



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104220423 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 17

(21) 申请号 201380009829. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 02. 13

C07D 211/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07F 3/06 (2006. 01)

12155977. 7 2012. 02. 17 EP

12171862. 1 2012. 06. 13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/052902 2013. 02. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/120911 EN 2013. 08. 22

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

申请人 拜耳农作物科学股份公司

(72) 发明人 M·J·福特 M·莫斯林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 万雪松

权利要求书3页 说明书10页

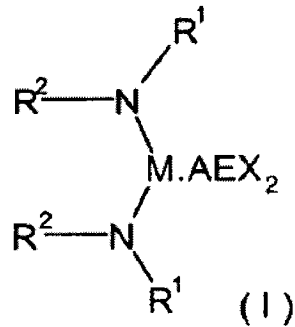
(54) 发明名称

碱土金属络合的金属双酰胺

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的碱土金属络合的金属双酰胺,其制备方法以及其用于芳族化合物、杂芳族化合物、烯烃、炔烃和具有活化的C-H键的其它有机化合物的金属化的应用。

1. 制备式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺或其互变异构体的方法



其中,

AE 为选自钙和镁的碱土金属;

M 为选自元素周期表第 3、4、7、8、9、10、11、12、13 族和镧系金属的金属;

X 为选自氟、氯、溴和碘的卤原子;

R¹ 和 R² 各自独立选自任选被 1-2 个 R³ 基团取代的 (C₁-C₈) 烷基;

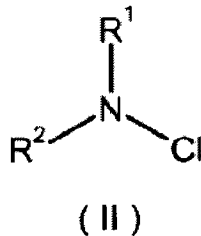
R³ 独立选自卤素、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基和 (C₂-C₄) 二烷基氨基;

或

R¹ 和 R² 共同形成 -(CH₂)₄-、-(CH₂)₅- 或 -(CH₂)₂O(CH₂)₂- 基团, 其中这些基团中的每一个可任选地被 1-4 个 R⁴ 基团取代;

R⁴ 选自卤素、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基和 (C₂-C₄) 二烷基氨基或 (C₂-C₄) 烷氧基羰基,

所述方法通过式 (II) 的氯胺



其中 R¹ 和 R² 基团各自如上定义, 与

(i) 金属镁和 / 或钙和 / 或

(ii) 卤化镁和 / 或卤化钙和

(iii) 一定量的金属卤化物 (Mⁿ⁺X_n⁻) 和 / 或

(iv) 一定量的金属 (M),

其中 M 和 X 各自为如上定义, 进行反应来实现。

2. 权利要求 1 所述的方法, 其中

AE 为选自钙和镁的碱土金属;

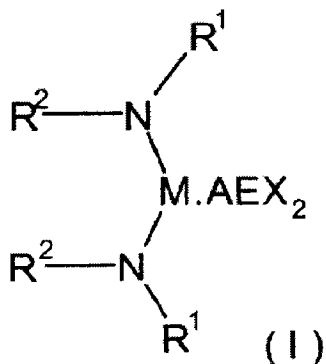
M 为选自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 的金属;

X 为选自氯和溴的卤原子;

R¹ 和 R² 共同形成 -(CH₂)₄-、-(CH₂)₅- 或 -(CH₂)₂O(CH₂)₂- 基团, 其中这些基团中的每一个可任选地被 1-4 个 R⁴ 基团取代;

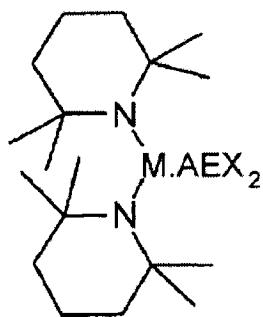
R⁴ 选自甲基、乙基、n- 丙基和 i- 丙基。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中
 AE 为选自钙和镁的碱土金属;
 M 为选自 Ti、Mn、Fe、Zn 和 Al 的金属;
 X 为氯;
 R^1 和 R^2 共同形成被 4 个甲基取代的 $-(CH_2)_5-$ 基团。
4. 权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中
 AE 为钙或镁;
 M 为锌或锰;
 X 为氯; 和
 R^1 和 R^2 共同形成 $-C(CH_3)_2(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$ 基团。
5. 权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中
 AE 为钙或镁;
 M 为锌;
 X 为氯; 和
 R^1 和 R^2 共同形成 $-C(CH_3)_2(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$ 基团。
6. 权利要求 1-5 中任一项所述的方法, 其特征在于它是在 $+20$ 至 -20°C 的温度范围内进行的。
7. 权利要求 1-6 中任一项所述的方法, 其特征在于所述反应在选自 THF、2-甲基四氢呋喃、叔丁基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二正丁基醚和环戊基甲醚或其混合物的配位溶剂中进行。
8. 权利要求 1-6 中任一项所述的方法, 其特征在于所述反应在选自 THF、2-甲基四氢呋喃、叔丁基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷、二正丁基醚、环戊基甲醚和 / 或二乙醚的配位溶剂, 和一种或多种选自芳族化合物和烷基取代的芳族化合物, 优选苯、甲苯、二甲苯和 / 或乙苯, 和烷烃、环烷烃和 / 或烷基取代的环烷烃, 优选环己烷、正庚烷、异辛烷和 / 或甲基环己烷的非配位溶剂的混合物中进行。
9. 权利要求 1-8 所述的制备式 (I) 的 AE 络合的金属酰胺的方法, 其特征在于该方法在锂盐的存在下进行。
10. 式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺和 / 或其互变异构体、低聚物和 / 或聚合物



其中 R^1 、 R^2 、M、AE 和 X 基团各自如上定义。

11. 式 (I-iii) 的碱土金属络合的金属双酰胺和 / 或其互变异构体、低聚物和 / 或聚合物



(I-iii)

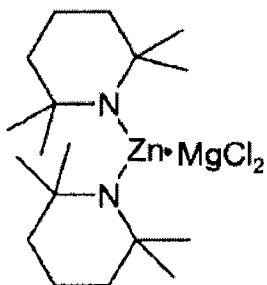
其中

AE 为钙或镁；

M 为选自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 的金属；

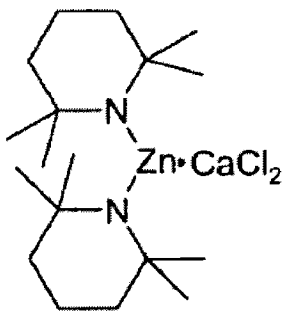
X 为选自氯和溴的卤原子。

12. 式 (I-iv) 的 Mg 络合的锌双酰胺



(I-iv)

13. 式 (I-v) 的 Ca 络合的锌双酰胺



(I-v)

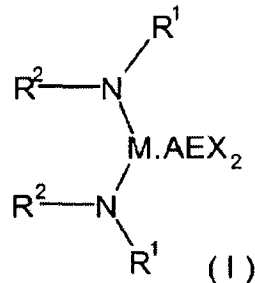
14. 权利要求 10-13 任一项所述的式 (I)、(I-iii)、(I-iv) 或 (I-v) 的碱土金属络合的金属双酰胺作为碱用于芳族化合物、杂芳族化合物、烯烃、炔烃和具有活化的 C-H 键的其它有机化合物的金属化的应用。

15. 权利要求 14 所述的应用, 在锂盐的存在下进行。

碱土金属络合的金属双酰胺

[0001] 本发明涉及式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺、其制备方法以及其用于芳族化合物、杂芳族化合物、烯烃、炔烃和具有活化的 C-H 键的其它有机化合物的金属化的应用。

[0002]



[0003] 由于其的高生物效能, 芳族和杂芳族分子的制备是很重要的。因此, 这些结构元素是许多活性药物和农药成分的组分。直接金属化已经被建立成为用于芳族化合物、杂芳族化合物和具有活化的 C-H 键的其它有机化合物的官能化的极好的工具。

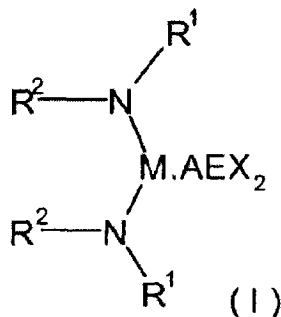
[0004] 为了这个目的, 迄今主要使用烷基锂或氨基化锂作为碱。

[0005] 作为替代方案, 有效的碱已经被发展为用于镁化 (magnesiumation) 和锌化 (zincation) 芳族化合物和杂芳族化合物。与氯化锂络合的氨基锌或氨基镁碱 (例如 Mg-TMP 和 Zn-TMP (TMP = 2,2,6,6-四甲基哌啶基)), 如 TMPMgCl · LiCl、TMPZnCl · LiCl、TMP₂Zn · 2MgCl₂ · 2LiCl, 作为通用的金属化试剂描述于 W02010/092096 和 W02008/138946 中。它们具有高动力学碱度, 以及非常好的化学选择性和区域选择性。另外, 氨基锌碱可以在保护气下作为在 THF 中的溶液储存数周, 而不损失活性。

[0006] 对于碱的合成, 通常将胺, 如 TMP, 用等摩尔量的丁基锂进行锂化。由于丁基锂的高成本, 对于大量的工业合成而言该碱过于昂贵。因此迫切需要无需使用昂贵的丁基锂的合成这些碱的有利的路线。

[0007] 根据本发明, 该目标通过一种制备式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺或其互变异构体的方法得以实现

[0008]



[0009] 其中,

[0010] AE 为选自钙和镁的碱土金属;

[0011] M 为选自元素周期表 (PTE) 第 3、4、7、8、9、10、11、12、13 族和镧系金属的金属;

[0012] X 为选自氟、氯、溴和碘的卤原子;

[0013] R^1 和 R^2 各自独立选自任选被 1-2 个 R^3 基团取代的 (C_1-C_8) 烷基；

[0014] 或

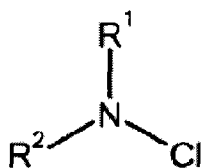
[0015] R^1 和 R^2 共同形成 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基团，其中这些基团中的每一个可任选地被 1-4 个 R^4 基团取代；

[0016] R^3 独立选自卤素、(C_1-C_3) 烷氧基、(C_1-C_3) 卤代烷氧基；

[0017] R^4 独立选自卤素、(C_1-C_3) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基、(C_1-C_3) 卤代烷氧基和 (C_2-C_4) 二烷基氨基，

[0018] 所述方法通过式 (II) 的氯胺

[0019]



(II)

[0020] 其中 R^1 和 R^2 基团各自如上定义，与

[0021] (i) 金属镁和 / 或钙和 / 或

[0022] (ii) 卤化镁和 / 或卤化钙和

[0023] (iii) 一定量的金属 (M) (即呈元素形式)，基于式 (II) 的氯胺任选地为亚化学计量的量，和 / 或

[0024] (iv) 一定量的金属卤化物 (M^mX_n)，任选地为亚化学计量的量，其中 M 和 X 各自为如上定义，进行反应来实现。

[0025] 碱土金属 (AE)，优选为镁或钙，和 / 或金属 (M)，如锌或镁的氧化插入，能够使本发明所述的方法无需使用昂贵的丁基锂。

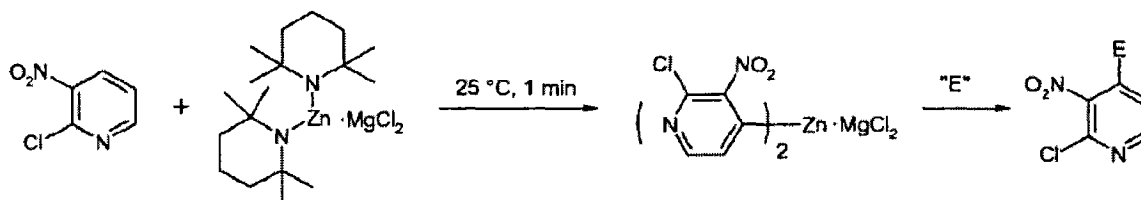
[0026] 此处应该理解本发明所述方法中使用的任何金属卤化物 (M^mX_n) 中的参数 n 为与金属 (M) 的金属离子的原子价对应的整数。优选地， $n = 2, 3$ 或 4 ，尤其优选 $n = 2$ 。

[0027] 此外，可根据本发明所述方法得到的镁 - 和钙 - 络合的金属双酰胺特别适合在温和条件下用于金属化。它们因此尤其适用于敏感的 (杂) 芳族化合物的转化，并被敏感的官能团，例如硝基、醛或 F 所耐受 (对于对应的锂碱或镁碱而言往往并非如此)。

[0028] 2-氯-3-硝基吡啶与 $(TMP)_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ 的反应描述于文献中 (参见 Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 4, 7685-7688)。其中金属化在 $-40^\circ C$ 进行 1.5h，接着是与亲电子试剂的反应。然而，内部研究显示在更高的温度下，特别是在高于 $10^\circ C$ 的温度下 (例如在 $25^\circ C$) 用 $(TMP)_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ 进行 2-氯-3-硝基吡啶的金属化，会导致 2-氯-3-硝基吡啶的破坏。

[0029] 相比之下，如果 2-氯-3-硝基吡啶的反应在相同的条件下用本发明的式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺进行，所需的金属化在高于 $10^\circ C$ 的温度下在很短的时间内 (在具体实施例 1 中： $25^\circ C$ 下 1 分钟) 进行，并且用亲电子试剂“E”进行的随后的反应也是如此。此类反应如下所示，其使用本发明的 $(TMP)_2Zn \cdot MgCl_2$ 的实例。

[0030]



[0031] 相应的金属化和随后的与 4-碘苯甲酸乙酯（作为亲电子试剂“E”）的 Negishi 偶联以 58% 的收率得到期望的化合物（参见以下实施例）。

[0032] 术语“卤素”或“卤原子”意为，例如，氟、氯、溴或碘。当该术语用于基团时，“卤素”或“卤原子”意为，例如，氟、氯、溴或碘原子。

[0033] 烷基意为直链、支化或环状烷基基团。表述“(C₁-C₄) 烷基”，例如，是根据针对碳原子所述的范围具有 1-4 个碳原子的烷基的简短表示法，并且包括，例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基丙基、叔丁基、环丙基和环丁基基团。具有更大的明确的碳原子范围的一般的烷基基团，如“(C₁-C₆) 烷基”，相应地也包含具有更多碳原子数的直链、支化或环状烷基基团，即根据该实例，也包含具有 5 和 6 个碳原子的烷基基团。

[0034] 除非明确说明，对于烷基基团如烷基基团，包括在复合基团中，优选低级碳骨架，如具有 1-6 个碳原子，或具有 2-6 个碳原子（在不饱和基团的情况下）的低级碳骨架。烷基基团，包括在复合基团如烷氧基、卤代烷基等中的烷基基团，表示，例如，甲基，乙基，环状、n- 或 i- 丙基，环状、n-、i-、t- 或 2- 丁基，戊基，己基如环己基、n- 己基、i- 己基和 1,3- 二甲基丁基，庚基如环庚基、n- 庚基、1- 甲基己基和 1,4- 二甲基戊基。

[0035] 优选的环状烷基基团优选具有 3-8 个环碳原子，如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在任选被取代的环状烷基基团的情况下，包括具有取代基（也包括具有位于环状烷基基团上的双键的取代基，例如烷叉基 (alkylidene) 基团如甲叉基 (methylidene)）的环状体系。

[0036] 在任选被取代的环状烷基基团的情况下，也包括多环脂肪族体系，如双环 [1.1.0] 丁 -1- 基，双环 [1.1.0] 丁 -2- 基，双环 [2.1.0] 戊 -1- 基，双环 [2.1.0] 戊 -2- 基，双环 [2.1.0] 戊 -5- 基，双环 [2.2.1] 庚 -2- 基（降冰片基）、金刚烷 -1- 基和金刚烷 -2- 基。在任选被取代的环状烷基基团的情况下，也包含螺环脂肪族体系，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。

[0037] 芳基为优选具有 6-14 个，尤其是 6-10 个环碳原子的单环、双环或多环芳族体系，如苯基、茛满基、萘基、蒽基、菲基等，优选苯基。当两个或更多个基团形成一个或更多个环时，这些环可以为碳环、杂环、饱和的、部分饱和的、不饱和的，如也可以为芳族的和任选被进一步取代的。稠和的环优选 5- 或 6- 元环，尤其优选苯并稠和环。

[0038] 作为实例提到的取代基（“第一取代基水平”），如果它们包括含烃的部分，则其可以任选地被进一步取代（“第二取代基水平”），例如被为第一取代基水平所定义的取代基之一所取代。相应的进一步的取代基水平是可能的。术语“被取代的基团”优选包括仅仅一个或两个取代基水平。

[0039] 用于所述取代基水平的优选的取代基为，例如，

[0040] 卤素、硝基、氰基烷基、二烷基氨基、烷氧基、芳基、芳基氧基、苄基、苄基氧基、杂环基和三烷基甲硅烷基。

[0041] 由多于一个取代基水平构成的取代基优选，例如，烷氧基烷基，如单烷氧基烷基或

二烷氧基烷基, 烷氧基烷氧基, 如单烷氧基烷氧基或二烷氧基烷氧基, 苄基, 苯乙基, 苄基氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 卤代烷氧基烷氧基, 卤代烷氧基烷基。

[0042] 在具有碳原子的基团的情况下, 优选具有 1-6 个碳原子, 优选 1-4 个碳原子, 尤其是 1 或 2 个碳原子的那些。通常优选以下取代基: 卤素, 例如氟和氯, (C_1-C_4) 烷基, 优选甲基或乙基, (C_1-C_4) 卤代烷基, 优选三氟甲基, (C_1-C_4) 烷氧基, 优选甲氧基或乙氧基, (C_1-C_4) 卤代烷氧基, 硝基和氰基。这里特别优选的取代基是甲基、甲氧基、氟和氯。

[0043] 取代的氨基如单取代或二取代的氨基是来自被取代的氨基基团的基团, 其为例如被来自烷基、烷氧基和芳基的一个或两个相同或不同的基团 N- 取代的; 优选二烷基氨基和二芳基氨基, 如任选被取代的 N- 烷基 -N- 芳基氨基, 和饱和 N- 杂环; 优选具有 1-4 个碳原子的烷基基团; 芳基优选为苯基或取代的苯基。

[0044] 任选取代的苯基优选为未取代的或被来自下组的相同的或不同的基团单取代或多取代, 优选最多达三取代的苯基: 卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 - (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 - (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、氰基和硝基, 如 o-、m- 和 p- 甲苯基, 二甲基苯基, 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, o-、m- 和 p- 甲氧基苯基。

[0045] 任选取代的杂环基优选为未取代的或被来自下组的相同的或不同的基团单取代或多取代, 优选最多达三取代的杂环基: 卤素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 - (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 - (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、硝基和氧代, 并且尤其是被来自卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和氧代的基团单取代或多取代, 非常特别地被一或两个 (C_1-C_4) 烷基基团取代的杂环基。

[0046] 卤代烷基是被相同或不同的卤原子部分或完全取代的烷基, 如单卤代烷基, 如 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CH_2F 、 $CHClCH_3$ 、 $CHFCH_3$ 、 CH_2Cl 、 CH_2F ; 全卤代烷基, 如 CCl_3 或 CF_3 或 CF_2CF_3 ; 多卤代烷基, 如 CHF_2 、 CH_2CHFCl 、 $CHCl_2$ 、 CF_2CF_2H 、 CH_2CF_3 ; 卤代烷氧基为例如 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 OCF_2CF_3 、 OCH_2CF_3 和 OCH_2CH_2Cl 。

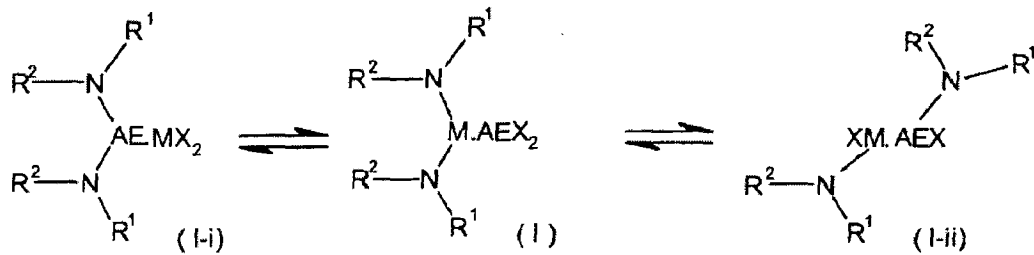
[0047] 式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺的互变异构体为通过单个原子或原子基团的迁移而快速互变的异构体, 这意味着若干异构体与其它异构体处于快速的化学平衡中。由于该快速的平衡, 单个互变异构体通常不能被分离; 互变异构体彼此间的比例通常为恒定的。

[0048] 具有活化的 C-H 键的有机化合物是具有将与碳原子相连的氢原子释放为质子的增强的倾向的分子, 并且因此在形式上可充当酸。例如当碳原子连接于强吸电子基团如羰基 (在酯、酮或醛中)、砜、腈、三氟甲基基团或硝基基团时, 确实如此。例如, 丙二酸 ($pK_a \approx 13$) 或乙酰丙酮 ($pK_a \approx 9$) 的衍生物具有活化的 C-H 键。C-C 多重键, 由于碳原子接近, 也确保了较强的极性, 由此使得 α -烯基和 -炔基基团, 例如在乙烯基和炔丙基中, 导致了 CH 活化。另外, 芳香体系的形成也能够增强 CH 酸性。

[0049] 对于式 (I) 的金属双酰胺, 例如, 可假设以下方案 1 所示的互变异构体平衡:

[0050] 方案 1:

[0051]

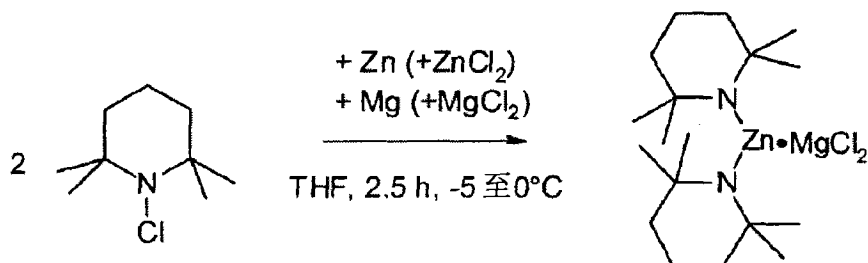


[0052] 因此式 (I) 也包含平衡中存在的所有互变异构体 (I-i、I 和 I-ii) 和 / 或它们的低聚物或聚合物络合物, 其中配位溶剂也可以任选地包含在所形成的结构中。该键可以通过卤化物 X 或通过氮原子形成。

[0053] 根据本发明所述的制备 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ 的方法通过如以下方案 2 所示的实施例进行详细描述。

[0054] 方案 2 :

[0055]



[0056] 式 (II) 的氯胺可通过现有技术中描述的方法得到, 所述现有技术如 Bodor 等, Jour. Pharm. Sci. 1974, 63, 1387 ; Kovacic 等, Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639 ; Zakrzewski 等, Synthetic Communications 1988, 18(16&17), 2135 ; J. Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631。优选通过使相应的仲胺和次氯酸盐反应实现该合成, 如 JACS, 1973, 6400 或 Toshimasa 等 Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 和 Deno 等 JACS 1971, 93, 2065 中所描述的。

[0057] 本发明优选的实施方案涉及式 (I) 的钙或镁络合的金属双酰胺及其互变异构体, 并涉及其制备方法, 其中

[0058] AE 为钙或镁 ;

[0059] M 为选自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 的金属 ;

[0060] X 为选自氯和溴的卤原子 ;

[0061] R^1 和 R^2 共同形成 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 基团, 其中这些基团中的每一个可任选地被 1、2、3 或 4 个

[0062] R^4 基团取代 ; 其中,

[0063] R^4 选自甲基、乙基、n- 丙基和 i- 丙基。

[0064] 本发明特别优选的实施方案涉及式 (I) 的钙或镁络合的金属双酰胺及其互变异构体, 并涉及其制备方法, 其中

[0065] AE 为钙或镁 ;

[0066] M 为选自 Ti、Mn、Fe、Zn 和 Al 的金属 ;

[0067] X 为选自氯和溴的卤原子, 优选氯 ;

[0068] R^1 和 R^2 共同形成被 4 个甲基取代的 $-(\text{CH}_2)_5-$ 基团。

[0069] 非常特别优选使用 1-氯-2,2,6,6-四甲基哌啶作为式(II)的氯胺。

[0070] 根据本发明的方法优选在 +20 至 -20 °C 的温度范围内实施。该反应优选在 10 至 -10 °C, 更优选在 5 至 -5 °C 范围的温度下实现。

[0071] 该反应优选在保护气氛下, 在疏质子无水溶剂中进行, 所述溶剂优选选自醚和芳族化合物, 或其混合物。特别优选使用配位溶剂, 如 THF、2-甲基四氢呋喃、叔丁基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷或二乙醚, 或其与芳族化合物, 例如苯、甲苯、乙苯或二甲苯, 和 / 或与烷烃或环烷烃或烷基取代的环烷烃, 如正己烷、正庚烷、环己烷、异辛烷或甲基环己烷所形成的混合物。

[0072] 优选这样调整反应混合物的稀释程度, 以使得到的 AE 络合的金属双酰胺的溶液不需进一步浓缩即可用于随后的反应。在这种情况下, 优选通过过滤或倾析除去过量的钙或镁粉末或钙或镁的卤化物和金属 (M) 或金属卤化物 ($M^{n+}X_n^-$)。

[0073] 基于式(II)的氯胺, 金属性的碱土金属 (AE) (i) 和 / 或任选地其卤化物 (AEX_2) (ii) 优选以 (优选轻微) 过量使用, 以及金属 (M) (iv) 和 / 或任选地其金属卤化物 ($M^{n+}X_n^-$) (iii) 不足。

[0074] 根据本发明, 对于每当量 (eq) 式(II)的氯胺, 优选使用 0.2-5 当量, 优选 0.25-2 当量, 更优选 0.5-2 当量, 尤其优选 0.5-1.5 当量的金属镁和 / 或钙 (i) 和 / 或其卤化物 (ii)。

[0075] 作为其替代或除了前文提到的金属镁和 / 或钙和 / 或其卤化物 (ii) 的当量之外, 优选使用 0.5-0.9 当量, 优选 0.5-0.7 当量, 更优选 0.5-0.6 当量的亚化学计量的金属卤化物 ($M^{n+}X_n^-$) (iii)。

[0076] 作为其替代或除了前文提到的金属镁和 / 或钙和 / 或其卤化物 (ii) 的当量之外, 优选使用 0.5-0.9 当量, 优选 0.5-0.7 当量, 更优选 0.5-0.6 当量的亚化学计量的元素形式的金属 (M) (iv)。

[0077] 根据本发明, 在优选的配置中, 对于每当量的式(II)的氯胺, 优选使用 0.25-5 当量, 优选 0.4-2 当量, 更优选 0.5-1.5 当量的金属镁和 / 或钙 (i) 和 / 或其卤化物 (ii), 以及对于每当量的式(II)的氯胺, 优选使用 0.4-6 当量, 优选 0.5-5 当量, 更优选 1-4 当量的元素形式的金属 (M) (iv)。

[0078] 根据本发明, 在进一步优选的配置中, 对于每当量的式(II)的氯胺, 优选使用 1-8 当量, 优选 2-6 当量, 更优选 3-5 当量的元素形式的金属 (M) (iv), 以及对于每当量的式(II)的氯胺, 优选使用 0.2-2 当量, 优选 0.25-1.5 当量, 更优选 0.3-0.9 当量, 且特别优选 0.4-0.7 当量的金属镁和 / 或钙。

[0079] 碱土金属也可以以钙和镁 (i) 或其卤化物 (ii) 的混合物的形式使用。镁和钙和 / 或其卤化物的组合使用使得式(I)的化合物的混合物成为可能, 由于协同作用, 该混合物可能具有优势, 例如增强的溶解性。

[0080] 同样地, 也可以使用金属 (M) (iv) 或其卤化物 ($M^{n+}X_n^-$) (iii) 的混合物。

[0081] 金属镁可以以屑状、珠状或粉末的形式用于该反应。由于高活性表面积, 优选镁粉。

[0082] 金属钙通常以钙粉的形式用于该反应。在本发明的背景中, 优选使用氟化钙、氯化钙或溴化钙, 尤其优选使用氯化钙。

[0083] 卤化镁选自氟化镁、氯化镁、溴化镁和碘化镁。优选使用氯化镁或溴化镁，尤其优选使用氯化镁。

[0084] 为了进一步的活化，任选地可以单独或以组合形式加入活化剂，如 $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H)、二溴乙烷或碘。

[0085] 在本发明的背景中使用的金属 (M) 选自元素周期表 (IUPAC 命名法) 第 3、4、7、8、9、10、11、12、13 族的金属或其卤化物，优选氯化物，以及镧系金属或其卤化物，优选氯化物；金属 (M) 优选选自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 或其卤化物，优选氯化物；金属 (M) 更优选选自 Ti、Mn、Fe、Zn 和 Al 或其卤化物，优选氯化物。在本发明的背景中，锌和氯化锌 (ZnCl_2) 具有非常重要的意义。另外，在本发明的背景中，锰 (Mn) 和卤化锰，优选 MnCl_2 ，具有非常重要的意义。

[0086] 优选根据本发明的方法通过式 (II) 的氯胺 (如上文定义) 与以下物质的反应来进行：

[0087] (i) 金属镁和 / 或钙，和

[0088] (iv) 一定量的金属 (M) (即呈元素形式)，基于式 (II) 的氯胺，优选亚化学计量的，

[0089] 并任选的另外使用

[0090] (ii) 卤化镁和 / 或卤化钙

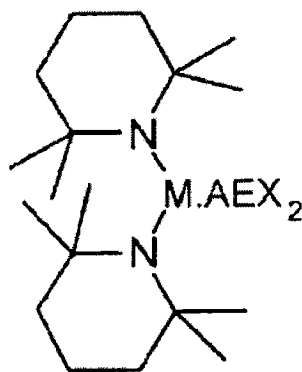
[0091] 和 / 或

[0092] (iii) 一定量的金属卤化物 (M^nX_n^-)，基于式 (II) 的氯胺，优选亚化学计量的，

[0093] 其中 M 和 X 各自如上定义，其中优选 M 和 X 如上文提到的优选实施方案中所定义的。

[0094] 由于它们的特别有利和通常优异的特性，本发明也涉及下式 (I-iii) 的碱土金属络合的金属双酰胺和 / 或其互变异构体、低聚物和 / 或聚合物

[0095]



(I-ii)

[0096] 其中

[0097] AE 为钙或镁，

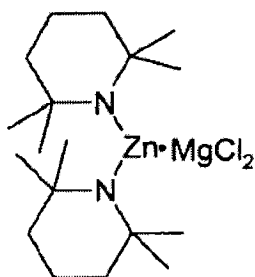
[0098] M 为选自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 和 Al 的金属；

[0099] X 为选自氯和溴的卤原子，更优选氯。

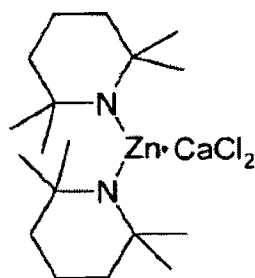
[0100] 更特别的，本发明也涉及式 (I-iv) 的 Mg 络合的锌双酰胺和式 (I-v) 的 Ca 络合的

锌双酰胺：

[0101]



(I-iv)



(I-v)

[0102] 本发明进一步提供本发明的式 (I) 的碱土金属络合的金属双酰胺的应用,其作为碱用于芳族化合物和具有活化的 C-H 键的其它有机化合物的金属化。其碱性、选择性或活性可以通过在制备或应用期间加入锂盐如氯化锂、冠醚或其它配位剂来促进或有利地影响。

[0103] 本发明通过下列实施例详细说明。

实施例

[0104] 用 0.5 当量的 Mg 制备 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$

[0105] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中,最初将镁粉(325 目,243mg,10mmol)和锌粉(5231mg,80mmol)加入到无水 THF(15ml)中,并通过加入 DIBAL-H(0.1ml,1M,在 THF 中)活化。搅拌 5 分钟后,将该混合物冷却至 0°C,并停止搅拌。加入碘(65mg,0.25mmol)后,再次搅拌该混合物,并用输液泵(速率:15ml/h)在 -5°C 滴加在无水 THF(15ml)中的 1-氯-2,2,6,6-四甲基哌啶(TMPCl;3.51g,20mmol)。此后,将该反应混合物在 25°C 下搅拌 30 分钟。随后,倾析出金属残余物,用苯甲酸滴定该黄色溶液,并以 N-苯基-4-(苯偶氮基)苯胺作为指示剂。浓度为 0.48M(收率=理论值的 84%)。

[0106] 用 0.5 当量的 Ca 制备 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{CaCl}_2$

[0107] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中,最初将钙粉(16 目,401mg,10mmol)和锌粉(5231mg,80mmol)加入到无水 THF(15ml)中,并通过加入 DIBAL-H(0.1ml,1M,在 THF 中)活化。搅拌 5 分钟后,将该混合物冷却至 0°C,并停止搅拌。加入碘(65mg,0.25mmol)后,再次搅拌该混合物,并用输液泵(速率:15ml/h)在 -5°C 滴加在无水 THF(15ml)中的 1-氯-2,2,6,6-四甲基哌啶(TMPCl;3.51g,20mmol)。此后,将该反应混合物在 25°C 下搅拌 30 分钟。随后,倾析出金属残余物,用苯甲酸滴定该黄色溶液,并以 N-苯基-4-(苯偶氮基)苯胺作为指示剂。浓度为 0.5M(收率=理论值的 87%)。

[0108] 多种杂芳族化合物的锌化的实施例

[0109] 5-碘-2,4,6-三氯嘧啶的制备

[0110] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中,最初装入溶于无水 THF(1ml)中的 2,4,6-三氯嘧啶(184mg,1mmol)。在 25°C 加入 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3.16ml, 1.2mmol)后,将该混合物搅拌 1 小时。然后滴加溶于无水 THF(2ml)中的碘(355mg, 1.4mmol)溶液,并在 25°C 下搅拌该混合物 1 小时。用饱和的 NH_4Cl 水溶液(30ml)稀释并用乙酸乙酯萃取(3×30ml)后,将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,蒸馏除去溶剂,并用硅胶柱

色谱法（庚烷：乙酸乙酯）纯化，得到期望的化合物（240mg，理论值的 78%），为无色晶状产物。

[0111] ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) : $\delta = 167.6, 159.3, 96.5\text{ppm}$

[0112] 2-(3-氟苯基)-苯并噻吩-3-甲醛的制备

[0113] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中，最初装入溶于无水 THF(1ml) 的 1-苯并噻吩-3-甲醛(163mg, 1mmol)。在 25°C 加入 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3.16ml, 1.2mmol) 后，将该混合物搅拌 1 小时，然后滴加溶于无水 THF(2ml) 中的 1-氟-3-碘苯(311mg, 1.4mmol)、双(二苯亚甲基丙酮)钯(0)(17mg, 3mol%) 和三-2-咪喃基膦(14mg, 6mol%) 的溶液，并在 25°C 下搅拌该混合物过夜。为了后处理，将该混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液(30ml) 稀释，并用乙酸乙酯(3×30ml) 萃取。在合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥后，蒸馏除去溶剂，并用硅胶柱色谱法（庚烷：乙酸乙酯）进行纯化，得到期望的化合物(195mg，理论值的 76%)，为无色晶状产物。

[0114] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 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)。

[0115] 2-溴-5-(4-氯苯基)-1,3-噻唑的制备

[0116] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中，最初装入溶于无水 THF(2ml) 的 1-苯并噻吩-3-甲醛(163mg, 1mmol)。在 25°C 加入 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3.16ml, 1.2mmol) 后，将该混合物搅拌 20 分钟，然后滴加溶于无水 THF(4ml) 的 1-氯-4-碘苯(358mg, 1.5mmol)、双(二苯亚甲基丙酮)钯(0)(17mg, 3mol%) 和三-2-咪喃基膦(14mg, 6mol%) 的溶液，并在 25°C 下搅拌该混合物过夜。为了后处理，将该混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液(30ml) 稀释，并用乙酸乙酯(3×30ml) 萃取。在合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥后，蒸馏除去溶剂，并用硅胶柱色谱法（庚烷：乙酸乙酯）进行纯化，得到期望的化合物(195mg，理论值的 71%)，为无色晶状产物。

[0117] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 8.17(s, 1H), 7.69(d, 2H), 7.53(d, 2H)

[0118] 1,3-二氟-2-碘-4-硝基苯的制备

[0119] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中，最初装入溶于无水 THF(2ml) 的 2,4-二氟-1-硝基苯(159mg, 1mmol)。在 25°C 加入 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3.00ml, 1.2mmol) 后，将该混合物搅拌 30 分钟，然后滴加溶于无水 THF(2ml) 的碘(381mg, 1.5mmol) 的溶液，并在 25°C 下搅拌该混合物过夜。为了后处理，将该混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液(30ml) 和饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30ml) 稀释，并用乙酸乙酯(3×30ml) 萃取。在合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥后，蒸馏除去溶剂，并用硅胶柱色谱法（庚烷：乙酸乙酯）进行纯化，得到期望的化合物(210mg，理论值的 74%)，为无色晶状产物。

[0120] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 8.15(m, 1H), 7.06(m, 1H)

[0121] 3-(3-氟苯基)丙-2-炔酸叔丁酯的制备

[0122] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中，最初装入溶于无水 THF(2ml) 的丙-2-炔酸叔丁酯(70mg, 0.56mmol)。在 25°C 加入 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (2.2ml, 1.2mmol) 后，将该混合物搅拌 30 分钟，然后滴加溶于无水 THF(2ml) 的 1-氟-3-碘苯(160mg, 0.72mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(33mg, 5mol%) 的溶液，并在 25°C 下搅拌该混合物过夜。为了后处理，将该混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液(30ml) 稀释，并用乙酸乙酯

(3×30ml) 萃取。在合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥后,蒸馏除去溶剂,并用硅胶柱色谱法(庚烷:乙酸乙酯)进行纯化,得到期望的化合物(91mg,理论值的75%),为无色油。

[0123] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.34(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.13(m, 1H), 1.53(s, 9H)

[0124] 4-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)苯甲酸乙酯的制备

[0125] 在带有磁力搅拌棒和隔板的干燥的、氩气填充的 Schlenk 管中,最初装入 $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3.16ml, 1.2mmol)。在 25°C 下加入溶于无水 THF (2ml) 的 2-氯-3-硝基吡啶 (159mg, 1mmol) 之后,将该混合物搅拌 1 分钟,然后滴加溶于无水 THF (2ml) 的 4-碘苯甲酸乙酯 (387mg, 1.4mmol)、双(二苯亚甲基丙酮)钯(0) (17mg, 3mol%) 和三-2-呋喃基膦 (14mg, 6mol%) 的溶液,并在 25°C 下搅拌该混合物 1 小时。为了后处理,将该混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液 (30ml) 稀释,并用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取。在合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥后,蒸馏除去溶剂并用硅胶柱色谱法(庚烷:乙酸乙酯)进行纯化,得到期望的化合物 (177mg, 理论值的 58%), 为淡黄色油。

[0126] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.80(m, 1H), 7.79(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.74(d, 1H), 4.37(q, 2H), 1.39(t, 3H)