



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 11 887 T2 2005.07.14

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 173 278 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 11 887.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/11287

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 928 452.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/64583

(86) PCT-Anmeldetag: 26.04.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 02.11.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.01.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 30.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 14.07.2005

(30) Unionspriorität:

131262 P 27.04.1999 US
521375 08.03.2000 US

(73) Patentinhaber:

THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE
UNIVERSITY OF NEW YORK, Amherst, N.Y., US

(51) Int Cl.⁷: B01J 31/00

C07C 55/00, C07C 223/00, C07C 225/00,
C07C 229/00, C07D 207/00, C07D 313/00,
C07D 401/00, C07F 15/00, B01J 31/22

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänel, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

DAVIES, M., Huw, Clarence Center, US

(54) Bezeichnung: METALLKATALYSATOR UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung wurde mit Unterstützung des National Science Foundation Contract Nr. CHE 9726124 und National Institutes of Health Contract Nr. DA06301 und DA05886 gemacht. Die Bundesregierung kann an dieser Erfindung bestimmte Rechte besitzen.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Metallkatalysatoren und insbesondere Bisübergangsmetallkatalysatoren und Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben.

Hintergrund der Erfindung**Katalysatoren**

[0003] In den letzten Jahren wurde in weitem Umfang erkannt, dass Liganden mit C₂-Symmetrie mit großer Wirkung bei der Gestaltung von Katalysatoren zur asymmetrischen Synthese verwendet werden können. Mehrere Übersichtsartikel befassten sich mit der Verwendung derartiger Katalysatoren bei asymmetrischen Carbenoidreaktionen. Diese umfassen: Singh et al., "Catalytic Enantioselective Cyclopropanation of Olefins Using Carbenoid Chemistry", "Synthesis", 1997:137–149, und Doyle, Chiral catalysts for Enantioselective Carbenoid Cyclopropanation Reactions", Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 110:305–316 (1991). Über die Verwendung dieser Katalysatoren bei asymmetrischen Transformationen wurde auch bei Pfaltz, "Chiral Semicorrins and Related Nitrogen Heterocycles as Ligands in Asymmetric Catalysts", Acc. Chem. Res., 26:339–345 (1993); Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, New York: John Wiley & Sons, Inc., S. 16–95 (1994); Evans et al., "Bis(oxazoline)-copper Complexes as Chiral Catalysts for the Asymmetric-Aziridination of Olefins", J. Am. Chem. Soc., 115:3328–3329 (1993); Li et al. "Asymmetric Alkene Aziridination with Readily Available Chiral Diimine-based Catalysts", J. Am. Chem. Soc., 115:5326–5327 (1993); Nishikori et al., "Catalytic and Highly Enantioselective Aziridination of Styrene Derivatives", Tetrahedron Lett., 37:9245–9248 (1996); Nicholas et al., "On the Mechanism of Allylic Amination Catalyzed by Iron Salts", J. Am. Chem. Soc., 119:3302–3310 (1997); Johnson et al., "Catalytic Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols", in Ojima, Hrsg., Catalytic Asymmetric Synthesis, New York: VCH Publishers, Inc., S. 103–158 (1993); und Jacobsen, "Asymmetric Catalytic Epoxidation of Unfunctionalized Olefins", in Ojima, Hrsg., Catalytic Asymmetric Synthesis, New York: VCH Publishers, Inc., S. 159–202 (1993) berichtet. Die C₂-Symmetrie eines Komplexes halbiert die Zahl der möglichen Anordnungen, die für das reagierende Substrat oder die reagierenden Substrate verfügbar sind. Folglich wird die Gestaltung eines Katalysators mit klar definiertem chiralem Einfluss, um eine hohe asymmetrische Induktion der in Frage stehenden Reaktion zu bewirken, viel einfacher. Eine natürliche Erweiterung für die Gestaltung eines chiralen Katalysators wäre der Übergang von Komplexen mit C₂-Symmetrie zu Komplexen mit D₂-Symmetrie. Katalysatoren mit D₂-Symmetrie würden die Zahl der möglichen Anordnungen, die für das reagierende Substrat oder die reagierenden Substrate verfügbar sind, auf ein Viertel verringern und hätten daher das Potential für sehr zuverlässige chirale Katalysatoren.

[0004] Obwohl das Konzept der Verwendung von Katalysatoren mit D₂-Symmetrie ein sehr attraktiver Vorschlag ist, war das praktische Ergebnis des Versuchs, derartige Katalysatoren zu entwickeln, nicht sehr erfolgreich. Die allgemeine Strategie, die beispielsweise bei Maxwell et al., "Shapeselective and Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes Catalyzed by Rhodium Prophyrins", Organometallics, 11:645–652 (1992) ("Maxwell"), Morice et al., "Oxidation and chiral Recognition of Amino Esters by Dioxoruthenium(VI) Porphyrins: Synthesis of a New Imino Ester Ru(II) Complexes", Tetrahedron Lett., 37:6701–6704 (1996) und Halterman et al., "Synthesis of D₂-Symmetric Benzaldehydes and Achiral Arylsipyrromethanes", Tetrahedron Lett., 37:6291–6294 (1996) beschrieben wurde, bestand darin, sehr arbeitsaufwendige D₂-Liganden, die um einen Porphyinkern gebaut sind, zu entwickeln. Jedoch sind die Syntheseverfahren für diese Liganden lang und sie ergeben schlechte Ausbeuten, und die gebildeten chiralen Katalysatoren arbeiten nur mit mäßiger asymmetrischer Induktion. Maxwell legt nahe, dass ein Problem bei diesen Porphyinkomplexen darin besteht, dass der chirale Einfluss vom Metallzentrum zu weit entfernt ist, um für eine asymmetrische Induktion sehr wirksam zu sein.

[0005] Davies et al. (Tetrahedron Letters, Band 38, Nr. 24, Seiten 4203–4206, 1997) offenbart einen spezifischen D₂-symmetrischen-Dirhodiumprolinatkomplex als Katalysator für asymmetrische Vinylcarbenoid-Cyclopropanierungen.

[0006] Im Hinblick auf das nicht-realisierte Versprechen von Katalysatoren mit D₂-Symmetrie besteht ein Bedarf an Katalysatoren mit D₂-Symmetrie, die leicht herzustellen sind und die hohe asymmetrische Induktions-

wirkungen besitzen. Die vorliegende Erfindung ist zum Teil darauf gerichtet, diesen Bedarf zu erfüllen.

Synthese von gem-Diarylalkylderivaten

[0007] Die gem-Diarylalkylgruppe ist in einer Zahl wichtiger Arzneimittel, wie Tolterodin, CDP-840 und Nomifensin und Sertralin, vorhanden. Folglich erschienen in letzter Zeit eine Zahl von Berichten, die Verfahren zur asymmetrischen Synthese von gem-Diarylalkylderivaten beschreiben. Diese umfassen: Frey et al., J. Org. Chem. 63:3120–3124 (1998) ("Frey"); Andersson et al., J. Org. Chem. 63:8067–8070 (1998) ("Andersson"); Houpis et al., Tetrahedron Lett., 38:7131–7134 (1997) ("Houpis"); Christenson et al., Tetrahedron, 47:4739–4752 (1991) ("Christenson") ; Alexakis et al., Tetrahedron Lett., 29:4411–4414 (1988) ("Alexakis"); und Corey et al. Tetrahedron Lett., 35:5373–5376 (1994) ("Corey"). Besonders wirksam war die asymmetrische konjugierte Addition von organometallischen Reagenzien an Cinnamate, die in Frey, Andersson, Houpis, Christenson und Alexakis beschrieben wird, und die Arylkuprataddition an enantiomerenreines Dimethyl-2-phenylcyclopropan-1,1-dicarboxylat, das in Corey beschrieben wird. Diese Reaktionsschemata umfassen jedoch mehrere Stufen mit schlechten Gesamtausbeuten und inkonsistenter chiraler Reinheit.

[0008] Daher besteht weiterhin Bedarf an Verfahren zur Herstellung asymmetrischer gem-Diarylalkylderivate. Die vorliegende Erfindung ist zum Teil darauf gerichtet, diesen Bedarf zu erfüllen.

Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen

[0009] Die Aldolreaktion ist eine zentrale Umwandlung in der organischen Synthese. Siehe beispielsweise Heathcock in Morrison, Hrsg., Asymmetric Synthesis, San Diego: Academic Press, Band 3, Kapitel 2 (1984) ("Heathcock"). Die Reaktion ist nicht nur ein leistungsstarkes Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung-Bildungsverfahren, sondern Heathcock berichtet auch, dass die Reaktion unter Verwendung von Enolaten definierter Geometrie hoch diastereoselektiv gestaltet werden kann. Ferner kann eine hohe Enantioselektivität durch die Verwendung chiraler Hilfsstoffe (Heathcock) oder durch die Verwendung chiraler Katalysatoren erreicht werden. Die Verwendung chiraler Katalysatoren bei enantioselektiven Aldolreaktionen wurde vor kurzem in Nelson "Catalyzed Enantioselective Aldol Additions of Latent Enolate Equivalents", Tetrahedron-Asymmetry, 9:357–389 (1998) im Überblick angegeben. Von besonderem Interesse sind Aldolreaktionen zwischen Enolaten von Arylacetaten und Aldehyden. Beispielsweise berichteten Evans et al. "C-2-symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Scope and Mechanism of the Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Enolsilanes to Pyruvate Salts", J. Am. Chem. Soc., 121:669–699 (1999), vor kurzem über eine Reaktion zwischen einem Silylketenacetal von Phenylacetat und Benzyloxyacetaldehyd unter Verwendung eines Cu(II)-bisoxazolinkomplexes. Die Reaktion führte zu niedriger Enantioselektivität (etwa 9 %) und keiner Diastereoselektivität. Jedoch wurde eine bessere asymmetrische Induktion bei derartigen Aldolreaktionen durch die Verwendung chiraler Enolate erreicht (Lutzen et al., "D-xylose Derived Oxazolidin-2-ones as Chiral Auxiliaries in Stereoselective Aldol Reactions", Tetrahedron-Asymmetry, 8:1193–1206 (1997)). Jedoch wurden Verfahren dieses Typs, die in hohen Ausbeuten und mit guter Diastereoselektivität und Enantioselektivität erfolgen, nicht berichtet.

[0010] Daher besteht weiterhin Bedarf an Verfahren zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mit guter Diastereoselektivität und Enantioselektivität. Die vorliegende Erfindung ist zum Teil darauf gerichtet, diesen Bedarf zu erfüllen.

RITALIN™ und dessen Verwandte

[0011] Aufmerksamkeitsdefizitsstörung ("ADD") ist die bei Kindern am häufigsten diagnostizierte Krankheit. Symptome von ADD umfassen Ablenkbarkeit und Impulsivität. Eine verwandte Störung mit der Bezeichnung Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung ("ADHD") ist des Weiteren durch verstärkte Symptome einer Hyperaktivität bei Patienten gekennzeichnet. Racemisches Methylphenidat (beispielsweise RITALIN™) ist ein mildes Stimulanz des zentralen Nervensystems mit einer Amphetaminen qualitativ ähnlichen pharmakologischen Aktivität, und es ist das Arzneimittel der Wahl für eine symptomatische Behandlung von ADD bei Kindern. Die derzeitige Verabreichung von racemischen Methylphenidat führt jedoch zu deutlichen Nebenwirkungen, wie Anorexie, Gewichtsabnahme, Schlaflosigkeit, Schwindel und Dysphorie. Ferner ergibt racemisches Methylphenidat, das eine nach der Liste II kontrollierte Substanz ist, eine euphorische Wirkung, wenn es intravenös oder durch Inhalation verabreicht wird, und es besitzt daher ein hohes Potential für Substanzmissbrauch bei Patienten.

[0012] Mindestens 70 % der Individuen, die mit dem Humanimmunschwächevirus ("HIV") infiziert sind, die das erworbene Immunschwächesyndrom ("AIDS") entwickelt haben, zeigen letzten Endes kognitive Defekte

und viele zeigen Zeichen und Symptome von Demenz. Klagen über Vergesslichkeit, Konzentrationsabnahme, Ermüdung, Depression, Abnahme der Aufmerksamkeit, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderung und Gedankenstörungen sind bei Patienten mit einer HIV-Erkrankung häufig. Racemisches Methylphenidat wurde zur Behandlung von kognitivem Nachlassen bei AIDS-Patienten verwendet. Wie oben beschrieben, verursacht racemisches Methylphenidat, das eine nach der Liste II kontrollierte Substanz ist, eine euphorische Wirkung, wenn es intravenös oder durch Inhalation verabreicht wird, und es birgt daher ein hohes Potential für Drogenmissbrauch bei AIDS-Patienten.

[0013] Glutathion ist ein wichtiges Antioxidationsmittel, das den Körper vor elektrophilen reaktiven Verbindungen und intrazellulären Oxidationsmitteln schützt. Es wird postuliert, dass HIV-AIDS-Patienten an einer Arzneimittelüberempfindlichkeit aufgrund von einer Arzneimittelüberladung und einem erworbenen Glutathionmangel leiden. Patienten mit einer HIV-Infektion zeigten eine verringerte Konzentration von Glutathion in Plasma, Zellen und broncho-alveolärer Lavageflüssigkeit. Klinische Daten legen nahe, dass HIV-seropositive Individuen nachteilige Reaktionen auf die gleichzeitige Verabreichung von mehreren ansonsten therapeutischen Arzneimitteln zeigen. Es ist daher günstig, für die Verabreichung von Methylphenidat in verringerten Dosierungen bei Patienten mit Arzneimittelüberempfindlichkeit aufgrund einer HIV-Infektion zu sorgen.

[0014] Methylphenidat besitzt zwei Chiralitätszentren und kann daher als vier getrennte Stereoisomere existieren. Es ist einschlägig bekannt, dass Diastereomere unterschiedliche physikalische Eigenschaften, wie Schmelzpunkt und Siedepunkt, besitzen. Während beispielsweise das threo-Racemat von Methylphenidat die gewünschte Wirkung auf das Zentralnervensystem ergibt, trägt das erythro-Racemat zu Blutdruckerhöhenden Nebenwirkungen bei und es zeigt bei Ratten Letalität.

[0015] Weitere Untersuchungen bei Tieren, Kindern und Erwachsenen zeigten pharmakologische Aktivität in dem d-threo-Isomer von Methylphenidat (2R:2'R). Obwohl die Rolle des 1-threo-Isomers hinsichtlich Toxizität oder nachteiligen Nebenwirkungen nicht sorgfältig geprüft wurde, ist das Potential für einen isomeren Ballast bei Methylphenidat für viele Patienten, insbesondere die im Vorhergehenden beschriebenen für Arzneimittel überempfindlichen Patienten von Belang.

[0016] Obwohl 1-threo-Methylphenidat bei oraler Verabreichung rasch und stereoselektiv metabolisiert wird, führt eine intravenöse Verabreichung oder Inhalation zu hohen 1-threo-Methylphenidat-Serumspiegeln. Intravenöse Verabreichung und Inhalation sind die Verfahren der Wahl bei Arzneimittelmissbrauchpersonen für derzeitige Methylphenidatformulierungen und es wurde postuliert, dass die durch derzeitige Formulierungen von Methylphenidat hervorgerufene euphorische Wirkung auf der Wirkung des 1-threo-Methylphenidats beruht.

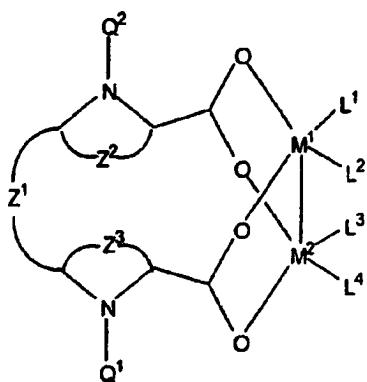
[0017] Daher wurde vorgeschlagen, dass die Verwendung des d-threo-Isomers (2R:2'R) von Methylphenidat, das im Wesentlichen frei von dem 1-threo-Isomer ist, hohe Aktivitätsspiegel von Methylphenidat ergibt und gleichzeitig die euphorische Wirkung von Methylphenidat und das Potential für einen Missbrauch bei Patienten verringert.

[0018] Verfahren zur Synthese von d-threo-Methylphenidat wurden berichtet. Diese Verfahren umfassen jedoch lange komplizierte Synthesen, sie zeigen schlechte Gesamtausbeuten und sie erfordern zumindest eine gewisse Trennung von Gemischen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren.

[0019] Im Hinblick auf die Vorteile von reinem d-threo-Methylphenidat und dem Mangel auf diesem Gebiet an Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung und von deren Verwandten besteht ein Bedarf an einem verbesserten Syntheseeverfahren zur Herstellung von reinem d-threo-Methylphenidat und dessen Verwandten. Die vorliegende Erfindung ist zum Teil darauf gerichtet, diesen Bedarf zu erfüllen.

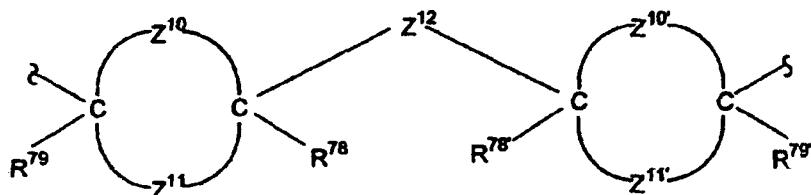
Zusammenfassung der Erfindung

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel:



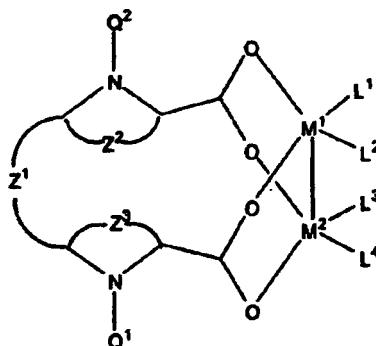
worin M^1 und M^2 gleich oder verschieden sind und Übergangsmetallatome oder -ionen bedeuten; Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; Q^1 und Q^2 gleich oder verschieden sind und elektronenziehende Gruppen bedeuten; L^1 und L^3 zusammengenommen für $-O-CR^{13}-O-$ stehen; L^2 und L^4 zusammengenommen für $-O-CR^{14}-O-$ stehen; und R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und aus der aus Alkylgruppen und Arylgruppen bestehenden Gruppe ausgewählt sind oder R^{13} und R^{14} für Alkylen- oder Arylengruppen, die direkt oder indirekt aneinander gebunden sind, stehen.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine Verbindung, die ein erstes Metallatom und ein zweites Metallatom, die längs einer Achse aneinander gebunden sind, und zwei Carboxylatliganden umfasst. Jeder der zwei Carboxylatliganden umfasst zwei Carboxylatgruppen, die über eine Einheit der folgenden Formel aneinander gebunden sind:



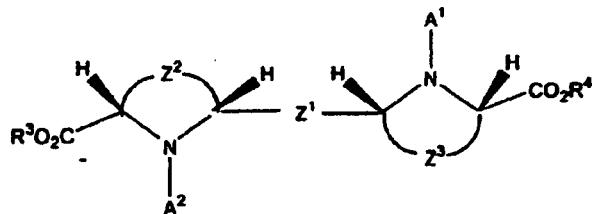
worin Z^{10} und Z^{11} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 3- bis 12-gliedrigen Ring bilden; worin $Z^{10'}$ und $Z^{11'}$ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 3- bis 12-gliedrigen Ring bilden; worin R^{78} , $R^{78'}$, R^{79} und $R^{79'}$ unabhängig voneinander aus der aus H, einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe bestehenden Gruppe ausgewählt sind, worin Z^{12} eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; worin jede der zwei Carboxylatgruppen ein erstes Carboxylatsauerstoffatom ("O¹"), ein zweites Carboxylatsauerstoffatom ("O²") und einen Kohlenstoff ("C"), an den das O¹ und das O² gebunden sind, umfasst, wodurch zwei O¹-C-O²-Einheiten gebildet werden, wobei jede O¹-C-O²-Einheit eine Ebene definiert, die im Wesentlichen parallel zu der Achse ist. Das O¹ von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden ist an das erste Metallatom gebunden und das O² von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden ist an das zweite Metallatom gebunden. Jeder der zwei Carboxylatliganden umfasst ferner mindestens zwei chirale Zentren und die Verbindung weist D₂-Symmetrie auf.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:

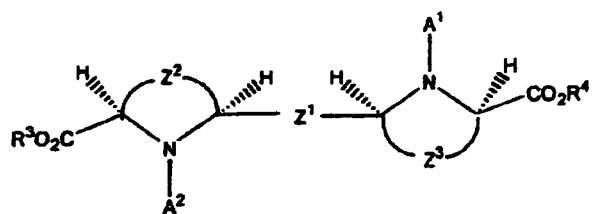


worin M^1 und M^2 gleich oder verschieden sind und Übergangsmetallatome oder -ionen bedeuten; Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und Q^1 und Q^2 gleich oder verschieden

sind und elektronenziehende Gruppen bedeuten; L¹ und L³ zusammengenommen für -O-CHR¹³-O- stehen; L² und L⁴ zusammengenommen für -O-CHR¹⁴-O- stehen; und R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und aus der aus Alkylgruppen und Arylgruppen bestehenden Gruppe ausgewählt sind oder R¹³ und R¹⁴ für Alkylen- oder Arylengruppen, die direkt oder indirekt aneinander gebunden sind, stehen. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen eines Liganden der Formel:

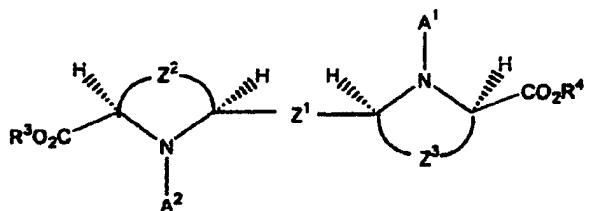


oder

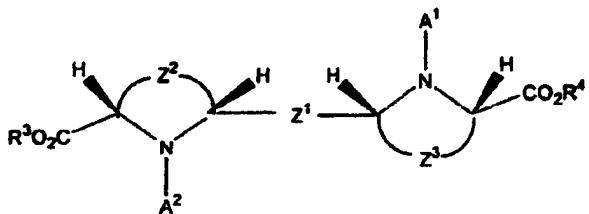


oder eines Gemischs derselben, worin A¹ und A² jeweils unabhängig voneinander aus der aus einem Wasserstoffatom und einer elektronenziehenden Gruppe bestehenden Gruppe ausgewählt sind und R³ und R⁴ unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl und Aryl bestehenden Gruppe ausgewählt sind. Das Verfahren umfasst ferner das Umwandeln des Liganden mit einem Bis-metallsalz unter zur Herstellung der Verbindung wirk samen Bedingungen.

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verbindungen mit einer der folgenden Formeln:

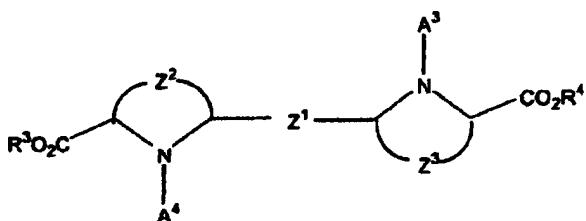


oder

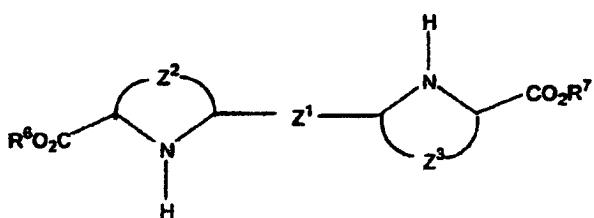


worin Z² und Z³ unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z¹ eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; A¹ und A² unabhängig voneinander aus der aus einem Wasserstoffatom und einer elektronenziehenden Gruppe bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl und Aryl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer N-substituierten Verbindung der Formel:

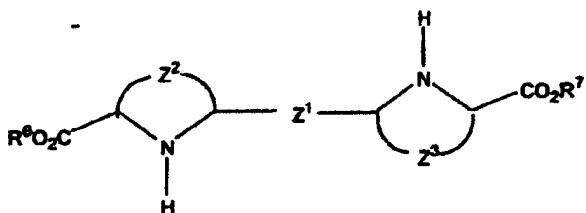


worin Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; A^3 und A^4 gleich oder verschieden sind und elektronenziehende Gruppen der Formeln $-C(O)R^2$, $-SO_2R^2$ oder $-P(O)R^2R^2$ bedeuten; R^1 , R^1 , R^2 und R^2 jeweils eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine Alkoxygruppe bedeuten; und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl und Aryl bestehenden Gruppe ausgewählt sind. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen einer N-unsubstituierten Verbindung der Formel:

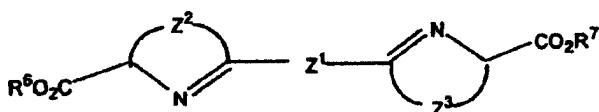


worin R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind. Das Verfahren umfasst ferner das Umwandeln der N-unsubstituierten Verbindung in die N-substituierte Verbindung mit einem Acylierungsmittel, einem Sulfonylierungsmittel oder einem Phosphorylierungsmittel.

[0025] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer N-unsubstituierten Verbindung der Formel:

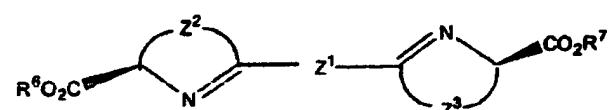
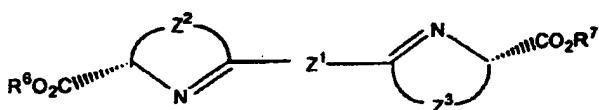


worin Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und R^6 und R^7 unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen einer ungesättigten heterocyclischen Verbindung der Formel:



und das Umwandeln der ungesättigten heterocyclischen Verbindung in die N-unsubstituierte Verbindung unter Verwendung einer Hydrierung.

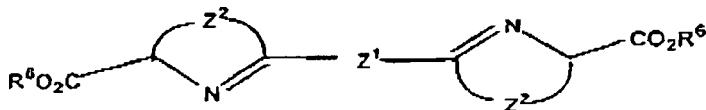
[0026] Die vorliegenden Erfindungen betrifft in einer noch weiteren Ausführungsform derselben eine Verbindung mit einer der folgenden Formeln:



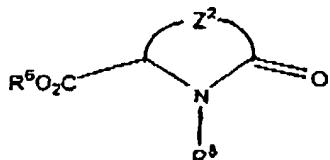
worin Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen

Rings notwendigen Atome bedeuten; Z¹ eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind.

[0027] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer ungesättigten heterocyclischen Verbindung der Formel:

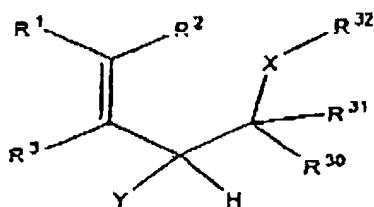


worin Z² die zur Vervollständigung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeutet; Z¹ eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und R⁶ aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt ist. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen eines cyclischen Ketons der Formel:

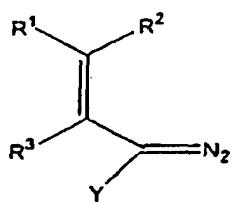


worin R⁸ eine Aminschutzgruppe bedeutet. Das Verfahren umfasst ferner das Umwandeln des cyclischen Ketons in die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung mit einer Bis-lithiumverbindung der Formel Z¹Li₂.

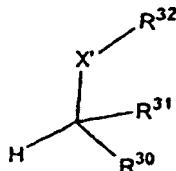
[0028] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet; X CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet; R¹¹ H, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³³R³⁴R³⁵ bedeutet; R³⁰ und R³¹ jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl, Aryl und Vinyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; R³² eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³⁶R³⁷R³⁸ bedeutet; oder R³¹ und R³² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind; wobei, wenn R³⁰ und R³¹ jeweils H sind, X nicht CH₂ bedeutet. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel:



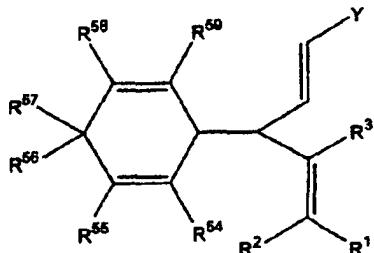
und das Umwandeln der Diazoverbindung mit einer Verbindung der Formel:



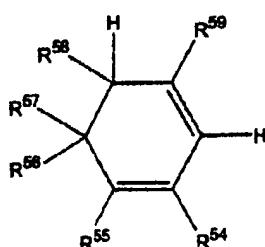
in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen. In der unmittelbar vorhergehenden Formel bedeutet X' CH₂, O oder NR^{11'} und R^{11'} eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe. Wenn X' O oder CH₂ bedeutet, wenn R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring

bilden, und wenn R³¹ und R³² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden, wird das Umwandeln der Diazoverbindung im Wesentlichen bei Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt.

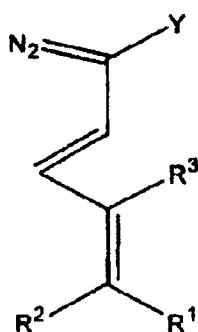
[0029] In einer noch weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe oder einer Vinylgruppe ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5 – 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet und R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸ und R⁵⁹ unabhängig voneinander aus der Gruppe von H, Alkyl, Aryl, Halogen und Alkoxy ausgewählt sind. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen eines 1,3-Cyclohexadiens mit

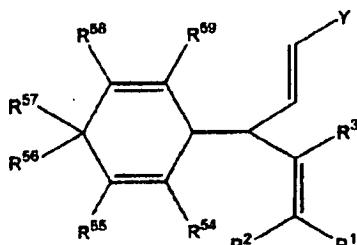


[0030] Das Verfahren umfasst ferner das Umwandeln des 1,3-Cyclohexadiens mit einer Diazoverbindung der Formel:



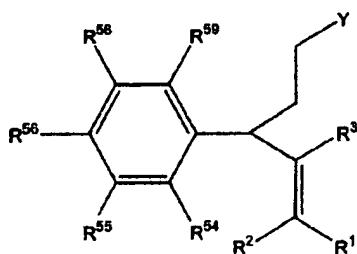
in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Herstellung der Verbindung wirksamen Bedingungen.

[0031] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel:

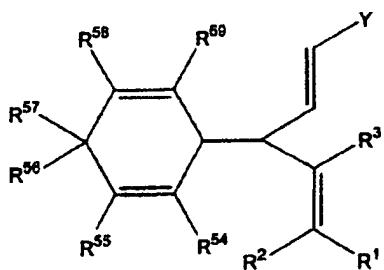


worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe oder einer Vinylgruppe ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5 – 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet und R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸ und R⁵⁹ unabhängig voneinander aus der Gruppe von H, Alkyl, Aryl, Halogen und Alkoxy ausgewählt sind.

[0032] In einer noch weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zu Herstellung einer Verbindung der Formel:

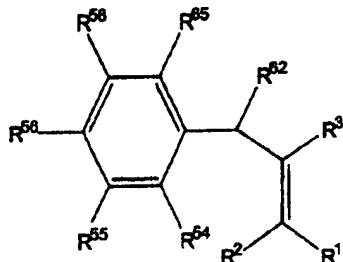


worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe oder einer Vinylgruppe ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5 – 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet und R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁸ und R⁵⁹ unabhängig voneinander aus der Gruppe von H, Alkyl, Aryl, Halogen und Alkoxy ausgewählt sind. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen eines Cyclohexadienderivats der Formel:

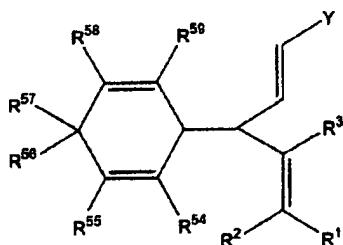


worin R⁵⁷ H bedeutet. Das Verfahren umfasst ferner das Umwandeln des Cyclohexadienderivats mit Hydrierungs- und Oxidationsmitteln unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen.

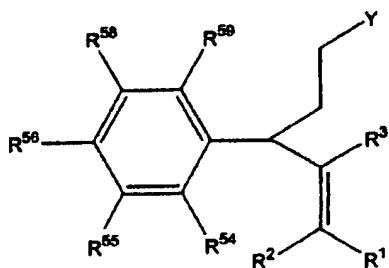
[0033] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe oder einer Vinylgruppe ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5 – 12-gliedrigen Ring bilden; R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁸ und R⁶⁵ unabhängig voneinander aus der Gruppe von H, Alkyl-, Arylgruppen, Halogen, Amino-, Alkoxy-, Hydroxy- und Säuregruppen ausgewählt sind R⁶² eine Alkyleinheit darstellt; oder R⁶⁵ und R⁶² zusammen die zur Vervollständigung eines 5 – 12-gliedrigen Rings notwendigen Atome darstellen. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen eines Cyclohexadienderivats der Formel:



worin R⁵⁷ H bedeutet; R⁵⁹ unabhängig voneinander aus der Gruppe von H, Alkylgruppen, Arylgruppen, Halogene, Aminogruppen, Alkoxygruppen, Hydroxygruppen und Säuregruppen ausgewählt ist, und Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet. Das Cyclohexadienderivat wird dann mit Hydrierungs- und Oxidationsmitteln unter zur Bildung eines Phenylderivats der Formel:

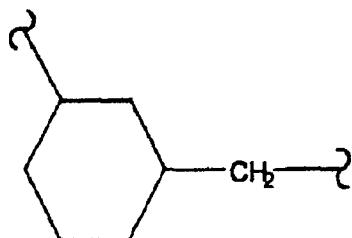


wirksamen Bedingungen umgewandelt, und das Phenylderivat wird unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen umgewandelt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0034] Der hier verwendete Ausdruck "Alkyl" soll lineare Alkylen, verzweigte Alkylen und Cycloalkylen, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, umfassen. "Alkyl" soll auch lineare Niederalkyle (beispielsweise lineare C₁-C₆-Alkylen), wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl; verzweigte Niederalkyle (beispielsweise verzweigte C₃-C₈-Alkylen), wie Isopropyl, tert-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 2-Methyl-2-Ethylpropyl, 2-Methyl-1-ethylpropyl und dergleichen; und Niedercycloalkyle (beispielsweise C₃-C₈-Cycloalkyle), wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen umfassen. Das hier verwendete "Alkyl" soll unsubstituierte Alkylen, wie die im Vorhergehenden angegebenen, in denen keine Atome außer Kohlenstoff und Wasserstoff vorhanden sind, umfassen. Das hier verwendete "Alkyl" soll auch substituierte Alkylen umfassen. Geeignete Substituenten umfassen Arylgruppen (die selbst substituiert sein können), heterocyclische Ringe (gesättigte oder ungesättigte und optional substituierte), Hydroxygruppen, Alkoxygruppen (die Aryloxygruppen (beispielsweise Phenoxygruppen) umfassen sollen), Thiolgruppen, Alkylthiogruppen, Arylthiogruppen, Amingruppen, (unsubstituierte, monosubstituierte oder disubstituierte, beispielsweise mit Aryl- oder Alkylgruppen) Carbonsäuregruppen, Carbonsäurederivate (beispielsweise Carbonsäureester, Amide und dergleichen), Phosphingruppen, Sulfonsäuregruppen, Halogenatome (beispielsweise Cl, Br, und I) und dergleichen. Ferner sollen Alkylgruppen, die einen oder mehrere Alkenyl- oder Alkinylsubstituenten (beispielsweise eine Methylgruppe, die selbst mit einer Prop-1-en-1-yl-gruppe unter Bildung eines But-2-en-1-yl-Substituenten substituiert ist) tragen, von der Bedeutung von "Alkyl" umfasst sein.

[0035] Der hier verwendete Ausdruck "Alkylen" bezeichnet eine zweiwertige Alkylgruppe, wobei Alkyl die oben angegebene Bedeutung besitzt. Lineare, verzweigte und cyclische Alkylene sowie Beispiele derselben sind in ähnlicher Weise unter Bezug auf deren entsprechende Alkylgruppe definiert. Beispiele für Alkylene umfassen Eth-1,1-diyl (d. h. -CH(CH₃)-), Eth-1,2-diyl (d. h. -CH₂CH₂-), Prop-1,1-diyl (d. h. -CH(CH₂CH₃)-), Prop-1,2-diyl (d. h. -CH₂-CH(CH₃)-), Prop-1,3-diyl (d. h. -CH₂CH₂CH₂-), Prop-2,2-diyl (d. h. -C(CH₃)₂-), Cycloprop-1,1-diyl, Cycloprop-1,2-diyl, Cyclopent-1,1-diyl, Cyclopent-1,2-diyl, Cyclopent-1,3-diyl, Cyclohex-1,1-diyl, Cyclohex-1,2-diyl, Cyclohex-1,3-diyl, Cyclohex-1,4-diyl, But-2-en-1,1-diyl, Cyclohex-1,3-diyl, But-2-en-1,4-diyl, But-2-en-1,2-diyl, But-2-en-1,3-diyl, But-2-en-2,3-diyl. Von der Bedeutung des Ausdrucks "Alkylen" werden auch Verbindungen mit der Formel -R'-R"- umfasst, wobei -R' eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe bedeutet und R"- eine Cycloalkylgruppe, beispielsweise Einheiten der Formel:

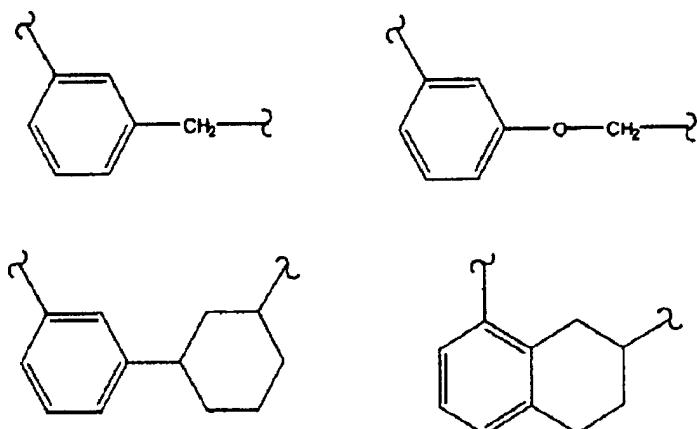


bedeutet.

[0036] Der hier verwendete Ausdruck "Aryl" soll aromatische Ringe, die vorzugsweise 4 bis 12 Glieder aufweisen, wie Phenylringe, umfassen. Diese aromatischen Ringe können optional ein oder mehrere Heteroatome (beispielsweise ein oder mehrere Atome N, O und S) enthalten, und daher soll das hier verwendete "Aryl" Heteroaryleinheiten, wie Pyridylringe und Furanylringe, umfassen. Die aromatischen Ringe können optional

substituiert sein. "Aryl" soll auch aromatische Ringe umfassen, an die einer oder mehrere andere Arylringe oder Nichtarylringe ankondensiert sind. Beispielsweise sind Naphthylgruppen, Benzimidazolgruppen und 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylgruppen (die jeweils optional substituiert sein können) für die Zwecke der vorliegenden Anmeldung Arylgruppen. Wie im Vorhergehenden angegeben, können die Arylringe optional substituiert sein. Geeignete Substituenten umfassen Alkylgruppen (die optional substituiert sein können) andere Arylgruppen (die selbst substituiert sein können), heterocyclische Ringe (gesättigt oder ungesättigt), Hydroxygruppen, Alkoxygruppen (die Aryloxygruppen (beispielsweise Phenoxygruppen) umfassen sollen), Thiolgruppen, Alkylthiogruppen, Arylthiogruppen, Amingruppen (unsubstituiert, monosubstituiert oder disubstituiert, beispielsweise mit Aryl- oder Alkylgruppen), Carbonsäuregruppen, Carbonsäurederivate (beispielsweise Carbonsäureester, -amide und dergleichen), Phosphingruppen, Sulfonsäuregruppen, Halogenatome (beispielsweise Cl, Br und I) und dergleichen.

[0037] Der hier verwendete Ausdruck "Arylen" soll eine zweiwertige Arylgruppe, in der beide Valenzen auf aromatischen Kohlenstoffen vorhanden sind, bedeuten. Beispiele für derartige Gruppen umfassen beispielsweise 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 5-Methyl-1,3-phenylen, Pyrid-2,3-diyl, Pyrid-2,4-diyl, Pyrid-2,5-diyl, Pyrid-3,5-diyl, 1,3-Naphthylen, 1,7-Naphthylen, 1,8-Naphthylen, 5,6,7,8-Tetrahydro-1,3-naphthylen. Das hier verwendete "Arylen" soll auch eine zweiwertige Gruppe der Formeln -R-R', wobei R eine Alkylgruppe bedeutet und R' eine Arylgruppe bedeutet, umfassen. Wie die Struktur von -R-R' angibt, befindet sich eine der Valenzen auf dem R (d. h. Alkyl)-Teil der -R-R'-Einheit und die andere der Valenzen auf dem R' (d. h. Aryl)-Teil der -R-R'-Einheit. Beispiele für diesen Typ einer Aryleneinheit umfassen Einheiten der Formeln:



und dergleichen.

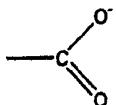
[0038] Der hier verwendete Ausdruck "Alkoxy" soll Gruppen der Formel -O-R, wobei R eine Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet, umfassen. Sie umfassen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Phenoxy, 4-Methylphenoxy und dergleichen.

[0039] Der hier verwendete Ausdruck "elektronenziehende Gruppe" bezeichnet diejenigen Gruppen, die Elektronendichte von angrenzenden Positionen in einem Molekül abziehen können, was beispielsweise unter Bezug auf die Tabellen in den klassischen Arbeiten, die die Klassifizierung verschiedener Substituenten nach ihrem elektronenziehenden Charakter festlegen, bestimmt wird. Beispielsweise kann auf die durch die Hammett-Skala festgelegte Klassifizierung, die beispielsweise bei Gordon et al., *The Chemist's Companion*, New York: John Wiley & Sons, S. 145–147 (1972), das hier als Bezug aufgenommen ist, Bezug genommen werden. Geeignete elektronenziehende Gruppen umfassen diejenigen mit einem para- σ -Wert von höher als oder gleich etwa 0,2 oder höher als oder gleich etwa 0,3 in Bezug auf die Hammett-Skala. Spezielle Beispiele für elektronenziehende Gruppen sind Einheiten der Formeln -C(O)R, -SO₂R und -P(O)RR', wobei R und R' unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer Alkoxygruppe ausgewählt sind.

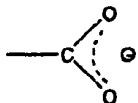
[0040] Der hier verwendete Ausdruck "Ring" bezeichnet einen homocyclischen oder heterocyclischen Ring, der gesättigt oder ungesättigt sein kann. Der Ring kann unsubstituiert sein oder er kann mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein. Die Substituenten können gesättigt oder ungesättigt, aromatisch oder nicht-aromatisch sein, und Beispiele für geeignete Substituenten umfassen die oben in der Diskussion in Bezug auf Substituenten an Alkyl- und Arylgruppen aufgeführten. Ferner können zwei oder mehr Ringsubstituenten unter Bildung eines weiteren Rings kombiniert sein, so dass der hier verwendete "Ring" kondensierte Ringsysteme umfassen soll. Für den Fall, dass der Ring gesättigt ist (d. h. für den Fall, dass alle den Ring bildenden Atome durch Einfachbindungen mit anderen Gliedern des Rings verbunden sind), kann der Ring optional un-

gesättigte (aromatische oder nichtaromatische) oder gesättigte Substituenten umfassen.

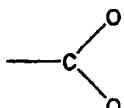
[0041] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung, die ein erstes Metallatom und ein zweites Metallatom, die längs einer Achse aneinander gebunden sind, umfasst. Dies kann durch die Formel M^1-M^2 dargestellt werden, wobei M^1 und M^2 das erste bzw. zweite Metallatom bedeuten und der Bindestrich die Bindung und die Bindungsachse bedeutet. Die Verbindung umfasst auch zwei Carboxylatliganden. Der hier verwendete Ausdruck "Carboxylatliganden" bedeutet Liganden, die eine oder mehrere Carboxylatgruppen enthalten. Die hier verwendeten Carboxylatgruppen bedeuten Gruppen der Formel:



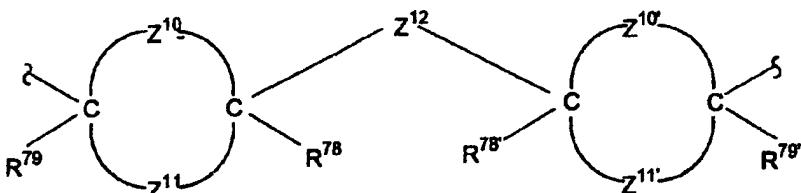
die als die folgende Formel geschrieben werden kann:



worin die gestrichelte Linie das delokalisierte Elektron bedeutet. Alternativ kann die Carboxylatgruppe ohne Angabe des delokalisierten Elektrons wie in der folgenden Formel ausgedrückt werden:



[0042] In der vorliegenden Erfindung umfasst jeder der zwei Carboxylatliganden zwei Carboxylatgruppen, und diese zwei Carboxylatgruppen sind über eine Einheit der Formel ("Formel I") aneinander gebunden:



[0043] In der Formel I bilden Z^{10} und Z^{11} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 3-12-gliedrigen Ring und $Z^{10'}$ und $Z^{11'}$ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 3-12-gliedrigen Ring. Zweckmäßigerweise sind Z^{10} und $Z^{10'}$ gleich und enthalten beide ein Heteroatom, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Vorzugsweise sind Z^{10} und $Z^{10'}$ gleich und beide stellen ein einzelnes Heteroatom, das aus der aus einem Schwefelatom, einem Sauerstoffatom und einem optional substituierten Stickstoffatom bestehenden Gruppe ausgewählt ist. Vorzugsweise hat mindestens eine Gruppe Z^{10} und $Z^{10'}$ die Formel -NQ-, ist mindestens eine der Gruppen von Z^{11} und $Z^{11'}$ eine Arylen- oder Alkylengruppe und bedeutet Q eine elektronenziehende Gruppe. Noch stärker bevorzugt haben beide Gruppen Z^{10} und $Z^{10'}$ die Formel -NQ-, sind beide Gruppen Z^{11} und $Z^{11'}$ eine Alkylengruppe und bedeutet Q eine elektronenziehende Gruppe. Obwohl eine der Gruppen von Z^{10} und Z^{11} und/oder eine der Gruppe von $Z^{10'}$ und $Z^{11'}$ eine direkte Bindung zwischen den Kohlenstoffen, an die sie gebunden sind, bedeuten kann, ist dies vorzugsweise nicht der Fall und bedeutet keiner der Reste Z^{10} , Z^{11} , $Z^{10'}$ und $Z^{11'}$ eine derartige direkte Bindung. R^{78} , $R^{78'}$, R^{79} und $R^{79'}$ sind unabhängig voneinander aus der aus H, einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe bestehenden Gruppe ausgewählt. Vorzugsweise bedeutet jeder der Reste von R^{78} , $R^{78'}$, R^{79} und $R^{79'}$ ein Wasserstoff. Z^{12} bedeutet eine Alkylen- oder Arylengruppe, vorzugsweise eine substituierte oder unsubstituierte 1,3-Phenylengruppe.

[0044] Wie in der obigen Formel angegeben, umfasst jede der zwei Carboxylatgruppen ein erstes Carboxylatsauerstoffatom ("O¹"), ein zweites ("O²") und ein Kohlenstoff ("C"), an den das O¹ und das O² gebunden sind, wodurch zwei O¹-C-O²-Einheiten gebildet werden.

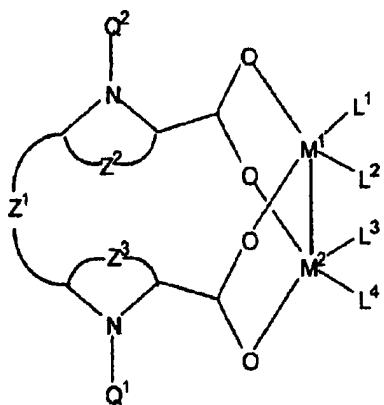
[0045] In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung liegt jede O¹-C-O²-Einheit in einer Ebene, die im Wesentlichen zur M¹-M²-Bindungsachse parallel ist, und sie legt diese fest. O¹ von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden ist an das erste Metallatom M¹ gebunden; O² von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden ist an das zweite Metallatom M² gebunden. Wie

dies in diesem Kontext verwendet wird, umfassen Ebenen, die "im Wesentlichen parallel" zur M¹-M²-Bindungsachse sind, die Ebenen, die die M¹-M²-Bindungsachse nicht schneiden oder die die M¹-M²-Bindungsachse in einem Winkel von weniger als 20°, vorzugsweise weniger als 10° schneiden.

[0046] Jeder der zwei Carboxylatliganden umfasst ferner mindestens zwei chirale Zentren. Diese Zentren können beispielsweise in einem oder mehreren der Reste Z¹⁰, Z¹¹, Z^{10'} und Z^{11'} enthalten sein und/oder sie können an den Kohlenstoffatomen, an die Z¹⁰, Z¹¹, Z^{10'} und Z^{11'} gebunden sind, lokalisiert sein. Die Stereochemie an diesen chiralen Einheiten wird derart gewählt, dass die Verbindung insgesamt betrachtet D₂-Symmetrie besitzt. Moleküle mit D₂-Symmetrie sind Moleküle, die eine vertikale C₂-Achse und einen Satz von zwei zur vertikalen C₂-Achse senkrechten C₂-Achsen besitzen. D₂-Symmetrie wird des Weiteren in beispielsweise Cotton et al., Advanced Inorganic Chemistry, 4. Auflage, New York: John Wiley & Sons, S. 28–46 (1980), das hier als Bezug aufgenommen ist, beschrieben.

[0047] Erläuterungsbeispiele für derartige Verbindungen und Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben sind im Folgenden beschrieben.

[0048] Die vorliegende Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform derselben Verbindungen der Formel ("Formel II"):



M¹ und M² sind gleich oder unterschiedlich und Übergangsmetallatome oder -ionen, wobei Beispiele hierfür Sc, Y, die Lanthaniden, die Actiniden, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Tc, Re, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, Cd und Hg als Metallatome und -ionen umfassen.

[0049] Zweckmäßigerweise sind M¹ und M² gleich oder unterschiedlich und aus der aus 0-wertigem Rh, 0-wertigem Ru, 0-wertigem Mo, 0-wertigem Pd und 0-wertigem Re bestehenden Gruppe ausgewählt. Vorzugsweise sind M¹ und M² jeweils Rh.

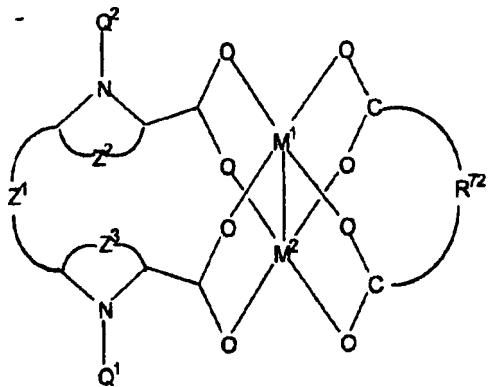
[0050] Z² und Z³ sind unabhängig voneinander die zur Vervollständigung eines 3-12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome. Beispiele für derartige Atome umfassen beispielsweise: substituierte oder vorzugsweise unsubstituierte Alkyleneinheiten, wie diejenigen der Formel -(CH₂)_i, wobei i eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist; und Einheiten der Formel -(CH₂)_i-X-(CH₂)_j, wobei i und j jeweils unabhängig voneinander ganze Zahlen von 0 bis 4 bedeuten und X eine Heteroatom, wie O, S und NR⁷⁰, wobei R⁷⁰ eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist, bedeutet. Zweckmäßigerweise sind Z² und Z³ gleich und vorzugsweise besitzen Z² und Z³ jeweils die Formel -CH₂CH₂-.

[0051] Z¹ ist eine Alkylen- oder Arylengruppe. Zur Erläuterung kann Z¹ die Formel -(CH₂)_i-, wobei i eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist, besitzen. Alternativ kann Z¹ die Formel -(CH₂)_i-X-(CH₂)_j-, wobei i und j jeweils unabhängig voneinander ganze Zahlen von 0 bis 4 bedeuten und X ein Heteroatom, wie O, S und NR⁷⁰, wobei R⁷⁰ eine Alkyl- oder Arylgruppe ist, bedeuten, besitzen. In einer noch weiteren Alternative kann Z¹ eine Cycloalkyleinheit, wie Cyclopent-1,3-diyl und Cyclohex-1,3-diyl, die substituiert oder unsubstituiert sein kann, sein. In einer noch weiteren Alternative kann Z¹ eine Aryleneinheit, wie 1,3-Phenylen oder 1,3-Naphthylen, oder eine heterocyclische Einheit, wie eine Pyrid-3,5-diyl-, Pyrid-2,6-diyl-, 2H-Pyran-3,5-diyl und Tetrohydropyran-3,5-diyl-Einheit sein. Vorzugsweise ist Z¹ eine 1,3-Phenylen-Einheit.

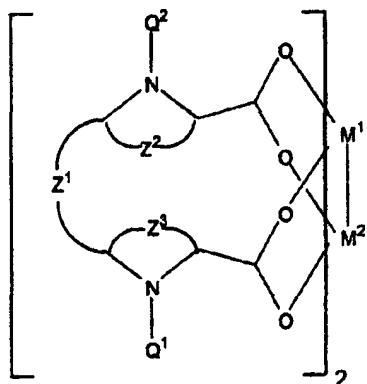
[0052] Q¹ und Q² sind gleich oder unterschiedlich und elektronenziehenden Gruppen. Beispiele für Q¹, die zur Verwendung bei dem Ausüben der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind Einheiten der Formeln -C(O)R¹, -SO₂R¹ und -P(O)R¹R¹, und Beispiele für geeignete Gruppen Q² umfassen Einheiten der Formeln -C(O)R²,

$-\text{SO}_2\text{R}^2$ und $-\text{P}(\text{O})\text{R}^2\text{R}^2$. In diesen Formeln ist jeder der Reste von R^1 , R^1' , R^2 und R^2' unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer Alkoxygruppe ausgewählt. Vorzugsweise besitzt Q^1 die Formel $-\text{SO}_2\text{R}^1$; Q^2 die Formel $-\text{SO}_2\text{R}^2$ und R^1 und R^2 sind gleich oder unterschiedlich und substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Arylgruppen. Vorzugsweise besitzt Q^1 die Formel $-\text{SO}_2\text{R}^1$; Q^2 die Formel $-\text{SO}_2\text{R}^2$; und jeder der Reste von R^1 und R^2 ist unabhängig voneinander aus der aus 4-(tert-Butyl)phenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl und 2,4,6-Triisopropylphenyl bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0053] In der obigen Formel II bedeuten L^1 und L^3 zusammengenommen eine $-\text{O}-\text{CR}^{13}-\text{O}$ -Einheit und L^2 und L^4 zusammengenommen eine $\text{O}-\text{CR}^{14}-\text{O}$ -Einheit. In diesen Einheiten können R^{13} und R^{14} gleich sein oder sie können unterschiedlich sein und sie sind jeweils unabhängig voneinander aus der aus Alkylgruppen und Arylgruppen bestehenden Gruppe ausgewählt. Alternativ können R^{13} und R^{14} Alkylen- oder Arylengruppen, die direkt oder indirekt aneinander gebunden sind, bedeuten. Im letzteren Fall kann die Verbindung der vorliegenden Erfindung als die folgende Formel ("Formel III") ausgedrückt werden:

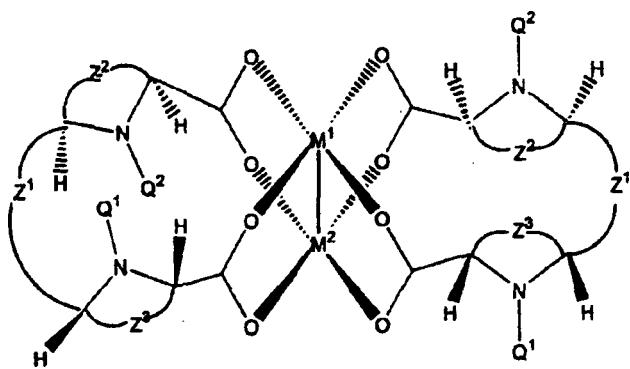


worin R^{72} eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet. Vorzugsweise bedeutet R^{13} und R^{14} zusammengenommen eine Alkylen- oder Arylengruppe derart, dass die Verbindung der vorliegenden Erfindung die folgende Formel ("Formel IV") aufweist.

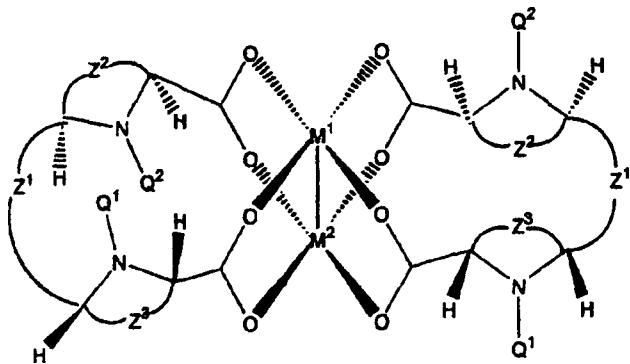


[0054] Die oben beschriebenen Verbindungen besitzen mindestens vier chirale Zentren (d. h. mindestens die zwei Kohlenstoffe, an die Z^2 gebunden ist, und mindestens die zwei Kohlenstoffe, an die Z^3 gebunden ist, sind chiral). Die vorliegende Erfindung soll nicht auf einen speziellen Satz von Konfigurationen an den chiralen Zentren der Verbindung beschränkt sein, und die oben angegebenen Strukturen sollen breit gelesen werden, so dass sie beliebige und alle möglichen Sammlungen von Chiralitäten umfassen.

[0055] Beispielsweise sollen Verbindungen der Formel I (i) Verbindungen der Formel ("Formel V"):

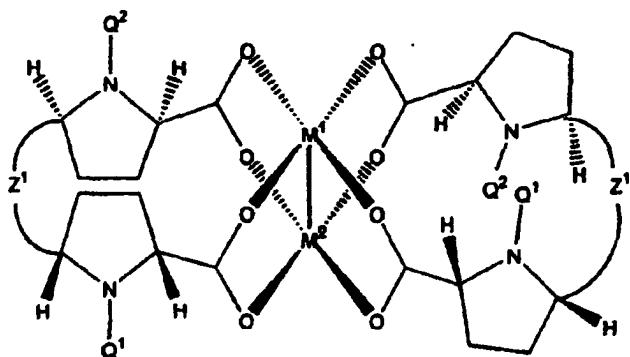


und (ii) Verbindungen der Formel ("Formel VI")

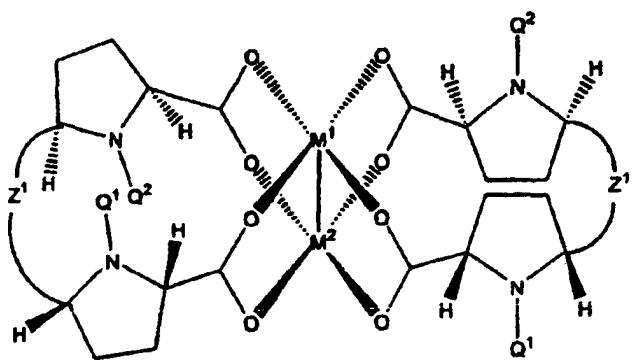


umfassen.

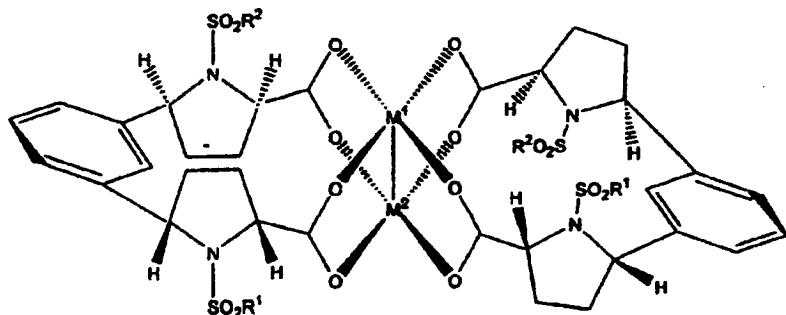
[0056] Jede der Verbindungen der Formeln V und VI kann allein (d. h. als reines Diastereoisomer) vorhanden sein oder sie können in einem Gemisch mit einem oder mehreren unterschiedlichen Diastereoisomeren vorhanden sein. Vorzugsweise ist die Verbindung im Wesentlichen frei von anderen Diastereoisomeren. In diesem Kontext bedeutet "im Wesentlichen frei von anderen Diastereoisomeren", das das Molverhältnis von anderen Diastereoisomeren zu der Verbindung weniger als 40 %, zweckmäßigerverweise weniger als 30 %, vorzugsweise weniger als 20 %, noch stärker bevorzugt weniger als 10 %, noch stärker bevorzugt weniger als 5 %, noch stärker bevorzugt weniger als 2 % und noch stärker bevorzugt weniger als 1 % beträgt. Bevorzugte Beispiele für Verbindungen der Formel V bzw. VI sind diejenigen der Formel ("Formel VII")



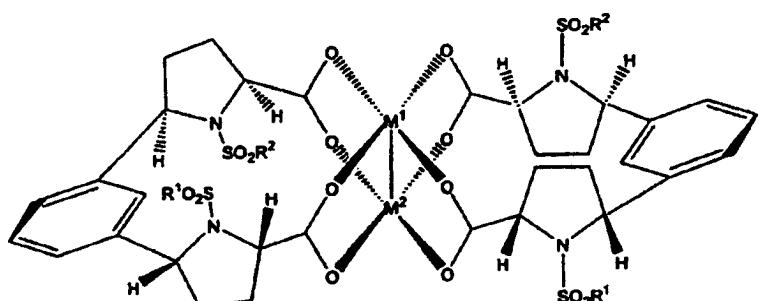
und diejenigen der Formel ("Formel VIII"):



Stärker bevorzugte Beispiele für Verbindungen der Formel V bzw. VI sind diejenigen der Formel ("Formel IX"):



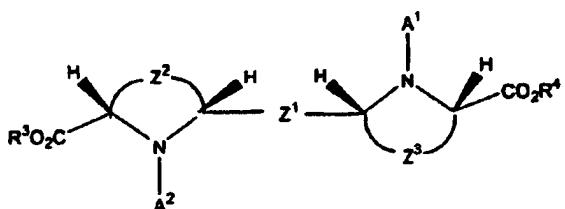
und diejenigen der Formel ("Formel X"):



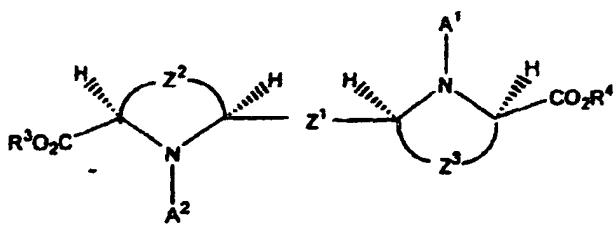
[0057] In der Formel IX und der Formel X, sind R¹ und R² gleich oder unterschiedlich und Alkyl- oder Arylgruppen.

[0058] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch eine Vielzahl von Verfahren hergestellt werden. Ein besonders geeignetes Verfahren, das Gegenstand eines weiteren Aspekts der vorliegenden Erfindung ist, wird im Folgenden erläutert:

[0059] Verbindungen der Formel II können aus Liganden der Formel ("Formel XI"):



aus Liganden der Formel ("Formel XII"):

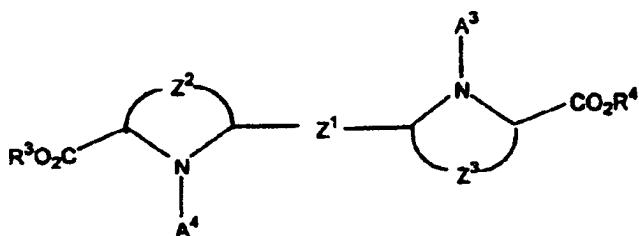


oder aus Kombinationen dieser Liganden hergestellt werden. In jeder dieser Formeln ist R^3 und R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe bestehenden Gruppe ausgewählt und jede der Gruppen von A^1 und A^2 unabhängig voneinander aus der aus einem Wasserstoffatom und einer elektronenziehenden Gruppe bestehenden Gruppe ausgewählt. Bevorzugte Liganden sind diejenigen, worin R^3 und R^4 beide Wasserstoffatome sind. Jedoch können Liganden, die an den R^3 - und R^4 -Positionen andere Gruppen enthalten, verwendet werden, indem beispielsweise diese Gruppen durch Wasserstoffatome unter Verwendung von beispielsweise herkömmlichen Esterhydrolyseverfahren, wie Verseifung bei Raumtemperatur mit einer starken Base (beispielsweise Lithiumhydroxid) ersetzt werden. Bevorzugte Liganden sind diejenigen, in denen A^1 und A^2 beide elektronenziehenden Gruppen sind, beispielsweise $-C(O)R^2$, $-SO_2R^2$, oder $-P(O)R^2R^2$ -Gruppen, wobei R^1 , R^1' , R^2 und R^2' jeweils unabhängig voneinander eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine Alkoxygruppe sind. Jedoch können Liganden, in denen eine der Gruppen oder beide Gruppen A^1 und A^2 Wasserstoffatome sind, verwendet werden, indem beispielsweise die Wasserstoffatome mit elektronenziehenden Gruppen unter Verwendung von beispielsweise herkömmlichen Acylierungs-, Sulfonierungs- oder Phosphorylierungsverfahren ersetzt werden.

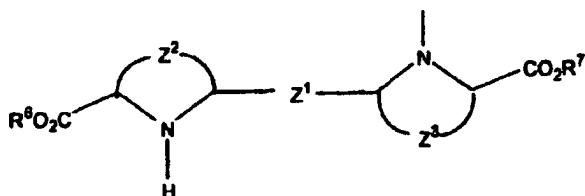
[0060] Die Liganden werden in die Verbindung der Formel II unter Verwendung eines Bis-metallsalzes unter zur Herstellung der Verbindung der Formel II wirksamen Bedingungen umgewandelt. Geeignete Bis-metallsalze sind diejenigen der Formel $M^1M^2(OOCR^5)_4$, worin R^5 eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe bedeutet und worin M^1 und M^2 wie oben definiert sind. Vorzugsweise sind M^1 und M^2 gleich und jede der R^5 -Gruppen ist ein C_1-C_6 -Alkyl. Stärker bevorzugt sind M^1 und M^2 jeweils Rh und jede der $OOCR^5$ -Gruppen stellt eine Acetatgruppe dar, wobei das Bis-metallsalz in diesem Fall die Formel $Rh_2(OOCCH_3)_4$ aufweist.

[0061] Die im Vorhergehenden genannte Umwandlung kann vorteilhafterweise durch Kontaktieren des Bis-metallsalzes mit dem Liganden über einen Zeitraum und bei einer Temperatur, die zur Herstellung der Verbindung der Formel II wirksam sind, durchgeführt werden. Dies kann beispielsweise durch vorhergehende Bildung des Bis-metallsalzes und anschließendes Kontaktieren des zuvor geformten Bis-metallsalzes mit dem Liganden erfolgen. Alternativ kann das Bis-metallsalz *in situ* beispielsweise aus einem geeigneten Metallsalz hergestellt werden. Dieses letztere Verfahren ist besonders vorteilhaft in dem Fall, wenn M^1 und M^2 gleich sind. Beispielsweise kann in dem Fall, wenn sowohl M^1 als auch M^2 Rh bedeuten, das Verfahren durch Mischen des Liganden mit Rhodiumdiacetat statt mit dem zuvor gebildeten Dirhodiumtetraacetat durchgeführt werden. Ungeachtet dessen, ob das Bis-metallsalz zuvor gebildet wurde oder sich *in situ* bilden kann, wird die Reaktion typischerweise in einem geeigneten Lösemittel (beispielsweise in einem aromatischen Lösemittel, wie Benzol, Toluol, Xylole oder vorzugsweise ein chloriertes Benzol, wie Chlorbenzol oder Dichlorbenzol, oder ein Kohlenwasserstofflösemittel, wie Hexane, Heptan, Isooctan oder n-Oktan) unter Rühren unter Refluxieren und/oder unter einer anderen Agitationsart während etwa 2 h bis etwa 10 Tagen, vorzugsweise etwa 1 Tag bis etwa 5 Tage unter einer Temperatur von etwa 30 °C bis etwa 150 °C, vorzugsweise von etwa 120 °C bis etwa 140 °C durchgeführt. Vorzugsweise wird das Reaktionslösemittel so gewählt, dass eine Durchführung der Reaktion bei einer Rückflusstemperatur von etwa 120 °C bis etwa 140 °C möglich wird. Ferner wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Verbindung, die Säuren neutralisieren kann, durchgeführt. Wenn die Reaktion unter Refluxieren durchgeführt wird, kann dies vorteilhafterweise durch Refluxieren des Lösemittels über eine Soxhlet-Extraktionsvorrichtung, die Calciumcarbonat oder eine andere Säuren neutralisierende Verbindung enthält, erreicht werden. Das gebildete Produkt kann aus dem Reaktionsgemisch durch herkömmliche Mittel (beispielsweise durch Fällung und Filtrieren und/oder durch Entfernen des Lösemittels, vorzugsweise unter Vakuum) abgetrennt werden und es kann optional, beispielsweise durch Kristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden.

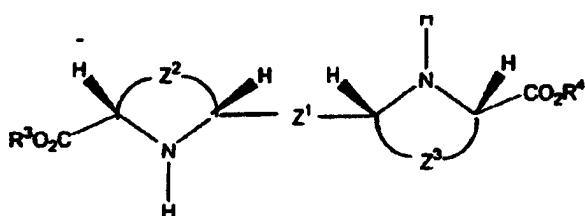
[0062] Die bei dem obigen Verfahren verwendeten Liganden können unter Verwendung einer Zahl von Verfahren hergestellt werden. Zur Erläuterung können N-substituierte Liganden der Formel ("Formel XIII")



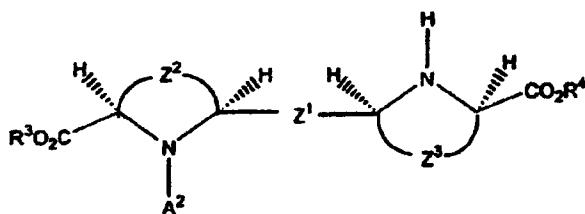
worin A^3 und A^4 unabhängig voneinander aus der aus $-C(O)R^2$, $-\text{SO}_2\text{R}_2$ und $-\text{P}(O)\text{R}^2\text{R}^2'$ bestehenden Gruppe ausgewählt sind und worin Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^1 , R^1' , R^2 , R^2' , R^3 und R^4 wie oben in der Diskussion in Bezug auf Formel XI und XII definiert sind, durch das folgende Verfahren hergestellt werden. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen einer N-unsubstituierten Verbindung der Formel ("Formel XIV"):



worin R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind, und das Umwandeln der N-unsubstituierten Verbindung in die N-substituierte Verbindung mit einem Acylierungsmittel, einem Sulfonylierungsmittel oder einem Phosphorylierungsmittel. Beispiele für geeignete Sulfonylierungsmittel umfassen Arylsulfonylchloride, wie Benzolsulfonylchlorid, 4-Methylbenzolsulfonylchlorid und 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid. Typischerweise wird diese Umwandlung durch Kontaktieren von mindestens 2 Äquivalenten, vorzugsweise etwa 2,3 bis etwa 4 Äquivalenten eines Acylierungsmittels, Sulfonylierungsmittels oder Phosphorylierungsmittels mit der N-unsubstituierten Verbindung bei einer Temperatur von etwa 10 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, während etwa 15 min bis etwa 10 Tagen, vorzugsweise während etwa 3 h bis etwa 5 Tagen, durchgeführt. Die Reaktion kann pur (d. h. ohne die Verwendung eines Lösemittels) durchgeführt werden, oder sie kann in einem geeigneten inerten Lösemittel wie einem aromatischen Lösemittel (beispielsweise Benzol und Toluol), einem Alkanlösemittel (beispielsweise Hexanen), einem chlorierten Lösemittel (beispielsweise Chlorbenzol oder Chloroform) oder einem Ketonlösemittel (beispielsweise Aceton) durchgeführt werden. In einigen Fällen kann die Reaktion ganz kräftig sein und eine langsame Zugabe (beispielsweise tropfenweise Zugabe) des Acylierungsmittels, Sulfonylierungsmittels oder Phosphorylierungsmittels zu der N-unsubstituierten Verbindung unter Kühlung des Reaktionsgemisches mit beispielsweise einem Eis/Wasserbad kann vorteilhaft sein. Typischerweise ergeben diese Reaktionen eine starke Säure, die vorteilhafterweise neutralisiert wird. Eine Neutralisation kann durch Durchführen der Reaktion in Gegenwart von beispielsweise einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat und/oder durch Waschen des Reaktionsgemisches mit beispielsweise einem Alkalimetallcarbonat oder bicarbonat durchgeführt werden. Die N-substituierte Verbindung kann aus dem Reaktionsgemisch durch beispielsweise Extraktion, Fällung und/oder Filtration abgetrennt werden, und die auf diese Weise abgetrennte N-substituierte Verbindung kann durch Standardverfahren, wie Umkristallisieren oder Chromatographie gereinigt werden. Das oben zur Herstellung von Verbindungen der Formel XIII diskutierte Verfahren kann ohne weiteres zur Herstellung von im Wesentlichen diastereomerenreinen Verbindungen der Formel XI und Formel XII durch jeweils Verwendung von N-unsubstituierten Verbindungen der Formel ("Formel XV"):

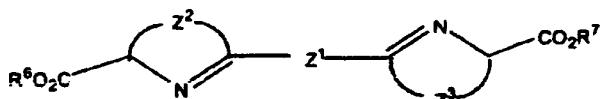


und der Formel ("Formel XVI"):

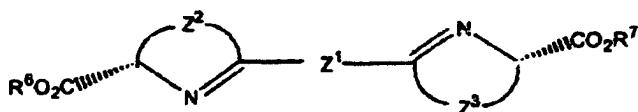


angepasst werden.

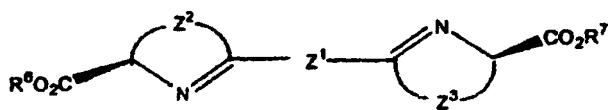
[0063] N-unsubstituierte Verbindungen der Formel XIV können durch das folgende Verfahren auf das sich die folgende Erfindung ebenfalls bezieht, vorteilhafterweise hergestellt werden. Das Verfahren umfasst das Bereitstellen einer ungesättigten heterocyclischen Verbindung der Formel ("Formel XVII"):



und das Umwandeln der ungesättigten heterocyclischen Verbindung in die N-unsubstituierte Verbindung unter Verwendung einer Hydrierung. Typischerweise wird die Hydrierungsreaktion durch Kontaktieren der ungesättigten heterocyclischen Verbindung mit einem Hydrierungsmittel, wie Wasserstoffgas, in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators während eines geeigneten Zeitraums (beispielsweise von etwa 30 min bis etwa 48 h) bei einer geeigneten Temperatur (beispielsweise von etwa 10 °C bis etwa 100 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur) mit einem geeigneten Druck, (beispielsweise von etwa atmosphärischem Druck bis etwa 100 psi) und in einem geeigneten Lösemittel (beispielsweise Etherlösemitteln, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether; Alkanlösemitteln, wie Hexanen; aromatischen Lösemitteln, wie Benzol oder Toluol; und Alkohollösemitteln, wie Ethanol oder Isopropanol) durchgeführt. Es wurde ermittelt, dass Platinoxid (beispielsweise PtO_2) für diese Reaktion ein besonders wirksamer Katalysator ist, obwohl andere Hydrierungskatalysatoren, wie die bei Larock in Comprehensive Organic Transformations, New York: Wiley-VCH (1999) ("Larock"), insbesondere auf S. 7 – 12, das hier als Bezug aufgenommen ist, beschriebenen verwendet werden können. Nach der Reaktion wird die N-unsubstituierte Verbindung typischerweise von Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Lösemittel dann beispielsweise unter verminderterem Druck entfernt. Eine weitere Reinigung der gebildeten N-unsubstituierten Verbindung kann durch beispielsweise Umkristallisieren oder Chromatographie durchgeführt werden. Unter Verwendung der im Vorhergehenden angegebenen Verfahren können N-unsubstituierte Verbindungen der Formel XV und der Formel XVI aus ungesättigten heterocyclischen Verbindungen der Formel ("Formel XVI-II"):



bzw. der Formel ("Formel XIX"):



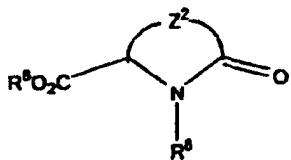
worin Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^3 , R^4 , R^6 und R^7 die im Vorhergehenden angegebenen Bedeutungen besitzen, hergestellt werden.

[0064] Bevorzugte ungesättigte heterocyclische Verbindungen sind diejenigen, in denen Z^1 eine 1,3-Phenylengruppe ist.

[0065] In einigen Situationen ist es besonders günstig, vor der Umwandlung der N-unsubstituierten Verbindung in die N-substituierte Verbindung die Estergruppen (dargestellt durch $COOR^6$ und $COOR^7$) in die entsprechenden Säuregruppen (dargestellt durch $COOR^3$ und $COOR^4$) umzuwandeln. Wie im Vorhergehenden angegeben, kann dies durch herkömmliche Entesterungsverfahren, beispielsweise eine Verseifung, erfolgen. Diese Verseifung kann vorteilhafterweise an der rohen N-unsubstituierten Verbindung, die bei dem oben beschriebenen Hydrierungsverfahren erhalten wurde, durchgeführt werden. Ein geeignetes Verseifungsverfahren ist das Refluxieren der N-unsubstituierten Verbindung mit einem Überschuss einer starken Alkalimetallbase in Wasser oder einem Wasser/Lösemittel-Gemisch. Beispielsweise kann die N-unsubstituierte Verbindung in einem Ge-

misch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser, das einen etwa 5- bis 100-fachen Molüberschuß an Lithiumhydroxid enthält, gelöst und/oder suspendiert werden und das gebildete Gemisch bei während etwa 2 h bis etwa 72 h bei Raumtemperatur gerührt, oder vorzugsweise bei Rückflusstemperatur erhitzt werden. Das Fortschreiten dieser Reaktion kann beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie überwacht werden, um zu bestimmen, wann die Verseifung den gewünschten Vervollständigungsgrad erreicht hat.

[0066] Ungesättigte heterocyclische Verbindungen der Formel XVII können vorteilhafterweise unter Verwendung des folgenden Verfahrens, auf das sich die vorliegende Erfindung ebenfalls bezieht, hergestellt werden. Bei diesem Verfahren wird ein cyclisches Keton der Formel ("Formel XX"):



worin R^8 eine Aminschutzgruppe ist, in die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung mit einer Bis-lithiumverbindung der Formel Z^1Li_2 umgewandelt. Beispielsweise ist für den Fall, das Z^1 eine 1,3-Phenyleneinheit ist, die in dieser Reaktion verwendete Bis-lithiumverbindung 1,3-Dilithiobenzol.

[0067] Der hier verwendete Ausdruck "Aminschutzgruppe" bezeichnet jede beliebige auf dem Gebiet der organischen Synthese bekannte Gruppe zum Schutz von Amingruppen. Geeignete Aminschutzgruppen sind bei Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, New York, John Wiley & Sons (1991), das hier als Bezug aufgenommen ist, aufgelistet. Beispiele für Aminschutzgruppen umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Aminschutzgruppen des Acyltyps, wie Formyl, Trifluoracetyl, Phthalyl und p-Toluolsulfonyl; Aminschutzgruppen des aromatischen Carbamattyps, wie Benzyloxycarbonyl und substituierte Benzyloxycarbonyle, 1-(p-Biphenyl)-1-methylethoxycarbonyl und 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl; Aminschutzgruppen des aliphatischen Carbamattyps, wie tert-Butyloxycarbonyl ("BOC"), Ethoxycarbonyl, Diisopropylmethoxycarbonyl und Allyloxycarbonyl; Aminschutzgruppen des cyclischen Alkylcarbamattyps, wie Cyclopentyloxycarbonyl und Adamantyloxycarbonyl; Aminschutzgruppen des Alkyltyps, wie Triphenylmethyl (d. h. Trityl) und Benzyl; Aminschutzgruppen des Trialkylsilantyps, wie Trimethylsilan; und Aminschutzgruppen des ein Thiol enthaltenden Typs, wie Phenylthiocarbonyl und Dithiasuccinoyl, BOC ist die bevorzugte Aminschutzgruppe.

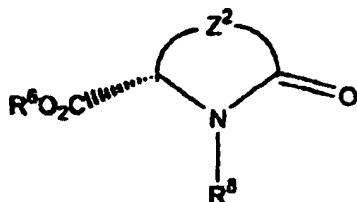
[0068] Die Reaktion des cyclischen Ketons mit der Bis-lithiumverbindung wird vorzugsweise unter Verwendung herkömmlicher Lithiumalkylierungsverfahren durchgeführt. Typischerweise wird die Reaktion in einem inerten Lösemittel (beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether) und bei strikter Abwesenheit von Wasser durch langsame Zugabe (beispielsweise im Verlaufe von etwa 30 min bis etwa 2 h) von einem Überschuss (beispielsweise von etwa 2 bis etwa 10 Äquivalenten) des cyclischen Ketons (vorzugsweise in einem inerten Lösemittel gelöst) zu der Dilithiumverbindung (vorzugsweise ebenfalls in dem inerten Lösemittel gelöst) bei verringerten Temperaturen (beispielsweise von etwa 0 °C bis etwa -78 °C) durchgeführt. Das gebildete Gemisch wird dann typischerweise sich unter Röhren auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, und das Röhren wird etwa 2 h bis etwa 4 Tage, vorzugsweise etwa 15 h bis etwa 30 h fortgesetzt. Nach der Beendigung der Reaktion wird das Gemisch typischerweise in Wasser gegossen und mit einem organischen Lösemittel (beispielsweise Ethylacetat) extrahiert. Das organische Lösemittel wird getrocknet (beispielsweise über $MgSO_4$) und, vorteilhafterweise unter verminderterem Druck, entfernt.

[0069] Die Aminschutzgruppe kann dann unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren, beispielsweise für den Fall, dass die Aminschutzgruppe BOC ist, durch Behandeln des Reaktionsprodukts mit einem Überschuss (beispielsweise von etwa 20 bis etwa 100 Äquivalenten, bezogen auf die verwendete Menge der Dilithiumverbindung) von Trifluoressigsäure ("TFA"), abgespalten werden. Diese Behandlung wird typischerweise in einem geeigneten Lösemittel (beispielsweise einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan oder Chloroform) während etwa 30 min bis etwa 48 h bei etwa 10 °C bis etwa 100 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Anschließend wird die überschüssige Säure (beispielsweise mit Bicarbonat) neutralisiert, das Lösemittel (beispielsweise unter verminderterem Druck) entfernt und die ungesättigte heterocyclische Verbindung optional (beispielsweise durch Umkristallisieren und/oder Chromatographie) weiter gereinigt.

[0070] Viele geeignete Dilithiumverbindungen können im Handel gekauft werden. Alternativ können diese Verbindungen durch herkömmliche Verfahren, die beispielsweise bei Fossatelli et al., "1,3-Dilithiobenzene and 1,4-Dilithiobenzene", Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 113:527-528 (1994) aufgezeigt werden, das hier als Bezug aufgenommen ist, hergestellt werden.

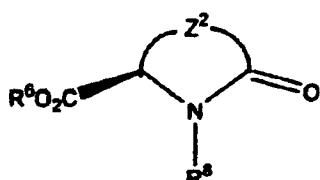
[0071] Cyclische Ketone, die zur Herstellung der ungesättigten heterocyclischen Verbindung wie oben beschrieben verwendet werden können, können von gewerblichen Quellen erhalten werden oder alternativ beispielsweise unter Verwendung der Verfahren, die beispielsweise bei Ezquerro et al., "Stereoselective Reactions of Lithium Enolates Derived From N-BOC Protected Pyroglutamic Esters", Tetrahedron, 49:8665–8678 (1993), das hier als Bezug aufgenommen ist, beschrieben sind, hergestellt werden.

[0072] Für den Fall, dass die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung die Formel XVIII besitzt, ist es vorteilhaft, ein cyclisches Keton der Formel ("Formel XXI")



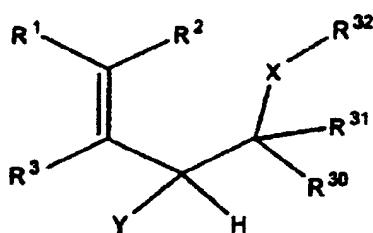
zu verwenden.

[0073] Für den Fall, dass die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung die Formel XIX besitzt, ist es vorteilhaft, ein cyclisches Keton der Formel ("Formel XXII") zu verwenden:

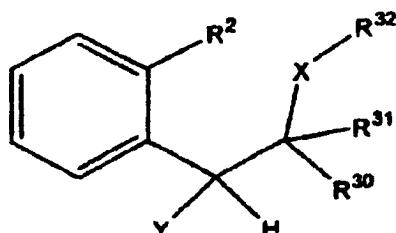


[0074] Die obigen Verbindungen (beispielsweise diejenigen der Formeln II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX und X sowie diejenigen, die die als Formel I bezeichnete Einheit enthalten) können zum Bewirken einer Vielzahl organischer Umwandlungen verwendet werden. Eine derartige organische Umwandlung zur Erläuterung ist die C-H-Insertionsreaktion, wie die C-H-Insertionsreaktionen, bei denen Bis-Übergangsmetallkatalysatoren zuvor verwendet wurden, insbesondere in Fällen, wenn im Wesentlichen diastereomerenreine Produkte gewünscht werden. Mehrere derartiger C-H-Insertionsreaktionen sind im Folgenden beschrieben. Jedoch sollte hier nichts die Meinung erwecken, dass die im Folgenden beschriebenen Reaktionen bedeuten, dass sie mit den im Vorgehenden beschriebenen Verbindungen durchgeführt werden müssen.

[0075] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel ("Formel XXIII"):



R¹, R² und R³ sind unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt oder R¹ und R³ bilden zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-12-gliedrigen Ring, wie einen Cyclohexenring oder einen Cyclohexa-1,3-dienring. Das Verfahren ist besonders gut geeignet zur Herstellung von Verbindungen, in denen R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Ring, beispielsweise einen Phenylring, bilden, wobei in diesem Fall die durch dieses Verfahren hergestellte Verbindung die Formel ("Formel XXIV"):



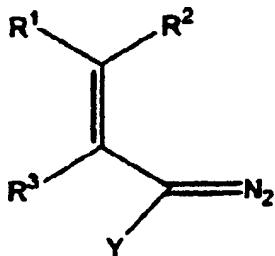
aufweist.

[0076] Y ist eine elektronenziehende Gruppe, wobei Beispiele hierfür Einheiten der Formeln $-C(O)R^{77}$, $-SO_2R^{77}$ und $-P(O)R^{77}R^{77}$ umfassen. In diesen Formeln sind R^{77} und R^{77} jeweils unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer Alkoxygruppe ausgewählt. Vorzugsweise besitzt Y die Formel CO_2R^{12} , wobei R^{12} eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe ist.

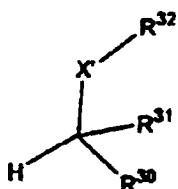
[0077] X bedeutet CH_2 , O oder NR^{11} , und R^{11} bedeutet H, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel $-SiR^{33}R^{34}R^{35}$, wobei R^{33} , R^{34} und R^{35} unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind.

[0078] R^{30} und R^{31} sind jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl, Aryl und Vinyl bestehenden Gruppe ausgewählt. R^{32} bedeutet eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel $-SiR^{36}R^{37}R^{38}$, wobei R^{36} , R^{37} und R^{38} unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind. Alternativ können R^{31} und R^{32} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-12-gliedrigen Ring, wie einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring, (für den Fall, dass X $-CH_2-$ ist), einen Piperidinylring (für den Fall, dass X N ist) oder einen Tetrahydrofuranyl- oder Tetrahydropyran ring (für den Fall, dass X O ist), bilden. Zur Erläuterung ist das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Bildung von Verbindungen der Formel XXIV, in denen X nicht CH_2 ist, wenn R^{30} und R^{31} jeweils H sind, gut geeignet.

[0079] Das Verfahren umfasst das Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel ("Formel XXV"):



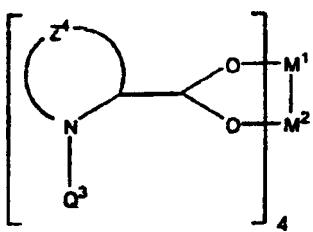
worin R^1 , R^2 , R^3 und Y die gleichen Bedeutungen besitzen, die oben in Bezug auf Formel XXIV angegeben sind. Das Verfahren umfasst ferner das Umwandeln der Diazoverbindung mit einer Verbindung der Formel ("Formel XXVI"):



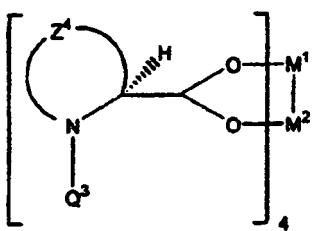
in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Herstellung der Verbindung wirksamen Bedingungen. In der Verbindung XXVI sind R^{30} , R^{31} und R^{32} wie oben im Hinblick auf Formel XXIV definiert. Wenn in dem gewünschten Produkt X CH_2 oder O ist, bedeutet X' in der Formel XXVI CH_2 bzw. O. Wenn in dem gewünschten Produkt X NR^{11} ist, bedeutet X' in der Formel XXVI NR^{11} und R^{11} eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe (beispielsweise eine Triarylsilylgruppe oder eine Trialkylsilylgruppe). Besonders bevorzugt ist, dass, wenn X' eine NR^{11} -Gruppe bedeutet, R^{11} eine Alkoxy carbonyl-Aminschutzgruppe, wie BOC, bedeutet.

[0080] Geeignete Bis-Übergangsmetallkatalysatoren zur Verwendung in dieser Reaktion umfassen beispielsweise Katalysatoren der Formel L_4M-ML_4 , wobei jede der Gruppen L gleich oder unterschiedlich ist und einen geeigneten Liganden (beispielsweise einen Sauerstoff von einer Acetateinheit) bedeutet und jedes M gleich oder unterschiedlich ist und ein Übergangsmetall (beispielsweise Rh oder Ru) bedeutet. Dirhodium- und Dirutheniumkatalysatoren, insbesondere Dirhodium- oder Dirutheniumtetracarboxylat-Katalysatoren, sind bevorzugt.

[0081] Erläuternde Dirhodium- oder Dirutheniumtetracarboxylat-Katalysatoren sind diejenigen der Formel ("Formel XXVII"):



[0082] In der Formel XXVII sind M^1 und M^2 jeweils Rh oder Ru. Z^4 bedeutet die zur Vervollständigung eines 3-12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome, beispielsweise eine Alkyleneinheit (beispielsweise eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Einheit). Q^3 ist eine elektronenziehende Gruppe, beispielsweise eine Gruppe der Formel $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$ oder $-\text{P}(\text{O})\text{R}^9\text{R}'^9$, wobei R^9 und R'^9 jeweils unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer Alkoxygruppe ausgewählt sind. In Fällen, in denen das gewünschte Produkt der Formel XXIII im Wesentlichen diastereomerenrein ist, ist es vorteilhaft, einen im Wesentlichen chiral reinen Katalysator, wie einen Dirhodium- oder Dirutheniumtetracarboxylat-Katalysator der Formel ("Formel XXVIII"):



zu verwenden. Vorzugsweise besitzt der Dirhodium- oder Dirutheniumtetracarboxylat-Katalysator der Formel XXVIII D_2 -Symmetrie.

[0083] Spezielle Beispiele für geeignete Verbindungen der Formeln XXVII und XXVIII umfassen: $\text{Rh}_2(\text{DO-SP})_4$, das eine Verbindung der Formel XXVII ist, in der M^1 und M^2 jeweils Rh sind, Z^4 eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Gruppe ist und Q^3 eine 4-Dodecylphenylsulfonyleinheit bedeutet; $\text{Rh}_2(\text{S-DO-SP})_4$, das eine Verbindung der Formel XXVIII ist, in der M^1 und M^2 jeweils Rh sind, Z^4 eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Gruppe ist und Q^3 eine 4-Dodecylphenylsulfonyleinheit bedeutet; $\text{Rh}_2(\text{TBSP})_4$, das eine Verbindung der Formel XXVII ist, in der M^1 und M^2 jeweils Rh sind, Z^4 eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Gruppe ist und Q^3 eine 4-tert-Butylphenylsulfonyleinheit bedeutet; und $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$, das eine Verbindung der Formel XXVIII ist, in der M^1 und M^2 jeweils Rh sind, Z^4 eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Gruppe ist und Q^3 eine 4-tert-Butylphenylsulfonyleinheit bedeutet. Diese und andere Erläuterungsverbindungen der Formeln XXVII und XXVIII sind detaillierter in Davies, "Rhodium-Stabilized Vinylcarbenoid Intermediates in Organic Synthesis", Current Organic Chemistry, 2:463–488 (1998) ("Davies"), das hier als Bezug aufgenommen ist, beschrieben.

[0084] Besonders geeignete Bis-übergangsmetallkatalysatoren zur Durchführung der Umwandlung von XXV mit XXVI sind diejenigen der Formeln II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX und X, die im Vorhergehenden definiert und diskutiert sind, insbesondere, wenn M^1 und M^2 Rh oder Ru sind. Andere besonders geeignete Bis-übergangsmetallkatalysatoren zur Durchführung der Umwandlung von XXV mit XXVI sind chirale Dirhodium- oder Dirutheniumkatalysatoren, insbesondere diejenigen, die ein erstes Metallatom und ein zweites Metallatom, die längs einer Achse aneinander gebunden sind, und zwei Carboxylatliganden umfassen. Jeder der zwei Carboxylatliganden umfasst zwei Carboxylatgruppen, die über eine Einheit der Formel I aneinander gebunden sind. Jede der zwei Carboxylatgruppen umfasst ein erstes Carboxylatsauerstoffatom ("O¹"), ein zweites Carboxylatsauerstoffatom ("O²") und einen Kohlenstoff ("C"), an den das O¹ und das O² gebunden sind, wodurch zwei O¹-C-O²-Einheiten gebildet werden, und jede O¹-C-O²-Einheit legt eine Ebene fest, die zur Achse im Wesentlichen parallel ist. O¹ von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden ist an das erste Metallatom gebunden; O² von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden ist an das zweite Metallatom gebunden; jeder der zwei Carboxylatliganden umfasst ferner mindestens zwei chirale Zentren; und die Verbindung besitzt D_2 -Symmetrie. Derartige Bis-übergangsmetallkatalysatoren sind oben detaillierter diskutiert.

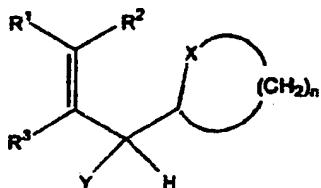
[0085] Typischerweise wird die Reaktion durch Mischen des Katalysators mit der Verbindung der Formel XXVI durchgeführt. Für den Fall, dass die Verbindung der Formel XXVI eine Flüssigkeit ist (beispielsweise für den Fall, dass die Verbindung der Formel XXVI Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Pyrrolidin, Piperidin, Cyclopentan, Cyclohexan und dergleichen ist), kann dies ohne die Verwendung eines zusätzlichen Lösemittels erfolgen. Alternativ kann das Gemisch unter Verwendung eines inerten Lösemittels oder eines Lösemittels, das gegenüber der Diazoverbindung der Formel XXV deutlich weniger reaktiv als die Verbindung der Formel XXVI

ist, gebildet werden. Beispielsweise wurde ermittelt, dass, wenn die Verbindung der Formel XXVI Tetrahydrofuran ist, der Katalysator und Tetrahydrofuran pur (d. h. ohne die Verwendung eines weiteren Lösemittels) gemischt werden können oder Cyclohexan als Reaktionsmedium verwendet werden kann. Die verwendete Menge des Katalysators ist für das Ausüben der vorliegenden Erfindung unkritisch. Typischerweise beträgt das Molverhältnis des Katalysators zur Verbindung der Formel XXVI etwa 1:10.000 bis etwa 1:20, zweckmäßigerweise etwa 1:500 bis etwa 1:50 und vorzugsweise etwa 1:200 bis etwa 1:100.

[0086] Sobald der Katalysator und die Verbindung der Formel XXVI gemischt sind, wird die Diazoverbindung der Formel XXV, vorzugsweise unter Röhren, zugegeben. Die Zugabe kann in einer einzigen Portion, kontinuierlich oder chargeweise durchgeführt werden. Eine langsame tropfenweise Zugabe unter Verwendung von beispielsweise einer Spritzenpumpe ist häufig vorteilhaft. Die zugegebene Menge der Diazoverbindung der Formel XXV hängt allgemein von der im Reaktionsgemisch vorhandenen Menge der Verbindung der Formel XXVI ab. Typischerweise beträgt das Molverhältnis der Verbindung der Formel XXVI zur Diazoverbindung der Formel XXV etwa 1:10 bis etwa 10:1, zweckmäßigerweise etwa 6:1 bis etwa 1:1, vorzugsweise etwa 4:1 bis etwa 2:1. Die Zugabe kann bei jeder geeigneten Temperatur vom Gefrierpunkt bis zum Siedepunkt des Lösemittels und/oder der Verbindung der Formel XXVI durchgeführt werden. Typischerweise wird die Zugabe bei etwa -50 °C bis etwa 60 °C durchgeführt. Eine Zugabe bei Raumtemperatur und eine Zugabe bei etwa 10 °C wurden als vorteilhaft ermittelt. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen einschließlich der Zugabetemperatur ist wichtiger, wenn ein diastereomerenreines Produkt gewünscht wird. Allgemein ist die Bildung eines diastereomerenreinen Produkts durch niedrigere Zugabetemperaturen (beispielsweise von etwa -50 °C bis etwa 10 °C) begünstigt.

[0087] Die Anmelder entdeckten unerwarteterweise, dass, wenn die Reaktion der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen in Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt wird, das gebildete Produkt eine signifikant verbesserte Ausbeute im Vergleich zu Reaktionen, die nicht im Wesentlichen in Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt werden, aufweist. Der hier verwendete Ausdruck "im Wesentlichen in Abwesenheit von Sauerstoff" bedeutet, dass die bei der Durchführung der Reaktion verwendeten flüssigen Reaktionsteilnehmer und (gegebenenfalls) Lösemittel beispielsweise durch Hindurchperlen eines Inertgases (beispielsweise Stickstoff oder Argon) durch diese luftfrei gemacht werden, die Reaktion unter einer Inertgasdecke oder unter Vakuum durchgeführt wird und dass alle Übertragungen so durchgeführt werden, dass Umgebungsluft ausgeschlossen wird (beispielsweise durch die Verwendung von Gummiseptums, gasdichten Spritzen und dergleichen). Als Erläuterung ermittelten Anmelder unerwarteterweise, dass, wenn X O oder CH₂ bedeutet, wenn R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-12-gliedrigen Ring bilden und R³¹ und R³² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-12-gliedrigen Ring bilden, das Durchführen der Reaktion im Wesentlichen in Abwesenheit von Sauerstoff ein Produkt ergibt, das eine signifikant verbesserte Diastereoisomerenreinheit aufweist. Wenn diese Reaktionen im Wesentlichen in Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt werden, ist es vorteilhaft, einen chiralen Katalysator, vorzugsweise eine chirale Katalysator mit D₂-Symmetrie, zu verwenden.

[0088] Die Umwandlung der Verbindung der Formel XXV mit einer Verbindung der Formel XXVI zur Bildung einer Verbindung der Formel XXIII, die im Vorhergehenden beschrieben wurde, ist besonders günstig zur Herstellung von Verbindungen der Formel ("Formel XXIX"):

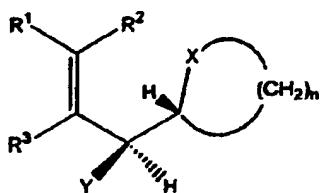


[0089] In diesem Fall wird die Umwandlung der Diazoverbindung der Formel XXV mit einer cyclischen Verbindung der Formel ("Formel XXX"):

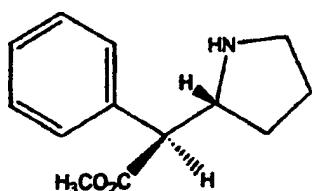


worin X' wie oben definiert ist und n 3 – 10 ist, durchgeführt. In dieser Ausführungsform bilden R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, vorzugsweise einen Phenylring, und Y besitzt vorzugsweise die Formel -CO₂R¹⁰ wobei R¹⁰ eine Alkyl- oder Arylgruppe ist. Das Verfahren ist zur Herstellung von Verbindungen, in denen X NR¹¹ bedeutet und in denen n 3 oder 4 ist, besonders geeignet. Das Verfahren ist auch

besonders geeignet zur Herstellung von Verbindungen der Formel ("Formel XXXI"):

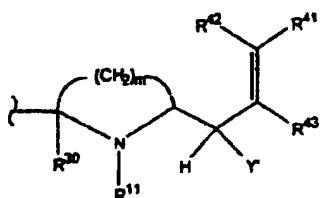


wobei in diesem Fall der verwendete Bis-Übergangsmetallkatalysator ein chiraler Bis-Übergangsmetallkatalysator ist. Beispielsweise können durch Verwendung des S-Isomers von Verbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX oder X gemäß der obigen Definition und Diskussion, insbesondere, wenn M¹ und M² Rh oder Ru sind), Verbindungen der Formel XXXI, die im Wesentlichen diastereomerenrein sind (beispielsweise >80 % ee, >90 % ee, >95 % ee, >98 % ee und/oder >99 % ee) hergestellt werden. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel XXXI sind diejenigen, in denen X NR¹¹ bedeutet, n 3 ist, Y CO₂R¹² bedeutet, R¹² Alkyl oder Aryl ist und R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Ring bilden. Noch stärker bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel XXXI, in denen X NH bedeutet, R¹² eine Methylgruppe ist und R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Phenylring bilden. Derartige Verbindungen besitzen die Formel ("Formel XXXII")

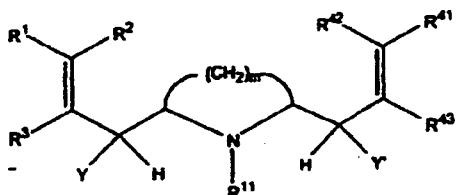


die auch als threo-Methylphenidat bezeichnet wird und von der angenommen wird, dass sie die biologisch aktive Form von RITALIN™ ist.

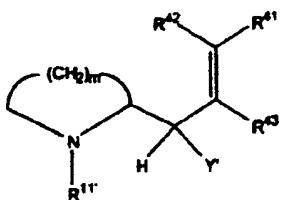
[0090] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung kann auch zur Herstellung von Verbindungen der Formel XXIII, worin X NH¹¹ bedeutet und worin R³¹ und R³² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring der Formel ("Formel XXXIII"):



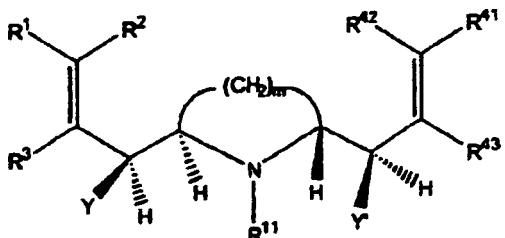
worin R³⁰ H ist, bedeuten, verwendet werden. Das heißt, das Verfahren kann zur Herstellung von Verbindungen der Formel ("Formel XXXIV")



verwendet werden. In diesen Formeln sind R⁴¹, R⁴² und R⁴³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt oder R⁴¹ und R⁴³ bilden zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-12-gliedrigen Ring. Y' ist eine elektronenziehende Gruppe, beispielsweise die oben im Hinblick auf Y diskutierten elektronenziehenden Gruppen, und m ist 2-9. Die Reaktion umfasst das Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel XXV und das Umwandeln der Diazoverbindung mit einem cyclischen Amin der Formel ("Formel XXXV"):



in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Herstellung der Verbindung wirksamen Bedingungen. Geeignete Bedingungen für diese Reaktion sind die gleichen wie die im Vorhergehenden im Hinblick auf die Umwandlung von Verbindungen der Formel XXV mit Verbindungen der Formel XXVI diskutierten. Unter Verwendung eines chiralen Katalysators können Verbindungen der Formel ("Formel XXXVI"):



hergestellt werden.

[0091] Eine Vielzahl von Verfahren kann zur Herstellung des cyclischen Amins der Formel XXXV verwendet werden, doch ist das bevorzugte Verfahren das im Vorhergehenden im Hinblick auf die Herstellung von Verbindungen der Formel XXIX unter Verwendung von Diazoverbindungen der Formel XXV, cyclischen Verbindungen der Formel XXX und eines Bis-Übergangsmetallkatalysators beschrieben. Statt Durchführen der Reaktion in zwei Stufen (d. h. durch zunächst Umsetzen einer Diazoverbindung der Formel XXV mit einer cyclischen Verbindung der Formel XXX, worin X N bedeutet, zur Bildung eines cyclischen Amins der Formel XXIX und dann Umsetzen des cyclischen Amins der Formel XXIX mit einer Diazoverbindung der Formel XXV zur Bildung der gewünschten Verbindung der Formel XXXIV) kann die Reaktion in einer einzigen Stufe durch beispielsweise Kontaktieren der cyclischen Verbindung der Formel XXX, worin X N bedeutet, mit mindestens zwei Äquivalenten einer Diazoverbindung der Formel XXV durchgeführt werden. Die zur Durchführung dieser einstufigen Reaktion geeigneten Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie die im Vorhergehenden im Hinblick auf das zweistufige Verfahren diskutierten. Vorzugsweise wird während des ersten Teils der Reaktion (d. h. während der Zugabe der ersten Hälfte der Diazoverbindung der Formel XXV) die Reaktion unter Kühlung (beispielsweise von etwa -50 °C bis etwa 0 °C) durchgeführt. Dann wird das Reaktionsgemisch erwärmt, und der zweite Teil der Reaktion (d. h. während der Zugabe der zweiten Hälfte der Diazoverbindung der Formel XXV) wird bei erhöhten Temperaturen (beispielsweise von etwa 20 °C bis etwa 100 °C) durchgeführt. Alkane mit Schmelzpunkten von weniger als etwa -50 °C und Siedepunkten von größer als etwa 60 °C sind die bevorzugten Lösemittel für diese Reaktion.

[0092] Die durch das obige Verfahren hergestellten Verbindungen (d. h. Verbindungen der Formeln XXIII, XXIV, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIV und XXXVI) werden in geeigneter Weise zur weiteren Umwandlung durch beispielsweise eine Esterreduktion oder Grignard-Addition zu hochfunktionalisierten Basen funktionalisiert. Für den Fall, dass ein chiraler Katalysator verwendet wird, beispielsweise bei dem S-Isomer von Verbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX oder X, gemäß der obigen Definitionen und Diskussionen, (insbesondere wenn M¹ und M² Rh oder Ru sind), können diese Verbindungen als Basen mit C₂-Symmetrie verwendet werden oder sie können, wie oben angegeben, (beispielsweise durch Esterreduktion oder Grignard-Addition) in hochfunktionalisierte C₂-Basen weiter umgewandelt werden. C₂-Basen sind zur Steuerung der Stereochemie bei organischen Synthesen sehr nützlich, wie beispielsweise gemäß der Beschreibung bei Takahata et al., "New Entry to C₂-Symmetric Trans-2,6-bis(hydroxymethyl)-piperidin Derivatives Via the Sharpless Asymmetric Dihydroxylation", Tetrahedron-Asymmetry, 6:1085–1088 (1995) und bei Bennani et al., "Trans-1,2-diaminocyclohexane Derivatives as Chiral Reagents, Scaffolds and Ligands for Catalysis – Applications in Asymmetric Synthesis and Molecular Recognition", Chemical Reviews, 97:3161–3195 (1997), die hier als Bezug aufgenommen sind.

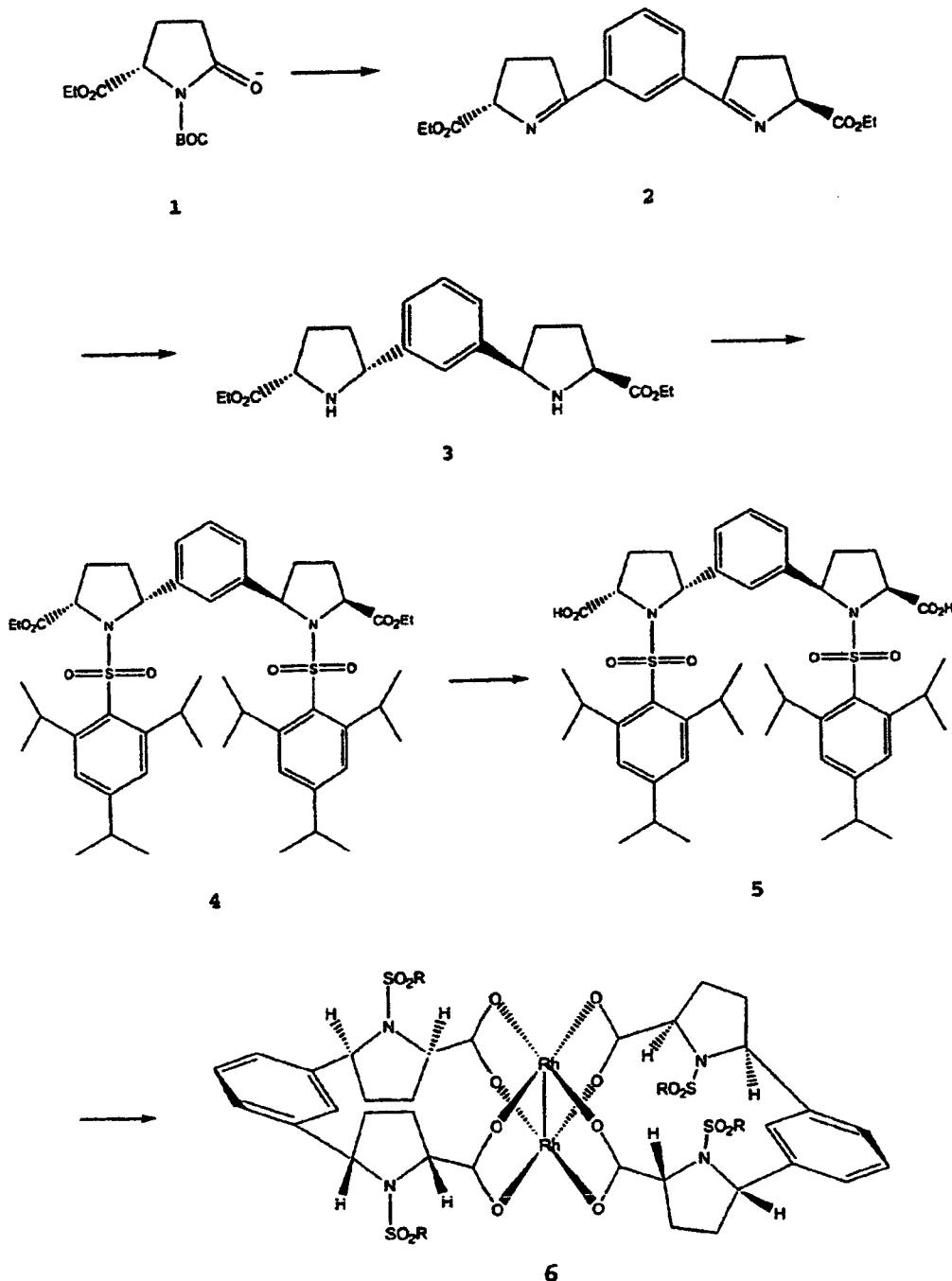
[0093] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden nicht beschränkenden Beispiele weiter erläutert:

Beispiele

Beispiel 1 – Syntheseschema zur Herstellung von Dirhodiumbis[verbrücktes-di(S-2,4,6-triisopropylphenyl-sulfonylprolinat)]

[0094] Dirhodium-bis[verbrücktes-di(S-2,4,6-triisopropylphenyl-sulfonylprolinat)] wurde unter Verwendung des folgenden allgemeinen Reaktionsschemas I, worin R eine 2,4,6-Triisopropylphenylgruppe bedeutet, hergestellt. Einzelheiten für jede in diesem Reaktionsschema angegebene Stufe sind im Folgenden in Beispielen 2 – 6 beschrieben.

Reaktionsschema I



Beispiel 2 – Herstellung des Imins 2

[0095] Zu einer Lösung von -78°C von 1,3-Diodbenzol (3,431 g, 10,4 mmol) in THF (100 ml) wurde 1,7 M tert-Butyllithium (25,1 ml, 42,6 mmol, 4,1 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde 0,5 h bei -78°C gerührt und sich dann während 1 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Gemisch wurde dann erneut auf -78°C

gekühlt und dann zu einer Lösung von -78 °C von S-N-Boc-Pyroglutaminsäureethylester (1) (13,62 g, 62,4 mmol, 6,0 Äquiv.) in THF (75 ml) gegeben. Das gebildete Gemisch wurde 1 h bei -78 °C gerührt und dann 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (300 ml) gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösemittel wurde entfernt, wobei ein Rückstand erhalten wurde.

[0096] Der Rückstand wurde in Dichlormethan (60 ml) gelöst. Hierzu wurde TFA (48,1 ml, 0,624 mol) gegeben und das gebildete Gemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde dann entfernt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan erneut gelöst und dann viermal mit gesättigter Bicarbonatlösung, zweimal mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde entfernt. Der gebildete Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica unter Verwendung von EtOAc/Hexanen (5:4) gereinigt, wobei 1,3827 g des Imins 2 als Öl erhalten wurden (37 %):

DC R_f 0,33 (EtOAc/Hexane (70:30)); [α]²⁵_D = 109° (c 1, 358, CHCl₃); IR (NaCl) 2981, 1738, 1623, 1576 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,95 (d 2H), 7,43 (t, 1H), 4,88 (dd, 2H, J = 7,6, 7,2 Hz), 4,21 (q, 4H, J = 7,6 Hz), 3,22–3,08 (m, 2H), 3,04–2,90 (m, 2H), 2,40–2,27 (m, 2H), 2,27–2,13 (m, 2H), 1,29 (t, 6H, J = 7,2 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174,7, 171,9, 133,3, 129,5, 127,7, 126,7, 73,8, 60,1, 34,6, 25,6, 13,3, HRMS (EI) berechnet für C₂₀H₂₄N₂O₄ 356, gefunden 356, 1718.

Beispiel 3 – Herstellung des Diamins 3

[0097] Das Imin 2 (2, 4236 g, 6, 80 mmol) wurde mit 55 psi H₂ mit PtO₂ (6 mg/mmol Substrat) in Ethanol (6 ml/mmol Substrat) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde 25 h gerührt und dann über einen Celite-Pfropfen filtriert. Das Lösemittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica unter Verwendung von EtOAc/Hexanen (2:1 Gew/5 % Triethylamin) gereinigt, wobei 2,196 g des Diamins 3 als Öl erhalten wurde (90 %): DC R_f 0,31 (EtOAc/Hexane (2:1 Gew/5 % Triethylamin)); [α]²⁴_D = 11° (c 3, 794, CHCl₃) IR (NaCl) 3356, 2983, 2908, 2876, 1742, 1731, 1609, 1454, 1380 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,40–7,25 (m, 3H), 4,30–4,10 (m, 6H), 3,90 (dd, 2H, J = 8,4, 8,1 Hz), 2,42 (s, 2H), 2,30–2,05 (m, 6H), 1,92–1,60 (m, 2H), 1,30 (t, 6H, J = 7,5 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174,8, 143,2, 128,3, 125,2, 125,1, 63,2, 60,6, 59,7, 33,8, 30,2, 13,9; HRMS (EI) berechnet für C₁₇H₂₃N₂O₂ (m-COOEt), 287,1757, gefunden 287,1723.

Beispiel 4 – Herstellung von verbrücktem Di(ethyl-S-2,4,6-triisopropylphenylsulfonylprolinat) 4

[0098] Das Diamin 3 (1,4 g, 3,95 mmol) und Kaliumcarbonat (2,2 g, 15,8 mmol, 4,0 Äquiv) wurden in Aceton (40 ml) gerührt. Dann wurden 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid (3,6 g, 11,8 mmol, 3,0 Äquiv) zugegeben. Nach Röhren des gebildeten Reaktionsgemisches während vier (4) Tagen bei Raumtemperatur wurde ein zweiter Teil Aceton (100 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde filtriert, und das Lösemittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica unter Verwendung von EtOAc/Hexanen (1:9) gereinigt, wobei 2,1 g des verbrückten Di(ethyl-S-2,4,6-triisopropylphenylsulfonylprolinat) ("diTiPB-SP-COOEt") 4 als weißer Feststoff erhalten wurden (Fp 57 – 59 °C) (59 %): DC R_f 0,16 (EtOAc/Hexane (10:90)); [α]²³_D = -21° (c 2,188, CHCl₃); IR (NaCl) 2963, 2868, 2263, 1753, 1600, 1563, 1463, 1316, 1153 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,28–7,20 (m, 2H), 7,07 (s, 4H), 5,13 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,53 (dd, 2G, J = 7,2, 4,8, Hz), 4,16–3,82 (m, 8H), 2,84 (sept, 2H, J = 6,9 Hz), 2,50–2,00 (m, 8H), 1,19 (d, 12H, J = 6,9 Hz), 1,18 (d, 12H, J = 6,3 Hz), 1,12 (d, 12H, J = 6,9 Hz), 1,01 (t, 6H, J = 7,1 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171,8, 153,3, 151,8, 151,7, 141,3, 130,4, 127,8, 126,8, 126,1, 123,5, 63,8, 61,0, 60,7, 35,4, 33,9, 29,9, 29,2, 24,8, 24,5, 23,3, 13,7; Anal. berechnet für C₅₀H₇₂N₂O₈S₂: C, 67,23, H, 8,12, N, 3,13. Gefunden: C, 66,99, H, 8,19, N, 3,08.

Beispiel 5 – Herstellung des verbrückten Di(S-2,4,6-triisopropylphenylsulfonylprolin) 5

[0099] diTiPBSP-COOEt 4 (2,1 g, 2,33 mmol) wurde in THF (12 ml) gelöst, und dann wurden H₂O (6 ml), LiOH·H₂O (323 mg, 7,69 mmol, 3,3 Äquiv.) und Ethanol (6 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde fünf (5) h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0,5 N HCl auf einen pH-Wert von 2 angesäuert. Das angesäuerte Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und getrennt. Die organische Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösemittel wurde entfernt, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde durch Umkristallisieren mit Chloroform/Hexanen gereinigt, wobei 2,07 g verbrücktes Di(S-2,4,6-triisopropylphenylsulfonylprolin) ("diTiPBSP-COOH") 5 als weißer Feststoff erhalten wurden (Fp 86 – 88 °C) (quantitativ): [α]²⁵_D = 116° (c 1,256, CHCl₃); IR (NaCl) 3062, 2961, 2929, 2876, 2759, 2648, 2569, 2261, 1726, 1604, 1561, 1460, 1434, 1365, 1317, 1248, 1158 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,20–6,95 (m, 5H), 6,81

(s, 2H), 4,93 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 4,73 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,98 (sept, 4H, $J = 6,6$ Hz), 2,82 (sept, 2H, 6,6 Hz), 2,60–2,00 (m, 8H), 1,18 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz), 1,12 (d, 12H, $J = 6,3$ Hz), 0,99 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,3, 153,6, 151,7, 141,1, 129,9, 127,6, 126,7, 126,4, 123,5, 64,2, 60,1, 34,1, 33,9, 30,4, 29,2, 29,1, 24,7, 24,6, 23,3; Anal. berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$: C, 66,00, H, 7,71, N, 3,35. Gefunden: C, 65,71, H, 7,93, N, 3,22.

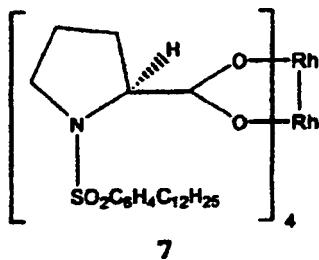
Beispiel 6 – Herstellung von Dirhodium-bis[verbrücktes-di(S-2,4,6-triisopropylphenylsulfonylprolinat)] 6

[0100] diTiPBSP-COOH 5 (1,00 g, 1,2 mmol) und Rhodiumacetat (240 mg, 0,54 mmol) wurden in Chlorbenzol (35 ml) gelöst. Die Lösung wurde über einen Soxhlet-Extraktor, der Calciumcarbonat enthielt, 72 h refluxiert. Die Lösung wurde dann gekühlt, und das Lösemittel wurde unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica unter Verwendung von EtOAc/Hexanen (1:9) gereinigt, wobei 484 mg von Dirhodiumbis[verbrücktes-di(S-2,4,6-triisopropylphenylsulfonylprolinat)] als grüner Feststoff erhalten wurden (48 %):

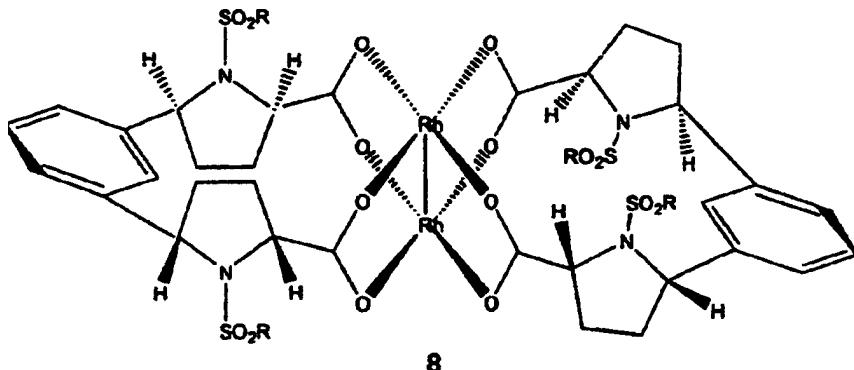
DC R_f 0,18 (EtOAc/Hexane (10:90)); IR (NaCl) 2966, 2929, 2871, 1603, 1417, 1321, 1161 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (s, 8H), 6,97 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 6,81 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (s, 2H), 4,63 (t, 4H, $J = 8,2$ Hz), 4,39 (d, 4H, $J = 7,6$ Hz), 3,47 (sept, 8H, $J = 6,4$ Hz), 2,96 (sept, 4H, $J = 6,8$ Hz), 2,41 (dd, 4H, 12,2, 6,0 Hz), 2,24–2,14 (m, 4H), 2,14–2,00 (m, 4H), 1,76–1,63 (m, 4H), 1,31 (d, 12H, $J = 6,8$ Hz), 1,29 (d, 12H, $J = 6,8$ Hz), 1,05 (d, 24H, $J = 6,8$ Hz), 0,94 (d, 24H, $J = 6,0$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190,5, 153,1, 151,4, 141,6, 130,5, 127,1, 127,0, 124,7, 123,6, 64,7, 62,3, 34,9, 34,0, 29,3, 27,8, 25,0, 24,6, 23,5; HRMS (FAB) berechnet für $\text{C}_{92}\text{H}_{125}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_4\text{Rh}_2$ 1875, 6084, gefunden 1875, 6076.

Beispiel 7 – Regio-, diastereo- und enantioselektive C-H-Insertionen von Aryldiazoacetaten in cyclische N-Boc-geschützte Amine

[0101] Dieses Beispiel zeigt, dass hochgradig regio-, diastereo- und enantioselektive C-H-Insertionen von Aryldiazoacetaten in cyclische N-Boc-geschützte Amine unter Verwendung von Dirhodium-tetrakis(S-4-dodecylphenylsulfonylprolinat) ("Rh₂(S-DOPS)₄"), das die folgende Formel besitzt:



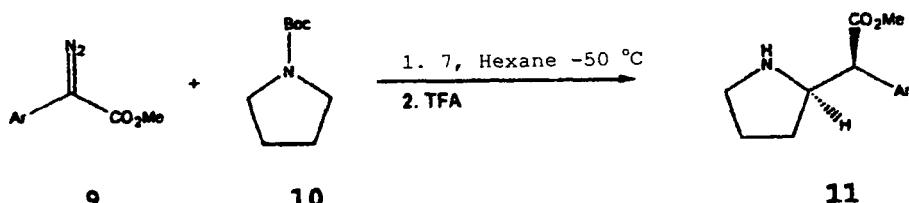
und unter Verwendung von Dirhodiumbis[verbrücktes-di(S-4-tert-butylphenylsulfonylprolinat)] ("Rh₂[verbrücktes (S-TBSP)₂]₂"), das die folgende Formel besitzt:



worin jedes R eine 4-tert-Butylphenylgruppe bedeutet, erreicht werden kann. Rh₂(S-DOSP)₄ wurde von Aldrich käuflich erworben, und Rh₂[verbrücktes(S-TBSP)₂]₂ wurde unter Verwendung der in den obigen Beispielen 1 – 6 angegebenen Verfahren, wobei jedoch das Diamin 3 mit 4-tert-Butylbenzolsulfonylchlorid anstelle von 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid umgesetzt wurde, hergestellt.

[0102] Die hochgradig regio-, diastereo- und enantioselektive C-H-Insertion von Aryldiazoacetaten in cyclische N-Bocgeschützte Amine wurde unter Verwendung von Rh₂(S-DOSP) in dem folgenden Reaktionsschema II durchgeführt:

Reaktionsschema II



[0103] Kurz gesagt, wurde Methylphenyldiazoacetat (9, Ar = Phenyl) aus Methyldiazoacetat durch das allgemeine Verfahren, das bei Davies et al. "Direct Synthesis of Furans From Rhodium(III) Stabilized Carbenoids With Alkenes", Org. Synth., 70:92–99 (1991), das hier als Bezug aufgenommen ist, angegeben ist, hergestellt. Zu 5 ml Hexanen wurden N-Bocpyrrolidin (10) (0, 351 g, 2 mmol, 2 Äquiv.) und $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (0,019 g, 0,01 mmol, 0,01 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde auf -50°C gekühlt und mit Methylphenyldiazoacetat (0,176 g, 1 mmol, 1 Äquiv.) in 10 ml Hexanen versetzt. Das Gemisch wurde 12 h gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösemittel und überschüssiges N-tert-butylpyrrolidincarboxylat wurden auf einem Rotationsverdampfer und durch Kugelrohrdestillation entfernt. Das rohe Produkt wurde mit TFA (10 Äquiv.) bei Raumtemperatur 1 h behandelt und dreimal mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaHCO_3 auf einen pH-Wert von 10 – 11 basisch gemacht und dreimal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit MgSO_4 getrocknet und eingeengt, wobei das freie Amin (11 (Ar = Phenyl)) in 96:4 dr (nach $^1\text{H-NMR}$) erhalten wurde. Zur Berechnung der Ausbeute wurde das freie Amin (11 (Ar = Phenyl)) in dessen Hydrochloridsalz durch Auflösen des freien Amins in Ethylether (5 ml), Zugabe eines Überschusses einer 1 M HCl/Diethylether-Lösung, Abfiltrieren des gebildeten Niederschlags, Waschen des gewonnenen Feststoffs mit Diethylether und Trocknen des gebildeten weißen Feststoffs umgewandelt. Die Gesamtausbeute betrug 183 mg oder 72 %.

[0104] In ähnlicher Weise wurde die obige Reaktion für andere Methylaryldiazoacetate wiederholt, und die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

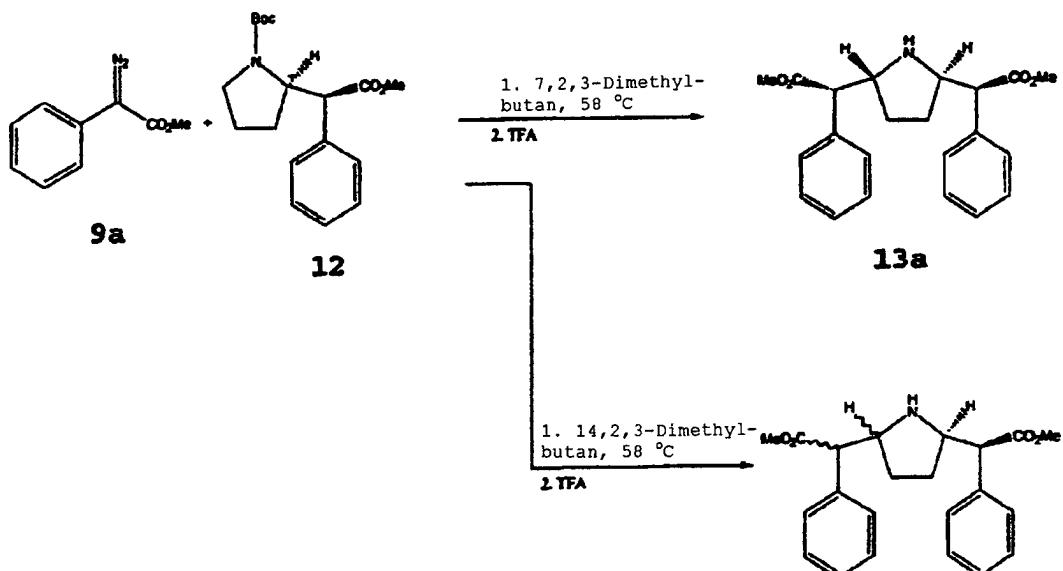
Tabelle I

	Ar	Ausbeute, %	ee, %	de, %
a	Ph	72	94	92
b	p-Cl-Ph	70	94	94
c	p-Me-Ph	67	93	94
d	2-Naphthyl	49	93	92

[0105] In Tabelle I wurde die Diastereoselektivität der Bildung von 11 aus der $^1\text{H-NMR}$ des rohen Amins nach Extraktion und Entfernen des Lösemittels bestimmt. Die Ausbeuten für 11a und 11c – 11e bedeuten die Mengen des kristallinen Hydrochloridsalzes, das nach dem Behandeln des rohen Amins mit etherischem HCl erhalten wurde. Die Ausbeute von 11b bedeutet das reine Amin nach der Reinigung durch Säulenchromatographie. Die Enantioselektivität wurde durch Umwandlung des rohen Amins in dessen Trifluoracetamidderivat und anschließende chirale HPLC- oder GC-Analyse bestimmt. Die relative Stereochemie von 11c wurde ohne weiteres durch Umwandlung von 11c in eine kondensiertes β -Lactam bestimmt, wobei die cis-Anordnung der zwei Protonen in dem β -Lactamring auf der Basis einer charakteristischen Kopplung ($J = 5,1 \text{ Hz}$) und von NOE-Experimenten (Coulton et al., Chem. Soc, Perkin Trans. I, 1998:1193–1202, das hier als Bezug aufgenommen ist) zugeordnet wurde. Die absolute Stereochemie von 11a wurde unter Verwendung des Mosher-Amidverfahrens, das bei Hoye et al., Org. Chem., 61:8489–8495 (1996), das hier als Bezug aufgenommen ist, beschrieben ist, als (25, 2'R) bestimmt.

[0106] Der nächste Punkt, der geprüft wurde, bestand darin, ob eine zweite C-H-Insertion ein durchführbares Verfahren war. Die Reaktionen und Ergebnisse sind im Folgenden Reaktionsschema III zusammengefasst:

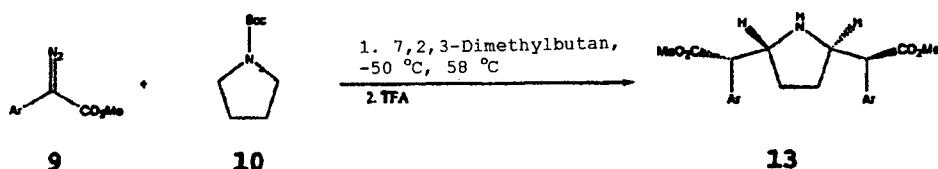
Reaktionsschema III



[0107] Die Reaktionen wurden an enantiomerenreinem 12, das aus 11a, das zunächst zur Gewinnung von enantiomerenreinem Material als dessen Hydrochloridsalz umkristallisiert und dann mit $(BOC)_2O$ behandelt wurde, erhalten wurde, durchgeführt. Die Umsetzung von 12 mit dem Phenyl diazoacetat 9a (4 Äquiv.) unter Verwendung von $Rh_2(S\text{-DOSP})_4$ als Katalysator in 2,3-Dimethylbutan als Lösemittel führte zur Bildung von 13a in 93 % Ausbeute. Es wurde gezeigt, dass die Verbindung C_2 -Symmetrie besitzt, da bei ^{13}C -NMR nur 9 Signale offensichtlich waren. Da die Verbindung chiral ist, schließt dies das meso-Diastereomer aus. Im Gegensatz dazu führte die Umsetzung von 12 mit überschüssigem 9a unter Verwendung von $Rh_2(R\text{-DOSP})_4$ (im Folgenden manchmal als "14" bezeichnet) als Katalysator zur Bildung eines Gemisches von Diastereomeren und/oder Regioisomeren, die nicht auftrennbar waren.

[0108] Weitere Versuche zeigten, dass die C_2 -Symmetriearmine in einer einzigen Stufe wie im folgenden Reaktionsschema IV angegeben gebildet werden konnten:

Reaktionsschema IV



[0109] Kurz gesagt ergaben die $Rh_2(S\text{-DOSP})_4$ -katalysierte Zersetzung von 9a (1,5 Äquiv.) bei $-50\text{ }^\circ C$ in Gegenwart von N-Bocpyrrolidin 10 und anschließendes Erwärmen des Reaktionsgemisches auf $58\text{ }^\circ C$ und Zugabe von weiteren 4,5 Äquiv. von 9a das C_2 -symmetrische Amin 13a in 78 % Ausbeute und 97 % ee. Ähnliche Bis-C-H-Insertionsreaktionen wurden mit den Aryldiazoacetaten 9b – 9e durchgeführt, wobei die Amine 13b – 13e, die in der folgenden Tabelle II zusammengefasst sind, gebildet wurden:

Tabelle II

	Ar	Ausbeute, %	ee, %
a	Ph	78	97
b	p-Cl-Ph	50	96
c	p-Me-Ph	51	96
d	2-Naphthyl	62	88
e	p-MeO-Ph	40	97

[0110] Diese Amine werden zur weiteren Umwandlung durch Esterreduktion oder Grignard-Addition zu hochfunktionalisierten und potentiell verwendbaren C₂-symmetrischen Basen in geeigneter Weise funktionalisiert.

[0111] Experimente wurden durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Durchführung einer ähnlichen Reaktion unter Verwendung von N-Boc-piperidin möglich ist, was eine direkte Synthese von threo-Methylphenidat (RITALIN™) ergeben würde. Die Experimente und Ergebnisse sind im folgenden Reaktionsschema V und der folgenden Tabelle III zusammengefasst:

Reaktionsschema V

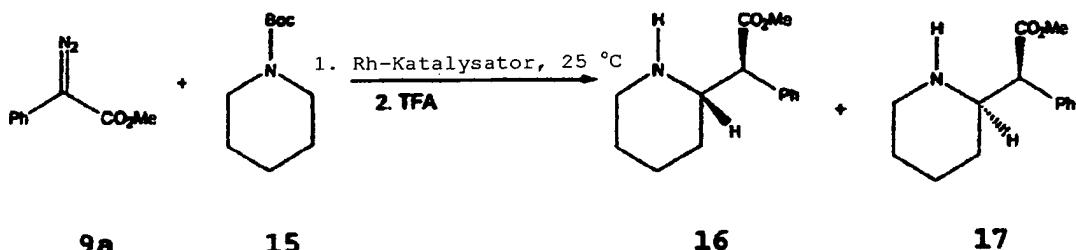


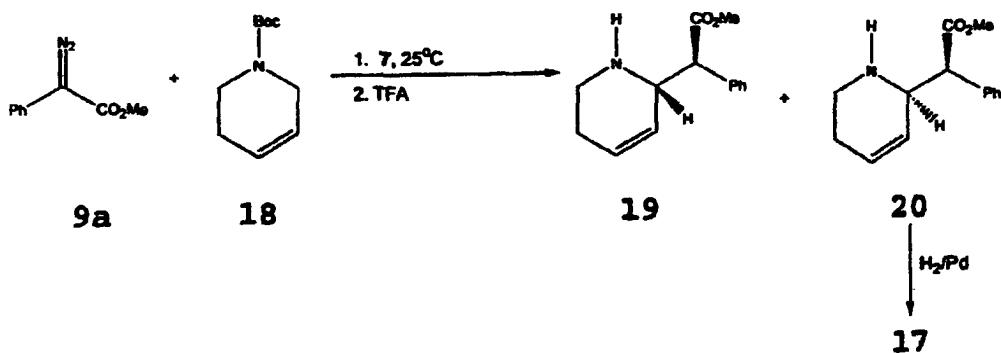
Tabelle III

Rh-Katalysator	Äquiv. von 15	Ausbeute von 16 + 17, %	16:17-Verhältnis	16 ee, %	17 ee, %
7	4,0	49	43:57	34 (2S)	81 (2S)
7	0,25	86	50:50	25 (2S)	79 (2S)
8	0,25	73	71:29	86 (2R)	65 (2R)

[0112] Wie oben in Reaktionsschema V und Tabelle III angegeben ist, führten die durch Rh₂(S-DOSP)₄ 7 katalisierte Zersetzung des Methylphenyldiazoacetats 9a in Gegenwart von N-Boc-piperidin (15, 4 Äquiv.) in 2,3-Dimethylbutan bei Raumtemperatur und die anschließende Behandlung mit Trifluoressigsäure zur Bildung eines Gemisches von threo- und erythro-Methylphenidat 16 und 17 in 49 % Ausbeute. Jedoch war das threo-Isomer 16 das Nebendiastereomer und es wurde in nur 34 % ee gebildet. Die vereinigte Ausbeute von 16 und 17 wurde durch Verwendung von N-Boc-piperidin als beschränkender Reaktionsteilnehmer auf 86 % verbessert. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem, das mit N-Boc-pyrrolidin beobachtet wurde, das eine Bis-C-H-Insertion ergab, wenn ein Überschuss von Phenyldiazoacetat verwendet wurde. Eine wesentliche Verbesserung hinsichtlich Enantioselektivität und Diastereoselektivität wurde durch Durchführen der Reaktion mit dem Rh₂[verbrücktes(S-TBSP)]₂ 8 Katalysator erreicht. Das Verhältnis 16:17 (73 % Ausbeute) wurde auf 2,5:1 verbessert und das (2R, 2'R)-threo-Isomer 16 wurde mit 86 % ee und 52 % isolierter Ausbeute gebildet. Wie in Tabelle III angegeben führt Rh₂[verbrücktes(S-TBSP)]₂ 8 zu einer zu Rh₂(S-DOSP)₄ 7 entgegengesetzten asymmetrischen Induktion, und bei der durch 8 katalysierten Reaktion von 9a und 15 wird das biologisch aktive Enantiomer des threo-Methylphenidats gebildet.

[0113] Das erythro-Diastereomer des Methylphenidats 17 wurde durch Durchführen der Reaktion mit Dihydropyridin 18 wie im Folgenden Reaktionsschema Va erläutert, hergestellt:

Reaktionsschema Va



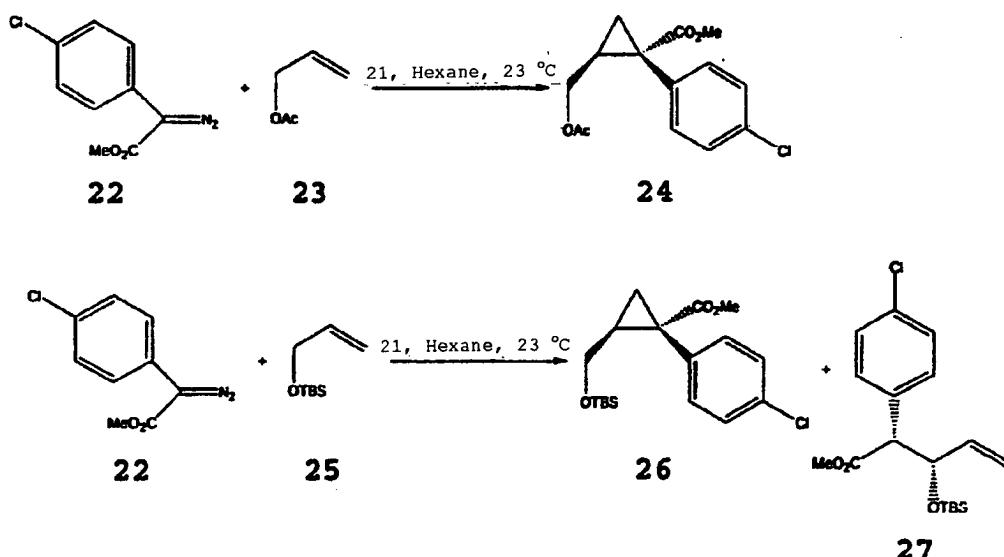
[0114] Bezugnehmend auf Reaktionsschema Va führten die $\text{Rh}_2(\text{S}-\text{DOSP})_4$ -katalysierte Zersetzung von 9a in Gegenwart von 18 (4 Äquiv.) in 2,3-Dimethylbutan bei Raumtemperatur und die anschließende Behandlung mit TFA zu einer Ausbeute von 63 % der C-H-Insertionsprodukte 19 und 20. Das erythro-Diastereomer 20 war das Hauptdiastereomer (62 % de) und es wurde in einer Ausbeute von 53 % und mit 80 % ee isoliert. Die Bestimmung der relativen und absoluten Stereochemie von 20 als (2S, 2'R) wurde ohne weiteres durch Umwandlung von 20 in erythro-Methylphenidat 17 durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Wasserstoff und eines Palladium-Hydrierungskatalysators erreicht.

Beispiel 8 – Intermolekulare C-H-Insertionsreaktionen zwischen Allylsilylethern und Methylaryldiazoacetaten

[0115] Dieses Beispiel beschreibt weitere Untersuchungen zur Erforschung des Umfangs der asymmetrischen intermolekularen C-H-Insertion mit spezieller Betonung der Chemoselektivität und Diastereoselektivität der Reaktion.

[0116] Einfache Allyloxysubstrate und $\text{Rh}_2[(\pm)-\text{DOSP}]_4$ (im Folgenden manchmal als "21" bezeichnet) als Katalysator wurden zunächst zur Untersuchung der Selektivität der C-H-Insertionen verwendet. Diese Reaktionen sind im folgenden Reaktionsschema VI zusammengefasst.

Reaktionsschema VI



[0117] Im Fall der Umsetzung von 4-Chlorphenyldiazoacetat 22 mit Allylacetat 23 (2 Äquiv.) bei Raumtemperatur war die Cyclopropanierung die ausschließliche Reaktion, und 24 wurde in 75 % Ausbeute gebildet. Im Gegensatz dazu war in der Reaktion von 22 mit Allylsilylether das C-H-Insertionsprodukt 27 das Hauptprodukt, und es wurde bemerkenswerterweise mit > 94 % de gebildet. Interessanterweise scheint der $\text{Rh}_2[(\pm)-\text{DOSP}]_4$ -Katalysator größeren Einfluss auf die Produktverteilung zu besitzen, da, wenn die Reaktion mit Dirhodiumtetraoctanoat, $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$, als Katalysator durchgeführt wird, das Verhältnis des Cyclopropan 26 zu dem C-H-Insertionsprodukt 27 2,5:1 betrug. Keine Reaktion erfolgte mit dem Dirhodiumtetracarboxamid-Katalysator $\text{Rh}_2(\text{R-MEPY})_4$ (siehe Davies, das hier als Bezug aufgenommen ist) unter diesen Reaktionsbedingungen.

[0118] Die bevorzugte Bildung des C-H-Insertionsprodukts 27 ist ein bisher nicht beobachtetes Ergebnis, da monosubstituierte Alkene allgemein bei einer Reaktion mit einem Methylphenyldiazoacetat eine Cyclopropanierung in hoher Ausbeute durchmachen. Bei einer Wiederholung der Reaktion mit höher substituierten Allylethern 28 konnte eine Cyclopropanierung vollständig eliminiert werden. Dies wird im Folgenden in Reaktionsschema VII und Tabelle IV erläutert:

Reaktionsschema VII

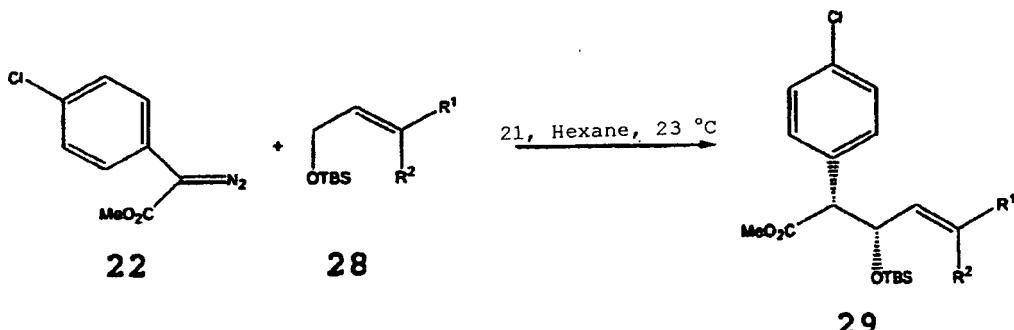


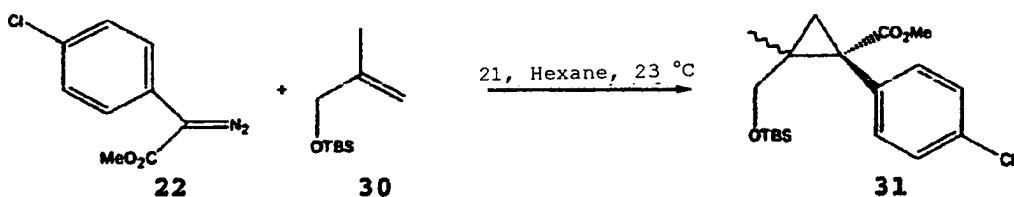
Tabelle IV

	R ¹	R ²	Ausbeute, %	de, %
a	H	Me	48	66
b	Me	Me	44	70
c	Me	H	72	>94

[0119] Jedoch war die Diastereoselektivität der C-H-Insertion vom Substitutionsmuster des Allylethers abhängig. Mit den transdisubstituierten oder trisubstituierten Allylethern 28a und 28b wurden die C-H-Insertionsprodukte 29a und 29b mit einem syn/anti-Verhältnis von etwa 7:1 gebildet. Jedoch wurde mit dem trans-disubstituierten Allylether 28c das C-H-Insertionsprodukt 29b in 72 % Ausbeute und mit >94 % de gebildet.

[0120] Die sterischen Einflüsse auf die C-H-Insertion gegenüber einer Cyclopropanierung sind bei der Reaktion mit 2-Methylpropenylsilylether im folgenden Reaktionsschema VIII ersichtlich:

Reaktionsschema VIII



[0121] Hierbei ergibt die Umsetzung mit dem 2-Methylpropenylsilylether 30 die Bildung des Cyclopropans 31 ohne irgendein Beweisanzeichen, das die Bildung des C-H-Insertionsprodukts zeigt. Es wird angenommen, dass, da die Aryldiazoacetacyclopropanierung nicht-synchron ist, der Silylether 30 ein für die Cyclopropanierung zugängliches Vinylende aufweist, während der Methylsubstituent in 30 vermutlich die C-H-Insertion stört. Nachdem auf diese Weise ermittelt wurde, dass der trans-Allylsilylether ein vielversprechendes Substrat für eine diastereoselektive C-H-Insertion ist, wurde die Untersuchung erweitert, um den Grund der asymmetrischen Induktion in diesem System zu erforschen. Die durch Rh₂(S-DOSP)₄ 7 katalysierte Zersetzung von 22 in Gegenwart einer Reihe von Allylsilylethern wurde unter Verwendung des folgenden Verfahrens durchgeführt. Ein mit einem Magnetrührstäbchen und einem Gummiseptum ausgestatteter flammgetrockneter 50-ml-Rundkolben wurde mit Silylether (1,5 mmol), Rh₂(S-DOSP)₄ (14 mg, 7,5 × 10⁻³ mmol) und trockenem Hexan (0,5 ml) beschickt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argon gerührt, wobei eine grüne Lösung erhalten wurde. Eine gasdichte Spritze von 10 ml wurde mit p-Chlorphenyldiazoacetat (0,75 mmol) in trockenem Hexan (7,5 ml) beschickt, wobei eine 0,10 M Diazolösung erhalten wurde. Die Zugabe über eine Spritzenpumpe wurde mit einer Rate von 7,5 ml/h gestartet (Zugabedauer 1 h), und die grüne Farbe des Re-

aktionsgemischs wurde während der gesamten Zugabe beibehalten. Nach der Beendigung der Diazozugabe wurde das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt, und dann wurden das Lösemittel und überschüssiger Silylether unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von 96:4 Petrolether:Ether gereinigt, wobei das Produkt als klares Öl erhalten wurde. Die Reaktion ist in Reaktionsschema IX angegeben, und die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle V zusammengefasst:

Reaktionsschema IX

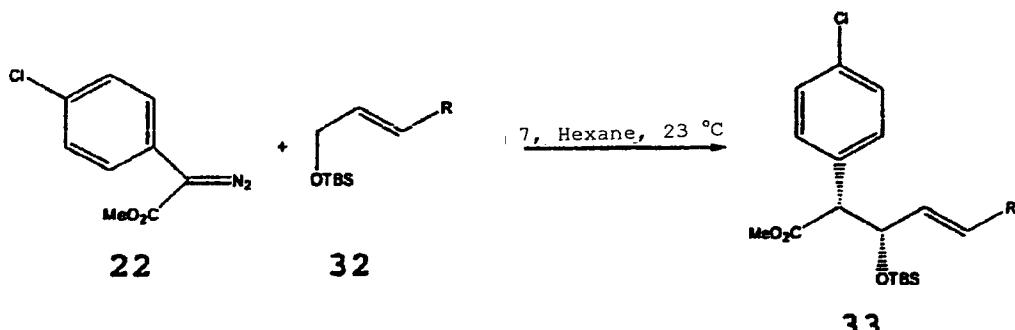


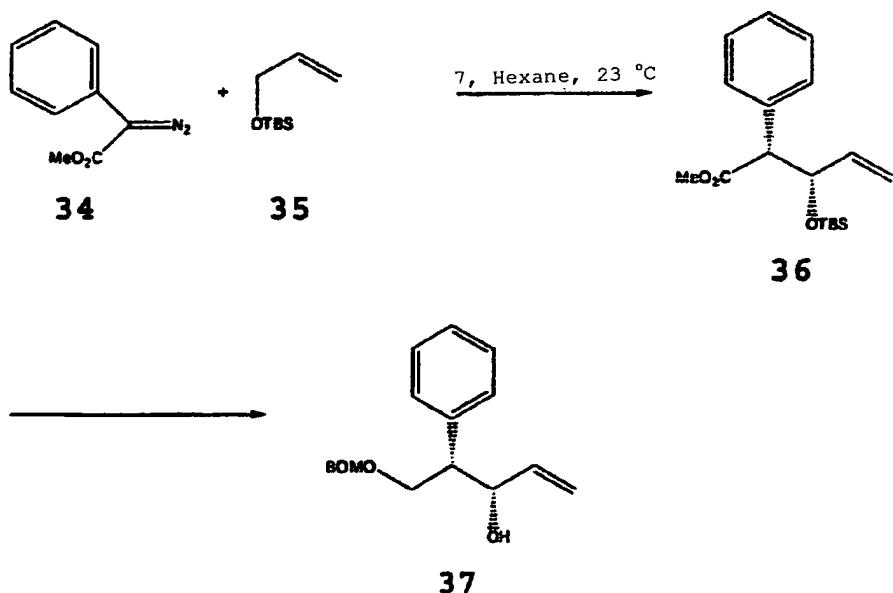
Tabelle IV

Produkt	R	Ausbeute, %	de, %	de, %
33a	Me	72	>94	80
33b	Ph	55	>94	85
33c	CH=CH ₂	41	>94	74
33d	H	35	>94	90

[0122] In allen Fällen betrug die Diastereosteuerung >94 % de unter Begünstigung des syn-Isomers und die Enantioselektivität lag im Bereich von 74 – 90 % ee.

[0123] Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie des C-H-Insertionsprodukts wurde die Rh₂(S-DO-SP)₄-katalysierte Reaktion von Methylphenyldiazoacetat 34 mit dem Allylsilylether 35 geprüft. Die Reaktion ist im folgenden Reaktionsschema X angegeben:

Reaktionsschema X

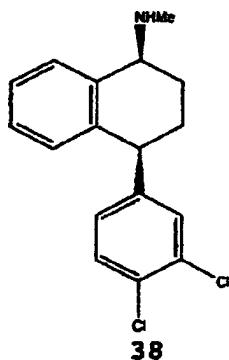


[0124] Die Reaktion führte zur Bildung des syn-Isomers 36 als Hauptprodukt in 52 % Ausbeute (Verhältnis von 36 zu dem Cyclopropanprodukt 2,8:1) und mit 92 % ee. Die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 36 und die anschließende Umwandlung des Alkohols in dessen tert-Butoxymethoxyderivat und Silylenschützung ergeben 37. Die optische Drehung von 37 wurde mit dem bei Guanti et al., Tetrahedron, 51:10343–10360 (1995), das hier als Bezug aufgenommen ist, angegeben Wert verglichen. Die absoluten Stereochemien von anderen C-H-Insertionsprodukten werden unter der Annahme einer ähnlichen Art und Weise der asymmetrischen Induktion für alle Substrate versuchsweise zugeordnet.

[0125] Zusammenfassend belegen diese Untersuchungen, dass die intermolekularen C-H-Insertionen von Aryldiazoacetaten abgeleiteten Carbenoiden ein praktisches Verfahren zur asymmetrischen Synthese von Produkten, die typischerweise von einer Aldolreaktion stammen, ist. Die Reaktion erfolgt mit guter Chemo- und Diastereoselektivität, und unter Verwendung von $\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$ als Katalysator können angemessen hohe Grade einer asymmetrischen Induktion erhalten werden. Ein besonders attraktives Merkmal dieser Chemie ist die geringe Moläquivalentmenge des Katalysators, die erforderlich ist.

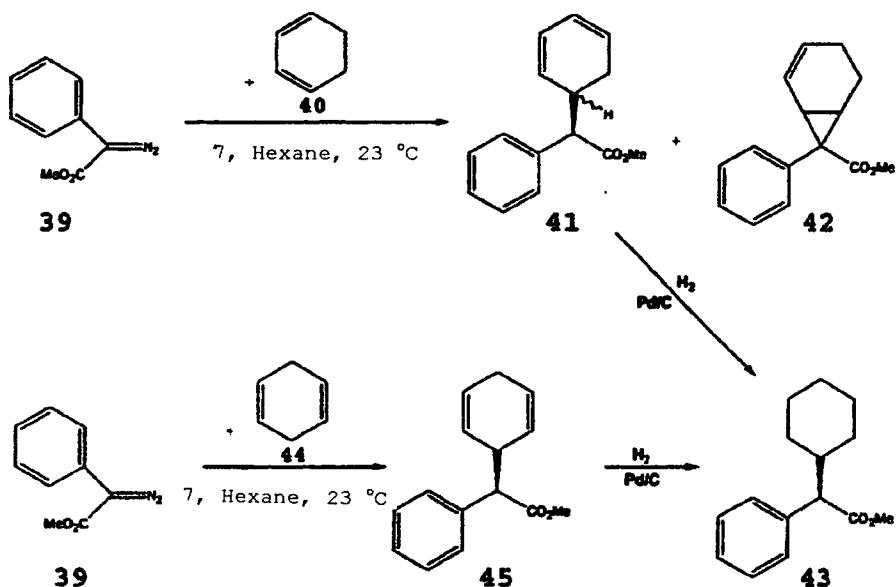
Beispiel 9 – Katalytische asymmetrische Synthese von Diarylacetaten und 4,4-Diarylbutanoaten

[0126] Dieses Beispiel erläutert ein Verfahren zur Synthese von Diarylacetaten und 4,4-Diarylbutanoaten unter Verwendung von asymmetrischen Carbenoidumwandlungen. Die praktische Verwendbarkeit dieser Methodik wird durch eine kurze formale Synthese des Antidepressivum (-)-Sertralins, das die Formel:



aufweist, belegt. Kurz gesagt umfasst das Verfahren die Umsetzung des Methylphenyldiazoacetats 39 mit 1,3-Cyclohexadien 40 in Gegenwart von $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$, 7, und die Reaktion bildete vorzugsweise das C-H-Insertionsprodukt 41 statt das cyclopropanierte Produkt 42. Das C-H-Insertionsprodukt 41 wurde als untrennbares 4:1-Gemisch von Diastereomeren gebildet, und so wurde, um das Ausmaß der asymmetrischen Induktion zu bestimmen, 42 zu dem bekannten Cyclohexan 43 reduziert, das mit 92 % ee (R-Konfiguration) gebildet wurde. Eine noch wirksamere C-H-Insertion wurde bei Umsetzung von 39 mit 1,4-Cyclohexadien 44 erreicht, da dies zur Bildung des C-H-Insertionsprodukts 45 mit sehr geringem Auftreten der Cyclopropanierungsreaktion führte. Die absolute Stereochemie von 45 wurde durch Reduktion von 45 zu dem Cyclohexan 43 als R bestimmt (80 % Gesamtausbeute ausgehend von 39 mit 91 % ee). Diese Reaktionen sind im folgenden Reaktionsschema XI zusammengefasst:

Reaktionsschema XI



[0127] Die Umsetzung mit 1,4-Cyclohexadien konnte mit einem Bereich von Aryldiazoacetaten 46 durchgeführt werden, das im Folgenden in Reaktionsschema XII und Tabelle VI erläutert ist.

Reaktionsschema XII

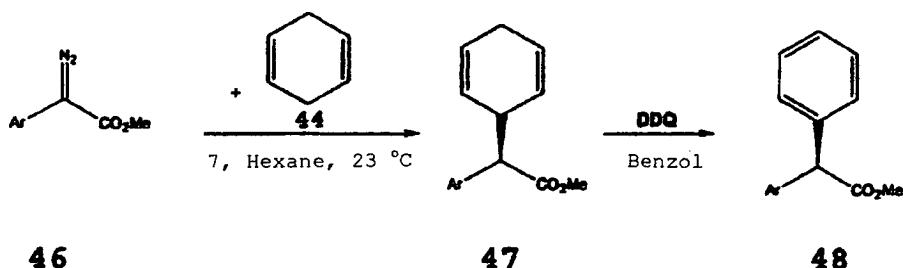


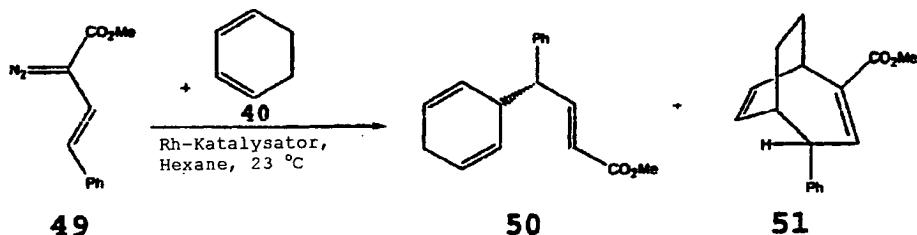
Tabelle VI

	Ar	Ausbeute von 47, %	ee 47, %	Ausbeute von 48, %	ee 48, %
a	p-Cl-Ph	84	95	86	95
b	p-Me-Ph	84	94	89	94
c	p-MeO-Ph	69	93	87	93
d	2-Naphthyl	64	92	88	92

[0128] In jedem Fall wurde das C-H-Insertionsprodukt 47 mit >90 % ee hergestellt. Ferner konnte 47 ohne weiteres durch DDQ zu dem Diarylacetat 48 ohne Racemisierung oxidiert werden. Die absolute Stereochemie für 47 und 48 wird unter der Annahme, dass die asymmetrische Induktion parallel der bei der Bildung von 45 beobachteten ist, versuchsweise zugeordnet.

[0129] Die neue Strategie für 4,4-Diarylbutanoate wurde beim Versuch der C-H-Insertionsreaktion mit dem Phenylvinyldiazoacetat 49 entdeckt. Die Umsetzung von 49 mit 1,3-Cyclohexadien 40 führte nicht zur Bildung des erwarteten C-H-Insertionsprodukts. Stattdessen wurde das 1,4-Cyclohexadien 50 in 63 % Ausbeute und mit 98 % ee gebildet. Ein Nebenprodukt in dieser Reaktion ist das Cyclopropanierungs/Cope-Umlagerungsprodukt 51, das im folgenden Reaktionsschema XIII angegeben ist:

Reaktionsschema XIII



[0130] Der Katalysator hat eine starke Wirkung auf die Produktverteilung bei dieser Reaktion, was in der folgenden Tabelle VII angegeben ist:

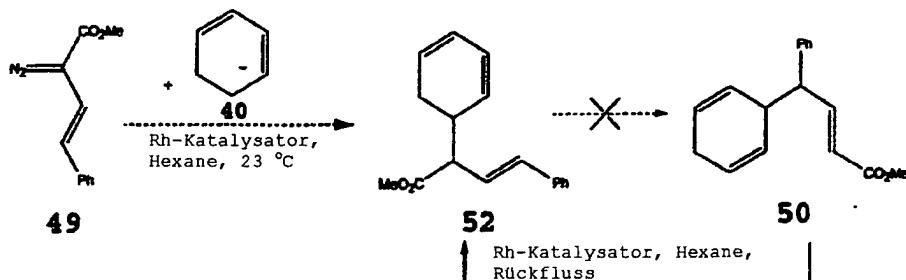
Tabelle VII

Rh-Katalysator	50:51
$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$	86:14
$\text{Rh}_2(\text{OOct})_4$	26:74
$\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$	19:81
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$	46:54
$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	30:70

[0131] In der Tabelle VII bedeutet $\text{Rh}_2(\text{OOct})_4$ Dirhodium(II)-tetraoctanoat, $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ Dirhodium(II)-tetra(trimethylacetat), $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ Dirhodium(II)-tetra(trifluoracetat) und $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ Dirhodium(II)-tetra(triphenylacetat). Beispielsweise wird, wenn $\text{Rh}_2(\text{OOct})_4$ als Katalysator verwendet wird, die Cyclopropanierung die bevorzugte Reaktion. Aufgrund der untersuchten Reihe von Katalysatoren scheint der Katalysator eine subtile Kombination sterischer und elektronischer Wirkungen zu zeigen. Derzeit ist $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ der beste Katalysator zur Beschränkung der Cyclopropanierungsreaktion, der zu einem 84:16-Verhältnis von 50:51 führt.

[0132] Ein möglicher Mechanismus für die Bildung des Cyclohexadiens 50 wäre eine Allyl-C-H-Insertion zwischen 49 und 1,3-Cyclohexadien 40 unter Bildung von 52, das dann eine Cope-Umlagerung unter Bildung von 50 durchmacht, was im Folgenden Reaktionsschema XIV angegeben ist:

Reaktionsschema XIV



[0133] Jedoch ist keine offensichtlich treibende Kraft für die Cope-Umlagerung von 50 und 52 vorhanden. Tatsächlich gibt es Beweisanzeichen, dass die treibende Kraft für die Cope-Umlagerung in umgekehrter Richtung im Erhitzen von 50 in refluxierendem Hexan besteht, da unter diesen Bedingungen 50 sich langsam in 52 umlagert. Im Hinblick darauf müssen alternative mechanisch bestimmte Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden. Es ist vorstellbar, dass 50 durch einen unterbrochenen C-H-Insertionsprozess oder mittels einer en-Reaktion, wobei das Vinylcarbenoid als 2π -System reagiert, abgeleitet wird.

[0134] Die in Reaktionsschema XIII beschriebene Reaktion wurde auf eine Reihe von Arylvinyldiazoacetaten ausgedehnt, was im Folgenden in Reaktionsschema XV und der Tabelle IX erläutert ist:

Reaktionsschema XV

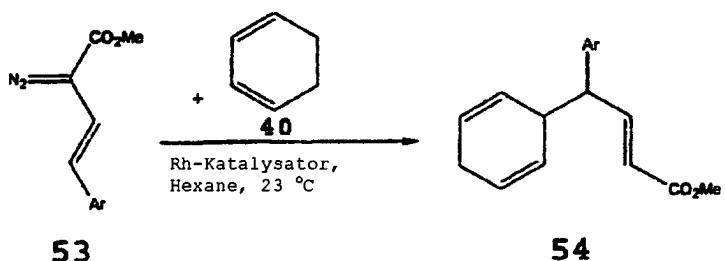


Tabelle IX

	Ar	Ausbeute von 54%	ee 54 %
a	p-MeO-Ph	58	99
b	3,4-diClPh	59	99
c	2-Naphthyl	50	99
d	o-MeO-Ph	17	86
e	1-Naphthyl	22	84

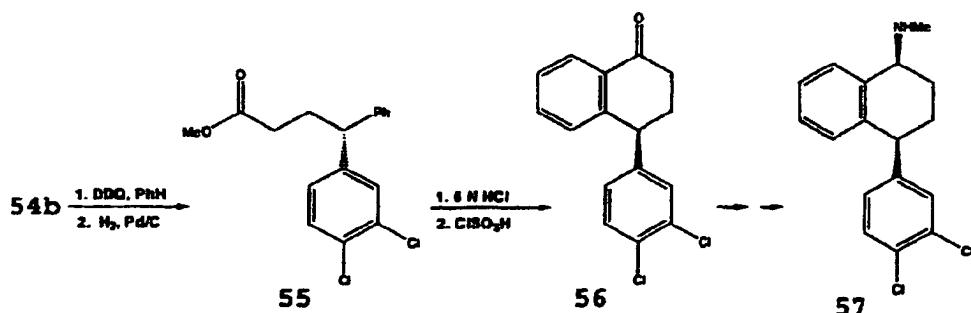
[0135] Jede der Reaktionen wurde unter Verwendung des folgenden allgemeinen Verfahrens, das unter Verwendung von Methyl-3,4-Dichlorphenylvinyl diazoacetat 53b als Reaktionsteilnehmer erläutert ist, durchgeführt. Eine Lösung des Vinyldiazoacetats 53b (207 mg, 0,764 mmol) in trockenen Hexanen (20 ml) wurde tropfenweise während 15 min zu einem flammgetrockneten Kolben, der eine gerührte Lösung von $\text{Rh}_2(\text{S}-\text{DOSP})_4$ (12 mg, $6,4 \times 10^{-3}$ mmol) und dem Dien (0,4 ml, 4 mmol) in trockenem Hexan (30 ml) bei Raumtemperatur enthielt, gegeben. Nach 16 h wurde das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt. Die Reinigung durch Flash-Silicagelsäulenchromatographie (Petrolether/Ether, 9:1, $R_f = 0,24$) ergab 54b in 59 Ausbeute als klares Öl. 99 % ee (Bestimmung durch HPLC):

Daicel-OD, 0,8 % i-Pr-OH in Hexanen, 0,8 ml/min; $T_r = 12,06$ min (Nebenprodukt), 23,73 min (Hauptprodukt)). $[\alpha]^{25}_D = +4^\circ$ (c 2,08, CHCl_3). IR (pur) 3029, 2954, 2863, 2817, 1726, 1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ 7,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J = 15,5$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,5$ Hz), 5,81 (d, 1H, 15,5 Hz), 5,75 (Br. d, 2H, $J = 12,0$ Hz), 5,57 (Br. d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,43 (Br. d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H, $J = 8,5, 8,0$ Hz), 3,17–3,15 (m, 1H), 2,62–2,48 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) δ 166,5, 148,1, 140,7, 132,4, 130,8, 130,4, 130,2, 127,6, 126,83, 126,79, 125,7, 125,3, 122,9, 53,6, 51,6, 40,1, 26,3. HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Cl}_2$, 322,0527, gefunden 322,0504.

[0136] Die Reaktionen mit m- oder p-substituierten Benzol- (53a, 53b) oder 2-Naphthylderivaten (53c) führen zur Bildung von 54a – 54c mit außergewöhnlich hohen Graden der asymmetrischen Induktion (99 % ee). Im Gegensatz dazu führt die Reaktion mit o-substituiertem Benzol (53d) und 1-Naphthyl (53e) zur Bildung von 54d und 54e mit niedriger Enantioselektivität (84 – 86 % ee). Auch waren die Ausbeuten von 54d und 54e im Vergleich zu 54a – 54c stark vermindert, da vermutlich das Hauptprodukt in diesen letzten zwei Reaktionen das Cyclopropanierungs/Cope-Umlagerungsprodukt, analog zu 51, war.

[0137] Das Cyclohexadien 54b ist ein hervorragender Vorläufer für die formale Synthese von (-)-Sertraline, was im folgenden Reaktionsschema XVI erläutert ist:

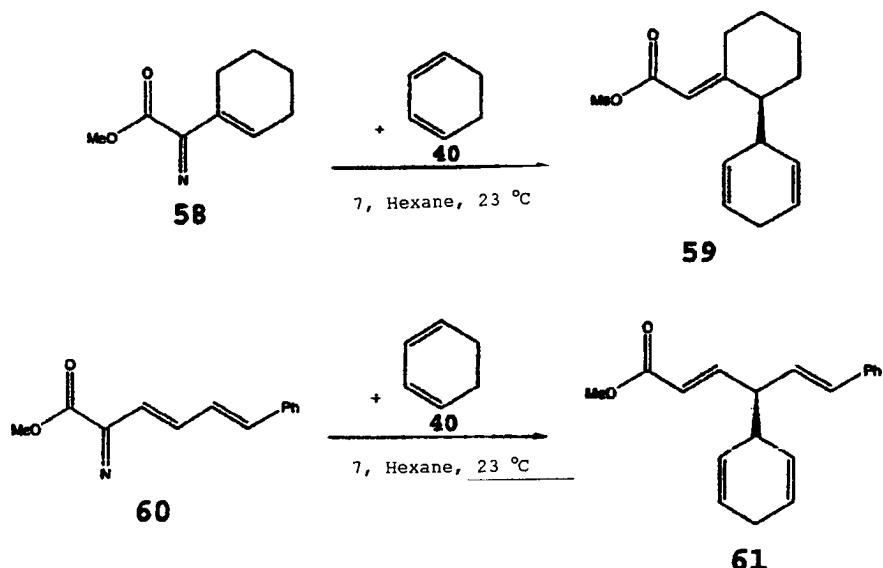
Reaktionsschema XVI



[0138] Die Oxidation von 54b mit DDQ und die anschließende katalytische Hydrierung über Pd/C bildeten das 4,4-Diarylbutanoat 55 (52 % Ausbeute für 3 Stufen ausgehend von 53 b) mit minimaler Racemisierung (96 % ee). Die Esterhydrolyse des 4,4-Diarylbutanoats 55 und die anschließende intramolekulare Freidel-Crafts-Acylierung erzeugten das Tetralon 56 in 79 % Ausbeute für 2 Stufen. Die Umwandlung des Tetralons 56 in (-)-Serratin 57 wurde gemäß dem bei Corey, das hier als Bezug aufgenommen ist, beschriebenen Verfahren durchgeführt.

[0139] Die allgemeine Chemie, die in diesem Beispiel beschrieben ist, ist für andere Vinylcarbenoidsysteme verwendbar, was im folgenden Reaktionsschema XVII erläutert ist:

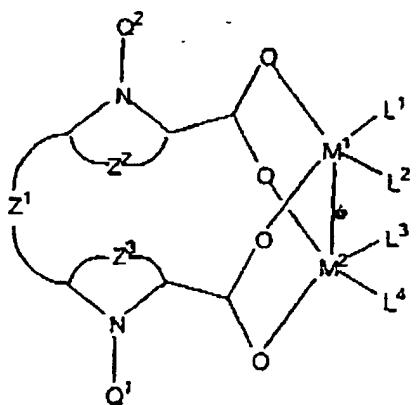
Reaktionsschema XVII



[0140] Die Rh₂(S-DOSP)₄-katalysierte Zersetzung des cyclischen Vinyldiazoacetats 58 in Gegenwart von 1,3-Cyclohexadien 40 führte zur Bildung des 1,4-Cyclohexadiens 59 in 73 % Ausbeute und mit 97 % ee. Die absolute Konfiguration der Verbindung 59 wurde durch DDQ-Oxidation und Ozonolyse unter Bildung des 2-Phenylcyclohexanons in 56 % Ausbeute bestimmt. Gefunden: $[\alpha]^{26}_D = -17^\circ$ (c = 1,66, PhH). Literaturwert: $[\alpha]^{24}_D = -113,5$ (c = 0,60, PhH), S-Isomer. (Berti et al., J. Chem. Soc., S. 3371–3377 (1971), das hier als Bezug aufgenommen ist). In ähnlicher Weise führte die Zersetzung des Dienyldiazoacetats 60 in Gegenwart von 1,3-Cyclohexadien 40 zur Bildung von 61 (60 % Ausbeute und 99 % ee), wobei bei beiden Dienkomponenten die Konjugation verlorengegangen ist.

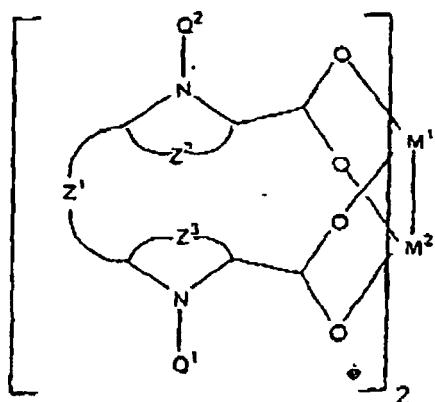
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin M^1 und M^2 gleich oder verschieden sind und Übergangsmetallatome oder -ionen bedeuten; Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; Q^1 und Q^2 gleich oder verschieden sind und elektronenziehende Gruppen bedeuten; L^1 und L^3 zusammen genommen für $-O-CR^{13}-O-$ stehen; L^2 und L^4 zusammen genommen für $-O-CR^{14}-O-$ stehen; und R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und aus der aus Alkylgruppen und Arylgruppen bestehenden Gruppe ausgewählt sind oder R^{13} und R^{14} für Alkylen- oder Arylengruppen, die direkt oder indirekt aneinander gebunden sind, stehen.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel:



3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin M^1 und M^2 unabhängig voneinander aus Rh, Ru, Mo, Pd und Re ausgewählt sind.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin M^1 und M^2 jeweils Rh oder Ru bedeuten.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin M^1 und M^2 jeweils Rh bedeuten.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Q^1 aus der Gruppe von Einheiten der Formeln $-C(O)R^1$, $-SO_2R^1$ und $-P(O)R^1R^1$ ausgewählt ist; worin Q^2 aus der Gruppe von Einheiten der Formeln $-C(O)R^2$, $-SO_2R^2$ und $-P(O)R^2R^2$ ausgewählt ist; und worin jeder der Reste von R^1 , R^1' , R^2 und R^2' unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer Alkoxygruppe ausgewählt ist.

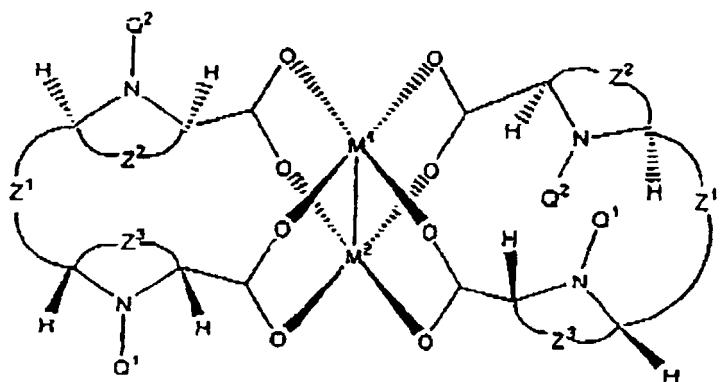
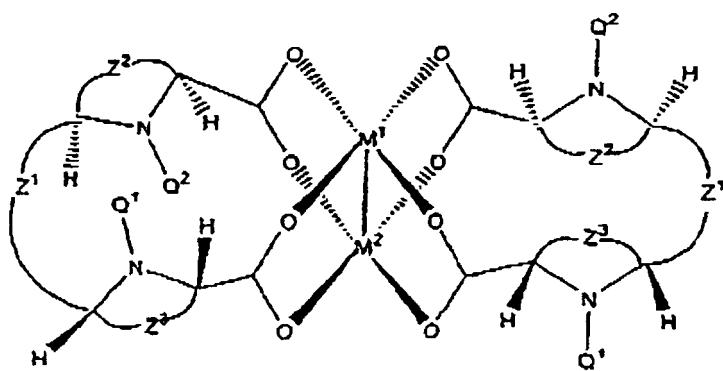
7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin Q^1 die Formel $-SO_2R^1$ hat; Q^2 die Formel $-SO_2R^2$ hat; und R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Alkyl- oder Arylgruppen bedeuten.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander aus der aus 4-(tert-Butyl)phenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl und 2,4,6-Triisopropylphenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

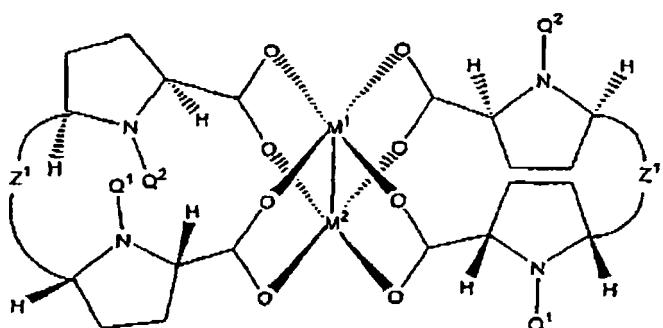
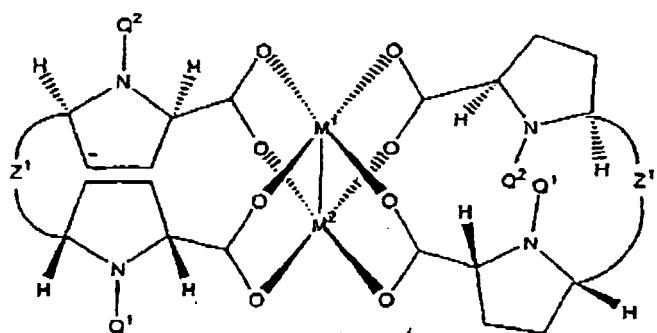
9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin Z^2 und Z^3 jeweils die Formel $-CH_2CH_2-$ besitzen.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, worin Z^1 1,3-Phenylen bedeutet.

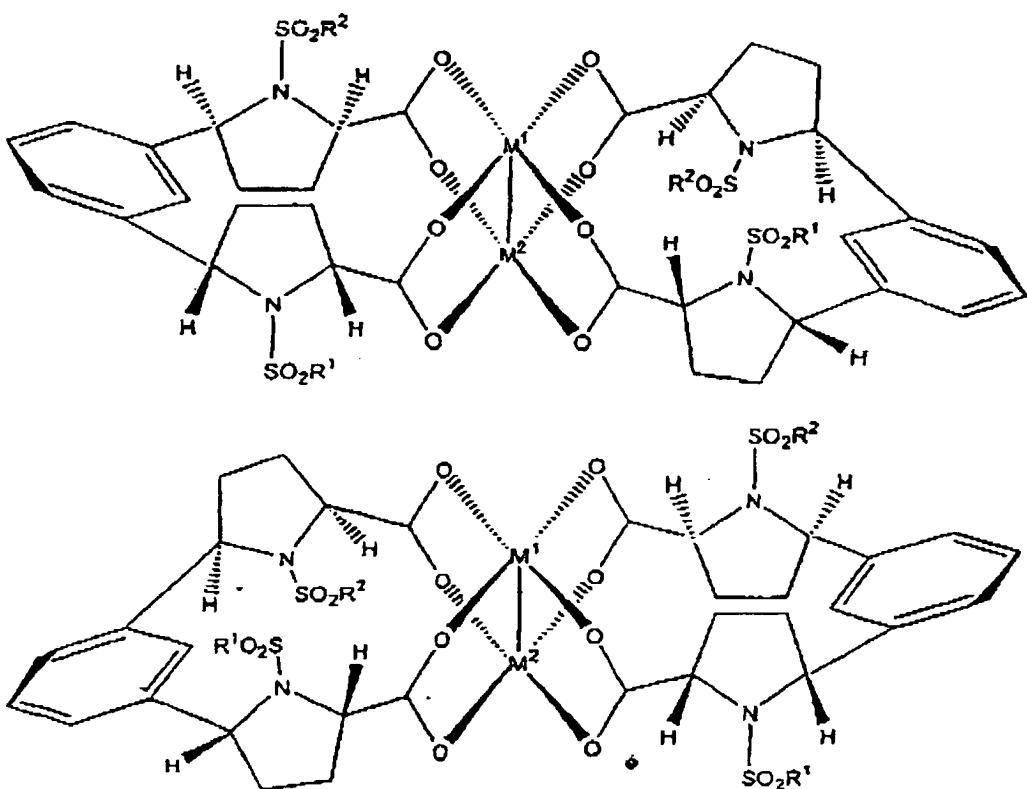
11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 mit einer der folgenden Formeln:



12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 mit einer der folgenden Formeln:



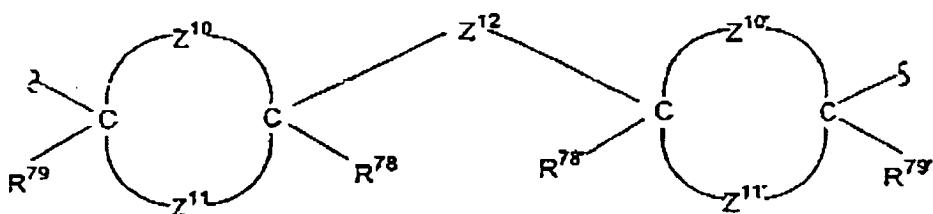
13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 mit einer der folgenden Formeln:



worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Alkyl- oder Arylgruppen bedeuten.

14. Verbindung, die umfasst:

ein erstes Metallatom und ein zweites Metallatom, die längs einer Achse aneinander gebunden sind, und zwei Carboxylatliganden, wobei jeder der zwei Carboxylatliganden zwei Carboxylatgruppen umfasst, die über eine Einheit der folgenden Formel aneinander gebunden sind:

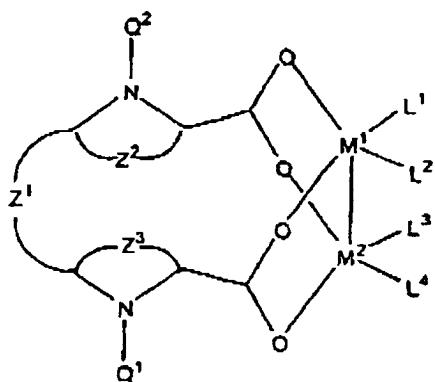


worin Z^{10} und Z^{11} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 3- bis 12-gliedrigen Ring bilden; worin $Z^{10'}$ und $Z^{11'}$ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 3- bis 12-gliedrigen Ring bilden; worin R^{78} , $R^{78'}$, R^{79} und $R^{79'}$ unabhängig voneinander aus der aus H, einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe bestehenden Gruppe ausgewählt sind; worin Z^{12} eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; worin jede der zwei Carboxylatgruppen ein erstes Carboxylatsauerstoffatom ("O¹"), ein zweites Carboxylatsauerstoffatom ("O²") und einen Kohlenstoff ("C"), an den das O¹ und das O² gebunden sind, umfasst, wodurch zwei O¹-C-O²-Einheiten gebildet werden, wobei jede O¹-C-O²-Einheit eine Ebene definiert, die im Wesentlichen parallel zu der Achse ist; wobei das O¹ von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden an das erste Metallatom gebunden ist; wobei das O² von jeder der zwei Carboxylatgruppen von jedem der zwei Carboxylatliganden an das zweite Metallatom gebunden ist; wobei jeder der 2 Carboxylatliganden ferner mindestens zwei chirale Zentren umfasst; und wobei die Verbindung D₂-Symmetrie aufweist.

15. Verbindung gemäß Anspruch 14, worin keiner der Reste von Z^{10} , $Z^{10'}$, Z^{11} und $Z^{11'}$ für eine direkte Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, steht.

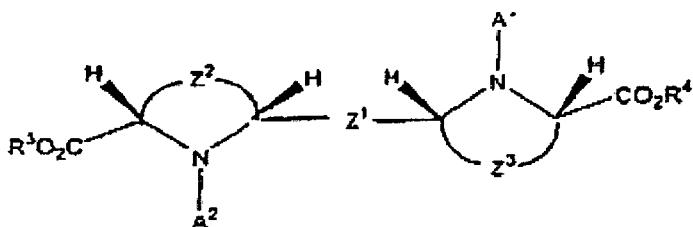
16. Verbindung gemäß Anspruch 14 oder 15, wobei mindestens einer der Reste von Z^{10} und $Z^{10'}$ die Formel -NQ- hat, mindestens einer der Reste von Z^{11} und $Z^{11'}$ eine Arylen- oder Alkylengruppe bedeutet und Q eine elektronenziehende Gruppe bedeutet.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:

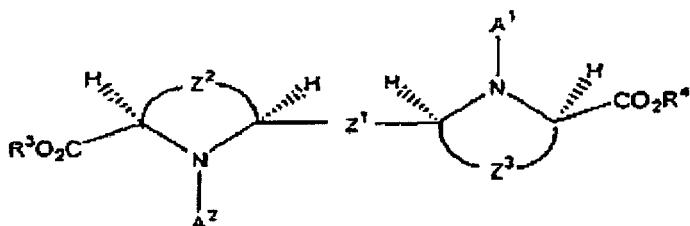


worin M^1 und M^2 gleich oder verschieden sind und Übergangsmetallatome oder -ionen bedeuten; Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und Q^1 und Q^2 gleich oder verschieden sind und elektronenziehende Gruppen bedeuten; L^1 und L^3 zusammengenommen für $-O-CR^{13}-O-$ stehen; L^2 und L^4 zusammengenommen für $-O-CR^{14}-O-$ stehen; und R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und aus der aus Alkylgruppen und Arylgruppen bestehenden Gruppe ausgewählt sind oder R^{13} und R^{14} für Alkylen- oder Arylengruppen, die direkt oder indirekt aneinander gebunden sind, stehen, wobei das Verfahren umfasst:

Bereitstellen eines Liganden der Formel:



oder



oder eines Gemischs derselben, worin A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander aus der aus einem Wasserstoffatom und einer elektronenziehenden Gruppe bestehenden Gruppe ausgewählt sind und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl und Aryl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und Umwandeln des Liganden mit einem Bis-metallsalz unter zur Herstellung der Verbindung wirksamen Bedingungen.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, wobei Z^2 und Z^3 jeweils die Formel $-CH_2CH_2-$ besitzen; M^1 und M^2 jeweils Rh bedeuten;

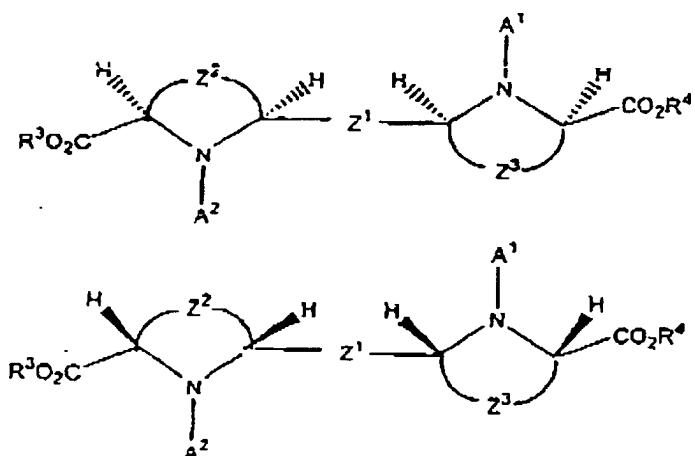
Z^1 1,3-Phenylen bedeutet; Q^1 aus der Gruppe von Einheiten der Formeln $-C(O)-R^1$, $-SO_2R^1$ und $-P(O)R^1R^1'$ ausgewählt ist;

Q^2 aus der Gruppe von Einheiten der Formeln $-C(O)R^2$, $-SO_2R^2$ und $-P(O)R^2R^2'$ ausgewählt ist; und R^1 , R^1' , R^2 und R^2' jeweils eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine Alkoxygruppe bedeuten.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17 oder 18, wobei das Bismetallsalz die Formel $M^1M^2(OOR^5)_4$, worin R^5 eine Alkyl- oder eine Arylgruppe bedeutet, besitzt.

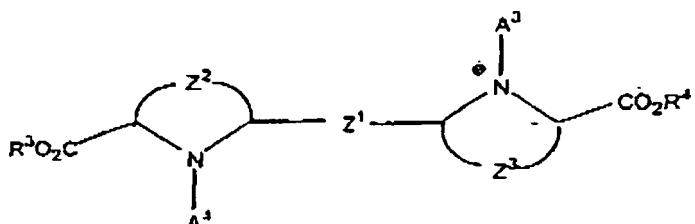
20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei M^1 und M^2 jeweils Rh sind und das Bis-metallsalz $Rh_2(COOH_3)_4$ ist.

21. Verbindung mit einer der folgenden Formeln:



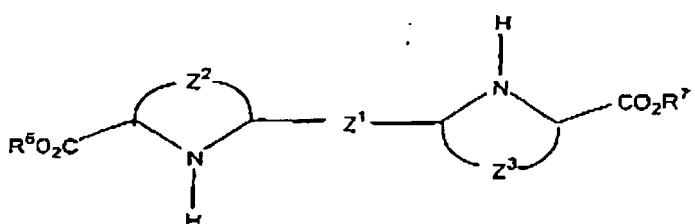
worin Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; A^1 und A^2 unabhängig voneinander aus der aus einem Wasserstoffatom und einer elektronenziehenden Gruppe bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl und Aryl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

22. Verfahren zur Herstellung einer N-substituierten Verbindung der Formel:



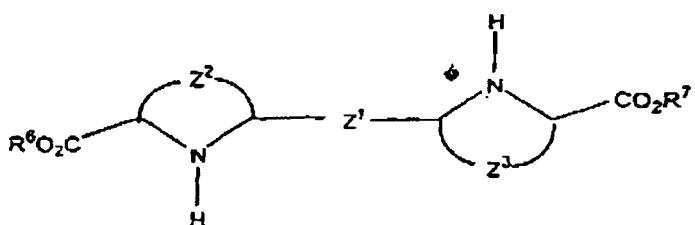
worin Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z^1 eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; A^3 und A^4 gleich oder verschieden sind und elektronenziehende Gruppen der Formeln $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$ oder $-\text{P}(\text{O})\text{R}^2\text{R}^2$ bedeuten; R^1 , R^1' , R^2 und R^2' jeweils eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine Alkoxygruppe bedeuten; und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl und Aryl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, wobei das Verfahren umfasst:

Bereitstellen einer N-unsubstituierten Verbindung der Formel:



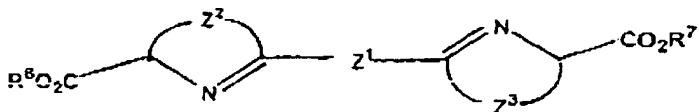
worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind; und Umwandeln der N-unsubstituierten Verbindung in die N-substituierte Verbindung mit einem Acylierungsmittel, einem Sulfonylierungsmittel oder einem Phosphorylierungsmittel.

23. Verfahren zur Herstellung einer N-unsubstituierten Verbindung der Formel:



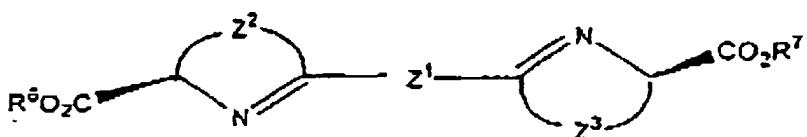
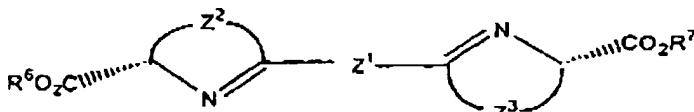
worin Z^2 und Z^3 unabhängig voneinander die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings not-

wendigen Atome bedeuten; Z¹ eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind, wobei das Verfahren umfasst:
Bereitstellen einer ungesättigten heterocyclischen Verbindung der Formel:



und Umwandeln der ungesättigten heterocyclischen Verbindung in die N-unsubstituierte Verbindung unter Verwendung einer Hydrierung.

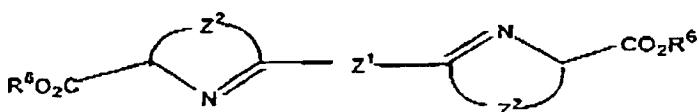
24. Verbindung mit einer der folgenden Formeln:



worin Z² und Z³ unabhängig voneinander die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeuten; Z¹ eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt sind.

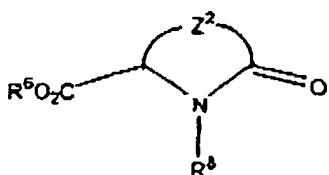
25. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 24, worin Z¹ eine 1,3-Phenylengruppe bedeutet.

26. Verfahren zur Herstellung einer ungesättigten heterocyclischen Verbindung der Formel:



worin Z² die zur Bildung eines 3- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings notwendigen Atome bedeutet; Z¹ eine Alkylen- oder Arylengruppe bedeutet; und R⁶ aus einer Alkylgruppe oder einer Arylgruppe ausgewählt ist, wobei das Verfahren umfasst:

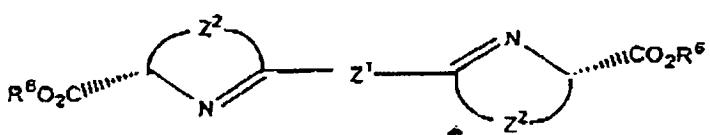
Bereitstellen eines cyclischen Ketons der Formel:



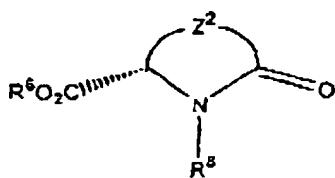
worin R⁸ eine Aminschutzgruppe bedeutet; und
Umwandeln des cyclischen Ketons in die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung mit einer Bis-lithiumverbindung der Formel Z¹Li₂.

27. Verfahren gemäß Anspruch 26, wobei die Bis-lithiumverbindung 1,3-Dilithiobenzol ist.

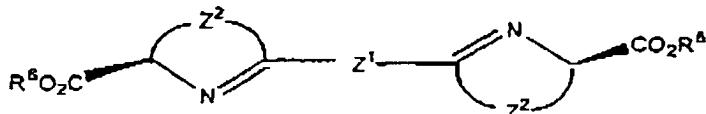
28. Verfahren gemäß Anspruch 26 oder 27, wobei die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung die folgende Formel besitzt:



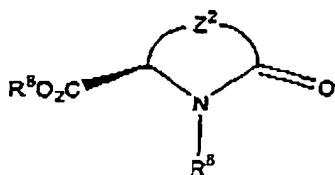
und das cyclische Keton die folgende Formel besitzt:



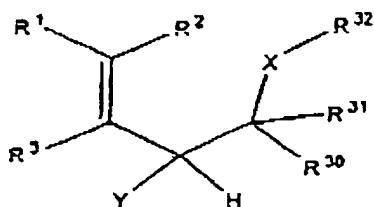
oder worin die N-ungesättigte heterocyclische Verbindung die folgende Formel besitzt:



und das cyclische Keton die folgende Formel besitzt:



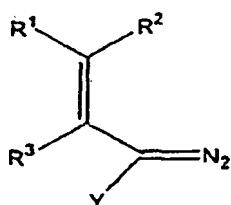
29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



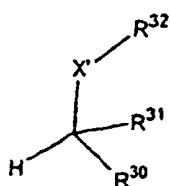
worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet; X CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet; R¹¹ H, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³³R³⁴R³⁵ bedeutet; R³⁰ und R³¹ jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl, Aryl und Vinyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; R³² eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³⁶R³⁷R³⁸ bedeutet;

oder R³¹ und R³² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind; wobei, wenn R³⁰ und R³¹ jeweils H sind, X nicht CH₂ bedeutet, wobei das Verfahren umfasst:

Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel:



und Umwandeln der Diazoverbindung mit einer Verbindung der Formel:

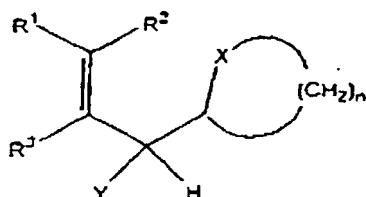


in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen, wobei X' CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet und R¹¹ eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe bedeutet, wobei, wenn X' O oder CH₂ bedeutet, wenn R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden, und wenn R³¹

und R³² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden, das Umwandeln im Wesentlichen bei Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt wird, wobei der Bis-Übergangsmetallkatalysator eine Verbindung gemäß Anspruch 4 oder Anspruch 5 oder einem der Ansprüche 6 bis 11 oder 13 bis 16, wenn diese direkt oder indirekt von Anspruch 4 oder 5 abhängig sind, ist.

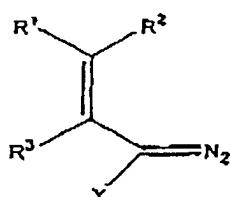
30. Verfahren gemäß Anspruch 29, wobei der Dirhodium- oder Dirutheniumkatalysator ein chiraler Dirhodium- oder Dirutheniumkatalysator ist.

31. Verfahren gemäß Anspruch 29 oder Anspruch 30, wobei die Verbindung die folgende Formel besitzt:

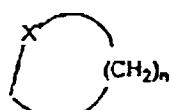


worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet; X CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet; R¹¹ H, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe mit der Formel -SiR³³R³⁴R³⁵ bedeutet; R³³, R³⁴ und R³⁵ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind; und n 3 – 10 bedeutet; und wobei das Verfahren umfasst:

Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel:



und Umwandeln der Diazoverbindung mit einer cyclischen Verbindung der Formel:



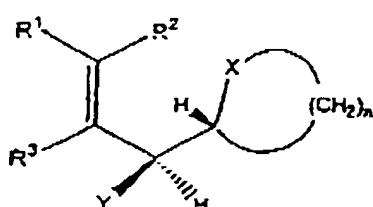
in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen, wobei X' CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet; R¹¹ eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³³R³⁴R³⁵ bedeutet; und R³³, R³⁴ und R³⁵ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind; wobei, wenn X O oder CH₂ bedeutet und wenn R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden, das Umwandeln im Wesentlichen bei Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt wird.

32. Verfahren gemäß Anspruch 31, wobei R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Phenylring bilden.

33. Verfahren gemäß Anspruch 31 oder 32, wobei Y die Formel -CO₂R¹⁰ hat und wobei R¹⁰ eine Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet.

34. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 31 bis 33, wobei X NR¹¹ bedeutet und n 3 oder 4 bedeutet.

35. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 31 bis 34, wobei die Verbindung die folgende Formel besitzt:



und wobei der Bis-Übergangsmetallkatalysator ein chiraler Bis-Übergangsmetallkatalysator ist.

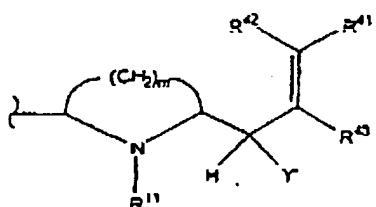
36. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 31 bis 35, wobei X NR¹¹ bedeutet, n 3 bedeutet, Y -CO₂R¹² bedeutet, R¹² Alkyl oder Aryl bedeutet und R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Ring bilden.

37. Verfahren gemäß Anspruch 36, wobei X NH bedeutet, R¹² eine Methylgruppe bedeutet und R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Phenylring bilden.

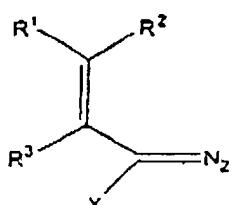
38. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 31 bis 33 und 35, wobei X O oder CH₂ bedeutet und wobei das Umwandeln im Wesentlichen in Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt wird.

39. Verfahren gemäß Anspruch 38, wobei das Umwandeln in einer entgasten Lösung durchgeführt wird.

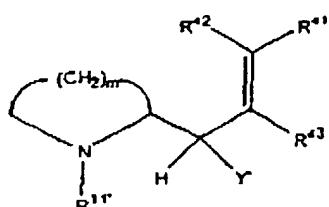
40. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 29 bis 37, wobei X NR¹¹ bedeutet und R³¹ und R³² zusammen genommen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring der folgenden Formel bilden:



worin R⁴¹, R⁴² und R⁴³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt sind, oder worin R⁴¹ und R⁴³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; Y' eine elektronenziehende Gruppe bedeutet und m 2 – 9 bedeutet; wobei das Verfahren umfasst:
Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel:

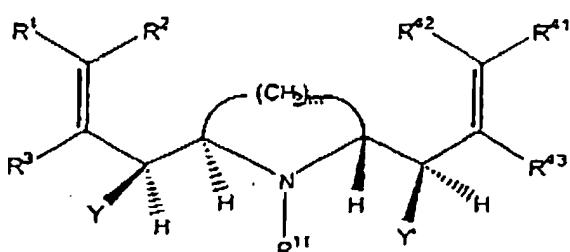


und Umwandeln der Diazoverbindung mit einem cyclischen Amin der Formel:

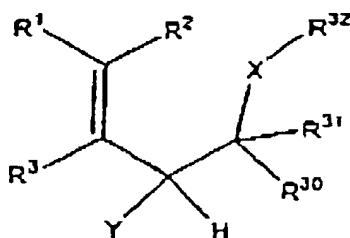


in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen.

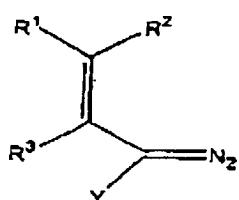
41. Verfahren gemäß Anspruch 40, wobei die Verbindung die folgende Formel besitzt:



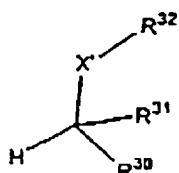
42. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 29 bis 39, wobei die Verbindung die folgende Formel besitzt:



worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt sind oder worin R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 12-gliedrigen Ring bilden; Y eine elektronenziehende Gruppe bedeutet; X CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet; R¹¹ H, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³³R³⁴R³⁵ bedeutet; R³⁰ und R³¹ jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, Alkyl, Aryl und Vinyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; R³² eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³⁶R³⁷R³⁸ bedeutet; und R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind; wobei, wenn R³⁰ und R³¹ jeweils H sind, X nicht CH₂ bedeutet, wobei das Verfahren umfasst: Bereitstellen einer Diazoverbindung der Formel:



und Umwandeln der Diazoverbindung mit einem Material der Formel:



in Gegenwart eines Bis-Übergangsmetallkatalysators und unter zur Bildung der Verbindung wirksamen Bedingungen, wobei X' CH₂, O oder NR¹¹ bedeutet und R¹¹ eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Silylgruppe der Formel -SiR³⁶R³⁷R³⁸ bedeutet; Und R³³, R³⁴ und R³⁵ unabhängig voneinander aus einer Alkylgruppe und einer Arylgruppe ausgewählt sind.

43. Verfahren gemäß Anspruch 42, wobei X O bedeutet, R³² eine Trialkylsilylgruppe oder eine Triarylsilylgruppe bedeutet und R³¹ H bedeutet.

44. Verfahren gemäß Anspruch 42, wobei X NR¹¹ bedeutet, R¹¹ eine Alkylgruppe bedeutet und R³⁶ aus einer Acylgruppe und einer Alkoxy carbonylgruppe ausgewählt ist.

45. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 42 bis 44, wobei R¹ und R³ unabhängig voneinander aus H, Alkyl, Aryl oder Vinyl ausgewählt sind.

46. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 42 bis 44, wobei R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen