



(10) **DE 10 2012 018 535 A1** 2014.03.20

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 018 535.9**

(22) Anmeldetag: **19.09.2012**

(43) Offenlegungstag: **20.03.2014**

(51) Int Cl.: **C07F 19/00 (2006.01)**

C07F 3/06 (2006.01)

C07F 1/02 (2006.01)

C07C 211/65 (2006.01)

C07D 211/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Ludwig-Maximilians-Universität München, 80539,
München, DE**

(72) Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Darstellung von Zinkamiden, insbesondere von $\text{TMPZnCl}^*\text{LiCl}$**

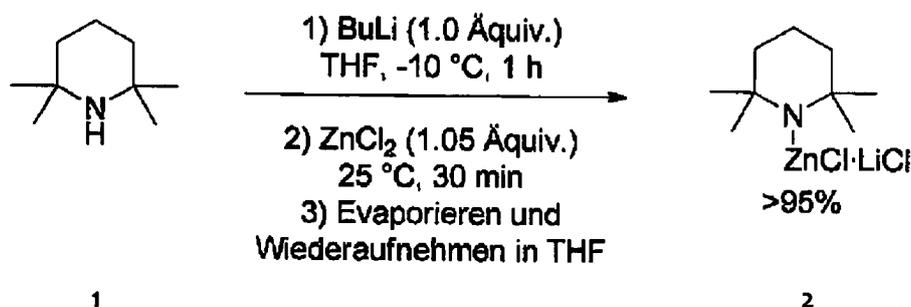
(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-ZnX-LiY}$, umfassend die Schritte: (a) Bereitstellen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-X}$; (b) Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel II mit elementarem Zink in Gegenwart von LiY zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I); (c) Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I); worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus: H; geradkettigem, verzweigtem oder zyklischem, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehreren Heteroatomen, wobei R^1 und R^2 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können; X und Y unabhängig voneinander ausgewählt werden aus: F; Cl; Br; I; H; CN; SCN; NCO; HalO_n , wobei n gleich 3 oder 4 ist und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I; BF_4 ; PF_6 ; NO_n , wobei n gleich 2 oder 3 ist;;

Beschreibung

[0001] Die Darstellung von funktionalisierten Aromaten und Heteroaromaten ist aufgrund ihrer potentiellen biologischen Aktivität von großer Bedeutung. Diese Strukturen sind in vielen Pharmazeutika oder Agrochemikalien vorhanden (T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Thieme, Stuttgart, 1995; K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules that Changed the World: A Brief History of the Art and Science of Synthesis and its Impact Society*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008). Die direkte Metallierung hat sich als ein exzellentes Werkzeug zur Funktionalisierung dieser Verbindungen erwiesen (R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* 2007, 119, 3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3802). Bis zum heutigen Tage werden zu diesem Zweck hauptsächlich Organolithiumverbindungen oder Lithiumamide verwendet (M. Schlosser, *Angew. Chem.* 2005, 117, 380; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 376; Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (Ed.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Elsevier, 2002; "The Preparation of Organolithium Reagents and Intermediates" in F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, *Chemistry of Organolithium Compounds* (Ed.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, New York, 2004, Chapt. 1, S. 435; Yus, M., Foubelo, F. *Handbook of Functionalized Organometallics*, (Ed.: Knochel, P.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005). Kürzlich wurden jedoch effiziente Basen zur selektiven Magnesierung (für ausgewählte Beispiele siehe A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2958; N. Boudet, J. R. Lachs, P. Knochel, *Org. Lett.* 2007, 9, 5525; N. Boudet, S. R. Dubbaka, P. Knochel, *Org. Lett.* 2008, 10, 1715; S. H. Wunderlich, C. J. Rohbogner, A. Unsinn, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* 2010, 14, 339; W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* 2006, 8, 5673; A. H. Stoll, P. Knochel, *Org. Lett.* 2008, 10, 113.) und Zinkierung (M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* 2009, 11, 1837; T. Bresser, M. Mosrin, G. Monzon, P. Knochel, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 4686; T. Bresser, G. Monzon, M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* 2010, 14, 1299.; S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2007, 119, 7829; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7685; M. Mosrin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 1468; S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Commun.* 2008, 47, 6387) etabliert. Mit Lithiumchlorid komplexierte Zn-TMP (TMP-2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) Basen, wie $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ sind vielseitige Metallierungsreagenzien mit einer hohen kinetischen Basizität und zeigen deshalb eine sehr gute Chemo- und Regio-selektivität in Metallierungsreaktionen. Als Lösung in THF unter Schutzgasatmosphäre können sie über Wochen ohne Aktivitätsverlust gelagert werden.

[0002] Das bisherige konventionelle Verfahren zur Darstellung dieser Basen ist im folgenden Schema 1 angegeben:

Schema 1: konventionelle Herstellung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (2)



[0003] Zur Darstellung dieser Basen wird 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMPH, 1) verwendet. Es wird oft Butyllithium (BuLi) als Lösung in verschiedenen Alkanen eingesetzt. Deshalb muss das Lösungsmittelgemisch nach der Darstellung der Basen in vacuo entfernt werden und der feste Rückstand wieder in Tetrahydrofuran (THF) aufgelöst werden (z. B. Darstellung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$, 2). Des Weiteren ist es für die Herstellung von Zinkbasen erforderlich, trockenes ZnCl_2 zu verwenden, welches über mehrere Stunden im Hochvakuum bei Temperaturen größer als 100°C getrocknet werden muss.

[0004] Der im Patentanspruch 1 angegebenen Erfindung liegt das Problem zugrunde, das Lösungsmittelgemisch nach der Darstellung der Basen nicht in vacuo entfernen zu müssen, den festen Rückstand nicht erneut in Tetrahydrofuran (THF) auflösen zu müssen und kein trockenes ZnCl_2 zu verwenden, damit keine Trocknung desselben über mehrere Stunden im Hochvakuum bei Temperaturen größer als 100°C erfolgen muss. Im Hinblick auf Anwendungen im industriellen Maßstab soll das Problem gelöst werden, diese Basen durch die oxidative Insertion von Zink in das entsprechende Aminderivat darzustellen, wodurch man direkt die gewünschte Base erhält.

[0005] Dieses Problem wird durch ein Verfahren gemäß Patentanspruch 1 gelöst. Das Verfahren gemäß Patentanspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



umfasst die Schritte:

a) Bereitstellen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



b) Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit elementarem Zink in Gegenwart von LiY zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), oder

c) Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I),

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus:

H;

geradkettigem, verzweigtem oder zyklischem, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten,

substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehreren Heteroatomen,

wobei R_1 und R_2 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können;

X und Y unabhängig voneinander ausgewählt werden aus:

F; Cl; Br; I; H; CN; SCN; NCO; $HalO_n$,

wobei n gleich 3 oder 4 ist und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I;

BF_4 ; PF_6 ;

NO_n ,

wobei n gleich 2 oder 3 ist;

[0006] Die mit der Erfindung erzielten Vorteile bestehen insbesondere darin, dass die Basen durch die oxidative Insertion von Zink in das entsprechende Aminderivat der allgemeinen Formel (II) dargestellt werden, wodurch man direkt die gewünschte Base erhält. Die durch oxidative Insertion hergestellte Base wird direkt in Konzentrationen erhalten, was das Evaporieren von Lösungsmittel, wie in konventionellen Prozessen erforderlich, überflüssig macht. Der feste Rückstand muss nicht erneut in Lösungsmittel aufgelöst werden. Der Überschuss an Zinkpulver kann durch simple Filtration entfernt werden. Da kein trockenes $ZnCl_2$, wie in konventionellen Verfahren, verwendet wird, ist keine Trocknung desselben im Hochvakuum bei Temperaturen größer als $100^\circ C$ über mehrere Stunden nötig. Auf diese Weise ist folglich eine schnelle Synthese von Zinkamidbasen ausgehend von billigem Zinkstaub und N-Chloraminen möglich. Die auf diese Weise hergestellte Base zeigte dieselbe Aktivität wie eine aus Butyllithium, TMPH und trockenem $ZnCl_2$ hergestellte Base.

[0007] Wenn nicht anders definiert, bedeuten alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe das, was der Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet dieser Erfindung darunter versteht. Alle hier erwähnten Veröffentlichungen und anderen Bezugsstellen sind hier durch Bezugnahme vollinhaltlich aufgenommen.

[0008] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe „Alkyl“, „Alkenyl“ und „Alkynyl“ geradkettige, verzweigte und zyklische, substituierte und unsubstituierte C_1-C_{20} -Verbindungen. Bevorzugte Bereiche für diese Verbindungen sind C_1-C_{10} , vorzugsweise C_1-C_5 (Niederalkyl) und C_2-C_{10} bzw. vorzugsweise C_2-C_5 für Alkenyl und Alkynyl.

[0009] Der Begriff „Cycloalkyl“ bezeichnet im Allgemeinen geradkettige und verzweigte, substituierte und unsubstituierte C_3-C_{20} -Cycloalkane. Hier sind bevorzugte Bereiche C_3-C_{15} , stärker bevorzugt C_3-C_8 .

[0010] Der Begriff „Aryl“, wie hier verwendet, bezeichnet ein substituiertes oder unsubstituiertes C_4-C_{24} -Aryl.

[0011] Mit „Heteroaryl“ ist ein substituiertes oder unsubstituiertes C_3-C_{24} -Aryl gemeint, das ein oder mehr Heteroatome enthält, wie B, O, N, S, Se, P.

[0012] Bevorzugte Bereiche für Aryl und Heteroaryl sind C_4-C_{15} , stärker bevorzugt C_4-C_{10} , und umfasst sind Aryle und kondensierte Aryle mit oder ohne Heteroatome. Eine bevorzugte Ringgröße enthält 5 oder 6 Ringatome.

[0013] In einer Ausgestaltung sind R^1 , R^2 zusammen Teil einer zyklischen Struktur und sind mit R^3 und R^4 substituiert. R^3 und R^4 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus: H; geradkettigem, verzweigtem oder zy-

klischem, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehreren Heteroatomen, wobei R^3 und R^4 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können;
X und Y sind unabhängig voneinander ausgewählt aus: F; Cl; Br; I. In besonderen Ausgestaltungen sind X und Y beide gleichzeitig Cl.

[0014] Die Verbindung $R^1R^2N-ZnX-LiY$ der allgemeinen Formel (I) ist vorzugsweise 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Zinkchlorid-Lithiumchlorid.

[0015] Weiterhin ist die Verbindung $R^1R^2N-ZnX-LiY$ der allgemeinen Formel (I) ausgewählt aus:



[0016] In einer weiteren Ausgestaltung ist die Verbindung R^1R^2N-X der allgemeinen Formel (II) ein N-Chloramin. Insbesondere ist die Verbindung R^1R^2N-X der allgemeinen Formel (II) 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.

[0017] In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung ist die Verbindung R^1R^2N-X der allgemeinen Formel (II) 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin und die Verbindung $R^1R^2N-ZnX-LiY$ der allgemeinen Formel (I) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Zinkchlorid-Lithiumchlorid.

[0018] Die Umsetzung in Schritt (b) des Verfahrens erfolgt in einem Lösungsmittel. Das Lösungsmittel ist ausgewählt aus zyklischen, geraden oder verzweigten Mono- oder Polyethern, Thioethern, Aminen, Phosphinen und deren Derivaten, die ein oder mehr weitere Heteroatome enthalten, ausgewählt aus O, N, S und P, vorzugsweise Tetrahydrofuran (THF), 2 Methyltetrahydrofuran, Dibutylether, Diethylether, tert.-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxanen, vorzugsweise 1,4-Dioxan, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Dimethylsulfid, Dibutylsulfid; zyklischen Amidinen, vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP), N-Butyl-2-pyrrolidon (NBP); zyklischen, geraden oder verzweigten Alkanen und/oder Alkenen, wobei ein oder mehr Wasserstoffatome durch ein Halogenatom ersetzt sind, vorzugsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, CCl_4 ; Harnstoffderivaten, vorzugsweise N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU); aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Benzol, Toluol, Xylol, Pyridin, Pentan, Cyclohexan, Hexan, Heptan; Hexamethylphosphortriamid (HMPA), CS_2 , oder deren Kombinationen.

[0019] In bevorzugten Ausgestaltungen erfolgt die Umsetzung in Schritt (b) in Tetrahydrofuran (THF).

[0020] In einer Ausführungsform kann in Schritt b) die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) R^1R^2N-X mit elementarem Zink in Gegenwart von LiY zur direkten Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) erfolgen. Beispielsweise kann 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin mit elementarem Zink in Gegenwart von $LiCl$ zur Herstellung von $TMPZnCl \cdot LiCl$ umgesetzt werden.

[0021] Wenn einer der hierin erwähnten Reste R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 mit einem Substituenten substituiert ist, kann der Substituent von einem Fachmann aus jedem bekannten Substituenten ausgewählt werden. Ein Fachmann wählt einen möglichen Substituenten nach seinem Wissen und ist in der Lage, einen Substituenten auszuwählen, der andere im Molekül vorhandene Substituenten oder mögliche Reaktionen nicht stört, insbesondere nicht die in dieser Anmeldung beschriebenen Reaktionen. Mögliche Substituenten sind u. a. ohne Beschränkung:

- Halogene, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Iod;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Alkane, Alkylene, Arylene, Alkylidene, Arylidene, Heteroarylene und Heteroarylidene; Carbonsäuren einschließlich deren Salzen;
- Carbonsäurehalogenide;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Carbonsäureester;
- Aldehyde;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Ketone;

- Alkohole und Alkoholate, einschließlich einer Hydroxylgruppe;
- Phenole und Phenolate;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Ether;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Peroxide;
- Hydroperoxide;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Amide oder Amidine;
- Nitrile;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Amine;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Imine;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Sulfide, einschließlich einer Thiolgruppe;
- Sulfonsäuren einschließlich deren Salze;
- Thiole und Thiolate;
- Phosphonsäuren einschließlich deren Salze;
- Phosphinsäuren einschließlich deren Salze;
- Phosphonsäuren, einschließlich deren Salze;
- Phosphinsäuren, einschließlich deren Salze.

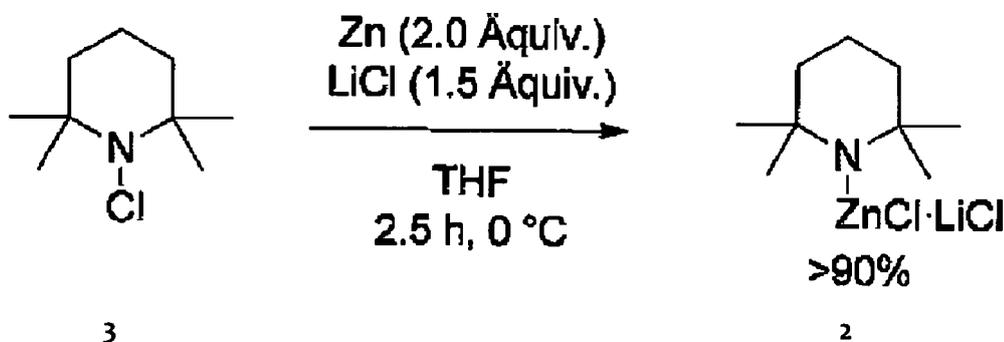
[0022] Diese Substituenten können an die Reste R¹, R², R³ und/oder R⁴ über ein Kohlenstoffatom, ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Phosphoratom gebunden werden. Die Heteroatome in jeder Gruppe, die Heteroatome enthält, wie z. B. Heteroarylene oder Heteroaromaten, können vorzugsweise N, O, S und P sein.

[0023] Wenn R¹ und R² oder R³ und R⁴ ein Teil einer zyklischen Struktur sind, ist selbstverständlich, dass R¹ und R² zusammen oder R³ und R⁴ zusammen ein zweiwertiges gesättigtes oder ungesättigtes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl sind, das in Verbindung mit dem Stickstoffatom des Amids ein zyklisches sekundäres Amid bildet. Beispiele für ein solches zyklisches Amid sind die Amide von 1-Chloro-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin oder TMPH. Außerdem können die Reste R¹ und R² und/oder R³ und R⁴ Teil einer polymeren Struktur sein. Das Stickstoffatom des Amids ist mit einem Polymer-Grundgerüst verbunden, das sogar mehr als ein Stickstoffatom für die Bildung eines erfindungsgemäßen Amids enthalten kann.

[0024] Die direkte Herstellung von R¹R²N·ZnX·LiY kann durch oxidative Insertion von elementarem Zink in Gegenwart von einem Lithiumhalogenid in R¹R²N·X erfolgen. Z. B. kann die direkte Herstellung von R¹R²N·ZnX·LiY durch oxidative Insertion von Zink in Gegenwart von einem Lithiumhalogenid in R¹R²N·X erfolgen. Die erhaltene Verbindung R¹R²N·ZnX·LiY kann in Ausbeuten von mehr als 90% erhalten werden. Diese Ausbeute ist vergleichbar mit der konventionellen Darstellung.

[0025] Insbesondere kann zum Beispiel die direkte Herstellung von TMPZnCl·LiCl (2) durch oxidative Insertion von Zink in Gegenwart von Lithiumchlorid in 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (3) erfolgen (Schema 2). 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (3) reagiert mit elementarem Zn (2,0 Äquiv.) im Beisein von LiCl (1,5 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (THF) für 2,5 Stunden bei 0°C. Die Ausbeute an TMPZnCl·LiCl (2) beträgt mehr als 90%.

Schema 2: neue Darstellung von TMPZnCl·LiCl (2).



[0026] Bevorzugt erfolgt die direkte Herstellung von R¹R²N·ZnX·LiY in weniger als 5, 4, oder 3 Stunden. Besonders bevorzugt in etwa 2,5 Stunden.

[0027] Das erfindungsgemäße Verfahren funktioniert mit anderen N-Chloraminen in moderaten Ausbeuten (Abbildung 1).

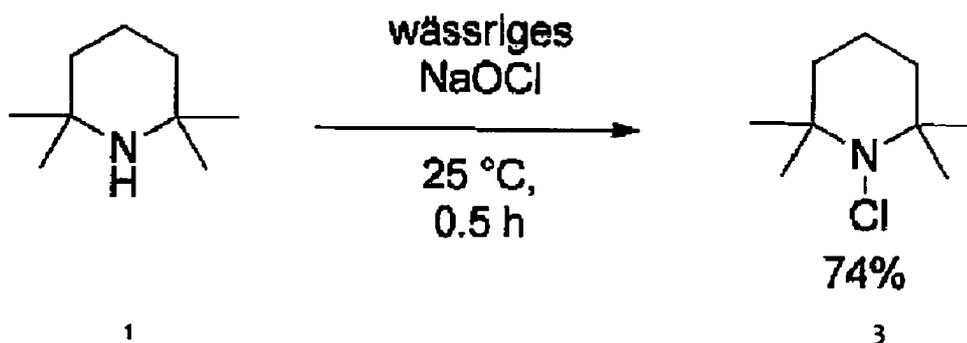
Abbildung 1: Andere, durch oxidative Insertion hergestellte Zinkbasen:



[0028] Ausführungsbeispiele der Erfindung werden im Folgenden näher beschrieben.

[0029] Vor Schritt (a) der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) kann in einem vorgelagerten Reaktionsschritt die Verbindung R^1R^2N-X der Formel (II) durch die Reaktion von R^1R^2N-H mit einem Chlorierungsmittel gewonnen werden. Insbesondere ist eine Lagerung der Verbindung R^1R^2N-X der Formel (II) in einem Gefrierschrank bei -30°C über mehrere Wochen ohne Zersetzung möglich. Geeignete Chlorierungsmittel sind Chlor, Chlorwasserstoff, Antimonpentachlorid, Hypochlorige Säure, Natriumhypochloritlösung (NaOCl-Lösung), N-Chlorsuccinimid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Sulfurylchlorid, Tetrachlormethan oder Thionylchlorid. insbesondere bevorzugt sind Natriumhypochloritlösung oder N-Chlorsuccinimid. Insbesondere kann zum Beispiel 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (3) durch die Reaktion von TMPH (1) mit einer Natriumhypochloritlösung oder N-Chlorsuccinimid gewonnen werden (siehe N. Bodor, J. J. Kaminski, S. D. Worley, R. J. Colton, T. H. Lee, J. W. Rabalais, Journal of Pharmaceutical Sciences 1974, 63, 1387; N. C. Deno, R. Fishbein, J. C. Wyckoff, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2065) nach folgendem Schema 3.

Schema 4: Herstellung von 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (3).

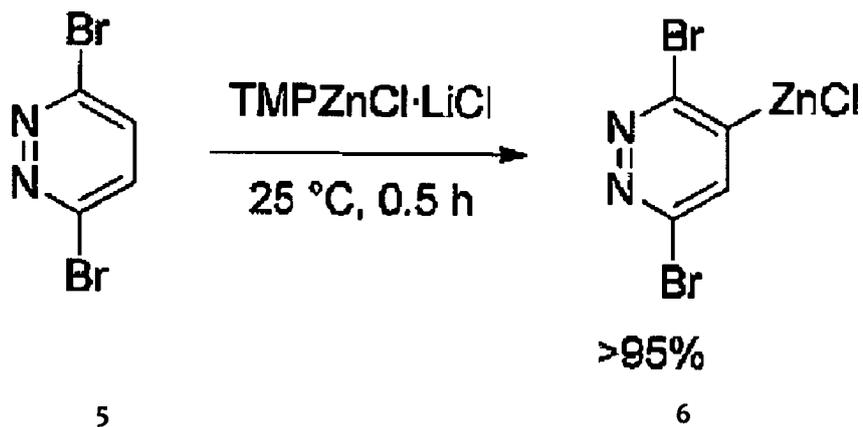


[0030] Diese Reaktion erfolgt in wässriger NaOCl-Lösung bei 25°C in 30 Minuten. Die Ausbeute an 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (3) beträgt 74%.

[0031] Die Lagerung von 1-Chlor-2,2,6,6-tetramethylpiperidin ist in einem Gefrierschrank bei -30°C über mehrere Wochen ohne Zersetzung möglich.

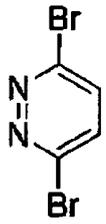
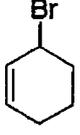
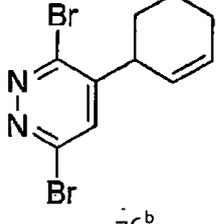
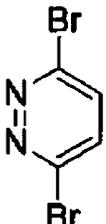
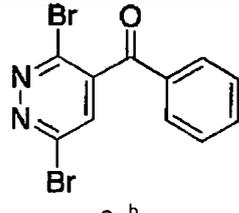
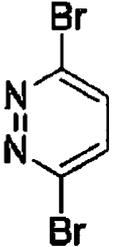
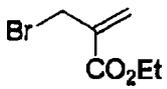
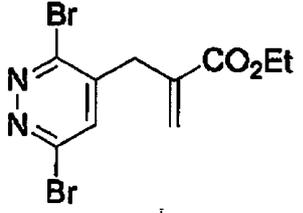
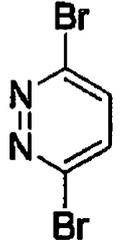
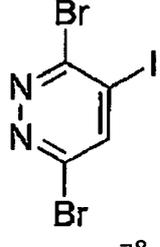
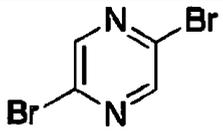
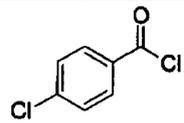
[0032] Eine Verbindung der Formel (I) $R^1R^2N-ZnX\cdot LiY$ kann zur Metallierung von heterozyklischen Verbindungen verwendet werden. Beispielsweise können 3,6-Dibrompyridazin (5) und 2,5-Dibrompyrazin mit $TMPZnCl\cdot LiCl$ bei 25°C funktionalisiert werden (Schema 5). Beide Heterozyklen sind bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten metalliert. Die Metallierung von 3,6-Dibrompyridazin (5) mit $TMPZnCl\cdot LiCl$ erfolgt bei 25°C für 30 Minuten. Die Ausbeute an Produkt (6) beträgt $> 95\%$.

Schema 5: Metallierung von 3,6-Dibrompyridazin (5).



[0033] Die erhaltene Organozinkspezies reagiert mit verschiedenen Elektrophilen in moderaten bis guten Ausbeuten. Beispiele für die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten Basen gibt die folgende Tabelle 1:

Tabelle 1: Produkte, die durch Metallierung mit TMPZnCl·LiCl erhalten werden.

Nr.	Substrat	Temperatur, Zeit	Elektrophil	Produkt / Ausbeute (%) ^a
1		25°C, 0,5 h		 76 ^b
2		25°C, 0,5 h	PhCOCl	 82 ^b
3		25°C, 0,5 h		 73 ^b
4		25°C, 0,5 h	I ₂	 78
5		25°C, 0,5 h		 79 ^b

[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt. [b] Eine Transmetallierung mit CuCN·2LiCl (1,1 Äquiv.) wurde durchgeführt.

Darstellung der Base TMPZnCl·LiCl:

[0034] Ein trockenes und mit Argon geflutetes 100 ml Schlenkrohr, versehen mit einem Magnetrührstab, wurde mit LiCl (3,18 g, 75 mmol) befüllt und für 5 Min bei 400°C („Heat gun“) im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde Zinkstaub (6,5 g, 100 mmol) zugegeben und wiederum für 5 Min bei 400°C („Heat gun“) im Hochvakuum

getrocknet. Man ließ abkühlen, dann wurde THF (10 ml) zugegeben und das Zink mit $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ (0,07 ml, 0,5 mmol) aktiviert. Es wurde 5 Minuten gerührt, dann wurde das Zink mit 1,2-Dibromethan (5 mol%) weiter aktiviert und das Reaktionsgemisch bis zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 25°C wurde Trimethylsilylchlorid (1 mol%) und I_2 (0,5 ml, 1 M in THF, 0,5 mmol) zugegeben. Es wurde auf 0°C gekühlt und 1-Chlor-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (8,75 g, 50 mmol) mit THF auf 30 ml verdünnt und via Spritzenpumpe mit einer Rate von 0,25 ml/min zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion für weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend ließ man das überschüssige Zink absetzen und die Lösung wurde gegen Benzoesäure mit 4-(Phenylazo)diphenylamin als Indikator titriert. Man erhielt eine Konzentration von 1,15 M in THF (92%).

Typische Arbeitsvorschrift: Verwendung der Base in der Synthese von 3,6-Dibrom-4-(cyclohex-2-en-1-yl)pyridazin

[0035] Ein trockenes und mit Argon geflutetes 25 ml Schlenkrohr, versehen mit einem Magnetrührstab, wurde mit einer Lösung von 3,6-Dibrompyridazin (475 mg, 2 mmol) in trockenem THF (2 ml) befüllt. $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,1 M in THF, 2,2 ml, 2,2 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung für 30 Min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde auf -40°C gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1 M in THF, 0,2 ml, 0,2 mmol) und 3-Bromcyclohexen (354 mg, 2,2 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen NH_4Cl Lösung (10 ml) beendet. Es wurde mit Ether (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel in vacuo entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Pentan:Ether = 3:1) gereinigt. Man erhielt 3,6-Dibrom-4-(cyclohex-2-en-1-yl)pyridazin (481 mg, 76%) als farblosen Feststoff.

[0036] Die anderen Synthesen, insbesondere solche, die in Tabelle 1 dargestellt sind, verliefen analog dieser typischen Arbeitsvorschrift.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- T. Eicher, S. Hauptmann, The Chemistry of Heterocycles, Thieme, Stuttgart, 1995; K. C. Nicolaou, T. Montagnon, Molecules that Changed the World: A Brief History of the Art and Science of Synthesis and its Impact Society, Wiley-VCH, Weinheim, 2008 [0001]
- R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, Angew. Chem. 2007, 119, 3876; Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 3802 [0001]
- M. Schlosser, Angew. Chem. 2005, 117, 380; Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 376 [0001]
- Clayden, Organolithiums: Selectivity for Synthesis (Ed.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Elsevier, 2002 [0001]
- "The Preparation of Organolithium Reagents and Intermediates" in F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, Chemistry of Organolithium Compounds (Ed.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, New York, 2004, Chapt. 1, S. 435 [0001]
- Yus, M., Foubelo, F. Handbook of Functionalized Organometallics, (Ed.: Knochel, P.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005 [0001]
- A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2958 [0001]
- N. Boudet, J. R. Lachs, P. Knochel, Org. Lett. 2007, 9, 5525 [0001]
- N. Boudet, S. R. Dubbaka, P. Knochel, Org. Lett. 2008, 10, 1715 [0001]
- S. H. Wunderlich, C. J. Rohbogner, A. Unsinn, P. Knochel, Org. Process Res. Dev. 2010, 14, 339 [0001]
- W. Lin, O. Baron, P. Knochel, Org. Lett. 2006, 8, 5673 [0001]
- A. H. Stoll, P. Knochel, Org. Lett. 2008, 10, 113 [0001]
- M. Mosrin, P. Knochel, Org. Lett. 2009, 11, 1837 [0001]
- T. Bresser, M. Mosrin, G. Monzon, P. Knochel, J. Org. Chem. 2010, 75, 4686 [0001]
- T. Bresser, G. Monzon, M. Mosrin, P. Knochel, Org. Process Res. Dev. 2010, 14, 1299 [0001]
- S. H. Wunderlich, P. Knochel, Angew. Chem. 2007, 119, 7829 [0001]
- Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7685; M. Mosrin, P. Knochel, Chem. Eur. J. 2009, 15, 1468 [0001]
- S. H. Wunderlich, P. Knochel, Chem. Commun. 2008, 47, 6387 [0001]
- N. Bodor, J. J. Kaminski, S. D. Worley, R. J. Colton, T. H. Lee, J. W. Rabalais, Journal of Pharmaceutical Sciences 1974, 63, 1387 [0029]
- N. C. Deno, R. Fishbein, J. C. Wyckoff, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2065 [0029]

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



umfassend die Schritte:

a) Bereitstellen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II);



b) Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit elementarem Zink in Gegenwart von LiY zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), oder

c) Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I);

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus:

H;

geradkettigem, verzweigtem oder zyklischem, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten,

substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehreren Heteroatomen,

wobei R^1 und R^2 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können;

X und Y unabhängig voneinander ausgewählt werden aus:

F; Cl; Br; I; H; CN; SCN; NCO; $HalO_n$,

wobei n gleich 3 oder 4 ist und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I;

BF_4 ; PF_6 ;

NO_n ,

wobei n gleich 2 oder 3 ist;

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei

R^1 , R^2 zusammen Teil einer zyklischen Struktur sind und mit R^3 und R^4 substituiert sind, wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus:

H;

geradkettigem, verzweigtem oder zyklischem, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten,

substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehreren Heteroatomen,

wobei R^3 und R^4 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können;

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei X und Y unabhängig voneinander ausgewählt werden aus:

F; Cl; Br; I.

4. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X oder Y Cl sind oder X und Y sind beide gleichzeitig Cl.

5. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung $R^1R^2N-ZnX \cdot LiY$ der allgemeinen Formel (I) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Zinkchlorid-Lithiumchlorid ist.

6. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung $R^1R^2N-ZnX \cdot LiY$ der allgemeinen Formel (I) ausgewählt ist aus:



7. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung R^1R^2N-X der allgemeinen Formel (II) 1-Chloro-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin und die Verbindung $R^1R^2N-ZnX \cdot LiY$ der allgemeinen Formel (I) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Zinkchlorid-Lithiumchlorid ist.

8. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Umsetzung in Schritt (b) in einem Lösungsmittel erfolgt.

9. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Umsetzung in Schritt (b) in einem Lösungsmittel erfolgt, wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus zyklischen, geraden oder verzweigten Mono- oder Polyethern, Thioethern, Aminen, Phosphinen und deren Derivaten, die ein oder mehr weitere Heteroatome enthalten, ausgewählt aus O, N, S und P, vorzugsweise Tetrahydrofuran (THF), 2-Methyltetrahydrofuran, Dibutylether, Diethylether, tert.-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxanen, vorzugsweise 1,4-Dioxan, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Dimethylsulfid, Dibutylsulfid; zyklischen Amidinen, vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP), N-Butyl-2-pyrrolidon (NBP); zyklischen, geraden oder verzweigten Alkanen und/oder Alkenen, wobei ein oder mehr Wasserstoffatome durch ein Halogenatom ersetzt sind, vorzugsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, CCl_4 ; Harnstoffderivaten, vorzugsweise N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU); aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Benzol, Toluol, Xylol, Pyridin, Pentan, Cyclohexan, Hexan, Heptan; Hexamethylphosphortriamid (HMPA), CS_2 , oder deren Kombinationen.

10. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Umsetzung in Schritt (b) in Tetrahydrofuran (THF) erfolgt.

Es folgen keine Zeichnungen