要在亲核闭环步骤不参与反应，则任何未保护羟基可用羟基保护基保护。

[1110] 非大环中间体的合成

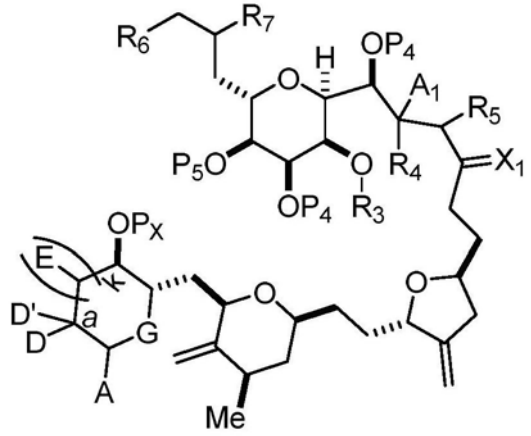
[1111] 式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IVA)、(VA)、(VIA)以及(VIIA)化合物可使用如下公开的方法和中间体制备：美国专利号5,338,865和5,436,238；国际专利申请号PCT/US2014/063960；以及Towle等人，Annual Meeting of the American Association for Cancer

Research(美国癌症研究协会年会),6-10月,2002,5721;Wang等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,10:1029-1032,2000;Aicher等人,J.Am.Chem.Soc.,114:3162-3164,1992;Ueda等人,J.Am.Chem.Soc.,136:5171-5176;以及Yamamoto等人,J.Am.Chem.Soc.,134:893-896,2012;各自通过引用结合到本文中来。

[1112] 化合物(IA)

[1113] 式(IA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲,式(IA)化合物可由化合物(IC)(其中$P_X$为H)以及化合物(ID)制备,如使用酯化反应条件(如Shiina酯化反应条件(如使用MNBA)或Yamaguchi酯化反应条件,如描述于Aicher等人,J.Am.Chem.Soc.,114:3162-3164,1992的反应条件)。

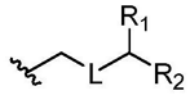
[1114] 式(IC)化合物具有以下结构

[1115] 

(IC),

[1116] 其中

[1117] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$,条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$,其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:

[1118] 

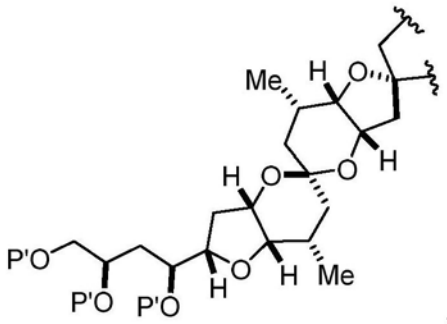
(1),

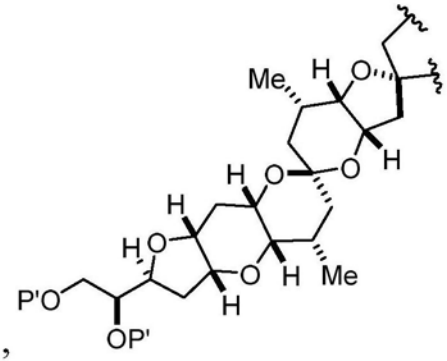
[1119] 其中

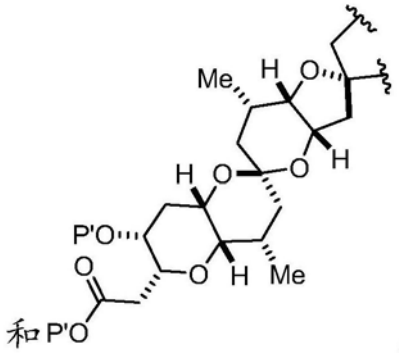
[1120] L为-(CH($OP_2$))-或-C(O)-;

[1121] $R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

[1122] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[1123] 

，

，

，其中各P’独立为羟基保护基；

[1124] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1125] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1126] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1127] $P_X$为H或羟基保护基；

[1128] k为0或1；

[1129] n为0、1或2；

[1130] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[1131] 或

[1132] $A_1$为H或OP”，且：

[1133] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[1134] 或

[1135] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[1136] $R_6$为OP”且$R_7$为H，或$R_6$和$R_7$结合形成双键；

[1137] 各$P_4$独立为羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[1138] $P_5$为羟基保护基；且

[1139] 其中各P”独立为H或羟基保护基。

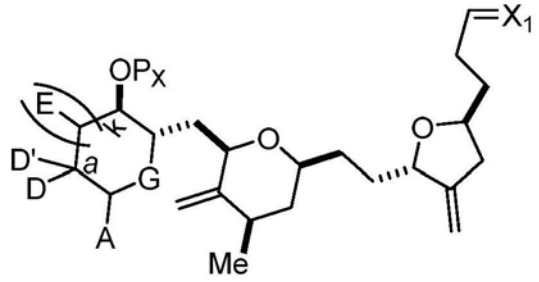
[1140] 式(IC)化合物，其中$X_1$为氧代基，可通过使能够将羟基氧化为羰基的氧化剂(如戴斯-马丁高碘烷)与式(IC)化合物(其中$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H)反应制备。

[1141] 式(ID)化合物具有以下结构：$(RO)_2P(O)CH_2COOH$，其中各R独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基。

[1142] 如果式(IC)化合物中$R_6$和$R_7$结合形成双键，则由式(IC)化合物和式(ID)化合物制备式(IA)化合物可包括酯化反应之后的硼氢化/氧化反应，以在式(IA)化合物中得到醛基。或者，如果式(IC)化合物中$R_6$为OP且$R_7$为H，则由式(IC)化合物和式(ID)化合物制备式(IA)化合物可包括使酯化反应产物与羟基保护基去除剂反应并随后使产物与能够将羟基转化成羰基的氧化剂反应，以在式(IA)化合物中得到醛基。

[1143] 式(IC)化合物可由式(IE)化合物和式(IF)化合物制备，例如使用本文所述的野崎-桧山-岸反应条件。用于随后的酯化反应的羟基可使用羟基保护基去除剂去保护。具体地讲，式(IC)化合物(其中$P_X$为H)的制备可进一步包括用羟基保护基去除剂处理式(IC)化合物，其中$P_X$为羟基保护基。

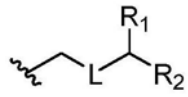
[1144] 式(IE)化合物具有以下结构：

[1145] 


(IE),

[1146] 其中

[1147] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1148] 

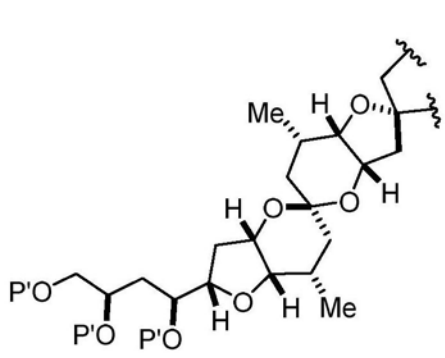

(1),

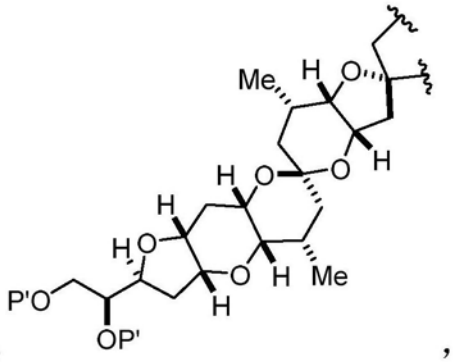
[1149] 其中

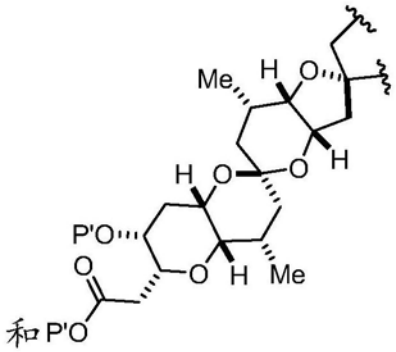
[1150] L为$-(CH(OP_2))-$或$-C(O)-$；

[1151] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1152] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1153] 

，


，


；

[1154] 各P’独立为羟基保护基；

[1155] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1156] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1157] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

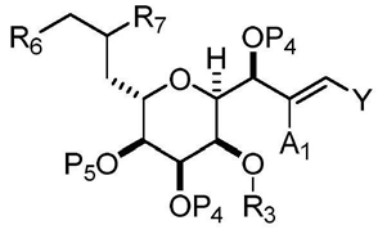
[1158] $P_X$为羟基保护基；

[1159] k为0或1；

[1160] n为0、1或2；且

[1161] $X_1$为氧代基。

[1162] 式(IF)化合物具有以下结构：

[1163] 

(IF)，

[1164] 其中

[1165] 各$R_3$、$P_4$和$P_5$独立为羟基保护基；

[1166] $A_1$为H或OP”，其中P”为羟基保护基；

[1167] $R_6$为$OP_5$，且$R_7$为H，或$R_6$和$R_7$结合形成双键；

[1168] 并且

[1169] Y为氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基或三烷基甲硅烷。

[1170] 式(IE)化合物，其中$X_1$为氧代基，可与式(IF)化合物在如本文所述的野崎-桧山-岸反应条件下反应。

[1171] 可例如由式(VIIID)化合物得到式(IE)化合物。

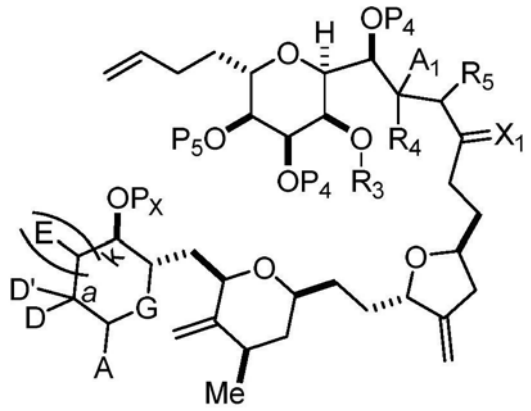
[1172] 可使用本领域已知的方法如WO 2015/066729中描述的那些方法制备式(IF)化合物。

[1173] 化合物(IA)的制备可进一步包括使用本文所述的方法对受保护的羟基脱保护或保护未保护的羟基的反应。

[1174] 化合物(IIA)

[1175] 式(IIA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲，所述式(IIIA)化合物可由丙烯酸式(IIB)化合物制备，如使用酯化反应条件(如Shiina酯化反应条件(如使用MNBA)或Yamaguchi酯化反应条件，如描述于Aicher等人，J.Am.Chem.Soc.，114：3162-3164，1992的反应条件)。

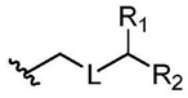
[1176] 式(IIB)化合物具有以下结构：

[1177] 


(IIB),

[1178] 其中

[1179] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1180] 

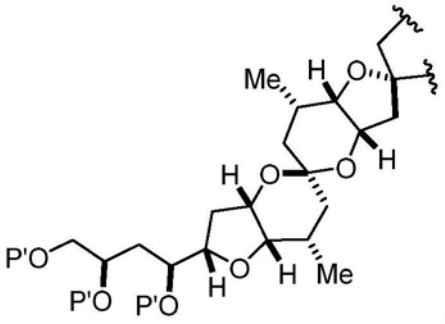

(1),

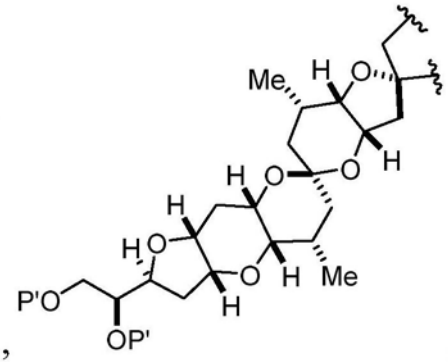
[1181] 其中

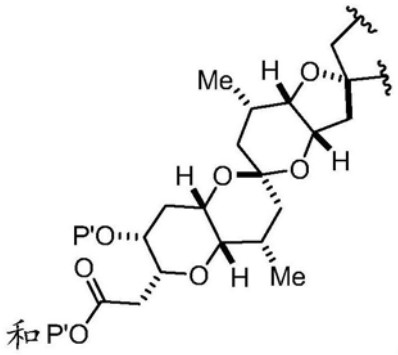
[1182] L为-(CH(OP2))-或-C(O)-；

[1183] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1184] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1185] 

，

，

，其中各P’独立为羟基保护基；

[1186] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1187] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1188] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1189] $P_X$为H或羟基保护基；

[1190] k为0或1；

[1191] n为0、1或2；

[1192] $A_1$和$R_4$结合形成氧代基，$R_3$为H或羟基保护基，且$R_5$为H；

[1193] 或

[1194] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基，且：

[1195] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[1196] 或

[1197] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H或OP”；

[1198] 各$P_4$独立为羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；且

[1199] $P_5$为羟基保护基。

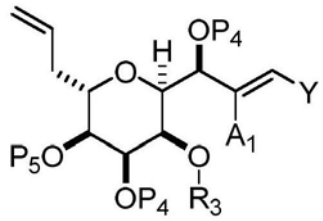
[1200] 式(IIB)化合物(其中$X_1$为氧代基)可通过能够将羟基氧化为羰基的氧化剂(如戴斯-马丁高碘烷或二甲基锍化合物)与式(IIB)化合物(其中$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH(OP$_Y$))-，其中$P_Y$为H)反应制备。

[1201] 式(IIB)化合物(其中$P_X$为H)可通过羟基保护基去除剂与式(IIB)化合物(其中$P_X$为羟基保护基)反应制备。

[1202] 在非限制性的实例中，式(IIB)化合物可由式(IE)化合物和式(IIC)化合物制备(如通过式(IICa)化合物)。

[1203] 式(IIB)化合物的制备可进一步包括硼氢化/氧化反应，以及随后的烯烃化反应(如Wittig反应(如采用$Ph_3PCH_2$)以得到末端烯烃)。例如，式(IIC)化合物可经受硼氢化/氧化反应以制备醛，醛在用$Ph_3PCH_2$处理后得到式(IICa)化合物。

[1204] 式(IIC)化合物具有以下结构：

[1205] 

(IIC),

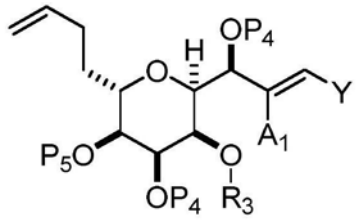
[1206] 其中

[1207] $A_1$为H或OP”，其中P”为H或羟基保护基；

[1208] 各$R_3$、$P_4$和$P_5$独立为羟基保护基；且

[1209] Y为氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基。

[1210] 式(IICa)化合物具有以下结构：

[1211] 

(IICa),

[1212] 其中所有变量如对式(IIC)的定义。

[1213] 式(IE)化合物，其中$X_1$为氧代基，可与式(IIC)化合物在本文所述的野崎-桧山-岸反应条件下反应。

[1214] 式(IIC)化合物可使用本领域已知的方法制备，如WO 2015/066729中描述的那些方法。

[1215] 化合物(IIA)的制备还可包括使用本文所述的方法对受保护的羟基脱保护或保护未保护的羟基的反应。

[1216] 化合物(IIIA)

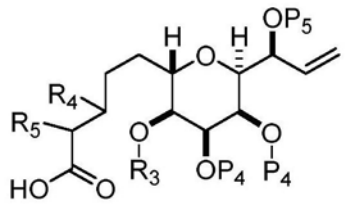
[1217] 式(IIIA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲，所述式(IIIA)化合物可由丁-3-烯酸式(IC)化合物制备，其中$R_6$和$R_7$结合形成双键，如使用酯化反应条件(如Shiina酯化反应条件(如使用MNBA)或Yamaguchi酯化反应条件，如描述于Aicher等人，J.Am.Chem.Soc.，114:3162-3164，1992的反应条件)。化合物(IIIA)的制备还可包括使用本文所述的方法对受保护的羟基脱保护或保护未保护的羟基。

[1218] 化合物(IVA)

[1219] 式(IVA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲，所述式(IVA)化合物可由式(IVD)化合物和式(IVE)化合物制备，如使用酯化反应条件(如Shiina酯

化反应条件(如使用MNBA)或Yamaguchi酯化反应条件,如描述于Aicher等人,J.Am.Chem.Soc.,114:3162-3164,1992的反应条件)。

[1220] 式(IVD)化合物具有以下结构:

[1221] 

(IVD),

[1222] 其中

[1223] (i)$R_3$为羟基保护基,$R_4$为烷基醚,且$R_5$为H;

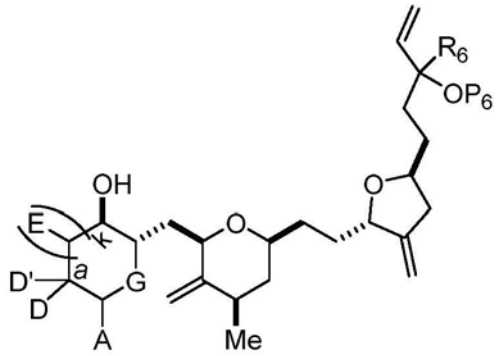
[1224] (ii)$R_3$为羟基保护基,且$R_4$和$R_5$结合形成双键;

[1225] 或

[1226] (iii)$R_3$和$R_4$结合形成键,且$R_5$为H;

[1227] 各$P_4$和$P_5$独立为羟基保护基。

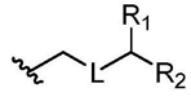
[1228] 式(IVE)化合物具有以下结构:

[1229] 

(IVE),

[1230] 其中

[1231] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$;A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架,所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基,所述式(1)的基团具有如下结构:

[1232] 

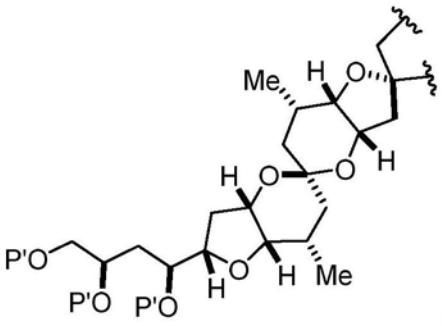
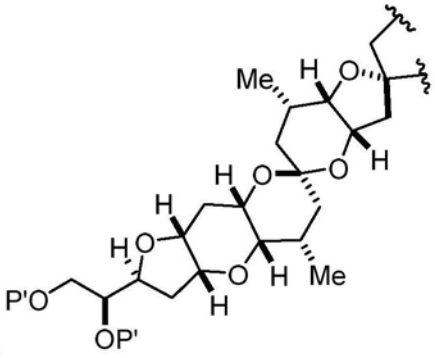
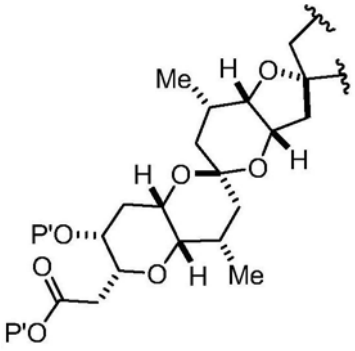
(1),

[1233] 其中

[1234] L为-(CH(OP$_2$))-或-C(O)-;

[1235] $R_1$和$P_1$结合形成键;或$R_1$为H,且$P_1$为烷基;

[1236] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[1237]  ,  ,  ,

其中各P’独立为羟基保护基；

[1238] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

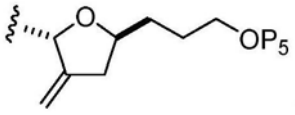
[1239] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1240] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1241] k为0或1；

[1242] n为0、1或2；且

[1243] $R_6$为H，且$P_6$为H或羟基保护基；或$R_6$和$P_6$结合形成双键。

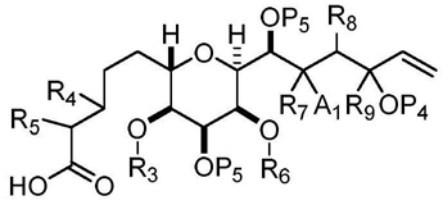
[1244] 化合物(IVE)可使用本领域已知的方法制备或使用本文描述的丙二烯-普林斯(allene-Prins)方法制备。具体地讲，在丙二烯-普林斯反应和烯丙基还原反应之后，反应物(substrate)，其中$R_3$为  可经受包括与能够将醇氧化为羰基的氧化剂反应以及乙烯基加成到羰基上的反应顺序。

[1245] 化合物(IVA)的制备还可包括使用本文所述的方法对受保护的羟基脱保护或保护未保护的羟基。

[1246] 化合物(VA)

[1247] 式(VA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲，所述式(VA)化合物可由式(VE)化合物和式(VD)化合物制备，其中$P_X$为H，如使用酯化反应条件(如Shiina酯化反应条件(如使用MNBA)或Yamaguchi酯化反应条件，如描述于Aicher等人，J.Am.Chem.Soc.,114:3162-3164,1992的反应条件)。

[1248] 式(VE)化合物具有以下结构：

[1249] 

(VE),

[1250] 其中

[1251] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$为烷基醚，且$R_5$为H；

[1252] (a2)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[1253] 或

[1254] (a3)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[1255] (b1)$R_6$为羟基保护基，且$R_7$和$R_8$结合形成双键；

[1256] 或

[1257] (b2)$R_6$和$R_7$结合形成键，且$R_8$为H；

[1258] (c1)$R_9$为H，且$P_4$为羟基保护基；

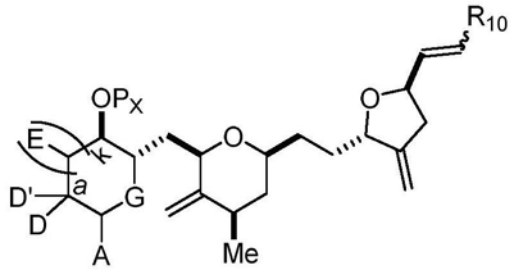
[1259] 或

[1260] (c2)$R_9$和$P_4$结合形成双键；

[1261] 各$P_5$独立为羟基保护基；且

[1262] $A_1$为H或OP”，其中P”为羟基保护基。

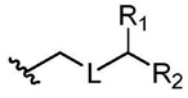
[1263] 式(VD)化合物具有以下结构：

[1264] 

(VD),

[1265] 其中

[1266] 各D和D’独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1267] 

(1),

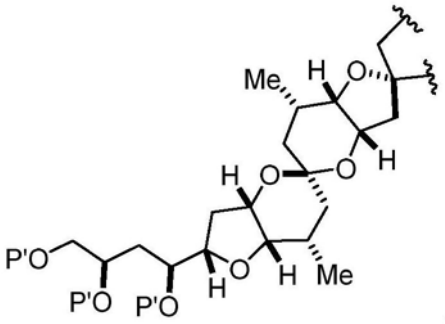
[1268] 其中

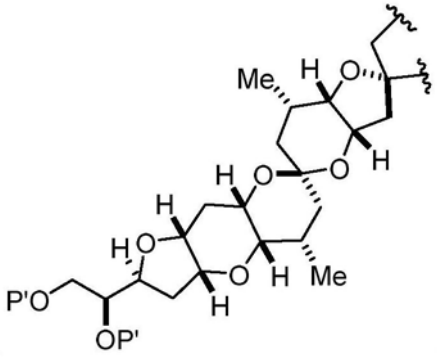
[1269] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

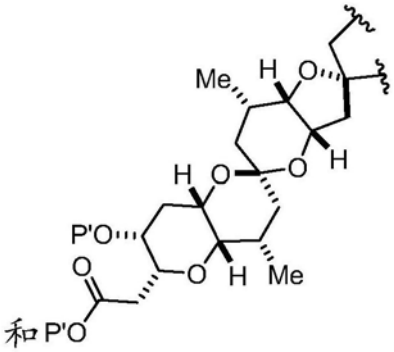
[1270] $R_1$和$P_1$结合形成键；或$R_1$为H，且$P_1$为羟基保护基或烷基；

[1271] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与

各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1272] 

，

，

，其中各P’独立为羟基保护基；

[1273] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1274] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1275] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1276] $P_X$为H或羟基保护基；

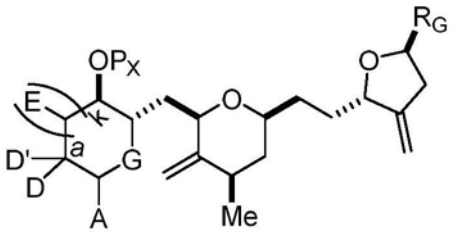
[1277] k为0或1；

[1278] n为0、1或2；且

[1279] $R_{10}$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$-C(R_{11})_2-$或$NP_6$，且其中各$R_{11}$独立为H或$-COOR_{12}$，$P_6$为N-保护基，且$R_{12}$为烷基。

[1280] 式(VD)化合物(其中$P_X$为H)可通过使羟基保护基去除剂与式(VD)化合物(其中$P_X$为羟基保护基)反应制备。

[1281] 式(VD)化合物可使用本领域已知的方法制备或使用本文所描述的丙二烯-普林斯方法制备。例如，式(VD)化合物，其中$R_{10}$为$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，可由式(VF)化合物制备：

[1282] 

(VF)，

[1283] 其中$R_G$为-CHO、-CH=CH-$COOR_H$，其中$R_H$为H或羟基保护基，且所有剩余的变量都如对式(VD)的定义。

[1284] 因此，在非限制性实例中，式(VF)化合物，其中$R_G$为-CHO，可经受霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化反应条件(如采用$(EtO)_2P(O)-CH_2-COOR_H$)以制备式(VF)化合物，其中$R_G$为-CH=CH-$COOR_H$。后一种化合物可用1,2-还原剂(如DIBAL)处理，随后用烯丙基卤(如烯丙基溴)淬灭，得到式(VD)化合物。

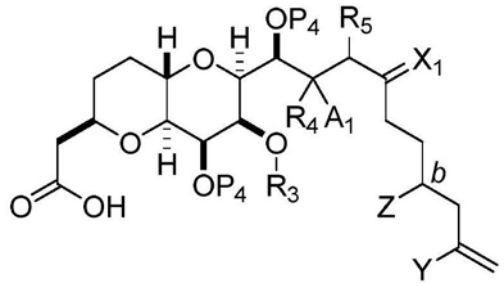
[1285] 式(VF)化合物可由式(VIIID)化合物制备。在非限制性实例中，式(VIIID)化合物，其中$R_3$为-$CH_2-OP_5$，且$P_5$为羟基保护基，可用羟基保护基去除剂处理(例如，如果$P_5$为Piv，则所述羟基保护基去除剂可为DIBAL)，随后采用能够将羟基氧化为羰基的氧化剂(如戴斯-马丁高碘烷)处理，得到式(VF)化合物，其中$R_G$为-CHO。

[1286] 化合物(VA)的制备可进一步包括使用本文所述的方法对受保护的羟基脱保护或保护未保护的羟基的反应。

[1287] 化合物(VIA)

[1288] 所述式(VIA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲，所述式(VIA)化合物可由式(VIC)化合物和式(VID)化合物制备，如使用酯化反应条件(如Shiina酯化反应条件(如使用MNBA)或Yamaguchi酯化反应条件，如描述于Aicher等人，J.Am.Chem.Soc.,114:3162-3164,1992的反应条件)。

[1289] 式(VIC)化合物具有以下结构或其互变异构体：

[1290] 

(VIC),

[1291] 其中

[1292] b标记(R)-立构中心，且Z为磺酸酯基、氯、溴或碘；或b标记(S)-立构中心，且Z为$OR_6$，其中$R_6$为羟基保护基；

[1293] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

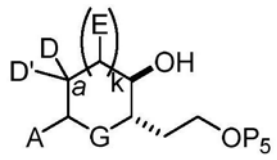
[1294] (i)$R_3$为H或羟基保护基，且$R_4$和$R_5$结合形成双键；

[1295] 或

[1296] (ii)$R_3$和$R_4$结合形成键，且$R_5$为H；

[1297] 各$P_4$独立为羟基保护基，且$X_1$为氧代基或$X_1$与其连接的碳原子一起为-(CH($OP_Y$))-，其中$P_Y$为H或羟基保护基；或两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮。

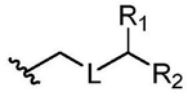
[1298] 式(VID)化合物具有以下结构：

[1299] 

(VID),

[1300] 其中

[1301] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1302] 

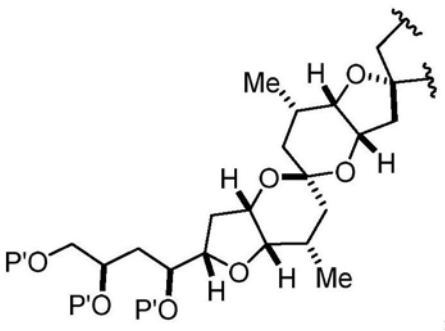
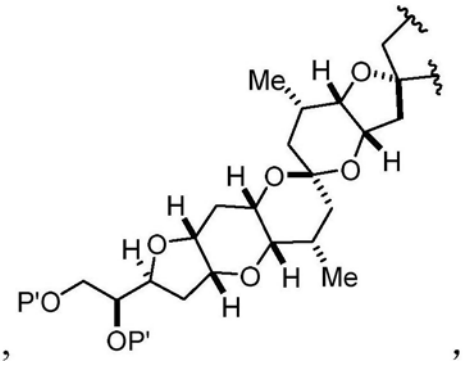
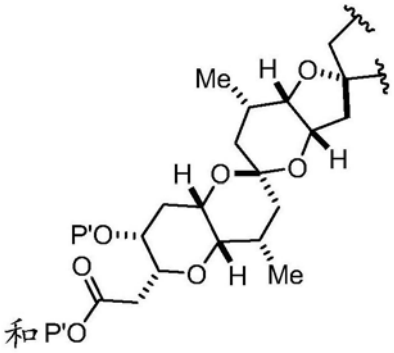
(1),

[1303] 其中

[1304] L为$-(CH(OP_2))-$、$-(C(OH)(OP_2))-$或$-C(O)-$；

[1305] $R_1$和$P_1$结合形成键；或$R_1$不存在或为H，且$P_1$不存在、为羟基保护基或烷基；

[1306] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1307] 


和

其中各P'独立为羟基保护基；

[1308] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1309] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1310] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、

$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1311] k为0或1；

[1312] n为0、1或2；且

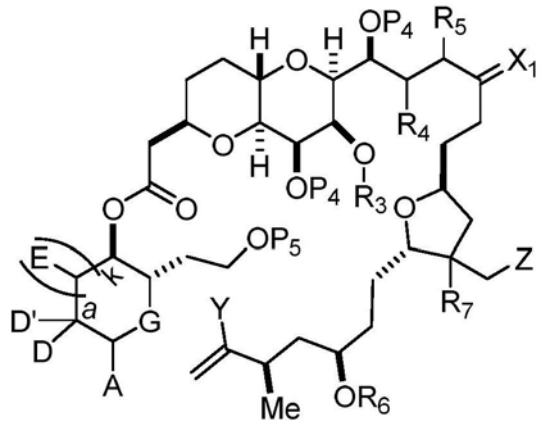
[1313] $P_5$为羟基保护基。

[1314] 式(VIC)化合物可使用WO 2015/066729中描述的方法制备。

[1315] 化合物(VIA)的制备可进一步包括使用本文所述的方法对受保护的羟基脱保护或保护未保护的羟基的反应。

[1316] 化合物(VIIA)

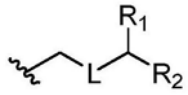
[1317] 所述式(VIIA)化合物可使用上述通过引用结合到本文中的方法制备。具体地讲，所述式(VIIA)化合物可由式(VIIE)化合物或其盐或互变异构体制备：

[1318] 

(VIIE)

[1319] 其中

[1320] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1321] 

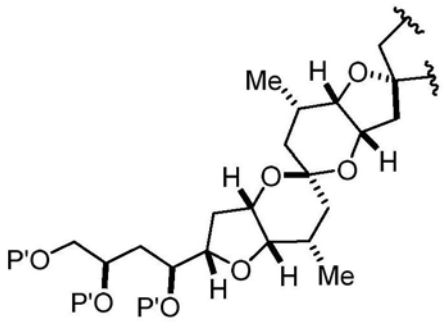
(1),

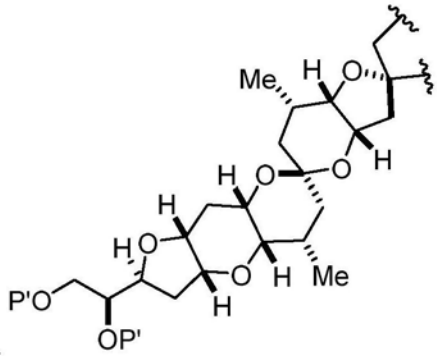
[1322] 其中

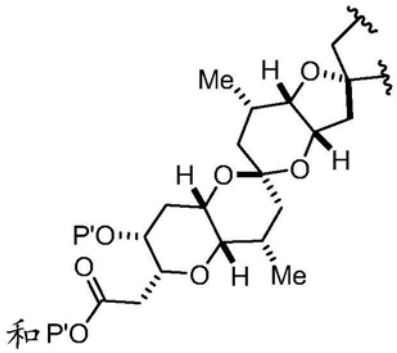
[1323] L为$-(CH(OP_2))-$、$-(C(OH)(OP_2))-$或$-C(O)-$；

[1324] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1325] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1326] 

，

，

，其中各P’独立为H或羟基保护基；

[1327] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1328] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1329] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[1330] k为0或1；

[1331] n为0、1或2；

[1332] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[1333] $P_5$为H或羟基保护基；且

[1334] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH($OR_8$))-，其中$R_8$为H或羟基保护基；

[1335] 或

[1336] (a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

[1337] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH($OR_8$))-；

[1338] 或

[1339] 两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

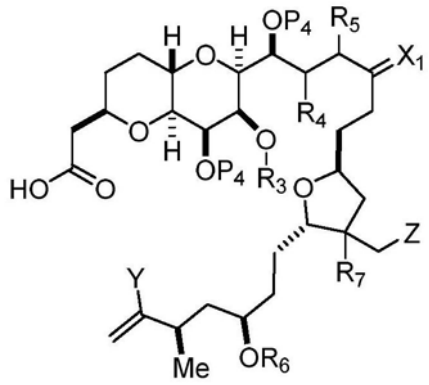
[1340] (b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

[1341] 或

[1342] (b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为H或羟基保护基。

[1343] 所述式(VIIA)化合物的制备可包括使式(VIIE)化合物(如式(VIIE)化合物，其中$P_5$为H或羟基保护基)氧化，如通过与能够将羟基氧化为羰基的氧化剂反应。包含所述氧化剂的混合物还可用作羟基保护基去除剂。

[1344] 式(VIIE)化合物可通过式(VIIF)化合物与式(VIIG)化合物的反应形成。式(VIIF)化合物具有以下结构或其盐或互变异构体：

[1345] 

(VIIF)

[1346] 其中

[1347] Y为碘、溴或三氟甲磺酸酯基；且

[1348] (a1)$R_3$为H或羟基保护基，$R_4$和$R_5$结合形成双键，各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR$_8$))-，其中$R_8$为H或羟基保护基；

[1349] 或

[1350] (a2)$R_3$和$R_4$结合形成键，$R_5$为H，且

[1351] 各$P_4$独立为H或羟基保护基，且$X_1$与其连接的碳一起形成羰基或-(CH(OR$_8$))-；

[1352] 或

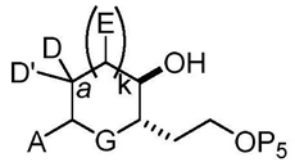
[1353] 两$P_4$基和$X_1$与各自连接的原子一起结合形成缩酮；

[1354] (b1)Z为氯、溴或碘，且$R_6$和$R_7$结合形成键；

[1355] 或

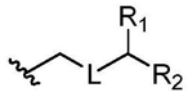
[1356] (b2)Z和$R_7$结合形成双键，且$R_6$为H或羟基保护基。

[1357] 式(VIIG)化合物具有以下结构或其盐：

[1358] 

(VIIG),

[1359] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或OP$_1$，条件是D和D'中仅有一个为OP$_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或C$_{1-6}$饱和或C$_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1360] 

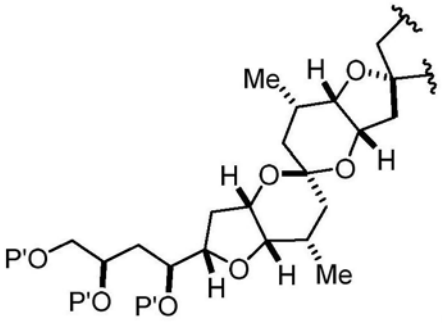
(1),

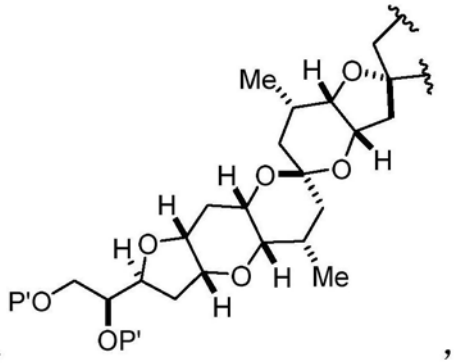
[1361] 其中

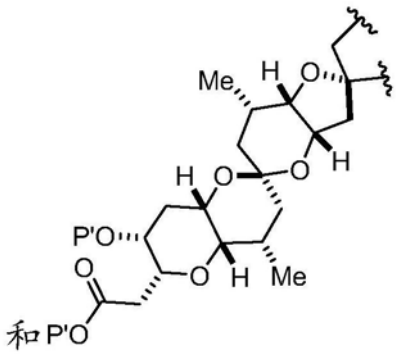
[1362] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[1363] $R_1$为H,或$R_1$和$P_1$结合形成键;

[1364] $R_2$为H或-$(CH_2)_nOP_3$,且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基,或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基;或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[1365] 

,


,


,

其中各P'独立为H或羟基保护基;

[1366] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[1367] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$,其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[1368] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$,其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[1369] k为0或1;

[1370] n为0、1或2;且

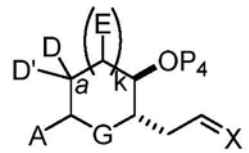
[1371] $P_5$为H或羟基保护基。

[1372] 制备软海绵素片段(如C.14-C.38片段)中的丙二烯-普林斯反应

[1373] 本发明的特征进一步在于制备软海绵素大环内酯的片段(例如C.20-C.35、C.20-C.38、C.16-C.35、C.16-C.38、C.14-C35和C.14-C.38片段)的方法,该片段可以是软海绵素大环内酯或其盐的合成中的中间体。该方法与目前的软海绵素的C.14-C.35、C.14-C.38、C.16-C.35、C.16-C.38、C.20-C.35和C.20-C.38片段的合成相比的优点包括不利用C.23离去基团的非金属介导的装配。此外,该方法消除了对手性配体的需要。该方法包括对式(VIIIA)化合物、式(VIIIB)化合物和$R_4OH$进行丙二烯-普林斯反应以提供软海绵素大环内酯的合成中的中间体,

[1374] 其中$R_4$为任选取代的酰基;

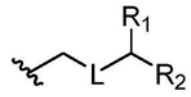
[1375] 其中所述式(VIIIA)化合物具有以下结构或其盐:

[1376] 

(VIIIA)

[1377] 其中

[1378] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1379] 

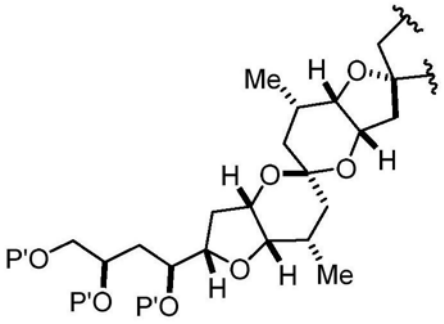
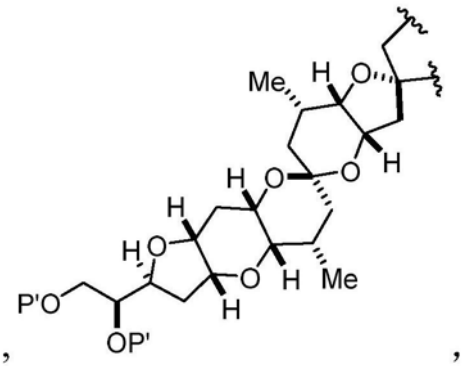
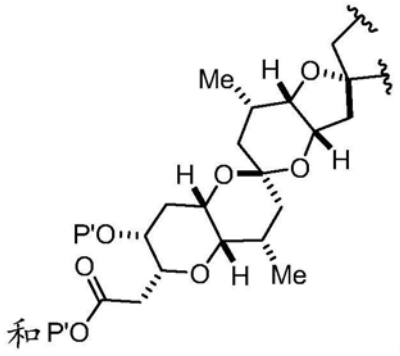
(1),

[1380] 其中

[1381] L为-(CH(OP2))-、-(C(OH)(OP2))-或-C(O)-；

[1382] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1383] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1384] 
，
，
，其中各P'独立为H或羟基保护基；

[1385] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1386] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[1387] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷

基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

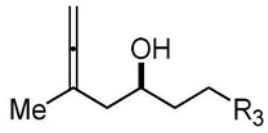
[1388] k为0或1；

[1389] n为0、1或2；

[1390] X为O或X与其连接的碳原子一起形成-(C(OPZ)2)-，其中各PZ独立为任选取代的烷基或任选取代的芳基，或两PZ结合形成任选取代的亚烷基或任选取代的亚芳基；且

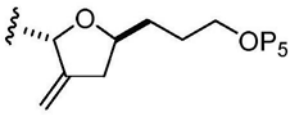
[1391] P4为H或羟基保护基；

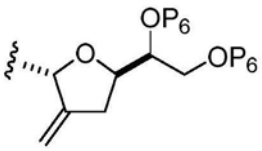
[1392] 其中所述式(VIIIB)化合物具有以下结构：

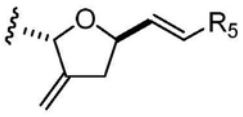
[1393] 


(VIIIB),

[1394] 其中

[1395] R3为-CH2-OP5、-CH=CH2、

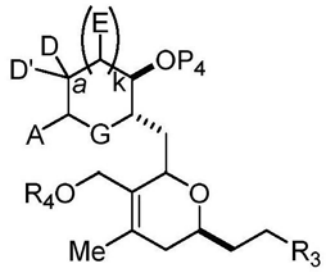
、

或

，

[1396] 其中P5为H或羟基保护基；各P6独立为羟基保护基，或两P6基与各自连接的原子一起结合形成环状受保护的二醇；且R5为H或-CH2X1CH2CH=CH2，其中X1为O、CH2-或NP7，其中P7为磺酰基；

[1397] 并且其中所述中间体为式(VIIIC)化合物或其盐：

[1398] 


(VIIIC)

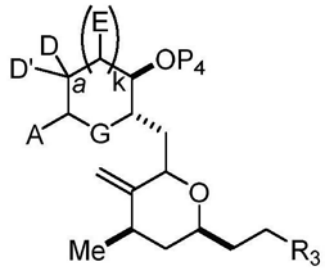
[1399] 其中a标记(R)-立构中心或(S)-立构中心。

[1400] 在一些实施方案中，a标记(S)-立构中心。在某些实施方案中，D和D'中有一个且仅有一个为任选取代的烷基或OP1。在其它实施方案中，D和D'中有一个且仅有一个为OP1，其中P1为H、烷基或羟基保护基。在其它实施方案中，A为式(1)的基团。在其它实施方案中，L为-(CH(OP2))-。在特定的实施方案中，R1和P1结合形成键。在某些实施方案中，G为O。在进一步的实施方案中，E为任选取代的烷基(如甲基)。在一些实施方案中，k为1。在特定的实施方案中，R2为-(CH2)nOP3(如n为1或2)。在进一步的实施方案中，P2和P3中至少一个为羟基保护基。

[1401] 可用于利用丙二烯-普林斯反应制备式(VIIIC)化合物的反应条件是本领域已知

用于普林斯反应的那些，可包括使式(VIIIA)化合物、式(VIIIB)化合物和$R_4OH$与路易斯酸(例如三氟化硼或其溶剂合物)反应。

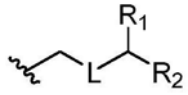
[1402] 式(VIIIC)化合物可经受烯丙基还原条件以得到式(VIIID)化合物或其盐：

[1403] 

(VIIID)

[1404] 其中

[1405] 各D和D'独立为H、任选取代的烷基、或$OP_1$，条件是D和D'中仅有一个为$OP_1$，其中$P_1$为H、烷基或羟基保护基；A为式(1)的基团或$C_{1-6}$饱和或$C_{2-6}$不饱和烃骨架，所述骨架未被取代或具有1至10个独立选自氰基、卤素、叠氮基、氧代基和$Q_1$的取代基，所述式(1)的基团具有如下结构：

[1406] 

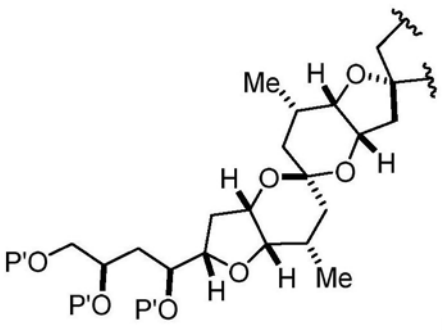
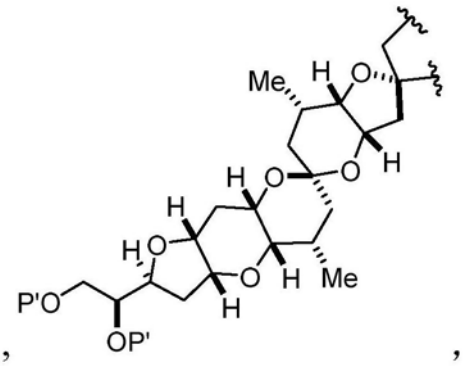
(1),

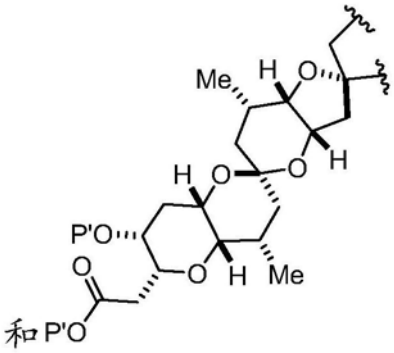
[1407] 其中

[1408] L为-(CH(OP$_2$))-、-(C(OH)(OP$_2$))-或-C(O)-；

[1409] $R_1$为H，或$R_1$和$P_1$结合形成键；

[1410] $R_2$为H或$-(CH_2)_nOP_3$，且各$P_2$和$P_3$独立为H、任选取代的烷基或羟基保护基，或$P_2$和$P_3$与各自连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧基或亚甲硅烷基-二氧基；或$R_2$和$P_2$结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[1411] 





其中各P'独立为H或羟基保护基；

[1412] E为任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[1413] G为O、S、$CH_2$或$NR_N$，其中$R_N$为H、N-保护基或任选取代的烷基；

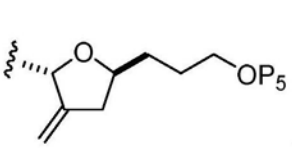
[1414] 各$Q_1$独立为$OR_A$、$SR_A$、$SO_2R_A$、$OSO_2R_A$、$NR_BR_A$、$NR_B(CO)R_A$、$NR_B(CO)(CO)R_A$、$NR_A(CO)NR_BR_A$、$NR_B(CO)OR_A$、$(CO)OR_A$、$O(CO)R_A$、$(CO)NR_BR_A$或$O(CO)NR_BR_A$，其中各$R_A$和$R_B$独立为H、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨烷基、芳基、卤代芳基、羟芳基、烷氧基芳基、芳烷基、烷芳基、卤代芳烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

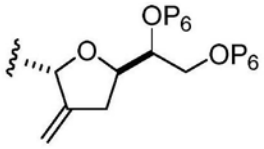
[1415] k为0或1；

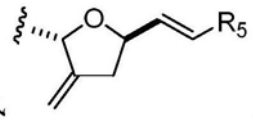
[1416] n为0、1或2；

[1417] 且

[1418] $P_4$为H或羟基保护基；且

[1419] $R_3$为$-CH_2-OP_5$、$-CH=CH_2$、

、

、

或，

[1420] 其中$P_5$为H或羟基保护基；各$P_6$独立为羟基保护基，或两$P_6$基与各自连接的原子一起结合形成环状受保护的二醇；且$R_5$为H或$-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$，其中$X_1$为O、$CH_2$-或$NP_7$，其中$P_7$为磺酰基。

[1421] 式(VIIIB)化合物的制备详细描述于国际专利申请号PCT/US2014/063960中，且所述制备的公开通过整体引用结合到本文中。

[1422] 化合物

[1423] 本发明还提供可以用于合成软海绵素大环内酯的化合物，例如式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IF)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IICa)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(IVC)、(IVD)、(IVE)、(VA)、(VB)、(VBa)、(VC)、(VIA)、(VIB)、(VIC)、(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)、(VIID)、(VIIE)、(VIIF)、(VIIG)、(VIIIA)、(VIIIB)、(VIIIC)或(VIIID)化合物。

[1424] 能够将醇转变为羰基的氧化剂

[1425] 能够将醇转变为羰基的氧化剂是本领域已知的。这些氧化剂的非限制性实例包括戴斯-马丁高碘烷、TEMPO(在漂白剂或BAIB存在下)、二甲基锍化合物(例如，氯化二甲基氯锍)、具有过量的酮(例如，丙酮)的三醇化铝和催化性四丙基铵过钌酸盐(TPAP)(在N-甲基吗啉氧化物存在下)。二甲基锍化合物可以在已知用于Parikh-Doering氧化、斯文氧化

(Swern oxidation)、Corey-Kim氧化或Pfitzner-Moffatt氧化的条件下原位制备。醇氧化为羰基(例如,酮)的反应可以在本领域用于Oppenauer氧化的已知条件下利用三醇化铝和过量的酮(例如,丙酮)进行。烯丙型醇和苄型醇也可以用$MnO_2$氧化。

[1426] 还原剂

[1427] 可在本发明的方法中使用的还原剂是本领域已知的那些。还原剂可以是电子转移还原剂、金属氢化物或非金属氢化物。电子转移还原剂的非限制性实例包括氧化态(0)的碱金属、氧化态(0)的碱土金属、碱性砷盐(alkali arenides)、镧系元素(II)盐(例如,$SmI_2$)、Zn(0)、Fe(0)和Mn(0)。金属氢化物和非金属氢化物的非限制性实例包括硼氢化物化合物(例如,$NaBH_4$、$LiBH_4$、$LiB(Et)_3H$、三仲丁基硼氢化锂(selectrides)(例如,L-selectride)和硼烷(例如,9-BBN和Alpine-硼烷))、铝氢化物化合物(例如,$LiAlH_4$、Red-Al®和铝烷(例如,DIBAL))、含氢硅烷(例如,PMHS和$Ph_2SiH_2$)、氢化锡烷(例如,$Bu_3SnH$)、铜氢化物络合物(例如,斯瑞克试剂(Stryker's reagent))、钯氢化物络合物、铂氢化物络合物、铱氢化物络合物、铑氢化物络合物和钌氢化物络合物。还原剂可以原位形成,例如,铜氢化物络合物可以通过铜盐与例如硼氢化物化合物或含氢硅烷的反应来形成。因此,一些还原剂(例如,硼氢化物化合物、含氢硅烷和氢化锡烷)可以与催化量的金属盐(例如,Cu、Pd、Pt、Ir、Rh或Ru盐)组合使用。或者,催化性还原剂可以是与醇组合的金属盐(例如,异丙醇铝或钌络合物),其在无需中间金属氢化物的情况下进行含羰基化合物的转移氢化。转移氢化反应的非限制性实例包括Meerwein-Ponndorf-Verley还原(例如,利用异丙醇铝/异丙醇)和Ru-催化的转移氢化(例如,Hashiguchi等,J.Am.Chem.Soc.,117:7562-7563,1995)。

[1428] 当反应物(substrate)是α,β-不饱和的羰基化合物(例如,α,β-烯酮)时,还原剂可以是1,2-还原剂或1,4-还原剂。例如,α,β-不饱和的羰基化合物和1,2-还原剂之间的反应可提供例如烯丙型醇(或烯丙型胺,若起始化合物是烯酰胺),而α,β-不饱和的羰基化合物和1,4-还原剂之间的反应可提供α,β-饱和的化合物,并可在对反应混合物进行后处理后保持羰基完整。1,2-还原剂的非限制性实例包括金属氢化物和非金属氢化物,例如,铝氢化物化合物、硼氢化物化合物(例如,具有$NaBH_4$的$CeCl_3$)和钌氢化物络合物。1,4-还原剂的非限制性实例包括硼氢化物化合物、氢化锡烷、铜氢化物络合物(例如,斯瑞克试剂)、钯氢化物络合物、铂氢化物络合物、铱氢化物络合物、铑氢化物络合物和钌氢化物络合物。

[1429] 具有烯丙型离去基团(例如,羧酸酯基、卤素或磺酸酯基)化合物可以用烯丙型还原剂处理以将离去基团替换为氢原子。烯丙型还原剂的非限制性实例是与甲酸盐(例如,甲酸三烷基铵)组合的钯盐。

[1430] 羟基保护基和羟基保护基去除剂

[1431] 羟基保护基可以如本文所定义。特别地,羟基保护基可以是酰基、磺酰基、芳烷基(例如,苄基或p-甲氧基苄基)、芳基(例如,p-甲氧基苯基)或任选取代的甲硅烷基(例如,TMS、TES、TBS、TIPS、TBDPS、DMPS或TPS)。可以选择羟基保护基、羟基保护剂和羟基保护反应条件以选择性保护化合物中的特定羟基基团,同时保持其它羟基不受保护。选择化合物的羟基保护基可有助于后续的去保护策略,因为一些羟基保护基可以利用合适的羟基保护基去除剂在其它羟基保护基存在下除去。这些策略中涉及选择甲硅烷基羟基保护基的一些见述于例如Silicon-BasedBlockingAgents,Gelest,Inc.,2011。

[1432] 羟基保护基去除剂是可以与具有被保护的羟基的化合物反应以提供具有去保护

的羟基的化合物的那些试剂。羟基保护基去除剂和去保护反应条件可以是本领域已知的那些。在一个非限制性实例中，作为甲硅烷基醚掩蔽的羟基可以通过与氟化物源(例如，氟化物盐，例如KF或TBAF)反应来去掩蔽。或者，被保护为TMS或TES醚的羟基可以通过与布朗斯特酸(例如，羧酸)反应去保护。在另一个非限制性实例中，被保护为酯的羟基可以通过与$C_{1-6}$醇盐(例如，碱金属$C_{1-6}$醇盐或碱土金属$C_{1-6}$醇盐)反应去保护。在又一个非限制性实例中，被保护为芳烷基醚(例如，1-芳基烷-1-基醚)的羟基可以利用还原反应(例如，与Pd/C和$H_2$，或与$Na/NH_3$)去保护。或者，被保护为烷氧基-芳烷基醚(例如，MPM醚)的羟基可以通过与2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)的反应去保护。在又一个非限制性实例中，被保护为烷氧基烷基醚(例如，1-烷氧基烷-1-基)或THP醚的羟基可以通过与布朗斯特酸的反应去保护。环状被保护的二醇(例如缩醛或缩酮(例如，2-烷基-1,3-二氧杂环戊烷、2,2-二烷基-1,3-二氧杂环戊烷、2-烷基-1,3-二噁烷或2,2-二烷基-1,3-二噁烷))可以通过与布朗斯特酸(例如，羧酸)反应去保护。

[1433] 二羟基化和氧化性碳-碳键裂解

[1434] 二羟基化反应由烯烃产生二醇。反应条件可以是本领域已知的那些。二羟基化反应可以是直接的(例如，Sharpless二羟基化、Upjohn二羟基化或Milas二羟基化)或间接的(例如，通过环氧化/水解、二硼基化/氧化或羧基化/水解(例如，Woodward反应或Prévost反应))。直接的二羟基化反应可以利用锇络合物(例如，$OsO_4$或锇酸盐)进行。催化量的锇络合物可以与另外的氧化剂(例如，N-甲基吗啉N-氧化物或过氧化氢)组合用于二羟基化反应。二羟基化反应可以通过包括手性配体(例如，以AD-混合物，其是锇酸盐和手性配体的混合物)而赋予立体选择性。

[1435] 当二羟基化反应是利用锇络合物和高碘酸盐作为氧化剂进行时，可以裂解烯烃的碳-碳双键以提供两个羰基。烯烃转化为两个羰基在本文中称为裂解反应。裂解反应条件可以是本领域已知的那些。裂解反应条件的非限制性实例可以是臭氧分解反应条件或利用锇络合物(例如，$OsO_4$或锇酸盐)和高碘酸盐的反应。邻位的二醇可以通过高碘酸钠或高锰酸钾裂解。

[1436] 差向异构体化

[1437] 差向异构体化反应可用于转化具有非所需的立体化学性质的立体异构中心。例如，通过差向异构体化，R立体异构中心可以转变为S立体异构中心，反之亦然。与一个氢原子和一个羟基键合的立体异构$sp^3$-碳的差向异构体化可以通过反应序列实现，该反应序列包括将羟基氧化为羰基之后进行1,2-还原反应。1,2-还原反应可非立体选择性地提供所需的立体化学性质，或反应可以利用手性催化剂、手性助剂或手性还原剂完成。手性还原剂的非限制性实例包括阿尔品硼(alpine-borane)和布来品硼(prapine-borane)。包括手性催化剂的1,2-还原反应的非限制性实例有科里-巴克什-柴田还原(Corey-Bakshi-Shibata reduction)、野依氢化(Noyori hydrogenation)和野依转移氢化。氧化/还原反应序列可以利用动态动力学拆分来原位进行。动态动力学拆分可进一步包括与羟基保护剂反应，其从还原/氧化平衡中除去所需的立体异构体。在一个非限制性实例中，手性仲醇的动态动力学拆分可包括：利用$\eta^5$-$Ph_5CpRu(CO)_2H$的还原/氧化平衡，其联合脂酶(例如，来自南极假丝酵母(CandidaAntarctica)的脂酶B，参见例如Martin-Matute等，J.Am.Chem.Soc.，127:8817-8825，2005)催化的利用乙酸异丙烯基酯的对映选择性酯化。

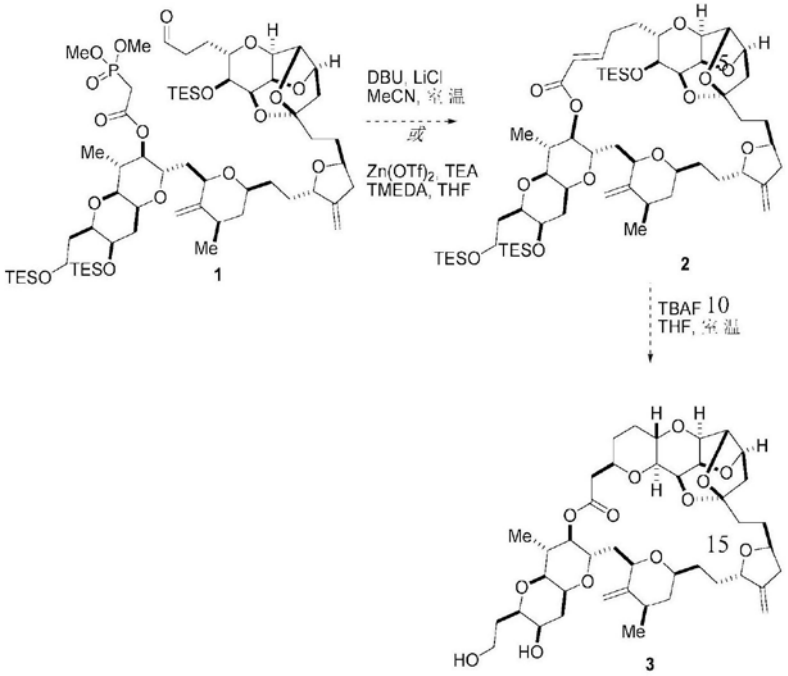
[1438] 差向异构体化也可以对含有四氢吡喃-2-基-乙醛部分的化合物进行，其中吡喃环的碳2表现出非所需的立体化学性质。使该化合物与L-脯氨酸接触可提供两种立体异构体之间的平衡。否则，未平衡的立体异构中心存在于化合物中，最稳定的立体异构体会相对于与该最稳定的立体异构体处于平衡的其它立体异构体以较大量存在。

[1439] 下述实施例旨在阐明本发明。它们不旨在以任何方式限制本发明。

## 实施例

[1440] 实施例1-通过霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化的C.2-C.3大环化

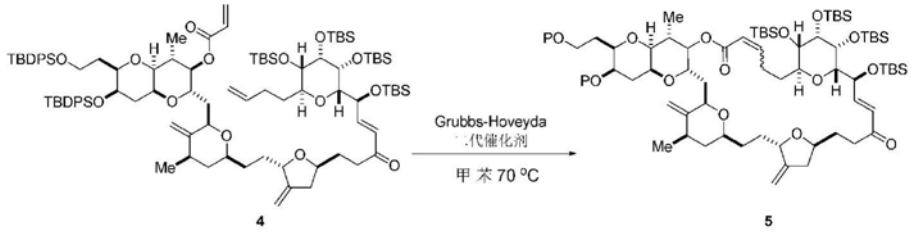
[1441] 软海绵素大环内酯3可按照以下流程制备。

[1442] 

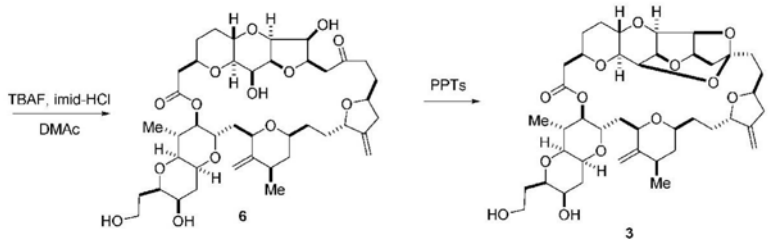

[1443] 化合物1可通过霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化转化成化合物2(如在Masamune-Roush条件下或根据Helquist方案)。在全体脱保护(global deprotection)后(如如用氟化物源(例如TBAF)去除甲硅烷基)，化合物2可转化成化合物3。

[1444] 实施例2-通过闭环烯烃复分解的C.2-C.3大环化

[1445] 软海绵素大环内酯3按照以下流程制备。

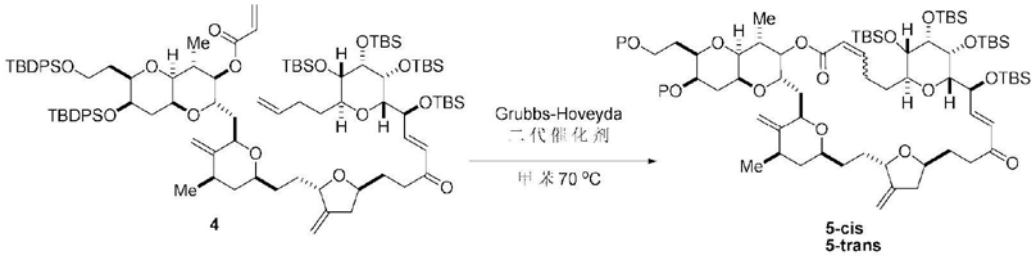



[1446]




[1447] 闭环烯烃复分解

[1448]

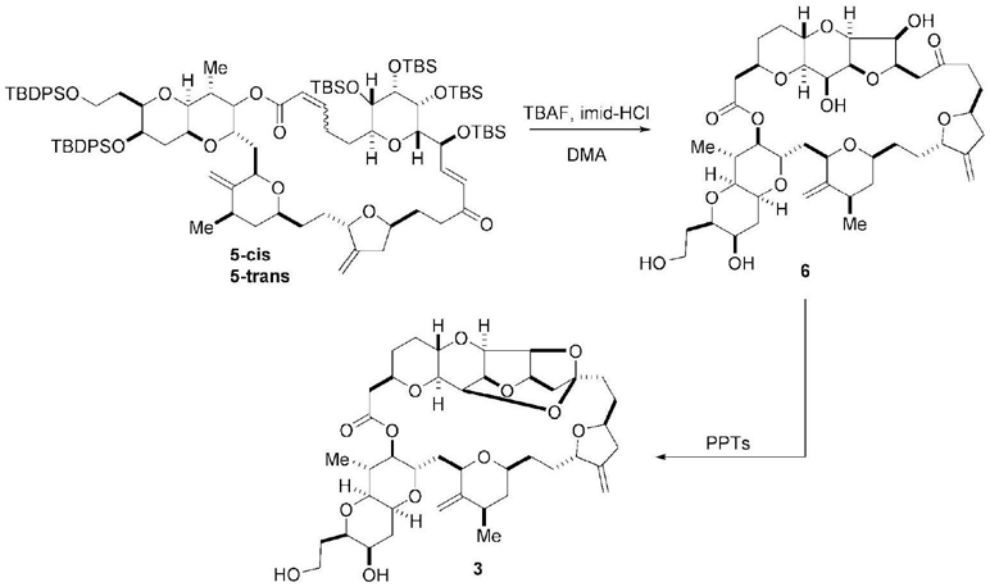



[1449] 将化合物4(0.047g,0.027mmol)溶解在甲苯(57.0mL)和1,4-苯醌(1mg,10μmol)中,加入Hoveyda-Grubbs二代催化剂(3mg,5.3μmol)。反应混合物温热至70℃。完成后(2h),加入DMSO(9.51μL,0.134mmol),且将溶液在室温下搅拌16h。浓缩后,所得绿色残余物经柱色谱纯化(Biotage Ultra柱,10g,庚烷/EtOAc),得到两种RCM加合物,5-cis和5-trans,并含有cis杂质(总共19mg,0.011mmol,41%,cis/trans比3:1)。

[1450] 5-cis:$^1$H NMR(400MHz,苯-$d_6$)δ=7.97-7.88(m,2H),7.80(dd,J=2.9,6.4Hz,2H),7.76-7.66(m,4H),7.28-7.17(m,12H),6.66-6.55(m,1H),6.04(d,J=15.6Hz,1H),5.30(dd,J=3.7,6.8Hz,1H),5.02(s,1H),4.92(t,J=1.0Hz,1H),4.89(br.s.,1H),4.87(s,1H),4.77-4.73(m,1H),4.77-4.73(m,1H),4.75(s,1H),4.65(br.s.,1H),4.47(br.s.,1H),4.20(dd,J=3.7,6.8Hz,1H),4.16-4.09(m,2H),4.03-3.89(m,3H),3.80-3.66(m,3H),3.43(d,J=9.4Hz,4H),3.33(d,J=3.5Hz,1H),3.22(d,J=9.4Hz,1H),2.96-2.90(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.63-2.44(m,1H),2.31(d,J=5.5Hz,1H),2.25-1.97(m,2H),1.96-1.57(m,1H),1.52-1.23(m,1H),1.21(s,1H),1.15-1.13(m,1H),1.08(s,1H),1.15(s,1H),0.99-0.97(m,1H),0.93(s,1H),0.85-0.85(m,1H),0.85(s,1H),0.92(s,1H),0.81(br.s.,1H),0.39(s,1H),0.32-0.30(m,1H),0.30(s,1H),0.30-0.29(m,1H),0.30(s,1H),1.21(s,9H),1.14(s,9H),1.13-1.12(m,3H),1.08(s,9H),0.98(s,9H),0.97-0.95(m,J=2.0Hz,3H),0.93(s,9H),0.85(s,9H),0.30(s,3H),0.30(s,3H),0.18(s,3H),0.14(s,3H),0.13(s,3H),0.11(s,3H),0.01(s,3H),-0.11(s,3H)。

[1451] 化合物3

[1452]




[1453] 5-cis和5-trans化合物的混合物(0.019g,0.011mmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(0.304mL,3.27mmol)中。加入盐酸咪唑(5.76mg,0.055mmol)和TBAF(0.110mL,0.11mmol),且采用LCMS监控反应。完成后,加入水(5mL)。用庚烷萃取除去亲脂性杂质。水层随后用甲苯(5mL)萃取,接着用甲苯/THF(3:1v/v,4x 8mL)萃取。在第三次萃取后,往水层加入盐水以有助于回收。合并有机层并用饱和NaCl洗涤(2x 6mL)。随后用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并浓缩。在30℃下用乙腈/水(3:1,v/v)共沸蒸馏无色残余物,得到化合物6(27mg,310%质量回收率(mass recovery)),为浅褐色固体,直接用于下一步。LCMS(CI):计算.790,实测,Na离子813(M+1+22(Na))。粗产物6溶解于DCM(0.087mL,1.352mmol)中,并加入PPTS(0.028g,0.11mmol)。通过LCMS监测反应。在2h时,测得形成的产物的M+1为773。

[1454] 在环境温度下,将残余物(8.70mg,11.00μmol)溶解于二氯甲烷(0.5mL)中,并加入PPTS(18mg,72μmol)。反应混合物经$SiO_2$柱塞(0.75cm x 2cm)过滤,使用EtOAc/MeOH,浓缩后得到5.5mg残余物。与可信的标准物对比,通过LCMS确认结构。

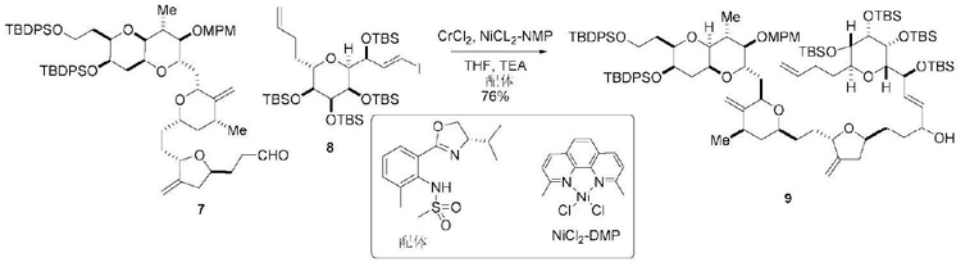
[1455]

| | | | |
|---|---|---|---|
| UPLC 柱: | Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm, 2.1*50 mm, Part no. 186003538, 序列号. 01753602015820 | | |
| 温度: | 50℃ | | |
| 流速: | 0.8 mL/min | | |
| 梯度: | **时间 min** | **%-溶剂 A** | **%-溶剂 B** |
| | 初始 | 97 | 3 |
| | 0.1 | 97 | 3 |
| | 2.0 | 1 | 99 |
| | 2.5 | 1 | 99 |
| | 2.51 | 97 | 3 |
| | 3.0 | 97 | 3 |
| 注射体积: | 1 μL | | |
| UV 检测: | PDA 210-400 nm | | |
| Mass 质谱(SQD): | ES(+), 质量扫描 100.00 至 2000.00 | | |
| 运行时间: | 3 min | | |

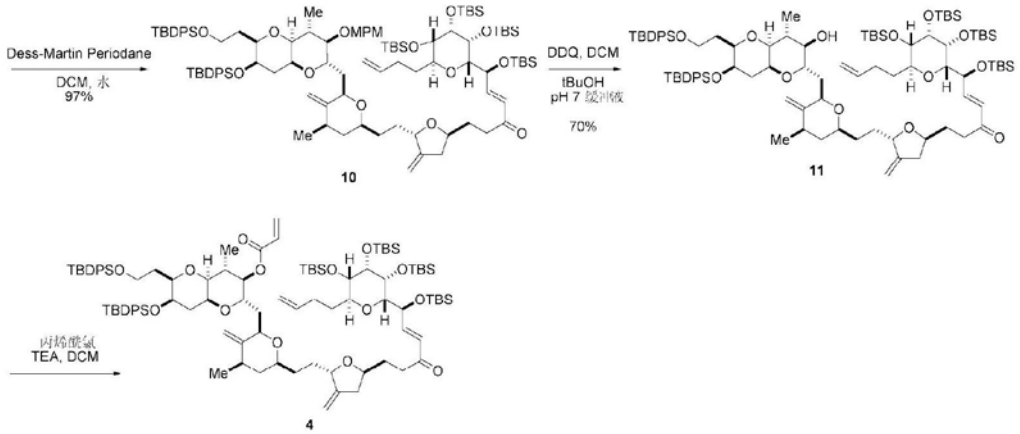
[1456] 化合物3标准物,RT 1.90min,ES+(M+1)773

[1457] 实测,RT 1.90min,ES+(M+1)773

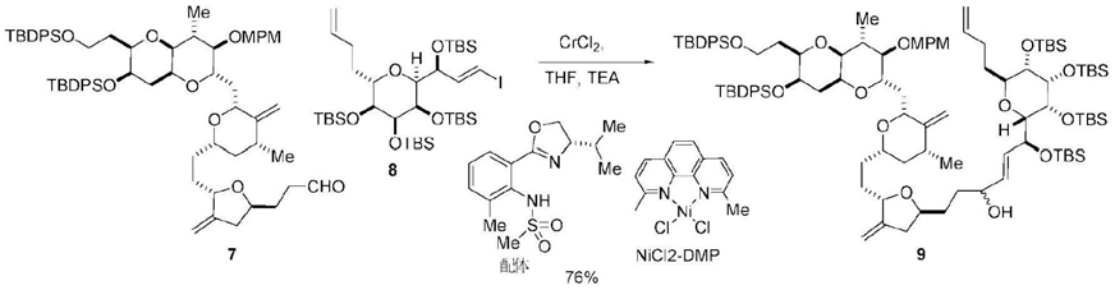
[1458] 化合物4按照以下流程制备:




[1459]

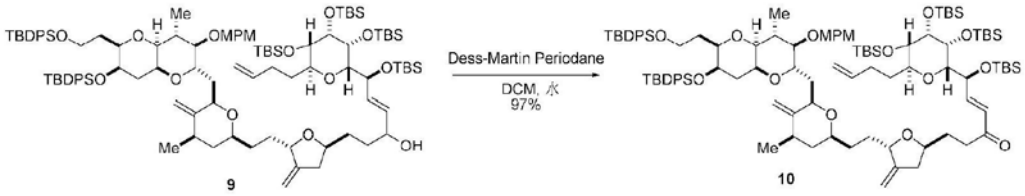


[1460] (6S,E)-6-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-(丁-3-烯-1-基)-3,4,5-三((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)己-4-烯-3-醇

[1461] 


[1462] 将化合物8(0.200g,0.242mmol)和化合物7(0.175g,0.156mmol)溶解在$N_2$吹扫的THF(0.5mL)中。在独立的烧瓶中,在30℃下,将配体(0.255g,0.86mmol)和氯化铬(II)(0.106g,0.862mmol)悬浮在$N_2$吹扫的THF(1.5mL)中。加入三乙胺(0.12mL,0.861mmol),将绿色溶液搅拌30分钟,随后冷至0℃,在该时间点,加入Ni-DMP络合物(8.00mg,0.024mmol)。加入化合物7和8的溶液,并将反应温热至室温。完成后,冷却反应至0℃,加入乙二胺(0.158ml,2.345mmol)并搅拌1h。加入水(2mL),10min后加入庚烷(10mL)。分离各相,水相用MTBE萃取两次。合并萃取液,随后依次用HCl(1N)、水和盐水洗涤。用$MgSO_4$干燥后,浓缩滤液,得到浅绿色固体。庚烷滴定,得到的溶液直接装入Redisep柱(4g,庚烷/EtOAc)中,得到化合物9(217mg,0.119mmol,76%,(估计非对映异构体比率3:1))。产物未经纯化直接用于下一步。

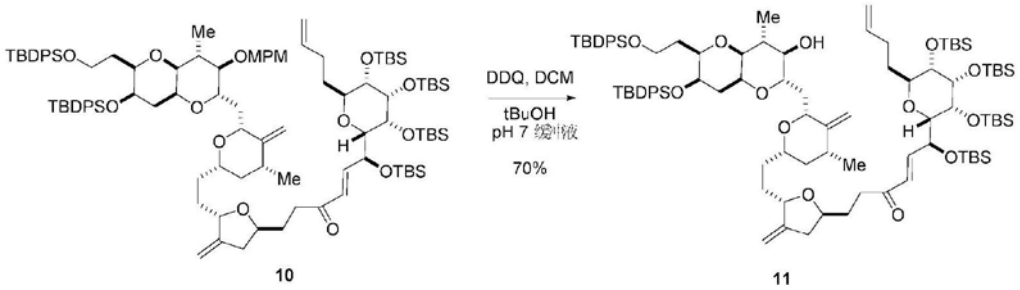
[1463] (S,E)-6-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-(丁-3-烯-1-基)-3,4,5-三((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)己-4-烯-3-酮

[1464] 


[1465] 将化合物9(0.217g,0.119mmol)溶解于DCM(2.170mL)和水(0.107μL)中,随后加入戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin Periodane)(0.061g,0.143mmol)。完成后,加入碳酸氢钠水溶液(2mL),并将混合物搅拌15分钟,随后用DCM萃取(3x 2mL)。合并的萃取液用水洗涤并干燥($Na_2SO_4$),得到246mg粗产物,为白色泡沫。将所得物用Redisep柱纯化(4g,用9:1庚烷/EtOAc调适,装载1:1庚烷/DCM,并洗脱出单个30mL庚烷/EtOAc流分(9:1,(v/v))。浓缩后,得到15(211mg,0.116mmol,97%),为白色松脆泡沫体。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=d=7.92-

7.84(m,2H),7.79(dd,J＝2.9,6.4Hz,2H),7.77-7.70(m,4H),7.34-7.16(m,14H),6.78(d,J＝1.0Hz,2H),6.62(d,J＝1.0Hz,1H),5.96-5.81(m,1H),5.88(d,J＝5.9Hz,1H),5.39-5.30(m,1H),5.35(dd,J＝4.1,6.8Hz,1H),5.11-5.03(m,1H),5.12-5.02(m,1H),4.96(d,J＝10.9Hz,1H),5.00-4.92(m,1H),4.85(s,1H),4.82-4.79(m,1H),4.79-4.76(m,1H),4.79(d,J＝8.2Hz,1H),4.50(t,J＝5.5Hz,1H),4.40(d,J＝7.8Hz,1H),4.25-4.19(m,1H),4.18-4.11(m,1H),4.11-4.00(m,1H),3.96(dd,J＝5.1,9.4Hz,1H),3.85-3.67(m,1H),3.61-3.41(m,2H),3.34-3.25(m,3H),3.20-3.10(m,2H),2.85-2.57(m,1H),2.55-2.30(m,2H),2.28-1.89(m,7H),1.89-1.76(m,4H),1.76-1.28(m,3H),1.18(s,7H),1.24-1.16(m,6H),1.15(s,10H),1.09(s,9H),0.97(s,11H),0.96(br.s.,4H),0.93(s,9H),0.91(s,9H),0.85(t,J＝6.8Hz,4H),0.33(br.s.,3H),0.32(br.s.,3H),0.19-0.17(m,3H),0.14(br.s.,3H),0.14-0.13(m,3H),0.12(s,6H),0.07-0.05(m,3H),0.07-0.05(m,3H),0.01--0.03(m,1H),-0.01(s,3H)。

[1466] (S,E)-6-((2R,3R,4S,5S,6S)-6-(丁-3-烯-1-基)-3,4,5-三((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-羟基-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)己-4-烯-3-酮

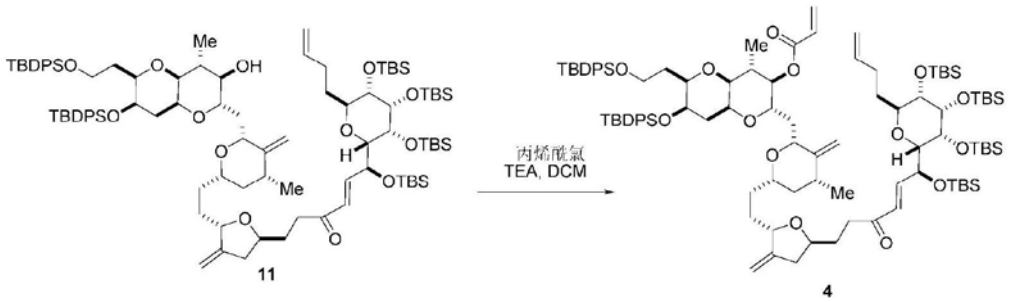
[1467] 

10 11

[1468] 将化合物10(0.211g,0.116mmol)溶解于DCM(4.22mL)中,加入t-BuOH(0.042mL)和pH 7磷酸盐缓冲液0.422mL)。加入DDQ(53mg,0.23mmol)。完成后,加入碳酸氢钠水溶液(10mL),并搅拌所得溶液10分钟,随后用庚烷萃取(3x 5mL)。合并的萃取液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,随后用$Na_2SO_4$干燥。浓缩滤液,并将残余物经柱色谱纯化(Biotage Ultra柱,10g,庚烷/EtOAc)得到16(139mg,0.083mmol,70%)。$^1$H NMR(400MHz,苯-d6)δ＝7.93-7.84(m,2H),7.84-7.67(m,7H),7.34-7.14(m,11H),6.62(d,J＝1.0Hz,1H),5.96-5.82(m,1H),5.35(dd,J＝4.3,7.4Hz,1H),5.08(d,J＝15.6Hz,1H),4.97(d,J＝10.2Hz,2H),4.92(s,2H),4.89(s,3H),4.86(s,3H),4.75(s,3H),4.48-4.34(m,2H),4.25-4.18(m,1H),4.16(s,1H),4.13-4.07(m,1H),4.07-3.95(m,2H),3.95-3.85(m,1H),3.85-3.75(m,1H),3.75-3.60(m,3H),3.52-3.42(m,4H),3.33-3.26(m,1H),3.12-3.08(m,1H),2.86-2.72(m,2H),2.72-2.58(m,3H),2.54-2.00(m,11H),1.98-1.20(m,11H),1.12(s,9H),1.28-1.11(m,60H),1.10(s,9H),0.98(s,9H),0.93-0.91(m,3H),0.87(s,9H),0.85(s,9H),0.83(s,9H),0.33(br.s.,3H),0.32(br.s.,3H),0.18(s,3H),0.15(s,3H),0.14(br.s.,3H),0.12(s,3H),0.06(s,3H),-0.01(s,3H)。

[1469] 丙烯酸(2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-((S,E)-6-((2R,3R,4S,5S,6S)-6-(丁-3-烯-1-基)-3,4,5-三((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四

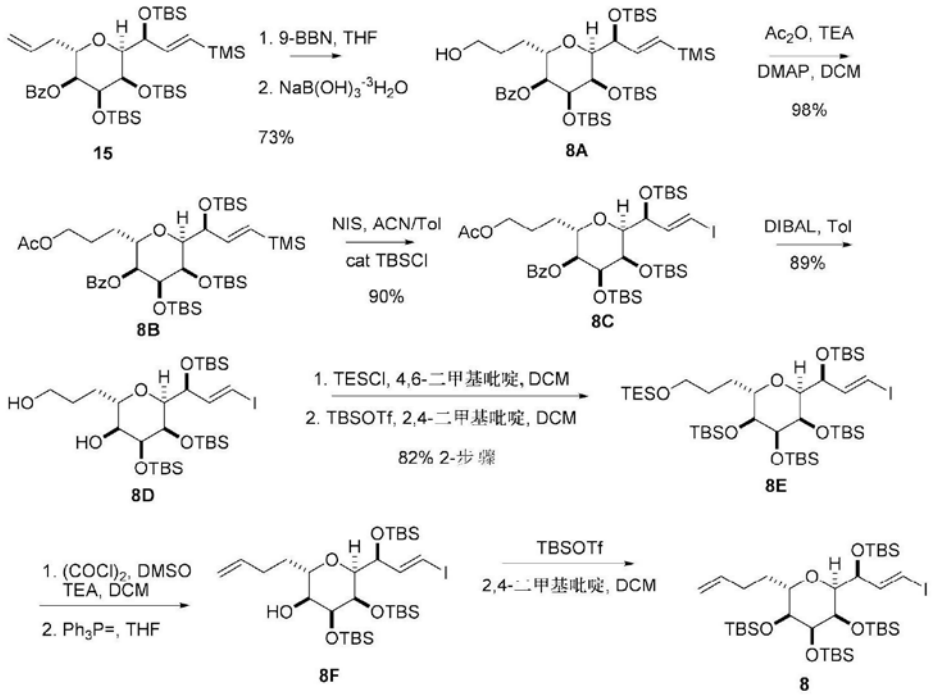
氢-2H-吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代己-4-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯

[1470] 


[1471] 将化合物11(0.082g,0.048mmol)溶解于DCM(820μL)中,并将所得的溶液冷却至0℃。加入三乙胺(0.05mL,0.359mmol),随后加入丙烯酰氯(4μL,0.049mmol)。加入额外的0.05mL TEA和6μL丙烯酰氯。反应完成后,加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并用庚烷萃取反应混合物(3x 3mL)。合并的萃取液用水洗涤并干燥($Na_2SO_4$)。浓缩后,残余物经柱色谱纯化(Biotage Ultra柱,10g,庚烷/EtOAc),得到化合物4(48mg,0.027mmol,57%)以及化合物16和17的混合物(35mg)。$^1$H NMR(400MHz,苯-$d_6$)δ=7.95-7.86(m,3H),7.79(dd,J=3.1,6.6Hz,3H),7.73-7.66(m,7H),7.34-7.27(m,1H),7.26-7.15(m,7H),6.66-6.57(m,1H),6.34(dd,J=1.6,17.6Hz,1H),5.99(dd,J=10.2,17.2Hz,1H),5.94-5.80(m,1H),5.35(dd,J=4.1,7.2Hz,1H),5.31-5.25(m,1H),5.15-4.92(m,1H),4.91-4.83(m,3H),4.77(s,1H),4.51-4.41(m,1H),4.34(t,J=1.0Hz,1H),4.25-4.19(m,1H),4.16(s,1H),4.09-3.95(m,4H),3.89(dt,J=4.7,9.4Hz,1H),3.80(t,J=8.8Hz,1H),3.75-3.68(m,1H),3.66(br.s.,2H),3.60-3.49(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.29(d,J=1.0Hz,1H),2.95(t,J=1.6Hz,1H),2.86-2.61(m,2H),2.56-2.33(m,3H),2.31-1.34(m,15H),2.30-2.00(m,2H),1.12(s,9H),1.09(s,9H),1.06(d,J=1.0Hz,3H),0.97(s,9H),0.95(d,J=1.0Hz,3H),0.93(s,97H),0.91(s,9H),0.85(s,9H),0.32(br.s.,3H),0.18(s,3H),0.14(s,3H),0.13(br.s.,3H),0.12(s,3H),0.07-0.05(m,3H),0.06(s,3H),-0.01(s,3H)。

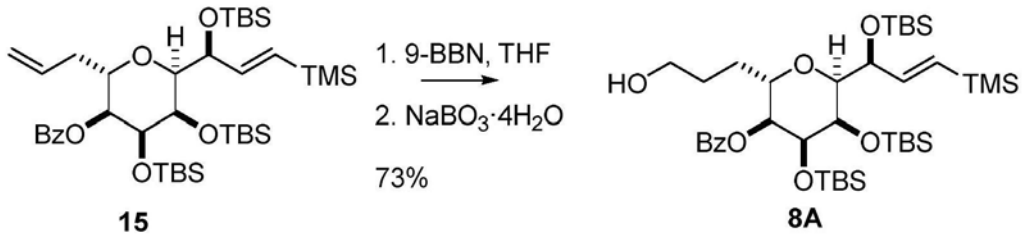
[1472] 化合物8按照以下所示流程制备:

[1473]



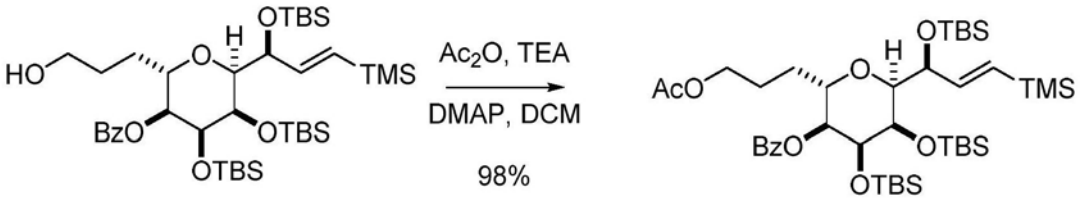

[1474] 苯甲酸(2S,3S,4S,5R,6S)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)-2-(3-羟基丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯

[1475]




[1476] 将化合物15(1.160g,1.548mmol)溶解于THF(10mL)中,并加入9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(5.0mL,2.50mmol)。完成后,将溶液冷却至0℃,依次加入水(10mL)和四水过硼酸钠(1.429g,9.288mmol)。将混合物搅拌12h。加入碳酸氢钠水溶液,并将混合物用庚烷/MTBE(1:1(v/v))萃取两次。合并的有机层依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,并随后用硫酸钠干燥。浓缩所得溶液,并将所得残余物用柱色谱纯化得到0.820g(1.13mmol,73%)化合物8A。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.09(br.s.,1H),7.44-7.36(m,1H),7.27-7.22(m,2H),7.18-7.13(m,2H),5.96(br.s.,1H),5.21(br.s.,1H),4.47(br.s.,1H),4.11(br.s.,2H),4.01-3.91(m,3H),3.65(br.s.,3H),3.30(br.s.,1H),0.96(s,9H),0.89(s,9H),0.87(s,9H),0.16-0.08(m,27H)。

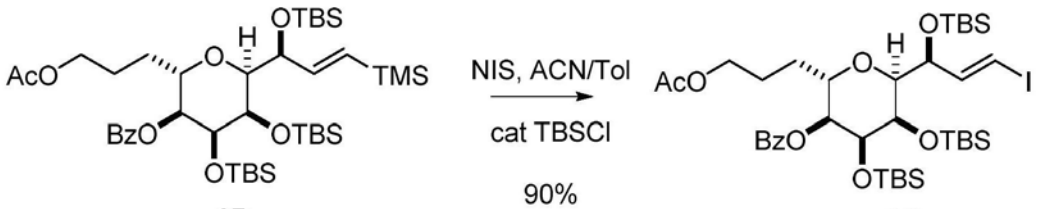
[1477] 苯甲酸(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(3-乙酰氧基丙基)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯

[1478] 


8A 8B

[1479] 将化合物8A(0.870g,1.134mmol)溶解于DCM(8.70ml)中并冷却至0℃。加入三乙胺(1mL,7.175mmol)和DMAP(0.014g,0.113mmol),随后加入$Ac_2O$(0.214mL,2.268mmol)。完成后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)。混合物用MTBE萃取(3x 20mL)。合并的萃取液依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。用$Na_2SO_4$干燥后,浓缩溶液得到化合物8B(0.895g,1.106mmol,98%),为无色油状物。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.12-8.04(m,1H),7.55-7.48(m,1H),7.43-7.34(m,2H),6.49-6.44(m,1H),5.97-5.89(m,1H),5.18-5.09(m,1H),4.46-4.33(m,1H),4.14-4.01(m,3H),3.96-3.89(m,2H),3.20(s,3H),3.00-2.97(m,1H),2.35-2.33(m,1H),2.06-1.99(m,2H),1.81-1.74(m,1H),1.64-1.54(m,2H),0.96(s,9H),0.88(s,9H),0.86(s,9H),0.18-0.08(m,9H),0.07(s,6H),0.04(s,6H),-0.05--0.11(m,23)。

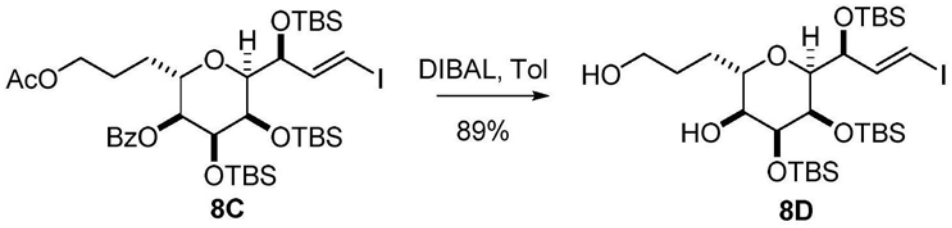
[1480] 苯甲酸2S,3S,4S,5R,6S)-2-(3-乙酰氧基丙基)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘代烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯

[1481] 


8B 8C

[1482] 将化合物8B(0.895g,1.106mmol)溶解在甲苯(5.37ml)和乙腈(10.74mL,205.633mmol)中。加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.017g,0.111mmol),并将溶液温热至30℃。加入NIS(1.990g,8.846mmol)。完成后,将反应混合物倒入硫代硫酸钠(2g)在饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)中的溶液中。加入MTBE(20mL),并将混合物搅拌45分钟。真空除去MTBE层,并将水层用MTBE萃取(2x 20mL)。合并的MTBE萃取液依次用10%(w/v)硫代硫酸钠水溶液、水和盐水洗涤。所得溶液用$MgSO_4$干燥并浓缩得到粗产物8C(857g,0.993mmol,90%),为浅黄色油状物。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.06(br.s.,2H),7.53(br.s.,1H),7.40(br.s.,2H),6.73(br.s.,1H),6.38(d,J=14.8Hz,1H),5.20(br.s.,1H),5.01(br.s.,1H),4.67-4.56(m,1H),4.54-4.46(m,1H),4.44-4.36(m,1H),4.17-3.98(m,3H),3.98-3.82(m,2H),3.34-3.19(m,1H),2.72(s,1H),2.33(s,1H),2.14-1.88(m,3H),1.88-1.50(m,4H),1.37-1.17(m,2H),0.94(s,9H),0.88(s,9H),0.87(s,10H),0.05(s,18H)。

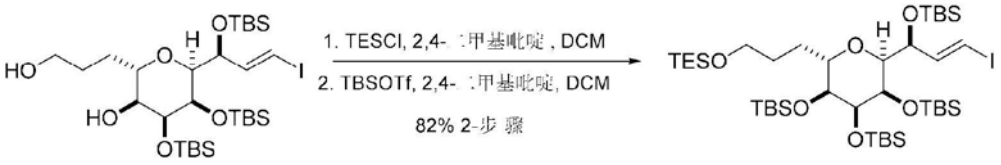
[1483] (2S,3S,4S,5R,6S)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘代烯丙基)-2-(3-羟基丙基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[1484] 

8C 8D

[1485] 将化合物8C(0.814g,0.943mmol)溶解在甲苯中(8.14mL)并冷却至-10℃。加入DIBAL(4.72ml,4.716mmol)。15分钟后,依次加入甲醇(0.191mL,4.716mmol)和HCl水溶液(0.1N,20mL)。将混合物搅拌15分钟并用MTBE萃取三次。合并的萃取液用水和盐水洗涤,随后用$Na_2SO_4$干燥。真空浓缩所得溶液,残余物经柱色谱纯化(Biotage Ultra柱,25g;庚烷/EtOAc),得到化合物8D(601g,0.838mmol,89%)。

[1486] (2S,3S,4S,5R,6S)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘代烯丙基)-2-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-3-醇

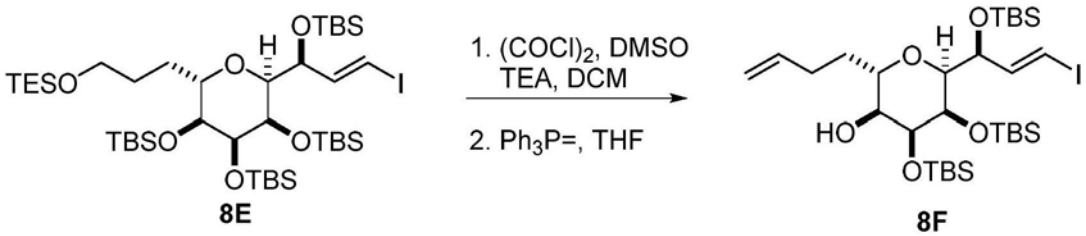
[1487] 

8D 8E

[1488] 步骤1.将于DCM(6.01mL)中的化合物8D(0.601g,0.838mmol)冷却至0℃。依次加入2,4-二甲基吡啶(0.291mL,2.515mmol)和氯三乙基甲硅烷(0.148mL,0.88mmol)。完成后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL),混合物用DCM萃取(3x 20mL)。合并的萃取液用水洗涤。用$Na_2SO_4$干燥后,浓缩有机层得到粗产物TES-醚(0.697g)。

[1489] 步骤2.将所述TES-醚(0.697g)溶解于DCM(6.97mL)中并冷却至0℃。依次加入2,4-二甲基吡啶(0.388mL,3.354mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(0.231mL,1.006mmol)。完成后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL),混合物用MTBE(3x 20mL)萃取。合并的萃取液依次用水、HCl(0.1N)、水和碳酸氢钠水溶液洗涤。干燥后,浓缩滤液得到无色油状物,经柱色谱纯化(Biotage Snap 25柱,庚烷/EtOAc),得到化合物8E(0.650g,0.687mmol,82%)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.80-6.57(m,1H),6.26(dd,J=0.8,14.5Hz,1H),4.58-4.25(m,1H),3.92-3.66(m,3H),3.64-3.55(m,3H),3.05(d,J=8.6Hz,1H),1.68-1.55(m,1H),1.51-1.38(m,1H),1.49-1.33(m,2H),1.00-0.83(m,36H),0.60(q,J=8.2Hz,6H),0.13--0.03(m,33H)。

[1490] (((2S,3R,4S,5S,6S)-2-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘代烯丙基)-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基)三(氧基))三(叔丁基二甲基甲硅烷)

[1491] 

8E 8F

[1492] 步骤1(Swern氧化):-78℃下,将DCM(0.4mL)中的DMSO(0.19mL,1.685mmol)加入DCM(1mL)中的草酰氯(2M在DCM中,0.357mL,0.715mmol)中。10分钟后,-78℃下,滴加化合物8E(0.169g,0.179mmol)在DCM(1mL,并用1mL清洗)中的溶液。将溶液温热至-40℃并搅拌30min。将溶液冷却至-78℃并加入三乙胺(0.299mL,2.145mmol)。将反应混合物温热至0℃并加入HCl(0.1N)。混合物用DCM萃取三次。合并有机层,用水洗涤并随后用$Na_2SO_4$干燥。浓缩得到醛(171mg,134%质量回收率(mass recovery)),为浅黄色油状物,直接用于步骤2。

[1493] 步骤2.(Wittig反应):将溴化甲基三苯基鏻(0.255g,0.715mmol)悬浮于THF(1.6mL)中并冷却至0℃。加入丁基锂(2M在环已烷中,0.349ml,0.697mmol),并将所得溶液搅拌30min。将所得醛溶解于THF(1.6mL),并加入所得混合物。完成后,加入HCl(0.1N),并将混合物用庚烷(3x 20mL)萃取。合并的有机物依次用水和碳酸氢钠水溶液洗涤。用$Na_2SO_4$干燥后,浓缩滤液得到粗产物化合物8F(0.155g,0.217mmol,122%质量回收率(mass recovery),被$PPh_3$污染)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.70(q,J=6.3Hz,1H),6.38-6.22(m,1H),5.88-5.71(m,1H),5.13-4.96(m,2H),4.39-4.28(m,1H),3.78(s,3H),3.69-3.62(m,2H),3.06-3.01(m,1H),2.21-2.01(m,1H),2.20-2.00(m,1H),1.82-1.63(m,1H),1.45-1.20(m,1H),0.92(s,9H),0.90(s,9H),0.88(s,9H),0.11(s,3H),0.10(s,3H),0.09(s,3H),0.07(s,3H),0.05(s,3H),0.04(s,3H)。

[1494] (((2S,3S,4S,5R,6S)-2-(丁-3-烯-1-基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘代烯丙基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基)三(氧基))三(叔丁基二甲基甲硅烷)

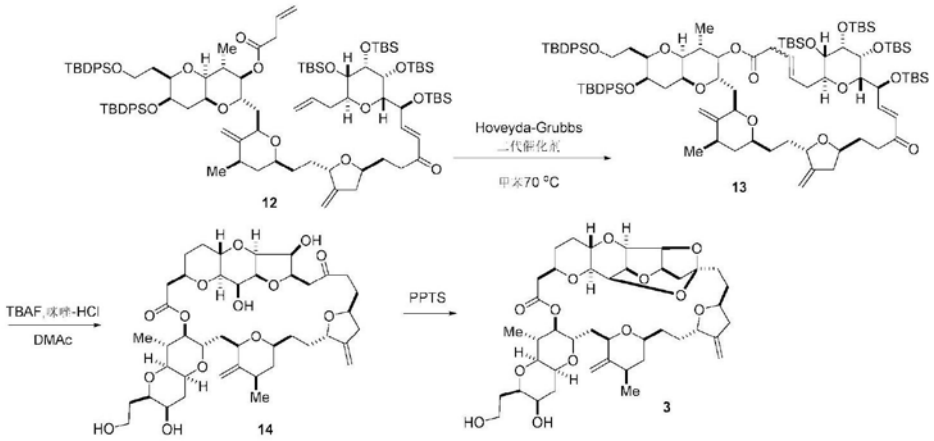
[1495] 

8F 8

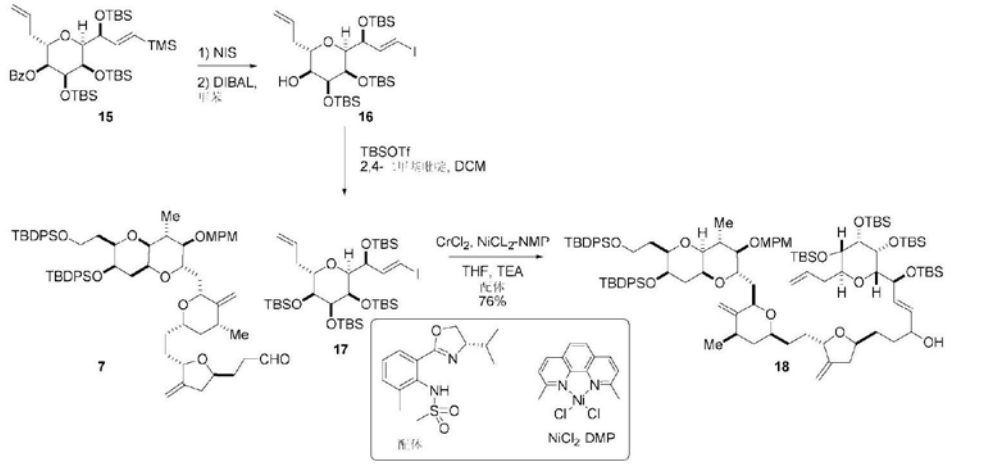
[1496] 将化合物8F(0.127g,0.178mmol)溶解于二氯甲烷(1.270mL)中并冷却至0℃。依次加入2,4-二甲基吡啶(0.057g,0.534mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(0.049ml,0.214mmol)。3h后,加入额外的2,4-二甲基吡啶(0.4mL)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(0.1mL)。完成后,加入碳酸氢钠水溶液,并将反应物搅拌15min。产物用庚烷萃取(3x 10mL)。合并的萃取液用水、HCl(1N,2x 10mL)和水洗涤。用$Na_2SO_4$/$MgSO_4$干燥后,浓缩滤液得到浅黄色油状物,柱色谱纯化(Biotage Ultra柱,10g,H/EtOAc),得到化合物8(141mg,0.17mmol,三步产率95%(Swern,Wittig,TBS-保护))。

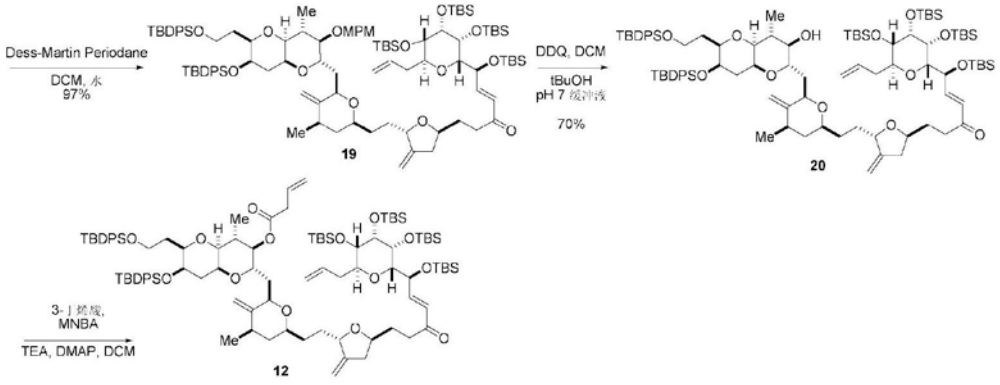
[1497] 实施例3-通过闭环烯烃复分解的C.3-C.4大环化

[1498] 软海绵素大环内酯3可按照以下流程制备。

[1499] 

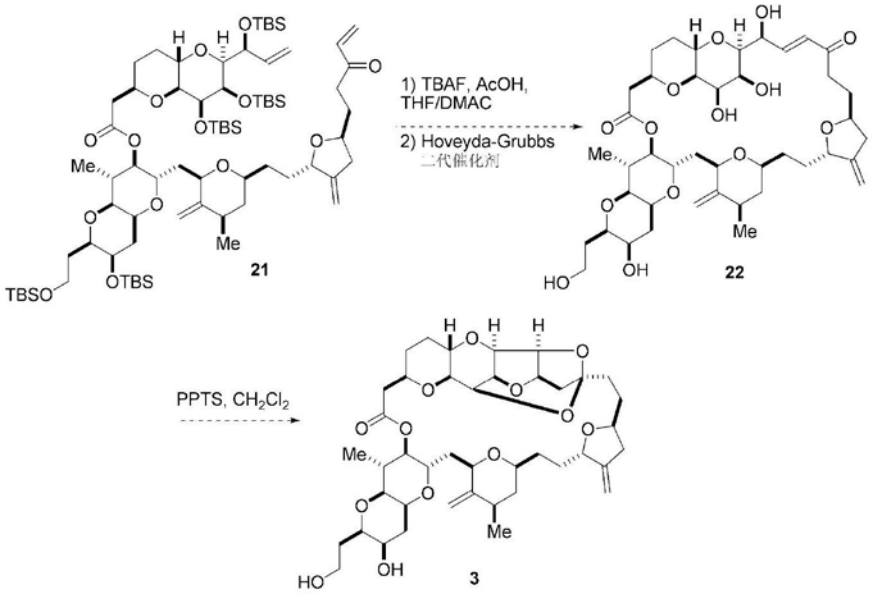

[1500] 化合物12可按照以下流程制备：

[1501] 


[1502] 实施例4-通过闭环烯烃复分解的C.12-C.13大环化

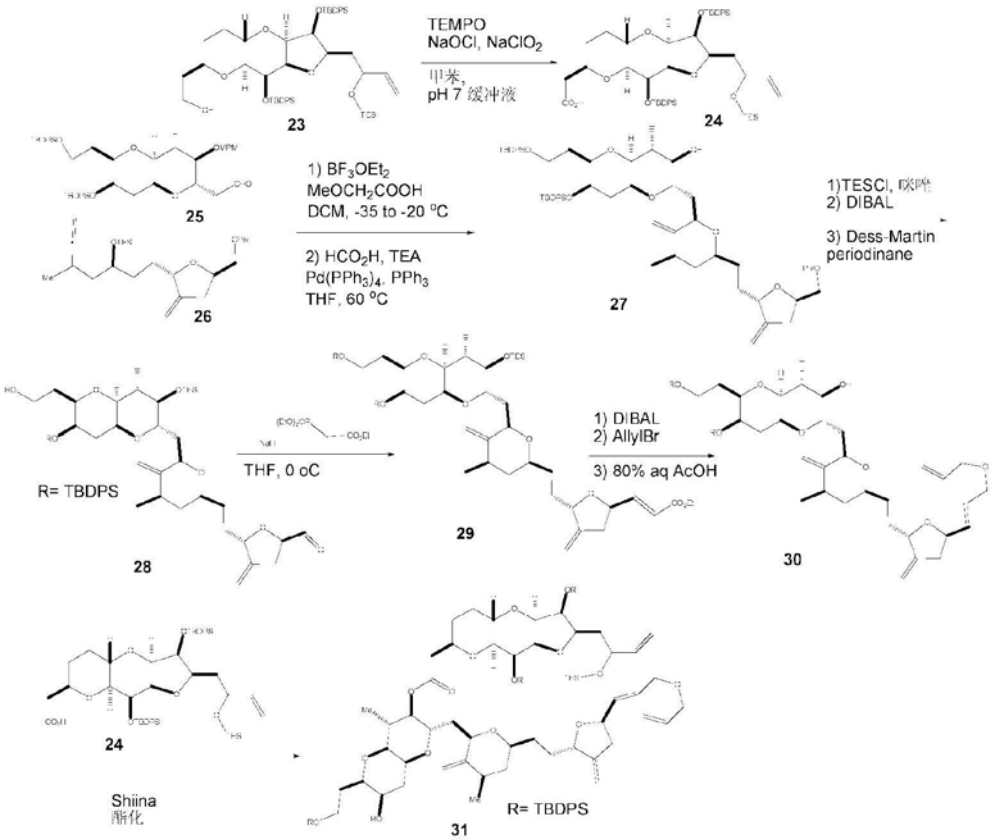
[1503] 软海绵素大环内酯3可按照以下流程制备。

[1504] 

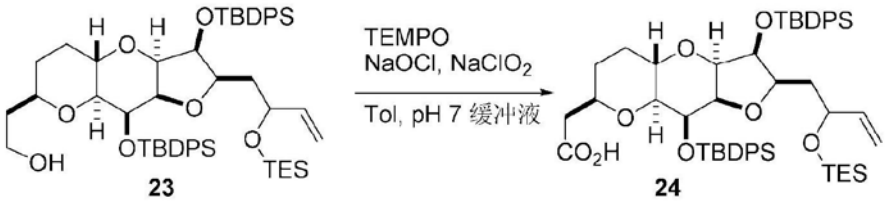

[1505] 化合物21可通过催化闭环烯烃复分解(如采用催化量的Hoveyda-Grubbs二代催化剂)转化成化合物22。化合物22可在全体脱保护(global deprotection)后(如用氟化物源(例如TBAF)去除甲硅烷基)转化成化合物3。

[1506] 实施例5-通过闭环烯烃复分解的C.15-C.16大环化

[1507] 软海绵素大环内酯3可按照以下流程制备。

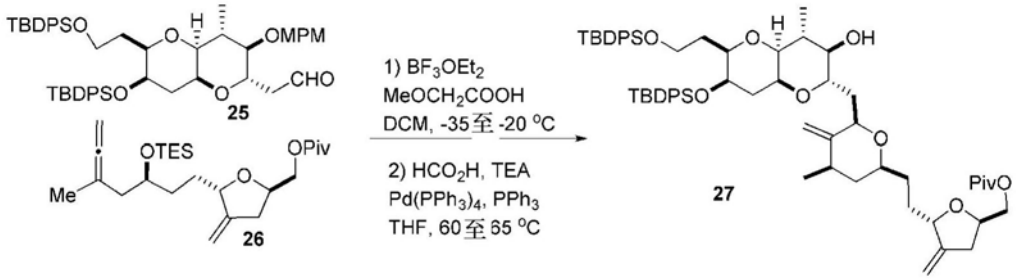
[1508] 


[1509] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸

[1510] 


[1511] 在环境温度下，将2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醇(化合物23.70mg,0.076mmol)和TEMPO(1.187mg,7.597μmol)溶解在甲苯(2mL)中。往所得溶液中加入pH 7磷酸盐缓冲液(1mL)和氯化钠(42.9mg,0.38mmol)在水(1mL)中的溶液，并且缓慢加入4％漂白液(次氯酸钠水溶液)(0.012mL,7.597μmol)。搅拌过夜后，反应混合物用亚硫酸氢钠(63.2mg,0.608mmol)和水(5mL)处理。所得混合物用MTBE萃取两次(每次10mL)。合并的有机层用30％NaCl水溶液(2.0mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤，真空浓缩，并经硅胶柱色谱纯化，使用25-66％梯度的乙酸乙酯/正庚烷为洗脱液，得到54mg目标产物，为白色泡沫固体。$^1$H NMR(1:1非对映异构体混合物,400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.50-0.66(m,6H)0.86-1.01(m,9H)1.05-1.17(m,18H)1.30-1.45(m,3H)1.55-1.65(m,1.5H)1.68-1.79(m,1.5H)1.87-1.99(m,1H)2.09-2.25(m,1.5H)2.38(d,J＝5.5Hz,1H)2.94(dd,J＝9.4,4.3Hz,0.5H)3.11(dd,J＝9.6,6.4Hz,0.5H)3.34(t,J＝4.9Hz,0.5H)3.46-3.54(m,1H)3.58(t,J＝4.7Hz,0.5H)3.62-3.78(m,2H)3.88(t,J＝6.3Hz,0.5H)3.95-4.09(m,1H)4.16-4.25(m,2H)4.26-4.42(m,1.5H)4.95-5.18(m,2H)5.71(m,J＝6.3Hz,1H)7.27-7.45(m,12H)7.64-7.77(m,8H)。

[1512] 新戊酸((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-羟基-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲基酯

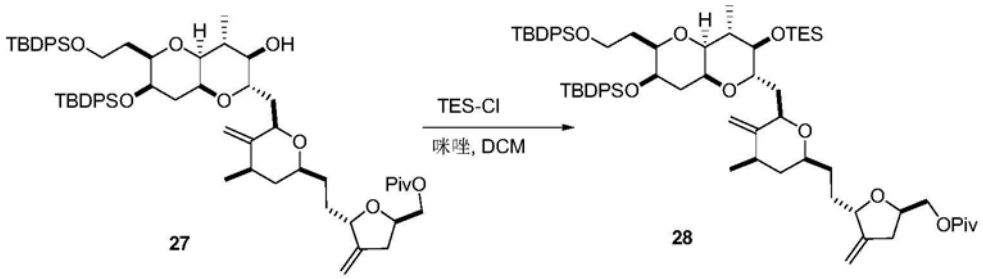
[1513] 


[1514] 将2-((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙醛(化合物25;340mg,0.347mmol)和新戊酸((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物26;197mg,0.452mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至-37℃。加入甲氧基乙酸(0.533mL,6.946mmol)和$BF_3.OEt_2$(0.132mL,1.042mmol)，并在-20至-35℃下将所得溶液搅拌3h。随后反应混合物用饱和$NaHCO_3$(15mL)处理，并用MTBE萃取两次(各30.3mL)。合并有机层，用30％NaCl水溶液(15mL)洗涤，并经$MgSO_4$干燥。过滤，真空浓缩，且经硅胶柱色谱纯化，使用20-50％梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液，得到0.367g目标产物和副产物的混合

物，确定为化合物25(使其经历MPM脱保护)，和化合物26(使其经历TES脱保护)。未经进一步纯化，将混合物溶解于THF(7.5mL)中。在另一反应器中，将$Pd(PPh_3)_4$(0.037g,0.032mmol)和三苯基膦(0.034g,0.128mmol)溶解在THF(2mL)中，并用甲酸(0.123mL,3.204mmol)和三乙胺(0.447mL,3.204mmol)处理。将所得溶液加入上述制备的反应物溶液中。在60至65℃下搅拌20h后，将反应混合物用MTBE(20mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)和30％NaCl水溶液(5mL)洗涤。有机层用$MgSO_4$干燥，过滤，并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化，使用20-100％梯度的乙酸乙酯/正庚烷为洗脱液，得到98mg目标产物。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.01(s,9H)1.05(s,9H)1.10(d,J＝6.3Hz,3H)1.13(d,J＝7.8Hz,3H)1.20(s,9H)1.28-1.37(m,1H)1.45-1.73(m,8H)1.77-1.85(m,1H)1.91-2.15(m,5H)2.24-2.33(m,1H)2.37-2.47(m,1H)2.63-2.74(m,1H)3.22(t,J＝2.5Hz,1H)3.29-3.38(m,1H)3.49(d,J＝8.2Hz,1H)3.55-3.64(m,2H)3.68(d,J＝2.0Hz,1H)3.72-3.82(m,3H)3.91(t,J＝5.9Hz,1H)4.01(dd,J＝11.7,4.7Hz,1H)4.05-4.10(m,1H)4.13(dd,J＝11.7,4.7Hz,1H)4.22-4.34(m,1H)4.41-4.52(m,1H)4.77-4.84(m,2H)4.90(d,J＝2.0Hz,1H)4.99(d,J＝2.3Hz,1H)7.28-7.44(m,12H)7.60(dq,J＝8.1,1.5Hz,4H)7.66-7.69(m,2H)7.75-7.78(m,2H)。

[1515] 新戊酸((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲基酯

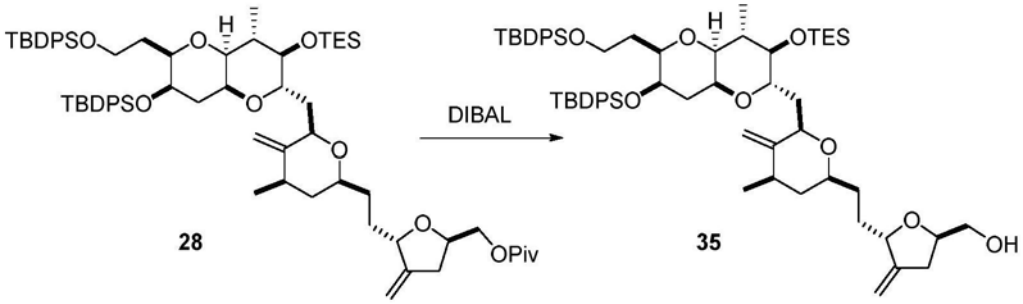
[1516]




[1517] 在环境温度下，将新戊酸((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-羟基-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物27;98mg,0.093mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中，并用咪唑(31.5mg,0.463mmol)和氯三乙基甲硅烷(0.047mL,0.278mmol)处理。15h后，反应用饱和$NH_4Cl$水溶液(27％(w/v))(10mL)淬灭。所得混合物用MTBE萃取两次(20mL)。合并的有机层用30％NaCl水溶液(5.0mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤，真空浓缩，并经硅胶柱色谱纯化，使用10-50％梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液，得到94mg目标产物。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.65(q,J＝7.8Hz,6H)0.97(t,J＝7.8Hz,9H)1.02(s,9H)1.04(s,9H)1.06-1.10(m,6H)1.20(s,9H)1.44-1.52(m,2H)1.58-1.68(m,4H)1.71-1.84(m,3H)1.85-2.01(m,2H)2.07-2.23(m,2H)2.35-2.45(m,1H)2.63-2.75(m,1H)3.18-3.28(m,2H)3.43-3.51(m,2H)3.57-3.61(m,2H)3.64-3.72(m,1H)3.74-3.85(m,3H)4.01(dd,J＝11.7,4.7Hz,1H)4.12(dd,J＝11.3,5.1Hz,1H)4.23-4.31(m,1H)4.39-4.47(m,1H)4.78(s,1H)4.84(br.s.,1H)4.86(br.s.,1H)4.97(s,1H)7.29-7.44(m,12H)7.61-7.71(m,8H)。

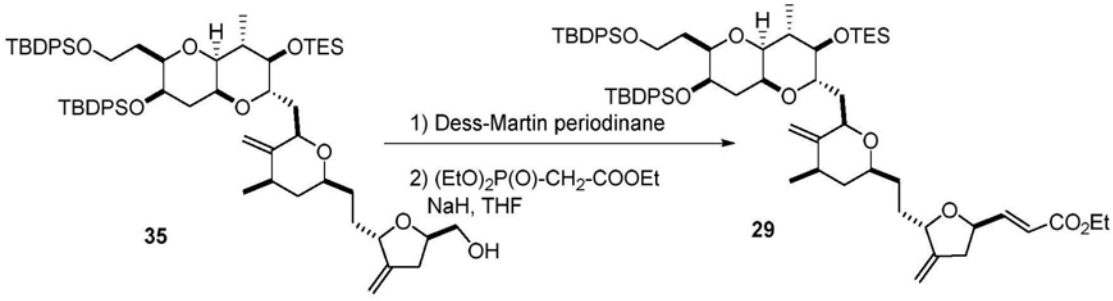
[1518] ((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯

基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲醇

[1519] 


[1520] 将新戊酸((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物28;94mg,0.08mmol)溶解于二氯甲烷(3.0mL)中并冷却至-78℃。在该温度下装入在甲苯中的DIBAL(1.0M,0.24mL)。在-65至-78℃下搅拌1h后,反应混合物用MeOH(0.5mL)和Rochelle盐溶液(5.0mL)处理。所得混合物温热至环境温度,并用MTBE(15mL)萃取。有机层用30%NaCl水溶液(5.0mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤并真空浓缩,得到目标产物(86mg),未经进一步纯化直接用于下一步。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.65(q,J=8.1Hz,6H)0.97(t,J=7.8Hz,9H)1.02(s,9H)1.04(s,9H)1.06-1.10(m,6H)1.45-1.52(m,2H)1.58-1.69(m,4H)1.72-1.83(m,3H)1.83-1.98(m,3H)2.09-2.25(m,2H)2.37-2.46(m,1H)2.56-2.65(m,1H)3.18-3.27(m,2H)3.43-3.53(m,3H)3.55-3.64(m,3H)3.65-3.72(m,1H)3.74-3.85(m,1H)4.10-4.21(m,1H)4.37-4.44(m,1H)4.78(s,1H)4.84(d,J=2.0Hz,1H)4.86(s,1H)4.97(d,J=2.3Hz,1H)7.30-7.42(m,12H)7.61-7.71(m,8H)。

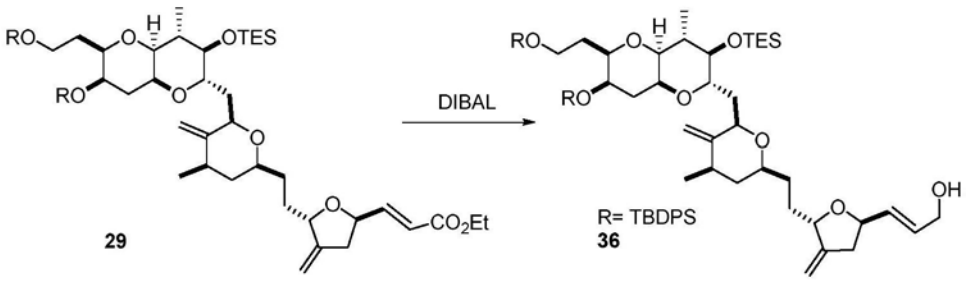
[1521] (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙烯酸乙基酯

[1522] 


[1523] 在环境温度下,往((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)甲醇(化合物35;86mg,0.079mmol)在二氯甲烷(3.0mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(26.6mg,0.316mmol)和戴斯-马丁高碘烷

(Dess-Martin periodinane)(50.3mg,0.119mmol)。搅拌2h后,反应混合物用MTBE(20ml)稀释并用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)和水(5.0mL)处理。在环境温度下将所得混合物搅拌0.5h,分离各层。有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤两次和用30%NaCl水溶液(5.0mL)洗涤,并用$MgSO_4$干燥。过滤随后真空浓缩,得到目标产物((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-甲醛,80mg),为油状物。未经进一步纯化,将粗产物溶解于THF(4.0mL)中并冷却至0℃。在另一反应烧瓶中,将2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(73.7μL,0.368mmol)溶解于THF(2.7mL)中,冷却至0℃,并用60%氢化钠(13.26mg,0.332mmol)处理。0℃下20min后,将所得溶液加入原料反应器中。30min后,加入饱和$NH_4Cl$水溶液(27%(w/v))(8.0mL)、水(2.8mL)和MTBE(20mL),并将所得混合物温热至环境温度。分离各层,水层用MTBE(12mL)萃取。合并的有机层用30%NaCl水溶液(10mL)洗涤,并用$MgSO_4$干燥。过滤,真空浓缩,经硅胶柱色谱纯化,使用20-50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液,得到71mg目标产物(化合物29)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.65(q,J=8.1Hz,6H)0.97(t,J=8.2Hz,9H)1.02(s,9H)1.04(s,9H)1.06-1.10(m,6H)1.45-1.52(m,2H)1.57-1.70(m,5H)1.72-1.83(m,3H)1.83-1.98(m,2H)2.08-2.23(m,2H)2.38-2.47(m,1H)2.76-2.86(m,1H)3.18-3.28(m,2H)3.43-3.51(m,2H)3.56-3.62(m,2H)3.64-3.71(m,1H)3.73-3.85(m,3H)4.19(q,J=7.3Hz,2H)4.40-4.47(m,1H)4.60-4.69(m,1H)4.78(s,1H)4.86(s,2H)4.98(d,J=2.0Hz,1H)6.00(dd,J=15.6,1.6Hz,1H)6.87(dd,J=15.6,5.1Hz,1H)7.30-7.42(m,12H)7.61-7.71(m,8H)。

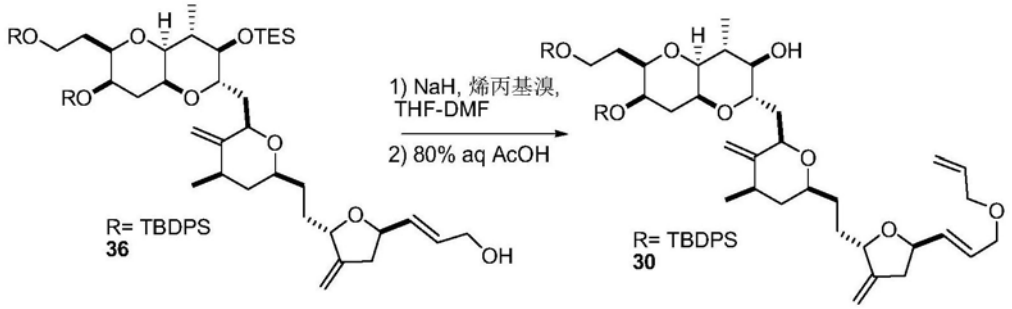
[1524] (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-2-烯-1-醇

[1525] 


[1526] 在-78℃下,往(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙烯酸乙基酯(化合物29;71mg,0.061mmol)在二氯甲烷(4mL)的溶液中加入DIBAL-H在甲苯中的溶液(1.0M,0.246mL,0.246mmol)。在-65至-78℃下搅拌1h后,将反应混合物用MeOH(0.5mL)和Rochelle盐溶液(5.0mL)处理。将所得混合物温热至环境温度并用MTBE(15mL)萃取两次。合并的有机层用30%NaCl水溶液(5.0mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤并真空浓缩,得到目标产物(化合物36,68mg),未经纯化直接用于下一步。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.65(q,J=8.1Hz,6H)0.97

(t,J＝8.2Hz,9H)1.02(s,9H)1.04(s,9H)1.06-1.10(m,6H)1.45-1.52(m,2H)1.57-1.70(m,4H)1.72-1.83(m,3H)1.84-1.98(m,2H)2.08-2.22(m,2H)2.34-2.42(m,1H)2.68-2.76(m,1H)3.20-3.28(m,2H)3.43-3.50(m,2H)3.56-3.62(m,2H)3.64-3.71(m,1H)3.73-3.85(m,3H)4.14(br s,2H)4.40-4.43(m,1H)4.49(q,J＝6.6Hz,1H)4.78(s,1H)4.83(d,J＝1.9Hz,1H)4.86(s,1H)4.97(d,J＝1.9Hz,1H)5.70-5.76(m,1H)5.83-5.89(m,1H)7.30-7.43(m,12H)7.61-7.72(m,8H)。

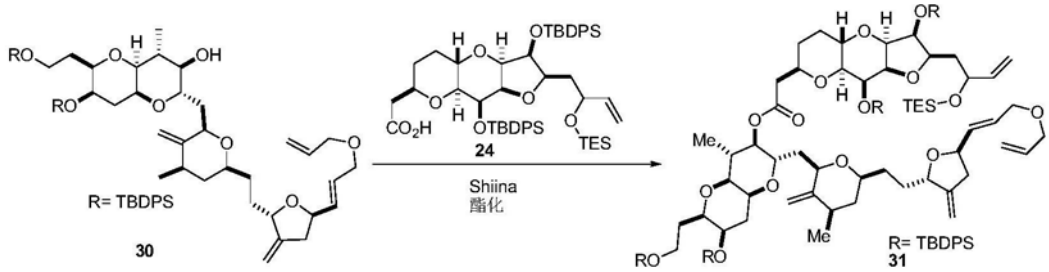
[1527] (((2R,3R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-8-甲基-7-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)(叔丁基)二苯基甲硅烷

[1528] 


[1529] 在0℃下往(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-2-烯-1-醇(化合物36,68mg,0.061mmol)在THF(2.0mL)中的溶液内加入氢化钠(60％在油中,6.1mg,0.15mmol)。在环境温度下搅拌所得淤浆20min。随后加入烯丙基溴(0.032mL,0.37mmol)和DMF(0.5mL,6.5mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物16h。加入饱和$NH_4Cl$水溶液(27％(w/v))(5.0mL)、水(1.0mL)和MTBE(10mL)。分离各层,水层用MTBE(10mL)萃取。合并的有机层用30％NaCl水溶液(3.0mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤并真空浓缩得到71mg目标产物。未经进一步纯化,在环境温度下,将粗产物(((2R,3R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-8-甲基-7-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)(叔丁基)二苯基甲硅烷)(72mg)溶解于乙酸(4.0mL)中并用水(1.0mL)处理。5h后,将反应混合物真空浓缩。将所得残余物经硅胶柱色谱纯化,使用20-33％梯度的乙酸乙酯/正庚烷为洗脱液,得到54mg目标产物(化合物30)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.00(s,9H)1.04-1.06(m,9H)1.08-1.15(m,6H)1.45-1.76(m,11H)1.80(br.s.,1H)1.91-2.15(m,5H)2.24-2.34(m,1H)2.36-2.45(m,1H)2.67-2.76(m,1H)3.22(br.s.,1H)3.33(br.s.,1H)3.49(d,J＝7.8Hz,1H)3.55-3.65(m,2H)3.68(br.s.,1H)3.72-3.83(m,3H)3.91(t,J＝5.9Hz,1H)3.95-3.99(m,4H)4.07(q,J＝5.6Hz,1H)4.41-4.53(m,2H)4.81(br.s.,1H)4.81-4.84(m,1H)4.88(d,J＝2.0Hz,1H)4.98(d,J＝2.0Hz,1H)5.18(d,J＝10.2Hz,1H)5.27(dd,J＝17.2,1.6Hz,1H)5.73(dd,J＝16.0,5.1Hz,1H)5.79(dd,J＝15.2,5.1Hz,1H)5.85-5.97(m,1H)7.30-7.43(m,12H)7.57-7.79(m,

8H)。

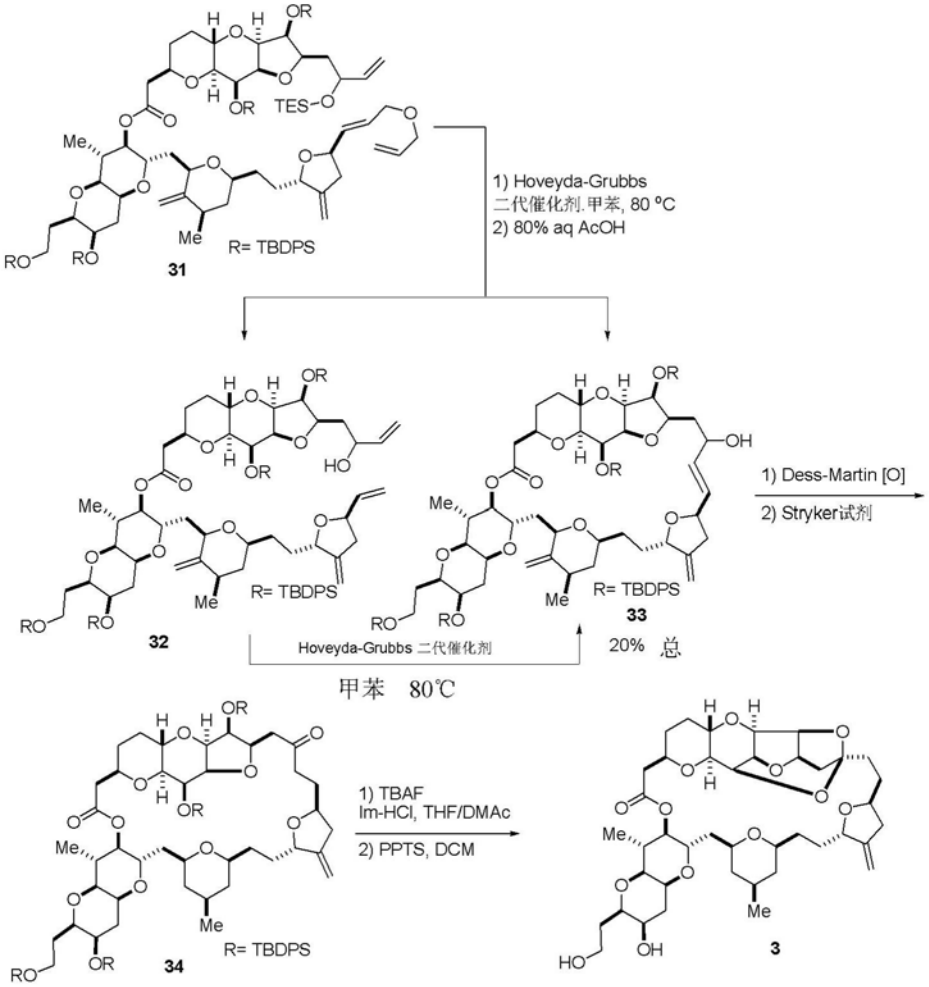
[1530] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸(2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯

[1531] 


[1532] 在环境温度下,往2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸(化合物24,66mg,0.071mmol)在二氯甲烷(2mL)的溶液中加入TEA(0.022mL,0.156mmol)、2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(26.8mg,0.078mmol)和4-二甲基氨基吡啶(3.17mg,0.026mmol)。10min后,将所得溶液加入(2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-醇(化合物30,54mg,0.052mmol)在二氯甲烷(1.0ml)的溶液中。搅拌过夜后,反应混合物用饱和$NH_4Cl$水溶液(5.0mL)处理。所得混合物搅拌30min并用MTBE(各10mL)萃取两次。合并的有机层用30%NaCl水溶液(5.0mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤,真空浓缩,并经硅胶柱色谱纯化,使用10-33%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液,得到87mg目标产物(化合物31)。$^1H$ NMR(1:1非对映异构体混合物,400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.46-0.62(m,6H)0.83-0.98(m,12H)1.00(s,9H)1.06(s,9H)1.07-1.15(m,6H)1.25-2.04(m,19H)2.08-2.24(m.,2.5H)2.32-2.44(m,1.5H)2.66-2.76(m,1H)2.86-2.96(m,1H)3.22-3.28(m,1H)3.37-3.42(m,0.5H)3.46-3.71(m,6.5H)3.73-3.86(m,4H)3.93-4.00(m,4H)4.05-4.23(m.,3H)4.27-4.34(m,1H)4.40-4.46(m,1H)4.49(q,J=6.4Hz,1H)4.58-4.68(m,1H)4.70(s,1H)4.76(s,1H)4.84(br.s.,1H)4.90-5.14(m,2H)4.95-4.97(m,1H)5.17(d,J=10.6Hz,1H)5.27(dd,J=17.4,1.8Hz,1H)5.59-5.70(m,1H)5.73(dd,J=15.6,5.1Hz,1H)5.80(dd,J=15.6,5.1Hz,1H)5.84-5.97(m,1H)7.27-7.43(m,24H)7.55-7.79(m,16H)。

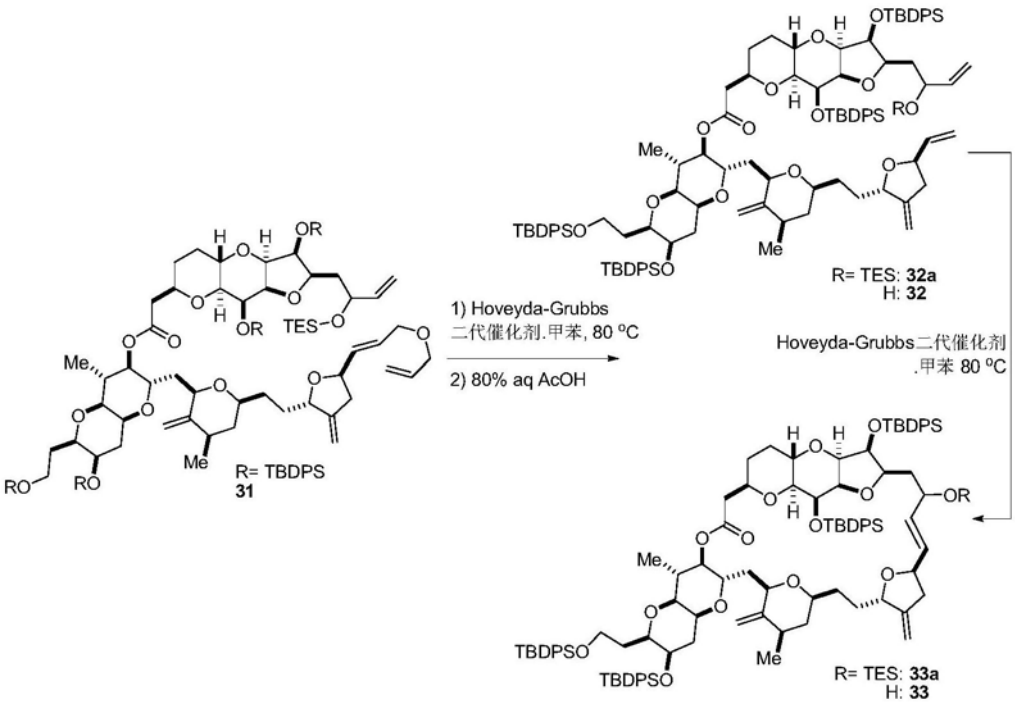
[1533] 化合物31可按照以下流程转变成化合物3:

[1534]




[1535] 闭环烯烃复分解

[1536]



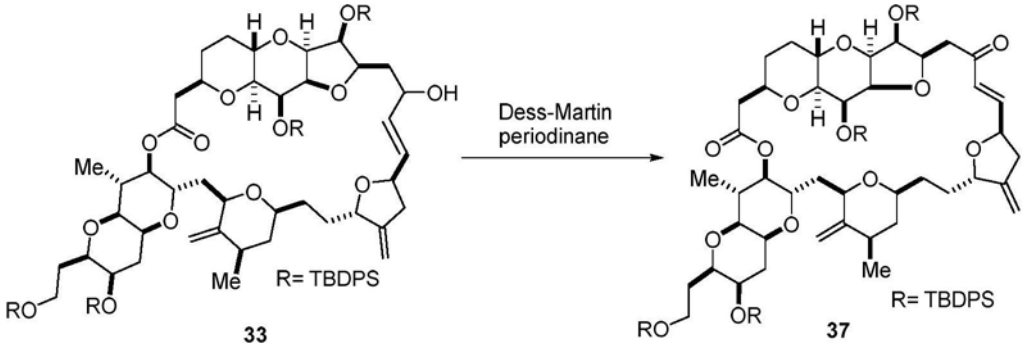

[1537] 在80℃下,往2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,

3-e]吡喃-7-基)乙酸(2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯(化合物31,87mg,0.044mmol)在甲苯(61mL)的溶液中加入苯醌(4.8mg,0.044mmol)和Hoveyda-Grubbs二代催化剂(5.59mg,8.891μmol)在甲苯(10mL)中的溶液。80℃下搅拌8h后,将反应混合物冷却至环境温度并用DMSO(0.063mL,0.889mmol)处理。所得溶液搅拌过夜并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化,使用20-33%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液,得到71mg目标产物(化合物33a)和化合物32a的混合物:MS m/z 1908.0和1936.0$[M+Na]^+$。在环境温度下,将混合物溶解于THF(2.0mL)中。往溶液中加入乙酸(3.2mL)和水(0.8mL)。在环境温度下搅拌3h后,所得混合物真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化,使用10-33%梯度的乙酸乙酯/正庚烷为洗脱液,得到46mg化合物33和化合物32的混合物。将混合物溶解于二氯甲烷(45mL)中并用Hoveyda-Grubbs二代催化剂(2.91mg,4.63μmol)回流(45℃油浴)处理15h。冷却反应混合物至环境温度并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化,使用15-33%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液,得到15mg目标产物(化合物33)。$^1H$ NMR(主要异构体,400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.99-1.10(m,42H)1.25-2.27(m,19H)2.32-2.42(m,J=7.4Hz,3H)2.45-2.51(m,1H)2.55(dd,J=14.9,3.1Hz,1H)2.69-2.79(m,1H)2.85(t,J=9.0Hz,1H)3.17-3.27(m,1H)3.33-3.55(m,4H)3.59-3.81(m,11H)3.87-3.95(m,1H)4.15(dd,J=8.6,3.9Hz,1H)4.29-4.39(m,2H)4.41-4.48(m,1H)4.49-4.55(m,1H)4.58-4.67(m,2H)4.76(s,1H)4.83(s,1H)4.92(br.s.,2H)5.77(ddd,J=15.6,7.6,1.4Hz,1H)6.31(dd,J=15.4,4.5Hz,1H)7.30-7.43(m,24H)7.58-7.77(m,16H)。

[1538] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟基丁-3-烯-1-基)八氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸(2S,3R,4S,4aS,6R,7R,8aS)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-甲基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5R)-3-亚甲基-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯

[1539] $^1H$ NMR(化合物32,400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.00-1.11(m,42H)1.25-2.03(m,19H)2.12-2.22(m,2H)2.33-2.42(m,2H)2.72(ddd,J=15.3,6.7,1.8Hz,1H)2.95(dd,J=9.8,4.3Hz,1H)3.24(dd,J=5.7,3.7Hz,1H)3.47-3.56(m,3H)3.59-3.69(m,5H)3.72-3.80(m,3H)3.81-3.88(m,1H)3.99-4.08(m,1H)4.10-4.20(m,2H)4.25(dd,J=6.3,4.3Hz,1H)4.41-4.50(m,2H)4.67(t,J=8.0Hz,1H)4.72(s,1H)4.78(s,1H)4.85(d,J=2.0Hz,1H)4.96(d,J=2.0Hz,1H)5.04(d,J=10.2Hz,1H)5.10(d,J=10.2Hz,1H)5.16(d,J=16.8Hz,1H)5.23(d,J=17.2Hz,1H)5.72(ddd,J=16.9,10.6,6.1Hz,1H)5.84(ddd,J=17.0,10.4,6.3Hz,1H)7.27-7.45(m,24H)7.56-7.78(m,16H)。

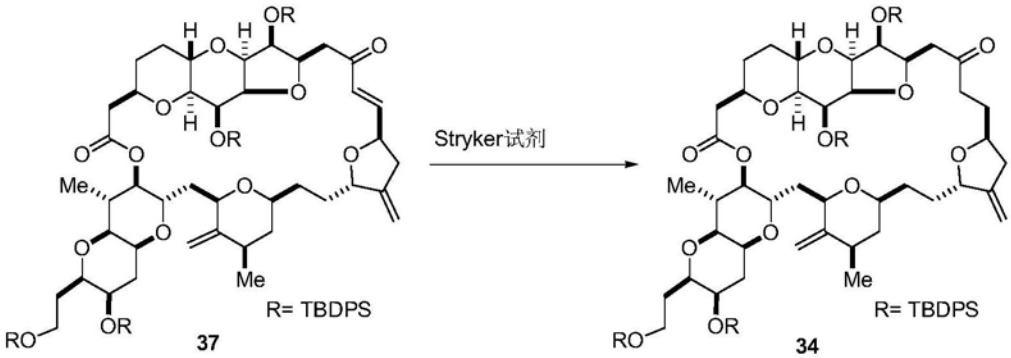
[1540] 化合物37

[1541] 

33 37

[1542] 在环境温度下，将化合物33(25.5mg,0.015mmol)溶解于二氯甲烷(1.0ml)中。加入碳酸氢钠(12.3mg,0.146mmol)和戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martinperiodinane)(18.6mg,0.044mmol)，所得混合物在环境温度下搅拌过夜。加入MTBE(10.0ml)、水(2.0mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(5mL)。所得混合物在环境温度下搅拌30min。分离出有机层，用30％NaCl水溶液(3.0mL)洗涤，并经$MgSO_4$干燥。过滤，真空浓缩，并经硅胶柱色谱纯化，使用10-33％梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液，得到17mg目标产物(化合物37)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.97-1.17(m,42H)1.28-2.25(m,20H)2.49(dd,J＝16.0,7.0Hz,1H)2.56(dd,J＝15.0,10.0Hz,1H)2.72(dd,J＝15.2,3.5Hz,1H)2.75-2.82(m,1H)2.98(t,J＝8.8Hz,1H)3.19-3.25(m,1H)3.36(d,J＝12.5Hz,1H)3.42(t,J＝4.3Hz,1H)3.48-3.57(m,4H)3.60-3.70(m,5H)3.71-3.82(m,3H)3.90(td,J＝10.4,3.9Hz,1H)4.01(ddd,J＝10.6,7.4,3.1Hz,1H)4.08(dd,J＝8.0,4.5Hz,1H)4.24-4.35(m,2H)4.55-4.59(m,1H)4.62(t,J＝7.4Hz,1H)4.66-4.73(m,1H)4.76(s,1H)4.85(s,1H)4.91(s,1H)5.00(d,J＝1.6Hz,1H)6.41(d,J＝16.0Hz,1H)6.86(dd,J＝16.2,5.7Hz,1H)7.28-7.43(m,24H)7.57-7.77(m,16H)。

[1543] 化合物34

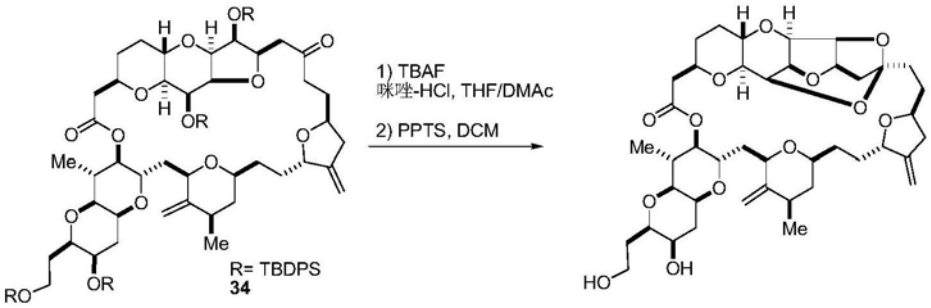
[1544] 

37 34

[1545] 在环境温度下，将化合物37(4.0mg,2.3μmol)溶解于脱氧的甲苯(0.6mL)中。依次加入脱氧的(用氮气吹扫40min)水(2.4μL,0.13mmol)和氢化(三苯基膦)铜(I)六聚体(9.0mg,4.6μmol)。搅拌1h后，反应混合物用空气处理。沉淀出含铜分解产物。真空浓缩，随后经柱色谱纯化，使用10-33％梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱液，得到3.0mg目标产物(化合物34)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.98-1.14(m,42H)1.28-2.40(m,22H)2.55-2.77(m,4H)2.81-2.90(m,1H)2.91(t,J＝9.2Hz,1H)3.06(t,J＝11.7Hz,1H)3.20(dd,J＝6.3,3.9Hz,1H)3.39-3.47(m,2H)3.50-3.57(m,2H)3.62-3.69(m,3H)3.72(dd,J＝6.1,4.5Hz,1H)3.75-3.85(m,3H)3.94-4.02(m,1H)4.09(dd,J＝8.4,3.7Hz,2H)4.26-4.32(m,1H)4.33-4.39(m,1H)4.43-4.48(m,1H)4.64(t,J＝7.0Hz,1H)4.77(s,1H)4.84(s,1H)4.86(s,1H)

4.93(s,1H)7.28-7.44(m,24H)7.57-7.77(m,16H)。

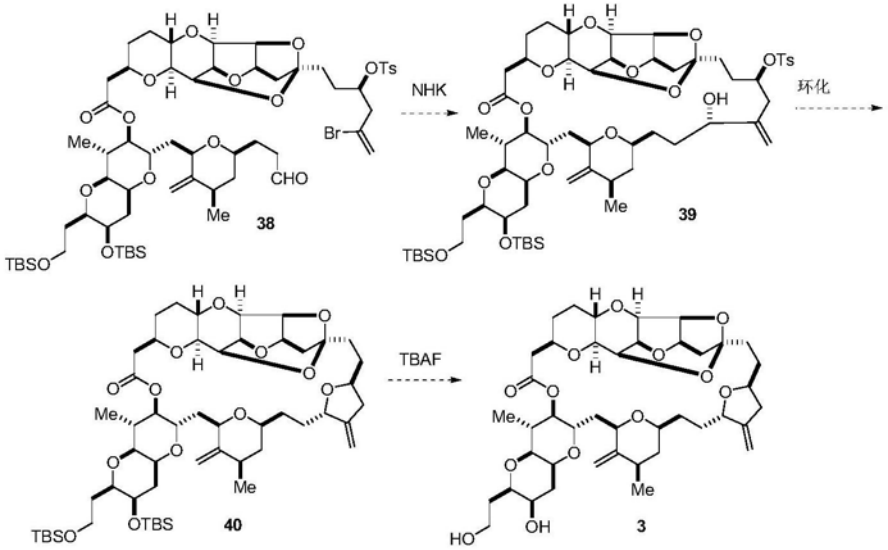
[1546] 化合物3

[1547] 


[1548] 在环境温度下,往瓶中的化合物34(3.0mg,1.72μmol)中加入THF(0.6mL)和N,N-二甲基乙酰胺(0.21mL)。加入TBAF(1.0M THF中,52μL,0.052mmol)和盐酸咪唑(2.7mg,0.026mmol)的混合物,并将所得混合物在环境温度下搅拌3天。加入30%NaCl水溶液(2.0mL),将所得混合物用THF(5.0mL)和甲苯(5.0mL)的混合物萃取两次。合并的有机层用氮气流浓缩。将残余物在环境温度下溶解于二氯甲烷(1.0mL)中,加入PPTS(18mg,72μmol)。一旦所有的原料被消耗(2h),将反应混合物经硅胶柱色谱纯化,使用0-10%梯度的甲醇/乙酸乙酯为洗脱液,得到0.9mg目标产物(化合物3)。采用$^1$H NMR确定结构,并与报导的波谱对照。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.10(d,J=6.3Hz,3H)1.18(d,J=7.8Hz,3H)1.27-2.40(m,25H)2.41(dd,J=16.8,2.7Hz,1H)2.53(dd,J=17.2,10.2Hz,1H)2.76-2.86(m,1H)2.90(dd,J=9.8,2.3Hz,1H)3.29(s,1H)3.52-3.57(m,2H)3.64(d,J=10.9Hz,1H)3.69-3.89(m,5H)4.04(dd,J=6.3,4.3Hz,1H)4.10-4.15(m,1H)4.18(dd,J=6.4,4.5Hz,1H)4.21-4.28(m,1H)4.36(d,J=11.7Hz,1H)4.38-4.44(m,2H)4.50(t,J=2.3Hz,1H)4.58-4.62(m,1H)4.68(t,J=4.5Hz,1H)4.80(br.s.,2H)4.98(br.s.,1H)5.08(s,1H)。

[1549] 实施例6-通过野崎-桧山-岸反应的C.19-C.20大环化

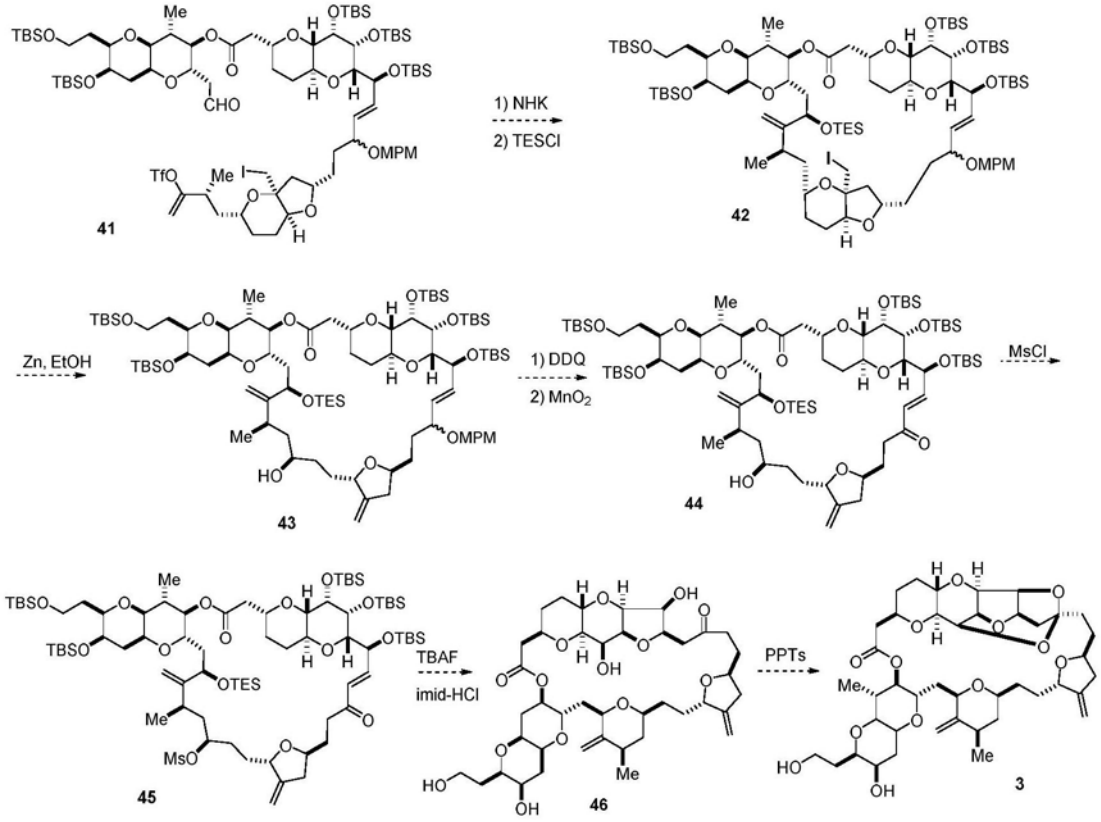
[1550] 软海绵素大环内酯3可按照以下流程制备。

[1551] 


[1552] 化合物38可通过野崎-桧山-岸反应(如用Cr(II)和Ni(II)盐)转化成化合物39。化合物39可通过亲核闭环取代反应得到化合物40。化合物40可在全体去保护后转化成化合物3(如用氟化物源(例如TBAF)去除甲硅烷基)。

[1553] 实施例7-通过野崎-桧山-岸反应的C.26-C.27大环化

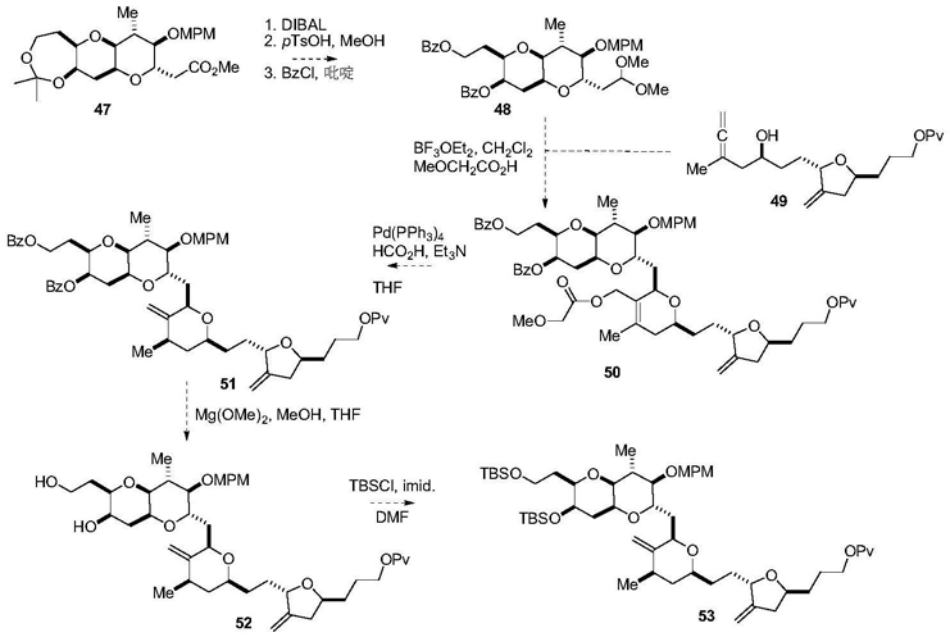
[1554] 软海绵素大环内酯3可按照以下流程制备。

[1555] 


[1556] 化合物41可通过所述野崎-桧山-岸反应(如用Cr(II)和Ni(II)盐),随后采用氯三乙基甲硅烷对所形成的羟基进行甲硅烷基化而转化成化合物42。化合物42可经受Vasella片段条件得到43。对MPM-基进行DDQ脱保护,采用氧化锰(II)对所得的烯丙醇进行选择氧化可得到44。剩余的羟基可与甲磺酰氯反应,得到化合物45。采用氟化四丁基铵(TBAF)对45进行全体脱甲硅烷基化可通过甲磺酸酯的亲核置换和脱保护醇共轭加成为烯酮而形成化合物46。化合物46可与布朗斯特酸(如PPT)反应,得到化合物3。

[1557] 实施例8-通过丙二烯-普林斯反应C.14-C.38软海绵素中间体

[1558] 软海绵素C.14-C.38中间体53可按照以下流程制备。

[1559] 


[1560] 化合物47(Aicher等人.Tetrahedron Letters,33:1549-1552,1992)可经三步法转化成48[(1)氢化二异丁基铝还原反应成醛,(2)酸催化丙酮化合物脱保护和二甲基缩醛形成,和(3)苯甲酰化]。48和49之间的丙二烯-普林斯反应可通过用三氟化硼二乙基醚化物和甲氧基乙酸处理进行,得到50。所述甲氧基乙酸酯的烯丙基还原反应可使用四(三苯基膦)合钯(0)和甲酸以及三乙胺完成,得到51。对苯甲酸酯基团脱保护可采用甲醇镁处理实施,得到52。最后,用叔丁基二甲基甲硅烷基氯处理52,得到已知的C.14-C.38软海绵素中间体53(Aicher等人,J.Am.Chem.Soc.,114:3162-3164,1992)。

[1561] 其它实施方案

[1562] 在不偏离本发明的范围和精神的情况下,所描述的本发明的组合物和方法的各种改变和变化对于本领域技术人员而言是明显的。尽管联系具体实施方案描述了本发明,但是,应当理解所要求保护的发明不应不当地受到这些具体实施方案的限制。实际上,对于本领域技术人员而言显而易见的对所描述的用于实施本发明的模式的各种改变旨在落入本发明的范围内。

[1563] 其它实施方案在权利要求中。

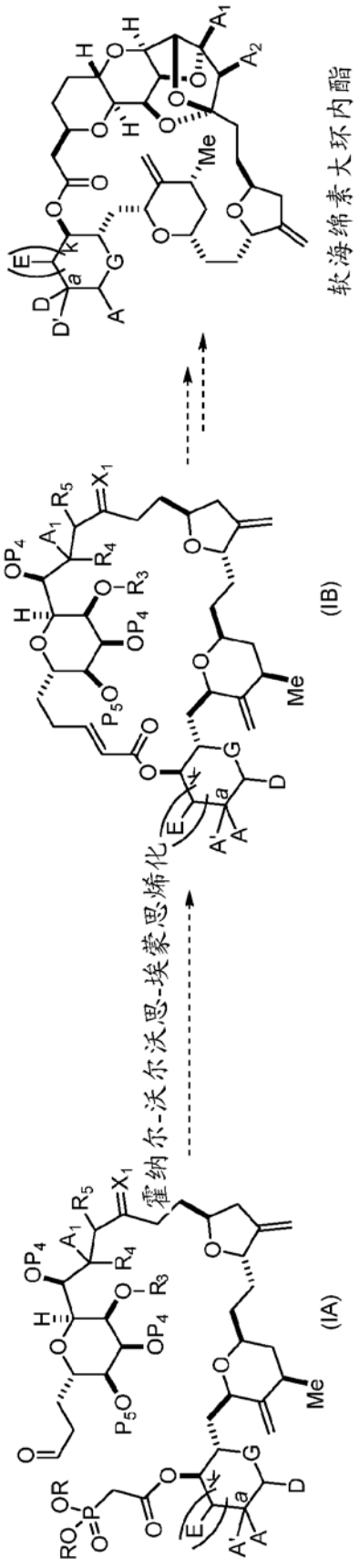



图 1

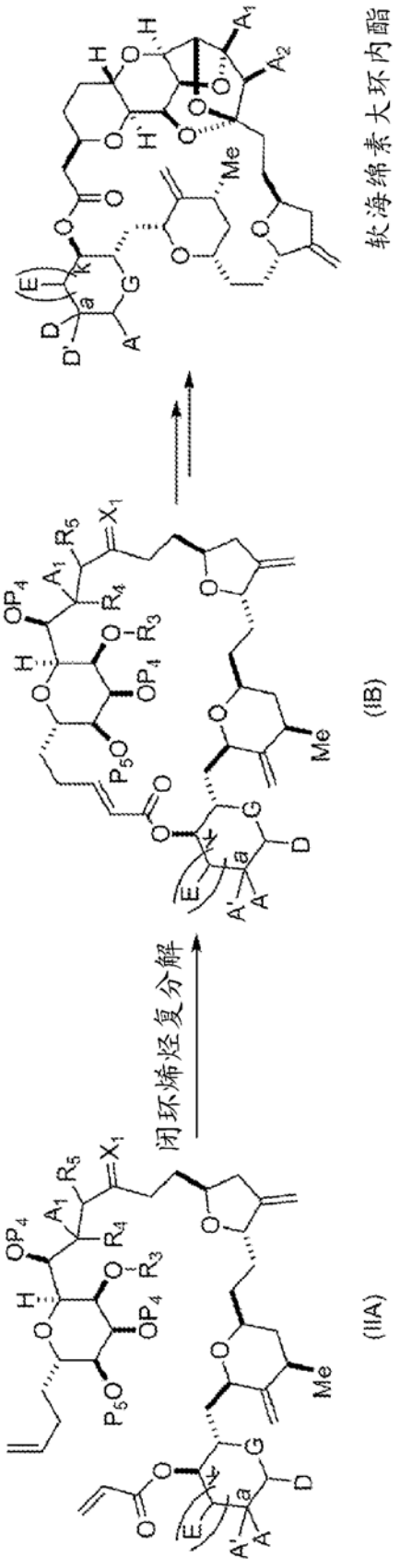



图 2

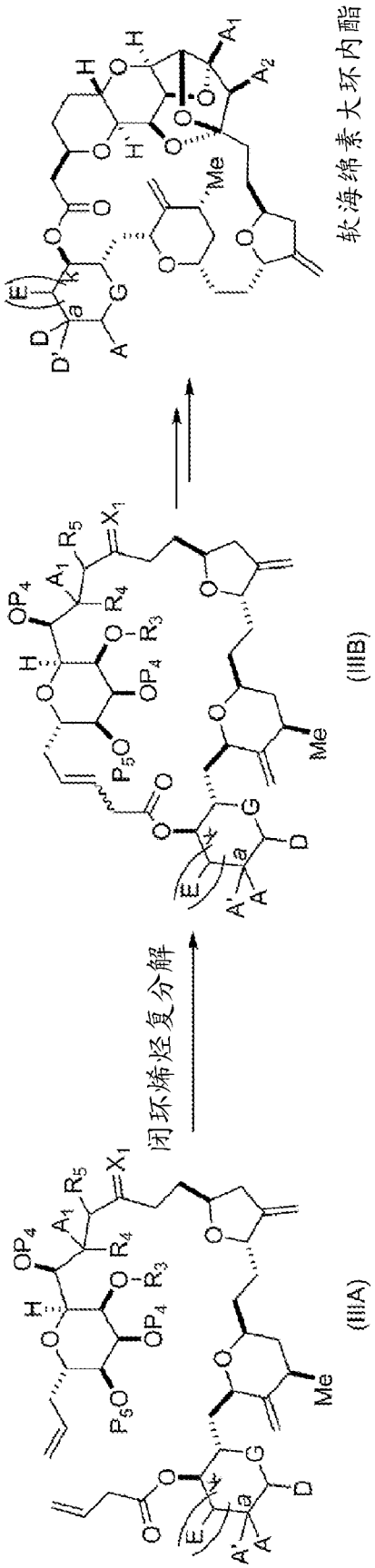



图 3

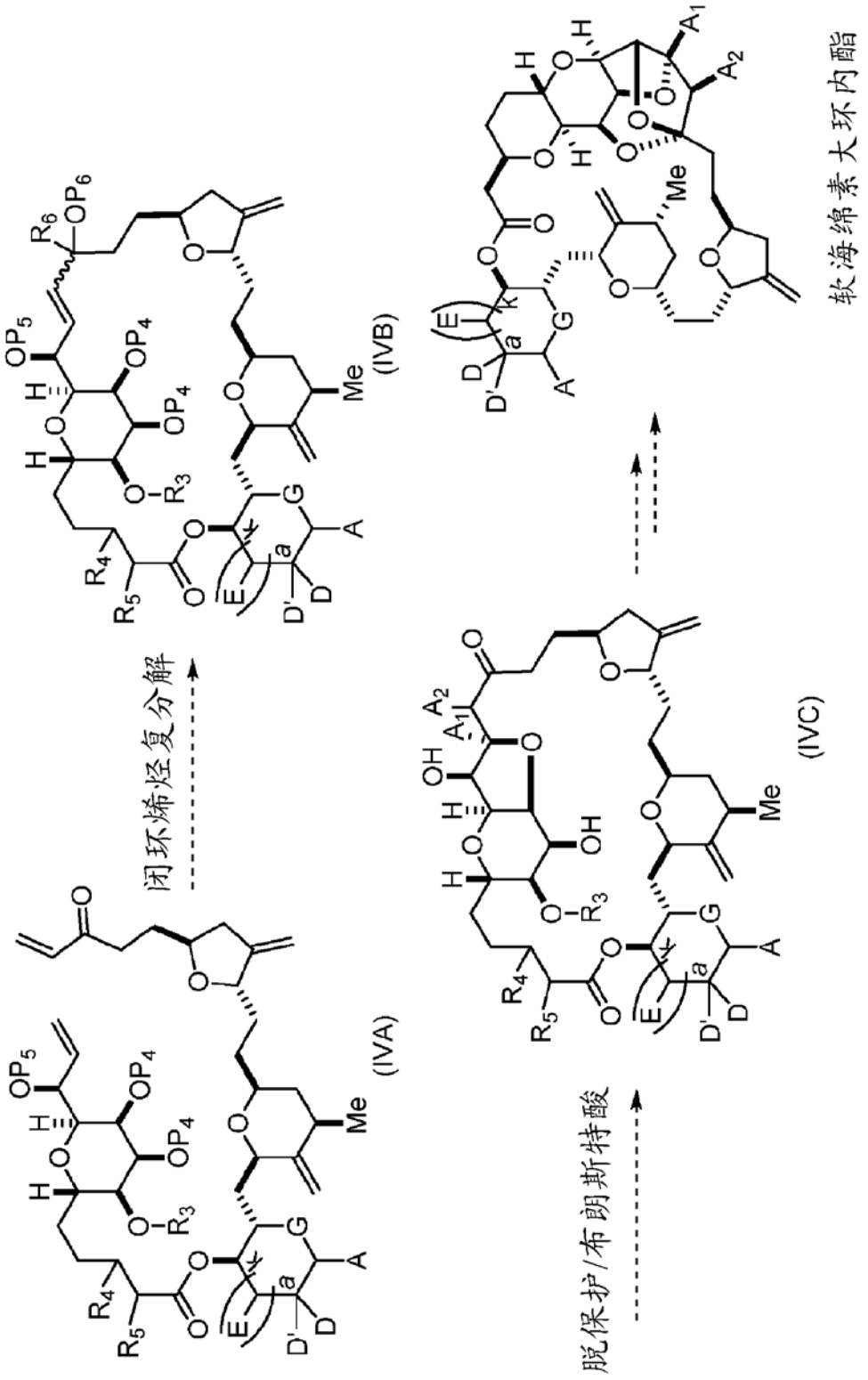



图 4

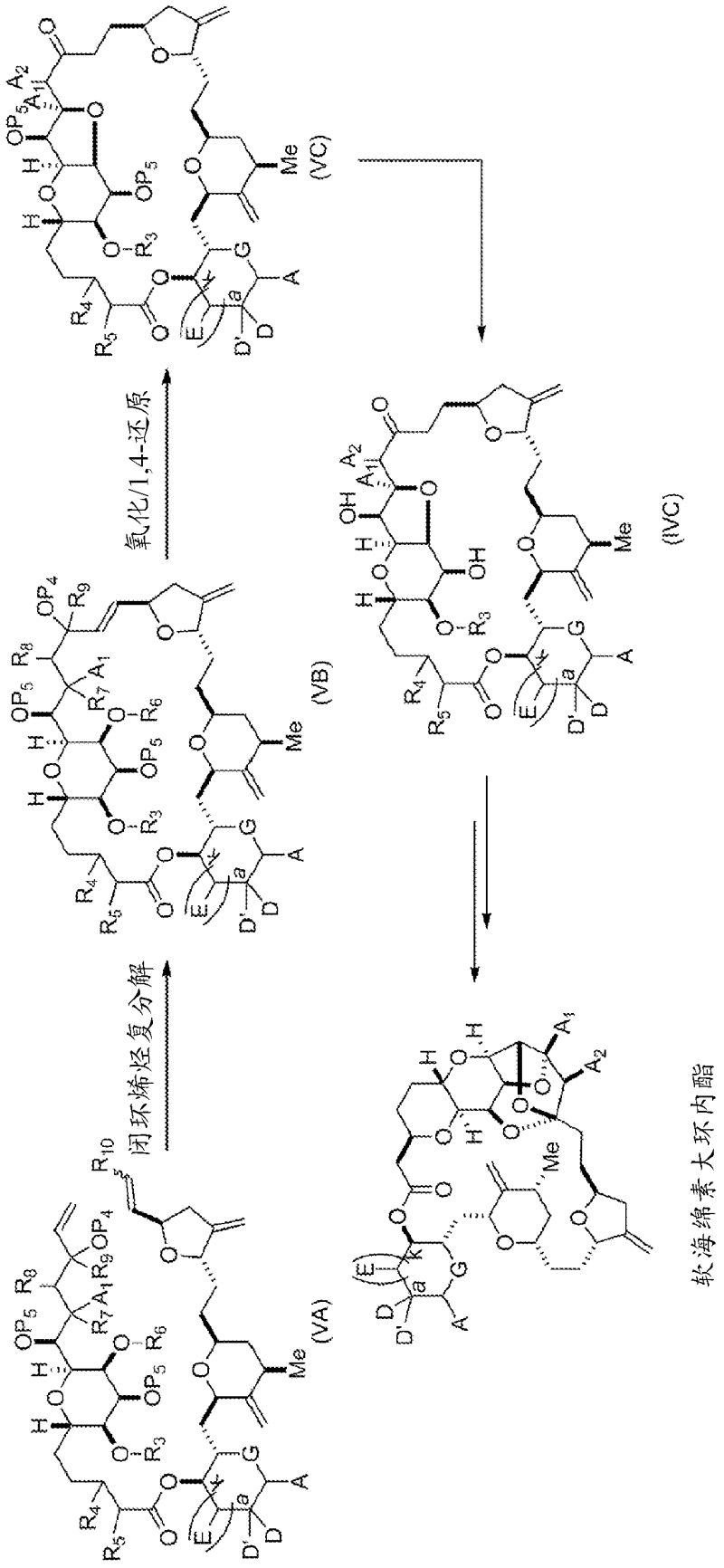



图 5

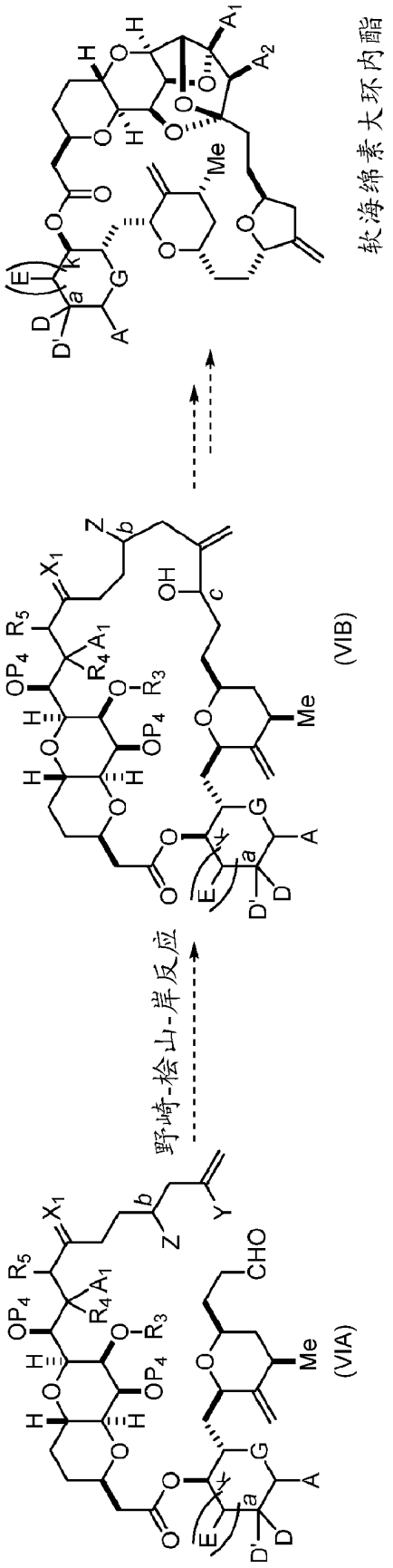



图 6

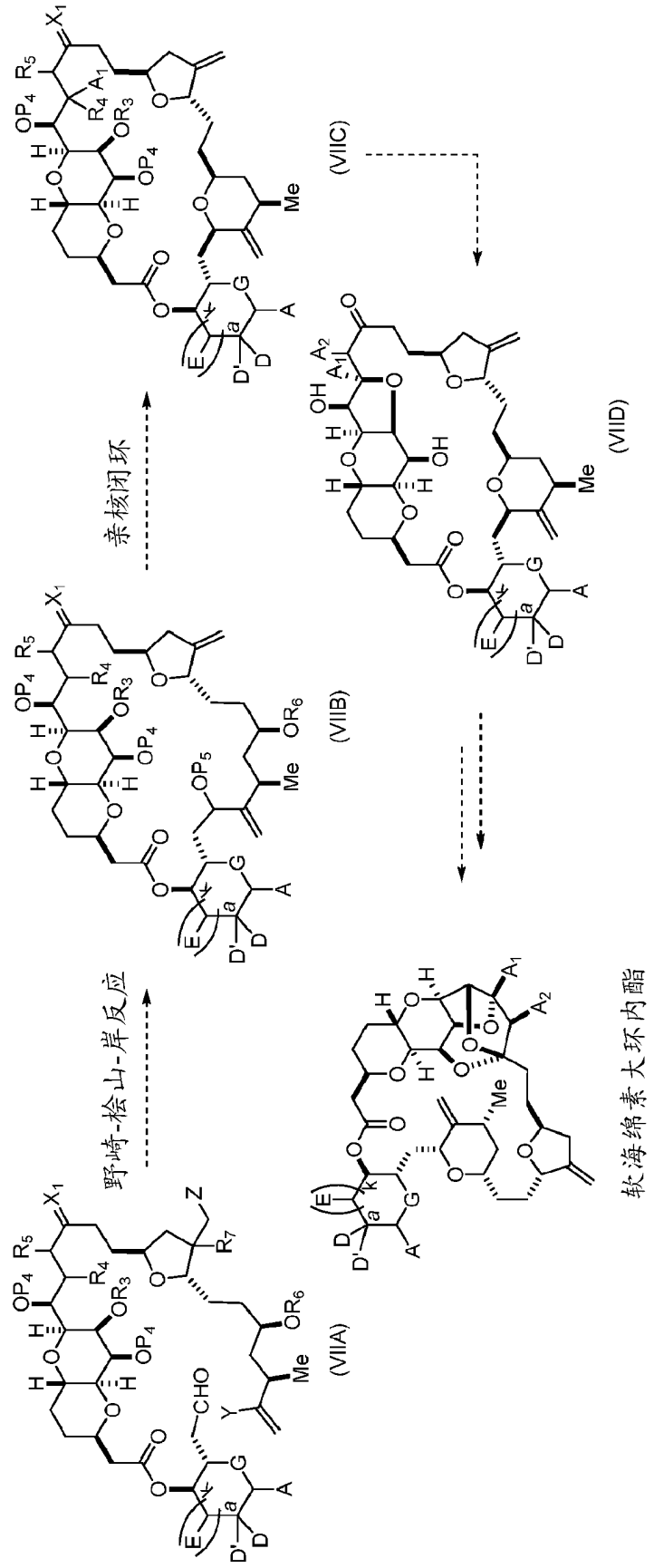



图 7