

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6266509号
(P6266509)

(45) 発行日 平成30年1月24日 (2018. 1. 24)

(24) 登録日 平成30年1月5日 (2018. 1. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 225/02	(2006. 01)	C O 7 D 225/02	C S P
C O 7 D 313/00	(2006. 01)	C O 7 D 313/00	
C O 7 D 267/00	(2006. 01)	C O 7 D 267/00	
C O 7 D 417/06	(2006. 01)	C O 7 D 417/06	
C O 7 D 207/46	(2006. 01)	C O 7 D 207/46	

請求項の数 4 (全 199 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-513766 (P2014-513766)
(86) (22) 出願日	平成24年6月1日 (2012. 6. 1)
(65) 公表番号	特表2014-520103 (P2014-520103A)
(43) 公表日	平成26年8月21日 (2014. 8. 21)
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/040574
(87) 国際公開番号	W02012/167171
(87) 国際公開日	平成24年12月6日 (2012. 12. 6)
審査請求日	平成27年6月1日 (2015. 6. 1)
(31) 優先権主張番号	61/492, 996
(32) 優先日	平成23年6月3日 (2011. 6. 3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/598, 307
(32) 優先日	平成24年2月13日 (2012. 2. 13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	596060697
	マサチューセッツ インスティテュート オブ テクノロジー アメリカ合衆国マサチューセッツ州021 39ケンブリッジ, マサチューセッツ・ア ヴェニュー・77
(73) 特許権者	503054225
	トラスティーズ オブ ボストン カレッ ジ アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02467-3807, チェスナット ヒル, コモンウェルス アベニュー 1 40
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

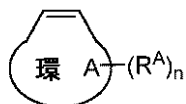
(54) 【発明の名称】 Z選択的閉環メタセシス反応

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

適するジエンを金属がステレオジェニックである触媒または金属錯体と反応させて、式 I の化合物を形成することを含む方法であって：

【化191】



I

(式 I において、

式中に描かれている二重結合は、c i s 立体配置でのものであり、ならびに

環 A は、場合により置換されている 12 ~ 30 員飽和または部分不飽和環であり、環 A の 0 ~ 6 つのメチレン単位は、場合により、独立して -O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または -S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または -Cy¹- によって置き換えられており、各 -Cy¹- は、独立して、

フェニレン、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは

は硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている単環式環；あるいは

8～10 員アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている二環式環；あるいは

14 員アリーレン、9～20 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～14 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～20 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16～18 員アリーレン、11～30 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 15～18 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～12 個のヘテロ原子を有する 11～30 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている四環式環であり；

n は、0～20 であり；

各 R は、独立して、水素であるか、あるいは C₁～₆ 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、この場合、

同じ窒素原子上の 2 つの R 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；または

同じ炭素原子上の 2 つの R 基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環を形成し；または

隣接する原子上の 2 つの R 基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各 R^A は、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または -OC(O)N(R)₂ から独立して選択され、この場合、

同じ炭素原子上の 2 つの R^A は、場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されている C₂～₆ アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の 2 つの R^A は、場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から

10

20

30

40

50

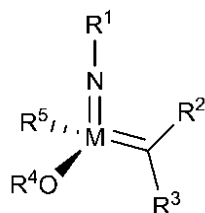
独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各 Q は、独立して、場合により置換されている二価の $C_{1 \sim 10}$ 炭化水素鎖であり、この場合、Q の 1、2 または 3 つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^2-$ によって置き換えられており；そして、

各 $-Cy^2-$ は、独立して、フェニレン、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリーレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレン、8～10 員二環式アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレンから選択される）、そして

ここで、前記金属錯体が、式 II-a のものである

【化 192】



II-a

(式中、

M は、モリブデンまたはタングステンであり；

R^1 は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリーレン環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリーレン環から選択される、場合により置換されている基であり；

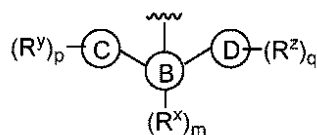
R^2 および R^3 の各々は、独立して、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、または $-NR'SO_2R'$ であるが、但し、 R^2 および R^3 が同時に水素でないことを条件とし；

R^4 は、 $-Ar$ 、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリーレン環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から

独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～14 員二環式もしくは三環式ヘテロアリアル環から選択される、場合により置換されている基であり；

A_r は、次の式：

【化 193】



10

(式中、

m は、0～3 であり；

環 B は、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリアル環から選択される、場合により置換されている基であり；

p および q は、独立して、0～6 であり；

環 C および環 D の各々は、独立して、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリアル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリアル環から選択される、場合により置換されている基であり；

20

R^x、R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、-OR'、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-NR'OR' であるか、または C_{1～20} 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する C_{1～20} ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である) のものであり；

30

R⁵ は、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂ または -NR'OR' であるか、あるいは少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子とを有する 5～6 員単環式ヘテロアリアル環、または少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子とを有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する 8～10 員二環式ヘテロアリアル環から選択される、場合により置換されている基であり、R⁵ は、窒素によって M に配位しており；そして、

40

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは C_{1～6} 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリアル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5

50

個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の 2 つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）、方法。

【請求項 2】

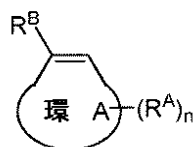
環 A が、場合により置換されている 12～18 員飽和または部分不飽和環であり、環 A の 0～6 つのメチレン単位が、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

適するジエンを触媒または金属錯体と反応させて、式 I-a の化合物を形成することを含む方法であって：

【化 200】



I-a

20

(式中、

描かれている二重結合は、Z 立体配置でのものであり、ならびに

環 A は、場合により置換されている 12～30 員飽和または部分不飽和環であり、環 A の 0～6 つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^1-$ によって置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は、独立して、

30

フェニレン、3～8 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている単環式環；あるいは

8～10 員アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている二環式環；あるいは

40

14 員アリーレン、9～20 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～14 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～20 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16～18 員アリーレン、11～30 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 15～1

50

8員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～12個のヘテロ原子を有する11～30員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている四環式環であり；

nは、0～20であり；

各Rは、独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、この場合、

同じ窒素原子上の2つのR基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；または

同じ炭素原子上の2つのR基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環を形成し；または

隣接する原子上の2つのR基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各R^Aは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂から独立して選択され、この場合、

同じ炭素原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されているC₂～₆アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

R^Bは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂であり；

各Qは、独立して、場合により置換されている二価のC₁～₁₀炭化水素鎖であり、この場合、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy²-によって置き換えられており；そして、

各-Cy²-は、独立して、フェニレン、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリーレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレ

10

20

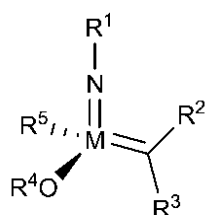
30

40

50

ン、8～10員二環式アリーレン、7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレンから選択される、二価の場合により置換されている環である)

ここで、前記触媒または金属錯体が、式II-a:



II-a

10

のものである

(式中、

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

R¹は、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

20

R²およびR³の各々は、独立して、R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-OC(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、または-NR'SO₂R'であるが、但し、R²およびR³が同時に水素でないことを条件とし；

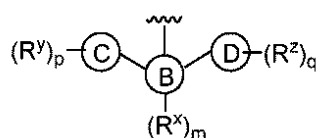
30

R⁴は、-Ar、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

40

Arは、次の式：

【化193】



50

(式中、

mは、0～3であり；

環Bは、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

pおよびqは、独立して、0～6であり；

環Cおよび環Dの各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^x 、 R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である)のものであり；

R^5 は、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、 R^5 は、窒素によってMに配位しており；そして、

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の2つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する)、方法。

【請求項4】

環Aが、場合により置換されている12～18員飽和または部分不飽和環であり、環Aの0～6つのメチレン単位が、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N$

(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy¹-によって置き換えられている、請求項3に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2011年6月3日に出願された米国仮特許出願第61/492,996号および2012年2月13日に出願された同第61/598,307号に対して優先権を主張し、これらの各出願の全体は本明細書において参照として援用される。

【0002】

連邦支援による研究または開発に関する陳述

本発明は、the National Institute of Healthによりどちらも授与された以下の政府契約番号：GM59426およびGM52496の下での援助により行われた。政府は本発明における一定の権利を有し得る。

【0003】

本発明は、一般に、Z選択的閉環メタセシス反応に関する。

【背景技術】

【0004】

触媒オレフィンメタセシスは、化学合成を一変させたものであり、並外れて効率的なアルケン合成経路をもたらす。多くの生物活性分子は、アルケンを含有するか、または炭素-炭素二重結合を介して利用することができる他の一般に存在する官能基、例えばエポキシド、ジオールもしくはシクロプロパンを含有する、大環状分子である。最も広範に用いられている大員環合成プロトコルの1つは、触媒閉環メタセシス(RCM: ring-closing metathesis)である。しかし、殆どの場合、大環状RCMは、アルケン立体選択性が殆ど制御されずに進行する；この欠点は、複雑な分子の場合、典型的に長い変換順路後に閉環が果たされるので、特に費用が嵩む。

【0005】

触媒閉環メタセシス(RCM)は、様々なサイズの環式構造の調製に不可欠の方法である(非特許文献1)；それは、多数の生物活性天然生成物の全合成に用いられる最も普及している戦略の1つである(非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5)。

【0006】

しかし、RCM反応における立体化学の結果は、典型的に触媒制御を受けない；その代り、選択性は、生成物分子の立体異性体のエネルギー属性に基づく。小または中員環構造の場合、Zアルケンが強く優先される。その一方で、より大きな環では、2つのアルケン異性体間のエネルギーは、多くの場合、熱力学的制御による高い立体選択性が可能になるほど小さくなく、すなわちE異性体が強く優先される。さらに、オレフィンメタセシスは可逆的であるので、反応が完了に進むにつれて、より高エネルギーのZ異性体は、RCM後異性化によってより低エネルギーのE型に転換され得る。したがって、RCMによるZ大環状アルケンの高選択的合成の確実な方法が依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Hoveyda, A. H. およびZhugralin, A. R. 「The remarkable metal-catalyzed olefin metathesis reaction」、Nature 450、243-251(2007)

【非特許文献2】Deiters, A. およびMartin, S. F. 「Synthesis of oxygen- and nitrogen-containing heterocycles by ring-closing metathesis」、C

10

20

30

40

50

hem. Rev. 104、2199-2238 (2004)

【非特許文献3】Nicolaou, K. C.、Bulger, P. G. および Sarlah, D. 「Metathesis reactions in total synthesis」、Angew. Chem. Int. Edn、44、4490-4527 (2005)

【非特許文献4】Gradillas, A. および Perez-Castells, J. 「Macrocyclization by ring-closing metathesis in the total synthesis of natural products: reaction conditions and limitations」、Angew. Chem. Int. Edn、45、6086-6101 (2006)

【非特許文献5】Gradillas, A. および Perez-Castells, J. in 「Metathesis in Natural Product Synthesis」 (編集 Cossy, J.、Arsenyadis, S.、Meyer, C.) - (Wiley-VCH、2010)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、閉環メタセシスによるZ大環状アルケンの新規合成方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、Z大環状アルケンを含む天然生成物および／またはZ大環状アルケン中間体の変換によって入手することができる官能基を含む天然生成物の合成に用いるための新規方法を提供する。非限定的な例として、かかる天然生成物としては、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エピラクネン、ナカドマリンA、ユズラクトン、アンブレットリドなどが挙げられる。特定の実施形態において、提供する方法は、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エピラクネン、ナカドマリンA、ユズラクトンおよび／またはアンブレットリドのいずれか1つと同じクラスからのおよび／または類似したクラスからの化合物の合成に有用である。

【0009】

本発明は、金属がステレオジェニックである (stereogenic-at-metal) Z選択的閉環メタセシス反応に有用である新規金属錯体も提供する。一部の実施形態において、提供する金属錯体は、金属がステレオジェニックでないがZ選択的閉環メタセシス反応に有用である新規金属錯体を提供する。一部の実施形態において、提供する金属錯体は、Z大環状アルケンを含む天然生成物および／またはZ大環状アルケン中間体の変換によって入手することができる官能基を含む天然生成物の合成に有用である。一部の実施形態において、提供する金属錯体は、Z大環状アルケンを含む天然生成物および／またはZ大環状アルケン中間体の変換によって入手することができる官能基を含む天然生成物であって、前記Z大環状アルケンが三置換されている天然生成物の合成に有用である。上で述べたように、例示的なかかる天然生成物としては、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エピラクネン、ナカドマリンA、ユズラクトン、アンブレットリドなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、提供する金属錯体は、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エピラクネン、ナカドマリンA、ユズラクトンおよび／またはアンブレットリドのいずれか1つと同じクラスからのおよび／または類似したクラスからの化合物の合成に有用である。

【0010】

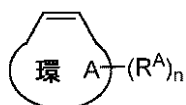
本発明は、Z立体配置が富化されたアルケン含有大環状化合物を含む組成物をさらに提供する。例示的なかかる組成物としては、例えば、エポチロンC、エポチロンD、エピラクネン、ナカドマリンA、ユズラクトン、アンブレットリドを含む組成物、ならびに／またはエポチロンC、エポチロンD、エピラクネン、ナカドマリンA、ユズラクトンおよび／もしくはアンブレットリドのいずれか1つと同じクラスからのおよび／もしくは類似したクラスからの化合物を含む組成物が挙げられる。

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

適するジエンを金属がステレオジェニックである触媒または金属錯体と反応させて、式 I の化合物を形成することを含む方法：

【化 191】



I

10

(式 I において、

式中に描かれている二重結合は、cis 立体配置でのものであり、ならびに

環 A は、場合により置換されている 8～30 員飽和または部分不飽和環であり、環 A の 0～6 つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^1-$ によって置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は、独立して、

フェニレン、3～8 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている単環式環；あるいは

8～10 員アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている二環式環；あるいは

14 員アリーレン、9～20 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～14 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～20 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16～18 員アリーレン、11～30 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 15～18 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～12 個のヘテロ原子を有する 11～30 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている四環式環であり；

n は、0～20 であり；

各 R は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、この場合、

同じ窒素原子上の 2 つの R 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素

20

30

40

50

もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；または

同じ炭素原子上の 2 つの R 基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環を形成し；または

隣接する原子上の 2 つの R 基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各 R^A は、 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ から独立して選択され、この場合、

10

同じ炭素原子上の 2 つの R^A は、場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されている C₂～₆ アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の 2 つの R^A は、場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

20

各 Q は、独立して、場合により置換されている二価の C₁～₁₀ 炭化水素鎖であり、この場合、Q の 1、2 または 3 つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^2-$ によって置き換えられており；そして、

各 $-Cy^2-$ は、独立して、フェニレン、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレン、8～10 員二環式アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレンから選択される、二価の場合により置換されている環である）。

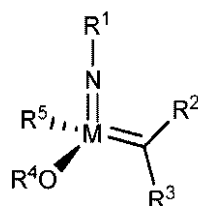
30

(項目 2)

前記金属錯体が、式 II-a のものである、項目 1 に記載の方法：

【化 192】

40



II-a

(式中、

50

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

R^1 は、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

10

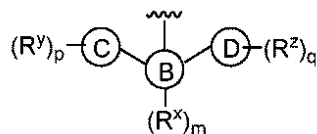
R^2 および R^3 の各々は、独立して、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、または $-NR'SO_2R'$ であるが、但し、 R^2 および R^3 が同時に水素でないことを条件とし；

R^4 は、 $-Ar$ 、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

20

Ar は、次の式：

【化193】



30

(式中、

m は、0～3であり；

環Bは、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

p および q は、独立して、0～6であり；

環Cおよび環Dの各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

40

R^x 、 R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_{1\sim 20}$ 脂

50

肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC_{1～20}ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である)
のものであり；

R⁵は、ハロゲン、-OR⁶、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂または-NR'OR'であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R⁶は、C_{1～20}脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC_{1～20}ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

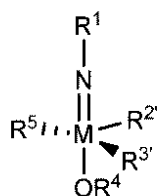
各R'は、独立して、水素であるか、あるいはC_{1～6}脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の2つのR'基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する)。

(項目3)

前記金属錯体が、式II-bのものである、項目1に記載の方法：

【化194】



II-b

(式中、

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

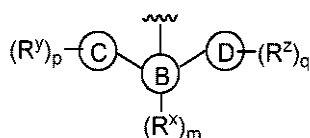
R^1 は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^2 および R^3 は、それらの間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～8 員飽和もしくは部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有し；

R^4 は、 $-Ar$ 、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～14 員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

Ar は、次の式：

【化 195】



(式中、

m は、0～3 であり；

環 B は、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

環 C および環 D の各々は、独立して、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

p および q は、独立して、0～6 であり；

R^x 、 R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である)

のものであり；

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ であるか、あるいは少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子とを有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子とを有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

10

R^6 は、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～14 員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

20

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

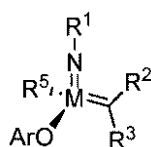
30

同じ窒素原子上の 2 つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）。

(項目 4)

式 III-a の化合物：

【化 196】



III-a

40

(式中、

M は、モリブデンまたはタングステンであり；

R^1 は、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロ

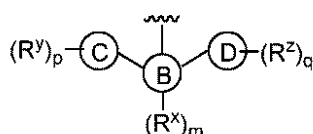
50

アリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^2 および R^3 の各々は、独立して、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、または $-NR'SO_2R'$ であるが、但し、 R^2 および R^3 が同時に水素でないことを条件とし；

Ar は、次の式：

【化197】



(式中、

m は、0～3であり；

環 B は、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

p および q は、独立して、0～6であり；

環 C および環 D の各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^x 、 R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_{1\sim20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim20}$ ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である）のものであり；

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^6 は、 $C_{1\sim20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個

10

20

30

40

50

のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

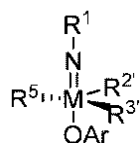
各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の2つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する)。

(項目5)

式 I I I - b の化合物：

【化198】



III-b

(式中、

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

R^1 は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^2 および R^3 は、それらの間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有し；

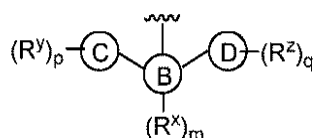
各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～

6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の2つのR'基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

Arは、次の式：

【化199】



(式中、

mは、0～3であり；

環Bは、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

pおよびqは、独立して、0～6であり；

環Cおよび環Dの各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^x、R^yおよびR^zは各々独立して、ハロゲン、-OR'、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-NR'OR'であるか、またはC₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である）のものであり；

R⁵は、ハロゲン、-OR⁶、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂または-NR'OR'であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

R⁶は、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不

10

20

30

40

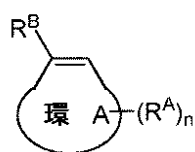
50

飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

(項目6)

適するジエンを触媒または金属錯体と反応させて、式I-aの化合物を形成することを含む方法：

【化200】



I-a

(式中、

描かれている二重結合は、Z立体配置でのものであり、ならびに

環Aは、場合により置換されている8～30員飽和または部分不飽和環であり、環Aの0～6つのメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy¹-によって置き換えられており、各-Cy¹-は、独立して、

フェニレン、3～8員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている単環式環；あるいは

8～10員アリーレン、7～10員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている二環式環；あるいは

14員アリーレン、9～20員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～8個のヘテロ原子を有する9～14員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～8個のヘテロ原子を有する9～20員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16～18員アリーレン、11～30員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～8個のヘテロ原子を有する15～18員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～12個のヘテロ原子を有する11～30員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている四環式環であり；

nは、0～20であり；

各Rは、独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、3～7員飽和

10

20

30

40

50

もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、この場合、

同じ窒素原子上の2つのR基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；または

同じ炭素原子上の2つのR基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環を形成し；または

隣接する原子上の2つのR基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各R^Aは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂から独立して選択され、この場合、

同じ炭素原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されているC₃～₆アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

R^Bは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂であり；

各Qは、独立して、場合により置換されている二価のC₁～₁₀炭化水素鎖であり、この場合、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy²-によって置き換えられており；そして、

各-Cy²-は、独立して、フェニレン、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレン、8～10員二環式アリーレン、7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテ

10

20

30

40

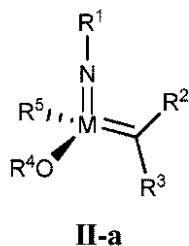
50

ロシクリレンから選択される、二価の場合により置換されている環である)。

(項目 7)

前記触媒または金属錯体が、式 I I - a :

【化 2 0 1】



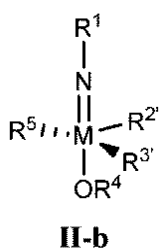
10

のものである、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記触媒または金属錯体が、式 I I - b :

【化 2 0 2】



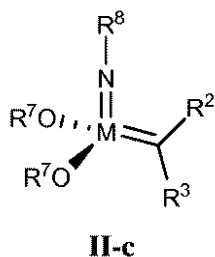
20

のものである、項目 6 に記載の方法。

(項目 9)

式 I I - c の金属錯体:

【化 2 0 3】



30

(式中、

M は、モリブデンまたはタングステンであり；

R⁸ は、R¹ であるか、または 1 つから 5 つの R⁹ で場合により置換されているフェニルであり；

各 R⁹ は、独立してハロゲンまたは R¹ であり；

R¹ は、C₁ ~ C₂₀ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₂₀ ヘテロ脂肪族、フェニル、3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8 ~ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して

40

50

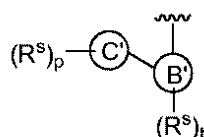
選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^2 および R^3 の各々は、独立して、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、または $-NR'SO_2R'$ であるが、但し、 R^2 および R^3 が同時に水素でないことを条件とし；

各 R^7 は、独立して、 $-Ar'$ 、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～14 員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、2つの R^7 は、それらが結合している酸素原子と場合により一緒になって、二座配位子を形成し；

Ar' は、次の式：

【化 204】



(式中、

t は、0～4 であり；

p は、0～6 であり；

環 B' および環 C' の各々は、独立して、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

各 R^s は、独立して、ハロゲン、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-OSi(R')_3$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、または $-NR'OR'$ である）

のものであり；

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは

硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の 2 つの R⁷ 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）。

(項目 10)

R⁸ が、場合により置換されているフェニルであり、その場合、1 つ以上の置換基が -F であり；そして、各 R⁷ が、独立して、場合により置換されている -Ar¹ であり、その場合、1 つ以上の置換基が -F である、項目 9 に記載の金属錯体。

10

(項目 11)

前記触媒または金属錯体が、項目 9 または項目 10 に記載の金属錯体である、項目 6 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1 a】図 1 は、最も一般的に用いられている触媒のうちの一部 (1、2 a～d) (a) によって促進される触媒閉環メタセシス (RCM) が、最低限の立体選択性であり、かつ多くの場合、望ましくない E 異性体の生成が優先的であるが、大環状アルケンを生じさせる (b)、天然生成物合成の 3 つのケースを示す図である。

20

【図 1 b】図 1 は、最も一般的に用いられている触媒のうちの一部 (1、2 a～d) (a) によって促進される触媒閉環メタセシス (RCM) が、最低限の立体選択性であり、かつ多くの場合、望ましくない E 異性体の生成が優先的であるが、大環状アルケンを生じさせる (b)、天然生成物合成の 3 つのケースを示す図である。

【図 2】図 2 は、五環式前駆体 18 および 19 の後期タングステン触媒 RCM によって実現される強い抗癌および抗菌性ナカドマリン A の全合成への 2 つの異なるアプローチ、ならびに Ru 触媒によってもたらされる最適な結果との比較を示す図である。比較的歪んだ五環式 18 の転換をタングステン錯体 12 で行い、天然生成物を 63% 収率および 94% Z 選択性で生じさせることができる；これは、以前の試みとは明確に対照的である。以前の試みのうちの最良のものは、高希薄溶液 (0.2 mM) にゆっくりと添加される 20 mol% の Ru カルベンの使用を含み、有意に低い立体選択性 (63% Z) をもたらす。類似して、大環状 19 の天然生成物への転換は、立体化学純度を殆ど損失せずに進行し、また以前に報告された触媒で可能な最も効率的な変換より実質的に効率的である (5.0 mol% 対 40 mol% 充填量)。

30

【図 3 a】図 3 は、大環状分子 16 についての立体化学の証拠を示す図である。(a)：16 の DQCO SY NMR スペクトル。(b) 16 の NOe 研究。

【図 3 b】図 3 は、大環状分子 16 についての立体化学の証拠を示す図である。(a)：16 の DQCO SY NMR スペクトル。(b) 16 の NOe 研究。

【図 4】図 4 は、17 の X 線構造を示す図である。

【図 5】図 5 は、7 の X 線構造を示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0012】

1. 本発明の特定の実施形態の一般説明

本発明は、モリブデン系またはタングステン系触媒による有効な制御の結果として、一部の実施形態では 97% までの Z 異性体をもたらす、高効率および立体選択性で進行する触媒 RCM 反応による大環状アルケンの合成方法を提供する。抗癌エポチロン A および抗菌ナカドマリン A をはじめとする幾つかの生物活性分子の調製—これらの合成は、後期非選択的 RCM によって妨げられてきた—への応用によって有用性を実証する。タングステンまたはモリブデンから誘導される錯体が比較的高濃度であっても、高効率および立体選択性をもたらすことを本明細書において実証する。反応は、望ましくない選択肢に優先的

50

な所望の経路（効率的RCM、および最低限の大環状Z-アルケン異性化以外に基質を再生させる、有利に形成されるホモカップリング生成物とエチレンとの交差メタセシス）を経由して進行する。

【0013】

金属がステレオジェニックである (Attygalle, A. B.、McCormick, K. D.、Blankespoor, C. L.、Eisner, T. およびMeinwald, J. 「Azamacrolides: A family of alkaloids from the pupal defensive secretion of a ladybird beetle (Epilachna varivestis)」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90、5204-5208 (1993)) 触媒が、下で詳細に説明するように、閉環メタセシス反応による効率的かつ高Z選択的オレフィン形成を促進することを、驚くべきことに発見した。金属がステレオジェニックでない触媒が、下で詳細に説明するように、閉環メタセシス反応による効率的かつ高Z選択的三置換大環状オレフィン形成を促進することを、驚くべきことに発見した。金属がステレオジェニックである触媒が、下で詳細に説明するように、閉環メタセシス反応による効率的かつ高Z選択的三置換大環状オレフィン形成を促進することを、驚くべきことに発見した。

10

【0014】

本発明の方法は、Z立体配置が富化された大環状アルケンの合成に有用である。一部の実施形態において、本発明は、Z-アルケンを含む多種類の生物活性化合物の合成に有用な方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、生物活性化合物の中間体として役立つ、Z-アルケンを含む多種類の化合物の合成に有用な方法を提供する。例示的なかかる生物活性天然生成物および／またはそれらの中間体を、以下および本明細書に記載する。

20

【0015】

ケーススタディ：エピラクネン、エポチロンAおよびナカドマリンA

大環状天然生成物エピラクネン (Hofle, G. ら「Epothilone A and B—novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: Isolation, crystal structure, and conformation in solution」、Angew. Chem. Int. Edn、35、1567-1569 (1996))、エポチロンC (Kowalski, R. J.、Giannakakou, P. およびHamel, E. 「Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (taxol)」、J. Biol. Chem. 272、2534-2541 (1997) ; Bollag, D. M. ら「Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action」、Cancer Res. 55、2325-2333 (1995) ; Kobayashi, J.、Watanabe, D.、Kawasaki, N. およびTsuda, M. 「Nakadomarin A, a novel hexacyclic manzamine-related alkaloid from Amphimedon Sponge」、J. Org. Chem. 62、9236-9239 (1997)) およびナカドマリンA (Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Molybdenum and tungsten imido alkylidene complexes as efficient olefin metathesis catalysts」、Angew. Chem. Int. Edn、42、4592-4633 (2003)) を入手するために、4つの一般に用いられている金属錯体で行った、図1に示す3セットの非選択的触媒RCM反応は、現状技術の厳しい欠点を例証する。多数の主要研究所

30

40

50

からの努力は、エポチロンファミリーの様々なメンバーの必須大環状部分を合成するための手段として触媒RCMを含んでいる；普及している触媒、例えば、錯体1 (Scholl, M.、Ding, S.、Lee, C. W. およびGrubbs, R. H. 「Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1, 3-dimesityl-4, 5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands」、Org. Lett. 1、953-956 (1999)) および2a~c (Garber, S. B.、Kingsbury, J. S.、Gray, B. L. およびHoveyda, A. H. 「Efficient and recyclable monomeric and dendritic Ru-based metathesis catalysts」、J. Am. Chem. Soc. 122、8168-8179 (2000)；Nicolaou, K. C. ら「Synthesis of epothilones A and B in solid and solution phase」、Nature 387、268-272 (1997)) (図1)の使用は、結果として立体選択性を殆どまたは全くもたらさない(2b~cとの反応の詳細については実施例を参照されたし)(Nicolaou, K. C. ら「The olefin metathesis approach to epothilone A and its analogues」、J. Am. Chem. Soc. 119、7960-7973 (1997)；Meng, D. ら「Total synthesis of epothilones A and B」、J. Am. Chem. Soc. 119、10073-10092 (1997)；Nagata, T.、Nakagawa, M. およびNishida, A. 「The first total synthesis of nakadomarin A」、J. Am. Chem. Soc. 125、7484-7485 (2003))。触媒大環状RCMを含む4つの異なる経路から成る、ナカドマリンAに関するより最近の構想は、同じく思わしくなかった(Ono, K.、Nakagawa, M. およびNishida, A. 「Asymmetric total synthesis of (-)-nakadomarin A.」、Angew. Chem. Int. Edn、43、2020-2023 (2004)；Young, I. S. およびKerr, M. A. 「Total synthesis of (+)-nakadomarin A.」、J. Am. Chem. Soc. 129、1465-1469 (2007)；Jakubec, P.、Cockfield, D. M. およびDixon, D. J. 「Total synthesis of (-)-nakadomarin A.」、J. Am. Chem. Soc. 131、16632-16633 (2009)；Fuerstner, A. およびLangemann, K. 「Macrocycles by ring-closing metathesis.」、Synthesis 792-803 (1997))。

【0016】

エピラクネンを生じさせる触媒Z選択的RCMは、他のわずかに置換されている大環状分子の入手を可能にする、以前に概説されたもの(Xu, Z. ら「Applications of Zr-catalyzed carbomagnesation and Mo-catalyzed macrocyclic ring-closing metathesis in asymmetric synthesis. Enantioselective total synthesis of Sch 38516 (fluvirucin B)」、J. Am. Chem. Soc. 119、10302-10316 (1997))より効率的なアプローチの表す。より複雑なジエン、例えば、4および6 (図1)の反応は、幾つかの理由のため特に説得力のある対象である。第一に、エポチロンCはもちろんナカドマリンAも並はずれた生物活性(例えば、それぞれ、抗癌および抗菌活性)を呈示する、天然生成物の重要なクラスに属する。かかる標的の実験室合成のための有効な方法は、より大量のこれらの分子およびそれらの類似体をもたらすことになる。第二に、用いられるプロトコルにかかわらず、かかる標的における大員環の形

10

20

30

40

50

成は高官能化基質を必要とし、長い多段階経路の後期に起こるので、非選択的変換は、費用の嵩む総合効率低下を招く。より複雑な基質、例えば4または6に関しては、より単純な類似体を伴う予備的モデリング研究を用いて、RCM戦略の実現可能性を確認することができる（Nagata, T.、Nakagawa, M. および Nishida, A. 「The first total synthesis of nakadomarin A」、J. Am. Chem. Soc. 125、7484–7485（2003））。しかし、特定の置換基およびそれらの立体化学的独自性が触媒閉環の効率および立体選択性に重要な役割を果たし、それらの不在が、多くの場合、RCM反応に大きな影響を及ぼすので、かかる作戦は賢明でない（Meng, D. ら「Total synthesis of epothilones A and B」、J. Am. Chem. Soc. 119、10073–10092（1997）；Fuerstner, A.、Mathes, C. およびLehmann, C. W. 「Alkyne metathesis: development of a novel molybdenum-based catalyst system and its application to the total synthesis of epothilone A and C」、Chem. Eur. J. 7、5299–5317（2001））。

【0017】

触媒RCMは、合成経路の後期に起こり、相当な効率低下を招くので、立体選択的閉環のかかる困難は特に有害である。例えば、抗癌剤エポチロンCの全合成に用いられるジェン前駆体4は、16段階順路によって調製される。触媒により制御されるZ選択的RCMは、基質構造の属性の影響を受けにくいだろう。

【0018】

（所望のアルケン立体化学をもたらす触媒の同定に対して）より一般的だがあまり有効ではない基質構造改変戦略によって上述の厄介な問題の解決策を見つけようと試みられてきた。あるケースでは、Moにより触媒されるアルキンメタセシス、続いてPdにより触媒される制御された水素化を含む、大環状Zアルケンを入手するための二段階手順が開発された（Nilson, M. G. およびFunk, R. L. 「Total synthesis of (–)-nakadomarin A」、Org. Lett. 12、4912–4915（2010）；Coutelier, O. およびMortreux, A. 「Terminal alkyne metathesis: A further step towards selectivity」、Adv. Synth. Catal. 348、2038–2042（2006））。したがって、一方の触媒プロセスが環系を生じさせ、もう一方が酸化状態を調整して、所望の立体化学をもたらす。しかし、内在的でなければならない（触媒長寿命を増進させ、オリゴマー化を回避するために、メチル置換されている）必須アルキン前駆体の合成（Wang, Y. ら「Control of olefin geometry in macrocyclic ring-closing metathesis using a removable silyl group」、J. Am. Chem. Soc. 133、ASAP）は、追加の操作を要する。さらに、アルキン還元は、パラジウム塩および有毒な鉛添加剤を含有する触媒を用いて行われる；過度の還元は、特に、所望のアルケンからの望ましくないアルカン副生成物の分離が困難であり得るので、厄介な問題をもたらす。より最近になって、内部ビニルシランと末端アルケンとの大環状RCM反応が開示された（Malcolmson, S. J.、Meek, S. J.、Sattely, E. S.、Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Highly efficient molybdenum-based catalysts for alkene metathesis」、Nature 456、933–937（2008））。この問題に対処するために追加の二段階がまた用いられている：（1）必須ビニルシランを、先ず、末端アルキンのRu触媒ヒドロシリル化によって調製する；そして（2）得られた三置換シリル置換アルケンをフッ化アンモニウムとフッ化銀塩と酢酸の混合物での処理によってプロト脱シリル化して、Zアルケンを隠していたものを除去（unmask）する。

【0019】

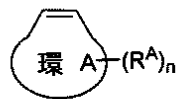
Moがステレオジェニックである (stereogenic-at-Mo) (Ibrahim, I.、Yu, M.、Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Highly Z- and enantioselective ring-opening/cross-metathesis reactions catalyzed by stereogenic-at-Mo adamantylimido complexes」、J. Am. Chem. Soc. 131、3844-3845 (2009)) 触媒は、開環/交差メタセシス (Meek, S. J.、O'Brien, R. V.、Llaveria, J.、Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Catalytic Z-selective olefin cross-metathesis for natural product synthesis」、Nature 471、461-466 (2011))、ホモカップリングおよび交差メタセシス (Jiang, A. J.、Zhao, Y.、Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Highly Z-selective metathesis homocoupling of terminal olefins」、J. Am. Chem. Soc. 131、16630-16631 (2009)) によって効率的かつ高Z選択的オレフィン形成を促進する；モリブデン錯体はもちろん関連タングステンアルキリデンもホモカップリングプロセスに有効であった (Rossini, C.、Gonzalez, A.、Farmer, J.、Meinwald J. およびEisner, T. 「Antinsectan activity of epilachnene, a defensive alkaloid from pupae of Mexican bean beetles (Epilachna varivestis)」、J. Chem. Ecol. 26、391-397 (2000))。上述の変換では、2つのアルケン含有基質が反応して、非環式1, 2-二置換内部炭素-炭素二重結合を生じさせ、これは、触媒とのさらなる反応を受けにくく、その結果、多くの場合エネルギー的により好適なE異性体の平衡が生じ、その形成を引き起こす。オレフィンメタセシスが2つの比較的制約されていない (例えば、アリル置換基がない) アルケンを含む場合、初期Zアルケン生成物がより容易に異性体化を受け得るので、立体異性体の純度がより失われやすくなる傾向がある (Jiang, A. J.、Zhao, Y.、Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Highly Z-selective metathesis homocoupling of terminal olefins」、J. Am. Chem. Soc. 131、16630-16631 (2009))。図1に図示するものなどの多くの応用には、大環状Zアルケンと触媒の会合を妨げ、平衡プロセスの速度を遅らせるアリル置換基がない。したがって、立体選択性の有効な制御には、最低限の開環/Eアルケンの形成を生じさせるRCM以外の有効なRCMが存在するように、反応性の微妙なバランスをとる触媒が要求される。閉環と開環による平衡の間の敏感な相互作用は、別の複雑化要因を強調する。環の歪みは、交差メタセシスにはあてはまらないが、環状アルケンにRCM後の変換を受けやすくさせる。さらに対照的に、触媒交差メタセシスにおける極めて重要な戦略は、(ホモカップリングまたは異性体化に対して) 所望の生成物の形成に好適であるような過剰量の一方の交差パートナーの使用を含む；後者のアプローチは、2つの反応するアルケンが正確に同じ濃度でのみ存在し得るRCMプロセスでは実現可能でない。

【0020】

一部の実施形態において、本発明は、適するジエンを金属がステレオジェニックである金属触媒と反応させることを含む、cis二重結合を有する大環の形成方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、適するジエンを金属がステレオジェニックである触媒と反応させて、式Iの化合物を形成することを含む方法を提供する：

【0021】

【化 1】



I

(式中、

描かれている二重結合は、*c i s* 立体配置でのものであり、ならびに

環 A は、場合により置換されている 8 ～ 30 員飽和または部分不飽和環であり、環 A の 0 ～ 6 つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^1-$ によって置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は、独立して、

10

フェニレン、3 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている単環式環；あるいは

8 ～ 10 員アリーレン、7 ～ 10 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 10 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている二環式環；あるいは

20

14 員アリーレン、9 ～ 20 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 8 個のヘテロ原子を有する 9 ～ 14 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 8 個のヘテロ原子を有する 9 ～ 20 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16 ～ 18 員アリーレン、11 ～ 30 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 8 個のヘテロ原子を有する 15 ～ 18 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 12 個のヘテロ原子を有する 11 ～ 30 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている四環式環であり；

30

n は、0 ～ 20 であり；

各 R は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、フェニル、3 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8 ～ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、この場合、

40

同じ窒素原子上の 2 つの R 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3 ～ 8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；または

同じ炭素原子上の 2 つの R 基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する、場合に

50

より置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環を形成し；または

隣接する原子上の2つのR基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各R^Aは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂から独立して選択され、この場合、

10

同じ炭素原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されているC₂～₆アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各Qは、独立して、場合により置換されている二価のC₁～₁₀炭化水素鎖であり、この場合、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy²-によって置き換えられており；そして、

20

各-Cy²-は、独立して、フェニレン、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレン、8～10員二環式アリーレン、7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレンから選択される、二価の場合により置換されている環である）。

30

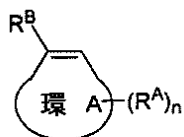
【0022】

一部の実施形態において、本発明は、Z二重結合を有する大環の形成方法であって、適するジエンを触媒と反応させることを含み、前記Z二重結合が三置換されているものである方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、Z二重結合を有する大環の形成方法であって、適するジエンを金属がステレオジェニックである触媒と反応させることを含み、前記Z二重結合が三置換されているものである方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、Z二重結合を有する大環の形成方法であって、適するジエンを金属がステレオジェニックでない触媒と反応させることを含み、前記Z二重結合が三置換されているものである方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、適するジエンを触媒と反応させて、式I-aの化合物を形成することを含む方法を提供する：

40

【0023】

【化 2】



I-a

(式中、

描かれている二重結合は、Z 立体配置でのものであり、ならびに
環 A は、場合により置換されている 8～30 員飽和または部分不飽和環であり、環 A の
0～6 つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C$
 $(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または
 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N$
 $(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^1$
 $-$ によって置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は、独立して、

フェニレン、3～8 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは
硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリーレン
、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する
3～8 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合
により置換されている単環式環；あるいは

8～10 員アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素
、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員ヘ
テロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を
有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二
価の場合により置換されている二環式環；あるいは

14 員アリーレン、9～20 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸
素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～14 員ヘテロ
アリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原
子を有する 9～20 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される
、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16～18 員アリーレン、11～30 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、
窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 15～1
8 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～12
個のヘテロ原子を有する 11～30 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立
して選択される、二価の場合により置換されている四環式環
であり；

n は、0～20 であり；

各 R は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和
もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環
、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6
員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個の
ヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫
黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは
部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個
のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置
換されている基であり、この場合、

同じ窒素原子上の 2 つの R 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素
もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換さ
れている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；または

同じ炭素原子上の 2 つの R 基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、

窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環を形成し；または

隣接する原子上の2つのR基は、それらの間にある原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

各R^Aは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂から独立して選択され、この場合

10

、
同じ炭素原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されているC₂～₆アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の2つのR^Aは、場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成し；

R^Bは、-R、-QR、-OR、適切に保護されたヒドロキシル基、-SR、適切に保護されたチオール基、-S(O)R、-SO₂R、-OSO₂R、-N(R)₂、適切に保護されたアミノ基、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、または-OC(O)N(R)₂であり；

20

各Qは、独立して、場合により置換されている二価のC₁～₁₀炭化水素鎖であり、この場合、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy²-によって置き換えられており；そして、

30

各-Cy²-は、独立して、フェニレン、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレン、8～10員二環式アリーレン、7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレンから選択される、二価の場合により置換されている環である）。

【0024】

40

本明細書において用いる場合、「適するジエン」という句は、提供する閉環メタセシス反応を受けて式Iの化合物を形成することができる任意のジエンを指す。例示的なかかるジエンを本明細書に記載し、本明細書における実施例において図示する。

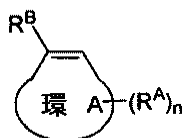
【0025】

本明細書において用いる場合、別段の指定がない限り、環内の三置換二重結合のE/Z立体配置を決定するとき、該環の環原子に、該環の一部ではない原子に比べて高い優先順位(priority)を与える。別段の指定がない限り、R^AおよびR^Bのいかなを問わず、下の式I-aに図示する二重結合は、環AにおけるZ二重結合であり、この場合の各変数は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0026】

50

【化 3】



I-a

一部の実施形態において、前記 Z - 大環状アルケンは、エステルまたはアミドを含む。
式 I の化合物のさらなる態様を下で詳細に説明する。

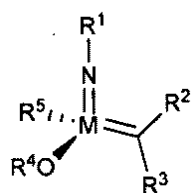
【0027】

10

一部の実施形態において、本発明は、式 I または I - a の化合物の形成方法であって、
適するジエンに適する条件下で式 I I - a の金属錯体と反応させることを含む方法を提供
する：

【0028】

【化 4】



II-a

20

(式中、

M は、モリブデンまたはタングステンであり；

R¹ は、C₁ ~ 20 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個
のヘテロ原子を有する C₁ ~ 20 ヘテロ脂肪族、フェニル、3 ~ 7 員飽和もしくは部分不
飽和炭素環式環、8 ~ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素も
しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロ
アリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有
する 4 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して
選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素
環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を
有する 8 ~ 10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基
であり；

30

R² および R³ の各々は、独立して、R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-
OC(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-C(O)N(R'
)₂、-NR'C(O)R'、または -NR'SO₂R' であるが、但し、R² および
R³ が同時に水素でないことを条件とし；

R⁴ は、-Ar、C₁ ~ 20 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される
1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 20 ヘテロ脂肪族、フェニル、3 ~ 7 員飽和もしくは
部分不飽和炭素環式環、8 ~ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素
、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単
環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ
原子を有する 4 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から
独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員二環式飽和もしくは部分不
飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテ
ロ原子を有する 8 ~ 14 員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合
により置換されている基であり；

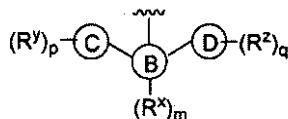
40

Ar は、次の式：

【0029】

50

【化 5】



(式中、

m は、0～3であり；

環Bは、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

10

p および q は、独立して、0～6であり；

環Cおよび環Dの各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

20

R^x 、 R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または C_{1-20} 脂肪酸族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する C_{1-20} ヘテロ脂肪酸族から選択される、場合により置換されている基である)のものであり；

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

30

R^6 は、 C_{1-20} 脂肪酸族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する C_{1-20} ヘテロ脂肪酸族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

40

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは C_{1-6} 脂肪酸族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～

50

6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の2つのR'基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）。

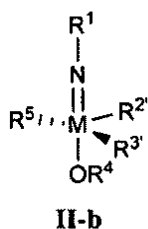
【0030】

10

一部の実施形態において、本発明は、式IまたはI-aの化合物の形成方法であって、適するジエンに適する条件下で式I I-bの金属錯体と反応させることを含む方法を提供する：

【0031】

【化6】



20

(式中、

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

R¹は、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

30

R²およびR³は、それらの間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有し；

R⁴は、-Ar、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

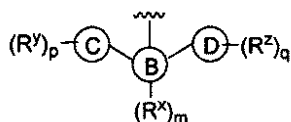
40

Arは、次の式：

【0032】

50

【化 7】



(式中、

mは、0～3であり；

環Bは、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

環Cおよび環Dの各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

pおよびqは、独立して、0～6であり；

R^x、R^yおよびR^zは各々独立して、ハロゲン、-OR⁶、-N(R')₂、-NR'、-C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-NR'OR'であるか、またはC₁～₂₀脂肪酸族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪酸族から選択される、場合により置換されている基である)のものであり；

R⁵は、ハロゲン、-OR⁶、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂または-NR'OR'であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R⁶は、C₁～₂₀脂肪酸族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪酸族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

各R'は、独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪酸族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個

10

20

30

40

50

のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

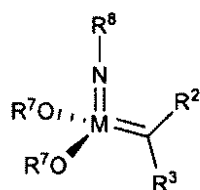
同じ窒素原子上の2つのR'基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）。

【0033】

一部の実施形態において、本発明は、式IまたはI-aの化合物の形成方法であって、
適するジエンに適する条件下で式I I-cの金属錯体と反応させることを含む方法を提供する：

【0034】

【化8】



II-c

(式中、

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

R⁸は、R¹であるか、または1つから5つのR⁹で場合により置換されているフェニルであり；

各R⁹は、独立してハロゲンまたはR¹であり；

R¹は、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R²およびR³の各々は、独立して、R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-OC(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、または-NR'SO₂R'であるが、但し、R²およびR³が同時に水素でないことを条件とし；

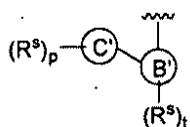
各R⁷は、独立して、-Ar'、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選

扱われる、場合により置換されている基であり；そして、2つの R^7 は、それらが結合している酸素原子と場合により一緒になって、二座配位子を形成し；

Ar' は、次の式：

【0035】

【化9】



10

(式中、

t は、0～4であり；

p は、0～6であり；

環 B' および環 C' の各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

20

各 R^s は、独立して、ハロゲン、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-OSi(R')_3$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、または $-NR'OR'$ である)のものであり；

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

30

同じ窒素原子上の2つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する)。

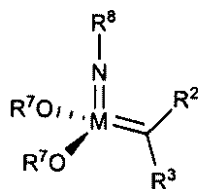
【0036】

40

一部の実施形態において、本発明は、式II-cの金属錯体を提供する：

【0037】

【化 10】



II-c

(式中、

Mは、モリブデンまたはタングステンであり；

R⁸は、R¹であるか、または1つから5つのR⁹で場合により置換されているフェニルであり；各R⁹は、独立してハロゲンまたはR¹であり；

R¹は、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

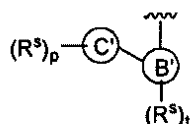
R²およびR³の各々は、独立して、R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-OC(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、または-NR'SO₂R'であるが、但し、R²およびR³が同時に水素でないことを条件とし；

各R⁷は、独立して、-Ar'、C₁～₂₀脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC₁～₂₀ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、2つのR⁷は、それらが結合している酸素原子と場合により一緒になって、二座配位子を形成し；

Ar'は、次の式：

【0038】

【化 11】



(式中、

tは、0～4であり；

10

20

30

40

50

p は、0～6 であり；

環 B' および環 C' の各々は、独立して、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

各 R^S は、独立して、ハロゲン、R', -OR', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -OSi(R')₃, -N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -NR'C(O)N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, または -NR'OR' である）
のものであり；

各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは C₁～₆ 脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の 2 つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）。

【0039】

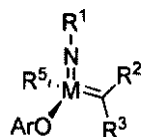
本明細書中で提供する方法において有用な式 III-a、III-b および III-c の金属錯体のさらなる態様を下で詳細に説明する。

【0040】

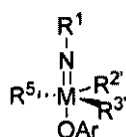
一部の実施形態において、本発明は、Z 大環状アルケンの合成に有用な金属錯体を提供する。詳細には、提供する金属錯体は、Z 選択的閉環メタセシス反応に有用である。特定の実施形態において、提供する金属錯体は、式 III-a または III-b のいずれかのものである。

【0041】

【化 12】



III-a



III-b.

一部の実施形態において、式 III-a の提供する金属錯体は、

【0042】

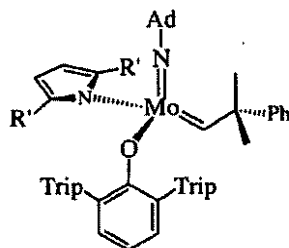
10

20

30

40

【化 1 3】



(式中、Adは、アダマンチル (adamantly) であり、Phは、フェニルであり、Tripは、2, 4, 6-*i*-PrC₆H₂であり、R'は、水素またはメチルである)

以外である。

【0043】

式III-aおよびIII-bの錯体のさらなる態様を下で詳細に説明する。

【0044】

一部の実施形態において、本発明は、アルケン含有大環状化合物を含む組成物であって、該化合物のZ立体配置が富化されている組成物を提供する。かかる組成物のさらなる態様を下で詳細に説明する。

【0045】

2. 定義

本発明の化合物は、本明細書に全般的に記載するものを含み、本明細書に開示するクラス、サブクラスおよび化学種によってさらに例示される。本明細書において用いる場合、別段の指示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明のために、化学元素は、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に従って同定される。加えて、有機化学の一般原則は、「Organic Chemistry」、Tomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、編集: Smith, M. B. および March, J.、John Wiley & Sons、New York: 2001に記載されており、この参考文献の全内容が参照により本明細書に援用されている。

【0046】

本明細書において用いる場合の用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、その分子の残部への単一結合点を有する、完全に飽和しているもしくは1つ以上の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、非分子鎖）もしくは分枝鎖状、置換もしくは非置換炭化水素鎖、または完全に飽和しているもしくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族でない単環式炭化水素、二環式炭化水素もしくは三環式炭化水素（本明細書では「炭素環」、「環状脂肪族」または「シクロアルキル」とも呼ぶ）を意味する。別段の明記が無い限り、脂肪族基は、1～30個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態において、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1、2、3または4個の脂肪族炭素原子を含有する。適する脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖状、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

本明細書において用いる場合の用語「環状脂肪族」は、3から14員を有する、本明細書に記載するとおりの飽和または部分不飽和環式脂肪族の単環式、二環式または多環式環

系を指し、該脂肪族環系は、上で定義したおよび本明細書に記載するように、場合により置換されている。環状脂肪族基としては、限定ではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチルおよびシクロオクタジエニルが挙げられる。一部の実施形態において、前記シクロアルキルは、3～6個の炭素を有する。用語「環状脂肪族」は、ラジカルまたは結合点が脂肪族環上にある、1つ以上の芳香環または非芳香環と縮合している脂肪族環、例えばデカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルも含み得る。一部の実施形態において、炭素環式基は、二環式である。一部の実施形態において、炭素環式基は、三環式である。一部の実施形態において、炭素環式基は、多環式である。一部の実施形態において、「環状脂肪族」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素、またはその分子の残部への単一結合点を有し、完全に飽和しているもしくは1つ以上の不飽和単位を含有するが芳香族でない、 $C_8 \sim C_{10}$ 二環式炭化水素；またはその分子の残部への単一結合点を有し、完全に飽和しているもしくは1つ以上の不飽和単位を含有するが芳香族でない、 $C_9 \sim C_{16}$ 三環式炭化水素を指す。

10

【0048】

本明細書において用いる場合、用語「アルキル」は、当該技術分野におけるその通常の意味が与えられ、そして、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含み得る。特定の実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキルは、その主鎖に約1～20個の炭素原子（例えば、直鎖については $C_1 \sim C_{20}$ 、分枝鎖については $C_2 \sim C_{20}$ ）、または約1～10個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、シクロアルキル環は、かかる環が単環式もしくは二環式である場合にはそれらの環構造内に約3～10個の炭素原子を有し、またはその環構造内に約5、6もしくは7個の炭素を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～4個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルについては $C_1 \sim C_4$ ）を含む低級アルキル基であり得る。

20

【0049】

本明細書において用いる場合、用語「アルケニル」は、1つ以上の二重結合を有する、本明細書において定義するとおりのアルキル基を指す。

【0050】

本明細書において用いる場合、用語「アルキニル」は、1つ以上の三重結合を有する、本明細書において定義するとおりのアルキル基を指す。

30

【0051】

用語「ヘテロアルキル」は、当該技術分野におけるその通常の意味が与えられ、そして、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄およびこれらに類するもの）で置き換えられている本明細書に記載するとおりのアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）ー、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

単独で用いられるかまたは「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」の場合のようにより大きな部分の一部として用いられる用語「アリール」は、合計5個から14個の環員を有する単環式または二環式環系であって、該系内の少なくとも1つの環が芳香族であり、該系内の各環が3個から7個の環員を含有するものである環系を指す。用語「アリール」を用語「アリール環」と交換して用いることができる。本発明の特定の実施形態において、「アリール」は、1つ以上の置換基を保有することができる、フェニル、ピフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシルおよびこれらに類するものを含むがこれらに限定されない芳香環系を指す。用語「アリール」の範囲には、それを本明細書において用いる場合、芳香環が1つ以上の非芳香環と縮合している基、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロ

40

50

ナフチルおよびこれらに類するものである基も含まれる。

【0053】

単独で用いられるかまたはより大きな部分の一部、例えば、「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」として用いられる用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラール (heteroaryl)」は、5から10個の環原子を有する基（すなわち、単環式または二環式）、一部の実施形態では5、6、9または10個の環原子を有する基を指す。一部の実施形態において、かかる環は、環式配列の中で共有される6、10または14個の π 電子を有し、炭素原子に加えて1から5個のヘテロ原子を有する。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素または硫黄を指し、ならびに窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基としては、限定ではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルが挙げられる。一部の実施形態において、ヘテロアリールは、ヘテロビアリール基、例えば、ビピリジルおよびこれに類するものである。本明細書において用いる場合の用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラール」は、ヘテロ芳香環が1つ以上のアリール、環状脂肪族またはヘテロシクリル環と縮合している基であって、そのラジカルまたは結合点が前記ヘテロ芳香環上にある基も含む。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジンを3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式、四環式および／または別様に多環式であり得る。用語「ヘテロアリール」を用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「ヘテロ芳香族」と交換して用いることができ、これらの用語のいずれもが、場合により置換されている環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基であって、そのアルキルおよびヘテロアリール部分が、独立して、場合により置換されている基を指す。

【0054】

本明細書において用いる場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」および「複素環式環」は、交換して用いられており、ならびに飽和しているか部分不飽和であり、かつ炭素原子に加えて1個以上の、好ましくは1から4個の、上で定義したとおりのヘテロ原子を有する、安定した5員から7員の単環式または7～10員二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して用いるとき、用語「窒素」は、置換されている窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和環において、窒素は、(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合のように) Nであることもあり、(ピロリジニルの場合のように) NHであることもあり、(N置換ピロリジニルの場合のように) ^+NR であることもある。

【0055】

安定した構造を生じさせる結果となる任意のヘテロ原子または炭素原子で複素環式環をそのペンダント基に結合させることができ、それらの環原子のいずれもが、場合により置換されていることがある。かかる飽和または部分不飽和複素環式ラジカルの例としては、限定ではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオクソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」は、本明細書では交換して用いられて

【 0 0 5 6 】

10

【 0 0 5 7 】

【 0 0 5 8 】

20

【 0 0 5 9 】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【 0 0 6 0 】

30

【 0 0 6 1 】

40

50

$\sim_4 \text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{SR}-$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{PR}^\circ_2$; $-\text{OPR}^\circ_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分枝鎖アルキレン})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; または $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分枝鎖アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ であり; この場合、各 R° は、下で定義するように置換されることがあり、そして、独立して、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5~6 員ヘテロアリール環)、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にもかかわらず、2つの独立して存在する R° がそれらの間にある原子 (単数または複数) と一緒になって、下で定義するように置換されることがある、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0~6 個のヘテロ原子を有する 3~12 員飽和、部分不飽和またはアリールの単環式または二環式環を形成する。

10

20

【0062】

R° (または2つの独立して存在する R° を、それらの間の原子と一緒にして形成される環) 上の適する一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分枝鎖アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、または $-\text{SSR}^\bullet$ であり、各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合は1つ以上のハロゲンのみで置換されており、そして、独立して、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から独立して選択される。 R° の飽和炭素原子上の適する二価置換基としては、 $=\text{O}$ および $=\text{S}$ が挙げられる。

30

【0063】

「場合により置換されている」基の飽和炭素原子上の適する二価置換基としては、次のもの: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2\sim 3}\text{O}-$ 、または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2\sim 3}\text{S}-$ が挙げられ、この場合、各々独立して存在する R^* は、水素、下で定義するように置換されることがある $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から独立して選択される。「場合により置換されている」基の隣接する置換可能な炭素に結合している、適する二価置換基としては、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2\sim 3}\text{O}-$ が挙げられ、この場合の各々独立して存在する R^* は、水素、下で定義するように置換されることがある $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から独立して選択される。

40

【0064】

R^* の脂肪族基上の適する置換基としては、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{O}$

50

H、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 、または $-\text{NO}_2$ が挙げられ、この場合の各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合には1つ以上のハロゲンのみで置換されており、そして、独立して、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和もしくはアリール環である。

【0065】

「場合により置換されている」基の置換可能な窒素上の適する置換基としては、 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ が挙げられ；各 $\text{R}^\dagger$ は、独立して、水素、下で定義するように置換されていることがある $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、非置換 $-\text{OPh}$ 、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にもかかわらず、2つの独立して存在する $\text{R}^\dagger$ が、それらの間にある原子（単数または複数）と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分不飽和またはアリールの単環式または二環式環を形成する。

【0066】

$\text{R}^\dagger$ の脂肪族基上の適する置換基は、独立してハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 、または $-\text{NO}_2$ であり、この場合の各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合には1つ以上のハロゲンのみで置換されており、そして、独立して、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和もしくはアリール環である。

【0067】

本明細書において用いる場合、用語「ステレオジェニック金属原子」は、その通常の意味が与えられ、そして、少なくとも2つの配位子（例えば、少なくとも4つの配位子）によって配位されている金属原子であって、構造物全体（例えば、金属錯体）には、該金属原子に関しての対称面がないように該配位子が該金属原子の周りに配列されている金属原子を指す。ある場合には、ステレオジェニック金属原子は、少なくとも3つの配位子、少なくとも4つの配位子、少なくとも5つの配位子、少なくとも6つの配位子、またはそれ以上の配位子によって配位されていることがある。特定の実施形態において、ステレオジェニック金属原子は、4つの配位子によって配位されていることがある。ステレオジェニック金属中心を含む金属錯体は、該金属錯体の反応部位における十分な空間特異性をもたらし得、その結果、対称面を有する分子基質を該反応部位で反応させて、対称面がない生成物を形成することができる。すなわち、前記金属錯体のステレオジェニック金属中心は、有効にステレオジェネシティを誘導してキラル生成物を生成するのに十分な形状特異性を付与することができる。かかる金属錯体は、以前の系と比べて改善された触媒活性および立体選択性を呈示することができ、ならびに望ましくない副反応（例えば、該金属錯体の二量体化またはオリゴマー化）を低減させることができる。

【0068】

用語「キラル」は、当該技術分野におけるその通常の意味を与えられ、そして、その鏡像と重ね合わせることができない分子を指し、結果として生ずる重ね合わせることができない鏡像は、「エナンチオマー」として公知であり、(R)エナンチオマーまたは(S)エナンチオマーと呼ばれる。典型的に、キラル分子には対称面がない。

【0069】

用語「アキラル」は、当該技術分野におけるその通常の意味を与えられ、その鏡像と重ね合わせることができる分子を指す。典型的に、アキラル分子は、対称面を有する。

【0070】

本明細書において用いる場合、「窒素含有配位子」は、窒素原子を含む任意の化学種であり得る。ある場合には、窒素原子は、金属原子に結合し得る。ある場合には、窒素含有配位子は、異なる原子を介して金属中心と結合し得る。ある場合には、窒素原子は、ヘテロアリアルまたはヘテロアルキル基の環原子であり得る。ある場合には、窒素原子は、置換アミン基であり得る。本明細書に記載する触媒前駆体において、窒素含有配位子が、金属中心（例えばMoまたはW金属中心）に配位するのに十分なイオン特性を有し得ることは理解されるはずである。窒素含有配位子の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、オキサジニル、これらの置換誘導体、およびそれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。例えば、窒素含有配位子は、ピロリドまたは2, 5-ジメチルピロリドであり得る。酸素含有配位子がプレ触媒における窒素含有配位子と容易に置き換わって触媒を生成することができるように、窒素含有配位子が、酸素含有配位子と相互作用するように選択され得る。触媒組成物を *in situ* で生成して化学反応を行うことができる場合、第一に、酸素含有配位子によって置き換えられたときに窒素含有配位子またはそれらのプロトン化バージョンがその化学反応に干渉しないように窒素含有配位子を選択することができる。一部の実施形態において、前記窒素含有配位子はキラルであり得、前記プレ触媒をラセミ混合物または精製された立体異性体として提供することができる。

10

20

【0071】

本明細書において用いる場合、用語「酸素含有配位子」は、少なくとも1個の酸素原子を含む配位子を指すために用いることができる。ある場合には、酸素原子が金属原子に結合し、その結果、エーテル結合を形成する。他のケースでは、酸素含有配位子は、異なる原子を介して金属中心と結合し得る。用語「酸素含有配位子」は、少なくとも1つのヒドロキシル基を含む配位子前駆体（例えば、ヒドロキシル含有配位子）を説明することもあり、この場合、該ヒドロキシル基の脱プロトン化は、金属原子に配位できる負電荷を有する酸素原子を生じさせる結果となる。酸素含有配位子は、少なくとも1個の酸素環原子を含むヘテロアリアルまたはヘテロアルキル基であり得る。ある場合には、酸素原子は、アルキル、ヘテロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル基の置換基上に位置し得る。例えば、酸素含有配位子は、ヒドロキシ置換アリアル基であり得、この場合、該ヒドロキシル基は、金属中心に配位すると脱プロトン化される。

30

【0072】

本明細書において用いる場合の「保護基」という句は、望ましくない化学変換から潜在的に反応性の官能基を保護する一時的置換基を指す。かかる保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、ならびにアルデヒドおよびケトンのそれぞれアセタールおよびケタールが挙げられる。「Si保護基」は、Si原子を含む保護基、例えば、Si-トリアルキル（例えば、トリメチルシリル、トリブチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル）、Si-トリアリアル、Si-アルキル-ジフェニル（例えば、*t*-ブチルジフェニルシリル）、またはSi-アリアル-ジアルキル（例えば、Si-フェニルジアルキル）である。一般に、Si保護基は、酸素原子に結合する。保護基化学の分野は、総説されている（Greene, T. W., Wuts, P. G. M. 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版、Wiley: New York, 1991）。かかる保護基（および関連する保護部分）を下で詳細に説明する。

40

【0073】

別段の記述がない限り、本明細書において図示する構造は、該構造のすべての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または配座異性体））形態、例えば、各不斉中心についてのRおよびS立体配置、（Z）および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体を含むことを意図したものでもある。した

50

がって、本化合物の単一の立体化学異性体はもちろん、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または配座異性体）混合物も、本発明の範囲内である。

【0074】

別段の記述がない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形態が本発明の範囲内である。

【0075】

加えて、別段の記述がない限り、本明細書において図示する構造は、1種以上の同位体富化原子が存在するという点でのみ異なる化合物を含むことを意図したものである。例えば、ジュウテリウムまたはトリチウムによって水素が置き換えられていること、または ^{11}C もしくは ^{13}C もしくは ^{14}C 富化炭素によって炭素が置き換えられていることを除き本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0076】

保護ヒドロキシル基は、当該技術分野において周知であり、「Protecting Groups in Organic Synthesis」、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons、1999に詳細に記載されているものを含み、該参考文献の全体が参照により本明細書に援用されている。適切に保護されたヒドロキシル基の例としては、エステル、炭酸エステル、スルホン酸エステル、アリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリーラルアルキルエーテルおよびアルコキシアルキルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。適するエステルの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ペンタン酸エステル、クロトン酸エステルおよび安息香酸エステルが挙げられる。適するエステルの具体的な例としては、ギ酸エステル、ベンゾイルホルメート、クロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、p-クロロフェノキシ酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル、4,4-(エチレンジオ)ペンタン酸エステル、ピバル酸エステル（トリメチル酢酸エステル）、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、p-フェニル安息香酸エステル、2,4,6-トリメチル安息香酸エステルが挙げられる。適する炭酸エステルの例としては、炭酸9-フルオレニルメチル、炭酸エチル、炭酸2,2,2-トリクロロエチル、炭酸2-(トリメチルシリル)エチル、炭酸2-(フェニルスルホニル)エチル、炭酸ビニル、炭酸アリルおよび炭酸p-ニトロベンジルが挙げられる。適するシリルエーテルの例としては、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジフェニルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、および他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。適するアルキルエーテルの例としては、メチルエーテル、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル、3,4-ジメトキシベンジルエーテル、トリチルエーテル、t-ブチルエーテルおよびアリルエーテル、またはこれらの誘導体が挙げられる。アルコキシアルキルエーテルとしては、アセタール、例えば、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、(2-メトキシエトキシ)メチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、ベーター（トリメチルシリル）エトキシメチルエーテル、およびテトラヒドロピラン-2-イルエーテルが挙げられる。適するアリーラルアルキルエーテルの例としては、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジル（MPM）エーテル、3,4-ジメトキシベンジルエーテル、O-ニトロベンジルエーテル、p-ニトロベンジルエーテル、p-ハロベンジルエーテル、2,6-ジクロロベンジルエーテル、p-シアノベンジルエーテル、2-ピコリルエーテルおよび4-ピコリルエーテルが挙げられる。

【0077】

保護アミンは、当該技術分野において周知であり、Greene（1999）に詳細に記載されているものを含む。適する一保護アミンとしては、さらに、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、アミドおよびこれらに類するものが挙げられるが、それら

に限定されない。適する一保護アミノ部分の例としては、 t -ブトキシカルボニルアミノ ($-NHBOC$)、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ、($-NHAlloc$)、ベンジルオキシカルボニルアミノ ($-NHCBZ$)、アリルアミノ、ベンジルアミノ ($-NHBn$)、フルオレニルメチルカルボニル ($-NHFmoc$)、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、 t -ブチルジフェニルシリルおよびこれらに類するものが挙げられる。適する二保護アミンとしては、一保護アミンとして上に記載したものから独立して選択される2つの置換基で置換されているアミンが挙げられ、ならびにさらに、環式イミド、例えば、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドおよびこれらに類するものが挙げられる。適する二保護アミンとしては、ピロールおよびこれらに類するもの、2, 2, 5, 5-テトラメチルー [1, 2, 5] アザジシロリジンおよびこれらに類するもの、ならびにアジドも挙げられる。

10

【0078】

保護アルデヒドは、当該技術分野において周知であり、Greene (1999) に詳細に記載されているものを含む。適する保護アルデヒドとしては、非環式アセタール、環式アセタール、ヒドラゾン、イミンおよびこれらに類するものがさらに挙げられるが、それらに限定されない。かかる基の例としては、ジメチルアセタール、ジエチルアセタール、ジイソプロピルアセタール、ジベンジルアセタール、ビス (2-ニトロベンジル) アセタール、1, 3-ジオキサソラン、1, 3-ジオキサソラン、セミカルバゾン、およびこれらの誘導体が挙げられる。

20

【0079】

保護カルボン酸は、当該技術分野において周知であり、Greene (1999) に詳細に記載されているものを含む。適する保護カルボン酸としては、場合により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族エステル、場合により置換されているアリールエステル、シリルエステル、活性化エステル、アミド、ヒドラジドおよびこれらに類するものがさらに挙げられるが、それらに限定されない。かかるエステル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ベンジルおよびフェニルエステルが挙げられ、この場合、各基は、場合により置換されている。追加の適する保護カルボン酸としては、オキサゾリンおよびオルトエステルが挙げられる。

30

【0080】

保護チオールは、当該技術分野において周知であり、Greene (1999) に詳細に記載されているものを含む。適する保護チオールとしては、ジスルフィド、チオエーテル、シリルチオエーテル、チオエステル、チオカーボネートおよびチオカルバメートならびにこれらに類するものがさらに挙げられるが、それらに限定されない。かかる基の例としては、少数だが名を挙げると、アルキルチオエーテル、ベンジルチオエーテルおよび置換ベンジルチオエーテル、トリフェニルメチルチオエーテル、ならびにトリクロロエトキシカルボニルチオエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

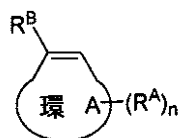
【0081】

別段の指定がない限り、環内の三置換二重結合の E/Z 立体配置を決定するとき、該環の環原子に、該環の一部ではない原子に比べて高い優先順位 (priority) を与える。したがって、別段の指定がない限り、 R^A および R^B のいかんを問わず、下の式 I-a に示す二重結合は、環 A における Z 二重結合であり、この場合の各変数は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

40

【0082】

【化 1 4】



I-a

3. 本発明の特定の実施形態の説明

本発明の方法

本発明の方法は、Z 立体配置が富化された大環状アルケンの合成に有用である。一部の
実施形態において、本発明の方法は、詳細に上でおよび本明細書に記載するような、式 I
の化合物を生成するための Z 選択的閉環メタセシス反応に有用である。一部の実施形態に
おいて、本発明の方法は、詳細に上でおよび本明細書に記載するような、式 I - a の化合
物を生成するための Z 選択的閉環メタセシス反応に有用である。

10

【0083】

本明細書において用いる場合、用語「メタセシス反応」は、当該技術分野におけるその
通常の意味を与えられ、そして、2つの反応する化学種が遷移金属触媒の存在下でパート
ナーを交換する化学反応を指す。ある場合には、メタセシス反応の副生成物は、エチレン
である。メタセシス反応は、例えばオレフィンおよび／またはアルキンを含む化学種間の
反応を含み得る。異なる種類のメタセシス反応の例としては、交差メタセシス、閉環メタ
セシス、開環メタセシス、非環式ジエンメタセシス、アルキンメタセシス、エニンメタセ
シスおよびこれらに類するものが挙げられる。メタセシス反応は、結合によって連結され
ていない2つの基質間で起こることもあり（例えば、分子間メタセシス反応）、単一の基
質の2つの部分間で起こることもある（例えば、分子内メタセシス反応）。

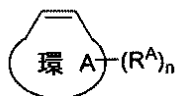
20

【0084】

一般に上に記載したように、本発明は、式 I の化合物：

【0085】

【化 1 5】



I

30

(式中、

描かれている二重結合は、c i s 立体配置でのものであり、ならびに環 A、n および R^A
の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したとおりのものおよび本明細書中
の実施形態において説明するとおりのものである)

の形成方法を提供する。

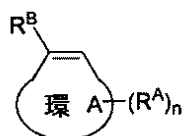
【0086】

一般に上に記載したように、本発明は、式 I - a の化合物：

40

【0087】

【化 1 6】



I-a

(式中、

描かれている二重結合は、Z 立体配置でのものであり、ならびに環 A、n および R^A の

50

各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したとおりのものおよび本明細書中の実施形態において説明するとおりのものである）
の形成方法を提供する。

【0088】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、最終生成物である。一部の実施形態において、式 I の化合物は、最終生成物の合成に有用な中間体である。一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、最終生成物である。一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、最終生成物の合成に有用な中間体である。かかる中間体が、例えば酸化反応、還元反応などのようなアルケンが一般に受けやすい様々な変換に有用であることは、当業者には認識されるであろう。

10

【0089】

一部の実施形態において、環 A は、環 A の 0 ～ 6 つのメチレン単位が場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 8 ～ 30 員飽和または部分不飽和環である。

【0090】

一部の実施形態において、環 A は、環 A の 0 ～ 6 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 9 ～ 12 員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環 A は、環 A の 1 ～ 5 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 9 ～ 12 員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環 A は、環 A の 2 ～ 4 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 9 ～ 12 員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環 A は、環 A の 1、2 または 3 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 9 ～ 12 員飽和または部分不飽和環である。特定の実施形態において、環 A は、ナカドマリン A またはその誘導体を形成する。一部の実施形態において、環 A は、環 A の 1 ～ 6 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 9 員飽和または部分不飽和環である。特定の実施形態において、環 A は、環 A の 1 つのメチレン単位が $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 9 員飽和または部分不飽和環である。

20

30

40

【0091】

50

一部の実施形態において、環Aは、環Aの0～6つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～18員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの1～5つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～18員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの2～4つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～18員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの1、2または3つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～18員飽和または部分不飽和環である。

【0092】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの0～6つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～14員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、ユズラクトンまたはその誘導体である。特定の実施形態において、環Aは、環Aの1～5つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～14員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの2～4つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～14員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの1、2または3つのメチレン単位が場合によりおおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～14員飽和または部分不飽和環である。

【0093】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの2～3つのメチレン単位が場合によりおおよび

10

20

30

40

50

独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)O-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12～14員飽和または部分不飽和環である。

【0094】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの2つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられている、場合により置換されている12員飽和または部分不飽和環である。

【0095】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの2つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられている、場合により置換されている13員飽和または部分不飽和環である。

10

【0096】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの2つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられている、場合により置換されている14員飽和または部分不飽和環である。

【0097】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの0～6つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている15～17員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、エピラクネンまたはその誘導体である。特定の実施形態において、環Aは、環Aの1～5つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている15～17員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの2～4つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている15～17員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの1、2または3つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている15～17員飽和または部分不飽和環である。

20

30

40

【0098】

一部の実施形態において、環Aは、環Aの1、2または3つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている15員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環Aは、環Aの3つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)O-$ によって置き換えられている、場合により置換されている15員飽和または部分不飽和環である。一

50

部の実施形態において、環 A は、環 A の 3 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 15 員飽和または部分不飽和環である。

【0099】

一部の実施形態において、環 A は、環 A の 1、2 または 3 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 16 員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環 A は、環 A の 2 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 16 員飽和または部分不飽和環である。

10

【0100】

一部の実施形態において、環 A は、環 A の 1、2 または 3 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 17 員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環 A は、アンプレットリドまたはその誘導体である。特定の実施形態において、環 A は、環 A の 2 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^1-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 17 員飽和または部分不飽和環である。一部の実施形態において、環 A は、環 A の 2 つのメチレン単位が場合によりおよび独立して $-O-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられている、場合により置換されている 17 員飽和または部分不飽和環である。

20

【0101】

上で定義したおよび本明細書に記載するように、各 $-Cy^1-$ は、独立して：

30

フェニレン、3～8 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている単環式環；あるいは

10 員アリーレン、7～10 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている二環式環；あるいは

40

14 員アリーレン、9～20 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～14 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 9～20 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立して選択される、二価の場合により置換されている三環式環；あるいは

16～18 員アリーレン、11～30 員飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する 15～18 員ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～12 個のヘテロ原子を有する 11～30 員飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンから独立し

50

て選択される、二価の場合により置換されている四環式環である。

【0102】

環Aが、1つ以上の場合により置換されている $-C y^1-$ 基を含むとき、本発明が、原子価が許す限り、1つ以上の場合により置換されている $-C y^1-$ 基の任意の置換可能な原子（単数または複数）の、1つ以上の R^A での置換を企図することは、当業者には理解されるであろう。

【0103】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている単環式環である。

10

【0104】

特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されているフェニレンである。

【0105】

特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている3～8員飽和カルボシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている3～8員部分不飽和カルボシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている5～6員飽和カルボシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている5～6員部分不飽和カルボシクリレンである。

20

【0106】

特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5員ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5員ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている6員ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている6員ヘテロアリーレンである。

30

【0107】

特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている3～8員飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている3～8員飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5～6員飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5～6員飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5員飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている6員飽和ヘテロシクリレンである。

40

【0108】

特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている3～8員不飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている3～8員不飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸

50

素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5～6員不飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5～6員不飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている5員不飽和ヘテロシクリレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている6員不飽和ヘテロシクリレンである。

【0109】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されているナフチレンである。

【0110】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式7～10員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式7員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式8員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式9員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式10員飽和カルボシクリレンである。

【0111】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式7～10員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式7員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式8員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式9員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている二環式10員部分不飽和カルボシクリレンである。

【0112】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式8～10員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式8～10員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式8員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式8員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式9員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式9員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式10員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている二環式10員ヘテロアリーレンである。

【0113】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～5

20

40

50

【 0 1 1 7 】

10

【 0 1 1 8 】

20

30

40

50

10

20

30

50

【 0 1 2 7 】

20

30

50

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

テロシクリレンである。

【0133】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式16～18員アリーレンである。

【0134】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式12～24員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式14～24員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式15～20員飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式20～24員飽和カルボシクリレンである。

10

【0135】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式11～30員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式11～25員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式12～24員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式14～24員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式15～20員部分不飽和カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、二価の場合により置換されている四環式20～24員部分不飽和カルボシクリレンである。

20

【0136】

一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～8個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～6個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される2～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される4～8個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。

30

40

【0137】

特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15～18員ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式15員ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する二価の四環式15員ヘテロアリーレンであり、この場合の $-C y^1-$ は、少なくとも2つのR基で置換されている。特定の実施形態において、 $-C y^1-$ は、酸素および窒素から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する二価の四環式15員ヘテロアリーレンであり、この場合の $-C y^1-$ は、

50

少なくとも2つのR基で置換されており、前記少なくとも2つのR基は、隣接原子上にあり、それらの間にある原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和またはアリール環を形成する。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、酸素または窒素から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する二価の四環式15員ヘテロアリーレンであり、この場合の $-Cy^1-$ は、少なくとも2つのR基で置換されており、前記少なくとも2つのR基は、隣接原子上にあり、それらの間にある原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8員部分不飽和環を形成する。特定の実施形態において、上記場合により置換されている8員部分不飽和環の1個のヘテロ原子は、窒素である。

10

【0138】

一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～12個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～8個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～6個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される4～6個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される4～8個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される6～8個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～30員飽和ヘテロシクリレンである。

20

30

【0139】

一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～12個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～8個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～6個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される4～6個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式11～25員飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立

40

50

【 0 1 4 0 】

20

【 0 1 4 1 】

40

【 0 1 4 2 】

50

20

40

50

10

20

30

40

は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 15～20 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 15～20 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 4～6 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 15～20 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 4～8 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 15～20 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 6～8 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 15～20 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。

10

【0147】

一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～12 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～8 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～6 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 4～6 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 4～8 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 6～8 個のヘテロ原子を有する二価の場合により置換されている四環式 20～24 員部分不飽和ヘテロシクリレンである。

20

30

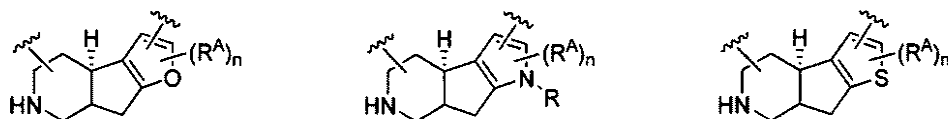
【0148】

一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、場合により置換されており、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0149】

【化17】

40



(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の同じ炭素原子上の 2 つの R^A が一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、または場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルキリデンを形成する。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の同じ炭素原子上の 2 つの R^A が一緒になって、オキソ部分

50

を形成する。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の隣接原子上の2つの R^A が一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和またはアリール環を形成する。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の隣接原子上の2つの R^A が一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員飽和、部分不飽和またはアリール環を形成する。

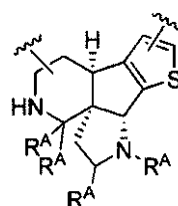
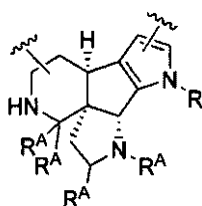
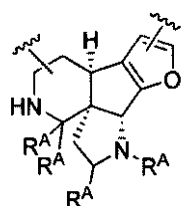
10

【0150】

一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、場合により置換されており、次の式のうちのいずれか1つのものである：

【0151】

【化18】



20

(式中、 R および R^A は各々、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の同じ炭素原子上の2つの R^A が一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、または場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルキリデンを形成する。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の同じ炭素原子上の2つの R^A が一緒になって、オキソ部分を形成する。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つの R^A は、独立して $-C(O)OR$ である。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つの R^A は、独立して $-C(O)OR$ であり、この場合の R は、場合により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つの R^A は、独立して $-C(O)OR$ であり、この場合の R は、 t -ブチルである。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つの R^A は、独立して $-QR$ である。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つの R^A は、独立して $-QR$ であり、 Q は、場合により置換されている二価の $C_1 \sim 10$ 炭化水素鎖であり、 Q の1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ または $-Cy^2-$ によって置き換えられている。特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つの R^A は、独立して $-QR$ であり、 Q は、場合により置換されている二価の $C_1 \sim 10$ 炭化水素鎖であり、 Q の1つまたは2つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ によって置き換えられており、 R は、水素または $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおりであり、式中の隣接原子上の2つの R^A が一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和またはアリール環を形成する。一部の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、上に図示したとおり

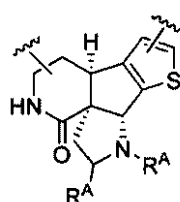
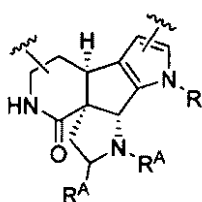
30

40

50

【 0 1 5 2 】

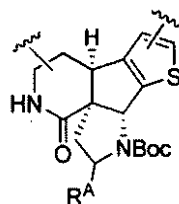
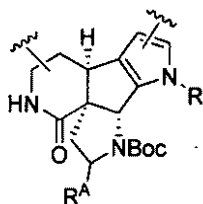
【 0 1 5 3 】



【 0 1 5 4 】

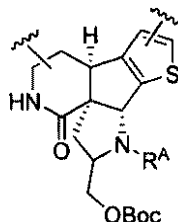
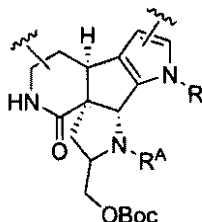
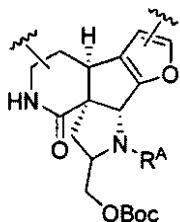
【 0 1 5 5 】

The chemical structure shows a bicyclic system. It features a six-membered ring with a carbonyl group (C=O) and an adjacent NH group. This ring is fused to a five-membered ring containing an oxygen atom and a double bond. A substituent RA is attached to the five-membered ring, and a Boc-protected amine (NBoc) is attached to the six-membered ring. Wavy lines indicate connections to other parts of the molecule.



【 0 1 5 6 】

【化 2 1】

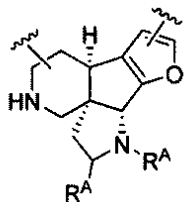


【 0 1 5 7 】

特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、場合により置換されており、次の式のものである：

【0158】

【化22】



10

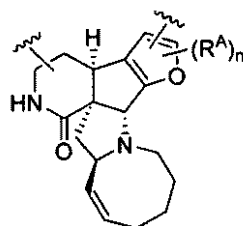
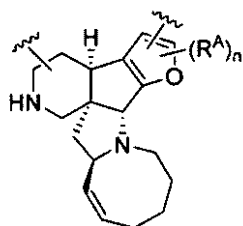
(式中、Rおよび R^A は各々、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0159】

特定の実施形態において、 $-Cy^1-$ は、場合により置換されており、次の式のうちのいずれか1つのものである。

【0160】

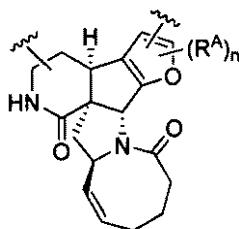
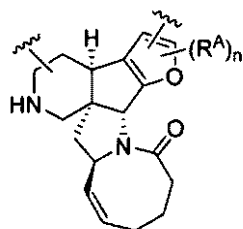
【化23】



20

【0161】

【化24】



30

上で定義し、本明細書に記載するとおり、 n は0～20である。一部の実施形態において、 n は0～15である。一部の実施形態において、 n は0～10である。一部の実施形態において、 n は0～5である。一部の実施形態において、 n は1～2である。一部の実施形態において、 n は1～5である。一部の実施形態において、 n は5～10である。一部の実施形態において、 n は5～15である。一部の実施形態において、 n は10～15である。一部の実施形態において、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。一部の実施形態において、 n は、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である。

40

【0162】

特定の実施形態において、 n は0である。

【0163】

特定の実施形態において、 n は1である。

【0164】

特定の実施形態において、 n は2である。

【0165】

特定の実施形態において、 n は3である。

50

【0166】

特定の実施形態において、 n は4である。

【0167】

特定の実施形態において、 n は5である。

【0168】

特定の実施形態において、 n は6である。

【0169】

特定の実施形態において、 n は7である。

【0170】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、各 R^A は、 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、もしくは $-OC(O)N(R)_2$ から独立して選択されるか、または：

同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、場合により置換されているイミン、場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルキリデン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和スピロ環を形成するか、あるいは

隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する。

【0171】

一部の実施形態において、各 R^A は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ から独立して選択される。

【0172】

一部の実施形態において、各 R^A は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-N(R)_2$ 、または適切に保護されたアミノ基から独立して選択される。

【0173】

一部の実施形態において、各 R^A は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

【0174】

特定の実施形態では、1つ以上の R^A が独立して R であり、この場合の R は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。特定の実施形態では、1つ以上の R^A が独立してメチルである。

【0175】

特定の実施形態では、1つ以上の R^A が独立して OR である。特定の実施形態では、1つ以上の R^A が独立して OH である。特定の実施形態では、1つ以上の R^A が、独立して、適切に保護されたヒドロキシル基である。

【0176】

一部の実施形態では、1つ以上の R^A が独立してハロゲンである。

【0177】

一部の実施形態では、1つ以上の R^A が、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、または $-OSO_2R$ から独立して選択される。

【0178】

一部の実施形態では、1つ以上の R^A が、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ から独立して選択される。

【0179】

一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、オキソ部分、オキシム、場合により置換されているヒドラゾン、または場合により置換されているイミンを形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、場合により置換されている $C_{2\sim6}$ アルキリデンを形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和スピロ環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和スピロ環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和スピロ環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和スピロ環を形成する。

【0180】

一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員部分不飽和スピロ環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和スピロ環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和スピロ環を形成する。

【0181】

一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和環を形成する。

【0182】

一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員部分不飽和環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員部分不飽和環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子

を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和環を形成する。

【0183】

一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員アリール環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員アリール環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員アリール環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員アリール環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員アリール環を形成する。一部の実施形態では、隣接原子上の2つの R^A が場合により一緒になって、場合により置換されているフェニルを形成する。

10

【0184】

一部の実施形態では、1つ以上の R^A が $-QR$ である。

【0185】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、 R^B は、 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ であり、この場合の各 R は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。一部の実施形態において、 R^B は、 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ であるが、水素ではなく、この場合の各 R は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。一部の実施形態において、 R^B は、 $-R$ 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ であり、この場合の R^B は水素でなく、各 R は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

20

30

【0186】

一部の実施形態において、 R^B は R であり、この場合の R は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。一部の実施形態において、 R^B は、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

40

【0187】

50

一部の実施形態において、 R^B はRであり、この場合のRは、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。一部の実施形態において、 R^B は、場合により置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^B はメチルである。一部の実施形態において、 R^B はエチルである。一部の実施形態において、 R^B は、場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^B は、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

10

【0188】

一部の実施形態において、 R^B は、 $-QR$ 、 $-OR$ 、適切に保護されたヒドロキシル基、 $-SR$ 、適切に保護されたチオール基、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、適切に保護されたアミノ基、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-OC(O)N(R)_2$ であり、この場合の各Rは、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

20

【0189】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、各Qは、独立して、場合により置換されている二価の $C_{1\sim10}$ 炭化水素鎖であり、この場合、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^2-$ によって置き換えられている。

【0190】

一部の実施形態において、各Qは、独立して、場合により置換されている二価の $C_{1\sim10}$ 炭化水素鎖であり、この場合、該炭化水素鎖は、1つ以上の不飽和単位を含む脂肪族基であり、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により、独立して $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、または $-Cy^2-$ によって置き換えられている。

30

【0191】

一部の実施形態において、各Qは、独立して、場合により置換されている二価の $C_{1\sim10}$ 炭化水素鎖であり、この場合、該炭化水素鎖は、1つ以上の不飽和単位を含む脂肪族基であり、Qの1、2または3つのメチレン単位は、場合により置き換えられている $-Cy^2-$ である。特定の実施形態において、少なくとも1つのQは、独立して、場合により置換されている二価の $C_{1\sim5}$ 炭化水素鎖であり、この場合、該炭化水素鎖は、1つ以上の不飽和単位を含む脂肪族基であり、Qの1つのメチレン単位は、場合により置き換えられている $-Cy^2-$ である。

40

【0192】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、各 $-Cy^2-$ は、独立して、フェニレン、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロシクリレン、8～10員二環式アリーレン、7～

50

10員飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリーレン、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレンから選択される、二価の場合により置換されている環である。

【0193】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、二価の場合により置換されているフェニレンである。

【0194】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、場合により置換されている3～8員飽和単環式カルボシクリレンである。特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、場合により置換されている5～6員飽和単環式カルボシクリレンである。

10

【0195】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、場合により置換されている3～8員部分不飽和単環式カルボシクリレンである。特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、場合により置換されている5～6員部分不飽和単環式カルボシクリレンである。

【0196】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリーレンである。

20

【0197】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素または硫黄から独立して選択される2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリーレンである。

30

【0198】

例示的な場合により置換されている $-Cy^2-$ ヘテロアリーレン基としては、チエニレン、フラニレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン、テトラゾリレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、チアジアゾリレン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピリミジニレン、およびピラジニレンが挙げられる。

【0199】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、場合により置換されているチアゾリレンである。

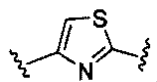
40

【0200】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ は、式：

【0201】

【化25】



のものである。

【0202】

特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立

50

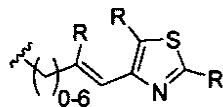
して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリーレンである。特定の実施形態において、 $-Cy^2-$ 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリーレンである。

【0203】

一部の実施形態において、 $-QR$ は、次の式のものである：

【0204】

【化26】



10

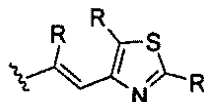
(式中、各Rは、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、 $-QR$ は、上に図示したとおりであり、式中の各Rは、水素または場合により置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立して選択される。特定の実施形態において、少なくとも1つのRは、独立してメチルである。特定の実施形態において、2つのRは、独立してメチルである。

【0205】

一部の実施形態において、 $-QR$ は、次の式のものである：

【0206】

【化27】



20

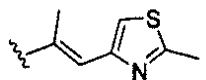
(式中、各Rは、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0207】

特定の実施形態において、 $-QR$ は、

【0208】

【化28】



30

である。

【0209】

ユズラクトンおよび関連化合物

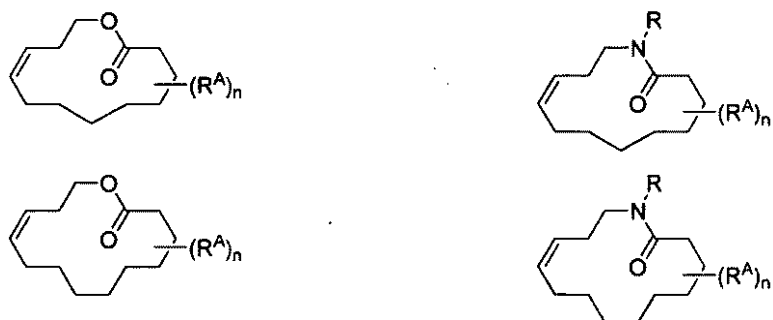
一部の実施形態において、式Iの化合物は、次の式のうちのいずれか1つのものである

：

【0210】

40

【化 2 9】



10

(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0 2 1 1】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0 2 1 2】

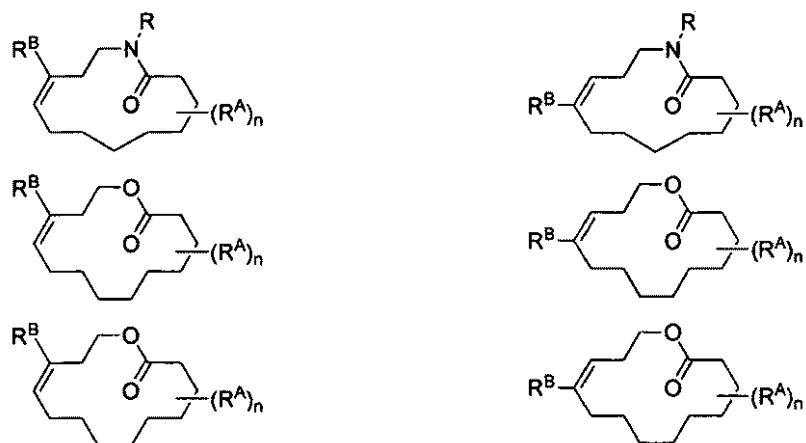
【化 3 0】



20

【0 2 1 3】

【化 3 1】



30

(式中、 R^A 、 R^B 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

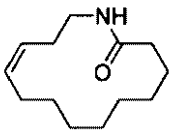
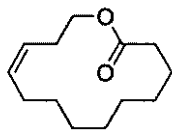
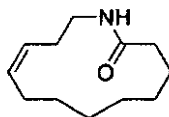
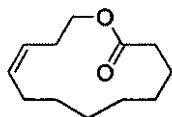
【0 2 1 4】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のうちのいずれか 1 つのものである。

【0 2 1 5】

40

【化 3 2】



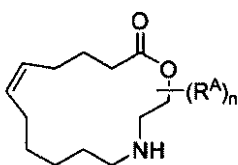
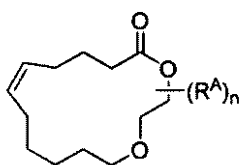
エピラクネンおよび関連化合物

10

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである

【0 2 1 6】

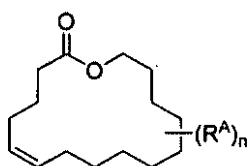
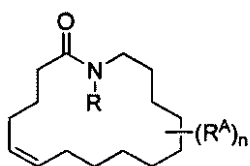
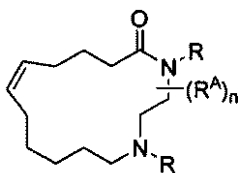
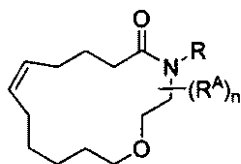
【化 3 3】



20

【0 2 1 7】

【化 3 4】



30

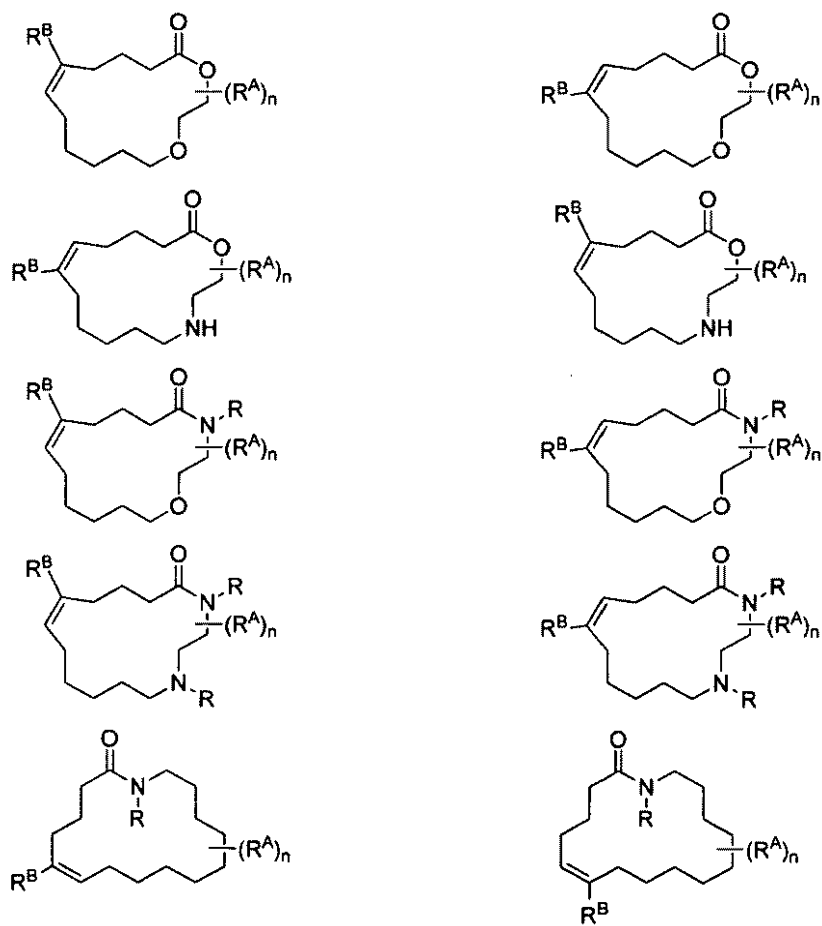
(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0 2 1 8】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0 2 1 9】

【化 3 5】



10

20

【 0 2 2 0】

【化 3 6】



30

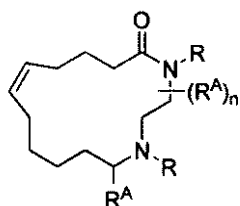
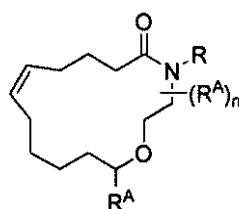
(式中、 R^A 、 R^B および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【 0 2 2 1】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【 0 2 2 2】

40

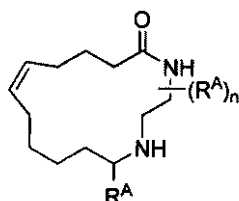
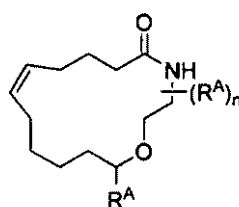
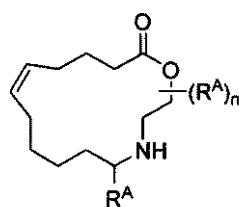


(式中、 R^A 、 R および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである

【化 3 8】

20



30

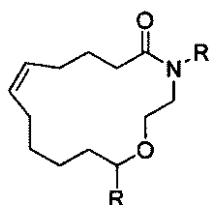
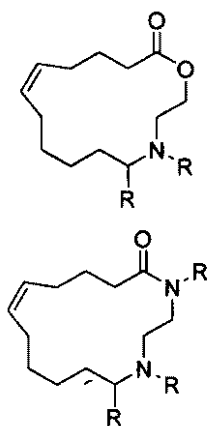
(式中、R^Aおよびnの各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式Iの化合物は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つのR^Aは、独立してRである。特定の実施形態において、式Iの化合物は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つのR^Aは、独立してRであり、該Rは、低級アルキルである。特定の実施形態において、式Iの化合物は、上に図示したとおりであり、式中の少なくとも1つのR^Aは、独立してn-プロピルである。

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである

40

【 0 2 2 6 】

【化 3 9】



10

(式中、Rは、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

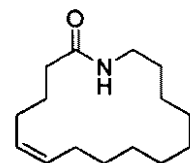
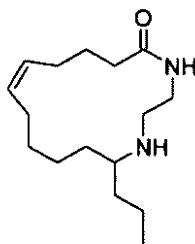
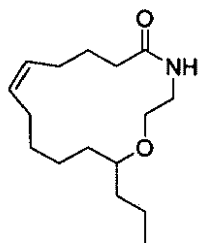
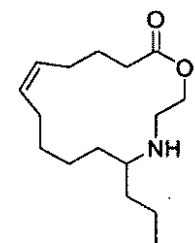
【0 2 2 7】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のうちのいずれか 1 つのものである。

【0 2 2 8】

【化 4 0】

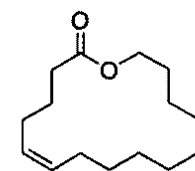
20



30

【0 2 2 9】

【化 4 1】



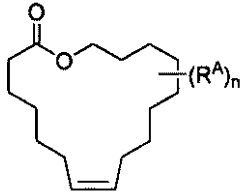
40

アンブレットリドおよび関連化合物

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0 2 3 0】

【化 4 2】



(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

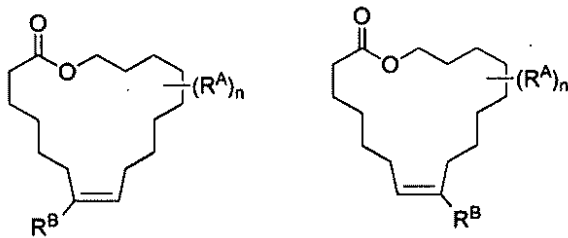
【0 2 3 1】

10

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0 2 3 2】

【化 4 3】



20

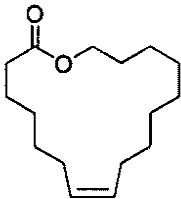
(式中、 R^A 、 R^B および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0 2 3 3】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のものである。

【0 2 3 4】

【化 4 4】

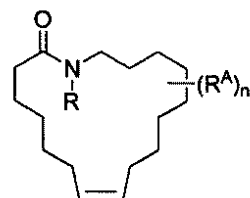


30

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0 2 3 5】

【化 4 5】



40

(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

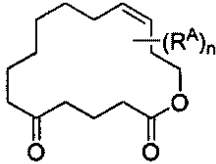
【0 2 3 6】

エポチロン C および関連化合物

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0 2 3 7】

【化 4 6】



(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

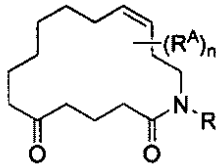
【0 2 3 8】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

10

【0 2 3 9】

【化 4 7】



(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

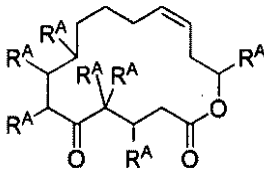
【0 2 4 0】

20

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0 2 4 1】

【化 4 8】



(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

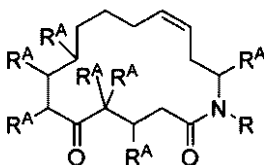
30

【0 2 4 2】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0 2 4 3】

【化 4 9】



(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

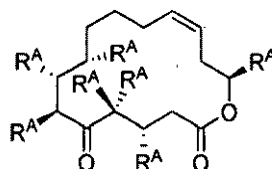
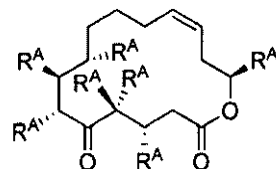
40

【0 2 4 4】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0 2 4 5】

【化 5 0】



50

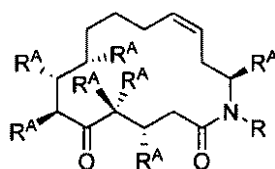
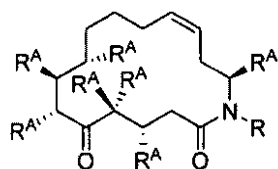
(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I の化合物は、上に図示したとおりであり、式中の各 R^A は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

【0246】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0247】

【化51】



10

(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I の化合物は、上に図示したとおりであり、式中の各 R^A は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

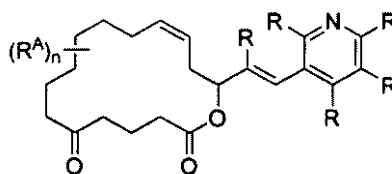
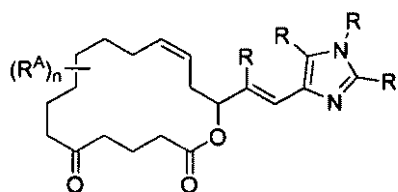
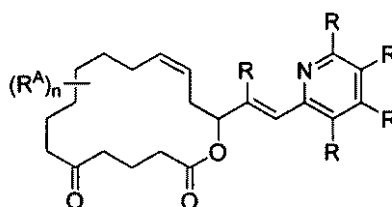
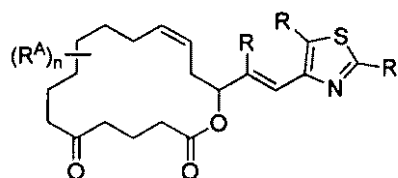
【0248】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のうちのいずれか1つのものである：

20

【0249】

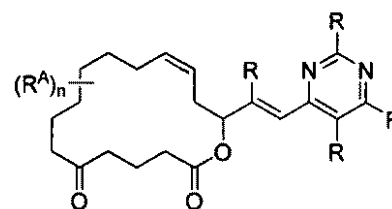
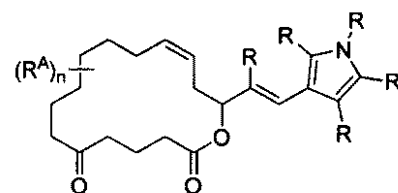
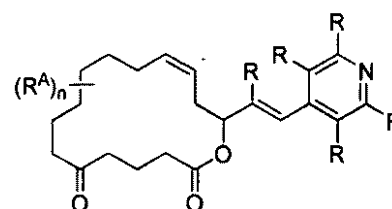
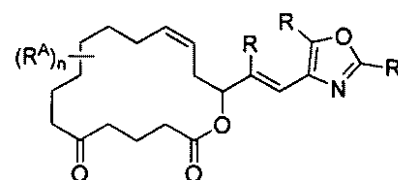
【化52】



30

【0250】

【化53】



40

(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載すると

50

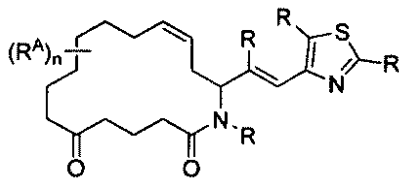
おりである)。

【0251】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0252】

【化54】



10

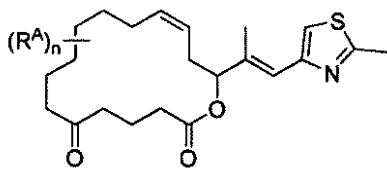
(式中、R^A、R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0253】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0254】

【化55】



20

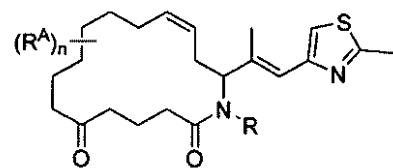
(式中、R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0255】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0256】

【化56】



30

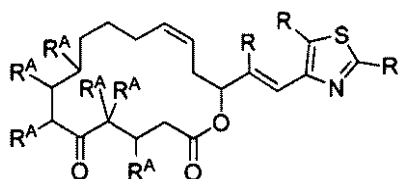
(式中、R^A、R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0257】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0258】

【化57】



40

(式中、R^A、R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

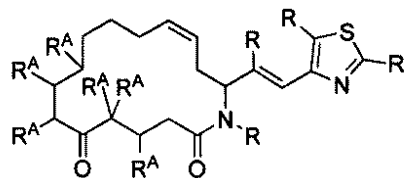
【0259】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のものである：

【0260】

50

【化 5 8】



(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

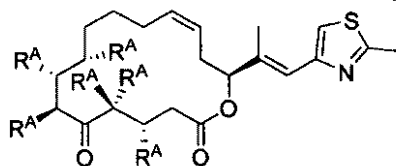
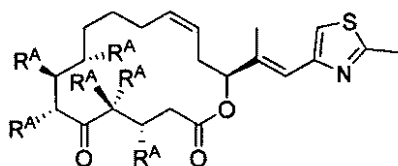
【0 2 6 1】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のいずれかのものである：

10

【0 2 6 2】

【化 5 9】



(式中、 R^A および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I の化合物は、上に図示したとおりであり、式中の各 R^A は、 R 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

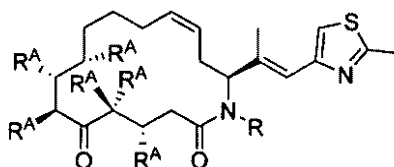
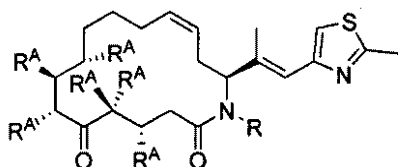
20

【0 2 6 3】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の式のいずれかのものである：

【0 2 6 4】

【化 6 0】



(式中、 R^A 、 R および n の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I の化合物は、上に図示したとおりであり、式中の各 R^A は、 R 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

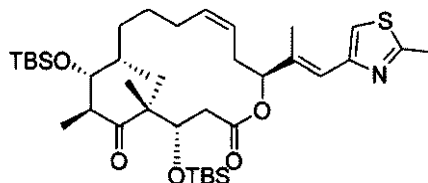
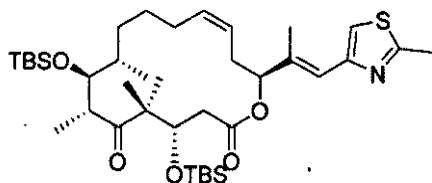
30

【0 2 6 5】

一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のいずれか (i t h e r) のものである。

【0 2 6 6】

【化 6 1】

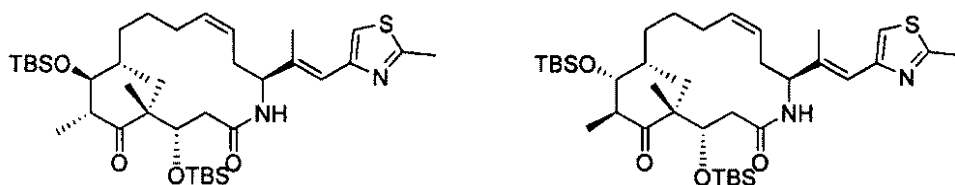


一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のいずれか (i t h e r) のものである。

40

【0 2 6 7】

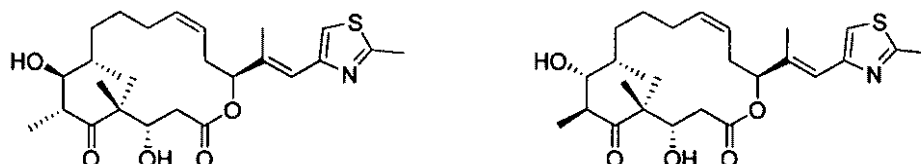
【化 6 2】



一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のものである。

【 0 2 6 8 】

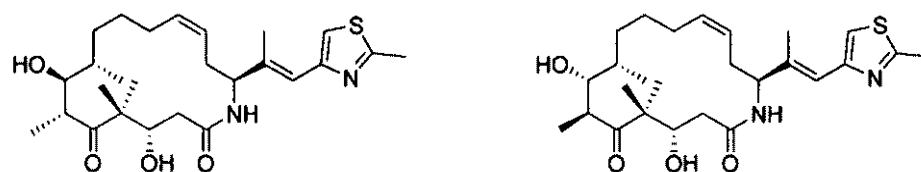
【化 6 3】



一部の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のものである。

【 0 2 6 9 】

【化 6 4】

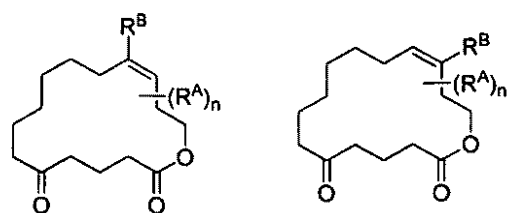


エポチロン D および関連化合物

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【 0 2 7 0 】

【化 6 5】



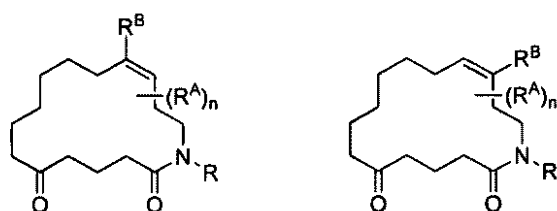
(式中、 R^A 、 R^B および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【 0 2 7 1 】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【 0 2 7 2 】

【化 6 6】



(式中、 R^A 、 R^B 、 R および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明

10

20

30

40

50

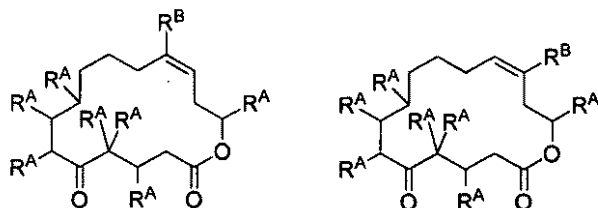
細書に記載するとおりである)。

【0273】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0274】

【化67】



10

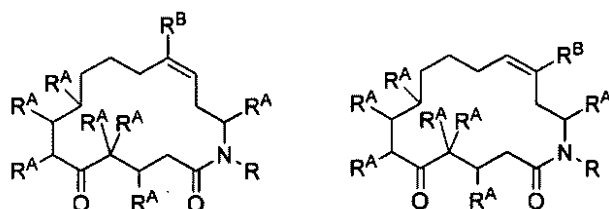
(式中、 R^A および R^B の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0275】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0276】

【化68】



20

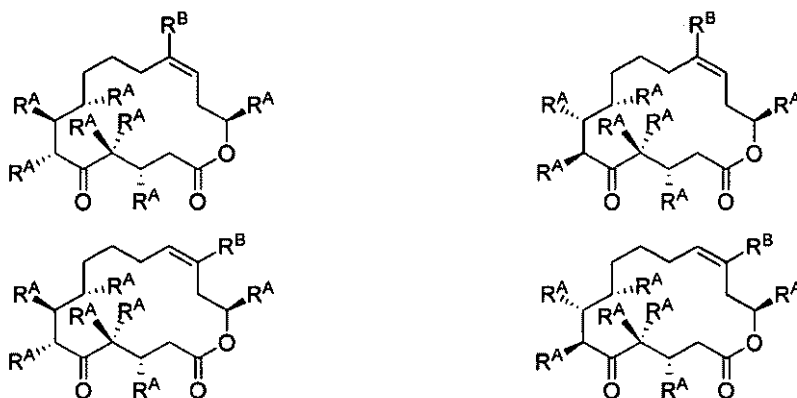
(式中、 R^A 、 R^B および R の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0277】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0278】

【化69】



40

(式中、 R^A および R^B の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I - a の化合物は、上に図示したとおりであり、式中の R^A および R^B の各々は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

【0279】

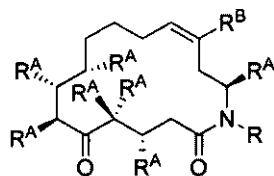
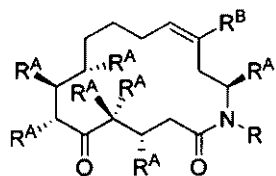
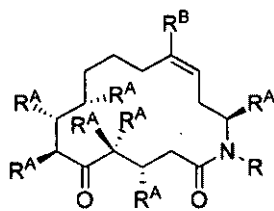
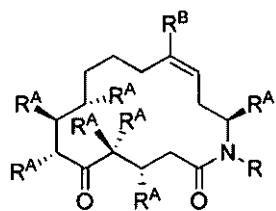
一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである

50

ある：

【0280】

【化70】



10

（式中、 R^A 、 R^B および R の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである）。特定の実施形態において、式 I - a の化合物は、上に図示したとおりであり、式中の各 R^A は、 R 、 $-QR$ 、 $-OR$ 、または適切に保護されたヒドロキシル基から独立して選択される。

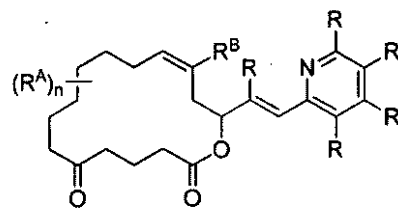
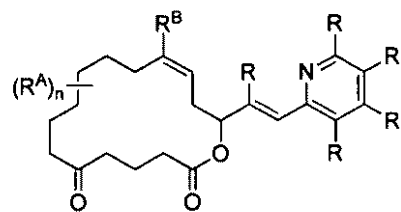
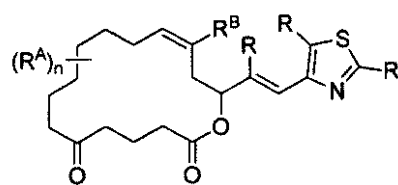
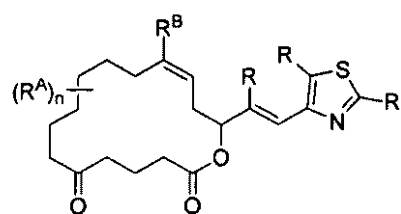
【0281】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

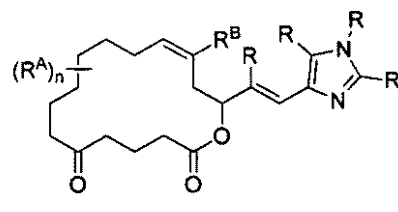
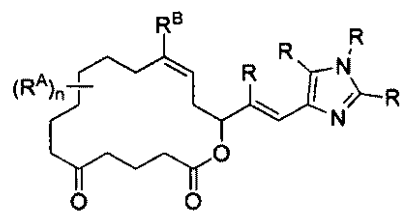
【0282】

20

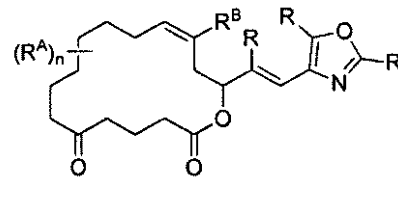
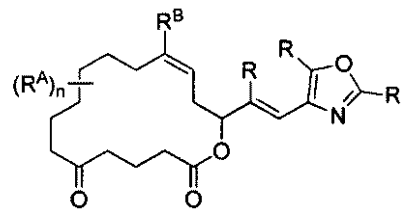
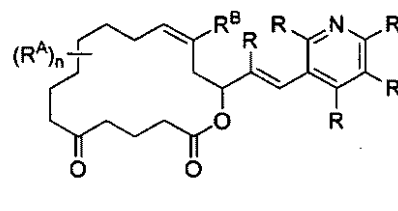
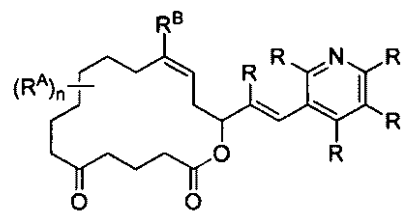
【化 7 1】



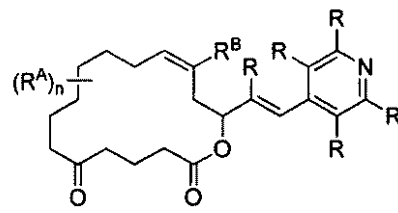
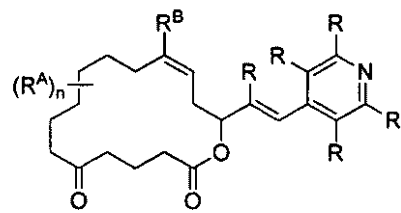
10



20

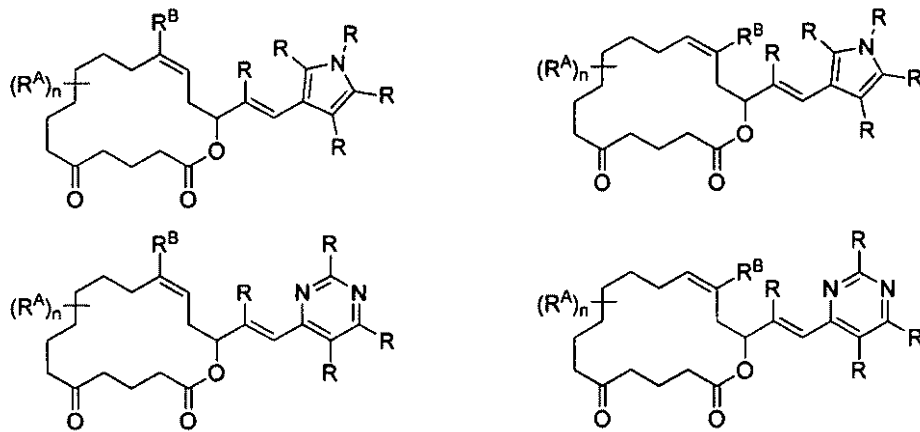


30



【 0 2 8 3】

【化 7 2】



10

(式中、 R^A 、 R^B 、 R および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

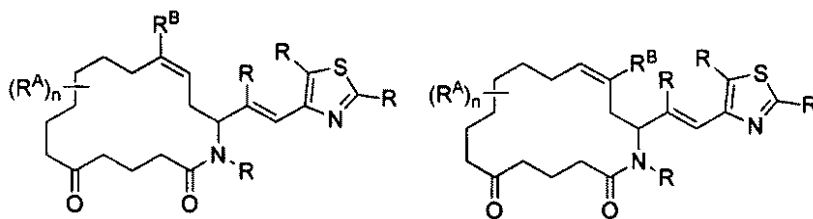
【0284】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0285】

20

【化 7 3】



(式中、 R^A 、 R^B 、 R および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

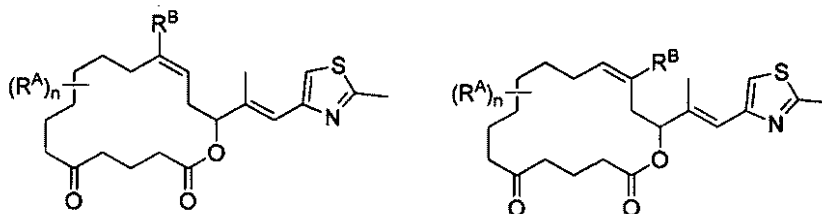
30

【0286】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0287】

【化 7 4】



40

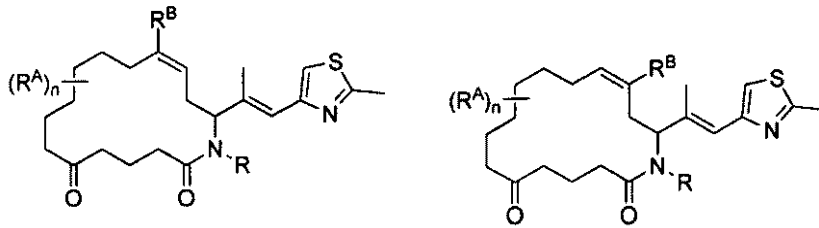
(式中、 R^A 、 R^B および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0288】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0289】

【化 7 5】



(式中、 R^A 、 R^B および R の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

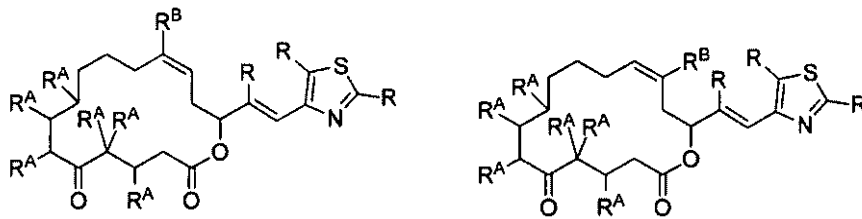
10

【0290】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のいずれかのものである：

【0291】

【化 7 6】



20

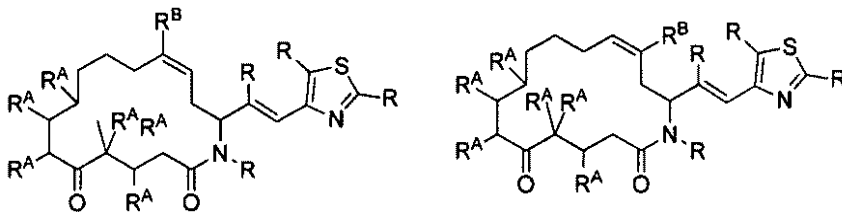
(式中、 R^A 、 R^B および R の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0292】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のいずれかのものである：

【0293】

【化 7 7】



30

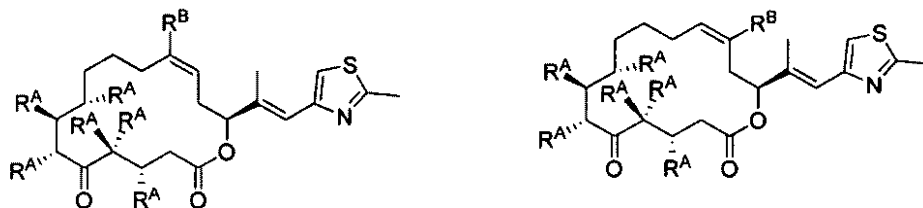
(式中、 R^A 、 R^B および R の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0294】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0295】

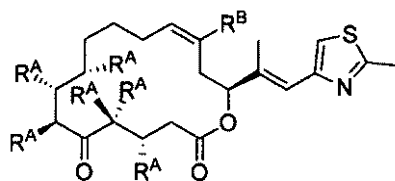
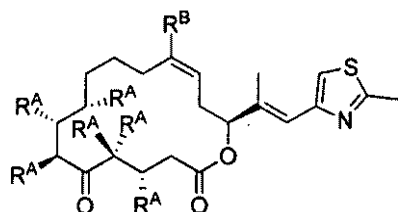
【化 7 8】



40

【0296】

【化 7 9】



(式中、 R^A および R^B の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I - a の化合物は、上に図示したと

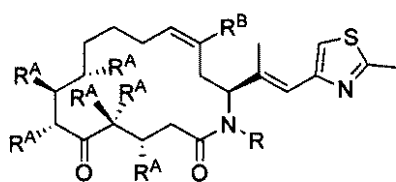
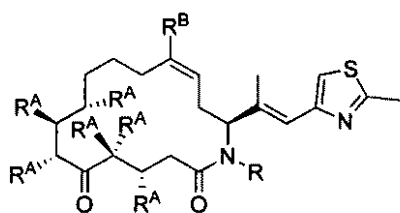
10

【0297】

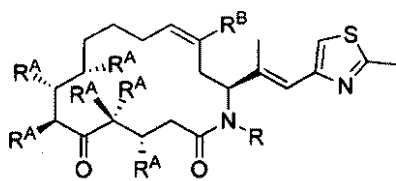
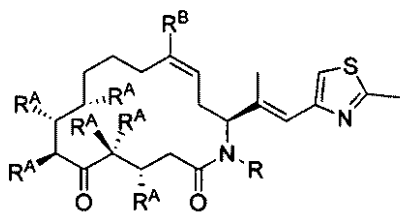
一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

【0298】

【化 8 0】



20



(式中、 R^A 、 R^B および R の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。特定の実施形態において、式 I - a の化合物は、上に図示したと

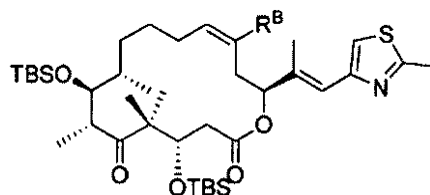
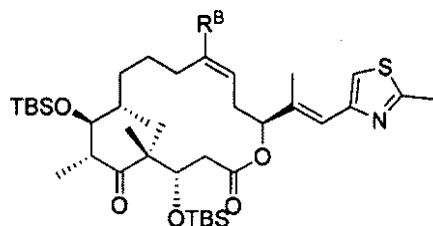
30

【0299】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の構造のうちのいずれか 1 つのものである：

【0300】

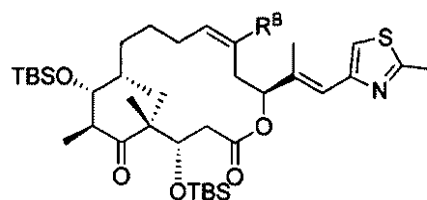
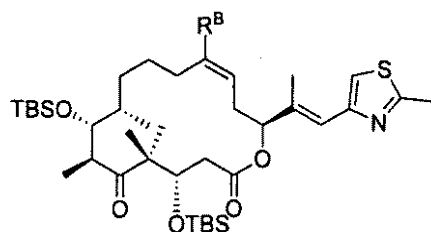
【化 8 1】



40

【0301】

【化 8 2】



(式中、R^A、R^B および R の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

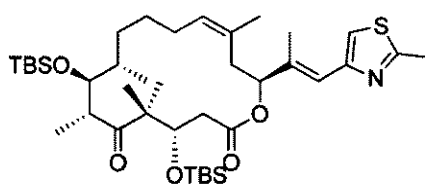
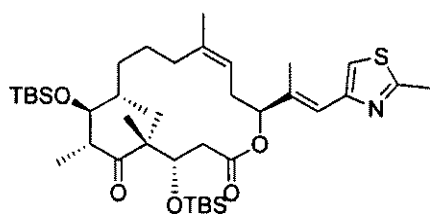
10

【0302】

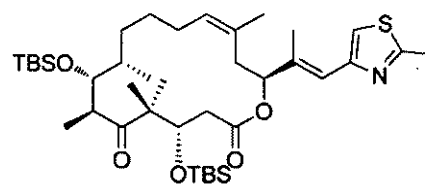
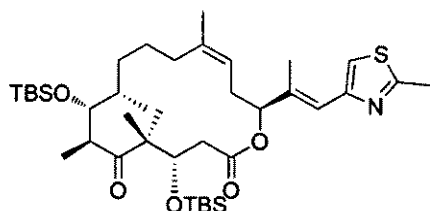
一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の構造のうちのいずれか 1 つのものである。

【0303】

【化 8 3】



20

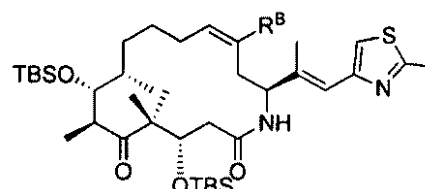
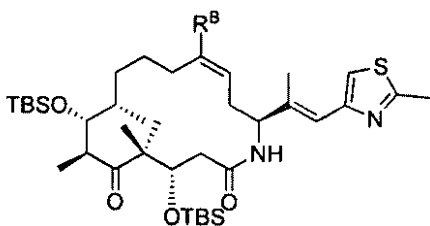
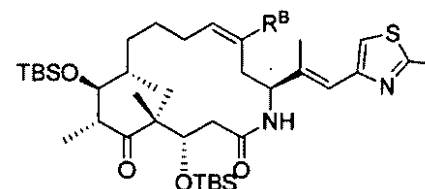
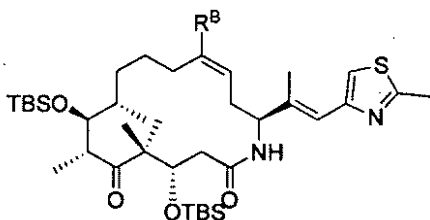


一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の構造のうちのいずれか 1 つのものである：

【0304】

30

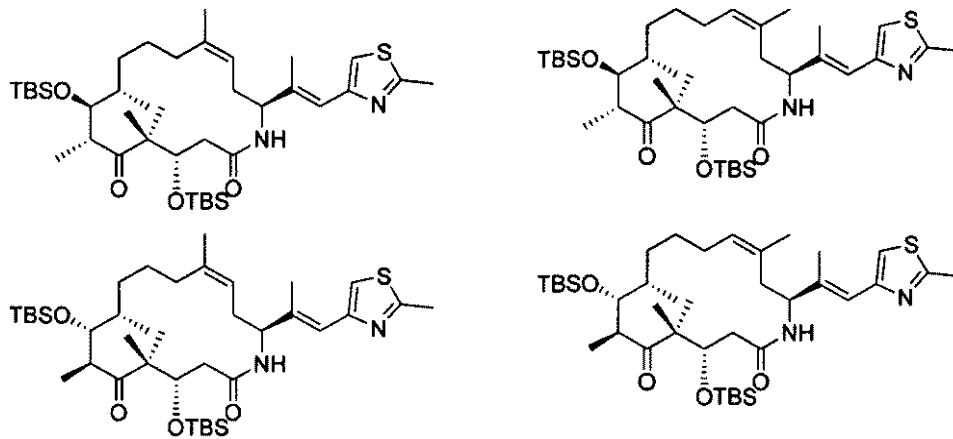
【化 8 4】



40

【0305】

【化 8 5】



10

(式中、各 R^B は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

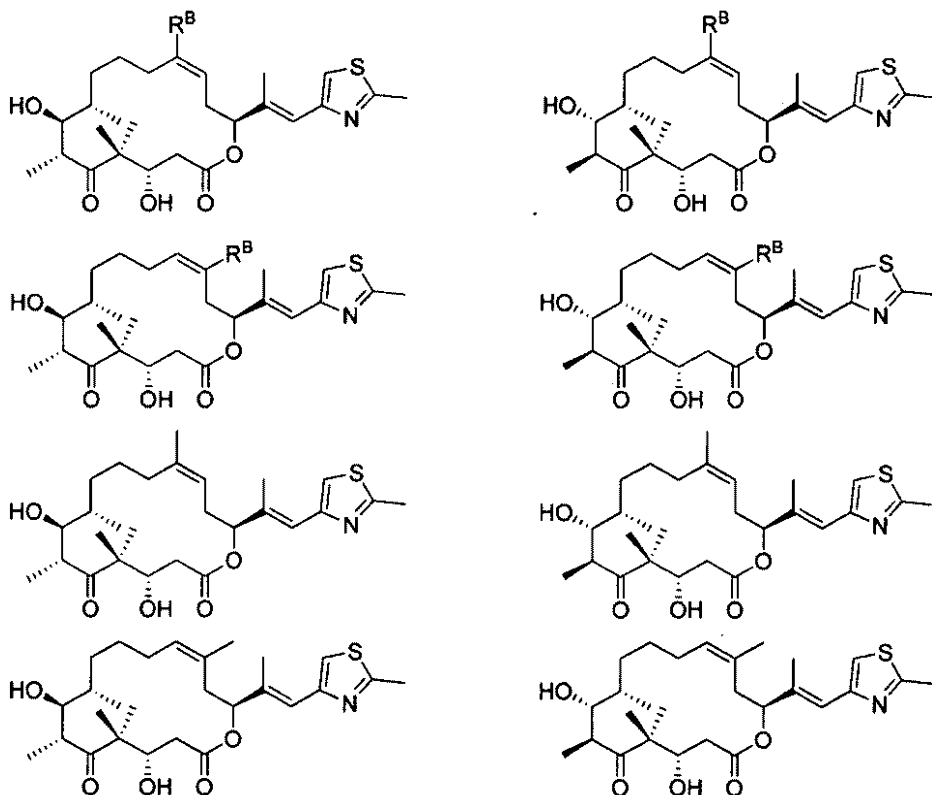
【0306】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の構造のものである：

【0307】

【化 8 6】

20



30

(式中、各 R^B は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

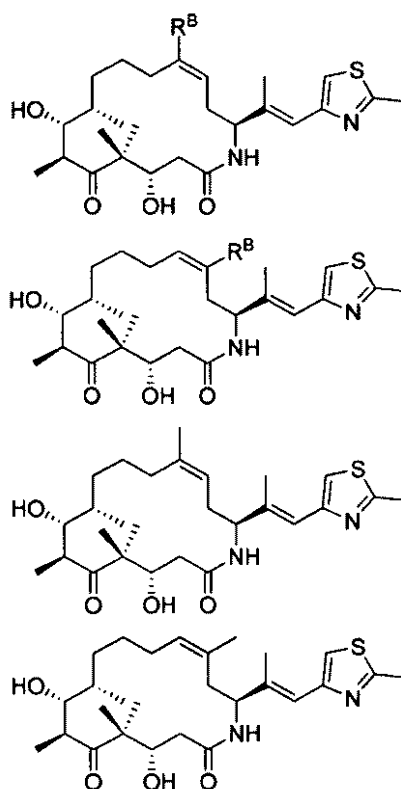
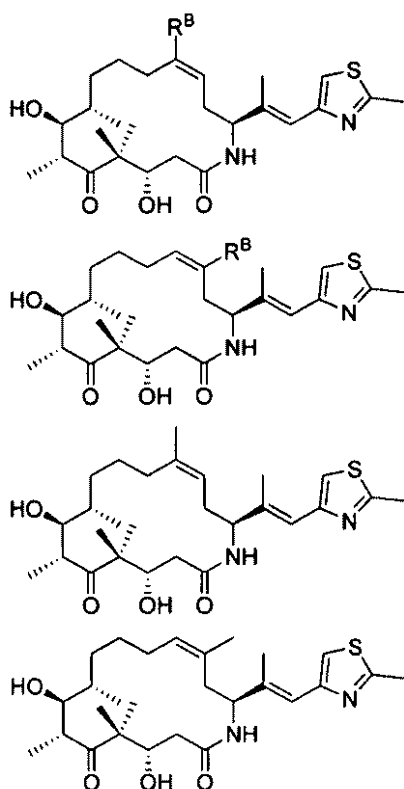
【0308】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の構造のものである：

【0309】

40

【化 8 7】



10

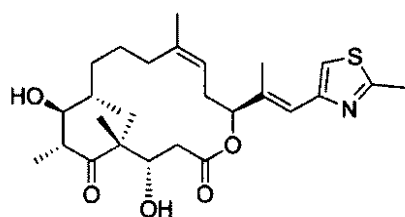
(式中、各 R^B は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0 3 1 0】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、

【0 3 1 1】

【化 8 8】



30

である。

【0 3 1 2】

ナカドマリン A および関連化合物

上に記載したように、特定の実施形態において、式 I の環 A は、少なくとも 1 つの -C y¹ - 基を含み、該少なくとも 1 つの -C y¹ - 基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する二価の四環式 15 員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、前記少なくとも 1 つの -C y¹ - 基は、原子価が許す限り、任意の置換可能な原子において 1 つ以上の R^A 基で場合により置換される。一部の実施形態において、-C y¹ - は、少なくとも 2 つの R 基で置換されており、この場合の少なくとも 2 つの R 基は、隣接原子上にあり、それらの間にある原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 3 ~ 8 員飽和、部分不飽和またはアリアル環を形成する。

【0 3 1 3】

上に記載したように、特定の実施形態において、式 I - a の環 A は、少なくとも 1 つの

50

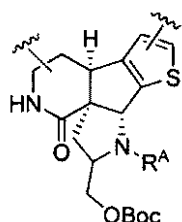
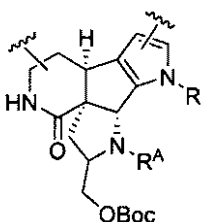
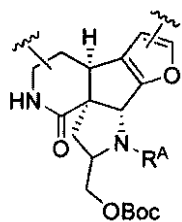
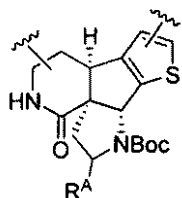
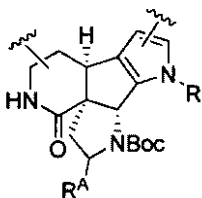
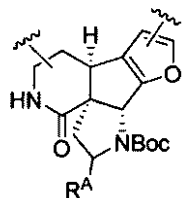
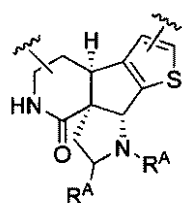
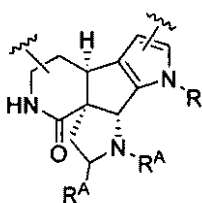
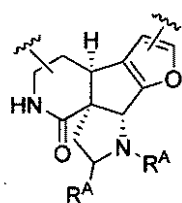
—Cy¹—基を含み、該少なくとも1つの—Cy¹—基は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する二価の四環式15員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、前記少なくとも1つの—Cy¹—基は、原子価が許す限り、任意の置換可能な原子において1つ以上のR^A基で場合により置換される。一部の実施形態において、—Cy¹—は、少なくとも2つのR基で置換されており、この場合の少なくとも2つのR基は、隣接原子上にあり、それらの間にある原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和またはアリール環を形成する。

【0314】

一部の実施形態において、式Iの環Aは、場合により置換されている8～30員飽和または部分不飽和環であり、この場合、少なくとも1つのメチレン単位は、—Cy¹—によって置き換えられており、該少なくとも1つの—Cy¹—基は、場合により置換されており、次の式のうちのいずれか1つのものである：

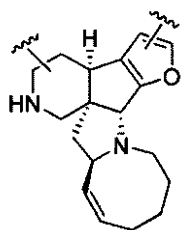
【0315】

【化89】



【0316】

【化90】



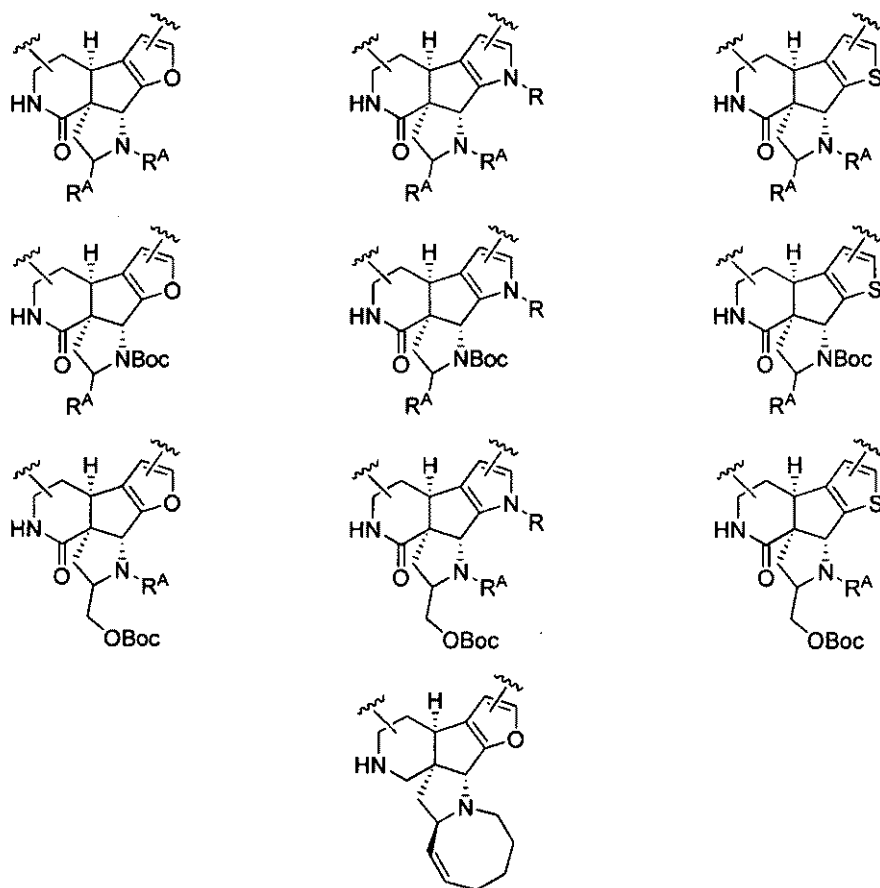
(式中、RおよびR^Aは各々、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0317】

一部の実施形態において、式I-aの環Aは、場合により置換されている8～30員飽和または部分不飽和環であり、この場合、少なくとも1つのメチレン単位は、—Cy¹—によって置き換えられており、該少なくとも1つの—Cy¹—基は、場合により置換されており、次の式のうちのいずれか1つのものである：

【0318】

【化91】



10

20

(式中、RおよびR^Aは各々、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0319】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、上に記載および図示したとおりであり、式中の1～5つの追加のメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy¹によって置き換えられている。特定の実施形態において、式I-aの化合物は、上に記載および図示したとおりであり、式中の1～5つの追加のメチレン単位は、場合により、独立して-O-、-N(R)-、-S-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-S(O)-、または-S(O)₂-、-OSO₂O-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)NR-、または-Cy¹によって置き換えられている。

30

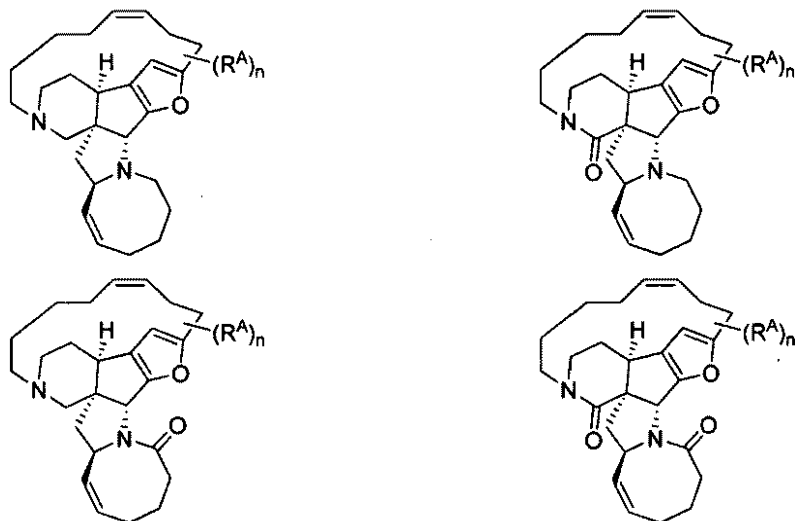
40

【0320】

一部の実施形態において、式Iの化合物は、次の式のうちのいずれか1つのものである：

【0321】

【化 9 2】



10

(式中、 R^A および n は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。 R^A が、上の構造に描かれている任意の置換可能な原子上に存在してもよいことは、当業者には理解されるであろう。

【0 3 2 2】

20

特定の実施形態において、式 I の化合物は、次の構造のいずれかのものである。

【0 3 2 3】

【化 9 3】

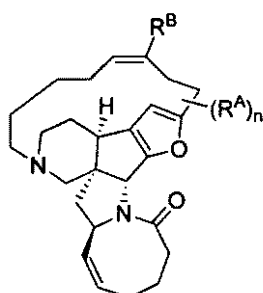
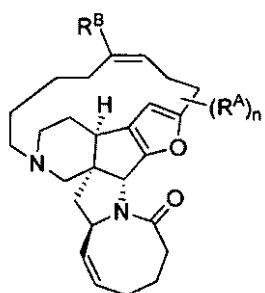
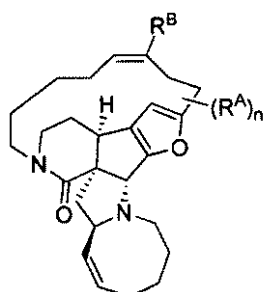
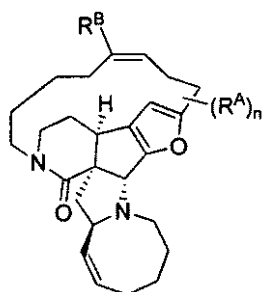
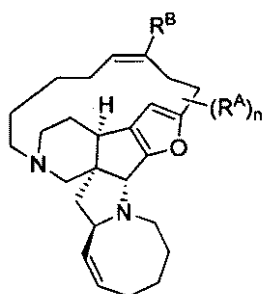
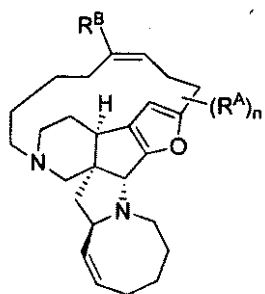


30

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の式のうちのいずれか 1 つのものである：

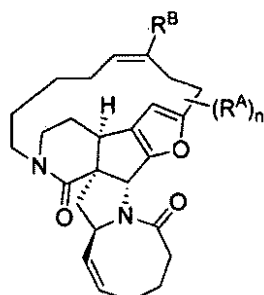
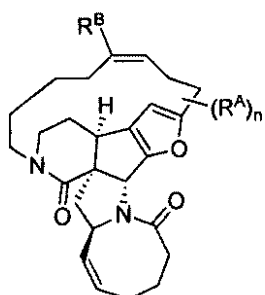
【0 3 2 4】

【化 9 4】



【 0 3 2 5】

【化 9 5】



(式中、 R^A 、 R^B および n の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。 R^A が、上の構造に描かれている任意の置換可能な原子上に存在してもよいことは、当業者には理解されるであろう。

【 0 3 2 6】

一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、次の構造のうちのいずれか 1 つのものである：

【 0 3 2 7】

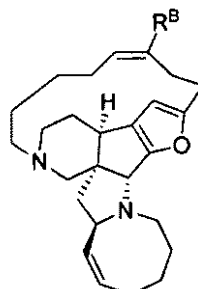
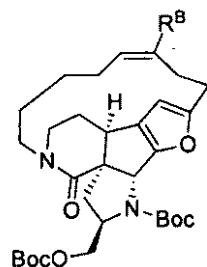
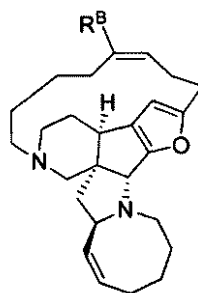
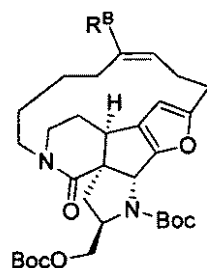
10

20

30

40

【化 9 6】



10

(式中、各 R^B は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0 3 2 8】

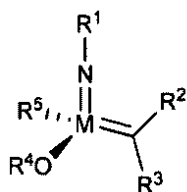
20

本発明の方法において使用するための金属錯体

一部の実施形態において、提供する方法は、式 I の Z-アルケンを形成するための式 I - a の金属錯体：

【0 3 2 9】

【化 9 7】



II-a

30

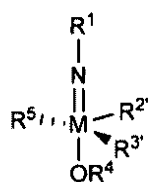
の使用を含み、式 I I - a の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したと通りのものであり、本明細書中の実施形態において説明する通りのものである。

【0 3 3 0】

一部の実施形態において、提供する方法は、式 I の Z-アルケンを形成するための式 I - b の金属錯体：

【0 3 3 1】

【化 9 8】



II-b

40

の使用を含み、式 I I - b の R^1 、 R^2' 、 R^3' 、 R^4 および R^5 の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したと通りのものであり、本明細書中の実施形態において説明する通りのものである。

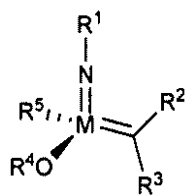
50

【0332】

一部の実施形態において、提供する方法は、式 I - a の Z - アルケンを形成するための式 I I - a の金属錯体：

【0333】

【化99】



II-a

10

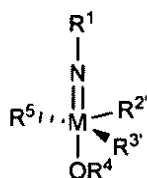
の使用を含み、式 I I - a の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したとおりのものであり、本明細書中の実施形態において説明するとおりのものである。

【0334】

一部の実施形態において、提供する方法は、式 I - a の Z - アルケンを形成するための式 I I - b の金属錯体：

【0335】

【化100】



II-b

20

の使用を含み、式 I I - b の R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^5 の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したとおりのものであり、本明細書中の実施形態において説明するとおりのものである。

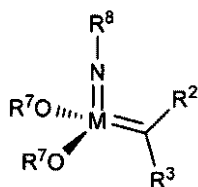
30

【0336】

一部の実施形態において、提供する方法は、式 I の Z - アルケンを形成するための式 I I - c の金属錯体：

【0337】

【化101】



II-c

40

の使用を含み、式 I I - c の R^8 、 R^2 、 R^3 および R^7 の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したとおりのものであり、本明細書中の実施形態において説明するとおりのものである。

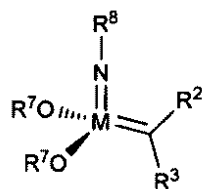
【0338】

一部の実施形態において、提供する方法は、式 I - a の Z - アルケンを形成するための式 I I - c の金属錯体：

【0339】

50

【化 1 0 2】



II-c

の使用を含み、式 I I - c の R^8 、 R^2 、 R^3 および R^7 の各々は、個々にでも組み合わせでも、上で定義したとおりのものであり、本明細書中の実施形態において説明すると

10

【0 3 4 0】

上で定義したとおり、式 I I - a、式 I I - b および式 I I - c の M 部分は、適する金属である。適する金属 M が、適切な原子価を達成でき、また結果として反応性メタセシス触媒を生じさせることができるものであることは、当業者には理解されるであろう。上で定義したように、M は、モリブデンまたはタングステンである。一部の実施形態において、M はモリブデンである。他の実施形態において、M はタングステンである。

【0 3 4 1】

上で全般的に定義したように、式 I I - a、式 I I - b および式 I I - c の R^1 基は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8 ～ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

20

【0 3 4 2】

一部の実施形態において、式 I I - a、式 I I - b および式 I I - c の R^1 基は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、フェニル、3 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、または 8 ～ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環である。特定の実施形態において、 R^1 は、場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、置換フェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、一、二または三置換フェニルである。特定の実施形態において、 R^1 は、2, 6-二置換フェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、ハロゲンまたは $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族で二置換されているフェニルである。かかる R^1 基としては、2, 6-ジクロロフェニル、2, 6-ジブロモフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジ-tert-ブチルフェニル、および 2, 6-ジイソプロピルフェニルが挙げられる。

30

【0 3 4 3】

特定の実施形態において、式 I I - a、式 I I - b および式 I I - c の R^1 基は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族から選択される、場合により置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 は、場合により置換されている $C_{3 \sim 20}$ 単環、二環または三環式脂肪族基である。一部の実施形態において、 R^1 は、場合により置換されている架橋型二環式または三環式脂肪族基である。特定の実施形態において、 R^1 は、場合により置換されているアダマンチル基である。他の実施形態において、 R^1 は、場合により置換されている $C_{3 \sim 8}$ 員シクロアルキル基である。一部の実施形態において、 R^1 は、本明細書に図示または記載する R^1 基のいずれかから選択される。

40

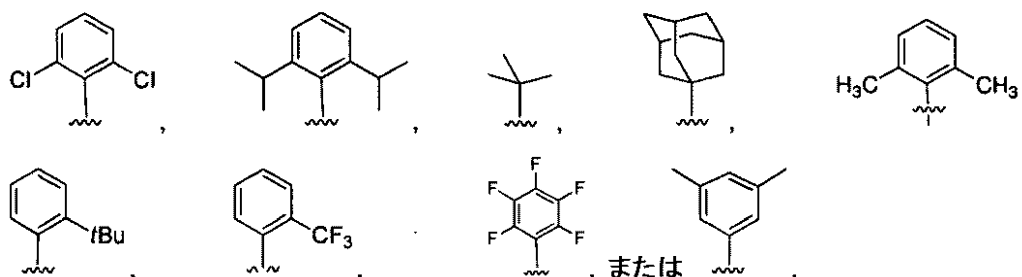
【0 3 4 4】

一部の実施形態において、 R^1 は、

50

【0345】

【化103】



10

から選択される。

【0346】

上で全般的に定義したように、式 I I - a または I I - c の R^2 および R^3 の各々は、独立して、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、または $-NR'SO_2R'$ であるが、但し、 R^2 および R^3 が同時に水素でないことを条件とし、この場合の R' は、水素であるか、あるいは $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、

20

【0347】

一部の実施形態において、I I - a または I I - c の R^2 および R^3 の一方は、水素であり、他方は、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

30

40

【0348】

特定の実施形態において、式 I I - a または I I - c の R^2 基または R^3 基は、場合により置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^2 または R^3 は、場合により置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキルである。特定の実施形態において、 R^2 または R^3 は、フェニルと 1 つまたは 2 つの追加の置換基とで置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルである。特定の実施形態において、 R^2 または R^3 は、1 つまたは 2 つのメチル基とフェニルとで場合により置換されている低級アルキル基である。特定の実施形態において、 R^2 または R^3 は、 $-C(Me)_2Ph$ である。特定の実施形態において、 R^2 または R^3 は、 $C(Me)_3$ である。一部の実施形態において、 R^2 または R^3 は、本明細書に図示または記載する R^2 または R^3 基のいずれかから選択される。

50

【0349】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～8 員飽和または部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。

【0350】

一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～8 員飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～8 員飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 5～6 員飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 5～6 員飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は前記間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～4 員飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～4 員飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する。

【0351】

一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 4 員飽和環を形成する。特定の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、メタラシクロブタンを形成する。

【0352】

一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～8 員部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～8 員部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 5～6 員部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 5～6 員部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～4 員部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、式 I I - b の R^2 ' および R^3 ' は間にある金属原子と一緒に、場合により置換されている 3～4 員部分不飽和環を形成し、該環は、前記間にある金属原子に加えて、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する。

【0353】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、 R^4 は、 $-Ar$ 、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～14員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

10

【0354】

一部の実施形態において、 $-OR^4$ はフェノールである。

【0355】

一部の実施形態において、 $-OR^4$ は、不斉配位子である。特定の実施形態において、 $-OR^4$ は、シリル保護BINOL誘導体である。

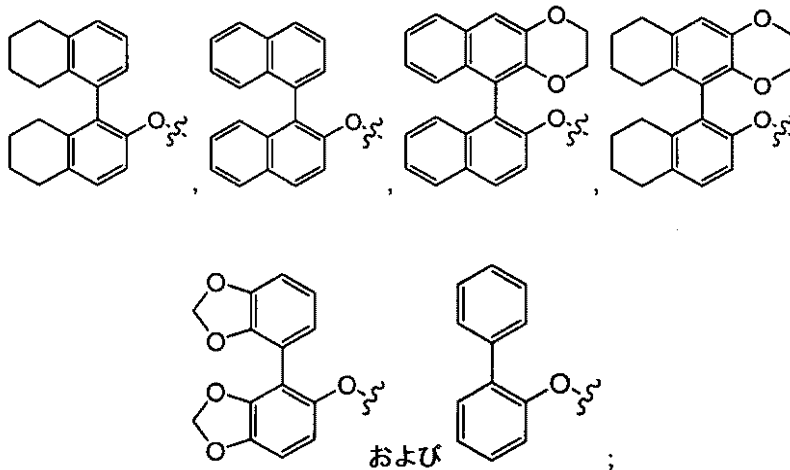
【0356】

一部の実施形態において、 $-OR^4$ は、以下の

【0357】

【化104】

20



30

から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、各

【0358】

【化105】



は、金属Mへの結合点を表す。

40

【0359】

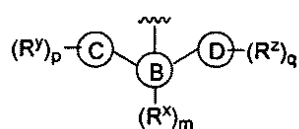
特定の実施形態において、 R^4 は、場合により置換されている $-Ar$ である。

【0360】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、 $-Ar$ は、次の式のものである：

【0361】

【化106】



50

(式中、

mは、0～3であり；

環Bは、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

pおよびqは、独立して、0～6であり；

環Cおよび環Dの各々は、独立して、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；

R^x 、 R^y および R^z は各々独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である。

【0362】

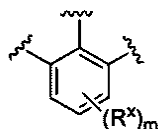
一部の実施形態において、mは0である。一部の実施形態において、mは1である。一部の実施形態において、mは2である。一部の実施形態において、mは3である。

【0363】

一部の実施形態において、環Bは、場合により置換されているフェニル基である。一部の実施形態において、環Bは、次の構造のものである：

【0364】

【化107】



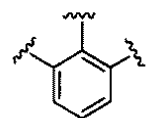
(式中、 R^x および m は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0365】

特定の実施形態において、環Bは、次の構造のものである。

【0366】

【化108】



一部の実施形態において、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環である。

【0367】

一部の実施形態において、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員単環式ヘテロアリール環である。

【0368】

一部の実施形態において、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する6員単環式ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する6員単環式ヘテロアリアル環である。

【0369】

例示的な場合により置換されている環Bヘテロアリアル基としては、チエニレン、フランニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびこれらに類するものが挙げられる。

10

【0370】

一部の実施形態において、各 R^x は、独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である。

【0371】

特定の実施形態において、少なくとも1つの R^x は、独立してハロゲンである。

【0372】

20

特定の実施形態において、少なくとも1つの R^x は、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ から独立して選択される。

【0373】

特定の実施形態において、各 R^x は、独立して、場合により置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。

【0374】

特定の実施形態において、各 R^x は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族である。

30

【0375】

一部の実施形態において、 p は0である。一部の実施形態において、 p は1である。一部の実施形態において、 p は2である。一部の実施形態において、 p は3である。一部の実施形態において、 p は4である。一部の実施形態において、 p は5である。一部の実施形態において、 p は6である。

【0376】

一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されているフェニルである。

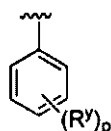
【0377】

一部の実施形態において、環Cは、次の式のものである：

40

【0378】

【化109】



(式中、 R^y および p は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

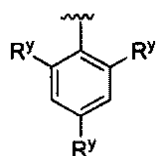
【0379】

特定の実施形態において、環Cは、次の式のものである：

50

【0380】

【化110】



(式中、 R^y は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

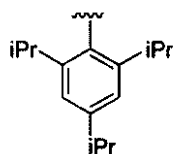
【0381】

特定の実施形態において、環Cは、次の構造のものである：

10

【0382】

【化111】



一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている3～7員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている5～6員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている3～7員部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている5～6員部分不飽和炭素環式環である。

20

【0383】

一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている8～10員二環式飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている8～10員二環式部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、場合により置換されている10員二環式アリール環である。

【0384】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。

30

【0385】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。

【0386】

40

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。

【0387】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和複素環式環である。

50

【0388】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和複素環式環である。

【0389】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式飽和複素環式環である。

10

【0390】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式部分不飽和複素環式環である。

【0391】

一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている9員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環Cは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている10員二環式ヘテロアリール環である。

20

【0392】

一部の実施形態において、各 R^y は、独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または C_{1-20} 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する C_{1-20} ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である。

30

【0393】

特定の実施形態において、少なくとも1つの R^y は、独立してハロゲンである。

【0394】

特定の実施形態において、少なくとも1つの R^y は、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ から独立して選択される。

40

【0395】

特定の実施形態において、各 R^y は、独立して、場合により置換されている C_{1-20} 脂肪族である。特定の実施形態において、各 R^y は、独立して、場合により置換されている C_{1-10} 脂肪族である。特定の実施形態において、各 R^y は、独立して、場合により置換されている C_{1-5} 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^y はアルキルである。特定の実施形態において、各 R^y は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから独立して選択される。特定の実施形態において、各 R^y はイソプロピルである。

【0396】

特定の実施形態において、各 R^y は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選

50

択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族である。

【0397】

一部の実施形態において、 q は 0 である。一部の実施形態において、 q は 1 である。一部の実施形態において、 q は 2 である。一部の実施形態において、 q は 3 である。一部の実施形態において、 q は 4 である。一部の実施形態において、 q は 5 である。一部の実施形態において、 q は 6 である。

【0398】

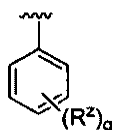
一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されているフェニルである。

【0399】

一部の実施形態において、環 D は、次の式のものである：

【0400】

【化112】



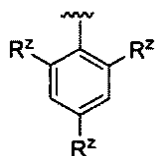
(式中、 R^z および q は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0401】

特定の実施形態において、環 D は、次の式のものである：

【0402】

【化113】



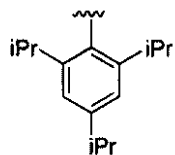
(式中、 R^z は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0403】

特定の実施形態において、環 D は、次の構造のものである。

【0404】

【化114】



一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 3 ～ 7 員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 5 ～ 6 員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 3 ～ 7 員部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 5 ～ 6 員部分不飽和炭素環式環である。

【0405】

一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 8 ～ 10 員二環式飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 8 ～ 10 員二環式部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、場合により置換されている 10 員二環式アリール環である。

【0406】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ～

10

20

30

40

50

4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0407】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 5 員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 5 員単環式ヘテロアリール環である。

10

【0408】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 6 員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0409】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 4～7 員飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 5～6 員飽和複素環式環である。

20

【0410】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 4～7 員部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 5～6 員部分不飽和複素環式環である。

【0411】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 7～10 員二環式飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 8～10 員二環式飽和複素環式環である。

30

【0412】

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 7～10 員二環式部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 8～10 員二環式部分不飽和複素環式環である。

【0413】

40

一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 8～10 員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 8 員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 9 員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環 D は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 10 員二環式ヘテロアリール環である。

【0414】

50

一部の実施形態において、各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'OR'$ であるか、または $C_1 \sim 20$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族から選択される、場合により置換されている基である。

【0415】

特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^z は、独立してハロゲンである。

【0416】

特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^z は、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ から独立して選択される。

10

【0417】

特定の実施形態において、各 R^z は、独立して、場合により置換されている $C_1 \sim 20$ 脂肪族である。特定の実施形態において、各 R^z は、独立して、場合により置換されている $C_1 \sim 10$ 脂肪族である。特定の実施形態において、各 R^z は、独立して、場合により置換されている $C_1 \sim 5$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^z はアルキルである。特定の実施形態において、各 R^z は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから独立して選択される。特定の実施形態において、各 R^z はイソプロピルである。

20

【0418】

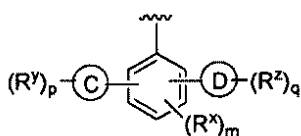
特定の実施形態において、各 R^z は、独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族である。

【0419】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0420】

【化115】



30

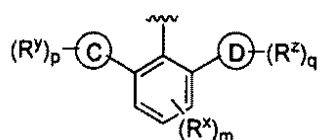
(式中、 R^x 、 m 、環 C、 R^y 、 p 、環 D、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである) のものである。

【0421】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0422】

【化116】



40

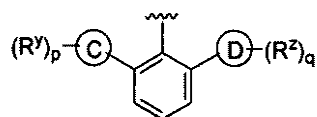
(式中、 R^x 、 m 、環 C、 R^y 、 p 、環 D、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである) のものである。

【0423】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0424】

【化 1 1 7】



(式中、環 C、 R^y 、 p 、環 D、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

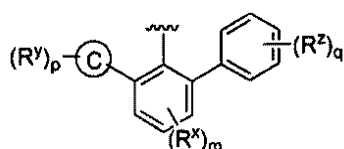
のものである。

【0 4 2 5】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0 4 2 6】

【化 1 1 8】



(式中、 R^x 、 m 、環 C、 R^y 、 p 、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

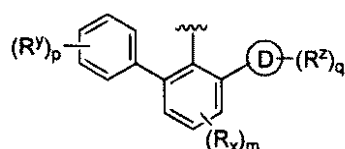
のものである。

【0 4 2 7】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0 4 2 8】

【化 1 1 9】



(式中、 R^x 、 m 、環 C、 R^y 、 p 、環 D、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

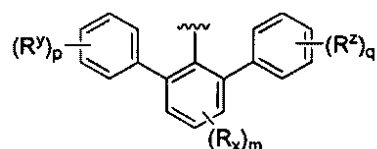
のものである。

【0 4 2 9】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0 4 3 0】

【化 1 2 0】



(式中、 R^x 、 m 、 R^y 、 p 、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

のものである。

【0 4 3 1】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0 4 3 2】

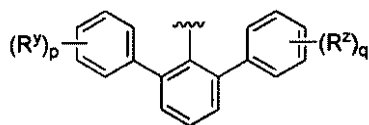
10

20

30

40

【化 1 2 1】



(式中、 R^y 、 p 、 R^z および q の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

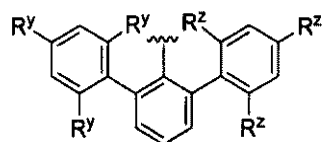
のものである。

【0 4 3 3】

一部の実施形態において、 $-Ar$ は、式：

【0 4 3 4】

【化 1 2 2】



(式中、 R^y および R^z の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

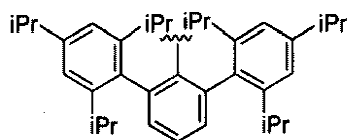
のものである。 $-Ar$ が上に図示したとおりである特定の実施形態において、各 R^y および各 R^z は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族から独立して選択される。 $-Ar$ が上に図示したとおりである特定の実施形態において、各 R^y および各 R^z は、場合により置換されている $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族から独立して選択される。 $-Ar$ が上に図示したとおりである特定の実施形態において、各 R^y および各 R^z は、場合により置換されているアルキルから独立して選択される。例示的 R^y および R^z 基としては、メチル、エチル、プロピルおよびブチルが挙げられる。

【0 4 3 5】

特定の実施形態において、 $-Ar$ は、次の構造を有する：

【0 4 3 6】

【化 1 2 3】



上で一般に定義したように、 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子とを有する5～6員単環式ヘテロアリール環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子とを有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

【0 4 3 7】

一部の実施形態において、 R^5 はハロゲンである。他の実施形態において、 R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ または $-NR'OR'$ であるか、あるいは少なくとも1個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して

10

20

30

40

50

選択される 0～3 個のヘテロ原子とを有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子とを有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環、または少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり、 R^5 は、窒素によって M に配位している。

【0438】

特定の実施形態において、 R^5 は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-N(R')_2$ であり、この場合、一方の R は水素であり、他方は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。

10

【0439】

他の実施形態において、 R^5 は、 $-N(R')_2$ であり、この場合、2 つの R' 基は窒素と一緒に、場合により置換されている 3～8 員飽和、部分不飽和またはアリール環を形成し、該環は、 $N(R')_2$ からの N 原子を含めずに窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子を有し、該 R^5 は、窒素によって M に配位している。一部の実施形態では、2 つの R' 基が窒素と一緒に、場合により置換されている 5 員ヘテロアリール環を形成し、該環は、 $N(R')_2$ からの N 原子を含めずに 0～3 個の窒素原子を有する。かかる環としては、場合により置換されている、ピロール-1-イル、ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、およびトリアゾール-1-イルが挙げられる。一部の実施形態において、かかる環は、非置換の、ピロール-1-イル、ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、およびトリアゾール-1-イルである。

20

【0440】

一部の実施形態において、 R^5 は、少なくとも 1 個の窒素と、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子とを有する、場合により置換されている 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 R^5 は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル (isoxazolyl)、オキサジアゾリル (oxadiazolyl)、チアゾリルおよびチアゾリルから選択される、場合により置換されている基である。一部の実施形態において、 R^5 は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルおよびチアゾリルから選択される非置換の基である。一部の実施形態において、 R^5 は、非置換ピロリルである。一部の実施形態において、 R^5 は、非置換ピロリルである。

30

【0441】

他の実施形態において、 R^5 は、少なくとも 1 個の窒素と窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子とを有する、場合により置換されている 8～10 員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 R^5 は、インドリル、ベンゾイミダゾリルおよびインダゾリルから選択される、場合により置換されている基である。一部の実施形態において、 R^5 は、インドリル、ベンゾイミダゾリルおよびインダゾリルから選択される非置換の基である。

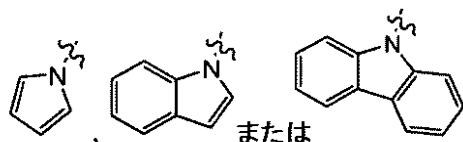
40

【0442】

特定の実施形態において、 R^5 は、

【0443】

【化 1 2 4】



から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、各

【0 4 4 4】

【化 1 2 5】

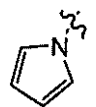
10



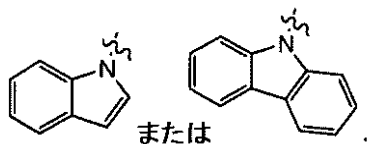
は、金属への結合点を表す。一部の実施形態において、 R^5 は、

【0 4 4 5】

【化 1 2 6】



20



から選択される非置換の基である。

【0 4 4 6】

上で一般に定義したように、 R^6 は、 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

30

【0 4 4 7】

一部の実施形態において、 R^6 は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^6 は、非置換 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^6 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、 R^6 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族である。

40

【0 4 4 8】

一部の実施形態において、 R^6 は、場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^6 は、非置換フェニルである。

【0 4 4 9】

一部の実施形態において、 R^6 は、場合により置換されている 3～7 員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、 R^6 は、場合により置換されている 5～6 員飽和炭素環式環である。

50

【0450】

一部の実施形態において、R⁶は、場合により置換されている3～7員部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、場合により置換されている5～6員部分不飽和炭素環式環である。

【0451】

一部の実施形態において、R⁶は、場合により置換されている8～10員二環式飽和環である。一部の実施形態において、R⁶は、場合により置換されている8～10員二環式部分不飽和環である。一部の実施形態において、R⁶は、場合により置換されている10員二環式アリール環である。一部の実施形態において、R⁶は、非置換10員二環式アリール環である。

10

【0452】

一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。

【0453】

一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。

20

【0454】

一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。

【0455】

一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員飽和複素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和複素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和複素環式環である。

30

【0456】

一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式飽和複素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式飽和複素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式部分不飽和複素環式環である。

40

【0457】

一部の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～

50

5 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 8 ～ 10 員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 R^6 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている 8 ～ 10 員二環式ヘテロアリール環である。

【0458】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、各 R^7 は、独立して、 $-Ar'$ 、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族、フェニル、3 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8 ～ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 14 員二環式もしくは三環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、2 つの R^7 は、それらが結合している酸素原子と場合により一緒になって、二座配位子を形成する。

10

【0459】

一部の実施形態において、2 つの $-OR^7$ は、同じである。一部の実施形態において、2 つの $-OR^7$ は、異なる。

20

【0460】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、独立して、場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、独立して、場合により置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、独立して、1 つ以上のハロゲンで置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、独立して、1 つ以上の $-F$ で置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、独立して、1 つ以上の $-F$ で置換されている第三級 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、独立して、1 つ以上の $-F$ で置換されている第三級 $C_{1\sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの R^7 は、 $tert$ -ブチル、 $-C(CF_3)_2(Me)$ および $-C(CF_3)_3$ から独立して選択される。

30

【0461】

一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、場合により置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1 つ以上のハロゲンで置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1 つ以上の $-F$ で置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1 つ以上の $-F$ で置換されている第三級 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1 つ以上の $-F$ で置換されている第三級 $C_{1\sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、各 R^7 は、 $tert$ -ブチル、 $-C(CF_3)_2(Me)$ および $-C(CF_3)_3$ から独立して選択される。

40

【0462】

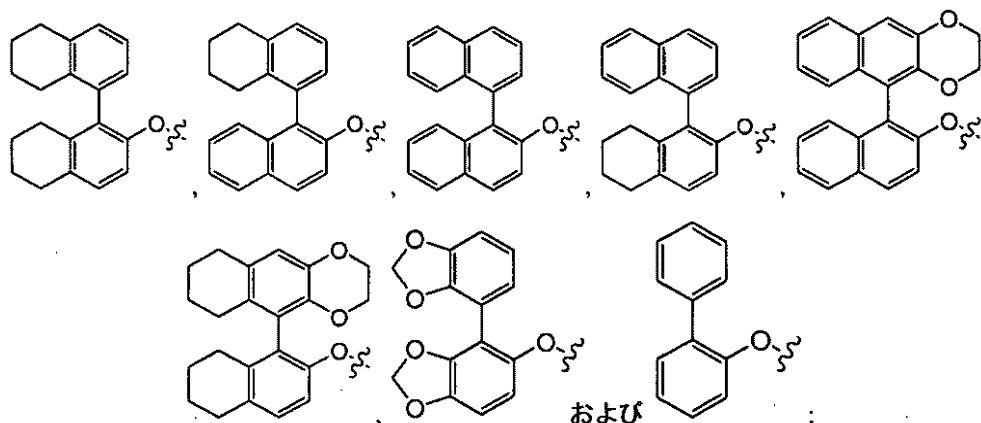
一部の実施形態において、 $-OR^7$ は、不斉配位子である。一部の実施形態において、 $-OR^7$ は、対称配位子である。特定の実施形態において、 $-OR^7$ は、シリル保護 BINOL 誘導体である。

【0463】

一部の実施形態において、 $-OR^7$ は、

【0464】

【化 1 2 7 - 1】



10

から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中の各

【0 4 6 5】

【化 1 2 7 - 2】



は、金属、M、への結合点を表す。

【0 4 6 6】

20

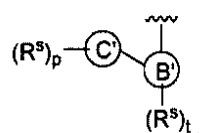
特定の実施形態において、 R^7 は、場合により置換されている $-Ar'$ であり、該 Ar' は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 4 6 7】

上で定義し、本明細書に記載するとおり、 Ar' は、次の式のものである：

【0 4 6 8】

【化 1 2 8】



30

(式中、

t は、0 ～ 4 であり；

p は、0 ～ 6 であり；

環 B' および環 C' の各々は、独立して、フェニル、3 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8 ～ 10 員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 10 員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；そして、

40

各 R^S は、独立して、ハロゲン、 R' 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-OSi(R')_3$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、または $-NR'OR'$ であり；

各 R' は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 4 6 9】

一部の実施形態において、 t は 0 である。一部の実施形態において、 t は 1 である。一部の実施形態において、 t は 2 である。一部の実施形態において、 t は 3 である。一部の

50

実施形態において、 t は 4 である。

【0470】

一部の実施形態において、 p は 0 である。一部の実施形態において、 p は 1 である。一部の実施形態において、 p は 2 である。一部の実施形態において、 p は 3 である。一部の実施形態において、 p は 4 である。一部の実施形態において、 p は 5 である。一部の実施形態において、 p は 6 である。

【0471】

一部の実施形態において、 t は、原子価が許す限り 0～4 であり、 p は、原子価が許す限り 0～6 である。

【0472】

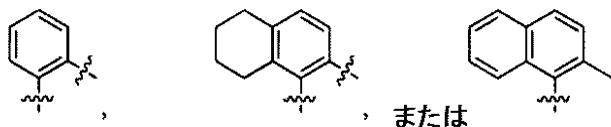
一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されているフェニルである。

【0473】

一部の実施形態において、環 B' は、

【0474】

【化129-1】



から選択される基であり、これらの式中、各

【0475】

【化129-2】



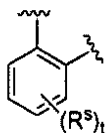
は、独立して、環 C' または酸素への結合点を表し；該環 B' は、0～4 の R^S で場合により置換されており；ならびに環 C' および R^S の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0476】

一部の実施形態において、環 B' は、次の式のものである：

【0477】

【化130】



(式中、 R^S および t の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

【0478】

一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 3～7 員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 5～6 員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 3～7 員部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 5～6 員部分不飽和炭素環式環である。

【0479】

一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 8～10 員二環式飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 8～10 員二環式部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環 B' は、場合により置換されている 10 員二環式アリール環である。

【0480】

一部の実施形態において、環 B' は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1

10

20

30

40

50

～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。

【0481】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。

10

【0482】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。

【0483】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和複素環式環である。

20

【0484】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和複素環式環である。

【0485】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式飽和複素環式環である。

30

【0486】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式部分不飽和複素環式環である。

40

【0487】

一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている9員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環B'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている10員二環式ヘテロアリール環である。

50

【0488】

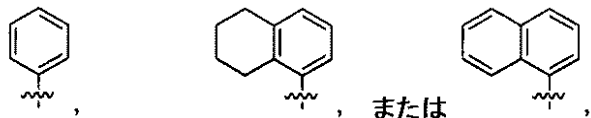
一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されているフェニルである。

【0489】

一部の実施形態において、環C'は、

【0490】

【化131】



から選択される基であり、これらの式中、各

【0491】

【化132】

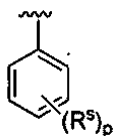
は、環B'への結合点を表し；該環C'は、0～6のR^Sで場合により置換されており；そして、環B'およびR^Sの各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0492】

一部の実施形態において、環C''は、次の式のものである：

【0493】

【化133】



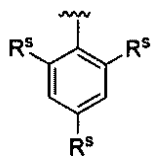
（式中、R^yおよびpは、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである）。

【0494】

特定の実施形態において、環C'は、次の式のものである：

【0495】

【化134】



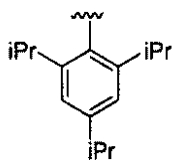
（式中、R^yは、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである）。

【0496】

特定の実施形態において、環C'は、次の構造のものである。

【0497】

【化135】



一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている3～7員飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている5～6員飽和

10

20

30

40

50

炭素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている3～7員部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている5～6員部分不飽和炭素環式環である。

【0498】

一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている8～10員二環式飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている8～10員二環式部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、場合により置換されている10員二環式アリール環である。

【0499】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。

10

【0500】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5員単環式ヘテロアリール環である。

20

【0501】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている6員単環式ヘテロアリール環である。

【0502】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員飽和複素環式環である。

30

【0503】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員部分不飽和複素環式環である。

【0504】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式飽和複素環式環である。

40

【0505】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式部分不飽和複素環式環である。

50

【0506】

一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている9員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環C'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている10員二環式ヘテロアリール環である。

10

【0507】

一部の実施形態において、各R^Sは、独立して、ハロゲン、R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-OSi(R')₃、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、または-NR'OR'であり；この場合の各R'は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0508】

特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、独立してハロゲンである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、独立して-Fである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、独立して-Clである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、独立して-Brである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、独立して-Iである。

20

【0509】

特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、独立して、R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-OSi(R')₃、または-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、または-NR'OR'であり；この場合の各R'は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0510】

特定の実施形態において、少なくとも1つのR^SはR'であり、この場合のR'は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。一部の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、場合により置換されているC₁～₆脂肪族である。一部の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、場合により置換されているC₁～₆アルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、場合により置換されているC₁～₆ハロアルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、1つの置換基が-Fである、場合により置換されているC₁～₆ハロアルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、2つ以上の置換基が-Fである、場合により置換されているC₁～₆ハロアルキルである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから選択される。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、イソプロピルである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、-CF₃である。

30

40

【0511】

一部の実施形態において、少なくとも1つのR^Sは、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄

50

から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

【0512】

一部の実施形態において、少なくとも1つの R^S は、 $-OSi(R')_3$ であり、この場合、各 R' は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0513】

一部の実施形態において、少なくとも1つの R^S は、 $-OR'$ であり、この場合、各 R' は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0514】

一部の実施形態において、少なくとも1つの R^S は、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ から選択され、この場合、各 R' は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0515】

上で一般に定義したおよび本明細書の中で一般に定義するとおり、各 R' は、独立して、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基であり；この場合、

同じ窒素原子上の2つの R' 基は、該窒素原子と場合により一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている3～8員飽和、部分不飽和もしくはアリール環を形成する）。

【0516】

一部の実施形態において、各 R' は、独立して、場合により置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R' は、独立して、場合により置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、各 R' は、独立して、場合により置換されている $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである。一部の実施形態において、各 R' は、独立して、1つの置換基が $-F$ である、場合により置換されている $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである。一部の実施形態において、各 R' は、独立して、2つ以上の置換基が $-F$ である、場合により置換されている $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである。特定の実施形態において、少なくとも1つの R' は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから独立して選択される。特定の実施形態において、少なくとも1つの R^S は、イソプロピルである。特定の実施形態において、少なくとも1つの R' は、 $-CF_3$ である。

【0517】

一部の実施形態において、少なくとも1つの R' は、水素である。一部の実施形態において、少なくとも1つの R' は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、3～7員飽和もしくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和もしくはアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分不飽和複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される、場合により置換されている基である。

一部の実施形態において、少なくとも1つの R' は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施

10

20

30

40

50

形態において、少なくとも1つのR'は、場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、少なくとも1つのR'は、場合により置換されている3～7員飽和または部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、少なくとも1つのR'は、場合により置換されている8～10員二環式飽和、部分不飽和またはアリアル環である。一部の実施形態において、少なくとも1つのR'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている5～6員単環式ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、少なくとも1つのR'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている4～7員飽和または部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、少なくとも1つのR'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている7～10員二環式飽和または部分不飽和複素環式環である。一部の実施形態において、少なくとも1つのR'は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている8～10員二環式ヘテロアリアル環である。

【 0 5 1 8 】

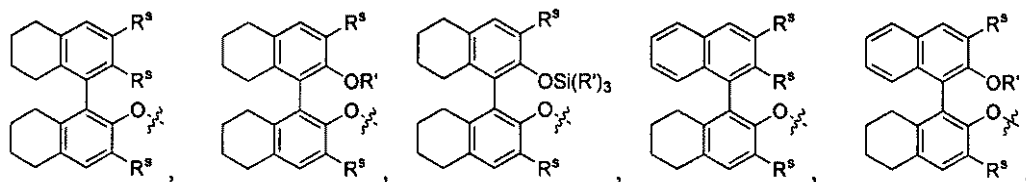
一部の実施形態において、少なくとも1つの-OR⁷は、不斉配位子である。一部の実施形態において、少なくとも1つの-OR⁷は、対称配位子である。特定の実施形態において、少なくとも1つの-OR⁷は、シリル保護BINOL誘導体である。

【 0 5 1 9 】

一部の実施形態において、各-OR⁷は、独立して、

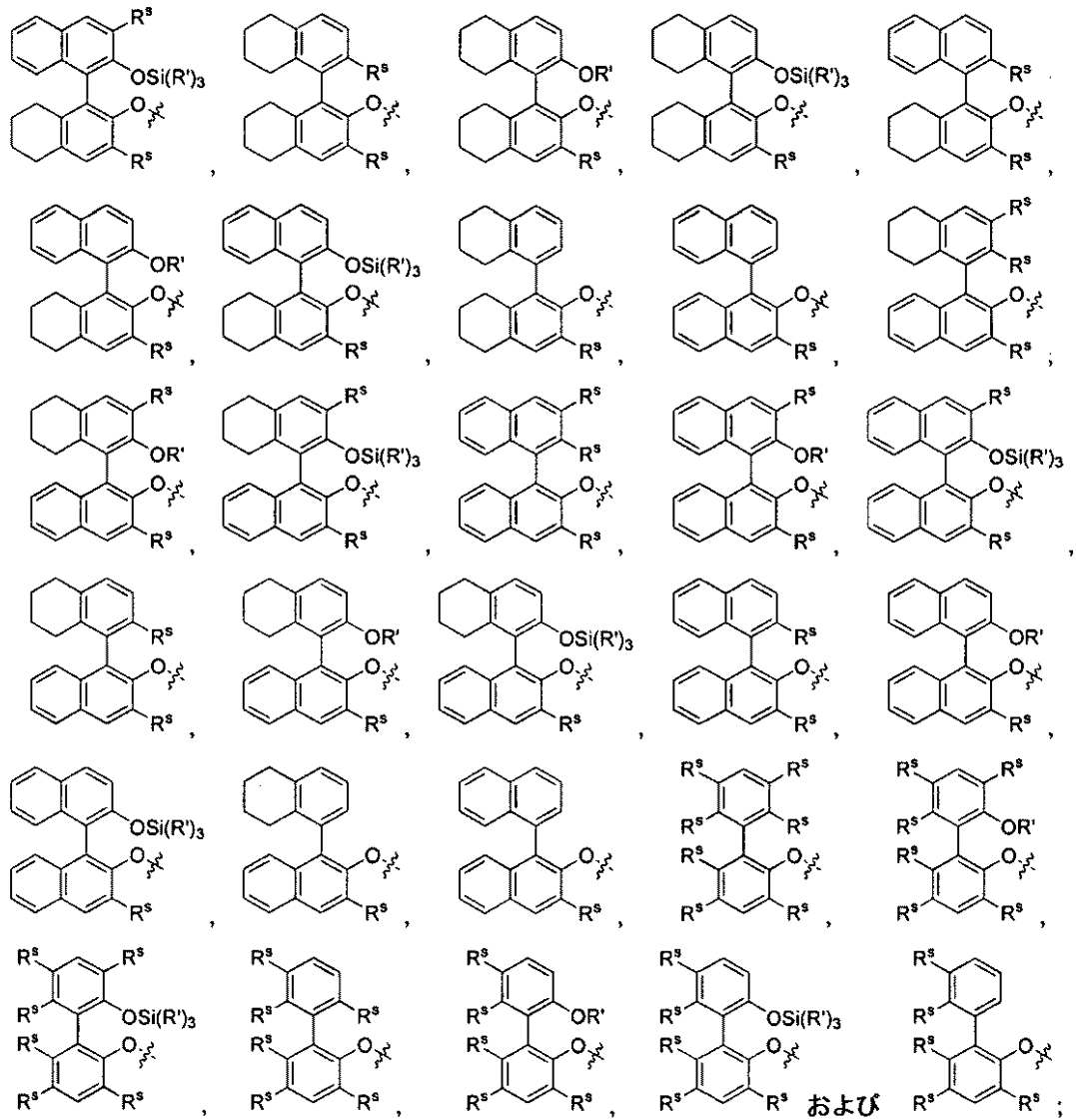
【 0 5 2 0 】

【化 1 3 6】



【 0 5 2 1 】

【化 1 3 7】



から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、各

【0 5 2 2】

【化 1 3 8】



は、金属、M、への結合点を表し、ならびに R^S および R' の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 5 2 3】

一部の実施形態において、少なくとも1つの $-OR^7$ は、独立して、

【0 5 2 4】

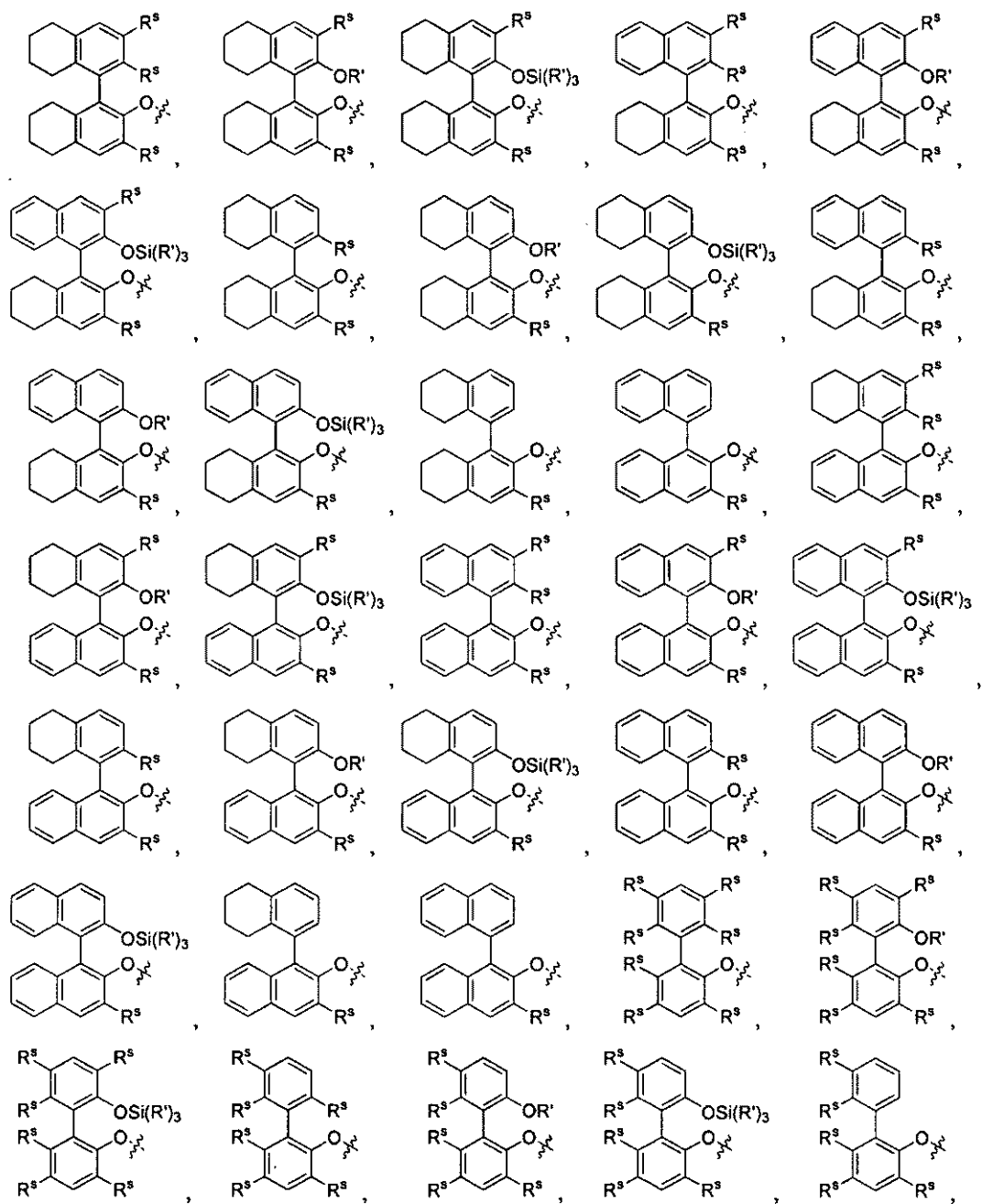
10

20

30

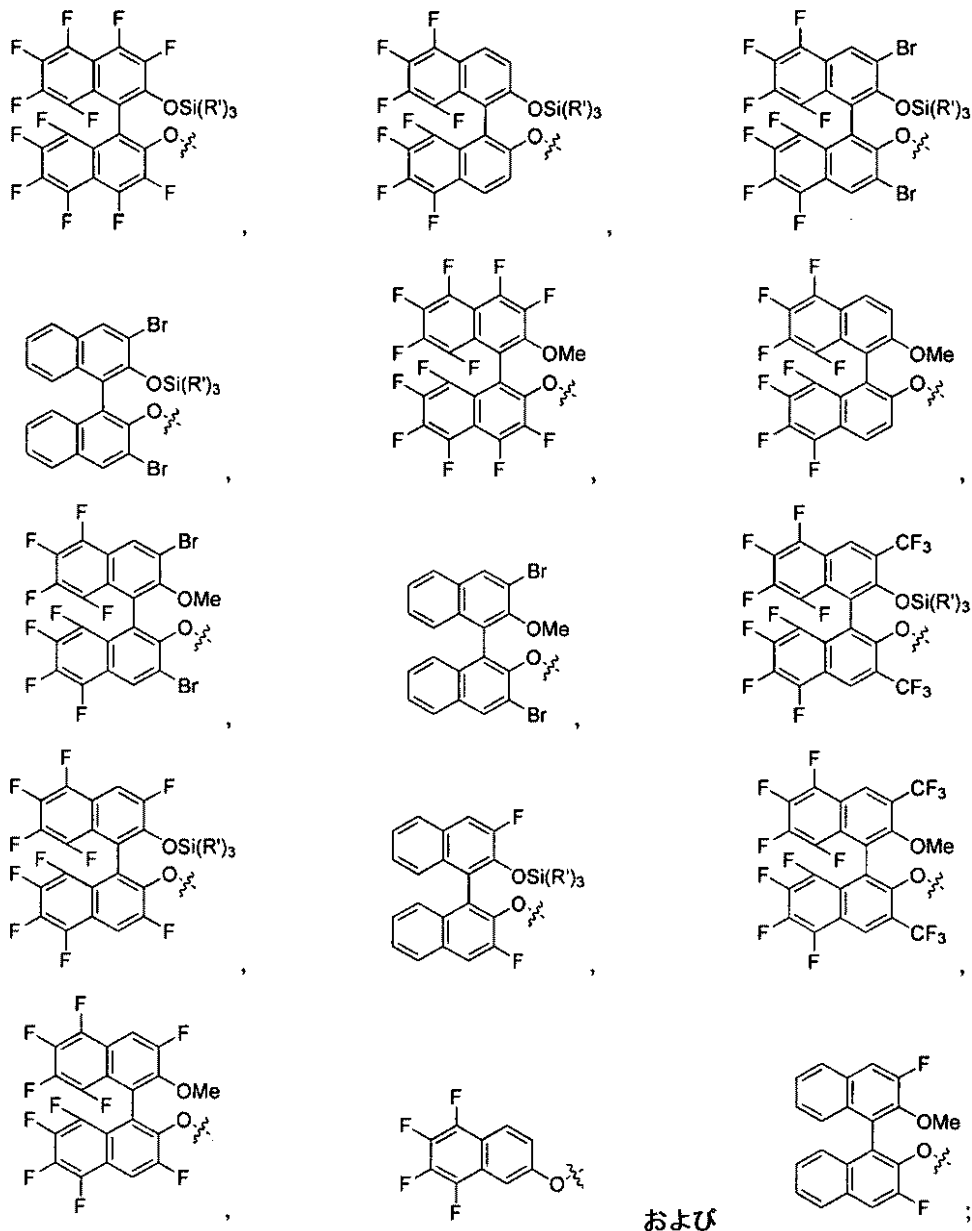
40

【化 1 3 9】



【 0 5 2 5】

【化 1 4 0】



10

20

30

および

から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、各

【0 5 2 6】

【化 1 4 1】



40

は、金属、M、への結合点を表し；

R^S および R' の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載する
とおりであり；ならびに

1つ以上の R^S が -F である。

【0 5 2 7】

一部の実施形態において、2つの R⁷ は、それらが結合している酸素原子と場合により
一緒になって、二座配位子を形成する。一部の実施形態において、2つの R⁷ は、それら
が結合している酸素原子と一緒に、二座配位子を形成する。

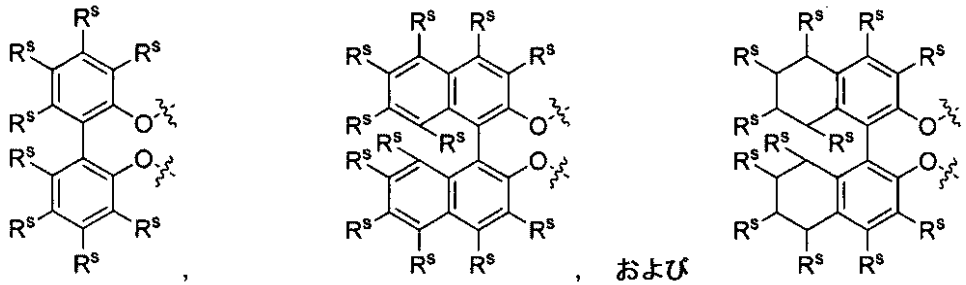
【0 5 2 8】

50

一部の実施形態において、2つの R^7 は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、次の構造のうちの1つを有する二座配位子を形成する：

【0529】

【化142】



10

(これらの式中、

各

【0530】

【化143】

〰

は、金属、M、への結合点を表し；および

各 R^S は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)

20

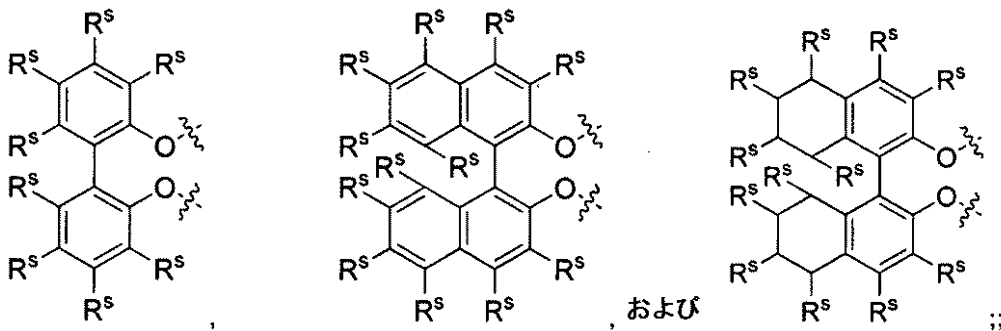
。

【0531】

一部の実施形態において、2つの R^7 は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、次の構造のうちの1つを有する二座配位子を形成する：

【0532】

【化144】



30

(これらの式中、

各

【0533】

【化145】

〰

は、金属、M、への結合点を表し；

各 R^S は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりであり；そして、

1つ以上の R^S が-Fである)。

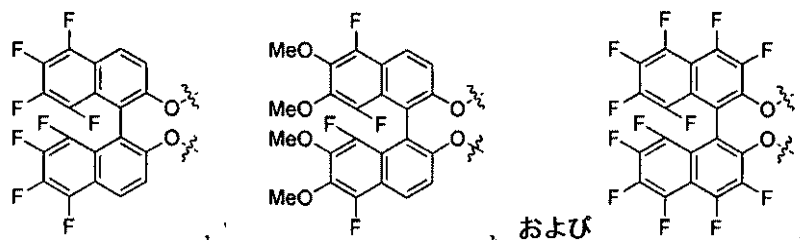
【0534】

一部の実施形態において、2つの R^7 は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、次の構造のうちの1つを有する二座配位子を形成する。

【0535】

40

【化 1 4 6】



上で一般に定義したおよび本明細書の中で一般に定義するとおり、 R^8 は、 R^1 であるか、または1つから5つの R^9 で場合により置換されているフェニルであり、この場合、 R^1 および R^9 の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 5 3 6】

一部の実施形態において、 R^8 は、 R^1 であり、この場合の R^1 は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、1つから5つの R^9 で場合により置換されているフェニルであり、この場合、各 R^9 は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 5 3 7】

一部の実施形態において、 R^8 は、アダマンチルである。一部の実施形態において、 R^8 は、*tert*-ブチルである。

【0 5 3 8】

上で一般に定義したおよび本明細書の中で一般に定義するとおり、各 R^9 は、独立して、ハロゲンまたは R^1 であり、この場合の R^1 は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 5 3 9】

一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、 $-I$ である。

【0 5 4 0】

一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は R^1 であり、この場合の R^1 は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、場合により置換されている直鎖 $C_{1 \sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、場合により置換されている第二級 $C_{1 \sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、場合により置換されている第三級 $C_{1 \sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、*tert*-ブチルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、アダマンチルである。一部の実施形態において、少なくとも1つの R^9 は、第四級炭素を含有する、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。

【0 5 4 1】

一部の実施形態において、 R^9 は R^1 であり、この場合の R^1 は、1つ以上の $-F$ で場合により置換されている。一部の実施形態において、 R^9 は、 $-CF_3$ である。一部の実施形態において、 R^9 は、 $-C_2F_5$ である。

【0 5 4 2】

一部の実施形態において、 R^8 は、

【0 5 4 3】

10

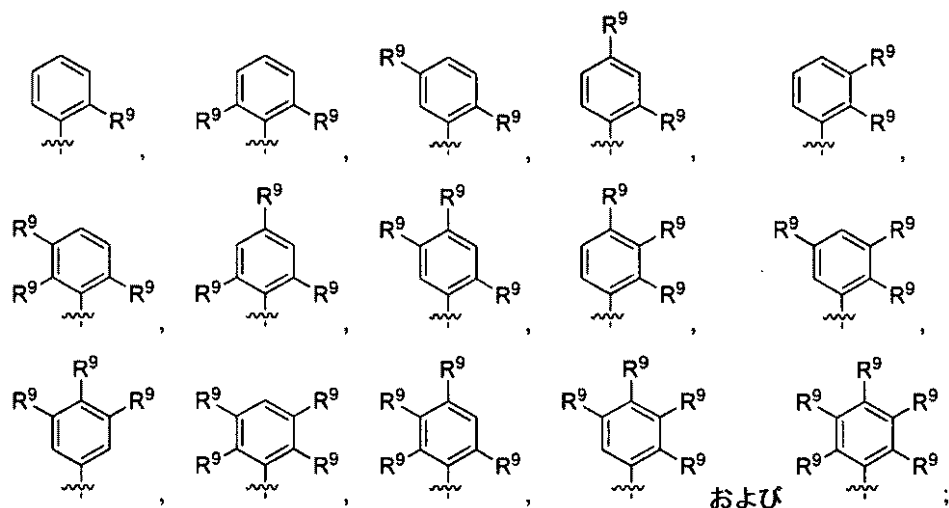
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、各

【0 5 4 4】

【化 1 4 8】



20

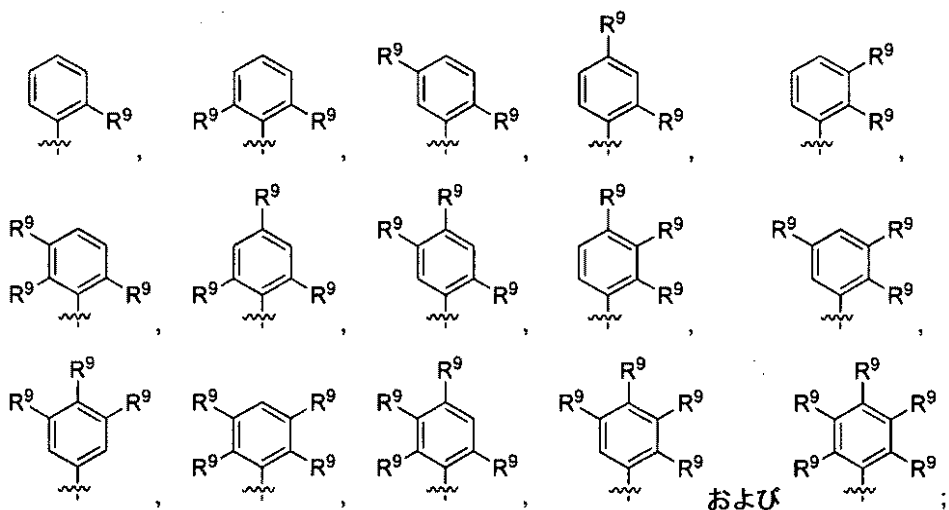
は、窒素原子への結合点を表し、各 R^9 は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである。

【0 5 4 5】

一部の実施形態において、 R^8 は、

【0 5 4 6】

【化 1 4 9】



30

から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、
各

【0 5 4 7】

【化 1 5 0】



は、窒素原子への結合点を表し、各 R^9 は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりであり；そして、

1つ以上の R^9 が $-F$ である。

40

50

【0548】

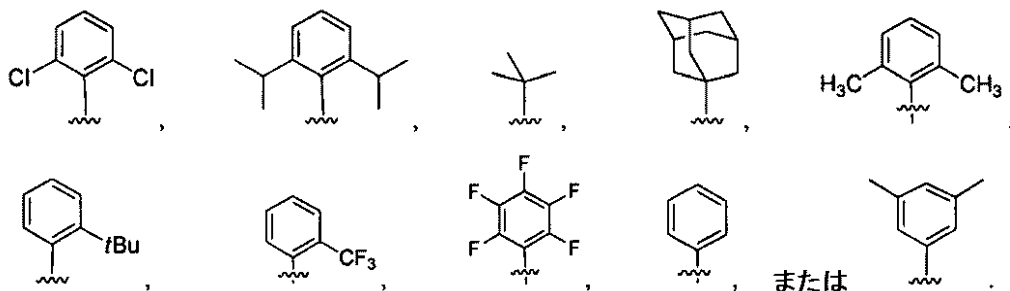
一部の実施形態において、式 I I - c の M はモリブデンである。一部の実施形態において、式 I I - c の M はタングステンである。

【0549】

一部の実施形態において、 R^8 は、

【0550】

【化151-1】



10

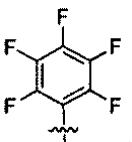
である。

【0551】

一部の実施形態において、 R^8 は、

【0552】

【化151-2】



である。

【0553】

一部の実施形態では、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の立体異性体のうちの1つを式 I または式 I - a の化合物の調製に使用する。一部の実施形態では、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の立体異性体のうちの2つ以上を式 I または式 I - a の化合物の調製に使用する。一部の実施形態では、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の1つのエナンチオマーを式 I または式 I - a の化合物の調製に使用する。一部の実施形態では、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の1つのエナンチオマーを式 I または式 I - a の化合物の調製に使用する。一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体は、立体化学的に純粋である。一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体は、立体異性体の混合物である。一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体は、エナンチオマーの混合物である。一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体は、ジアステレオマーの混合物である。一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体は、ラセミ体である。

30

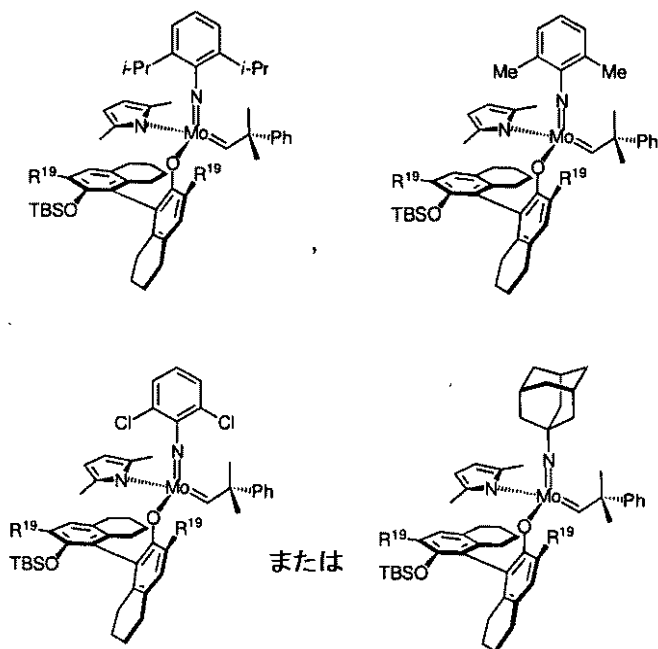
40

【0554】

一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a の金属錯体は、下に図示するとおりである：

【0555】

【化 1 5 2】



10

(これらの式中、各 R^{19} は、独立して、F、Cl、Br または I である)。特定の実施形態において、 R^{19} は Br である。一部の実施形態において、金属錯体は、上に図示したとおりであり、式中の Mo は、W で置き換えられる。

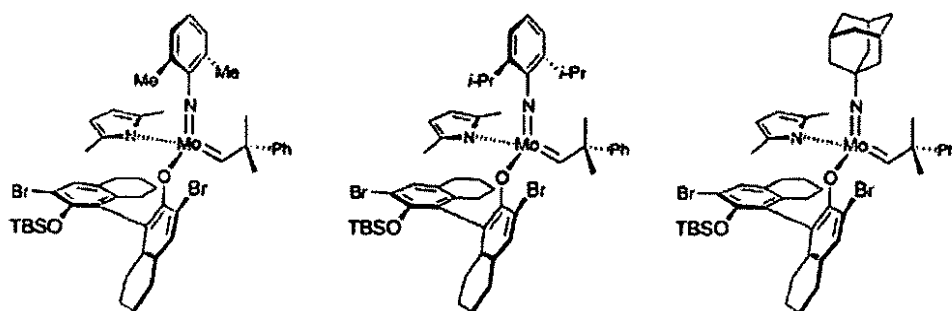
20

【0 5 5 6】

一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a の金属錯体は、下に図示するとおりである。

【0 5 5 7】

【化 1 5 3】



30

一部の実施形態において、金属錯体は、上に図示したとおりであり、式中の Mo は、W で置き換えられる。

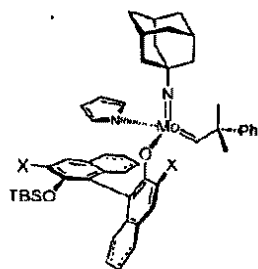
【0 5 5 8】

一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a の金属錯体は、下に図示するとおりである：

40

【0 5 5 9】

【化 1 5 4】



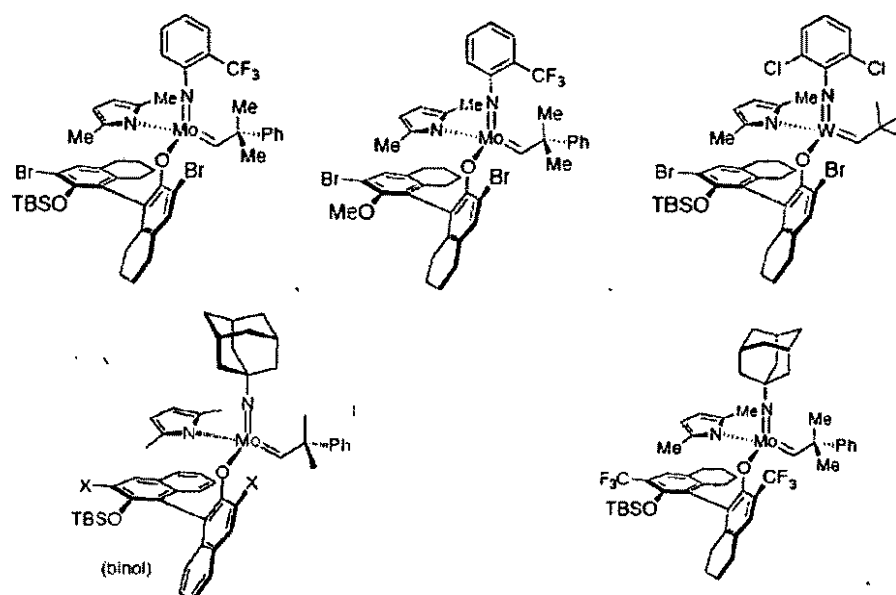
(式中、各 X は、独立して、Br または I である)。一部の実施形態において、金属錯体は、上に図示したとおりであり、式中の M は、W で置き換えられる。 10

【0 5 6 0】

一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - a の金属錯体は、下に図示するとおりである：

【0 5 6 1】

【化 1 5 5】

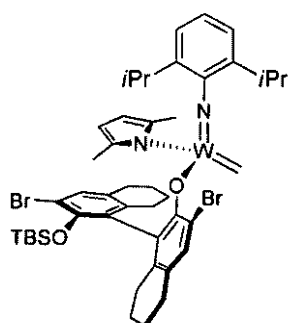
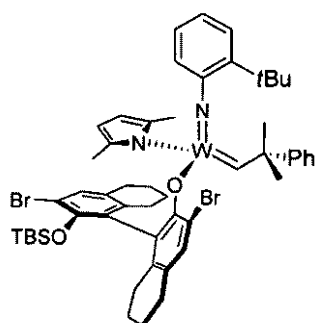
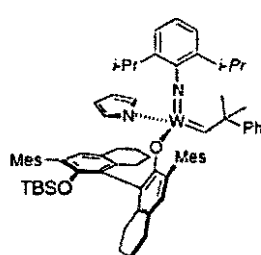
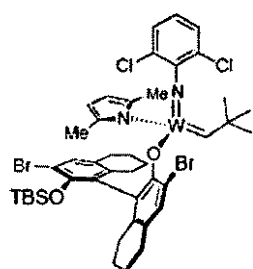
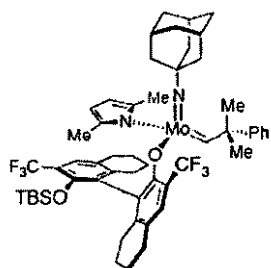
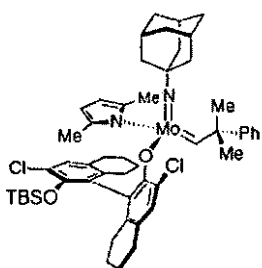
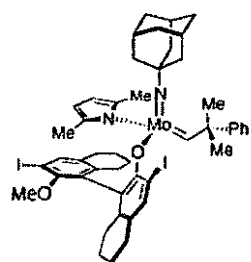
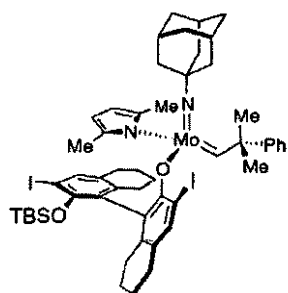


20

30

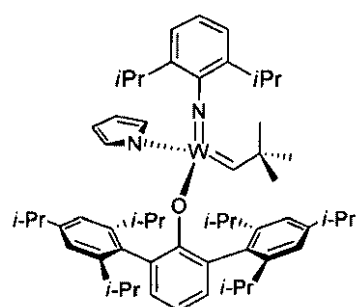
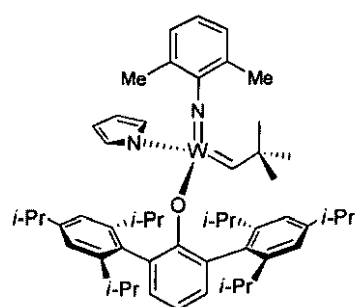
【0 5 6 2】

【化 1 5 6】

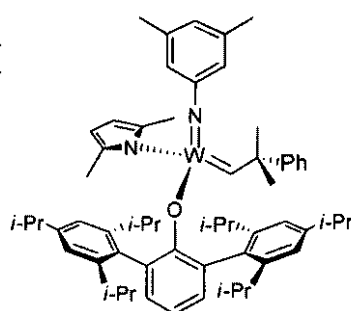
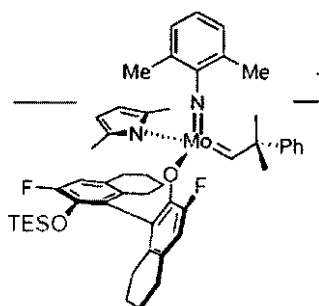


【 0 5 6 3】

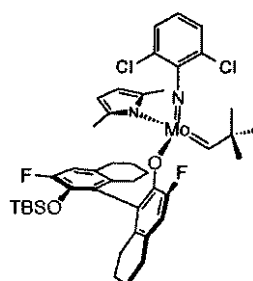
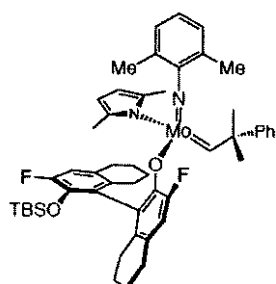
【化 1 5 7】



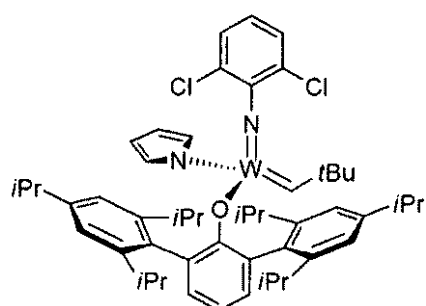
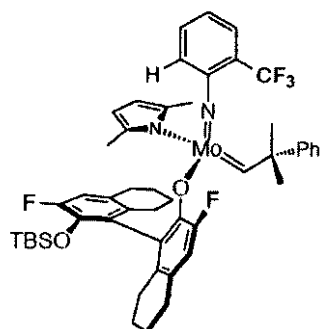
10



20



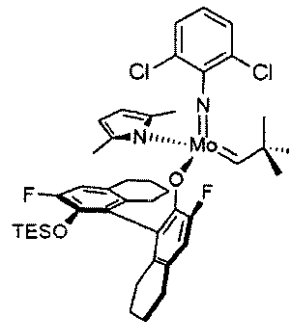
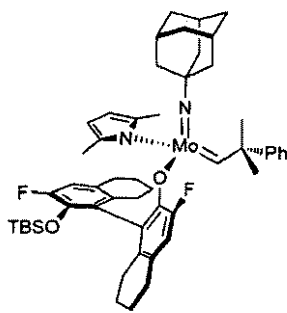
30



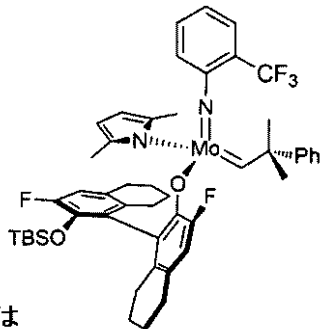
40

【 0 5 6 4】

【化 1 5 8】



10



または

;

20

(これらの式中、Me sは、2, 4, 6-トリメチルフェニルであり、各Xは、独立して、Br、IまたはCF₃である)。上に図示したシリル基(例えば、TESおよびTBSO)を、酸素保護基として機能することが当該技術分野において公知である任意の他のシリル基で置き換えることができることは、当業者には明白であろう。あるいは、低級アルキル基で上に図示したシリル基を置き換えて、例えば-OMe(これも上に図示した)などのアルコキシ置換基をもたらすことができることも、当業者には理解されるであろう。上に図示したシリル基を場合により置換されている脂肪族基で置き換えることで誘導される例示的な他のかかるアルコキシ基も、本発明により企図される。

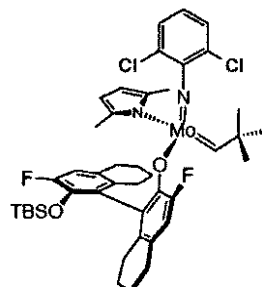
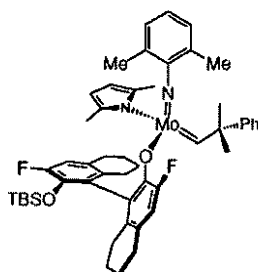
【0 5 6 5】

30

一部の実施形態において、式II-bの錯体は、下に図示するとおりである：

【0 5 6 6】

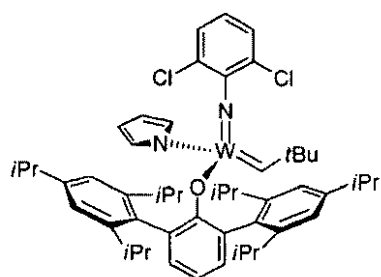
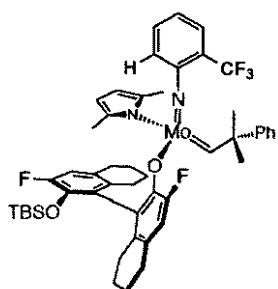
【化 1 5 9】



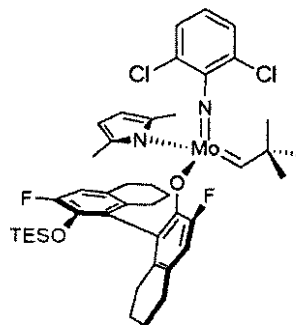
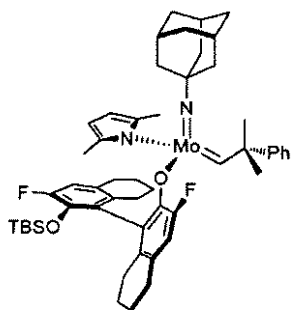
40

【0 5 6 7】

【化 1 6 0】

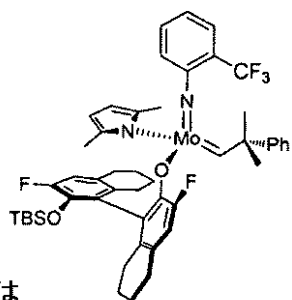


10



20

または



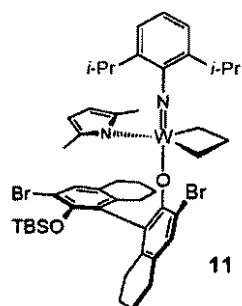
;

一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - b の化合物は、下に図示するとおりである：

30

【 0 5 6 8】

【化 1 6 1】



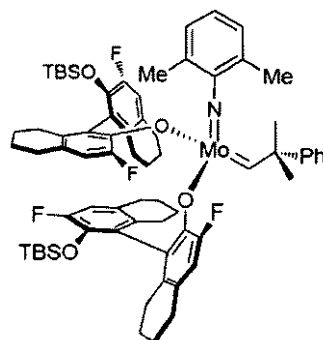
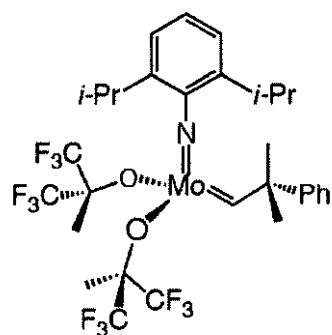
11

40

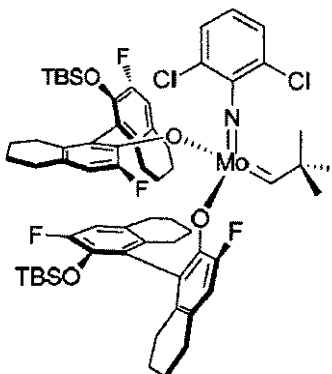
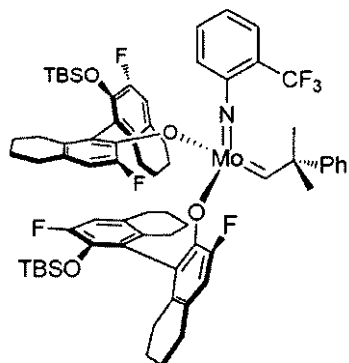
一部の実施形態において、式 I または式 I - a の化合物の調製に使用するための式 I I - c の化合物は、下に図示するとおりである：

【 0 5 6 9】

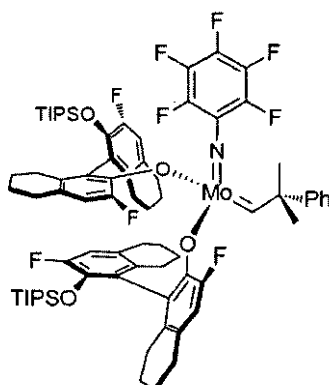
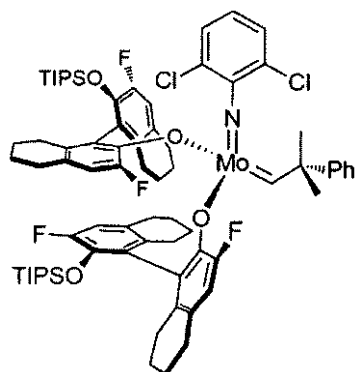
【化 1 6 2】



10



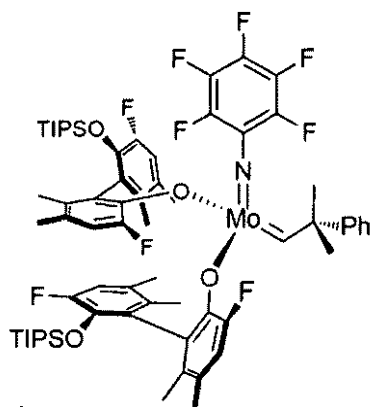
20



30

【 0 5 7 0】

【化 1 6 3】



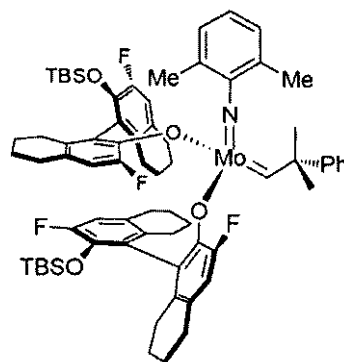
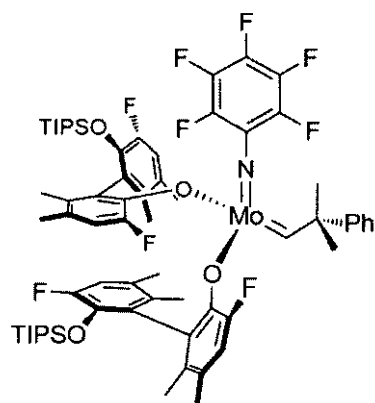
40

または

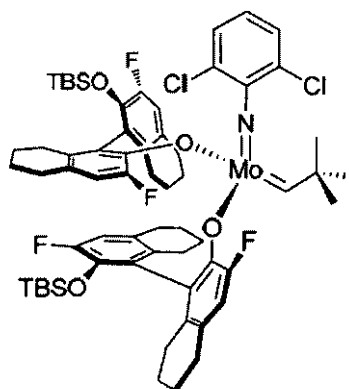
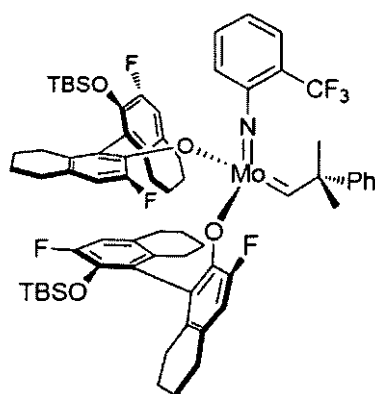
一部の実施形態において、式 I I - c の錯体は、下に図示するとおりである：

【 0 5 7 1】

【化 1 6 4】



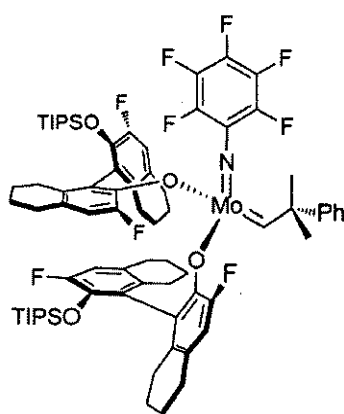
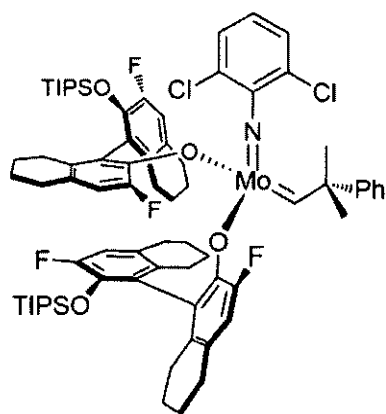
10



20

【 0 5 7 2】

【化 1 6 5】

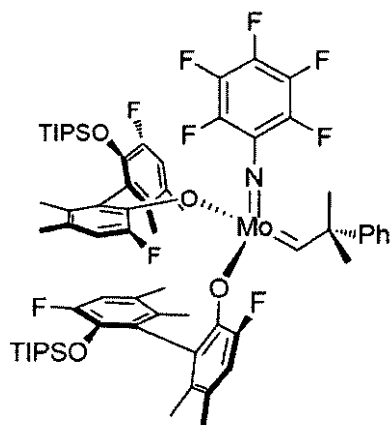


30

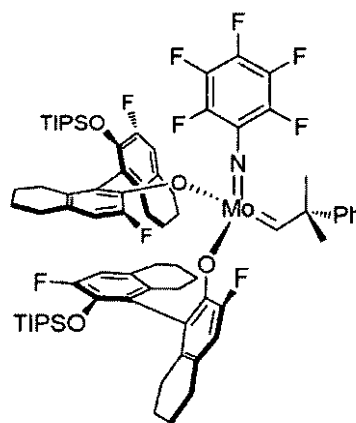
一部の実施形態において、式 I I - c の錯体は、
【 0 5 7 3】

40

【化 1 6 6】



または



10

である。

【0 5 7 4】

式 I の化合物の調製に使用するための例示的な他のかかる金属錯体は、下に図示するとおりである。

【0 5 7 5】

本発明の新規金属錯体

20

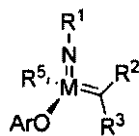
一部の実施形態において、本発明は、大環状 α -アルケンの合成に使用するための新規金属錯体を提供する。

【0 5 7 6】

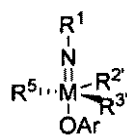
一部の実施形態において、提供する金属錯体は、式 III-a または III-b のいずれかのものである：

【0 5 7 7】

【化 1 6 7】



III-a



III-b

30

(これらの式中、M、 R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、-Ar および R^5 の各々は、式 III-a および III-b に関して上で定義したおよび本明細書中の実施形態において説明するとおりである。上に図示した式 III-a の金属錯体が式 III-a のサブセットであることは、当業者には理解されるであろう。同様に、上に図示した式 III-b の金属錯体は、式 III-b のサブセットである。したがって、本発明は、組み合わせで新規金属錯体を含む実施形態を含む上に記載したおよび本明細書に記載する様々な実施形態のうちのいずれかを含む、式 III-a または式 III-b のいずれかの金属錯体を企図している。

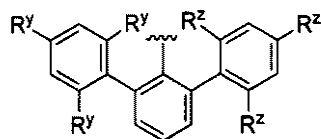
40

【0 5 7 8】

一部の実施形態において、本発明は、-Ar が上に記載したおよび本明細書に記載する実施形態のうちのいずれかのものである、式 III-a または III-b のいずれかの金属錯体を提供する。特定の実施形態において、-Ar は、下に図示するとおりである：

【0 5 7 9】

【化 1 6 8】



(式中、 R^Y および R^Z の各々は、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。—Ar が上に図示したとおりである特定の実施形態において、各 R^Y および各 R^Z は、場合により置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族から独立して選択される。—Ar が上に図示したとおりである特定の実施形態において、各 R^Y および各 R^Z は、場合により置換されている $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族から独立して選択される。—Ar が上に図示したとおりである特定の実施形態において、各 R^Y および各 R^Z は、場合により置換されているアルキルから独立して選択される。例示的 R^Y および R^Z 基としては、メチル、エチル、プロピルおよびブチルが挙げられる。

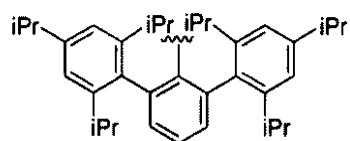
10

【0 5 8 0】

特定の実施形態において、提供する金属錯体は、—Ar が次の構造を有する、式 I I I —a または I I I —b のものである。

【0 5 8 1】

【化 1 6 9】

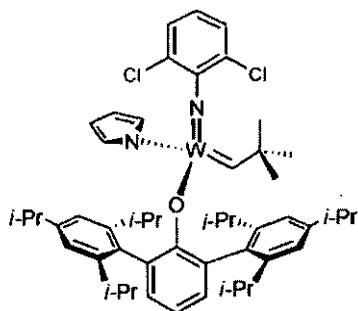


20

特定の実施形態において、式 I I I —a の提供する金属錯体は、次の構造を有する：

【0 5 8 2】

【化 1 7 0】



30

一部の実施形態において、金属錯体は、上に図示したとおりであり、式中の W は、Mo で置き換えられる。

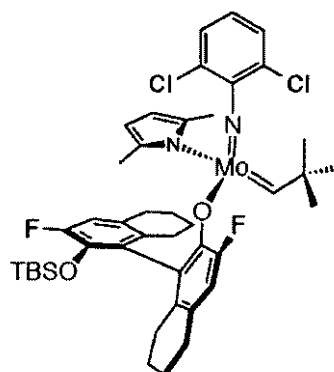
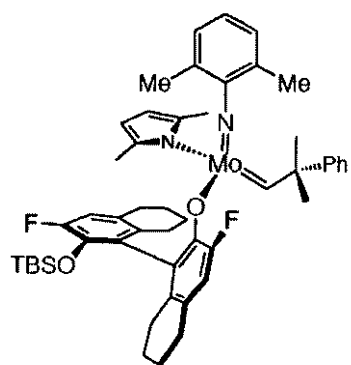
【0 5 8 3】

一部の実施形態において、式 I I —b の錯体は、下に図示するとおりである：

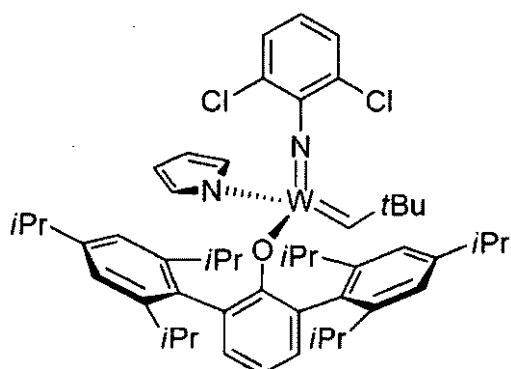
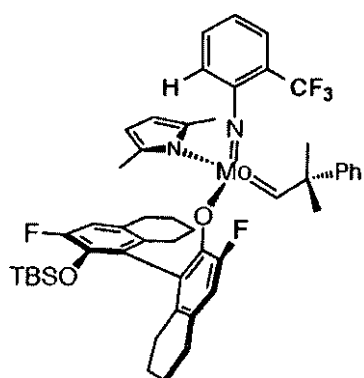
40

【0 5 8 4】

【化 1 7 1】



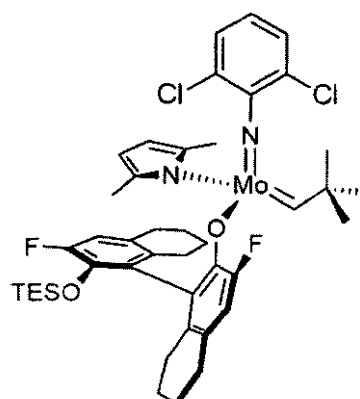
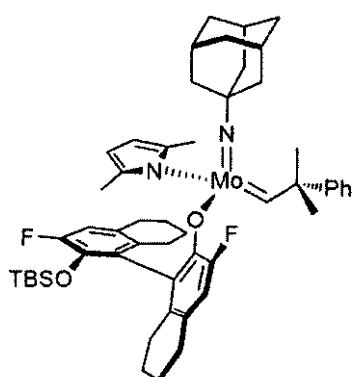
10



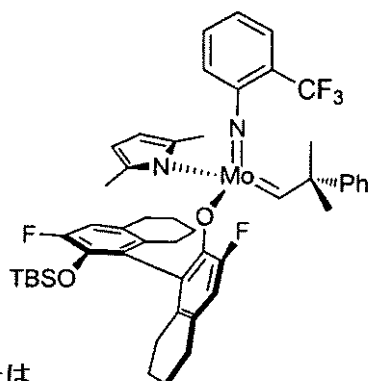
20

【 0 5 8 5】

【化 1 7 2】



30



40

または

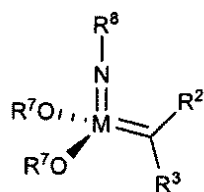
;

一部の実施形態において、提供する金属錯体は、式 I I - c のものである：

【 0 5 8 6】

50

【化 1 7 3】



II-c

(式中、M、 R^2 、 R^3 、 R^7 および R^8 の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

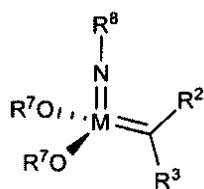
10

【0 5 8 7】

一部の実施形態において、提供する金属錯体は、式 I I - c のものである：

【0 5 8 8】

【化 1 7 4】



II-c

(式中、Mはモリブデンであり、 R^2 、 R^3 、 R^7 および R^8 の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載するとおりである)。

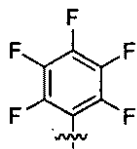
20

【0 5 8 9】

一部の実施形態において、式 I I - c 中の R^8 は、場合により置換されているフェニルであり、この場合、1つ以上の置換基が-Fである。一部の実施形態において、 R^8 は、

【0 5 9 0】

【化 1 7 5】



30

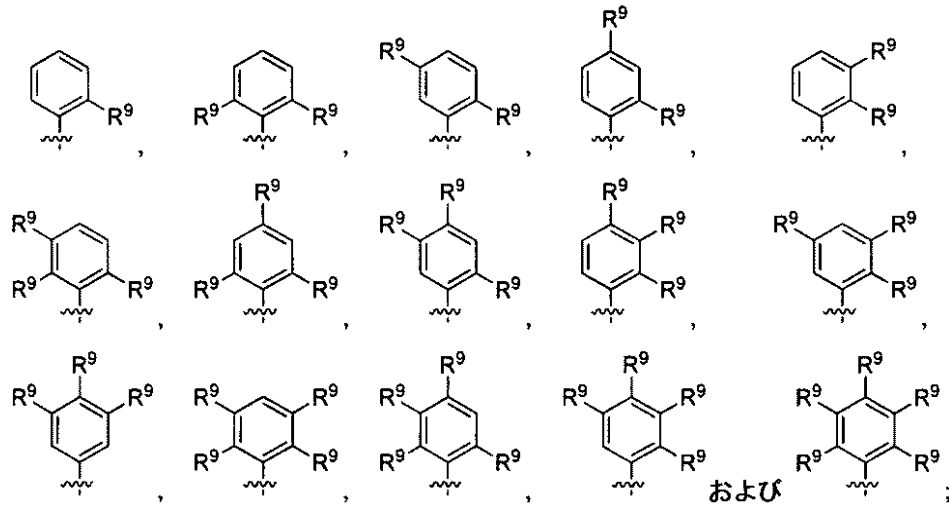
である。

【0 5 9 1】

一部の実施形態において、式 I I - c 中の R^8 は、

【0 5 9 2】

【化 1 7 6】



から選択される、場合により置換されている基であり、これらの式中、
各

【0 5 9 3】

【化 1 7 7】



は、窒素原子への結合点を表し、各 R^9 は、独立して、上で定義したとおりであり、本明
細書に記載するとおりであり；そして、

1つ以上の R^9 が $-F$ である。

【0 5 9 4】

一部の実施形態において、式 I I - c 中の R^2 は、 $-C(CH_3)_3$ であり、式 I I -
c 中の R^3 は、水素である。一部の実施形態において、式 I I - c 中の R^2 は、 $-C(C$
 $H_3)_2 Ph$ であり、式 I I - c 中の R^3 は、水素である。

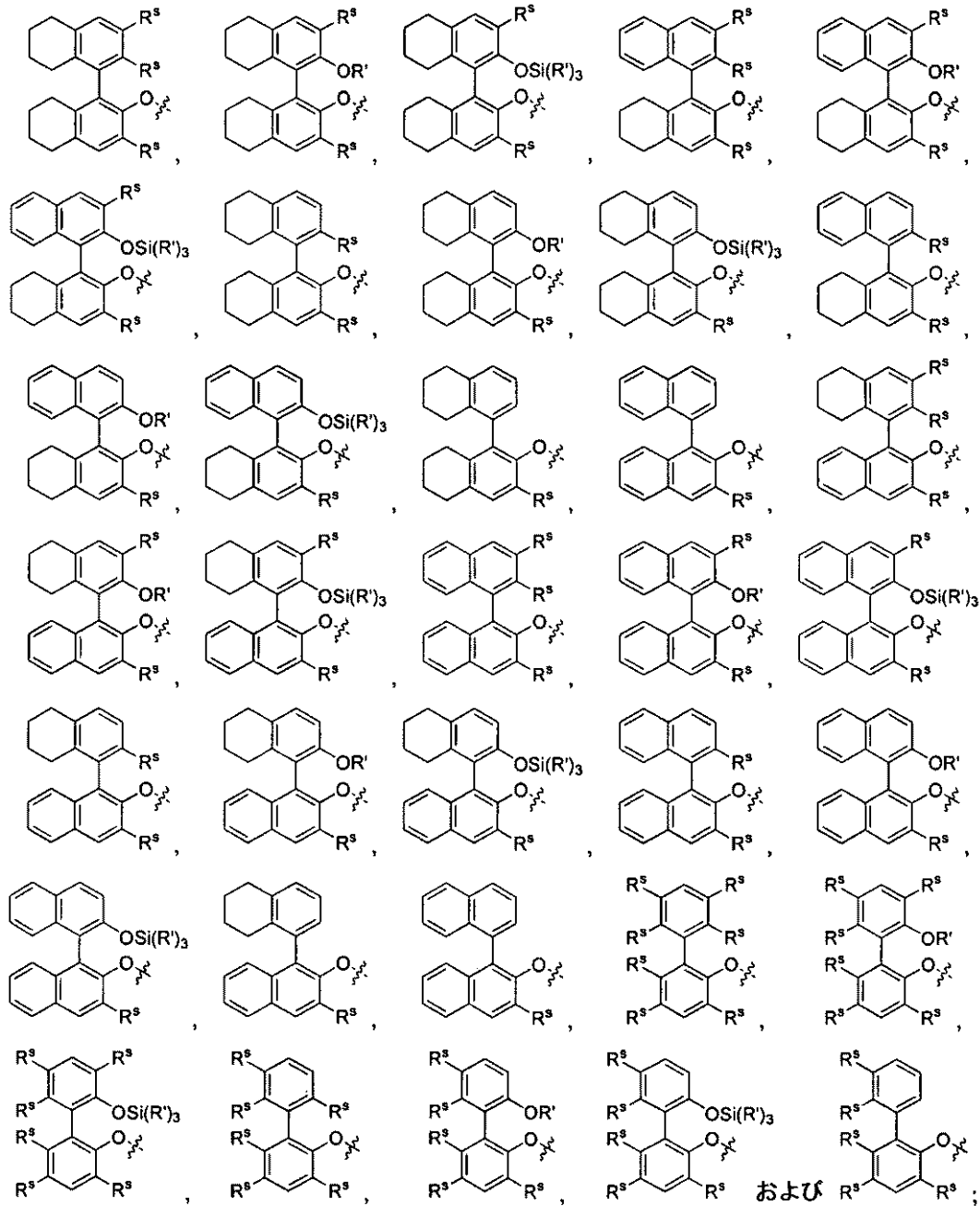
【0 5 9 5】

一部の実施形態において、式 I I - c 中の各 $-OR^7$ は、独立して、

30

【0 5 9 6】

【化 1 7 8 - 1】



10

20

30

から選択される、場合により置換されている基であり；

各

【0 5 9 7】

【化 1 7 8 - 2】



は、金属、M、への結合点を表し；

R^S および R' の各々は、独立して、上で定義したとおりであり、本明細書に記載する
とおりであり；ならびに

1つ以上の R^S が $-F$ である。

【0 5 9 8】

一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、場合により置換されているフェニルで
ある。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、場合により置換されている $C_{1 \sim$

40

50

C_{20} 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1つ以上のハロゲンで置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1つ以上の $-F$ で置換されている $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1つ以上の $-F$ で置換されている第三級 $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、各 R^7 は、独立して、1つ以上の $-F$ で置換されている第三級 $C_{1 \sim 20}$ アルキルである。一部の実施形態において、各 R^7 は、*tert*-ブチル、 $-C(CF_3)_2(Me)$ および $-C(CF_3)_3$ から独立して選択される。

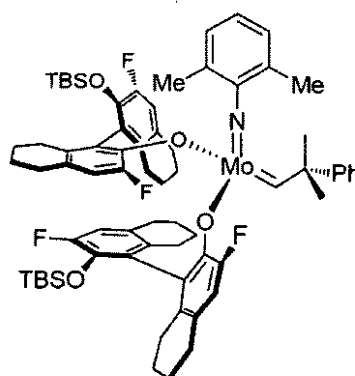
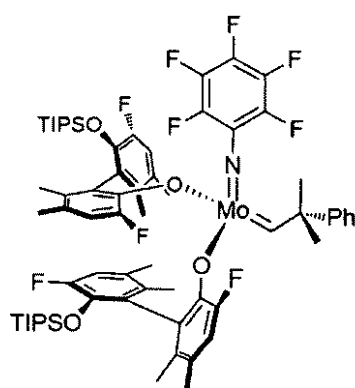
【0599】

一部の実施形態において、式 II-c の錯体は、下に図示するとおりである。

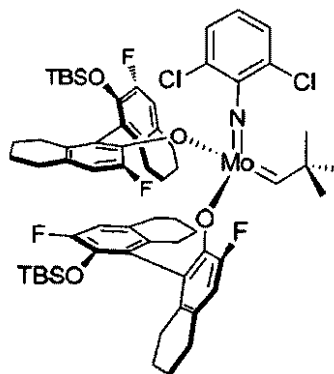
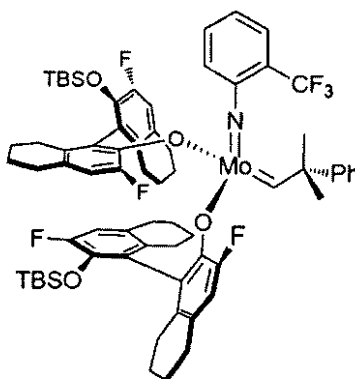
【0600】

10

【化179】



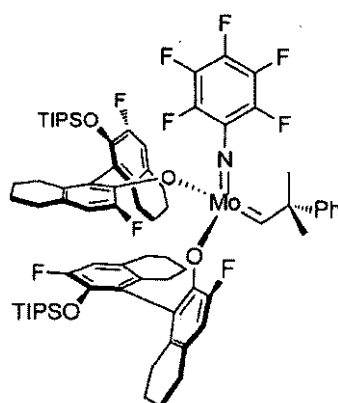
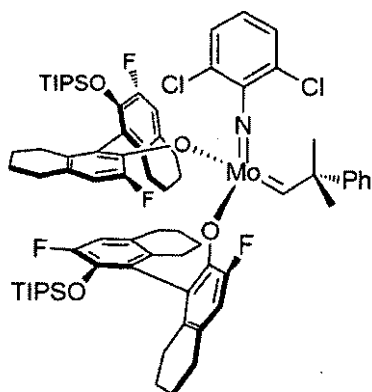
20



30

【0601】

【化180】

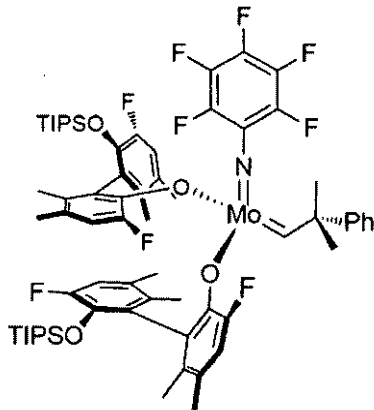


40

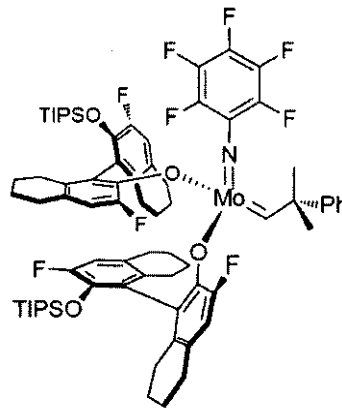
一部の実施形態において、式 II-c の錯体は、

【0602】

【化 1 8 1】



または



10

である。

【0 6 0 3】

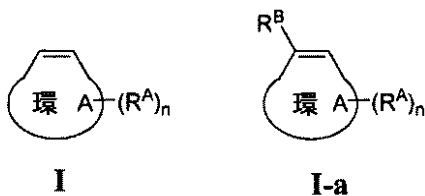
条件

上に記載したように、本発明は、適するジエンを式 I I - a、I I - b または I I - c の金属がステレオジェニックである触媒と適する条件下で反応させて式 I または式 I - a の化合物を形成することを含む方法を提供する。

【0 6 0 4】

20

【化 1 8 2】

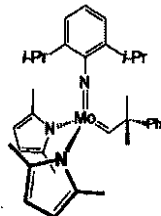
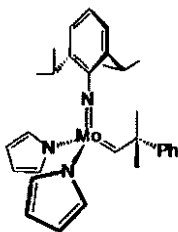


一部の実施形態において、金属がステレオジェニックである触媒は、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体であり、合成により入手できるまたは市販の金属錯体と 1 つ以上の適する配位子とから生成される。特定の実施形態では、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の生成を *in situ*で行う。一部の実施形態では、次の構造：

30

【0 6 0 5】

【化 1 8 3】



40

のいずれかの金属錯体を使用して、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体を製造する。

【0 6 0 6】

特定の実施形態において、式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の Mo 金属中心は、W 金属中心で置き換えられる。式 I I - a、I I - b または I I - c の金属錯体の製造方法は、本明細書における実施例においてさらに詳細に説明する。

【0 6 0 7】

50

一部の実施形態では、適する条件下で1つ以上の配位子を供給して、提供する方法で使用するための式I I-a、I I-bまたはI I-cの金属錯体を生成する。一部の実施形態では、金属錯体に対して約10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1または1:1のモル比で配位子を供給する。一部の実施形態では、金属錯体に対して約0.9:1、0.8:1、0.7:1、0.6:1、0.5:1、0.4:1、0.3:1、0.2:1または0.1:1のモル比で配位子を供給する。特定の実施形態では、金属錯体に対して約1:1のモル比で配位子を供給する。配位子の金属錯体に対する最適なモル比が、なかんずく、その配位子が一座であるのか、または二座であるのかに依存することになることは、当業者には理解されるであろう。

【0608】

10

一部の実施形態において、提供する方法は、充填量が基質（すなわち、適するジエン）に対して約0.01mol%から約20mol%の触媒であるような触媒量を要する。特定の実施形態では、触媒を約0.1mol%から約10mol%の間の量で使用する。特定の実施形態では、触媒を約0.1mol%から約5mol%の間の量で使用する。特定の実施形態では、触媒を約0.1mol%から約3mol%の間の量で使用する。特定の実施形態では、触媒を約3mol%、4mol%、5mol%、6mol%、7mol%、8mol%、9mol%または10mol%の量で使用する。

【0609】

提供する方法の実施に適する条件は、一般に、1つ以上の溶媒を用いる。特定の実施形態では、1つ以上の有機溶媒を使用する。かかる有機溶媒の例としては、炭化水素、例えばベンゼン、トルエンおよびペンタン、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、または極性非プロトン性溶媒、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサンを含むエーテル性溶媒、またはこれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。特定の実施形態では、1つ以上の溶媒をジウテリウム化する。一部の実施形態では、単一溶媒を使用する。特定の実施形態において、溶媒は、ベンゼンまたはトルエンである。特定の実施形態において、溶媒は、ジクロロメタンである。

20

【0610】

一部の実施形態では、2つ以上の溶媒の混合物を使用し、ある場合には、単一溶媒のほうが好ましいことがある。溶媒混合物は、同体積の各溶媒から成ることもあり、1つの溶媒を他の溶媒（単数もしくは複数）より過剰に含有することもある。溶媒混合物が2つの溶媒から成る特定の実施形態において、それらの溶媒は、約20:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、または約1:1の比で存在することがある。他の溶媒混合物および／または比が、ここで企図されること、かかる他の溶媒混合物および／または比の選択が、反応に存在する化学種（例えば、基質、添加剤など）の溶解度に依存することになること、ならびに溶媒混合物および／または比を最適化するために必要とされる実験が、当該技術分野において常例的なものであり、過度なものでないだろうことは、当業者には理解されるであろう。

30

【0611】

本発明の方法は、典型的に、周囲反応温度を用いる。一部の実施形態において、適する反応温度は、約15℃、約20℃、約25℃または約30℃である。一部の実施形態において、適する反応温度は、約15℃から約25℃である。特定の実施形態において、適する反応温度は、約20℃、21℃、22℃、23℃、24℃または25℃である。

40

【0612】

一部の実施形態では、本発明の方法を周囲圧で実施する。一部の実施形態では、本発明の方法を減圧で実施する。一部の実施形態では、本発明の方法を約20トル未満の圧力で実施する。一部の実施形態では、本発明の方法を約15トル未満の圧力で実施する。一部の実施形態では、本発明の方法を約10トル未満の圧力で実施する。一部の実施形態では、本発明の方法を約9、8、7、6、5、4、3、2または1トルの圧力で実施する。特定の実施形態では、本発明の方法を約7トルの圧力で実施する。特定の実施形態では、本発明の方法を約1トルの圧力で実施する。

50

【0613】

一部の実施形態において、本発明の方法は、反応系の濃度が約0.01Mと約1Mの間になるような溶媒量を必要とする。一部の実施形態において、反応系の濃度は、約0.01Mと約0.1Mの間である。一部の実施形態において、反応系の濃度は、約0.01Mと約0.05Mの間である。一部の実施形態において、反応系の濃度は、約0.01Mである。一部の実施形態において、反応系の濃度は、約0.05Mである。一部の実施形態において、反応系の濃度は、約0.1Mである。

【0614】

一部の実施形態において、本発明の方法は、約1分から約1日の反応時間を要する。一部の実施形態において、反応時間は、約0.5時間から約20時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約0.5時間から約15時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1.0時間から約12時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1時間から約10時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1時間から約8時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1時間から約6時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1時間から約4時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1時間から約2時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約2時間から約8時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約2時間から約4時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約2時間から約3時間に及ぶ。一部の実施形態において、反応時間は、約1時間である。一部の実施形態において、反応時間は、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12時間である。一部の実施形態において、反応時間は、約12時間である。特定の実施形態において、反応時間は、約1時間未満である。特定の実施形態において、反応時間は、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50または55分である。一部の実施形態において、反応時間は、約30分である。一部の実施形態において、反応時間は、約1、1.5、2、2.5または3時間である。

【0615】

一部の実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載する方法（例えば、HPLC）を用いて判定して、約1：1より大きい、約2：1より大きい、約3：1より大きい、約4：1より大きい、約5：1より大きい、約6：1より大きい、約7：1より大きい、約8：1より大きい、約9：1より大きい、約95：5より大きい、約96：4より大きい、約97：3より大きい、約98：2より大きい、あるいは、ある場合には、約99：1より大きいZ：E比の二重結合を有する生成物を生成する。ある場合には、メタセシス反応において生成される二重結合の約100%がZ立体配置を有し得る。Zまたはcis選択性を形成される生成物の百分率として表すこともできる。ある場合には、生成物は、約50%Zより高い、約60%Zより高い、約70%Zより高い、約80%Zより高い、約90%Zより高い、約95%Zより高い、約96%Zより高い、約97%Zより高い、約98%Zより高い、約99%Zより高い、またはある場合には約99.5%Zより高いことがある。

【0616】

本発明の組成物

一部の実施形態では、本発明の方法（すなわち、閉環メタセシス反応）により、Z立体配置が富化されたアルケン含有大環状化合物を含む組成物が得られる。したがって、本発明は、Z立体配置が富化されたアルケン含有大環状化合物を含む組成物を提供する。本明細書において用いる場合、「Z立体配置が富化された」という句は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも約50%がZ立体配置を有する組成物を指す。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも55%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも60%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結

合の少なくとも65%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも70%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも75%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも80%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも85%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも90%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%がZ立体配置を有することを特徴とする。一部の実施形態において、Z立体配置が富化された、提供する組成物は、メタセシス反応で生成される二重結合の少なくとも99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%がZ立体配置を有することを特徴とする。

【実施例】

【0617】

一般：別段の断り書きがない限り、すべての反応は、標準的なドライボックスまたは真空ライン技術を用いてオープン(135℃)乾燥または火炎乾燥ガラス器具の中で乾燥N₂雰囲気下、蒸留かつ脱気溶媒を用いて実施した。すべての基質を、MoおよびW系錯体との反応に使用する前に、C₆H₆との共沸蒸留によって乾燥させた。基質3(Furstner, A.; Langemann, K. 「Synthesis」、1997、792-803)、4(Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenicka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、10073-10092)、13(Furstner, A.; Langemann, K. 「J. Org. Chem.」、1996、61、3942-3943)、15の前駆体(Furstner, A.; Langemann, K. 「Synthesis」、1997、792-803)および18(Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Dixon, D. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、16632-16633)を、以前に報告された手順に従って合成した。赤外(IR)スペクトルは、cm⁻¹でのν_{max}をBruker FTIR Alpha(ATRモード)分光計で記録した。バンドを広幅(b r)、強(s)、中(m)または弱(w)として特徴づけた。

¹H NMRスペクトルは、Varian Unity INOVA 400(400MHz)分光計で記録した。内部標準としての不完全ジユウテリウム組み込みの結果として生ずる溶媒共鳴(CDCI₃: δ7.26ppm、C₆D₆: δ7.16ppm、CD₃OD: δ3.31ppm)を有するテトラメチルシランからのppmで化学シフトを報告する。データを次のように報告する：化学シフト、積分比、多重度(s=一重線、d=二重線、q=四重線、b r=広幅、m=多重線)、およびカップリング定数(Hz)。¹³C NMRスペクトルは、完全プロトンデカップリングを用いてVarian Unity INOVA 400(100MHz)分光計で記録した。内部標準としての溶媒共鳴(CDCI₃: δ77.16ppm、CD₃OD: δ49.00ppm)を有するテトラメチルシランからのppmで化学シフトを報告する。高分解能質量分析は、Boston College Mass Spectrometry FacilityにおいてMicromass LCT ESI-MS(ポジティブモード)で実施した。5、7、ユズラクトン、14、15、16およびエピラクネンのZ:E比は、¹H NMRによって決定した；17およびアンブレットリド(Furstner, A.; Guth, O.; Rumbao, A.; Seidel, G. 「J. Am. Chem. Soc.」、1999、1

10

20

30

40

50

21、11108-11113)のZ:E比は、 ^{13}C NMRによって決定した。大環状アルケンの立体化学を報告データ(ユズラクトン(Furstner, A.; Guth, O.; Rumbö, A.; Seidel, G. 「J. Am. Chem. Soc.」、1999、121、11108-11113)、14(Furstner, A.; Langemann, K. 「J. Org. Chem.」、1996、61、3942-3943)、15(Furstner, A.; Langemann, K. 「Synthesis」、1997、792-803)、エピラクネン(Furstner, A.; Langemann, K. 「Synthesis」、1997、792-803))との比較によって検証した;立体化学16をnOe研究に基づいて判定した;7および17の立体化学の証拠を主異性体の結晶構造に基づいて決定した。旋光度は、Rudolph Research Analytical Autopol IV Polarimeterで測定した。

10

【0618】

真空ポンプ: Edwards RV8二段回転翼形ポンプは、反応容器へ接続点で1.0トルの真空を生じさせる。KNF Laboport N840.3FTPダイヤフラム真空ポンプは、反応容器との接続点で7.0トルの真空を生じさせる。

【0619】

溶媒: 溶媒をアルゴンでパージし、改変Innovative Technologies精製システムにより乾燥アルゴンの正圧下で精製した。トルエン(Fisher)、ジクロロメタン(Fisher)およびベンゼン(Aldrich)は、活性化銅およびアルミナカラムに順次通した;ベンゼン(Aldrich)およびペンタン(Fisher;n-ペンタンは、溶媒精製システムでの使用前に、濃 H_2SO_4 上で3日間攪拌させ、水、続いて NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した)は、活性化Cuおよびアルミナカラムに順次通した。テトラヒドロフラン(Fisher)は、使用直前にナトリウムベンゾフェノンケチルからの蒸留によって精製した。N,N-ジメチルホルムアミド(Acros;モレキュラーシーブで追加乾燥)は、受け取ったままの状態で使用した。試薬等級溶媒(Doe & Ingallsから購入)に関しては、すべての後処理および精製手順を空気雰囲気下で行った。

20

【0620】

金属系錯体: Mo系ビス(アルコキシド)錯体1は、以前に報告された手順(Schrock, R. R.; Mordzek, J. S.; bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. 「J. Am. Chem. Soc.」、1990、112、3875-3886)に従って調製した。MoまたはWモノピロリド-モノアリアルオキシド錯体8a、8bおよび9(Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Sattely, E. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. 「Nature」、2008、456、933-937)は、Moビス(ピロリド)錯体A、BおよびCから、発表された手順((a) Hock, A. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. 「J. Am. Chem. Soc.」、2006、128、16373-16375. (b) Singh, R.; Czekelius, C.; Schrock, R. R.; Muller, P. M.; Hoveyda, A. H. 「Organometallics」、2007、26、2528-2539)に従ってin situで調製し;10および12(Jiang, A. J.; Zhao, Y.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、16630-16631)は、以前に開示された手順(Jiang, A. J.; Simpson, J. H.; Muller, P.; Schrock, R. R. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、7770-7780)に従って調製および精製した。Moモノピロリド-モノアリアルオキシドメタラシクロブタン錯体11は、報告された手順(Jiang, A. J.; Simpson, J. H.; Muller, P.; Schrock, R. R. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、7770-7780)に従って調製および精製した。Ru系

30

40

50

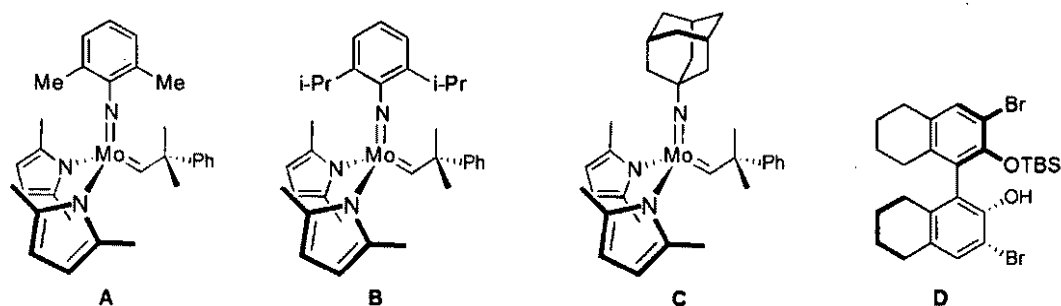
カルベン錯体 2 a ~ d は、M a t e r i a , I n c . から入手し、使用前にシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび再結晶（ジクロロメタン／ペンタン）によって精製した。別段の断り書きがない限り、ドライボックスにおいて N_2 の不活性雰囲気下ですべての M o および W 錯体を取り扱った。

【0621】

チャート 1. M o ビスーピロリド錯体およびエナンチオマー的に純粋なキラルアルコール

【0622】

【化184】



試薬：

無水酢酸は、A l d r i c h から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0623】

アゾビスイソブチロニトリル (A I B N) は、J a n s s e n C h i m i c a から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0624】

d_6 -ベンゼンは、C a m b r i d g e I s o t o p e L a b o r a t o r i e s から購入し、使用前に N a から活性 4 Å モレキュラーシーブへと蒸留した。

【0625】

6-ブロモ-1-ヘキセンは、F l u o r o c h e m から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0626】

トリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (T B S O T f) は、T C I から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0627】

ブタ-3-エン-1-アミンは、A l f a A e s a r から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0628】

ブタ-3-エン-1-オールは、A l d r i c h から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0629】

(+)-樟脳スルホン酸は、A l d r i c h から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0630】

d -クロロホルムは、C a m b r i d g e I s o t o p e L a b o r a t o r i e s から購入し、使用前に塩基性アルミナに通して活性化 4 Å モレキュラーシーブの中で保存した。

【0631】

デカ-9-エン-1-オールは、A l d r i c h から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0632】

デカ-9-エン酸は、A l d r i c h から購入し、受け取ったままの状態で使用した。

10

20

30

40

50

水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) は、S t r e mから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0633】

ジメチルスルホキシド (DMSO) は、A c r o sから購入し、使用前に CaH_2 を用いて蒸留し、4 Å活性化モレキュラーシーブで乾燥させた。

【0634】

二炭酸ジ-tert-ブチルは、A l f a A e s a rから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0635】

4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) は、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。 10

【0636】

N, N-ジメチルホルムアミド (N, N-D i m e t h y l f o r m a a m i d e) (DMF) は、A c r o sから購入し、使用前に4 Å活性モレキュラーシーブで乾燥させた。

【0637】

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC) は、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0638】

ホルムアルデヒド (水中の37%溶液) は、F i s h e r S c i e n t i f i cから購入し、受け取ったままの状態で使用した。 20

【0639】

ヘキサ-5-エン酸は、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0640】

フッ化水素・ピリジン錯体は、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0641】

1-ヒドロキシーベンゾトリアゾール (HOBT) は、A d v a n c e T e c h. から購入し、受け取ったままの状態で使用した。 30

【0642】

2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) は、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0643】

水素化トリエチルホウ素リチウム (THF中の1.0M溶液) は、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0644】

2,6-ルチジンは、A l d r i c hから購入し、使用前に CaH_2 を用いて蒸留した。

【0645】

メシチレンは、A l d r i c hから購入し、受け取ったままの状態で使用した。 40

【0646】

メタノールは、A l d r i c hから購入し、使用前に4 Å活性化モレキュラーシーブで乾燥させた。

【0647】

d_4 -メタノールは、C a m b r i d g e I s o t o p e L a b o r a t o r i e sから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0648】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミドは、A l f a A e s a rから購入し、受け取ったままの状態で使用した。 50

【0649】

オクターブエン酸は、Aldrichから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0650】

塩化オキサリルは、Acrosから購入し、使用前に CaH_2 を用いて蒸留した。

【0651】

カリウムtertブトキシドは、Alfa Aesarから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0652】

水素化トリブチルすずは、Alfa Aesarから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

10

【0653】

トリエチルアミンは、Aldrichから購入し、使用前に CaH_2 を用いて蒸留した。

【0654】

トリフルオロ酢酸は、Aldrichから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0655】

pトルエンスルホン酸 (PTSA) は、Aldrichから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0656】

20

ウンデカー10エン酸は、Aldrichから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0657】

ウンデカー10エン-1-アミンは、CFS Chemicalから購入し、受け取ったままの状態で使用した。

【0658】

わずかに置換されている (sparsely substituted) 大環状分子の合成のためのZ選択的RCM

本発明者らは、16員環カルボン酸エステル14を生じさせるためにジエン13のRCMを促進する種々のモリブデンアルキリデンおよびタングステンアルキリデンの能力を調査することから始めた (表1) ; ルテニウムカルベン2aの使用を伴う以前の試みは、77% E選択性を有する環の形成に至った (4.0 mol %, 22°C、30時間) (Xu, Z. ら「Applications of Zr-catalyzed carbomagnesation and Mo-catalyzed macrocyclic ring-closing metathesis in asymmetric synthesis. Enantioselective total synthesis of Sch 38516 (fluvirucin B).」, J. Am. Chem. Soc., 119, 10302-10316 (1997))。予備計算により、E-14はそのZ異性体よりエネルギーが1.2 kcal/mol低いことが明らかになり、これは、E異性体が富化されたおよそ88:12の混合物が平衡時に存在することになることを示唆していた。エントリー1~5にまとめたデータによって実証されるように、錯体1または2c~dを用いるとE-14が優先的に形成された; エチレン濃度を低下させるおよび異性体化を最低限にするために用いた戦略である減圧は、効率および選択性を向上させなかった (エントリー1対2、および4対5を参照されたし)。きわめて対照的に、モリブデンモノピロリド8a~bを用いてRCMを行うとZ-14は中等度の優先度で生成された (エントリー6~8)。アダマンチルイミド9は、7.0トルの圧力下でRCMを行ったとき85%のZ選択性をもたらす (62%収率; エントリー10); 1.2 mol %触媒充填量では、効率は同様だが立体選択性は92%Zに増加する (エントリー11; 対エントリー10の3.0 mol %) が、おそらく、触媒をあまり利用できずに環状Zアルケンの異性体化が低減されたためである。

30

40

50

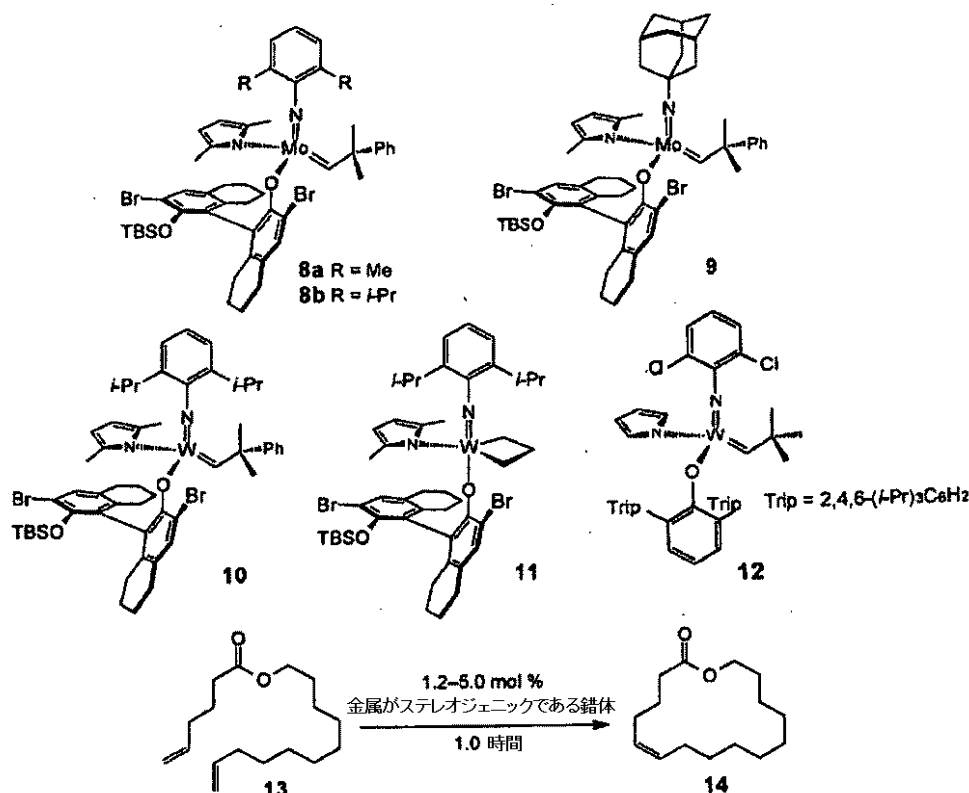
【0659】

タングステンアルキリデン10との反応は、同様に高い収率および立体化学制御（62%および91%Z；エントリー13）をもたらし、誘導メタラシクロブタン11は、より効率的な（73%収率）RCMをもたらし、これは、同等のZ選択度（90%）で進行した。ジクロロイミドWアルキリデン12は並外れた立体選択性を示した（95%Z；エントリー15、表1）。この反応は、14%転換まで進行した。

【0660】

【表1】

表1 | 16員大環状分子Z-14を生成するためのジエン13のRCM用の触媒としての、MoおよびWがステレオジェニックである錯体の初期調査



エントリナンバー	金属錯体	触媒充填量†	条件	転換率(%)§; 収率(%)§§	Z:E§
1	1	5.0	周囲条件	85; 60	22:78
2	1	5.0	7.0 トル	96; 58	21:79
3	2c	5.0	周囲条件	75; 61	21:79
4	2d	5.0	周囲条件	71; 59	20:80
5	2d	5.0	7.0 トル	95; 76	21:79
6	8a	5.0	周囲条件	56; 45	70:30
7	8a	5.0	7.0 トル	97; 56	77:23
8	8b	5.0	7.0 トル	91; 55	72:28
9	9	3.0	周囲条件	55; 45	85:15
10	9	3.0	7.0 トル	80; 62	85:15
11	9	1.2	7.0 トル	75; 56	92:8
12	10	5.0	周囲条件	56; 46	80:20
13	10	5.0	7.0 トル	80; 62	91:9
14	11	5.0	7.0 トル	91; 73	90:10
15	12	5.0	7.0 トル	14; 10	95:5

述べたように、窒素ガス雰囲気下または真空中、精製トルエン中でこれらの反応を行った；エントリー3における反応は、CH₂Cl₂中、40℃で行った；詳細については下記を参照されたし。

† 錯体 1、2 c および 10～12 は、調製し、その後、使用したが、アルキリデン 8 a～b および 9 は、対応するビス-ピロリドおよびアリールアルコールから *in situ* で合成した。この合成は、8 a～b については収率 > 98% で進行するが、9 のケースでは 60% (±2%) 収率で進行する（したがって、後者の錯体についての触媒充填量は 3.0 mol% である）。詳細については下記を参照されたし。

§ 未精製混合物の 400 MHz ^1H NMR スペクトルの分析によって判断した転換率および Z:E 比；値の分散は、< ±2% であると予測される。

§§ 精製後の単離生成物の収率；値の分散は、< ±5% であると予測される。

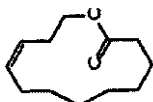
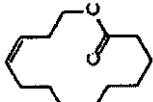
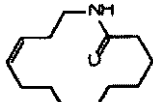
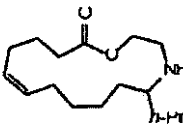
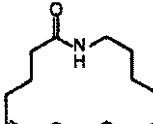
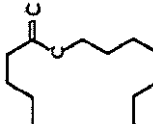
【0661】

モリブデンアルキリデンまたはタングステンアルキリデン 9～11 を使用することにより、前例のない Z 選択性で、およびこの方法を著しく有用なものにする効率レベルで、種々の環サイズの大環状エステルまたは大環状アミドを合成した（表 2）；転換率と収率間の格差は、主として偶発的オリゴマー化に起因した。これらの大環状分子のうちの 3 つは、天然生成物であった：樟脳臭およびミント臭のある 13 員ユズラクトン（エントリー 1～4、表 2）、インゲンテントウ（Mexican bean beetle）によってその蛹防御メカニズムの一部として分泌される（Rossini, C.、Gonzalez, A.、Farmer, J.、Meinwald J. および Eisner, T. 「Antinsectan activity of epilachnene, a defensive alkaloid from pupae of Mexican bean beetles (*Epilachna varivestis*)」、J. Chem. Ecol.、26、391–397（2000））15 員アザーマクロライドエピラクネン（エントリー 13～14；スキーム 1 も参照されたし）、および麝香の香りをもつ 17 員アンブレットリド（エントリー 19～22）。比較を目的として、および高い Z 選択性をもたらすモノピロリドアルキリデンの独特な能力を強調するために、モリブデンアルキリデン 1 およびルテニウムカルベン 2 c によって促進される RCM に関するデータも表 2 に提示する；すべてのケースで、相当な量の E アルケンが形成され、そして同時に、有意な優先度を伴った（エントリー 5～6 において 93% E、表 2）。錯体 9 および 11 を用いると、16 員環 17 を用いて得られる 93:7 Z:E 比に対して、中等度の Z 選択性（69～73% Z）が 13 員ユズラクトンの形成において達成された。かかる調査結果は、歪がより大きい環のほうが開環され、それによりアルケン異性体化を促進することができることと一致する；錯体 9 でのユズラクトンに至る RCM を 10 分後（20% 転換）に分析したとき、Z 選択性は（1 時間後の 69% に対して）82% である。したがって、1 または 2 c を用いてユズラクトンを合成すると（83～85% E、エントリー 1～2）、歪がより小さい 17 が所望の生成物であった場合（34～44% E、エントリー 15～16、表 2）より、開環／異性体化はより効率的であり、かつ E 選択性はより高かった。

【0662】

【表 2】

表2 触媒Z選択的RCMによる大環状エステルおよびアミドの合成

エントリナンバー	大環状Zアルケン	触媒; 充填量	転換率 (%)§; 収率 (%)§§	Z:E
1		1; 5 mol %	92; 30	17:83
2		2c; 5 mol %	93; 48	15:85
3		9; 3 mol %	63; 49	69:31
4		11; 5 mol %	74; 48	73:27
	ユズラクトン			
5		1; 5 mol %	97; 67	7:93
6		2c; 5 mol %	98; 74	7:93
7		9; 3 mol %	74; 50	80:20
8		11; 5 mol %	82; 54	82:18
	15			
9		1; 5 mol %	98; 56	21:79
10		2c; 5 mol %	98; 68	15:85
11		9; 3 mol %	72; 50	95:5
12		11; 5 mol %	<20; ND	ND
	16			
13		9; 1.2 mol %	78; 70	91:9
14		11; 3 mol %	88; 76	87:13
	エポチロネン			
15		1; 5 mol %	93; 53	56:44
16		2c; 5 mol %	98; 60	66:34
17		9; 3 mol %	81; 69	93:7
18		11; 5 mol %	<20; ND	ND
	17			
19		1; 5 mol %	95; 65	23:77
20		2c; 5 mol %	95; 61	24:76
21		9; 3 mol %	85:77	91:9
22		11; 5 mol %	90:78	88:12
	アンブレットリド			

述べたように、窒素ガス雰囲気下（錯体 1 および 2 c に関して）または真空下（錯体 9 および 11 に関して）、精製トルエン中で 1 時間これらの反応を行った；Ru 錯体 2 c との反応は、CH₂Cl₂ 中、40 °C（1.0 時間）で行った；詳細については下記を参照されたし。

§ 未精製混合物の 400 MHz ¹H NMR スペクトルの分析によって判断した転換率および Z : E 比；値の分散は、 $\leq \pm 2\%$ であると予測される。

§§ 精製後の単離生成物の収率；値の分散は、 $\leq \pm 2\%$ であると予測される。

ND = 決定せず。

【0663】

エポチロン A およびエポチロン C の合成についての Z 選択的 RCM

16 員環マクロラク톤を含有するエポチロンは、過去 15 年にわたって広範に研究されてきた天然に存在する強力なチューブリン重合および微小管安定剤である。生物学的研究により、この大環状アルケンの幾何形状がこの名高い分子ファミリーの活性に影響を及ぼすことが証明されている。さらに、エポチロン C の Z 大環状アルケンは、エポチロン A をもたらす、エポキシ化プロセスにおける所望の立体化学的結果に必要とされる；適正なエポキシド立体化学は、生物活性に必要不可欠である（Altmann, K. H. ら「The total synthesis and biological assessment of trans-epothilone A」、*Helv. Chim. Acta* 50

ta 85、4086-4110(2002))。

【0664】

エポチロンへの途中でZ選択的RCMを促進するモリブデンモノピロリドおよびタングステンモノピロリドの能力を探るために、本発明者らは、先ず、以前に開発された16段階順路(Meng, D. ら「Total synthesis of epothilones A and B」、J. Am. Chem. Soc.、119、10073-10092(1997))に主として基づいてジエン4を調製した。10mol%Mo系アリアルイミドアルキリデン8aでの4の処理は、3時間以内に大環状アルケン5への57%転換に至ったが、Z異性体へのわずかな優先度しかなかった(64%Z; エントリー1、表3)。アダマンチルイミド9を同じ条件下で利用したとき(エントリー2、表3)、おそらく、より容易に接近できる金属中心、およびアリアルオキシド単位とアルキルイミド単位間のより大きなサイズ差の結果として、効率および選択性が向上した(1.5時間で87%転換、および85%Z); 減圧の使用は、転換率および立体選択率の限られた向上しかもたらさない(エントリー3対2)。タングステンアリアルイミド11の存在下でRCMが進行する効率およびZ選択性は、対応するモリブデン異形体で観察されるものと同様である(エントリー4、表3)。しかし、(8~11におけるアリアルオキシドに対して)2,6-ジクロロフェニルイミドおよびより大きな2,5-ジ-〔2,4,6-(i-Pr)〕₃-フェノキシ配位子を保有するタングステンアルキリデン12を用いて閉環を行ったとき、2.5時間以内のマクロラクトン5への転換率は77%であり、RCM立体選択性は96%Zに向上する(エントリー5、表3)。

【0665】

10

20

【表 3】

\$ \$ 精製後の単離生成物の収率、値の分散は、 $\leq \pm 2\%$ であると予測される。
THF=テトラヒドロフラン;ND=決定せず

述べたように、精製ベンゼン中窒素ガス雰囲気下で、またはトルエン中真空下で、これらの反応を行った;詳細については下記を参照されし。
\$ 未精製混合物の500MHz ^1H NMRスペクトルの分析によって判断した転換率およびZ:E比、値の分散は、 $\leq \pm 2\%$ であると予測される。

エントリーナンバー	触媒;充質量	条件;濃度	時間	転換率 (%)\$; 収率 (%)\$\$	Z:E\$
1	8a; 10 mol %	1.0 トル; 1.0 mM	3.0 時間	57; ND	64:36
2	9; 10 mol %	周囲条件; 1.0 mM	1.5 時間	87; ND	85:15
3	9; 10 mol %	1.0 トル; 1.0 mM	1.5 時間	91; ND	90:10
4	11; 10 mol %	周囲条件; 1.0 mM	2.5 時間	72; ND	79:21
5	12; 10 mol %	周囲条件; 1.0 mM	2.5 時間	77; ND	96:4
6	12; 10 mol %	1.0 トル; 1.0 mM	2.5 時間	97; 85	96:4
7	12; 5.0 mol %	1.0 トル; 0.01 M	2.0 時間	98; 86	96:4
8	12; 3.0 mol %	1.0 トル; 0.05 M	3.0 時間	97; 63	97:3

減圧下（エントリー 6、表 3）、反応は、同じ時間量ではほぼ完了へと進行して（97%転換、2.5 時間）、所望の大環状分子を 85% 収率（96% Z）で単離することができた。表 3 のエントリー 7 に関してまとめた調査結果が例証するように、10 倍高い濃度（0.01 M）の反応混合物を用いると、高効率および Z 選択的 RCM（86% 収率、96% Z）に 5 mol % の 12 で十分である。3.0 mol % の同じアルキリデンを使用したとき、および溶液が 50 倍高い濃度（0.05 M）であるとき、所望の生成物（5）が 63% 収率および 97% Z 選択性で得られた（エントリー 8、表 3）；前と同様、転換率値と収率値（それぞれ、97% および 63%）の間のより広範な差は、主として、偶発的オリゴマー化の結果であり、これは基質の濃度増加によって助長された可能性が高かった。タングステン触媒によりもたらされるより高い立体選択性は、これらの触媒の顕著な利点

を強調する；減弱された活性を呈示する上、それらは、大環状アルケンと反応してE異性体を生じさせる可能低も低い。したがって、タングステンモノピロリド12は、効率的なRCMだがZアルケンとのさらなる反応がほとんどまたは全くないような、反応性の望ましいバランスをもたらす。表3に図示するようなマクロラクトン5は、2つのシリルエーテルの除去により81%収率でエポチロンCに転換された。エポチロンCの立体選択的エポキシ化によりエポチロンAが得られた。Nagata, T.、Nakagawa, M. およびNishida, A. 「The first total synthesis of nakadomarin A」、J. Am. Chem. Soc.、125、7484-7485 (2003) (Ono, K.、Nakagawa, M. およびNishida, A. 「Asymmetric total synthesis of (-)-nakadomarin A」、Angew. Chem. Int. Ed.、43、2020-2023 (2004))。

10

【0666】

ナカドマリンAの大環状部分の合成のためのZ選択的RCM

上の調査結果は、微細な量でしか単離されなかった並外れて強力な抗癌および抗菌剤 (Schrock, R. R. およびHoveyda, A. H. 「Molybdenum and tungsten imido alkylidene complexes as efficient olefin metathesis catalysts」、Angew. Chem. Int. Edn、42、4592-4633 (2003) ; Fuerstner, A. およびLangemann, K. 「Macrocycles by ring-closing metathesis」、Synthesis、792-803 (1997)) である、ナカドマリンA (図1参照) について、その15員環アルケン部分の触媒Z選択的合成の問題について疑問を提起する。

20

【0667】

モノピロリド錯体の使用によってこれに対処することができる。表4のエントリー1-2に関するデータが例証するように、天然生成物の前駆体である、7への10%転換をもたらす、立体的要求の多いアリアルイミドモリブデンアルキリデン8bとは対照的に、より入手しやすいアダマンチルイミド9は、6を五環式構造に69:31 Z:E比でより容易に変換した。8bでのRCMに類似して、タングステンアルキリデン10との反応は、容易に進行しなかった (エントリー3、表4)、これは、不十分な開始速度に起因する可能性が高い。より反応性が高いメチリデンの適便な前駆体であるメタラシクロブタン11を利用したとき、RCMは、著しく容易になった (95%転換率、69%収率；エントリー4、表4)；しかし、Z選択性は低減された (55%)。かくて、タングステンアルキリデン12が、効率的かつ比類なく立体選択的な触媒の源として浮上した：表4のエントリー5で例証されるように、四環式ジエン6を使用して、精製後90%収率でおよび注目に値する97%Z選択性で所望の五環式7を合成した (107mgの基質を用いて行った)。

30

【0668】

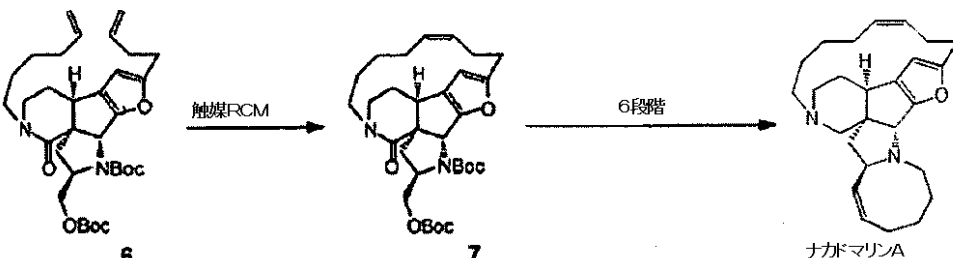
とりわけ顕著であるのは、競合的ホモカップリングである可能性が低い、より小さい環 (例えば、5または6員環) のはるかに単純な触媒RCMプロセスを遂行するために通常用いられる条件 (すなわち0.1M；エントリー7、表4) 下で、驚くべきことにオレフィンメタセシスによる環化が進行して、52%収率および94%Z選択性で所望の大環状分子をもたらすことである。6のRCMを0.1M濃度で行ったとき、減圧がもはや必要でなかったことは、注目に値する；そうでない場合、より低収率でおよび低減された選択性で7が得られた (7.0トル下で39%および90%Z、エントリー6、表4)。

40

【0669】

【表 4】

表4 ナカドマリンAの立体選択的合成のためのZ選択的触媒RCM反応



エントリナンバー	触媒; 充填量	条件; 濃度	時間	転換率 (%)§; 収率 (%)§§	Z:E†
1	8b; 5.0 mol %	7.0トル; 5.0 mM	2.0 時間	10; ND	ND
2	9; 6.0 mol %	7.0トル; 5.0 mM	2.0 時間	95; 71	69:31
3	10; 5.0 mol %	7.0トル; 5.0 mM	2.0 時間	26; ND	ND
4	11; 5.0 mol %	7.0トル; 5.0 mM	2.0 時間	95; 69	55:45
5	12; 5.0 mol %	7.0トル; 5.0 mM	2.0 時間	98; 90	97:3
6	12; 5.0 mol %	7.0トル; 0.1 M	0.5 時間	>98; 39	90:10
7	12; 5.0 mol %	周囲条件; 0.1 M	2.0 時間	95; 52	94:6

述べたように、精製ベンゼン中、窒素ガス雰囲気下でまたは真空中でこれらの反応を行った。7の立体化学的同一性をX線結晶学によって判定した。詳細については下記を参照されたし。

§ 未精製混合物の400 MHz ^1H NMRスペクトルの分析によって判断した転換率およびZ:E比; 値の分散は、 $\leq \pm 2\%$ であると予測される。

§§ 精製後の単離生成物の収率; 値の分散は、 $\leq \pm 5\%$ であると予測される。

Boc = tert-ブトキシカルバマート; ND = 決定せず。

【0670】

より高いジエン6濃度でホモカップリングは増加するので、副生成物として形成されるエチレンは、単量体RCM基質を再生するための、ホモカップリング生成物の非環式二置換アルケンと反応した高反応性メチリデンの利用可能性を増加させる可能性が高い; かかるプロセスは、標的の15員環を生成する効率を増加させた。さらに、エチレンは、前記ホモカップリング副生成物に由来するアルキリデンと反応し、メチリデンを再生してそのRCMを阻害して、30員環構造の形成をもたらすことができる。前述のシナリオ、およびZ選択性が0.1 M濃度で依然として高い(94% Z)ことは、タングステンメチリデンが(7の環式アルケンに対して)ホモカップリングトリエンの非環式アルケンと好ましく反応したことを含意する。理論により拘束されることを望まないが、真空下で観察される、より低い立体選択性(90:10対94:6 Z:E、エントリー6~7)は、ホモカップリング分子の内部ZまたはE二置換オレフィンとの末端アルキリデンの反応から多少の大環状生成物が得られるためであり得、この形成は、周囲圧ではあまり優勢でない; かかるプロセスは、単量体ジエンの末端アルケンを伴うものより、十分、選択性が低いだろう。したがって、それぞれの微妙な反応性優先度の蓄積が、驚くべきことに、0.1 M濃度の錯体12を用いて行って効率的にかつ高いZ選択性で起こるメタセシス反応において最高点に達する。

【0671】

後期Z選択的RCMおよびナカドマリンAの全合成

ナカドマリンAの全合成を後期RCMによって遂行した; かかるアプローチは、さらなる難題を提示し、前記触媒法の確実性をさらに強調する。1つの可能な経路は、シクロオクテン含有18の(6→7に対して)より要求の多いRCMを伴う(Fuerstner, A. および Langemann, K. 「Macrocycles by ring-closing metathesis」、Synthesis、792-803 (199

7))。

【0672】

五環式ジエン基質内のより高度の環の歪みは、閉環速度を遅らせ、大環状アルケンのまたは、より可能性は低い、8員環の偶発的破断に対するバリアを低下させる。したがって、同じく図2に示すようなナカドマリンAへの18の変換を達成する過去の試みは、大環状アルケンのRCM後異性体化を最少にするために、(2b~2cに対して)より反応性の低いルテニウムカルベン2aを伴った。しかし、こうした気が進まない触媒の使用は、ホモカップリング副生成物が単量体ジエンに逆戻りまたは所望の大環状分子に直接転換され得ないので、高い触媒充填量および高温(20mol%、40℃)ならびに極めて希薄な条件(0.2mM)となる。加えて、63%Z選択性を達成するためにRu触媒RCMにおいて相当量(300mol%)の樟脳スルホン酸、強いブロンステッド酸、の存在が必要とされる(そうでないと、わずかに過剰のEアルケンが得られる)(Fuerstner, A. およびLangemann, K. 「Macrocycles by ring-closing metathesis」、Synthesis、792-803(1997))。

10

【0673】

全く対照的に、室温で8時間の5.0mol%12での18の処理は、63%収率および94%Z選択性でのナカドマリンAの形成に至った。もう1つの困難なRCMプロセスは、7から合成した五環状19(下記参照)の、ナカドマリンAへの転換(図2)を伴う。このアプローチにおける難題は、大環状Zアルケンの異性体化を促進することなく歪んだ六環式天然生成物の形成を達成することに関する。図2に示すように、19は、56%収率および91%Z選択性でナカドマリンAに転換された。19の触媒RCMは、18のものより遅かった；結果として、完全転換にはより高濃度(5.0対1.0mM)が必要とされ(1.0mMでは50%転換)、これは、大環状アルケンの立体化学的純度の小さな損失(91%対95%Z)を生じさせる結果となる可能性が高かった。比較として、同じ変換には、40mol%のルテニウム錯体2aを要した。20~40mol%のルテニウム錯体2aによって促進されるプロセスに対するW触媒プロセスのもう1つの顕著な態様は、純粋なナカドマリンAを確保することの容易さである。

20

【0674】

2aを使用したとき、その反応混合物は、クロマトグラフィーによって容易に除去することができない、有意な量のトリシクロヘキシルホスフィンオキシドを含有する。したがって、このアルカノイドのアミン部位を二重プロトン化してそれを水性相に溶けるようにするための1.0N HClでの処理を要した；ホスフィンオキシド含有有機層のその後の分離および水性相の塩基性化はナカドマリンAの再生成につながり、そのナカドマリンAをシリカゲルに通すことによってさらに精製した(詳細については補足情報を参照されたし)。タングステン錯体12を用いると、RCMから得られるナカドマリンAの純粋な試料(94~95%Z)を得るために常例的なクロマトグラフィーだけですむ(酸処理または水性抽出なし)。

30

【0675】

Z選択的な大環の形成を促進するモリブデンモノピロリドおよびタングステンモノピロリドの能力は、化学合成分野にとって大いに有意である触媒法の一般的有用性を向上させる。エポチロンA、エポチロンC、およびナカドマリンAの全合成への応用成功は、これらの注目に値する生物活性天然生成物を入手できる総合効率をほぼ倍にすることになり、上で説明したプロトコルの確実性を強調する。本発明者らの調査結果は、錯体分子の調製のための多段階経路を計画する際、全合成の後期に所望の成果を得るためにモリブデンアルキリデンまたはタングステンアルキリデンに頼ることが実際にできることを例証する。本発明者らは、有意な異性体化なしでRCMを促進する、かつエチレンとの反応による偶発的ホモカップリング副生成物の回収が可能である、タングステン触媒により呈示される適切な反応性の結果として、前記2つの天然生成物を生じさせる触媒閉環を、一般に用いられる反応濃度下で行うことができることを実証する。実際には、これは、本発明者らの

40

50

研究のより注目すべき成果の1つである、タングステンアルキリデン（立体選択的触媒オレフィンメタセシスにおいてめったに利用されない有機金属錯体の1クラス）によってもたらされる、みごとにバランスのとれた活性プロファイルである。

【0676】

触媒Z選択的RCMの影響は、この研究において調査した大環状構造に限定されない；錯体および生物活性分子についての非常に多くの他の全合成（Fuerstner, A.、Stelzer, F.、Rumbo, A. およびKrause, H. 「Total synthesis of the turrianes and evaluation of their DNA-cleaving properties」、*Chem. Eur. J.*、8、1856–1871（2002）；She, J.、Lampe, J. W.、Polianski, A. B. およびWatson, P. S. 「Examination of the olefin-olefin ring-closing metathesis to prepare latrunculin B」、*Tetrahedron Lett.*、50、298–301（2009）；Smith, B. J. およびSulikowski, G. A. 「Total synthesis of (±)-haliclonacyclamine C」、*Angew. Chem. Int. Edn*、49、1599–1602（2010））が、上に開示した戦略から有意な恩恵を受けることになる。炭素系置換基はもちろん様々なヘテロ原子置換基（すなわち、O、NもしくはS系置換基またはこれらの組み合わせ）も含有する10から18員環またはさらにいっそう大きい環式構造内に存する多彩なZアルケンの合成に、大環状分子を利用するその能力を応用することができる。本明細書において詳述する進歩は、医学、生物学および材料研究の際に研究の対象となる多数の大環状分子の合成に広範かつ即時的な影響を及ぼすと予想される。

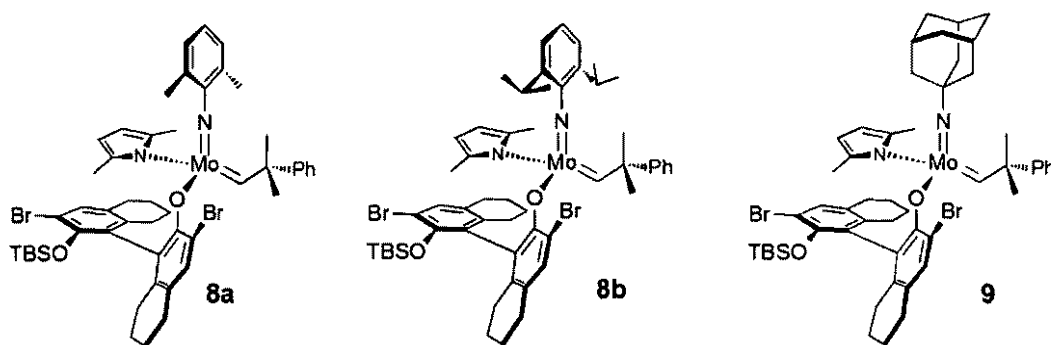
【0677】

Moモノアルコキシドーモノピロリド錯体の調製

チャート2. *in situ*生成されたMoモノアルコキシドーモノピロリド錯体。

【0678】

【化185】



一般手順：N₂ 充填グローブボックスの中で、磁気攪拌棒が入っている4 mLバイアルにMoビスピロリド錯体C（8.6 mg、15.2 μmol）、キラルアルコールD（8.5 mg、15.2 μmol）およびC₆D₆（760 μL）を投入した。そのバイアルにしっかりと蓋をし、その混合物を1時間攪拌させ、1時間の時点でピペットによってNMRチューブに移した（スクリュキャップ NMR）。そのNMRチューブに蓋をし、Teflonテープで封止した。（*in situ*生成錯体については、syn-アルキリデンのα-炭素の診断シグナルのみを報告することに留意していただきたい）。¹H NMR（400 MHz, C₆D₆）：δ 12.94（1H, s），12.74（1H, s），12.46（1H, s），12.38（1H, s）；d r = 3：1（エントリー1、表1）。

【0679】

（*in situ*で調製されて使用される）Mo錯体9の代表的調製手順：N₂ 充填グローブボックスの中で、磁気攪拌棒が入っている4 mLバイアルにC（6.0 mg、10

、 $5\text{ }\mu\text{mol}$ ）、キラルアルコールD（ 6.0 mg 、 $10.5\text{ }\mu\text{mol}$ ）および C_6H_6 （ $500\text{ }\mu\text{L}$ 、 0.02 M ）を投入し、それに起因して混合物がオレンジ色になった。そのバイアルに蓋をし、その混合物を1時間、 22°C で撹拌させ、その後、（真空下、 65°C で乾燥させた）シリンジによって触媒溶液を反応混合物に移した。

【0680】

Z選択的閉環メタセシス（RCM）による大環状アルケンの合成

Mo系触媒またはW系触媒での触媒閉環メタセシス（RCM）反応についての一般手順： N_2 充填グローブボックスの中で、磁気撹拌棒が入っているオープン乾燥 35 mL バイアルにジエン基質を投入した。上で述べたように調製した、 C_6H_6 （またはトルエン）中の錯体の保存溶液をトルエン中の基質の溶液（ 0.005 M ）にシリンジによって添加した。得られた混合物を2～3分間撹拌させて、触媒を完全に開始させ、rotavapポンプから生成された7トル真空に真空アダプタによって接続した。得られた溶液を必要な期間、真空下で撹拌させ；適切な濃度を維持するためにトルエンを数回添加した。その後、空気への曝露によって反応をクエンチし、真空下で濃縮した（転換率を $400\text{ MHz }^1\text{H NMR}$ 分析によって判定した）。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製を行った。

10

【0681】

Ru系触媒での触媒閉環メタセシス（RCM）反応の一般手順：還流冷却器を取り付けた、磁気撹拌棒が入っている火炎乾燥 50 mL 丸底フラスコに、ジクロロメタンまたはトルエン中のジエン基質の溶液を投入した。Ru系カルベンを計量し、対応する溶媒に溶解した。その後、触媒の溶液をシリンジによってその基質に添加した。得られた混合物を 40°C で必要な期間、撹拌させた。その後、過剰なエチルビニルエーテルの添加によって反応をクエンチし、2時間、撹拌させた。その後、その混合物を真空下で濃縮した（転換率を $400\text{ MHz }^1\text{H NMR}$ 分析によって判定した）。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製を行った。

20

【0682】

ジエン基質を含有するエステルの代表的調製手順：磁気撹拌棒が入っている 100 mL 丸底フラスコにカルボキシル酸およびアルコールを投入した。その混合物をジクロロメタンに溶解し、室温で撹拌させた；1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（1.1当量）および4-（N,N-ジメチルアミノ）ピリジン（0.1当量）を添加した。12時間撹拌した後、ブラインを添加して反応をクエンチした。層を分配し、水性層をジクロロメタンで2回洗浄した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0683】

ジエン基質を含有するアミドの代表的調製手順：磁気撹拌棒が入っている 100 mL 丸底フラスコにカルボキシル酸およびアミンを投入した。その混合物をジクロロメタンに溶解し、室温で撹拌させた；ヒューニッヒ塩基（2当量）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（1.1当量）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（1.1当量）を添加した。12時間撹拌した後、ブラインを添加して反応をクエンチした。層を分配し、水性層をジクロロメタンで2回洗浄した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その未精製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

40

【0684】

Z選択的大環状閉環メタセシス（RCM）：

デカ-9-エン酸ブター3-エン-1-イル（ユズラク톤の前駆体）。上述の手順に従って、デカ-9-エン酸およびブター3-エン-1-オールからジエンを調製した。得られた黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー（30：1ヘキサン：ジエチルエーテル）によって精製して、所望の生成物を無色油として得た。IR（ニート）： 3077 (m) 、 2927 (s) 、 2855 (s) 、 1737 (s) 、 1641 (m) 、 1458 (m)

50

)、1418 (m)、1353 (m)、1243 (s)、1170 (s)、1115 (m)、992 (s)、912 (s)、725 (m)、635 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86-5.74 (2H, m), 5.14-4.91 (4H, m), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.38 (2H, ddt, J = 13.6, 6.8, 1.4 Hz), 2.29 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.06-2.01 (2H, m), 1.63-1.59 (2H, m), 1.39-1.26 (8H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 139.3, 134.2, 117.3, 114.3, 63.4, 34.5, 33.9, 33.3, 29.2, 29.2, 29.1, 29.0, 25.1; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2$ についての計算値: 225.1855、測定値: 225.1855。

【0685】

N-(ブター-3-エン-1-イル)ウンデカ-10-エナミド(16の前駆体)。上述の手順に従って、ウンデカ-10-エン酸およびブター-3-エン-1-アミンからジエンを調製した。得られた黄色固体をシリカゲルクロマトグラフィー(5:1 ヘキサン:酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。IR(ニート): 3296 (br, s)、3078 (m)、2925 (s)、2854 (s)、1640 (s)、1548 (s)、1437 (s)、1359 (m)、1271 (m)、1151 (m)、991 (s)、909 (s)、722 (m)、634 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.85-5.71 (2H, m), 5.45 (1H, s, br), 5.12-4.91 (4H, m), 3.33 (2H, dt, J = 6.8, 6.4 Hz), 2.25 (2H, ddd, J = 13.6, 6.8, 0.8 Hz), 2.14 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.06-2.00 (2H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.38-1.24 (10H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 139.3, 135.5, 117.3, 114.3, 38.4, 37.0, 34.0, 33.9, 29.5, 29.4, 29.4, 29.2, 29.0, 25.9; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_1$ についての計算値: 238.2171、測定値: 238.2167。立体化学の証拠については図3を参照されたし。

【0686】

N-(ウンデカ-10-エン-1-イル)ヘキサ-5-エナミド(17の前駆体)。上述の手順に従って、ヘキサ-5-エン酸およびウンデカ-10-エン-1-アミンからジエンを調製した。得られた黄色固体をシリカゲルクロマトグラフィー(5:1 ヘキサン:酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。IR(ニート): 3291 (br, s)、3078 (m)、2924 (s)、2853 (s)、1640 (s)、1550 (s)、1438 (s)、1369 (m)、1257 (m)、991 (s)、908 (s)、722 (m)、634 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86-5.73 (2H, m), 5.39 (1H, s, br), 5.05-4.91 (4H, m), 3.23 (2H, dt, J = 13.2, 7.2, 6.6 Hz), 2.16 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.12-2.00 (4H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.50-1.46 (2H, m), 1.38-1.27 (12H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.8, 139.3, 138.1, 115.4, 114.3, 39.6, 36.2, 33.9, 33.3, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 27.1, 24.9; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_1$ についての計算値: 266.2484、測定値: 266.2491。

【0687】

オクター-7-エン酸デカ-9-エン-1-イル(アンブレットリドの前駆体)。上述の手順に従って、オクター-7-エン酸およびデカ-9-エン-1-オールからジエンを調製した。得られた黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー(50:1 ヘキサン:ジエチルエーテル)によって精製して、所望の生成物を無色油として得た。IR(ニート): 3077 (m)、2926 (s)、2855 (s)、1736 (s)、1641 (m)、1462 (m)、1417 (m)、1351 (m)、1255 (s)、1168 (s)、1113 (m)、1076 (m)、993 (s)、909 (s)、734 (m)、632 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86-5.75 (2H, m), 5.02-4.91 (4H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.29 (2H, t, J = 7.6 Hz),

2.08-2.01 (4H, m), 1.67-1.59 (4H, m), 1.42-1.27 (14H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 139.2, 138.9, 114.5, 114.3, 64.5, 34.4, 33.9, 33.7, 29.5, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 28.6, 26.0, 25.0; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$ についての計算値: 281.2481、測定値: 281.2475。

【0688】

(Z)-オキサシクロヘキサデカー6-エン-2-オン(14)。Mo触媒RCMについての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(50:1 ヘキサン:ジエチルエーテル)によって精製して、大環状アルケン14を無色油として得た(56%収率、Z:E=92:8)。IR(ニート): 3003(m)、2927(s)、2856(s)、1735(s)、1459(m)、1349(m)、1239(m)、1206(m)、1167(m)、1144(m)、1045(m)、715(m); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 5.40-5.31(2H, m), 4.15(2H, dd, J = 5.2, 5.2 Hz), 2.35(2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 2.13-2.01(4H, m), 1.75-1.61(4H, m), 1.44-1.27(12H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 131.2, 129.0, 64.5, 34.3, 28.0, 27.9, 27.4, 27.0, 26.9, 26.8, 26.6, 26.2, 25.6, 25.5; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2$ についての計算値: 239.2011、測定値: 239.2010。

【0689】

(Z)-オキサシクロトリデカー10-エン-2-オン(ユズラクトン)。W触媒RCMについての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(30:1 ヘキサン:ジエチルエーテル)によって精製して、大環状アルケンを無色油として得た(46%収率、Z:E=73:27)。IR(ニート): 2927(s)、2857(s)、1733(s)、1448(s)、1351(m)、1254(m)、1231(m)、1185(m)、1146(m)、1011(m)、968(m)、864(m)、783(m); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 5.60-5.31(2H, m), 4.24(1.5H, dd, J = 5.2, 5.2 Hz), 4.15(0.5H, dd, J = 5.4, 5.4 Hz), 2.45-2.28(4H, m), 2.10(1.4H, dd, J = 12.4, 5.4 Hz), 2.03(0.6H, dd, J = 11.6, 6.8 Hz), 1.71-1.62(2H, m), 1.53-1.16(8H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3): (Z異性体) δ 174.9, 132.4, 127.3, 64.3, 35.5, 29.9, 27.7, 27.4, 26.1, 26.0, 24.7, 23.7; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ についての計算値: 197.1542、測定値: 197.1536。

【0690】

(Z)-オキサシクロテトラデカー11-エン-2-オン(15)。W触媒RCMについての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(50:1 ヘキサン:ジエチルエーテル)によって精製して、大環状アルケン15を無色油として得た(54%収率、Z:E=82:18)。IR(ニート): 3006(m)、2929(s)、2859(s)、1733(s)、1457(m)、1383(m)、1284(s)、1173(m)、1142(m)、1084(m)、1053(m)、1003(m)、716(m); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 5.57-5.34(2H, m), 4.23(1.7H, dd, J = 5.2, 5.2 Hz), 4.13(0.3H, dd, J = 5.6, 5.6 Hz), 2.43-2.33(4H, m), 2.04-2.01(2H, m), 1.65-1.62(2H, m), 1.38-1.25(10H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3): (Z異性体) δ 174.1, 132.5, 127.2, 63.9, 33.5, 27.9, 27.7, 26.3, 26.2, 25.7, 25.6, 25.4, 23.7; HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2$ についての計算値: 211.1698、測定値: 211.1699。

【0691】

(Z)-アザシクロテトラデカー11-エン-2-オン(16)。Mo触媒RCMにつ

10

20

30

40

50

いての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（2：1 ヘキサン：酢酸エチル）によって精製して、大環状アルケン16を白色固体として得た（50%収率、Z：E=95：5）。IR（ニート）：3285（br, s）、3070（m）、3003（m）、2924（s）、2861（s）、1637（s）、1549（s）、1461（m）、1436（s）、1362（m）、1264（s）、1180（m）、1024（m）、723（s）、598（m）；¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ5.65-5.57（2H, m）、5.33-5.26（1H, m）、3.42-3.38（2H, m）、2.29-2.24（2H, m）、2.20-2.16（2H, m）、2.04-1.97（2H, m）、1.71-1.65（2H, m）、1.36-1.29（10H, m）；¹³C NMR（100MHz, CDCl₃）：δ1172.9, 133.6, 127.2, 38.4, 35.2, 28.2, 28.1, 26.4, 26.0, 26.0, 25.3, 24.8, 24.4；HRMS（ESI⁺）[M+H]⁺ C₁₃H₂₄N₁O₁についての計算値：210.1858、測定値：210.1860。

【0692】

（Z）-5-プロピル-1-オキサ-4-アザシクロペンタデカ-10-エン-15-オン（エピラクネン）。Mo触媒RCMについての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（17：2：1 ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン）によって精製して、大環状アルケンを無色油として得た（70%収率、Z：E=91：9）。IR（ニート）：2953（s）、2927（br, s）、2855（s）、1736（s）、1460（s）、1382（m）、1239（m）、1207（s）、1181（s）、1050（m）、1021（m）、697（m）；¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ5.39（1H, dd, J = 14.4, 8.0 Hz）、5.30-5.24（1H, m）、4.37-4.31（1H, m）、3.96（1H, ddd, J = 11.2, 4.8, 2.4 Hz）、2.98（1H, ddd, J = 14.4, 8.0, 2.8 Hz）、2.77（1H, ddd, J = 14.0, 6.0, 2.0 Hz）、2.46-2.31（3H, m）、2.22-2.00（4H, m）、1.86-1.79（1H, m）、1.74-1.66（1H, m）、1.49-1.09（11H, m）、0.90（3H, t, J = 6.8 Hz）；¹³C NMR（100MHz, CDCl₃）：δ173.8, 131.5, 129.6, 63.5, 56.4, 45.8, 38.4, 34.3, 32.3, 29.0, 27.6, 25.9, 25.7, 24.3, 19.3, 14.6；HRMS（ESI⁺）[M+H]⁺ C₁₆H₃₀N₁O₁についての計算値：268.2276、測定値：268.2264。

【0693】

（Z）-アザシクロヘキサデカ-6-エン-2-オン（17）。Mo触媒RCMについての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（2：1 ヘキサン：酢酸エチル）によって精製して、大環状アルケン17を白色固体として得た（69%収率、Z：E=93：7）。IR（ニート）：3295（br, s）、3082（m）、3003（m）、2926（s）、2854（s）、1639（s）、1554（s）、1483（s）、1356（m）、1270（m）、1154（m）、705（m）；¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ5.45（1H, br, s）、5.38-5.30（2H, m）、3.34（2H, dt, J = 6.0, 5.6 Hz）、2.22-2.19（2H, m）、2.12-2.01（4H, m）、1.76-1.69（2H, m）、1.52-1.46（2H, m）、1.42-1.26（12H, m）；¹³C NMR（100MHz, CDCl₃）：δ173.0, 130.8, 129.1, 39.1, 36.5, 29.1, 27.8, 27.5, 27.4, 26.7, 26.5, 26.3, 26.0, 25.8, 25.7；HRMS（ESI⁺）[M+H]⁺ C₁₅H₂₈N₁O₁についての計算値：238.2169、測定値：238.2171。17のZ：E比をNMRスペクトルによって決定する。

【0694】

（Z）-オキサシクロヘプタデカ-8-エン-2-オン（アンブレットリド）。Mo触媒RCMについての上述の手順に従って、得られた粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（50：1 ヘキサン：ジエチルエーテル）によって精製して、大環状アルケンを無色油として得た（77%収率、Z：E=91：9）。IR（ニート）：3002（m）、2926（s）、2855（s）、1736（s）、1460（s）、1385（m）

、1354 (m)、1256 (s)、1119 (m)、1070 (m)、968 (m)、842 (m)、720 (m)、696 (m)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 5.32 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.32 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.09-2.01 (4H, m), 1.67-1.59 (4H, m), 1.43-1.23 (14H, m)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)： δ 174.1, 130.3, 130.2, 63.8, 34.7, 29.5, 28.9, 28.8, 28.6, 28.6, 28.5, 27.8, 27.1, 26.9, 25.5, 25.4；HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2$ についての計算値：253.2168、測定値：253.2170。アンブレットリドのZ：E比をNMRスペクトルによって決定する。

【0695】

10

エポチロンCの合成

(3S, 6R, 7S, 8S) - (S, E) - 2-メチル-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)ヘキサ-1, 5-ジエン-3-イル3, 7-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4, 4, 6, 8-テトラメチル-5-オキソトリデカ-12-エノアート：-50℃でDCM中の(3S, 6R, 7S, 8S) - (S, E) - 2-メチル-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)ヘキサ-1, 5-ジエン-3-イル3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-7-ヒドロキシ-4, 4, 6, 8-テトラメチル-5-オキソトリデカ-12-エノアート(Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、7960-7973)の溶液を2, 6-ルチジン(1.82 mL、15.7 mmol)、続いてTBSTf(3.60 mL、15.7 mmol)で処理した。その反応混合物を同温度で0.5時間攪拌し、 NH_4Cl (飽和)によってクエンチし、DCM(3x)で抽出した。併せた有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。 SiO_2 でのクロマトグラフィー(ヘキサン：エチルエーテル=100：2から10：1)による精製、その後の第二クロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル=100：4→100：6→10：1)によって、0.281 g (73%)の表題化合物を無色の油として得た。

20

【0696】

物理的データおよびスペクトルデータは、表題化合物について以前に報告されたものと同一であった。IR (ニート)：3076 (w)、2954 (m)、2929 (m)、2886 (m)、2856 (m)、1736 (m)、1696 (m)、1641 (w)、1505 (w)、1471 (m)、1385 (s)、1292 (w)、1259 (m)、1177 (m)、1084 (m)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)：6.95 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 5.85-5.65 (1 H, m), 5.30 (1 H, t, J = 6.8 Hz), 5.13-4.91 (4 H, m), 4.34 (1 H, dd, J = 6.0, 3.6 Hz), 3.73 (1 H, dd, J = 6.8, 2.4 Hz), 3.15 (1 H, dq, J = 14.0, 6.8 Hz), 2.70 (3 H, s), 2.56-2.43 (3 H, m), 2.39 (1 H, dd, J = 16.8, 6.0 Hz), 2.07 (3 H, d, J = 4.0 Hz), 2.05-1.98 (2 H, m), 1.50-1.29 (3 H, m), 1.24 (3 H, s), 1.19-1.06 (2 H, m), 1.06-1.02 (6 H, m), 0.89 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 0.89 (9 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.15 (3 H), 0.05 (3H, s), 0.03 (6 H, s)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)：217.9, 171.4, 164.8, 152.7, 139.2, 137.0, 133.6, 121.3, 118.0, 116.6, 114.6, 78.9, 77.8, 74.3, 53.6, 45.5, 40.5, 39.1, 37.8, 34.6, 30.7, 27.3, 26.4, 26.3, 23.4, 20.6, 19.5, 18.7, 18.4, 17.9, 15.6, 14.8, -3.7, -3.9, -4.3, -4.8；HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{NO}_5\text{SSi}_2$ についての計算値：734.4670、測定値：734.4652。

30

40

【0697】

(4S, 7R, 8S, 9S, 16S, Z) - 4, 8-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5, 5, 7, 9-テトラメチル-16-(E)-1-(2-メチ

50

ルチアゾール-4-イル) プロパー-1-エン-2-イル) オキサシクロヘキサデカー-13-エン-2, 6-ジオン。N₂ 充填グローブボックスにおいて、100 mL 丸底フラスコの中でジエン (36.9 mg、50.2 μmol、ベンゼンと共沸 3x) をトルエン (50 mL) に溶解し、タングステン錯体の溶液 (0.126 mL、ベンゼン中 0.02 M、2.51 μmol) で処理した。2本の20ゲージ針と真空アダプタを取り付けたセプタムでそのフラスコに蓋をした。反応混合物を真空 (1トル) に曝露し、22℃で3.5時間攪拌した。追加のトルエンを反応中 (2時間後) に添加して、真空に起因する溶媒の損失を補った。その後、反応混合物をエチルエーテルの添加によりクエンチし、減圧下で濃縮した。SiO₂ (ヘキサン: ジエチルエーテル 20:1) での精製により 30.3 mg (85%、Z:E=96:4) の表題化合物を無色固体として得た。

10

【0698】

物理的データおよびスペクトルデータは、表題化合物について以前に報告されたもの (Quintard, D.; Bertrand, P.; Bachmann, C.; Gesson, J. P. 「Eur. J. Org. Chem.」, 2004、4762-4770;

Schinzner, D.; Bauer, A.; Bohm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M. 「Chem. Eur. J.」, 1999、5、2483-2491) と同一であった。IR (ニート): 2955 (m)、2924 (s)、2854 (m)、1743 (m)、1697 (w)、1462 (m)、1378 (w)、1254 (m)、1182 (w)、1158 (w)、1097 (w)、1066 (w)、1019 (w); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.96 (1 H, s), 6.57 (1 H, s) [診断E異性体シグナル: 6.53 (1 H, s)], 5.53 (1 H, dt, J = 11.2, 4.2 Hz), 5.42-5.23 (1 H, m), 5.02 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 4.03 (1 H, dd, J = 10.2, 1.2 Hz), 3.89 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 3.05-2.96 (1 H, m), 2.82 (1 H, dd, J = 16.2, 1.2 Hz), 2.79-2.70 (2 H, m), 2.70 (3 H, s), 2.67 (1 H, dd, J = 16.2, 10.2 Hz), 2.40-2.33 (1 H, m), 2.11 (3 H, d, J = 1.2 Hz), 2.10-2.06 (1 H, m), 1.90-1.82 (1 H, m), 1.62-1.46 (3 H, m), 1.30-1.00 (1 H, m), 1.19 (3 H, s), 1.14 (3 H, s), 1.09 (3 H, d, J = 6.6 Hz), 0.95 (3 H, d, J = 6.6 Hz), 0.94 (9 H, s), 0.84 (9 H, s), 0.12 (3 H, s), 0.10 (3 H, s), 0.07 (3 H, s), -0.10 (3 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 215.2, 174.5, 164.8, 152.7, 138.8, 135.3, 123.0, 119.7, 116.3, 79.8, 79.5, 76.6, 53.6, 48.2, 39.1, 38.1, 32.0, 31.6, 29.4, 28.6, 26.6, 26.4, 25.2, 24.4, 19.4, 19.3, 18.9, 18.8, 17.9, 15.5, -3.0, -3.1, -3.5, -5.5. HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₃₈H₆₇NO₅SSi₂ についての計算値: 706.4357、測定値: 706.4348。

20

30

【0699】

エポチロンC。プラスチックバイアルの中のTHF (3.6 mL) 中の (4S, 7R, 8S, 9S, 16S, Z)-4, 8-ビス((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-5, 5, 7, 9-テトラメチル-16-((E)-1-(2-メチルチアゾール-4-イル) プロパー-1-エン-2-イル) オキサシクロヘキサデカー-13-エン-2, 6-ジオン (26.2 mg、37.1 μmol) の溶液をHF・ピリジン錯体 (70% HF、1.09 mL) で処理した。その反応混合物を22℃で36時間攪拌し、DCMで希釈し、NaHCO₃ (飽和) によってクエンチした。水性層をDCMで抽出した (2x)。併せた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。SiO₂ (ヘキサン: ジエチルエーテル 2:1 から 1:1) での精製により 15.2 mg (81%、Z:E=95:5) のエポチロンCを2.6 mgのモノ脱シリル化生成物とともに無色固体として得た。

40

【0700】

物理的データおよびスペクトルデータは、エポチロンCについて以前に報告されたもの (Nicolau, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic

50

, S. ; Yang, Z. ; Trujillo, J. I. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、7960-7973 ; Quintard, D. ; Bertrand, P. ; Bachmann, C. ; Gesson, J. P. 「Eur. J. Org. Chem.」、2004、4762-4770 ; Schinzer, D. ; Bauer, A. ; Bohm, O. M. ; Limberg, A. ; Cordes, M. 「Chem. Eur. J.」、1999、5、2483-2491) と同一であった。IR (ニート) : 3503 (br)、2928 (s)、1732 (s)、1686 (s)、1506 (m)、1465 (m)、1405 (m)、1376 (m)、1331 (m)、1293 (m)、1249 (m)、1184 (m)、1150 (m)、1090 (m)、1047 (m)、1006 (m) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 6.96 (1 H, s), 6.59 (1 H, s) [診断E異性体シグナル : 6.56 (1 H, s)], 5.49-5.34 (2 H, m), 5.29 (1 H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 4.22 (1 H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.74 (1 H, dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz), 3.22 (1 H, br s), 3.14 (1 H, dq, $J = 13.6, 2.4$ Hz), 3.02 (1 H, br s), 2.74-2.64 (1 H, m), 2.70 (3 H, s), 2.50 (1 H, dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz), 2.36 (1 H, dd, $J = 15.2, 2.8$ Hz), 2.30-2.15 (2 H, m), 2.09 (3 H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.06-1.98 (1 H, m), 1.80-1.161 (2 H, m), 1.41-1.30 (1 H, m), 1.33 (s, 3 H), 1.28-1.16 (2 H, m), 1.18 (3 H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.08 (3 H, s), 1.00 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 220.8, 170.6, 165.2, 152.2, 138.9, 133.6, 125.2, 119.6, 116.0, 78.6, 74.3, 72.5, 53.6, 41.9, 39.5, 38.8, 32.6, 32.0, 27.8, 27.7, 23.0, 19.3, 18.7, 16.1, 15.7, 13.7。C₂₆H₄₀NO₅Sについての計算値 : 478.2627、測定値 : 478.2625。

【0701】

ナカドマリンAの合成。

【0702】

チャート3に図示する経路を用いて、ナカドマリンAの全合成に要するRCM基質を調製した。

【0703】

ニトロエステルNak-A。トルエン (82 mL) 中のメチルエステルNak-A (Kyle, A. F. ; Dixon, D. J. が発表のためにChem. Sciに提出したもの) (8.28 g、38.83 mmol) およびニトロアルケンNak-B (4.95 g、25.62 mmol) (Jakubec, P. ; Cockfield, D. M. ; Dixon, D. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、16632-16633) の溶液に、有機触媒⁴ (4.26 g、7.77 mmol) を一度に添加した。その反応系を3日間30℃で撹拌した後、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (7 : 3から3 : 7 PE : ジエチルエーテル) により精製した。Nak-Cを黄色結晶質固体として得、-20℃に冷却したEt₂Oからの再結晶によりさらに精製した。同様の手法での母液のさらなる精製も要して、所望の化合物を無色結晶質固体 (7.50 g、72%収率、単一ジアステレオマー) として得た。mp 90~92℃ ; IR (ニート) : 2984 (w)、2935 (w)、1738 (s)、1690 (s)、1554 (s)、1413 (m)、1380 (m)、1278 (m)、1224 (m)、1038 (w)、923 (w)、819 (w) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.30 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 5.78 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz), 5.06-4.86 (4H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz), 3.94-3.88 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.43-3.30 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.40-2.31 (2H, m), 2.21-2.17 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.43 (3H, s) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.7, 167.3, 157.1, 140.3, 137.0, 119.6, 115.6, 105.0, 91.9, 76.8, 69.9, 63.5, 58.7, 53.4, 38.8, 33.4, 31.9, 27.5, 26.3, 23.3 ; HRMS (ESI⁺)

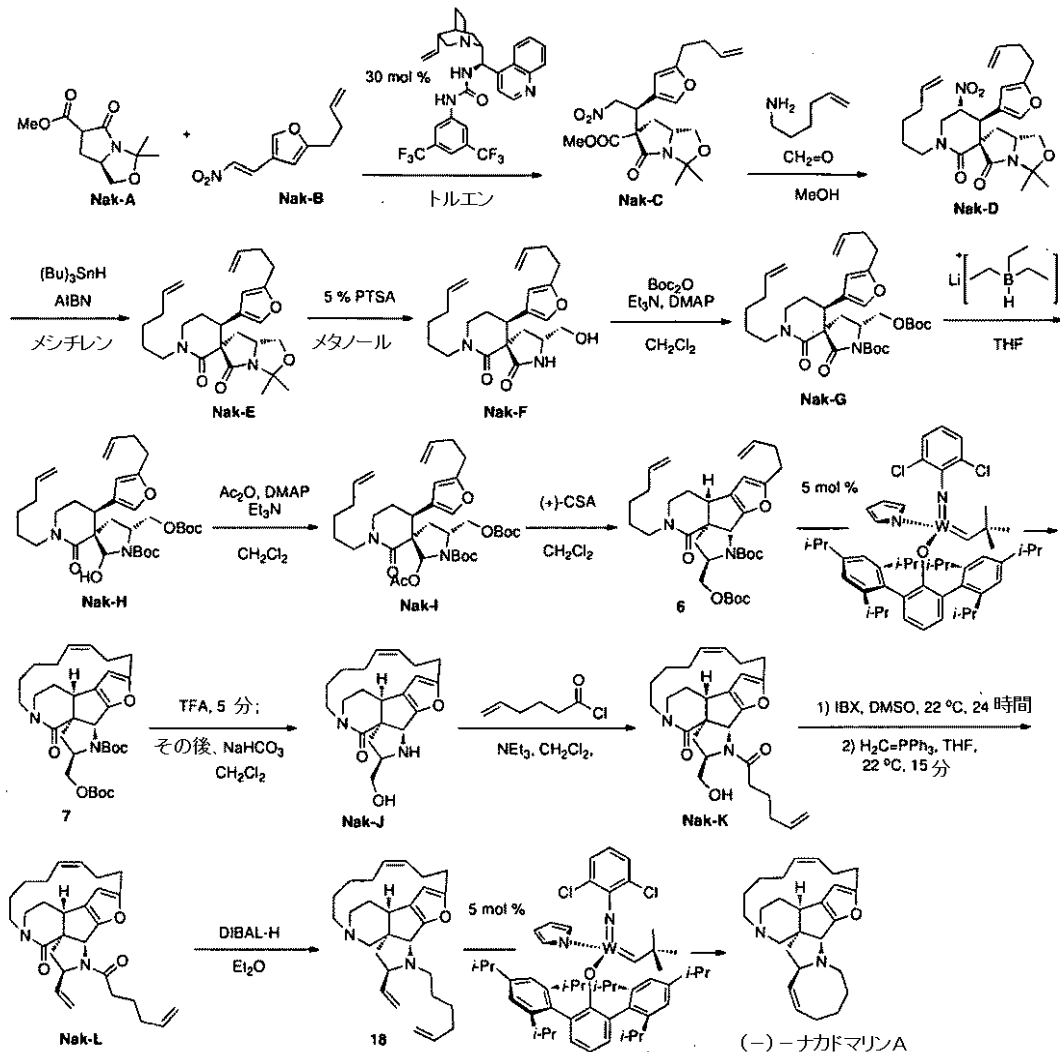
$[M+Na]^+ \quad C_{20}H_{26}N_2NaO_7$ についての計算値：429.1632、測定値：429.1637； $[\alpha]_D^{25} +0.9$ ($c=0.67$ 、 $CHCl_3$)。

【0704】

チャート3. (－) ナカドマリン (Nakadamarin) Aの合成。

【0705】

【化186】



ニトラクタム Nak-D。DMSO (82 mL) 中の 6-ブromo-1-ヘキセン (1.40 g、6.90 mmol) および NaN₃ (6.82 g、104.9 mmol) の混合物を 2 時間攪拌した。その反応混合物を水 (160 mL) に注入し、ジエチルエーテル (50 mL x 3) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、水を添加した。トリフェニルホスフィン (36.67 g、139.8 mmol) を 10 分にわたって添加した。その反応混合物を 16 時間攪拌し、その後、1 M HCl で 3 回抽出した。水性相をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を廃棄した。氷浴で冷却しながら水性層を固体水酸化ナトリウムで塩基性化した。ジエチルエーテル (50 mL x 3) で抽出し、併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。窒素流で濃縮させることにより、アミンを無色油として調製した。MeOH (100 mL) 中のニトロエステル Nak-C (5.30 g、13.04 mmol)、ヘキサ-5-エン-1-アミン (1.94 g、19.56 mmol) およびホルムアルデヒド (水中の 37% 溶液) (1.59 g、1.46 mL、19.56 mmol) の溶液を 5 時間還流させた。溶液を室温に冷却し、真空下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (1:1 から 2:8 PE:ジエチルエーテル) によって精製して、ニトロアミド Nak-D を褐色油として得た (4.15 g、66% 収率)

40

50

。IR (ニート) : 2982 (w)、2933 (w)、2858 (w)、1693 (s)、1650 (s)、1556 (s)、1411 (m)、1350 (m)、1259 (m)、1134 (w)、916 (w)、821 (w) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.28 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 5.89 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.5, 6.5$ Hz), 5.84-5.72 (2H, m), 5.06-4.93 (4H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz), 3.90 (1H, dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz), 3.79 (1H, dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz), 3.57-3.47 (3H, m), 3.46-3.34 (2H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 13.3, 7.2$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.38-2.30 (2H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 1.90 (1H, dd, $J = 13.1, 7.3$ Hz), 1.70-1.56 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.47-1.37 (2H, m), 1.35 (3H, s) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.4, 167.2, 157.2, 139.9, 138.3, 137.0, 118.8, 115.7, 114.9, 104.9, 91.6, 81.5, 69.7, 62.8, 58.7, 49.4, 48.3, 42.9, 33.3, 31.9, 31.6, 27.6, 26.3, 26.2, 25.8, 23.3 ; HRMS (ESI^+) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_6$ についての計算値 : 508.2418、測定値 : 508.2412 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 97.3$ ($c = 0.640$, CHCl_3)。

【0706】

スピロラクタム Nak-E。ニトロアミド Nak-D (5.60 g、11.53 mmol) をメシチレン (160 mL) に溶解した。これに AIBN (0.38 g、2.31 mmol) および水素化トリブチルすず (16.78 g、15.28 mL、57.65 mmol) を添加し、その混合物を真空/窒素パージの反復サイクルによって脱気した。その後、予熱した油浴の中で2.5時間、反応混合物を急速加熱して還流させた後、室温に冷却した。その反応混合物をシリカに直接充填し、メシチレンおよび過剰なすず化合物を石油エーテルで溶出させた後、溶媒系を勾配させて (9 : 1 から 1 : 8 PE : ジエチルエーテル)、スピロラクタム Nak-E を淡黄色油として得た (2.95 g、58% 収率)。

IR (ニート) : 2982 (w)、2932 (w)、2863 (w)、1691 (s)、1638 (s)、1548 (w)、1491 (w)、1442 (w)、1406 (m)、1261 (w)、914 (w) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.24 (1H, br. s), 6.05 (1H, br. s), 5.87-5.74 (2H, m), 5.08-4.91 (4H, m), 3.88 (1H, dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz), 3.54-3.31 (6H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 12.8, 7.5$ Hz), 2.95-2.87 (2H, m), 2.70-2.63 (2H, m), 2.40-2.32 (2H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.84 (1H, dd, $J = 12.6, 7.1$ Hz), 1.78-1.71 (1H, m), 1.67-1.53 (5H, m), 1.48-1.36 (2H, m), 1.29 (3H, s) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.5, 168.6, 156.2, 138.6, 137.8, 137.2, 124.7, 115.4, 114.6, 105.6, 91.2, 69.9, 63.3, 58.6, 48.3, 47.4, 40.0, 33.4, 33.0, 32.0, 27.6, 26.3, 26.3, 26.0, 25.3, 23.4 ; HRMS (ESI^+) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_4$ についての計算値 : 463.2567、測定値 : 463.2578 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 94.1$ ($c = 2.30$, CHCl_3)。

【0707】

アルコール Nak-F。p-トルエンスルホン酸 (PTSA) (0.063 g、0.33 mmol) をメタノール (150 mL) 中のスピロラクタム Nak-E (2.91 g、6.61 mmol) の溶液に添加し、その溶液を4時間、還流させながら加熱した。この時間の後、PTSA (0.010 g、0.05 mmol) のさらなる添加を要した。さらに1時間、還流させながら加熱した後、その溶液を室温に冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチルから 98 : 2 酢酸エチル : メタノール) によって精製して Nak-F を無色油として得た (2.11 g、80% 収率)。

IR (ニート) : 3406 (m)、3270 (m)、2929 (m)、2858 (m)、1695 (s)、1618 (s)、1494 (w)、1435 (m)、1348 (w)、1272 (m)、1125 (w)、1062 (w)、912 (m)、734 (w) ; ^1H NMR (400 MHz, C

10

20

30

40

50

DCI₃) : δ 7.22 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.28 (1H, br. s), 6.06 (1H, d, J = 0.8 Hz), 5.87-5.73 (2H, m), 5.08-4.91 (4H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.52-3.37 (3H, m), 3.37-3.22 (2H, m), 3.15-3.02 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 13.4, 2.8 Hz), 2.71-2.60 (3H, m), 2.41-2.32 (2H, m), 2.16-2.03 (3H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.67-1.54 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 175.6, 170.5, 156.2, 138.5, 138.1, 137.4, 124.4, 115.3, 114.7, 105.7, 65.7, 55.6, 52.9, 48.5, 47.6, 40.4, 34.0, 33.4, 32.0, 27.6, 26.3, 26.0, 25.3; HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺ C₂₃H₃₂N₂NaO₄ についての計算値: 423.2254、測定値: 423.2258; [α]_D²¹ +112.0 (c=0.700, CHCl₃)。 10

【0708】

ビス-Bocラクタム Nak-G。CH₂Cl₂ (75 mL) 中の Nak-F (1.75 g、4.73 mmol) の溶液に DMAP (0.053 g、0.43 mmol) および トリエチルアミン (2.21 g、3.04 mL、21.86 mmol) を添加した後、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.77 g、21.86 mmol) を少量ずつ添加した。その溶液を15時間、室温で攪拌した。形成された暗黄色溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (4:1 から 3:7 PE:酢酸エチル) によって精製して、ビス-Bocラクタム Nak-G を無色油として得た (2.55 g、97% 収率)。IR (ニート): 2979 (w)、2934 (w)、1781 (m)、1744 (s)、1640 (s)、1491 (w)、1455 (w)、1369 (m)、1278 (s)、1254 (s)、1158 (s)、914 (w)、856 (w); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.17 (1H, br. s), 5.93 (1H, br. s), 5.85-5.73 (2H, m), 5.06-4.92 (4H, m), 4.44 (1H, dd, J = 10.0, 4.4 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 9.9, 8.6 Hz), 3.82 (1H, "tt", J = 8.9, 4.5 Hz), 3.52-3.40 (3H, m), 3.29 (1H, ddd, J = 13.1, 8.7, 6.4 Hz), 3.06-2.92 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 13.4, 2.8 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.8, 4.7 Hz), 2.65-2.58 (2H, m), 2.37-2.29 (2H, m), 2.13-2.03 (3H, m), 1.79-1.71 (1H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.45-1.36 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 172.8, 167.7, 156.7, 153.1, 149.4, 138.5, 138.3, 137.2, 123.9, 115.4, 114.7, 105.1, 83.3, 82.1, 68.2, 57.0, 53.4, 48.3, 47.4, 41.6, 33.5, 32.0, 31.3, 27.9, 27.8, 27.6, 26.4, 26.1, 25.2; HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺ C₃₃H₄₈N₂NaO₈ についての計算値: 623.3303、測定値: 623.3312; [α]_D²¹ +120.0 (c=0.700, CHCl₃)。 20 30

【0709】

アミノール Nak-H。THF (105 mL) 中の Nak-G (2.50 g、4.16 mmol) の溶液に -78 °C で水素化トリエチルホウ素リチウム (11.20 mL、11.20 mmol、THF 中 1 M 溶液) を滴下し、その溶液をこの温度で3時間攪拌した後、NH₄Cl 飽和水溶液 (100 mL) でクエンチした。反応系を1時間にわたって放置して室温に温め、その後、ジエチルエーテル (150 mL) で希釈した。水性層を抽出し、有機部分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。その粗製油をカラムクロマトグラフィー (4:1 から 7:3 PE:酢酸エチル) によって精製して Nak-H を無色の油として得た (2.04 g、81% 収率): 表題化合物の ¹H-NMR スペクトルは、CDCl₃ 中、298 K で実行すると回転異性体起因して相当な広幅化を被る。トルエン-d₈ 中、363 K でデータを収集することによりこのスペクトルを改善する試みは、化合物の分解を生じさせる結果となった。そのためにこの化合物を十分に特徴づけせずに次の段階で使用した。 40

【0710】

ジエン6。CH₂Cl₂ (10 mL) 中の Nak-H (300 mg、0.498 mmol) 50

1) の溶液にトリエチルアミン (0.28 g、0.39 mL、2.79 mmol)、無水酢酸 (0.29 g、0.26 mL、2.79 mmol) および DMA P (3 mg) を添加した。その反応系を室温で6時間攪拌し、その後、二回目分の DMA P (20 mg) を添加した。反応系をさらに15時間攪拌し、その後、シリカパッドに通して濾過し、そのパッドをジエチルエーテルで洗浄した。濾液を濃縮し、粗製残留物を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、(+)-樟脳スルホン酸 (21 mg、0.09 mmol) を添加し、その反応系を室温で1時間攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (9:1 から 6:4 PE: 酢酸エチル) によって精製してジエン6を無色油として得た (268 mg、92% 収率)。反応混合物の ^1H -NMR スペクトルは、 CDCl_3 中、298 K で実行すると回転異性体に起因して広幅化を被る。その主回転異性体は、割り当てられている。IR (ニート): 2978 (m)、2931 (m)、1743 (s)、1699 (s)、1640 (s)、1483 (w)、1454 (w)、1380 (s)、1369 (s)、1279 (s)、1255 (s)、1162 (s)、1099 (w)、913 (w)、863 (w); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.91-5.68 (3H, m), 5.08-4.90 (5H, m), 4.72 (1H, dd, J = 9.6, 3.5 Hz), 4.35 (1H, "t", J = 9.5 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 3.37 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.27-3.12 (2H, m), 3.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 4.5 Hz), 2.38 (2H, "q", J = 7.1 Hz), 2.16-1.99 (4H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.56-1.43 (20H, m), 1.40-1.30 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 161.1, 155.0, 153.9, 153.2, 138.4, 137.3, 128.2, 115.4, 114.8, 102.2, 81.7, 80.0, 67.0, 65.9, 63.9, 56.8, 48.0, 45.1, 43.5, 40.5, 33.4, 32.0, 29.2, 28.5, 28.3, 27.8, 26.7, 26.0; HRMS (ESI^+) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_7$ についての計算値: 607.3354、測定値: 607.3349; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28.9$ (c = 3.40, CHCl_3)。 10

【0711】

Boc五環7。N₂ 充填グローブボックスにおいて、100 mL 丸底フラスコの中でジエン (107 mg、0.186 mmol) をトルエン (37 mL) に溶解し、W錯体 12 (9.1 mg、9.3 μmol 、0.05 当量) で処理した。その後、3分間攪拌させ、そのフラスコに真空アダプタによって7トル真空システムを取り付けた。22℃で2時間攪拌した後、反応混合物をグローブボックスの外に出し、空気に曝露した。その粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (2:1 から 1:2 ヘキサン:ジエチルエーテル) によって精製して大環状アルケン7を白色固体として得た (94.1 mg、0.168 mmol、90% 収率、Z:E = 97:3)。IR (ニート): 2978 (s)、2938 (s)、2868 (m)、1742 (s)、1694 (s)、1634 (s)、1488 (m)、1453 (m)、1393 (s)、1367 (s)、1351 (s)、1277 (s)、1254 (s)、1155 (s)、1106 (s)、953 (m)、859 (m)、792 (m)、761 (m)、732 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.82 (1H, s), 5.44 (1H, dd, J = 12.2, 5.6 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 12.0, 5.6 Hz), 4.81-4.72 (2H, m), 4.46 (1H, dt, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.28-4.25 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J = 6.6, 5.4 Hz), 3.27 (1H, s), 3.14 (1H, dt, J = 7.6, 2.4 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 8.0, 2.8 Hz), 2.75 (1H, t, J = 8.4 Hz), 2.59-2.41 (4H, m), 2.19 (2H, dd, J = 8.8, 4.0 Hz), 2.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 1.93-1.88 (2H, m), 1.62-1.59 (1H, m), 1.53-1.40 (19H, m), 1.28-1.23 (1H, m), 0.99-0.96 (1H, m), 0.03--0.05 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 159.9, 157.0, 154.2, 153.4, 130.5, 128.7, 128.5, 103.0, 82.1, 80.2, 69.0, 67.7, 67.6, 58.3, 46.8, 43.5, 39.5, 36.0, 28.8, 28.3, 27.9, 27.6, 26.6, 26.3, 25.6, 22.3; HRMS (ESI^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7$ についての計算値: 557.3227、測定値: 557.3218; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 40

10

20

30

40

50

$^0-63.17$ ($c=0.640$, CHCl_3)。

【0712】

アミノールNak-J。磁石棒が入っている35mLバイアルの中で大環状アルケン(130mg、0.233mmol)をニートトリフルオロ酢酸(1.0mL、過剰)で処理し、5分間、22℃で攪拌させた。その後、その酸を真空によって除去した。得られた黄色油を NaHCO_3 飽和水溶液(6mL)およびジクロロメタン(6mL)で処理した。層を分配し、水性層をクロロホルム/イソプロパノールの4:1混合物(6mL x 3)で抽出した。併せた有機層を乾燥させ、濃縮した。その粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(9:1 ジクロロメタン:メタノール)によって精製してアミノールNak-Jを白色固体として得た(80mg、0.225mmol、95%収率、Z:E=95:5)。IR(ニート):3368(br, s)、3004(m)、2925(s)、2856(s)、1676(s)、1604(s)、1494(m)、1443(s)、1361(m)、1201(s)、1181(s)、1131(s)、1035(m)、840(m)、800(m)、722(m); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.82(1H, s), 5.46(1H, dd, $J=14.8, 8.8$ Hz), 5.26(1H, dd, $J=16.0, 8.8$ Hz), 4.80-4.37(4H, m), 3.82-3.69(3H, m), 3.29(1H, s), 3.08(1H, dt, $J=12.4, 3.6$ Hz), 2.91(1H, dd, $J=12.0, 4.0$ Hz), 2.82-2.78(1H, m), 2.62-2.46(3H, m), 2.32(1H, dd, $J=12.4, 9.6$ Hz), 2.16-2.09(2H, m), 2.00-1.88(3H, m), 1.64-1.46(2H, m), 1.30-1.25(1H, m), 1.05-0.99(1H, m), 0.06--0.05(1H, m); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ 173.6, 161.7, 155.8, 130.4, 129.6, 128.7, 103.4, 71.7, 69.0, 63.7, 63.0, 46.8, 43.4, 41.1, 37.1, 28.8, 27.6, 26.4, 26.0, 25.3, 23.2; HRMS(ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ についての計算値:357.2178、測定値:357.2171; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-78.41$ ($c=0.700$, CHCl_3)。

【0713】

アルコールNak-K。磁石棒が入っている4mLバイアルの中で、触媒量のDMF(1滴)を5-ヘキサノ酸(40mg、0.351mmol)に添加し、0℃に冷却し;塩化オキサリル(53mg、0.421mmol)を注意深く添加し、その後、15分間、22℃で攪拌した。1mLジエチルエーテルを添加し、その混合物を綿栓に通して濾過し、窒素流で濃縮させて、粗製5-ヘキセニルクロリドを得た。別の50mL丸底フラスコの中で、アミノール(120mg、0.337mmol)およびトリエチルアミン(170mg、1.685mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、-20℃に冷却した。ジクロロメタン中の5-ヘキセニルクロリドの予冷溶液をシリンジによって添加した。その反応混合物を30分間放置してゆっくりと22℃に温め、3時間攪拌させた。その粗製混合物を真空により濃縮して黄色油を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン:酢酸エチルから9:1酢酸エチル:メタノール)によって精製して、第一級アルコールNak-Kを白色固体として得た(84mg、0.283mmol、84%収率、Z:E=95:5)。IR(ニート):3350(br, m)、2923(s)、2854(s)、1628(s)、1549(m)、1490(m)、1440(s)、1353(m)、1326(m)、1218(m)、1203(m)、1099(m)、1080(m)、911(m)、805(m)、750(m); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 6.04(1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.87(1H, s), 5.84-5.76(1H, m), 5.46(1H, dd, $J=18.4, 8.8$ Hz), 5.26(1H, dd, $J=18.0, 8.0$ Hz), 5.07-4.95(2H, m), 4.91(1H, s), 4.45(1H, dt, $J=12.8, 4.0$ Hz), 4.26-4.19(1H, m), 3.75-3.62(2H, m), 3.32(1H, t, $J=2.8$ Hz), 3.11(1H, dt, $J=12.0, 4.0$ Hz), 2.93(1H, dd, $J=12.4, 4.8$ Hz), 2.78-2.67(1H, m), 2.60-2.39(5H, m), 2.30-2.11(5H, m), 2.02-1.89(3H, m), 1.81-1.43(4H, m), 1.33-1.22(1H, m), 1.05-0.95(1H, m), -0.01--0.12(1H, m); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3)

: δ 174.8, 171.2, 161.1, 155.4, 138.2, 130.5, 130.5, 128.5, 115.2, 103.6, 68.9, 68.2, 66.6, 66.4, 46.8, 43.2, 39.2, 35.1, 34.5, 33.4, 28.7, 27.5, 26.5, 26.3, 25.4, 24.3, 22.3; HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₇H₃₇N₂O₄ についての計算値: 453.2753、測定値: 453.2739; $[\alpha]_D^{20}$ -48.67 (c=0.260, CHCl₃)。

【0714】

トリエンNa k-L。磁石棒が入っている50 mL丸底フラスコの中で2-ヨードキシ安息香酸(413 mg、1.473 mmol)を20 mLのDMSO中のアルコール(148 mg、0.327 mmol)の溶液に添加した。その反応混合物を24時間、22℃で攪拌させた。その後、混合物をNaHCO₃飽和水溶液(60 mL)に注入し、ジエチルエーテル(4 x 60 mL)で抽出した。併せた有機層を水(30 mL)で洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗製アルデヒドを黄色油として得、それを精製せずに次の段階に直接使用した。別の50 mL丸底フラスコの中で、Kot-Bu(172 mg、1.537 mmol)をトルエン(10 mL)中のMePPh₃Br(700 mg、1.962 mmol)に添加した。得られた混合物を、均質な明黄色溶液が形成されるまで、超音波処理浴内に置いた。その反応混合物を22℃で1時間半、攪拌した。その粗製アルデヒドをTHF(10 mL)に溶解し、その溶液を、新たに調製したイリド溶液に迅速に添加した。15分後、その反応混合物を濃縮し; 30 mLの水および30 mLの酢酸エチルを添加した。層を分配し、水性層を3回、酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。併せた有機層を乾燥させ、真空によって濃縮して無色油を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(3:2から2:3 ヘキサン:酢酸エチル)によって精製してトリエンNa k-Lを白色フォームとして得た(122 mg、0.272 mmol、83%収率、Z:E=95:5)。IR(ニート): 2934(s)、2863(s)、1633(s)、1488(m)、1440(s)、1406(s)、1355(s)、1287(s)、1206(s)、1168(m)、992(m)、953(m)、912(m)、732(m); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.96-5.68(3H, m), 5.48(1H, dd, J = 18.0, 9.2 Hz), 5.28(1H, dd, J = 16.4, 8.8 Hz), 5.20-4.89(5H, m), 4.67-4.44(2H, m), 3.34(1H, s), 3.21-3.12(1H, m), 3.00-2.69(2H, m), 2.59-2.32(5H, m), 2.20-1.92(7H, m), 1.79-1.43(5H, m), 1.34-1.18(1H, m), 1.06-0.98(1H, m), 0.04--0.08(1H, m); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): 回転異性体: δ 173.1, 172.5, 171.5, 171.3, 160.6, 160.1, 157.6, 156.0, 140.3, 139.6, 138.6, 138.6, 130.5, 130.3, 129.9, 129.1, 128.6, 128.2, 115.5, 114.9, 114.9, 113.9, 103.5, 103.0, 70.4, 68.3, 67.6, 67.0, 63.5, 63.3, 46.9, 43.4, 39.9, 39.6, 39.1, 38.3, 34.5, 34.4, 33.4, 33.3, 28.8, 28.7, 27.5, 27.2, 26.6, 26.4, 26.2, 25.5, 25.3, 24.3, 24.2, 22.4, 22.2; HRMS(ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₈H₃₇N₂O₃ についての計算値: 449.2804、測定値: 449.2790; $[\alpha]_D^{20}$ -76.61 (c=0.110, CHCl₃)。

【0715】

ジアミン18。磁石棒が入っている25 mL丸底フラスコの中で、DIBAL(159 μ L、0.893 mmol)を0℃で5 mLジエチルエーテル中のアミド(20 mg、44.6 μ mol)の溶液に添加し、4時間攪拌させた。その後、二回目分のDIBAL(159 μ L、0.893 mmol)を添加し、その反応混合物を放置して22℃に温め、2時間攪拌し、ロッシェル塩飽和水溶液(5 mL)を-78℃で添加し、その混合物を22℃に温め、6時間攪拌させた。層を分配し、水性層を3回、ジエチルエーテル(10 mL)で洗浄した。併せた有機層を乾燥させ、真空によって濃縮して、無色油を得、それを中性アルミナクロマトグラフィー(10:1から2:1 ヘキサン:ジエチルエーテル)によって精製してジアミン18を無色油として得た(14 mg、33.3 μ mol、75%収率、Z:E=95:5)。IR(ニート): 3075(m)、3003(m)、2921(s)、2856(s)、2974(s)、1641(s)、1556(m)、14

10

20

30

40

50

4 5 (s)、1 3 8 5 (m)、1 3 5 9 (m)、1 3 4 2 (m)、1 1 7 2 (s)、1 1 2 9 (s)、1 1 0 0 (m)、1 0 8 4 (m)、9 9 2 (s)、9 1 0 (s)、8 5 7 (m)、7 9 3 (m)、7 2 6 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.94-5.83 (1H, m), 5.78 (1H, s), 5.69-5.60 (1H, m), 5.48 (1H, dd, J = 18.0, 8.0 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 18.4, 7.6 Hz), 5.14-4.94 (4H, m), 4.16 (1H, s), 3.14-3.08 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.78-2.70 (2H, m), 2.65-2.43 (4H, m), 2.41 (1H, dt, J = 11.6, 3.2 Hz), 2.32-2.09 (6H, m), 2.00-1.84 (3H, m), 1.77 (1H, ddd, J = 14.0, 7.2, 2.4 Hz), 1.70-1.53 (3H, m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 1.08-0.96 (2H, m), 0.94-0.78 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.6, 156.2, 140.9, 139.5, 133.6, 131.7, 128.1, 116.8, 114.2, 103.3, 71.0, 66.8, 62.6, 59.6, 58.4, 49.9, 45.1, 42.7, 41.4, 33.8, 28.9, 28.3, 27.9, 27.7, 27.2, 26.5, 26.3, 22.3; HRMS (ESI^+) $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 421.3219、測定値: 421.3207; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -30.14 (c = 0.067, MeOH).

【0716】

ナカドマリンA。N₂ 充填グローブボックスにおいて、8 mL バイアルの中でジアミン 18 (8.0 mg、19.0 μmol) をトルエン (3.8 mL) に溶解し、W錯体 12 の保存溶液 (93 μL 、0.95 μmol 、1 mg/mL、0.05 当量) で処理した。その後、3 分間攪拌させ、そのバイアルに (針通し穴を有する) セブタムで蓋をし、真空アダプタによって 1 トル真空システムに取り付けた。22 °C で 8 時間攪拌した後、その反応混合物をグローブボックスから外に出し、空気に曝露した。その粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (19:1 ジエチルエーテル: 水酸化アンモニウム) によって精製してナカドマリンA を白色フォームとして得た (4.2 mg、10.7 μmol 、56 % 収率、Z:E = 91:1)。物理的データおよびスペクトルデータは、以前に報告されたもの (Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、2004、43、2020-2023; Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Dixon, D. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、16632-16633; Nilsson, M. G.; Funk, R. L. 「Org. Lett.」、2010、12、4912-4915) と同一であった。IR (ニート): 3005 (m)、2923 (s)、2856 (s)、2790 (s)、2742 (s)、1444 (s)、1357 (m)、1330 (m)、1309 (m)、1276 (m)、1238 (m)、1196 (m)、1132 (s)、1080 (m)、953 (m)、937 (s)、725 (m); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.86 (1H, s), 5.79 (1H, dd, J = 17.6, 9.4 Hz), 5.51-5.40 (2H, m), 5.28-5.21 (1H, m), 3.92 (1H, s), 3.74-3.69 (1H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.83 (1H, br, s), 2.80-2.68 (2H, m), 2.64-2.57 (2H, m), 2.52-2.44 (1H, m), 2.40 (1H, dd, J = 11.6, 3.6 Hz), 2.34-2.26 (3H, m), 2.18-1.95 (4H, m), 1.90 (2H, dd, J = 12.4, 4.8 Hz), 1.81 (1H, ddd, J = 14.0, 7.2, 2.6 Hz), 1.74-1.56 (4H, m), 1.47 (1H, dd, J = 12.4, 10.0 Hz), 1.42-1.27 (2H, m), 1.11-1.00 (2H, m), 0.92-0.88 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 162.3, 156.7, 135.1, 134.4, 132.2, 131.6, 129.3, 104.7, 74.7, 63.6, 60.7, 59.3, 58.2, 50.9, 46.1, 43.5, 43.1, 29.5, 29.2, 29.2, 28.8, 27.2, 27.1, 26.0, 26.0, 23.0; HRMS (ESI^+) $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 393.2906、測定値: 293.2899; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -73.59 (c = 0.040、メタノール)。

【0717】

ナカドマリンA。還流冷却器を取り付けた、磁気攪拌棒が入っている火炎乾燥 150 mL 丸底フラスコに、ジクロロメタン (10 mL) 中のジアミン 18 (10.0 mg、23

10

20

30

40

50

． 8 μmol) および (+) -樟脳スルホン酸 (17 mg、71.4 μmol 、3.0 当量) の溶液を投入した。得られた混合物を 10 分間攪拌させ、その後、ジクロロメタン (73 mL) で希釈した。第一世代グラブス触媒 (5.9 mg、7.6 μmol 、0.3 当量) を計量し、ジクロロメタン (4 mL) に溶解した。その後、その触媒の溶液をシリンジによって基質に添加した。得られた混合物を 40 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌させた。その後、別分の Ru カルベン (1.9 mg、1.9 μmol 、0.1 当量) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、その後、反応系に添加した。その後、その反応系を 40 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌させ、1 M HCl 水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチした。層を分配し、有機層を 1 M HCl 水溶液 (10 mL x 3) によって抽出した。水性抽出物を併せ、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、NaOH 飽和水溶液の添加によって pH を 14 に調整した。その水性混合物をジエチルエーテル (10 mL x 3) そしてジクロロメタン (10 mL x 3) で洗浄した。併せた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して無色油を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (19 : 1 ジエチルエーテル : 水酸化アンモニウム) によって精製を行ってナカドマリン A を白色フォームとして得た (6.1 mg、14.0 μmol 、66 % 収率、Z : E = 93 : 7) 。

10

【0718】

立体化学の証明。MoW 触媒または W 触媒大環状 RCM からの 17 および 7 の主異性体の同一性を X 線結晶学によって確証した (図 4 および 5、表 5 および 6) 。

【0719】

【表 5】

表5. C₁₅H₂₇NO(17)についての結晶データおよび構造洗練。

識別コード	C15H27NO	
実験式	C15 H27 N O	
式量	237.38	
温度	143(2) K	
波長	0.71073 $\approx$	10
結晶系	斜方晶系	
空間群	P b c a	
単位格子寸法	a = 17.3448(8) $\approx$	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 9.6231(5) $\approx$	$\beta = 90^\circ$.
	c = 17.7549(8) $\approx$	$\gamma = 90^\circ$.
体積	2963.5(2) $\approx^3$	
Z	8	
密度(計算値)	1.064 Mg/m ³	20
吸収係数	0.065 mm ⁻¹	
F(000)	1056	
結晶サイズ	0.22 x 0.04 x 0.03 mm ³	
データ収集のための θ 範囲	2.29から25.00 $^\circ$.	
指数範囲	-20 $\leq$ h $\leq$ 20、-11 $\leq$ k $\leq$ 11、-21 $\leq$ l $\leq$ 21	
収集された反射	39195	
独立した反射	2612 [R(int) = 0.0652]	
θ に対する完全性 = 25.00 $^\circ$	99.9 %	30
吸収補正	等価物から半経験的	
最大および最小透過度	0.9980および0.9858	
洗練法	F ² に関する全行列最小二乗	
データ／拘束／パラメータ	2612 / 1 / 157	
F ² に対する適合度	1.014	
最終R指数[I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0377, wR2 = 0.0717	
R指数(全データ)	R1 = 0.0695, wR2 = 0.0828	
吸光率	該当なし	40
ピークおよび正孔の最大差	0.140および-0.155 e. $\approx^{-3}$	

【 0 7 2 0 】

【表 6】

表6. $C_{31}H_{44}N_2O_7$ (7) についての結晶データおよび構造洗練。

識別コード	C31H44N2O7	
実験式	C31 H44 N2 O7	
式量	556.68	
温度	100(2) K	
波長	1.54178 Å	10
結晶系	単斜晶系	
空間群	P 2(1)	
単位格子寸法	$a = 10.342(3) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$, $b = 9.907(3) \text{ Å}$ $\beta = 93.895(12)^\circ$, $c = 14.462(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.	
体積	$1478.2(8) \text{ Å}^3$	
Z	2	
密度(計算値)	1.251 Mg/m^3	20
吸収係数	0.716 mm^{-1}	
F(000)	600	
結晶サイズ	$0.20 \times 0.12 \times 0.05 \text{ mm}^3$	
データ収集のための θ 範囲	3.06 から 67.47° .	
指数範囲	$-12 \leq h \leq 12$, $-11 \leq k \leq 11$, $-17 \leq l \leq 10$	
収集された反射	15917	
独立した反射	5100 [$R(\text{int}) = 0.0382$]	
θ に対する完全性 = 67.47°	98.0 %	30
吸収補正	等価物から半経験的	
最大および最小透過度	0.9651 および 0.8701	
洗練法	F^2 に関する全行列最小二乗	
データ/拘束/パラメータ	5100 / 1 / 367	
F^2 に対する適合度	1.097	
最終 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0293$, $wR2 = 0.0787$	
R 指数 (全データ)	$R1 = 0.0778$, $wR2 = 0.0915$	
絶対構造パラメータ	0.02(14)	40
吸光率	該当なし	
ピークおよび正孔の最大差	0.365 および -0.302 e. Å^{-3}	

立体選択的閉環メタセシス (RCM) 反応による Z-三置換アルケンの合成。エポチロン B およびエポチロン D の全合成への応用。

【0721】

多くの生物活性大環状分子は、C-C 二重結合を含有し、この二重結合によって様々な他の誘導体を調製できるだろう；アルケンまたは結果として生じた部分の立体化学的同一

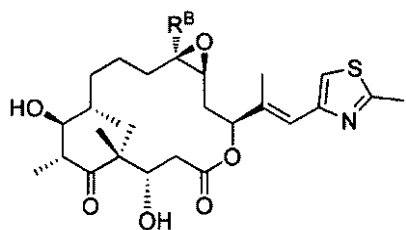
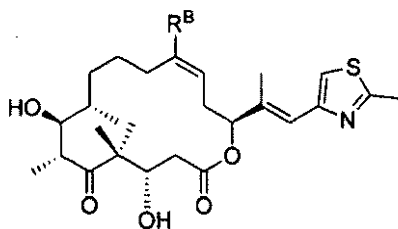
性は、かかる分子の有益な特性にとって重要であり得る。触媒閉環メタセシス（RCM）は、大きな不飽和環の合成に広く用いられているプロトコルである；しかし、概してアルケン立体選択性の制御なしに環化が進行する—この短所は、複雑な構造で長い変換順路後にRCMが果たされるとき、特に費用が嵩む。二置換またはそれより多く置換されているアルケンをもたらしRCM反応における高いZ選択性の達成の解決は、非常に望ましい。ここで、本発明者らは、三置換アルケンのZ選択的合成による大環状RCM反応を促進した触媒の新規クラスを導入する。

【0722】

触媒アルケン閉環メタセシス（RCM）は、環式構造の調製に不可欠であり（Hoveyda, A. H. ; Zhugralin, A. R. 「Nature」、2007、450、243-251）；それは、様々な生物活性分子の合成に広範に用いられている（Deiters, A. ; Martin, S. F. 「Chem. Rev.」、2004、104、2199-2238；Nicolaou, K. C. ; Bulger, P. G. ; Sarlah, D. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、2005、44、4490-4527；Gradillas, A. ; Perez-Castells, J. 「Angew. Chem., Int. Ed.」、2006、45、6086-6101；Gradillas, A. ; Perez-Castells, J. 「Metathesis in Natural Product Synthesis」（Cossy, J. ; Arsenyadis, S. ; Meyer, C. 編集）；Wiley-VCH、2010）。RCMは、大員環の入手に広く用いられている；これは、確実な立体選択性の異形体がないにもかかわらず、それらを入手できることが、この重要なクラスの反応の価値を実質的に向上させたということである。いずれの理論によっても制限されることを望まないが、立体化学的制御の不在は、（使用する触媒によって決定されるのに対して）生成物立体異性体のエネルギー属性に主として依存する触媒閉環の結果から生じ得る。小員環または中員環に関しては、Zアルケンが排他的に生成される；これは、大きな（sizeable）環には該当しない。なぜなら、多くの場合、2つの異性体アルケン間のエネルギー差は、熱力学的制御により高い立体選択性を達成するには不十分であるからであるか、または一方の異性体のエネルギーのほうが相当低い場合、触媒が容易な平衡を促進できないからである。かかる立体選択性欠如の例は、重要なクラスの重要な生物活性大環状分子、すなわちエポチロン、の全合成に向けて行われた非常に多数の試みについて見つけることができる。上で開示したおよび本明細書に開示する発明より前の、RCMアプローチにより16員コアを調製するためのすべての試みは、アルケン異性体の実質的等量混合物を生じさせる結果となった（Meng, D. ; Bertinato, P. ; Balog, A. ; Su, D. -S. ; Kamenecka, T. ; Sorensen, E. J. ; Danishefsky, S. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、10073-10092；Nicolaou, K. C. ; He, Y. ; Vourloumis, D. ; Vallberg, H. ; Roschangar, F. ; Sarabia, F. ; Ninkovic, S. ; Yang, Z. ; Trujillo, J. I. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、7960-7973；Schinzer, D. ; Limberg, A. ; Bauer, A. ; Bohm, O. M. ; Cordes, M. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、1997、36、523-524；Sinha, S. C. ; Sun, J. ; Miller, G. P. ; Wartmann, M. ; Lerner, R. A. 「Chem. Eur. J.」、2001、7、1691-1702）。

【0723】

【化 1 8 7】

 $R^B = H$ エポチロン A $R^B = Me$ エポチロン B $R^B = H$ エポチロン C $R^B = Me$ エポチロン D

10

2009年、本発明者らは、高Z-およびエナンチオ選択的オレフィンメタセシスプロセスの最初の例を報告した。具体的には、本発明者らは、Moがステレオジェニックであるアダマンチルイミド錯体によって触媒される、一連の比較的歪んだ二環式アルケンとの効率的開環／交差メタセシス反応を、様々なアリールオレフィンが受けることを実証した (Ibrahim, I. ; Yu, M. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、3844-3845)。

より最近、本発明者らは、かかる変換をエノールエーテル交差パートナーと行うことができることを証明した (Yu, M. ; Ibrahim, I. ; Hasegawa, M. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「J. Am. Chem. Soc.」、2012、134、DOI:10.1021/ja210946z)。加えて、本発明者らは、モノピロリドモノアリールオキシドMo錯体が、Z選択的ホモカップリング (Jiang, A. J. ; Zhao, Y. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、16630-16631 ; Marinescu, S. C. ; Schrock, R. R. ; Muller, P. ; Takase, M. K. ; Hoveyda, A. H. 「Organometallics」、2011、30、1780-1782) および末端オレフィンの交差メタセシス (Meek, S. J. ; O'Brien, R. V. ; Llaveria, J. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「Nature」、2011、471、461-466) 反応を促進することを証明した。もう1つの重要な開発では、本発明者らは、対応するW系モノピロリドが、高効率はもちろん並外れたZ選択性での2つの末端アルケンが関与する大環状RCM反応の触媒反応に最も有効であることを見いだした；生物活性天然生成物エポチロンA、エポチロンCおよびナカドマリンAの全合成への応用がこの利点の有意性を強調した (Yu, M. ; Wang, C. ; Kyle, A. F. ; Jakubec, P. ; Dixon, D. J. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「Nature」、2011、479、88-93)。これを背景に、本発明者らは、それぞれ、三置換アルケンを含む、および三置換アルケンのエポキシ化から誘導される、エポチロンBおよびエポチロンDを、本発明者によるこれらの新たに開発した錯体の範囲拡大および最終的にはさらなる触媒の開発の助長を可能にし得る有望な標的として選択した。

20

30

40

【0724】

エポチロンは、最初に粘液細菌株 *Sorangium cellulosum* 90 から単離された、16員マクロライドのファミリーに属する (Hoeftle, G. ; Bedford, N. ; Steinmetz, H. ; Schomburg, D. ; Gerth, K. ; Reichenbach, H. 「Angew. Chem., Int. Ed. Engl.」、1996、35、1567-1569)。パクリタキセルのものに類似した作用メカニズムと結び付けられるそれらの抗癌活性がそれらの全合成および構造修飾に関する激しい競争に拍車をかけた (選択された総説については、(a) Nicolaou, K. C. ; Roschangar, F. ; Vourloumis, D. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、1998、37、2014-2045、(b) Rivkin, A.

50

; Chou, T. -C. ; Danishefsky, S. J. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、2005、44、2838-2850、(c) Altmann, K. H. ; Pfeiffer, B. ; Arsenyadis, S. ; Pratt, B. A. ; Nicolaou, K. C. 「ChemMedChem」、2007、2、396-423を参照されたし)。大環状分子の形成の1つの魅力的な戦略は、 $\Delta^{1,2}$, $1,3$ アルケンでの閉環メタセシスである。実際、エポチロンの全合成成功の初期の例の幾つかは、大環状RCMアプローチに依存した(Yang, Z. ; He, Y. ; Vourloumis, D. ; Vallberg, H. ; Nicolaou, K. C. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、1997、36、166-168 ; Schinzer, D. ; Limberg, A. ; Bauer, A. ; Bohm, O. M. ; Cordes, M. 「Angew. Chem., Int. Ed.」、1997、36、523-524)。反応条件および基質中の保護基を最適化する甚大な努力にもかかわらず、所望のZ異性体に好適な選択性は本質的にない(Meng, D. ; Bertinato, P. ; Balog, A. ; Su, D. -S. ; Kamenecka, T. ; Sorensen, E. J. ; Danishefsky, S. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、10073-10092 ; Nicolaou, K. C. ; He, Y. ; Vourloumis, D. ; Vallberg, H. ; Roschangar, F. ; Sarabia, F. ; Ninkovic, S. ; Yang, Z. ; Trujillo, J. I. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、7960-7973)。その結果として、他の大環状化戦略、例えばマクロラクトン化および分子内アルドール反応(Meng, D. ; Bertinato, P. ; Balog, A. ; Su, D. -S. ; Kamenecka, T. ; Sorensen, E. J. ; Danishefsky, S. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、10073-10092 ; Nicolaou, K. C. ; Ninkovic, S. ; Vourloumis, D. ; He, Y. ; Vallberg, H. ; Finlay, M. R. V. ; Yang, Z. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、7974-7991 ; Balog, A. ; Harris, C. ; Savin, K. ; Zhang, X-G. ; Chou, T. C. ; Danishefsky, S. J. 「Angew. Chem. Int. Ed.」、1998、37、2675-2678、(c) Schinzer, D. ; Bauer, A. 「Chem. Eur. J.」、1999、5、2492-2500)を代案として活用した；しかし、かかる代替戦略は、触媒RCMを含む合成スキームと比較して有意に長い経路を必要とする。

【0725】

大環状Zアルケンを得るための1つの解決策がFuerstnerおよび共同研究者によって提示されており、触媒アルキンメタセシス、続いて、結果として得られた環式C-C三重結合の部分水素化を含む(Fuerstner, A. ; Mathes, C. ; Lehmann, C. W. 「Chem. Eur. J.」、2001、7、5299-5317)。アルキンのヒドロシリル化によって組み込まれたシリル置換アルケンが立体選択的大環状RCMに関与し、その後のプロト脱シリル化によって所望のZ二置換オレフィンが得られる、もう1つの可能な解決法が最近導入された(Wang, Y. ; Jimenez, M. ; Hansen, A. S. ; Raiber, E. -A. ; Schreiber, S. L. ; Young, D. W. 「J. Am. Chem. Soc.」、2011、133、9196-9199)。両方のアプローチに付随する1つの固有の欠点は、アルキンを調製するための追加の段階を要する点である。さらに、そのアルキンメタセシス/水素化順路は、二置換アルキンの調製に限定されるので、エポチロンBおよびエポチロンDの合成を排除する。後述のRCM戦略は、その有用性がまだ全合成設定で例証されておらず、大環状アルケンに第三の置換基を組み込むための追加の交差カップリング段階を要する。

【0726】

エポチロンの三置換アルケンへの効率的な一般的アプローチは、Z選択的RCMを含む。本明細書において、本発明者らは、この重要な問題のかかる解決策を提示する。

【0727】

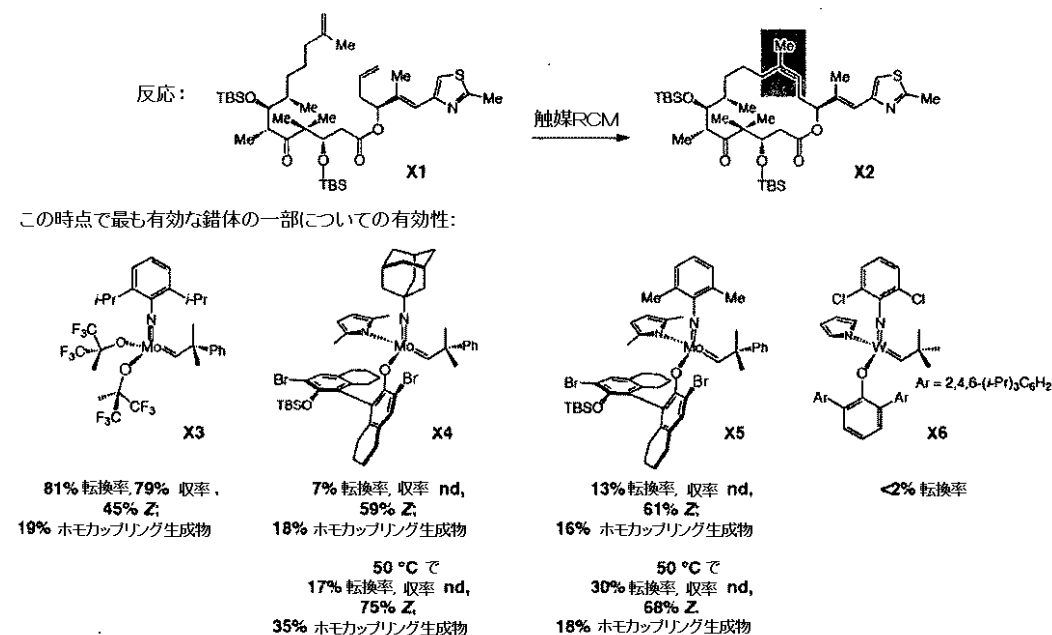
本発明者らは、エポチロンDの三置換アルケンに至る大環状RCM(X1→X2、スキームX1)に関連して本発明者らの初期触媒スクリーニング研究の過程でZ選択度ばかりでなく活性の観察レベルに関して相当な困難に直面した。本発明者らは、十分に確立されたアキラルMoアルキリデンX3の使用が、比較的高い効率をもたらし、Z:Eオレフィン異性体の45:55混合物としてだが79%収率で大環状分子X2を生じさせることを発見した(Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、10073-10092; May, S. A.; Grieco, P. A. 「Chem. Commun.」、1998、1597-1598)。Mo系モノアリーールオキシドモノピロリド錯体X4およびX5(スキームX1)で行った反応は、非効率的であり、立体選択性を殆ど伴わずに大環状分子を生じさせることが判明した;さらに、前記生成物混合物の主成分は、「ホモカップリング」生成物を生じさせるようなX1における一置換アルケンの交差メタセシスの結果として生ずる生成物から誘導されることが判明した。2つの一置換アルケンが関与し、二置換大環状アルケンに至る大環状RCM反応に最適な、その誘導されたW系錯体X6(スキームX1)を使用したとき、いずれの所望の生成物も検出できなかった。かかる活性欠如が遅い触媒開始の結果としてでないことを保証するために、その錯体を(活性メチリデンを生成するように)ジアリルエーテルで前処理した;かかる戦略は、無効であると判明した(大環状分子への転換率<2%)。Ru触媒も無効である;例えば、20mol%第二世代グラブス錯体との反応(40℃、24時間)はX2への65%転換に至り、X2がアルケン立体異性体の等量混合物として生成される。

【0728】

スキームX1. 大環状RCMによる2の形成を促進するMoおよびW錯体の初期スクリーニング

【0729】

【化188】



注記: 別段の但し書きがない限り、20mol%錯体を用いて22℃で24時間行った反応。

nd = 決定せず。

【0730】

エポチロンDのZ三置換アルケンをもたらす、より活性の高いRCM触媒を同定するた

めに、本発明者らは、Mo系アルキリデン錯体のモジュラー構造の修飾を熟考した。上に記載したスクリーニングデータの大多数は、金属錯体上のイミド基の修飾を含んだ。そこで、本発明者らは、アリールオキシドのBrを、より小さくかつより電子求引性の大きいフルオリドに置き換えることを決めた。理論により拘束されることを意図しないが、遷移金属におけるルイス酸性度が高いほど、高度に置換されている（したがって、立体障害が大きい）アルケンと有効に配位することにつながるので、フルオリドの増加された電気陰性度は、触媒活性の増加につながると考えられた。さらに、理論により拘束されることを望まないが、本発明者らは、比較的小さいハロゲン（ClまたはBrに対してF）のほうが、アルキリデン錯体をより有効にヒンダード二置換アルケンに適応させることが可能であると推測した。

10

【0731】

したがって、上で叙述した非限定的原理に基づき、ある範囲のキラルMo系アルキリデンを調査することで、本発明者らは、スキームX2に示すようにF含有錯体X7が所望の生成物への転換率の有意な向上をもたらすことを確証するに至った（60%転換率）。イミド配位子に電子求引性フッ素を有する錯体X8およびX9の存在下での触媒RCMは、よりいっそう高い効率を生じさせた（86～90%転換率；スキームX2）。重要なこととして、ビスピロリドとF含有アリールアルコールの混合物の¹H NMRスペクトルの分析により、本発明者らは、モノピロリドX7～X9を*in situ*で入手する本発明者らの試みが、様々な量の誘導ビスアリールオキシドを形成する結果となったと判定することができた。理論により拘束されることを望まないが、本発明者らは、ピロリドより実質的にかなり大きいにもかかわらず、第二のアリールオキシドがMo系触媒の電子活性化によって反応性の向上をもたらすことができると推測した。すなわち、理論により制限されることを意図しないが、本発明者らは、スキームX2に示す触媒活性の大部分が、ある場合には、ほんの少量（X7のケースでは<10%）でしか存在しないビスアリールオキシドに起因する可能性があることを実感した。

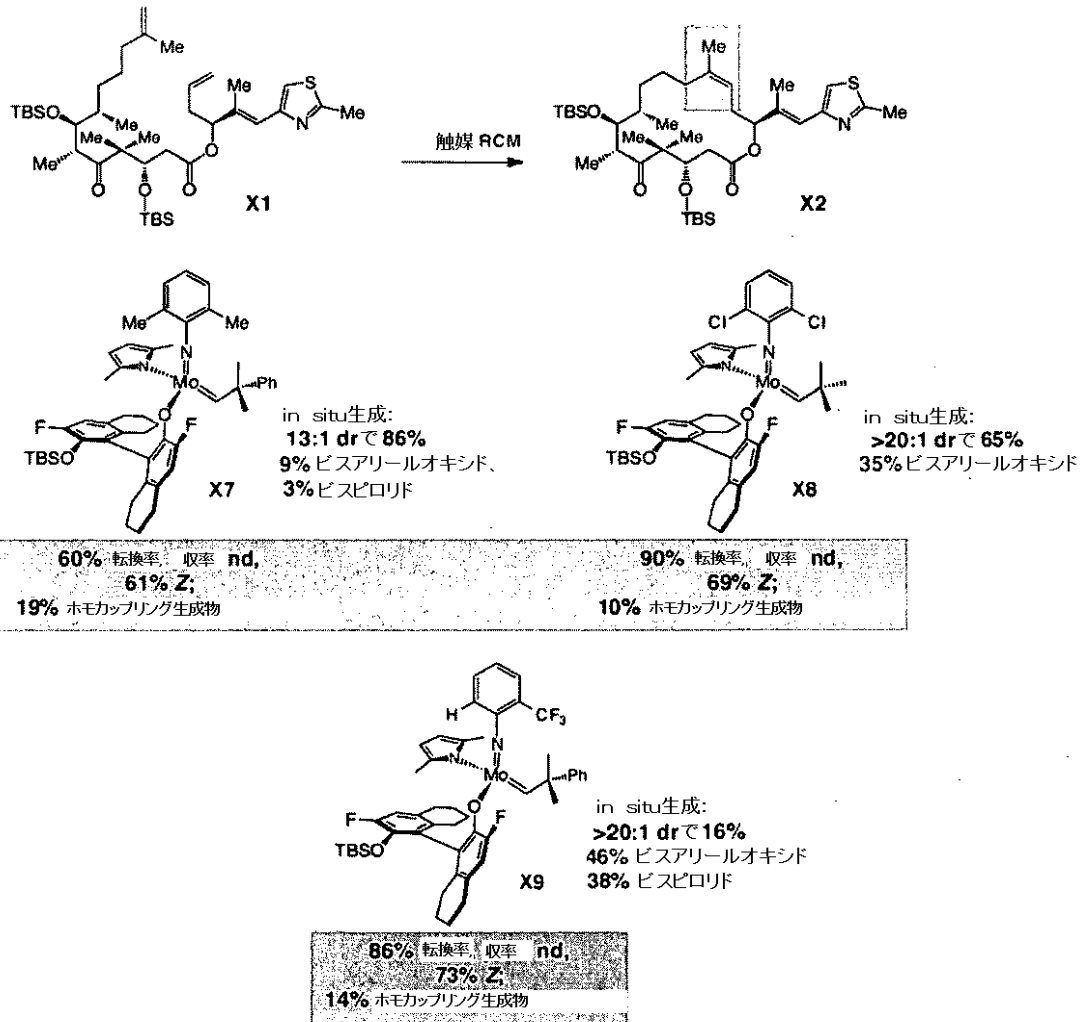
20

【0732】

スキームX2. 様々なF置換基配位子を有するMo錯体の調査

【0733】

【化 1 8 9】



注記：20mol% 錯体を用いて22℃で24時間行った反応。in situで触媒調製＝対応するビスピロリドの1当量のアリールアルコールでの処理。TBS＝tert-ブチルジメチルシリル。nd＝決定せず。

【0734】

理論により拘束されることを望まないが、ビスアリールオキシド錯体が、実際に、観察されるZ選択性ばかりでなく触媒活性の引き上げの原因であり得る可能性を確認するために、キラル（しかしMoがステレオジェニックでない）錯体X10およびX11（スキーム3）を調製した；必要なアルキリデンを1当量の対応するビスピロリドと2当量のフェノールとの混合によって合成し、該アルキリデンは、検出可能な量のモノピロリドーモノアリールオキシドを一切含有しなかった〔反応混合物の400MHz 1H NMRスペクトルの分析によって判定したとき；特定の事例では約2%のビスピロリド（不活性）が検出された〕。かくて、本発明者らは、注目すべきことに、ビスアリールオキシドX10が、錯体X9の試料を調製する本発明者らの試みの中で生成されるモノピロリドーモノアリールオキシドとビスアリールオキシドの混合物より実質的に高い活性を呈示することを見出した（スキームX3参照）。かかる発見は、アダマンチルイミド基を含有するビスアリールオキシド錯体の反応性の明白な欠如に関する本発明者らの以前の観察（アリールイミド単位に対して、Ibrahim, I. ; Yu, M. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「J. Am. Chem. Soc.」、2009、131、3844-3845）とはきわめて対照的である。部分水素化アリールオキシドの対応する完全不飽和異形体（X11、スキームX3）での置換は、大環状RCMプロセスの促進にわずかにしか有効でない触媒をもたらした。Z選択性を向上させるために、本発明者らは、より大きいシリル基（tert-ブチルジメチルシリル；錯体X12およびX13、スキームX

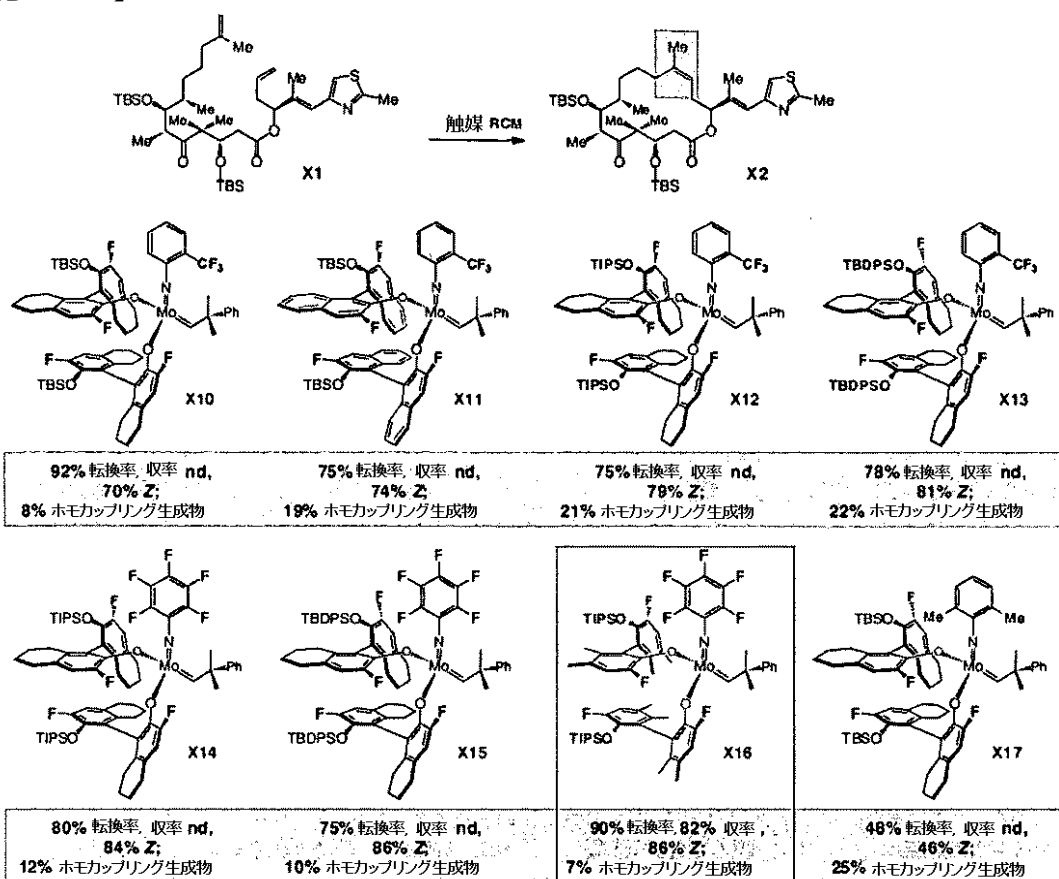
3) を有するアリールオキシド配位子を供給した；かかる構造修飾は、反応性の減少とともに Z-E 比のわずかな増加をもたらした。より嵩高いトリフルオロメチルアリールイミド基をより小さいペンタフルオロアリールイミド基で置き換えることによって（錯体 X 14 および X 15、スキーム X 3）、Z 選択性のわずかな改善しか得られなかった。次に有意な向上は、（ビナフトールから誘導されるものに対して）ピフェノキシド配位子の使用から生じた：X 16 を使用したとき、注目すべき 82% 収率および 86% Z 選択性が得られた。高効率を達成する上での Mo 錯体の電子的活性化の重要な有意性は、錯体 X 17 によって提示される活性の著しい低下で明らかである。

【0735】

スキーム X 3. 三置換アルケン大環状 RCM の Z 選択的合成：触媒スクリーニング

【0736】

【化190】



注記：20 mol% 錯体を用いて 22°C で 24 時間行った反応。TBS = t-ブチルジメチルシリル；TIPS = トリイソプロピルシリル；TBDPS = t-ブチルジフェニルシリル。

【0737】

はっきりと認められる活性および同様のまたはより高い Z 選択性をより低い触媒充填量で達成することができた。例えば、10 mol% X 10 を使用すると、X 2 への転換率は 76% であり、X 2 は、（92% 転換率および 70% Z に対して）76% Z 選択性でみごとに形成される。本発明者らは、より低い触媒充填量が、特に、より大規模（例えば、マルチグラム）で行われる反応で、容易に実行可能であることを見出した（Meek, S. J. ; O'Brien, R. V. ; Llaveria, J. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. 「Nature」、2011、471、461-466）。

【0738】

Mo 系ビスアリールオキシドは、モノピロリド-モノアリールオキシド錯体を補足する：これら 2 つの系は、それぞれ、三置換および二置換大環状 RCM の Z 選択性 RCM の促進に最適である；逆は真ではない。すなわち、モノピロリドは、三置換環式アルケン、新

10

20

30

40

50

たなビスアリールオキシド、の効率的形成を開始させず、一方で、置換度の低い環式アルケンの迅速な形成を触媒し、これを立体選択性の制御なしに行う。例えば、エポチロンAおよびエポチロンCの前駆体を生じさせる、X1の置換度の低い類似体の大環状RCMは、10mol%ビスアリールオキシドX10（スキームX2）の存在下で1時間以内に>98%転換へと進行するが、その生成物は、Z:E異性体の37:63混合物として生成される。本発明者らは、W系モノピロリドX6（スキームX1）などの錯体が>90%Z選択性で二置換アルケンをもたらすことを既に報告している。

【0739】

本発明者らは、小さいかつ電子求引性のF原子をそれらのアリールオキシドおよびイミド単位に有するMo系ビスアリールオキシドが、三置換アルケンの形成につながる大環状RCM反応において高レベルの活性およびZ選択性を生じさせることができることを予期せず発見した。非常に多くの他の重要な潜在的用途（例えば、(a) Toro, A.; Deslongchamps, P. 「J. Org. Chem.」、2003、68、6847-6852、(b) Xie, J.; Ma, Y.; Horne, D. A. 「Chem. Commun.」、2010、46、4770-4772を参照されたし）が立体選択的な様式での三置換アルケンの合成を要するRCMの分野にはある；したがって、上で詳述した調査結果は、相当な数の生物活性分子の調製に相当なかつ広範な影響を及ぼすと予想される。

【0740】

代表的実験手順

N₂ 充填グローブボックスの中で、ベンゼン（5.6 mL）中のジエンX1（4.2 mg、5.6 μmol）の溶液をMo錯体X16（C₆D₆中0.010 M、0.11 mL、1.1 μmol）で処理した。エチレンガスの排気が可能になるように、その反応容器にゆるく蓋をした。その混合物を22℃で24時間攪拌させ、その後、湿潤ジエチルエーテルの添加により反応をクエンチし、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：Et₂O 100:1から20:1）による精製によって3.3 mg（82%、Z:E=86:14）のX2（Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、10073-10092; Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. 「J. Am. Chem. Soc.」、1997、119、7974-7991）を無色固体として得た。E異性体とZ異性体両方の¹H NMR、診断的シグナル（400 MHz, CDCl₃）：δ6.56（0.86 H, app d, J = 0.8 Hz, Z異性体）、6.53（0.14 H, s, E異性体）。

【0741】

一部の実施形態では、Chen, Yu; Yekta, Shahla; Martyn, L. J. P.; Zheng, Juan; Yudin, A. K. 「Org. Lett.」、2000、2、3433-3436; Yudin, A. K.; Martyn, L. J. P.; Pandiaraju, Subramanian; Zheng, Juan; Lough, Alan 「Org. Lett.」、2000、2、41-44; および Morrison, D. J.; Riegel, S. D.; Piers, W. E.; Parvez, Masood; McDonald, Robert 「Chem. Commun.」、2006、2875-2877に記載されているとおりに、特定の配位子を合成した。

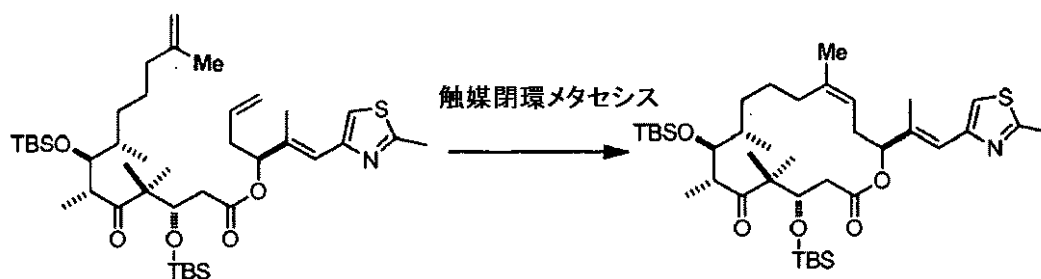
【0742】

結果の一部を表7に提示する。

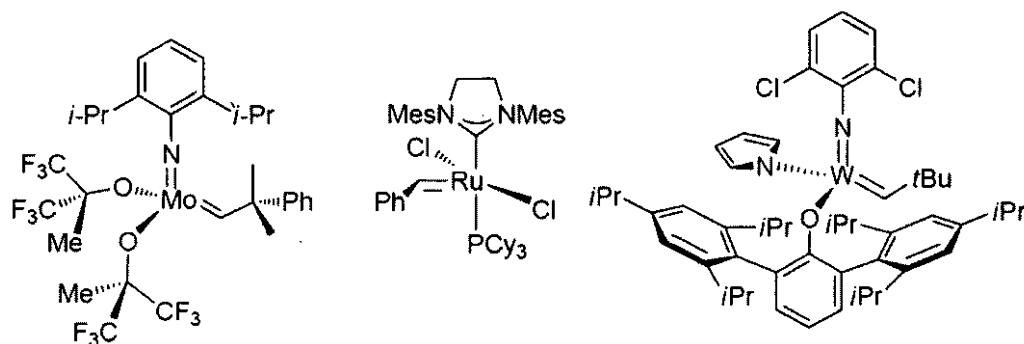
【0743】

【表 7 - 1】

表7. 選択触媒スクリーニング結果。



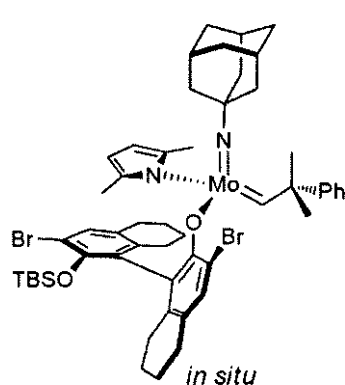
10



20

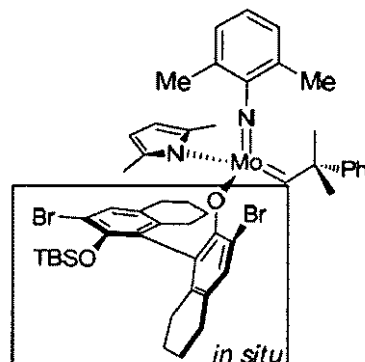
81% 転換率, 79% 収率, 45% Z 65% 転換率, 50% Z

< 2% 転換率



22 °C,
7% 転換率, 59% Z
18% ホモカップリング生成物

50 °C,
17% 転換率, 75% Z
35% ホモカップリング生成物



22 °C
13% 転換率, 61% Z
16% ホモカップリング生成物

50 °C
30% 転換率, 68% Z
18% ホモカップリング生成物

30

【 0 7 4 4 】

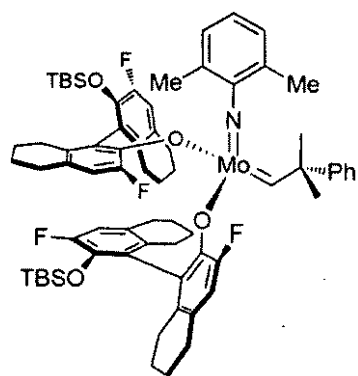
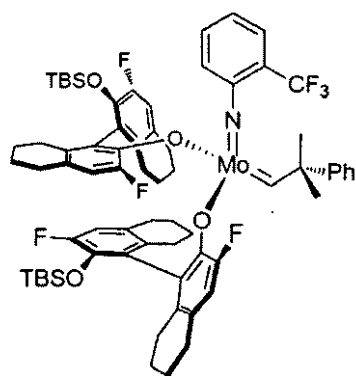
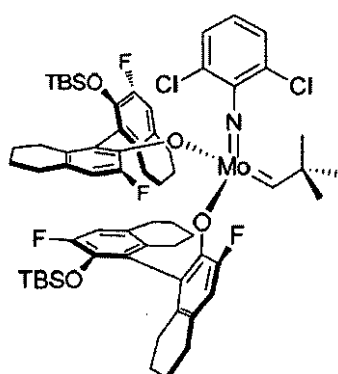
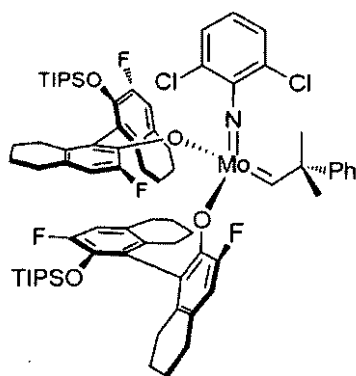
40

【表 7 - 2】

<i>in situ</i> 5% MAP, >98:<2 <i>dr</i> 44% ビスアリールオキシド 51% ビスピロリド	<i>in situ</i> 86% MAP, 13:1 <i>dr</i> 9% ビスアリールオキシド 3% ビスピロリド	<i>in situ</i> 65% MAP, >98:<2 <i>dr</i> 35% ビスアリールオキシド <2% ビスピロリド
20 mol%, 1.0 mM, PhMe, 開放容器, 24 時間;	20 mol%, 1.0 mM, PhMe, 開放容器, 24 時間;	20 mol%, 1.0 mM, PhMe, 開放容器, 24 時間;
22 °C, ベンゼン 7% 転換率, 50% <i>Z</i> 9% ホモカップリング生成物	22 °C, ベンゼン: 60% 転換率, 61% <i>Z</i> 19% ホモカップリング生成物	22 °C, ベンゼン 90% 転換率, 69% <i>Z</i> 10% ホモカップリング生成物
<i>in situ</i> 56% MAP, 8:1 <i>dr</i> 36% ビスアリールオキシド <2% ビスピロリド	<i>in situ</i> 16% MAP, >98:<2 <i>dr</i> 46% ビスアリールオキシド 40% ビスピロリド	
20 mol%, 1.0 mM, PhMe, 開放容器, 24 時間;	20 mol%, 1.0 mM, PhMe, 開放容器, 24 時間;	
22 °C, ベンゼン: 89% 転換率, 57% <i>Z</i> 11% ホモカップリング生成物	22 °C, ベンゼン: 86% 転換率, 73% <i>Z</i> 14% ホモカップリング生成物	

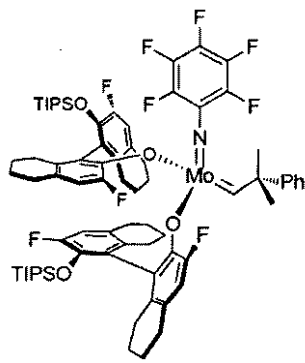
【 0 7 4 5】

【表 7 - 3】

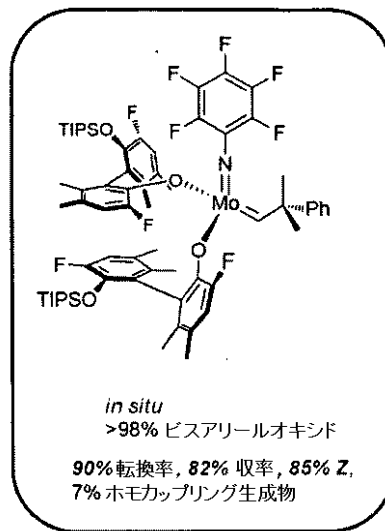
*in situ*98% ビスアリールオキシド
2% の ?48% 転換率, 46% Z
25% ホモカップリング生成物*in situ*98% ビスアリールオキシド
2% ビスピロリド92% 転換率, 70% Z,
8% ホモカップリング生成物*in situ*93% ビスアリールオキシド
7% MAP89% 転換率, 70% Z
11% ホモカップリング生成物*in situ*92% ビスアリールオキシド
5% ビスピロリド
3% MAP75% 転換率, 79% Z,
21% ホモカップリング生成物

【 0 7 4 6 】

【表 7 - 4】



in situ
 98% ビスアリールオキシド
 2% ビスピロリド
 80% 転換率, 84% Z,
 12% ホモカップリング生成物



in situ
 >98% ビスアリールオキシド
 90% 転換率, 82% 収率, 85% Z,
 7% ホモカップリング生成物

10

本発明の幾つかの実施形態を本明細書に記載し、例証したが、本明細書に記載する機能を果たすための、および／または本明細書に記載する結果を得るための、および／または本明細書に記載する利点のうちの1つ以上を得るための、様々な他の手段および／または構造が当業者には容易に思いつくことだろう。かかる変形および／または改変のそれぞれが本発明の範囲内であると考えられる。より一般的に、本明細書に記載するすべてのパラメータ、寸法、材料および立体配置が例示を意図したものであること、ならびに実際のパラメータ、寸法、材料および／または立体配置が、本発明の教示を用いる特定の用途（単数または複数）に依存することになることは、当業者には容易に理解されるであろう。常例的実験以上のものを用いることなく、本明細書に記載する本発明の特定の実施形態の多くの等価物が当業者には分かるであろう、またはそれらを突き止めることができるであろう。したがって、上述の実施形態は、単に例として提示するものであること、ならびに添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲内で、本発明を、具体的に記載するおよび請求項に記載するもの以外の別の方法で実施することができることは理解されるはずである。本発明は、本明細書に記載する個々の特徴、系、物品、材料、キットおよび／または方法各々に関する。加えて、2つ以上のかかる特徴、系、物品、材料、キットおよび／または方法の任意の組み合わせは、かかる特徴、系、物品、材料、キットおよび／または方法が互いに矛盾しない場合、本発明の範囲に含まれる。

20

30

【図 1 a】

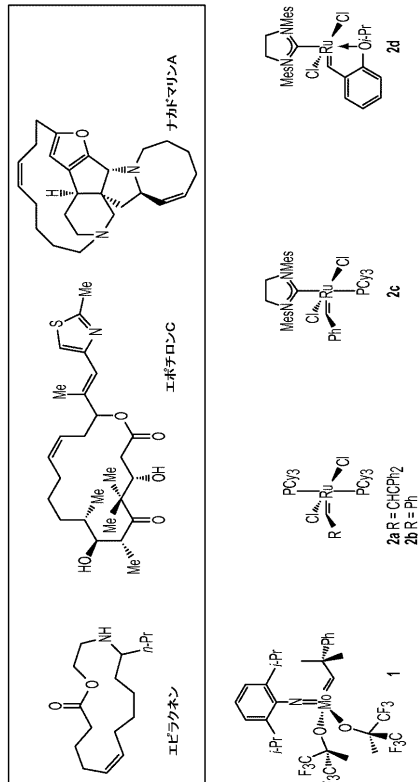


FIG. 1. (a)

【図 1 b】

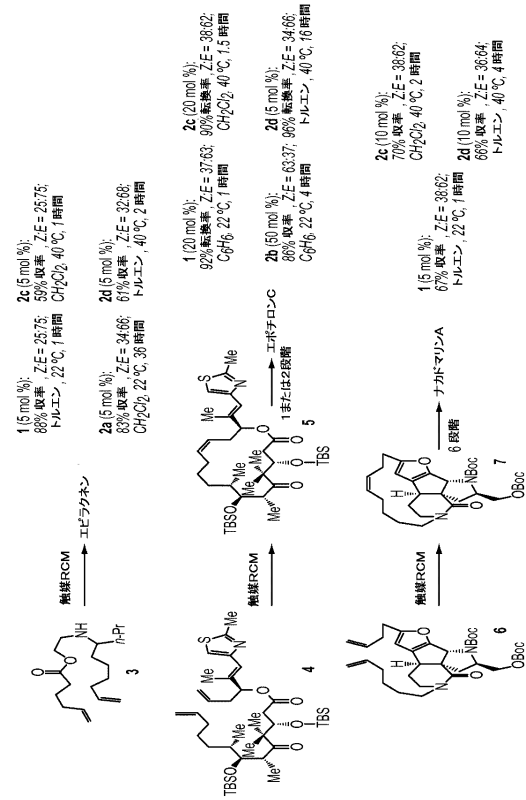


FIG. 1. (b)

【図 2】

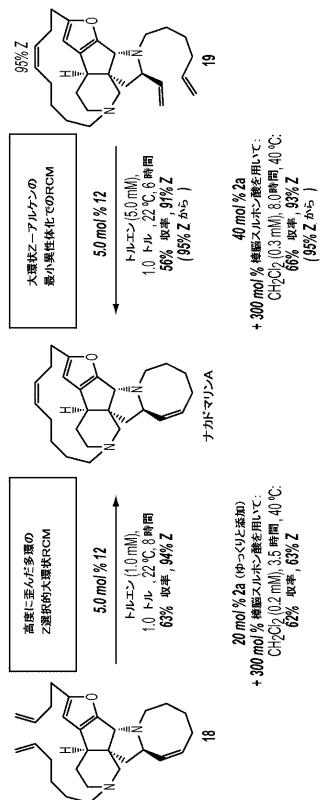


FIG. 2

【図 3 a】

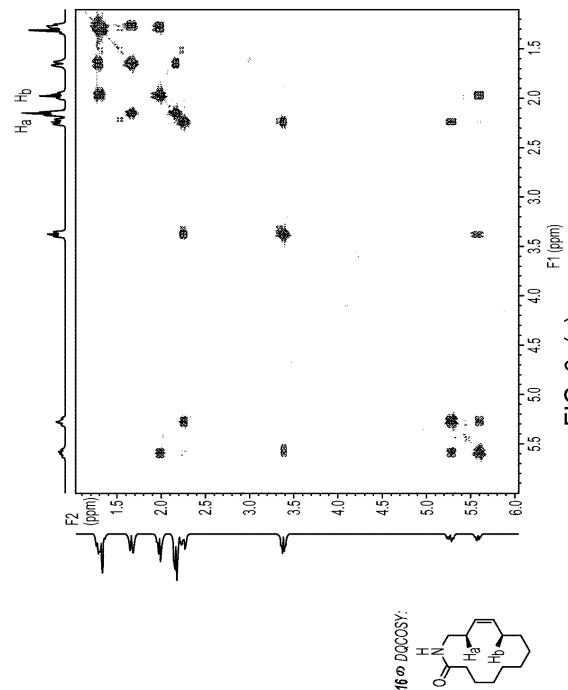


FIG. 3. (a)

【図 3 b】

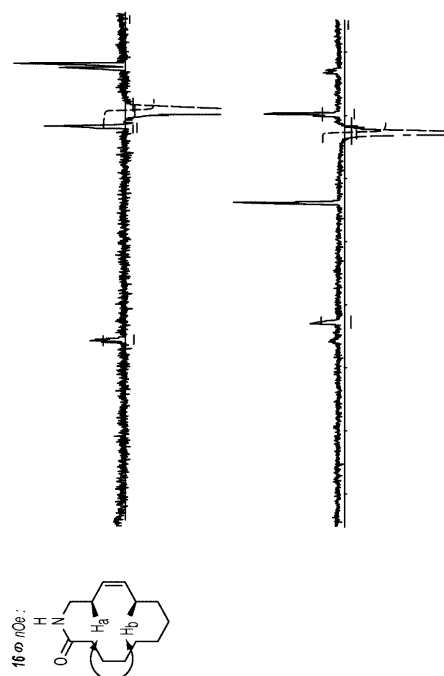


FIG. 3. (b)

【図 4】

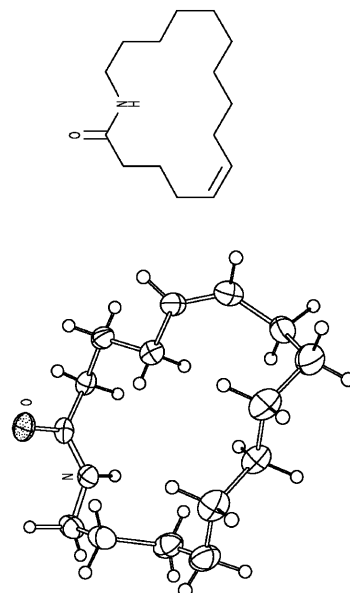


FIG. 4

【図 5】

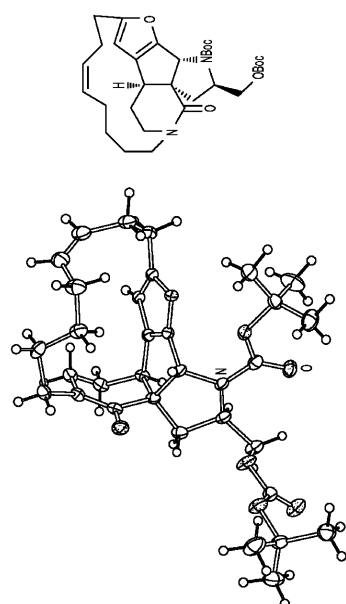


FIG. 5

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 C 0 7 F 11/00 (2006.01) C 0 7 F 11/00 B
 C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 F 11/00 C
 C 0 7 B 61/00 3 0 0
- (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 ホベイダ, アミール エイチ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 3, リンカーン, トラペロ ロード 1 5 2
- (72)発明者 ユー, ミャオ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 2, ウェスト ロクスベリー, ブイエフダブリ
 ユー パークウェイ 1 4 6 1, アpartment シー 2 8
- (72)発明者 ワン, チェンボ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 7, チェスナット ヒル, コモンウェルス ア
 ベニュー 2 1 9, アpartment 2 5
- (72)発明者 シュロック, リチャード アール.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 9 0, ウィンチェスター, キャボット ストリー
 ト 1 5

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 4 0 9 6 3 (WO, A 1)
 特開 2 0 1 0 - 2 2 9 4 1 1 (JP, A)
 国際公開第 2 0 1 0 / 1 6 7 1 7 1 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 4 8 5 3 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 0 6 4 4 (WO, A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 6 5 9 1 5 (US, A 1)
 Organometallics, 2 0 1 1 年, 30(7), 1780-1782
 Angewandte Chemie, International Edition, 2 0 0 3 年, 42, P4592-4633
 Nature, 2 0 0 7 年, 450(7167), 243-251
 Chemical Reviews, 2 0 0 4 年, 104(5), 2199-2238
 Angewandte Chemie, International Edition, 2 0 0 5 年, 44(29), 4490-4527
 Angewandte Chemie, International Edition, 2 0 0 6 年, 45(37), 6086-6101
 Journal of the American Chemical Society, 2 0 0 5 年, 127(23), 8526-8533

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 2 5 / 0 0
 C 0 7 D 2 0 7 / 0 0
 C 0 7 D 2 6 7 / 0 0
 C 0 7 D 3 1 3 / 0 0
 C 0 7 D 4 1 7 / 0 0
 C 0 7 F 1 1 / 0 0
 CAplus/REGISTRY (STN)