



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I577685 B

(45) 公告日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 11 日

(21) 申請案號：102105264

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 08 日

(51) Int. Cl. : C07F3/06 (2006.01)

(30) 優先權：2012/02/17 歐洲專利局 12155977.7

2012/06/13 歐洲專利局 12171862.1

(71) 申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

拜耳智慧財產有限公司 (德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)

德國

(72) 發明人：福特 馬克詹姆士 FORD, MARK JAMES (GB)；摩斯林 馬克 MOSRIN, MARC

(FR)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56) 參考文獻：

CN 101778852A

WO 2010/092096A1

審查人員：簡昭莢

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 20 頁

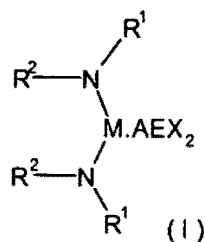
(54) 名稱

經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類

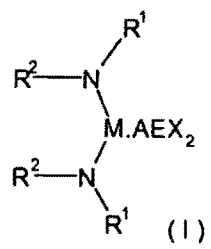
ALKALINE EARTH METAL-COMPLEXED METAL BISAMIDES

(57) 摘要

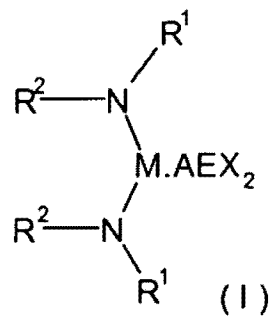
本發明關於式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類，其製備方法，及其用於芳族類、雜芳族類、烯類、炔類和具有活化之 C-H 鍵的其他有機化合物類之金屬化作用的用途。



The present invention relates to alkaline earth metal-complexed metal bisamides of the formula (I), to a process for preparation thereof and to the use thereof for metallation of aromatics, heteroaromatics, alkenes, alkynes and other organic compounds having activated C-H bonds.



特徵化學式：



公告本

發明摘要

※ 申請案號：102105264

※ 申請日：102. 2. 8

※ IPC 分類：C07F3/06 (2006.01)

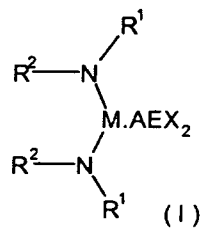
【發明名稱】

經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類

ALKALINE EARTH METAL-COMPLEXED METAL BISAMIDES

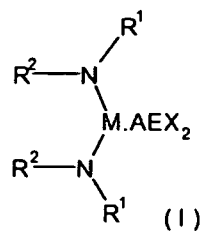
【中文】

本發明關於式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類，其製備方法，及其用於芳族類、雜芳族類、烯類、炔類和具有活化之 C-H 鍵的其他有機化合物類之金屬化作用的用途。



【英文】

The present invention relates to alkaline earth metal-complexed metal bisamides of the formula (I), to a process for preparation thereof and to the use thereof for metallation of aromatics, heteroaromatics, alkenes, alkynes and other organic compounds having activated C-H bonds.

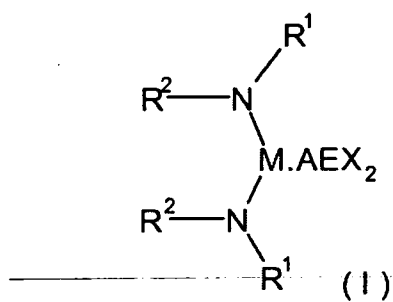


【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】： 無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

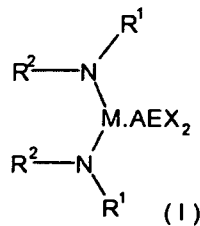
【發明名稱】

經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類

ALKALINE EARTH METAL-COMPLEXED METAL BISAMIDES

【技術領域】

【0001】 本發明關於式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類，其製備方法，及其用於芳族類、雜芳族類、烯類、炔類和具有活化之 C-H 鍵的其他有機化合物類之金屬化作用的用途。



【先前技術】

【0002】 芳族和雜芳族分子之製備具有重大意義，因為其高的生物效力。因此，該等結構單元為許多活性醫藥和農化成分之組成。直接的金屬化作用已經建立為用於芳族類、雜芳族類和具有活化之 C-H 鍵的其他有機化合物類之官能化的極佳工具。

【0003】 為此目的，至今主要使用鋰烷基類或鋰醯胺類作為鹼類。

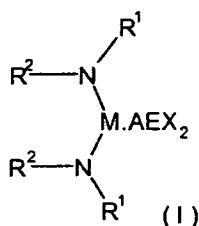
【0004】 已開發出用於芳族類和雜芳族類之鎂化和鋅化的高效能鹼類作為替代者。經氯化鋰錯合之鋅醯胺或鎂醯胺鹼類(例如，Mg-TMP 和 Zn-TMP，TMP = 2,2,6,6-四甲基哌啶基)作為多功能金屬化試劑，例如 TMPMgCl·LiCl、TMPZnCl·LiCl、TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl 說明於 WO 2010/092096 和 WO 2008/138946 中。該等具有與非常好的化學-和位向選擇性結合的高動力鹼度。另外，在保護性氣體作為溶液下，鋅醯胺鹼類可在 THF 中貯存數週而不喪失活性。

【0005】 關於鹼類之合成，胺(例如 TMP)典型地以等莫耳量之丁基鋰鋰化。由於丁基鋰的高成本，使得該鹼類對許多工業合成法而言太過昂

貴。對有利於該等鹼類之途徑因此有迫切的需要，無需使用昂貴的丁基鋰。

【發明內容】

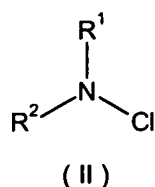
【0006】 該目標係以根據本發明用於製備式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類或其互變異構物之方法而達成：



其中

- AE 為選自鈣和鎂之鹼土金屬；
- M 為選自元素週期表(PTE)的第 3、4、7、8、9、10、11、12、13 族之金屬及類鐳元素族的金屬；
- X 為選自由氟、氯、溴和碘所組成之群組的鹵素原子；
- R¹ 和 R² 係各自獨立選自由視需要經 1-2 個 R³ 基取代之 (C₁-C₈) 烷基所組成之群組；
- 或
- R¹ 和 R² 一起形成 -(CH₂)₄、-(CH₂)₅- 或 -(CH₂)₂O(CH₂)₂- 基團，其中該等基團之各者可視需要經 1-4 個 R⁴ 基取代；
- R³ 係獨立選自鹵素、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 鹵烷氧基；
- R⁴ 係獨立選自鹵素、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 鹵烷氧基和 (C₂-C₄) 二烷基胺基，

該方法係藉由將式(II)之氯胺：



其中 R¹ 和 R² 基係各自如上文所定義，

與下列反應：

- (i) 金屬鎂及/或鈣，及/或
- (ii) 鎂及/或鈣鹵化物，及
- (iii) 一定量之金屬(M)(亦即呈元素形式)，視需要以式(II)之氯胺為基準計之亞化學計量(substoichiometric amount)，及/或
- (iv) 一定量之金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)，視需要之亞化學計量，

其中 M 和 X 係各自如上文所定義。

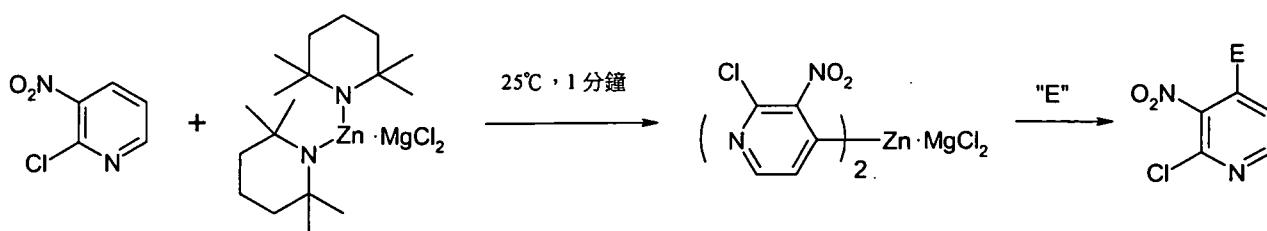
【0007】 鹼土金屬(AE)(較佳為鎂或鈣)及/或金屬(M)(例如，鋅或錳)之氧化插入能使本發明的方法免除使用昂貴的丁基鋰。

【0008】 在此將理解在本發明的方法中所使用之任何金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)中的指數 n 為對應於金屬(M)之金屬離子價數的整數。較佳地 n = 2、3 或 4，特別佳為 n = 2。

【0009】 而且，以根據本發明的方法獲得的經鎂-和鈣-錯合之金屬雙醯胺類尤其適合於溫和條件下的金屬化作用。因此該等特別適合於敏感性(雜)芳族類之轉化，且能容忍敏感性官能基，例如硝基、醛或 F，此往往並非用於對應之鋰或鎂鹼類的狀況。

【0010】 2-氯-3-硝基吡啶與 $(TMP)_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ 之反應係敘述於文獻中(參閱 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7685-7688)。其中金屬化作用係在 $-40^\circ C$ 下進行 1.5 小時，接著與親電子劑反應。然而，內部已研究顯示，在較高溫下使用 $(TMP)_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ 的 2-氯-3-硝基吡啶之金屬化作用會導致 2-氯-3-硝基吡啶的毀壞，尤其在大於 $10^\circ C$ 之溫度下，例如在 $25^\circ C$ 下。

【0011】 相對之下，若 2-氯-3-硝基吡啶之反應係在相同的條件下以本發明的式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺進行時，則所欲金屬化作用在大於 $10^\circ C$ 之溫度下於非常短的時間內開展(在特定的實例中：在 $25^\circ C$ 下 1 分鐘)，且同樣地開展與親電子劑「E」的後續反應。使用本發明的 $(TMP)_2Zn \cdot MgCl_2$ 之實例的此反應顯示於下。



【0012】 對應之金屬化作用及與 4-碘苯甲酸乙酯(作為親電子劑「E」)之後續的 Negishi 偶合得到 58%產率之所欲化合物(參閱以下實例)。

【0013】 術語「鹵素」或「鹵素原子」意指例如氟、氯、溴或碘。

【0014】 當此術語用於基團時，則「鹵素」或「鹵素原子」意指例如氟、氯、溴或碘原子。

【0015】 烷基意指直鏈、支鏈或環狀烴基。詞句「(C₁-C₄)烷基」表示例如具有根據就碳原子所指定之範圍的 1 至 4 個碳原子之烷基的簡單標記，且包含例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基丙基、第三丁基、環丙基和環丁基。具有較大的碳原子指定範圍之一般烷基(例如，「(C₁-C₆)烷基」)亦對應地包含具有較多的碳原子數量之直鏈、支鏈或環烷基，亦即根據實例之烷基亦具有 5 和 6 個碳原子。

【0016】 除非另有明確的指定，對於包括在複合基中的烴基(諸如烷基)優先選擇較低碳骨架，例如具有 1 至 6 個碳原子，或在不飽和基團之例子中具有 2 至 6 個碳原子。包括在複合基中的烷基(諸如烷氧基、鹵烷基等)意指例如甲基、乙基，環-、正-或異-丙基，環-、正-、異-、第三-或 2-丁基，戊基類、己基類(諸如環己基、正己基、異己基和 1,3-二甲基丁基)、庚基類(諸如環庚基、正庚基、1-甲基己基和 1,4-二甲基戊基)。

【0017】 較佳的環烷基較佳具有 3-8 個環碳原子，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在視需要經取代之環烷基的例子中包括具有取代基之環系統，亦包括在環烷基上具有雙鍵之取代基，例如亞烷基，諸如亞甲基。

【0018】 在視需要經取代之環烷基的例子中亦包括多環脂族系統，諸如雙環[1.1.0]丁-1-基、雙環[1.1.0]丁-2-基、雙環[2.1.0]戊-1-基、雙環[2.1.0]戊-2-基、雙環[2.1.0]戊-5-基、雙環[2.2.1]庚-2-基(降莖基)、金剛烷-1-基和金剛烷-2-基。在視需要經取代之環烷基的例子中亦包括螺環脂族系統，例如螺[2.2]戊-1-基、螺[2.3]己-1-基、螺[2.3]己-4-基、3-螺[2.3]己-5-

基。

【0019】 芳基為較佳地具有 6 至 14 個，尤其為 6 至 10 個環碳原子之單-、雙-或多環芳族系統，例如苯基、二氯化苄基、萘基、蒽基、菲基和類似者，較佳為苯基。當二或多個基形成一或多個環時，則該等環可為碳環、雜環、飽和、部分飽和、不飽和，例如亦為芳族，且可視需要經進一步取代。稠合環較佳為 5-或 6-員環，特別優先選擇為苯并稠合環。

【0020】 以實例方式述及之取代基(「第一取代基等級」)，若該等含有含烴部份時，則可視需要於其中經進一步取代(「第二取代基等級」)，例如以第一取代基等級所定義的取代基中之一。可能有對應之更多的取代基等級。術語「取代基」較佳地僅包含 1 或 2 個取代基等級。

【0021】 該等取代基等級之較佳的取代基為例如鹵素、硝基、氰烷基、二烷基胺基、烷氧基、芳基、芳氧基、苯甲基、苯甲氧基、雜環基和三烷基矽基。

【0022】 由一種以上的取代基等級所組成之取代基較佳為例如烷氧基烷基(諸如單烷氧基烷基或二烷氧基烷基)、烷氧基烷氧基(諸如單烷氧基烷基或二烷氧基烷基)、苯甲基、苯乙基、苯甲氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基。

【0023】 在具有碳原子之基的例子中，優先選擇為那些具有 1 至 6 個碳原子，較佳為 1 至 4 個碳原子，尤其為 1 或 2 個碳原子之基團。通常優先選擇由下列者所組成之群組的取代基：鹵素(例如，氟和氯)、(C₁-C₄)-烷基(較佳為甲基或乙基)、(C₁-C₄)-鹵烷基(較佳為三氟甲基)、(C₁-C₄)-烷氧基(較佳為甲氧基或乙氧基)、(C₁-C₄)-鹵烷氧基、硝基和氰基。在此特別優先選擇為甲基、甲氧基、氟和氯之取代基。

【0024】 經取代之胺基(諸如經單-或二取代之胺基)為來自經取代胺基基團的群組，其以例如 1 或 2 個來自烷基、烷氧基和芳基群組之相同或不同的基團經 N-取代；較佳為二烷基胺基和二芳基胺基，諸如視需要經取代之 N-烷基-N-芳基胺基，及飽和之 N-雜環；優先選擇為具有 1 至 4 個碳原子之烷基；芳基較佳為苯基或經取代之苯基。

【0025】 視需要經取代之苯基較佳為未經取代或以來自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷氧基

-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基、(C₁-C₄)鹵烷氧基、氰基和硝基群組之相同或不同的基團經單或多次取代(較佳為經至多三次取代)之苯基，例如，鄰-、間-和對-甲苯基，二甲基苯基類，2-、3-和 4-氯苯基，2-、3-和 4-氟苯基，2-、3-和 4-三氟甲基-和-三氯甲基苯基，2,4-、3,5-、2,5-和 2,3-二氯苯基，鄰-、間-和對-甲氧基苯基。

【0026】 視需要經取代之雜環基較佳為未經取代或以來自鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基、(C₁-C₄)鹵烷氧基、硝基和酮基群組之相同或不同的基團經單或多次取代(較佳為經至多三次取代)之雜環基，尤其是來自鹵素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)鹵烷基和酮基群組的基團經單或多次取代之雜環基，最特別以 1 或 2 個(C₁-C₄)烷基取代。

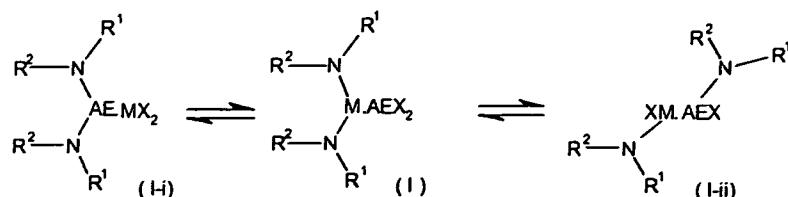
【0027】 鹵烷基為以相同或不同的鹵素原子經部分或完全取代之烷基，例如單鹵烷基，諸如 CH₂CH₂Cl、CH₂CH₂F、CHClCH₃、CHFCH₃、CH₂Cl、CH₂F；全鹵烷基，諸如 CCl₃ 或 CF₃ 或 CF₂CF₃；聚鹵烷基，諸如 CHF₂、CH₂CHFCl、CHCl₂、CF₂CF₂H、CH₂CF₃；鹵烷氧基為例如 OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCF₂CF₃、OCH₂CF₃ 和 OCH₂CH₂Cl。

【0028】 式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類的互變異構物為藉由個別原子或原子群的遷移而迅速轉換之異構物，意謂著許多異構物彼此呈迅速的化學平衡。由於迅速平衡，往往不可能分離出個別的互變異構物；互變異構物彼此之相對比值通常是固定的。

【0029】 具有活化之 C-H 鍵的有機化合物為具有增強傾向以質子形式釋出之與碳原子鍵結之氫原子的分子，在正式的意義上，其充當為酸。此為例如當碳原子與強的拉電子基團(諸如羰基(在酯、酮或醛中)、磺、腈、三氟甲基或硝基)鍵結時之例子。例如，丙二酸之衍生物類(pKa ≈ 13)或乙醯基丙酮(pKa ≈ 9)具有活化之 C-H 鍵。C-C 多重鍵係由於鄰近的碳原子而同樣確保更強的極化，使得 α-烯基和-炔基(例如，在乙烯基和炔丙基中)導致 CH 活化。另外，芳族系統的形成亦可提高 CH 酸度。

【0030】 例如，可假設在以下流程 1 中所示之關於式(I)之金屬雙醯胺類的互變異構物平衡：

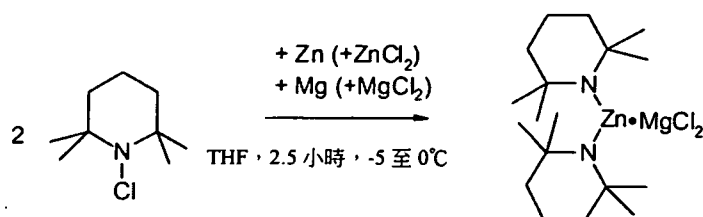
流程 1：



【0031】 式(I)因此亦包含以平衡存在的所有互變異構物(I-i、I 和 I-ii) 及/或其寡聚合或聚合錯合物，其中配位溶劑亦可視需要包含在所形成之結構中。鍵可經由鹵化物類 X 或經由氮原子形成。

【0032】 根據本發明的方法係由以下流程 2 所示之(TMP)₂Zn.MgCl₂ 的製備實例而詳細說明。

流程 2：



【0033】 式(II)之氯胺可藉由先前技術中所述之方法獲得，例如在 Bodor 等人之 *Jour. Pharm. Sci.* 1974, 63, 1387；Kovacic 等人之 *Chemical Reviews* 1970, 70, 6, 639；Zakrzewski 等人之 *Synthetic Communications* 1988, 18(16&17), 2135；*J. Org. Chem.* 1997, 62, 16, 5631 中。優先選擇以對應之二級胺與次氯酸鹽之反應來完成合成，如在 *JACS*, 1973, 6400 中或由 Toshimasa 等人之 *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1972, 45, 1802 和 Deno 等人之 *JACS* 1971, 93, 2065 所述。

【0034】 本發明較佳的具體例係關於式(I)之經鈣-或鎂-錯合之金屬雙醯胺類及其互變異構物，及其製備方法，其中

AE 為鈣或鎂；

M 為選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 之金屬；

X 為選自氯和溴之鹵素原子；

R¹ 和 R² 一起形成-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基團，其中該等基團之各者可視需要經 1、2、3 或 4 個 R⁴ 基取代；其中

R⁴ 係選自甲基、乙基、正丙基和異丙基。

【0035】 本發明特別佳的具體例係關於式(I)之經鈣-或鎂錯合之金屬雙醯胺類及其互變異構物，及其製備方法，其中

- AE 為鈣或鎂；
M 為選自 Ti、Mn、Fe、Zn 和 Al 之金屬；
X 為選自氯和溴之鹵素原子，較佳為氯；
R¹ 和 R² 一起形成經 4 個甲基取代之-(CH₂)₅-基團。

【0036】 最特別優先選擇使用 1-氯-2,2,6,6-四甲基哌啶作為式(II)之氯胺。

【0037】 根據本發明的方法較佳地在從+20 至-20°C 之溫度範圍內執行。反應較佳地在從 10 至-10°C 之範圍內的溫度下完成，更佳為從 5 至-5°C。

【0038】 反應較佳地在保護性氣體氛圍下於非質子性無水溶劑中進行，該溶劑較佳地選自由醚類或芳族類或其另外的混合物所組成之群組。特別優先選擇使用配位溶劑，例如 THF、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷或二乙基醚，或其另外與芳族類(例如，苯、甲苯、乙苯或二甲苯)及/或另外與烷類或環烷類或經烷基取代之環烷類(例如，正己烷、正庚烷、環己烷、異辛烷或甲基環己烷)的混合物。

【0039】 較佳地調整稀釋反應混合物，使用經 AE 錯合之金屬雙醯胺的所得溶液可不進一步濃縮而用於後續反應中。在此情況中，優先選擇以過濾或傾析移除過量鈣或鎂粉末，或鈣或鎂鹵化物，及金屬(M)或金屬鹵化物(Mⁿ⁺X_n)。

【0040】 以式(II)之氯胺為基準，較佳地使用過量(較佳為略過量)之金屬鹼土金屬(AE)(i)及/或視需要的其鹵化物類(AEX₂)(ii)及不足量的金屬(M)(iv)及/或視需要的其金屬鹵化物(Mⁿ⁺X_n)(iii)。

【0041】 根據本發明，以每當量(eq.)式(II)之氯胺而言，優先選擇使用 0.2 至 5 當量，較佳為 0.25 至 2 當量，更佳為 0.5 至 2 當量及尤其佳為 0.5 至 1.5 當量之金屬鎂及/或鈣(i)及/或其鹵化物類(ii)。

【0042】 作為替代或除了前述當量之金屬鎂及/或鈣及/或其鹵化物類(ii)以外，優先選擇使用亞化學計量的 0.5 至 0.9 當量，較佳為 0.5 至 0.7 當量，更佳為 0.5 至 0.6 當量之金屬鹵化物 (Mⁿ⁺X_n)(iii)。

【0043】 作為替代或除了前述當量之金屬鎂及/或鈣及/或其鹵化物類(ii)以外，優先選擇使用亞化學計量的 0.5 至 0.9 當量，較佳為 0.5 至 0.7

當量，更佳為 0.5 至 0.6 當量之呈元素形式的金屬(M)(iv)。

【0044】 根據本發明，在較佳的組態中，以每當量式(II)之氯胺而言，優先選擇使用 0.25 至 5 當量，較佳為 0.4 至 2 當量，更佳為 0.5 至 1.5 當量之金屬鎂及/或鈣(i)及/或其鹵化物類(ii)，且每當量式(II)之氯胺而言，0.4 至 6 當量，較佳為 0.5 至 5 當量，更佳為 1 至 4 當量之呈元素形式的金屬(M)(iv)。

【0045】 根據本發明，在更佳的組態中，以每當量式(II)之氯胺而言，優先選擇使用 1 至 8 當量，較佳為 2 至 6 當量，更佳為 3 至 5 當量之呈元素形式的金屬(M)(iv)，且以每當量式(II)之氯胺而言，優先選擇使用 0.2 至 2 當量，較佳為 0.25 至 1.5 當量，更佳為 0.3 至 0.9 當量及尤其佳為 0.4 至 0.7 當量之金屬鎂及/或鈣。

【0046】 亦可使用鈣和鎂(i)或其鹵化物類(ii)之混合物形式的鹼土金屬。鎂和鈣及/或其鹵化物類的組合使用有可能獲得式(I)化合物類之混合物，由於增效作用可使其具有優勢，例如提高的溶解度。同樣地亦有可能使用金屬(M)(iv)或其鹵化物類($M^{n+}X_n$)(iii)之混合物。

【0047】 金屬鎂可以屑狀、粒狀或粉末形式用於反應中。以鎂粉末較佳，由於高的活性表面積。

【0048】 金屬鈣典型地以鈣粉末形式用於反應中。在本發明的上下文中，優先選擇使用氟化鈣、氯化鈣或溴化鈣，特別優先選擇使用氯化鈣。

【0049】 鎂鹵化物類係選自氟化鎂、氯化鎂、溴化鎂和碘化鎂。優先選擇使用氯化鎂或溴化鎂，特別優先選擇使用氯化鎂。

【0050】 有可能視需要添加單獨或組合的活化劑供進一步活化，例如 $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H)、二溴乙烷或碘。

【0051】 在本發明的上下文中所使用之金屬(M)係選自元素週期表之第 3、4、7、8、9、10、11、12、13 族的金屬(IUPAC 命名)或其鹵化物類(較佳為氯化物類)，及類鋁元素族或其鹵化物類(較佳為氯化物類)；金屬(M)較佳地選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 或其鹵化物類(較佳為氯化物類)；金屬(M)更佳地選自 Ti、Mn、Fe、Zn 和 Al 或其鹵化物類(較佳為氯化物類)。在本發明的上下文中，鋅和氯化鋅(ZnCl_2)具有顯著的意義。另外，在本發明的上下文中，錳(Mn)和錳鹵化物具有顯著的

意義，較佳為 MnCl_2 。

【0052】 優先選擇以式(II)之氯胺(如上文所定義)與下列反應來進行根據本發明的方法：

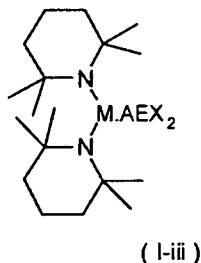
- (i) 金屬鎂及/或鈣，及
- (iv) 一定量之金屬(M)(亦即呈元素形式)，較佳為以式(II)之氯胺為基準計之亞化學計量，

與視需要額外使用的下列者：

- (ii) 鎂及/或鈣鹵化物，及/或
- (iii) 一定量之金屬鹵化物($\text{M}^{n+}\text{X}_n^-$)，較佳為以式(II)之氯胺為基準計之亞化學計量，

其中 M 和 X 係各自如上文所定義，其中優先選擇為如上述較佳的具體例中所定義之 M 和 X。

【0053】 本發明亦關於下式(I-iii)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類及/或其互變異構物、寡聚物及/或聚合物，由於該等特別有利且往往卓越的性質：



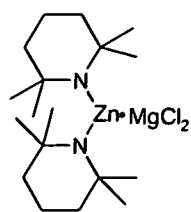
其中

AE 為鈣或鎂，

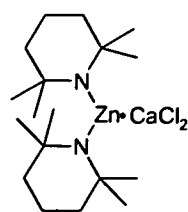
M 為選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 之金屬；

X 為選自氯和溴之鹵素原子，更佳為氯。

【0054】 更特別地，本發明亦關於式(I-iv)之經 Mg 錯合之鋅雙醯胺和式(I-v)之經 Ca 錯合之鋅雙醯胺：



(I-iv)



(I-v)

【0055】 本發明進一步提供本發明的式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類作為芳族類和具有活化之 C-H 鍵的其他有機化合物類之金屬化作用的鹼類之用途。其鹼度、選擇性或活性可藉由在製備或使用期間添加鋰鹽類(例如氯化鋰)、冠狀醚或其他配位試劑而提高或受到有利的影響。

【0056】 本發明係由隨後的實例詳細例證。

【實施方式】

實例

【0057】 以 0.5 當量 Mg 製備 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$

【0058】 在具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中，將鎂粉末(325 網目 - 243 毫克，10 毫莫耳)及鋅粉末(5231 毫克，80 毫莫耳)先裝入無水 THF(15 毫升)中，且藉由添加 DIBAL-H(0.1 毫升，在 THF 中的 1 M)而活化。在攪拌 5 分鐘之後，將混合物冷卻至 0°C 且停止攪拌。在添加碘(65 毫克，0.25 毫莫耳)之後，再攪拌混合物，且在 -5°C 下以輸液泵(流速：15 毫升/小時)逐滴添加含 1-氯-2,2,6,6-四甲基哌啶(TMPCl；3.51 公克，20 毫莫耳)的無水 THF(15 毫升)。然後將反應混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。接著傾析出金屬殘餘物，且將黃色溶液以苯甲酸及作為顯示劑的 N-苯基-4-(苯偶氮)苯胺滴定。濃度為 0.48 M (產率= 84%之理論值)。

【0059】 以 0.5 當量 Ca 製備 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{CaCl}_2$

【0060】 在具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中，將鈣粉末(16 網目 - 401 毫克，10 毫莫耳)及鋅粉末(5231 毫克，80 毫莫耳)先裝入無水 THF(15 毫升)中，且藉由添加 DIBAL-H(0.1 毫升，在 THF 中的 1 M)而活化。在攪拌 5 分鐘之後，將混合物冷卻至 0°C 且停止攪拌。在添加碘(65 毫克，0.25 毫莫耳)之後，再攪拌混合物，且在 -5°C 下以輸液

泵(流速：15 毫升/小時)逐滴添加含 1-氯-2,2,6,6-四甲基哌啶(TMPCl；3.51 公克，20 毫莫耳)的無水 THF(15 毫升)。然後將反應混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。接著傾析出金屬殘餘物，且將黃色溶液以苯甲酸及作為顯示劑的 N-苯基-4-(苯偶氮)苯胺滴定。濃度為 0.50 M (產率= 87%之理論值)。

【0061】 各種雜芳族類之鋅化作用的實例

【0062】 5-碘-2,4,6-三氯嘧啶之製備：

【0063】 將含 2,4,6-三氯嘧啶(184 毫克，1 毫莫耳)之無水 THF(1 毫升)先裝入具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中。在 25 °C 下添加(TMP)₂Zn·MgCl₂ (3.16 毫升，1.2 毫莫耳)之後，將混合物攪拌 1 小時。接著逐滴添加溶解在無水 THF(2 毫升)中的碘(355 毫克，1.4 毫莫耳)之溶液，且將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。在以 NH₄Cl 飽和水溶液(30 毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取之後，將合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，以蒸餾移除溶劑，且以管柱層析術(庚烷：乙酸乙酯)於矽膠上純化，以供給成為無色結晶產物的所欲化合物(240 毫克，78%之理論值)。
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 159.3, 96.5 ppm。

【0064】 2-(3-氟苯基)-苯并噻吩-3-甲醛之製備：

【0065】 將含 1-苯并噻吩-3-甲醛(163 毫克，1 毫莫耳)之無水 THF (1 毫升)先裝入具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中。在 25°C 下添加(TMP)₂Zn·MgCl₂ (3.16 毫升，1.2 毫莫耳)之後，將混合物攪拌 1 小時，接著逐滴添加含 1-氟-3-碘苯(311 毫克，1.4 毫莫耳)、雙(二亞苯甲丙酮)鈹(0)(17 毫克，3 莫耳%)及三-2-呋喃基膦(14 毫克，6 莫耳%)之無水 THF(2 毫升)溶液，且將混合物在 25°C 下攪拌隔夜。將混合物以用於整理的 NH₄Cl 飽和水溶液(30 毫升)稀釋且以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取。在合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥之後，蒸餾出溶劑且以管柱層析術(庚烷：乙酸乙酯)，於矽膠上完成純化，獲得成為無色結晶產物的所欲化合物(195 毫克，76%之理論值)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 以 ppm 計之 δ = 10.08 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H)。

【0066】 2-溴-5-(4-氯苯基)-1,3-噻唑之製備：

【0067】 將含 1-苯并噻吩-3-甲醛(163 毫克，1 毫莫耳)之無水 THF(2

毫升)先裝入具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中。在 25°C 下添加(TMP)₂Zn.MgCl₂(3.16 毫升, 1.2 毫莫耳)之後, 將混合物攪拌 20 分鐘, 接著逐滴添加含 1-氯-4-碘苯(358 毫克, 1.5 毫莫耳)、雙(二亞苯甲丙酮)鈹(0)(17 毫克, 3 莫耳%)及三-2-呋喃基磷(14 毫克, 6 莫耳%)之無水 THF(4 毫升)溶液且將混合物在 25°C 下攪拌隔夜。將混合物以用於整理的 NH₄Cl 飽和水溶液(30 毫升)稀釋且以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取。在合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥之後, 蒸餾出溶劑且以管柱層析術(庚烷: 乙酸乙酯), 於矽膠上完成純化, 獲得成為無色結晶產物的所欲化合物(195 毫克, 71%之理論值)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 以 ppm 計之 δ = 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.53 (d, 2H)。

【0068】 1,3-二氟-2-碘-4-硝苯之製備:

【0069】 將含 2,4-二氟-1-硝苯(159 毫克, 1 毫莫耳)之無水 THF(2 毫升)先裝入具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中。在 25°C 下添加(TMP)₂Zn.MgCl₂ (3.00 毫升, 1.2 毫莫耳)之後, 將混合物攪拌 30 分鐘, 接著逐滴添加含碘(381 毫克, 1.5 毫莫耳)之無水 THF(2 毫升)溶液且將混合物在 25°C 下攪拌隔夜。將混合物以用於整理的 NH₄Cl 飽和水溶液(30 毫升)及 Na₂S₂O₃ 飽和水溶液(30 毫升)稀釋, 且以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取。在合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥之後, 蒸餾出溶劑且以管柱層析術(庚烷: 乙酸乙酯), 於矽膠上完成純化, 獲得成為無色結晶產物的所欲化合物(210 毫克, 74%之理論值)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 以 ppm 計之 δ = 8.15 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H)。

【0070】 3-(3-氟苯基)丙-2-炔酸第三丁酯之製備:

【0071】 將含丙-2-炔酸第三丁酯(70 毫克, 0.56 毫莫耳)之無水 THF(2 毫升)先裝入具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中。在 25°C 下添加(TMP)₂Zn.MgCl₂ (2.2 毫升, 1.2 毫莫耳)之後, 將混合物攪拌 30 分鐘, 接著逐滴添加含 1-氟-3-碘苯(160 毫克, 0.72 毫莫耳)、肆(三苯基磷)鈹(0)(33 毫克, 5 莫耳%)之無水 THF(2 毫升)溶液且將混合物在 25°C 下攪拌隔夜。將混合物以用於整理的 NH₄Cl 飽和水溶液(30 毫升)稀釋且以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取。在合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥之後, 蒸

餾出溶劑且以管柱層析術(庚烷：乙酸乙酯)於矽膠上完成純化，獲得成為無色油的所欲化合物(91 毫克，75%之理論值)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)：以 ppm 計之 $\delta = 7.34$ (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

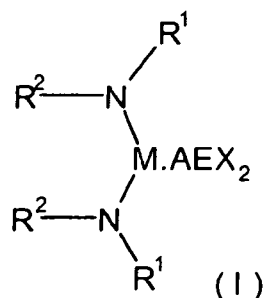
【0072】 4-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)苯甲酸乙酯之製備：

【0073】 將 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3.16 毫升，1.2 毫莫耳)先裝入具有磁攪拌棒和隔板的氬氣填充之無水 Schlenk 試管中。在 25°C 下添加含 2-氯-3-硝基吡啶(159 毫克，1 毫莫耳)之無水 THF(2 毫升)之後，將混合物攪拌 1 分鐘，接著逐滴添加含 4-碘苯甲酸乙酯(387 毫克，1.4 毫莫耳)、雙(二亞苯甲丙酮)鈹(0)(17 毫克，3 莫耳%)及三-2-呋喃基磷(14 毫克，6 莫耳%)之無水 THF(2 毫升)溶液且將混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。將混合物以用於整理的 NH_4Cl 飽和水溶液(30 毫升)稀釋且以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取。在合併的有機相經 Na_2SO_4 乾燥之後，蒸餾出溶劑且以管柱層析術(庚烷：乙酸乙酯)，於矽膠上完成純化，獲得成為黃色油的所欲化合物(177 毫克，58%之理論值)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)：以 ppm 計之 $\delta = 7.80$ (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)。

申請專利範圍

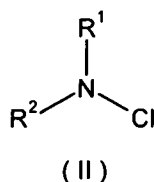
1. 一種製備式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺類或其互變異構物之方法，



其中

- AE 為選自鈣和鎂之鹼土金屬；
- M 為選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 之金屬；
- X 為選自由氟、氯、溴和碘所組成之群組的鹵素原子；
- R¹ 和 R² 係各自獨立選自由視需要經 1-2 個 R³ 基取代之(C₁-C₈)烷基所組成之群組；
- R³ 係獨立選自鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷氧基和(C₂-C₄)二烷基胺基；
- 或
- R¹ 和 R² 一起形成-(CH₂)₄、-(CH₂)₅-或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基團，其中該等基團之各者可視需要經 1-4 個 R⁴ 基取代；
- R⁴ 係選自鹵素、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷氧基、(C₂-C₄)二烷基胺基或(C₂-C₄)烷氧基羰基，

該方法係藉由將式(II)之氯胺：



其中 R¹ 和 R² 基係各自如上文所定義，

與下列反應：

- (i) 金屬鎂及/或鈣，及/或
- (ii) 鎂及/或鈣鹵化物，及

- (iii) 一定量之金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$), 及/或
- (iv) 一定量之金屬(M),

其中 M 和 X 係各自如上文所定義。

2. 根據請求項第 1 項之方法, 其中

AE 為選自鈣和鎂之鹼土金屬;

M 為選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 之金屬;

X 為選自氯和溴之鹵素原子;

R^1 和 R^2 一起形成 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基團, 其中該等基團之各者可視需要經 1-4 個 R^4 基取代;

R^4 係選自甲基、乙基、正丙基和異丙基。

3. 根據請求項第 1 或 2 項之方法, 其中

AE 為選自鈣和鎂之鹼土金屬;

M 為選自 Ti、Mn、Fe、Zn 和 Al 之金屬;

X 為氯;

R^1 和 R^2 一起形成經 4 個甲基取代之 $-(CH_2)_5-$ 基團。

4. 根據請求項第 1 或 2 項之方法, 其中

AE 為鈣或鎂;

M 為鋅或錳;

X 為氯; 及

R^1 和 R^2 一起形成 $-C(CH_3)_2(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$ 基團。

5. 根據請求項第 1 或 2 項之方法, 其中

AE 為鈣或鎂;

M 為鋅;

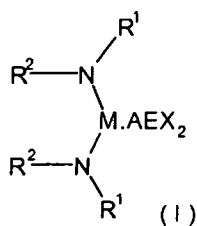
X 為氯; 及

R^1 和 R^2 一起形成 $-C(CH_3)_2(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$ 基團。

6. 根據請求項第 1 或 2 項之方法, 其特徵在於該方法係在從 +20 至 -20°C 之溫度範圍內執行。

7. 根據請求項第 1 或 2 項之方法, 其特徵在於該反應係在選自 THF、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙基醚、二-正丁基醚和甲基環戊基醚或其混合物之配位溶劑中進行。

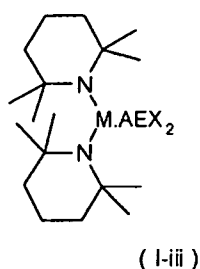
8. 根據請求項第 1 或 2 項之方法，其特徵在於該反應係在選自 THF、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷、二-正丁基醚、甲基環戊基醚及/或二乙基醚之配位溶劑與一或多種選自芳族類和經烷基取代之芳族類及烷類、環烷類及/或經烷基取代之環烷類之非配位溶劑之混合物中進行。
9. 根據請求項第 8 項之方法，其特徵在於該芳族類和經烷基取代之芳族類係為苯、甲苯、二甲苯及/或乙苯。
10. 根據請求項第 8 項之方法，其特徵在於該烷類、環烷類及/或經烷基取代之環烷類係為環己烷、正庚烷、異辛烷及/或甲基環己烷。
11. 根據請求項第 1 或 2 項之方法，其用於製備式(I)之經 AE 錯合之金屬醯胺，其特徵在於該方法係在鋰鹽類的存在下進行。
12. 一種式(I)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺，



/或其互變異構物、寡聚物及/或聚合物，

其中 R^1 、 R^2 、 M 、 AE 和 X 基係依據請求項第 1 至 5 項中任一項所定義。

13. 一種式(I-iii)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺，



及/或其互變異構物、寡聚物及/或聚合物，

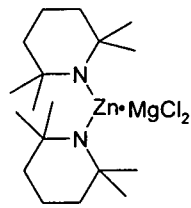
其中

AE 為鈣或鎂，

M 為選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 之金屬；

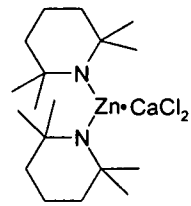
X 為選自氯和溴之鹵素原子。

14. 一種式(I-iv)之經 Mg 錯合之鋅雙醯胺，



(I-iv)

15. 一種式(I-v)之經 Ca 錯合之鋅雙醯胺，



(I-v)

16. 一種根據請求項第 12 至 15 項中任一項之式(I)、(I-iii)、(I-iv)或(I-v)之經鹼土金屬錯合之金屬雙醯胺的用途，其係用作為芳族類、雜芳族類、烯類、炔類和具有活化之 C-H 鍵的其他有機化合物類之金屬化作用的鹼。

17. 根據請求項第 16 項之用途，其係在鋰鹽類的存在下。