



(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 I551575 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102105248

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07C211/65 (2006.01)

C07D211/92 (2006.01)

C07F3/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/17 歐洲專利局 12155980.1

2012/02/17 歐洲專利局 12155977.7

2012/06/13 歐洲專利局 12171860.5

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

US 2011/0288296A1

審查人員：蔡雨靜

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 23 頁

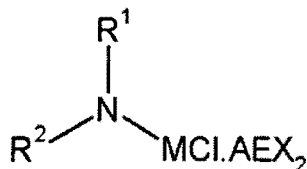
(54)名稱

鹼土金屬 - 錯合之金屬胺化物

ALKALINE EARTH METAL-COMPLEXED METAL AMIDES

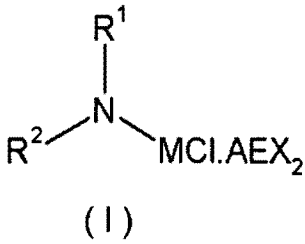
(57)摘要

本發明係有關式(I)之金屬胺化物、其製造方法及使用其作為金屬化芳烴、雜芳烴、烯烴、炔烴及具活化 C-H 鍵之其他有機化合物之鹼之用途。



(I)

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



公告本

發明摘要

※ 申請案號：102105288

C07C211/65 (2006.01)

※ 申請日：102.2.8

※ I P C 分類：C07D211/92 (2006.01)

C07F3/06 (2006.01)

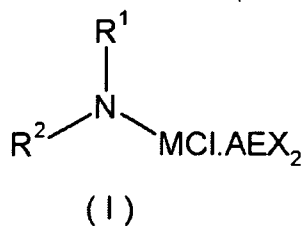
【發明名稱】(中文/英文)

鹼土金屬-錯合之金屬胺化物

ALKALINE EARTH METAL-COMPLEXED METAL AMIDES

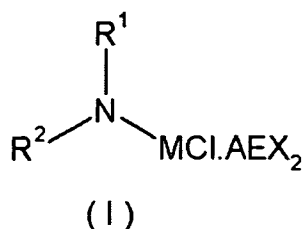
【中文】

本發明係有關式(I)之金屬胺化物、其製造方法及使用其作為金屬化芳烴、雜芳烴、烯烴、炔烴及具活化 C-H 鍵之其他有機化合物之鹼之用途。



【英文】

The present invention relates to metal amides of the formula (I), to a process for preparation thereof and to the use thereof as bases for 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】：

無

發明專利說明書

【發明名稱】(中文/英文)

鹼土金屬-錯合之金屬胺化物

ALKALINE EARTH METAL-COMPLEXED METAL AMIDES

【技術領域】

【0001】 本發明係有關式(I)之金屬胺化物、其製造方法及使用其作為金屬化芳烴、雜芳烴、烯烴、炔烴及具活化 C-H 鍵之其他有機化合物之鹼之用途。

【先前技術】

【0002】 製備芳烴及雜芳烴分子具重大意義，因其具高生物效價；因此，彼等結構元素為許多活性藥物及農業化學成分之組成。芳烴、以及活化 C-H 鍵之直接金屬化，已確定為芳烴、雜芳烴及其他有機化合物官能化之優越工具。

【0003】 欲達此目的，迄今主要使用鋰烷基或鋰胺化物作為鹼用。

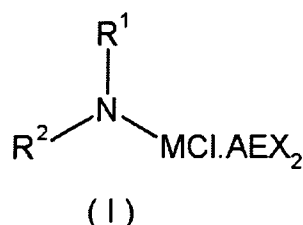
【0004】 替代地，已開發出用於芳烴及雜芳烴之鎂化與鋅化之高效鹼。鋅胺化物或鎂胺化物等鹼，例如 Mg-TMP 與 Zn-TMP (TMP = 2,2,6,6-四甲哌啶基)，與氯化鋰之錯合物，例如 $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 、 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ 、 $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ ，係多用途之金屬化試劑，已見述於 WO 2010/092096 或 WO 2008/138946。彼等具有結合極佳化學-及位置選擇性之高動能鹼性。此外，鋅胺化物鹼可呈於 THF 中之溶液，在保護氣體下貯存數週，不會失去活性。

【0005】 為了合成該等鹼，通常以等莫耳量丁基鋰使胺類(例如 TMP)鋰化。由於丁基鋰成本高，鋅胺化物鹼對多種工業合成而言太昂貴。因此業界對於更有利之得到金屬胺化物鹼(特別是避免使用昂貴的丁基鋰)之途徑存在急迫需求。

【0006】 因此，本發明欲解決之問題為克服上述缺點。

【發明內容】

【0007】 根據本發明，利用製備具下式(I)之 AE-錯合之金屬胺化物之方法可達成該目的



其中

AE 係選自鈣與鎂之鹼土金屬；

M 係選自元素週期表(PTE)第 3、4、7、8、9、10、11、12、13 族及鑰系金屬之金屬；

X 係選自包括氟、氯、溴與碘之組群之鹵原子；

R¹ 與 R² 各自獨立地選自包括視需要經 1 至 2 個 R³ 基團取代之(C₁-C₈)烷基之組群；

或

R¹ 與 R² 一起形成-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基團，其中彼等基團各自可視需要經 1 至 4 個 R⁴ 基團取代；

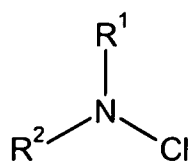
R³ 係獨立地選自鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷

氧基與(C₂-C₄)二烷基基；

R⁴ 係選自鹵素、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)

鹵烷基與(C₂-C₄)二烷基基；

該方法係利用具下式(II)之氯胺類



(II)

[其中 R¹ 與 R² 基團各如上文所界定]與一或多種金屬性(亦即呈元素型存在)鹼土金屬(AE)及/或一或多種金屬(M)(亦即呈元素型)之反應，其中 AE 與 M 各如上文所界定。

【0008】 由於氧化性插入金屬(M)及/或鹼土金屬(AE)，因此根據本發明之方法不需要丁基鋰。

【0009】 於製備上文界定之式(I) AE-錯合之金屬胺化物之根據本發明之較佳方法中，係於金屬(M)(呈元素型)及/或對應之金屬鹵化物(Mⁿ⁺X_n⁻)存在下，使上文界定之式(II)氯胺類與金屬性鹼土金屬(AE)及視需要之其鹵化物反應。

【0010】 於此，一般將察知，根據本發明方法所用金屬鹵化物(Mⁿ⁺X_n⁻)中，指數 n 乃對應於該金屬(M)之金屬離子價數之整數；較佳為，n = 2、3 或 4，特別是 n = 2。

【0011】 優先考慮以就每一當量(eq.)式(II)氯胺而言，總共使用 1 當量或 1 當量以上金屬性鹼土金屬(AE)與呈元素型之金屬(M)之方式，進行根據本發明之方法。優先考慮使用總共 1 當量以上之金屬性鹼土金屬(AE)與呈元素型之金屬(M)，亦

即針對此項過量處理。進一步較佳為，就每一當量式(II)氯胺而言，總共使用 1.5 當量或 1.5 當量以上，尤其是 2 當量或 2 當量以上之金屬性鹼土金屬(AE)與呈元素型之金屬(M)。

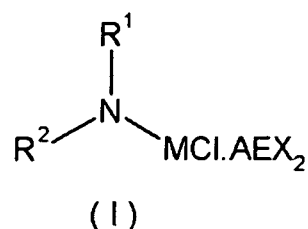
【0012】 於製備上文界定之式(I) AE-錯合之金屬胺化物之根據本發明方法之另一組態中，係於金屬鎂、金屬鈣、鎂鹵化物及/或鈣鹵化物存在下，使上文界定之式(II)氯胺類與呈元素型之金屬(M)及視需要之對應金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)反應；就每一當量式(II)氯胺而言，優先考慮使用總共 1 當量或 1 當量以上，進一步較佳為使用 1.5 當量或 1.5 當量以上，特佳為使用 2 當量或 2 當量以上之呈元素型之金屬(M)。

【0013】 於製備上文界定之式(I) AE-錯合之金屬胺化物之根據本發明方法之較佳組態中，係於呈元素型之金屬(M)(其中 M 如上文所界定)存在下，視需要於鎂鹵化物及/或鈣鹵化物及視需要之金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)存在下，使上文界定之式(II)氯胺類與金屬性鹼土金屬(AE) (亦即金屬鎂及/或金屬鈣)反應；就每一當量式(II)氯胺而言，優先考慮使用總共 0.8 當量或 0.8 當量以上，進一步較佳為使用 1.0 當量或 1.0 當量以上之金屬性鹼土金屬(AE)。

【0014】 於製備上文界定之式(I) AE-錯合之金屬胺化物之根據本發明方法之較佳組態中，係於過量金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)(其中 M 與 X 各如上文所界定)存在下，視需要於鎂鹵化物及/或鈣鹵化物及視需要之金屬(M)存在下，使上文界定之式(II)氯胺類與金屬鎂及/或金屬鈣反應。

【0015】 本發明進一步提供利用根據本發明方法可製得之

具下式(I)之金屬胺化物



其中 R^1 、 R^2 與 M 、 AE 及 X 等基團各如上文所界定。

【0016】 "鹵素"或"鹵原子"一詞意指，例如，氟、氯、溴或碘。當該詞用於基團時，則"鹵素"或"鹵原子"意指，例如，氟、氯、溴或碘原子。

【0017】 烷基意指直鏈、分支鏈或環狀烴基；舉例而言，"(C₁-C₄)-烷基"表示法，根據所述碳原子範圍為具 1 至 4 個原子之烷基之簡短標記法，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、環丙基與環丁基等基團。

【0018】 具較大碳原子指定範圍之一般烷基，如"(C₁-C₆)-烷基"，同樣亦涵蓋具較大碳原子數之直鏈、分支鏈或環狀烷基，亦即根據前例以及具 5 與 6 個碳原子之烷基。

【0019】 除非另行具體說明，否則烴基例如烷基(包括複合基團中者)，優先考慮較低碳骨架，例如具 1 至 6 個碳原子，或於不飽和基團之情形下為具 2 至 6 個碳原子者。烷基，包括於複合基團如烷氧基、鹵烷基中者，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、己基如環己基、正-己基、異-己基與 1,3-二甲基丁基、庚基如環庚基、正-庚基、1-甲基己基與 1,4-二甲基戊基。

【0020】 較佳之環狀烷基最好具有 3 至 8 個環碳原子，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。於視需要經取代之環狀烷基之情形下，包括具取代基之環狀系，亦包括於環狀烷基上具雙鍵之取代基，例如亞烷基，如亞甲基。

【0021】 於視需要經取代之環狀烷基之情形下，亦包括多環脂族系，例如雙環[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(降莰基)、金剛烷-1-基與金剛烷-2-基。於視需要經取代之環狀烷基之情形下，亦包括多環脂族系，例如雙環[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(降莰基)、金剛烷-1-基與金剛烷-2-基。於視需要經取代之環狀烷基之情形下，亦包括螺環狀脂族系，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。

【0022】 芳基係具有較佳為 6 至 14 個、特別是 6 至 10 個環碳原子之單-、雙-或多環狀芳烴系，例如苯基、二氫茛基、萘基、蒽基、菲基等，較佳為苯基。

【0023】 當二或多個基團形成一或多個環時，其可為碳環、雜環、飽和、部分飽和、不飽和，亦例如芳烴及視需要進一步經取代。稠合環較佳為 5-或 6-員環，特別優先考慮使用苯并稠環類。

【0024】 例示之所述取代基("第一取代基層次")若含碳氫基團，則可於其中視需要進一步經取代("第二取代基層次")，例如經如第一取代基層次界定之一取代基取代。對應之進一

步取代基層次為可能。"經取代之基團"較佳為僅涵蓋一或兩個取代基層次。

【0025】 諸取代基層次之較佳取代基為，例如，鹵素、硝基、氰烷基、二烷基胺基、烷氧基、芳基、芳氧基、苄基、苄氧基、雜環基與三烷基矽基。

【0026】 由一個以上取代基層次構成之取代基較佳為，例如，烷氧烷基如單烷氧烷基或二烷氧烷基、烷氧烷氧基如單烷氧烷氧基或二烷氧烷氧基、苄基、苄乙基、苄氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧烷氧基、鹵烷氧烷基。

【0027】 具碳原子基團之情形下，優先考慮具有 1 至 6 個碳原子，較佳為 1 至 4 個碳原子，特別是 1 或 2 個碳原子者。通常優先考慮得自包括鹵素(例如氟與氯)、(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、硝基與氰基之組群之取代基。於此特別優先考慮甲基、甲氧基、氟與氯等取代基。

【0028】 經取代之胺基例如經單-或二取代之胺基為得自經取代之胺基組群之基團，其係，例如，經一或二個得自烷基、烷氧基與芳基組群之相同或不同基團 N-取代；較佳為二烷基胺基及二芳胺基，例如視需要經取代之 N-烷基-N-芳基胺基、及飽和之 N-雜環類；優先考慮具有 1 至 4 個碳原子之烷基；芳基較佳為苯基或經取代之苯基。

【0029】 視需要經取代之苯基較佳為未經取代或經來自鹵素、(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、氰基與硝基組群之相同或不同基團單-或多取代(較佳為多達三取代)之苯基，例如鄰-、間-與對-甲苯基、二甲苯基類、2-、3-與 4-氯苯基、2-、3-與 4-氟苯基、2-、3-與 4-三氟甲基-與-三氯甲苯基、2,4-、3,5-、2,5-與 2,3-二氯苯基、鄰-、間-與對-甲氧苯基。

【0030】 視需要經取代之雜環基較佳為未經取代或經來自鹵素、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、硝基與側氧基組群之相同或不同基團單-或多取代(較佳為多達三取代)，特別是經得自鹵素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)鹵烷基與側氧基組群之基團，尤其特別為經一或二個(C₁-C₄)烷基基團單-或多取代之雜環基。

【0031】 鹵烷基乃經相同或不同鹵原子部分或完全經取代之烷基，例如單鹵烷基如 CH₂CH₂Cl、CH₂CH₂F、CHClCH₃、CHFCH₃、CH₂Cl、CH₂F；全鹵烷基如 CCl₃ 或 CF₃ 或 CF₂CF₃；多鹵烷基如 CHF₂、CH₂F、CH₂CHFCl、CHCl₂、CF₂CF₂H、CH₂CF₃；鹵烷氧基為，例如，OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCF₂CF₃、OCH₂CF₃ 與 OCH₂CH₂Cl。

【0032】 具活化 C-H 鍵之有機化合物乃具有傾向於釋放呈質子之與碳原子結合之氫原子(因此，正統而言，具酸作用)之分子；此為例如當碳原子與強力拉電子基團[如羰基(於酯、酮或醛中)、磺類、腈類、三氟甲基基團或硝基基團]鍵結之情況。舉例而言，丙二酸(pK_a ≈ 13)或乙醯丙酮(pK_a ≈ 9)之衍生

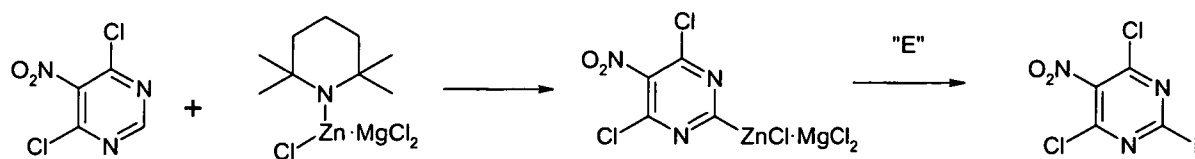
物具活化之 C-H 鍵。C-C 多重鍵，由於碳原子接近，同樣確保較強之電荷分離，而導致例如乙烯基及炔丙基中之 α -烯基及炔基等基團之 CH 活化。此外，芳烴系之形成亦增加 CH 酸度。

【0033】 根據本發明，式(I)亦涵蓋呈現平衡之所有互變異構物及/或寡聚或聚合之錯合物，其中配位溶劑(coordinating solvents)亦可視需要介入形成之結構中；其鍵結可經由鹵化物 X 抑或經由氮原子形成。

【0034】 根據本發明方法可製得之式(I)之 AE-錯合之金屬胺化物尤其適於溫和條件下之金屬化；因此特別適用於敏感性(雜)芳烴之轉化且不受敏感性官能基(例如硝基、醛或 F)干預，對應之鋰或鎂鹼則經常不是這種情況。

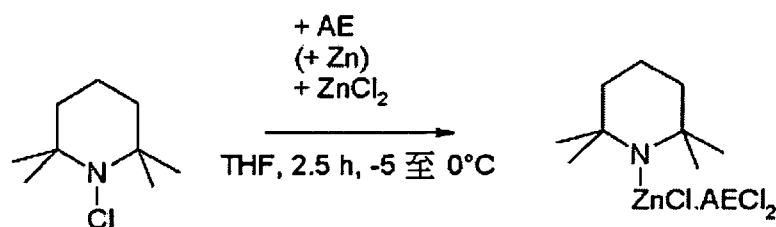
【0035】 TMPZnCl·LiCl 於文獻中被敘述為於溫度 20°C 左右，用於敏感性(雜)芳烴金屬化之溫和鹼(參見 Org. Lett. 2009, 11(8), 1837-1840)。然而，內部研究發現，例如，20°C 時使用 TMPZnCl·LiCl 之敏感性雜芳烴 4,6-二氯-5-硝基嘧啶之金屬化及使用親電子劑如碘之接續反應導致 4,6-二氯-5-硝基嘧啶之破壞。

【0036】 對照之下，於相同條件下，若以本發明式(I)之金屬胺化物進行 4,6-二氯-5-硝基嘧啶之此反應，就可能發生所需之轉化；得以使用，例如，碘或者其他親電子劑作為親電子劑("E")，如下文使用本發明之 TMPZnCl·MgCl₂ 與碘作為親電子劑之實例所例示。

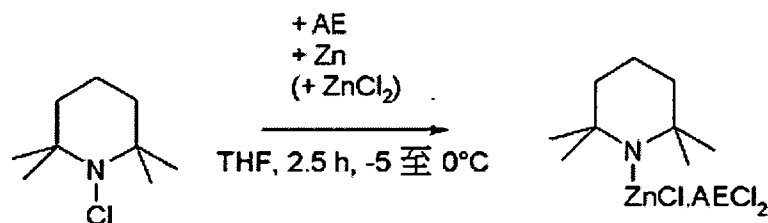


【0037】 茲經由下文反應圖示 1A 與 1B 所示之實例，詳細說明根據本發明製備 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$ 與 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{CaCl}_2$ 之方法，於各情形下，所用金屬性鹼土金屬(AE)為 $\text{Mg}(0)$ 或 $\text{Ca}(0)$ 。

反應圖示 1A：



反應圖示 1B：



【0038】 式(II)氯胺類可利用見述於先前技藝(例如 Bodor et al. Jour. Pharm. Sci. 1974, 63, 1387; Kovacic et al., Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639 ; Zakrzewski et al, Synthetic Communications 1988, 18(16&17), 2135 ; J.Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631)之方法製得。優先考慮利用對應之二級胺與次氯酸鹽之反應進行合成(如 JACS, 1973, 6400 或 Toshimasa et al. Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 及 Deno et al. JACS 1971,

93, 2065 中所述)。

【0039】 本發明之較佳具體實例係有關式(I)之鈣-或鎂-錯合之金屬胺化物及其製備方法，其中

AE 係鈣或鎂；

M 係選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 與 Al 之金屬；

X 係選自氯與溴之鹵原子；

R¹ 與 R² 一起形成 -(CH₂)₄-、-(CH₂)₅- 或 -(CH₂)₂O(CH₂)₂- 基團，其中彼等基團各自可視需要經 1、2、3 或 4 個 R⁵ 基團取代；其中

R⁵ 係選自甲基、乙基、正丙基與異丙基。

【0040】 本發明之特佳具體實例係有關式(I)之鈣-或鎂-錯合之金屬胺化物及其製備方法，其中

AE 係鈣或鎂；

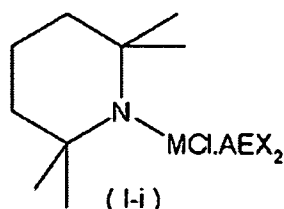
M 係選自 Ti、Mn、Fe、Zn 與 Al 之金屬；

X 係選自氯與溴之鹵原子；

R¹ 與 R² 一起形成經 4 個甲基取代之 -(CH₂)₅- 基團。

【0041】 非常特別優先考慮使用 1-氯-2,2,6,6-四甲哌啶作為根據本發明方法中之式(II)氯胺。

【0042】 因此，本發明亦有關具下式(I-i)之 AE-錯合之金屬醯胺



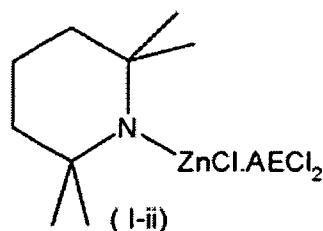
其中

AE 係選自 Ca 與 Mg；

M 係選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn
與 Al 之金屬；及

X 係選自氯與溴之鹵原子，較佳為氯。

【0043】 於本發明說明書中，特佳者為具下式(I-ii)之 AE-錯合之鋅胺化物及其互變異構物、寡聚物與聚合物



式中 AE 為 Ca 或 Mg。

【0044】 根據本發明之方法較佳為於+20 至-20°C，較佳為+10 至-10°C，更佳為+5 至-5°C 之溫度範圍內進行。

【0045】 該反應較佳為於保護氣體氛圍下，在選自包括醚類與芳烴、或其混合物之組群之非質子性、無水溶劑中進行。特別優先考慮使用配位溶劑，例如 THF、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲基醚、1,2-二甲氧乙烷或二乙醚、或者其與芳烴例如苯、甲苯、乙苯或二甲苯、及/或者與烷烴或環烷烴或經烷基取代之環烷烴例如正己烷、正庚烷、環己烷、異辛烷或甲基環己烷之混合物。

【0046】 較佳為調整反應混合物之稀釋度，俾使所得 AE-錯合之金屬鹽胺溶液不需進一步濃縮即可於隨後反應中使用。

【0047】 反應混合物可利用傾瀉或過濾法，從金屬殘留物中分離。

【0048】 以式(II)氯胺計，較佳為使用過量之鹼土金屬(AE)與其鹵化物(EAX_2)之組合及金屬(M)與其金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)之組合。

【0049】 根據本發明，就每一當量式(II)氯胺而言，使用各為多達 5 當量，較佳各為多達 3 當量，更佳各為多達 2 當量之鹼土金屬(AE)、金屬(M)、鹼土金屬鹵化物(EAX_2)及/或金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)。欲達成式(II)氯胺之完全轉化，必須使用總計至少 1.0 當量之金屬性鹼土金屬(AE)及/或金屬(M)。此外，總共必須使用至少 1.0 當量金屬(M)及/或金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)，特別有利的為免除使用鹼土金屬鹵化物(EAX_2)。

【0050】 組合使用鎂與鈣及/或其鹵化物得以獲得式(I)化合物之混合物，其由於增效作用，可具有例如溶解度升高等優點。

【0051】 鎂金屬可呈削狀物(turnings)、珠粒或粉末形式，於反應中使用；鎂粉由於具高活性表面積，因此較佳。鈣金屬通常呈鈣粉形式，於反應中使用；本發明場合中所用鈣源較佳為氟化鈣、氯化鈣或溴化鈣，更佳為氯化鈣。

【0052】 鎂鹵化物係選自氟化鎂、氯化鎂、溴化鎂與碘化；優先考慮使用氯化鎂或溴化鎂，特佳為使用氯化鎂。

【0053】 為了進一步活化金屬，得以視需要單獨或組合使用活化試劑，例如 $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H)、二溴乙烷或碘。

【0054】 本發明場合中所用金屬(M)係選自元素週期表第

3、4、7、8、9、10、11、12、13 族(IUPAC 命名法)之金屬或其鹵化物(較佳為氯化物)、及鑼系或其鹵化物(較佳為氯化物)；金屬(M)較佳為選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 與 Al 或其鹵化物，較佳為氯化物；金屬(M)更佳為選自 Ti、Mn、Fe、Zn 與 Al 或其鹵化物，較佳為氯化物。於本發明內文中，鋅(Zn)與氯化鋅(ZnCl_2)具顯著意義。此外，於本發明內文中，錳(Mn)與錳鹵化物，較佳為 MnCl_2 ，具顯著意義。

【0055】 本發明進一步提供使用根據本發明方法可製得之式(I)之 AE-錯合之金屬胺化物作為金屬化芳烴、雜芳烴、烯烴、炔烴及具活化 C-H 鍵之其他有機化合物之鹼之用途。於製備過程或使用過程中，利用添加鋰鹽(例如氯化鋰)或利用冠醚或其他協調試劑，可增強或有利地影響其鹼度、選擇性或活性。

【圖式簡單說明】

無

【0056】 茲藉由下文實例詳細說明本發明。

【實施方式】

實例

以 Ca 與 Zn 製備(TMP)ZnCl·CaCl₂

【0057】 於具有磁力攪棒與隔片之乾燥、填充氬氣之 Schlenk 管中，最初裝填鈣粉(16 篩目 - 802 毫克，20 毫莫)與鋅粉(5231 毫克，80 毫莫耳)之無水 THF (15 ml)溶液，並利用添加 DIBAL-H (0.1 毫升，1 M 之 THF 溶液)予以活化。攪拌 5 分鐘後，冷卻混合物至 0°C，停止攪拌。添加碘(65 毫克，0.25 毫莫耳)後，再攪拌此混合物，-5°C 下，以輸液幫浦(速率：15 毫升/小時)逐滴添加 1-氯-2,2,6,6-四甲哌啶(TMPCl；3.51 克，20 毫莫耳)之無水 THF (15 ml)溶液。之後，於 25°C 攪拌反應混合物 30 分鐘。接著，傾瀉分離金屬殘留物，其黃色溶液以苯甲酸滴定並以 N-苯基-4-(苯基偶氮)苯胺作為指示劑；濃度為 0.47 M (產率= 88%)。

以 Mg 與 Zn 製備(TMP)ZnCl·MgCl₂

【0058】 於具有磁力攪棒與隔片之乾燥、填充氬氣之 Schlenk 管中，最初裝填鎂粉(325 篩目 - 1328 毫克，54.7 毫莫)與鋅粉(3573 毫克，54.7 毫莫耳)，並利用添加 DIBAL-H (0.5 毫升，1 M 之 THF 溶液)予以活化。攪拌 5 分鐘後，冷卻混合物至 0°C，停止攪拌。添加碘(65 毫克，0.25 毫莫耳)後，再攪拌此混合物，0°C 下，以輸液幫浦(速率：15 毫升/小時)逐滴添加 1-氯-2,2,6,6-四甲哌啶(TMPCl；2.4 克，13.7 毫莫耳)之無水 THF (15 ml)溶液。之後，於 25°C 再攪拌反應混合物 30 分鐘。以苯甲酸滴定黃色溶液並以 N-苯基-4-(苯基偶氮)

苯胺作為指示劑；濃度為 0.38 M (產率= 96%)。

以 Mg 與 ZnCl_2 製備 $(\text{TMP})\text{ZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$

【0059】 於具有磁力攪棒與隔片之乾燥、填充氬氣之 Schlenk 管中，最初裝填鎂粉(325 篩目 - 1458 毫克，60 毫莫)與氯化鋅(42.9 毫升，30 毫莫耳，0.7 M 之 THF 溶液)，並利用添加 DIBAL-H (0.5 毫升，1 M 之 THF 溶液)予以活化。攪拌 5 分鐘後，冷卻混合物至 0°C ，停止攪拌。添加碘(65 毫克，0.25 毫莫耳)後，再攪拌此混合物， 0°C 下，以輸液幫浦(速率：15 毫升/小時)逐滴添加 1-氯-2,2,6,6-四甲哌啶(TMPCl；3514 毫克，20 毫莫耳)之無水 THF (15 ml)溶液。之後，於 25°C 再攪拌反應混合物 8 小時。以苯甲酸滴定黃色溶液並以 N-苯基-4-(苯基偶氮)苯胺作為指示劑；濃度為 0.17 M (產率= 50%)。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

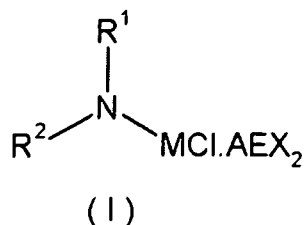
【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

105 年 5 月 31 日 修正
劃線 頁(本)

1. 一種用於製備具下式(I)之 AE-錯合之金屬胺化物之方法，



其中

AE 係選自鈣與鎂之鹼土金屬；

M 係選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 與 Al 之金屬；

X 係選自由氟、氯、溴與碘組成之組群之鹵原子；

R^1 與 R^2 各自獨立地選自由視需要經 1 至 2 個 R^3 基團取代之(C₁-C₈)烷基組成之組群；

或

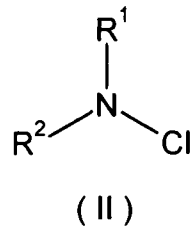
R^1 與 R^2 一起形成-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基團，其中彼等基團各自可視需要經 1 至 4 個 R^4 基團取代；

R^3 係獨立地選自鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷氧基與(C₂-C₄)二烷胺基；

R^4 係選自鹵素、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷氧基與(C₂-C₄)二烷胺基；

該方法係為以下方法(1)及(2)中之一：

(1)其中 X 為氯，其藉由具下式(II)之氯胺類



與呈元素型之一或多種鹼土金屬(AE)及呈元素型之一或多種金屬(M)之反應；其中 R^1 、 R^2 、AE 與 M 各如上述所界定，
或

(2)其中 X 為選自由氟、氯、溴及碘組成的群組之鹵素原子，其藉由具下式(II)之氯胺類與金屬性鹼土金屬(AE)及選擇地其鹵化物在呈元素型之金屬(M)及/或對應金屬鹵化物($M^{n+}X_n^-$)存在下之反應，其中 R^1 、 R^2 、AE 與 M 各如上述所界定，且 n 為 2、3 或 4。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中

AE 係選自鈣與鎂之鹼土金屬；

M 係選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 與 Al 之金屬；

X 係選自氯與溴之鹵原子；

R^1 與 R^2 一起形成 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基團，其中彼等基團各自可視需要經 1 至 4 個 R^5 基團取代；

R^5 係選自甲基、乙基、正丙基與異丙基。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中

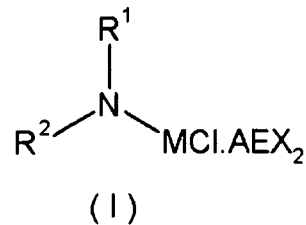
AE 係選自鈣與鎂之鹼土金屬；

M 係選自 Ti、Mn、Fe、Zn 與 Al 之金屬；

- X 為氯；
R¹ 與 R² 一起形成經 4 個甲基團取代之-(CH₂)₅-基團。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中
AE 為 Ca 或 Mg；
M 為 Zn 或 Mn；
X 為氯；及
R¹ 與 R² 一起形成-C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂-基團。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中
AE 為 Ca 或 Mg；
M 為 Zn；
X 為氯；及
R¹ 與 R² 一起形成-C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂-基團。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵為係於+20 至-20°C 之溫度範圍內進行。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵為該反應係於選自 THF、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲基醚、1,2-二甲氧乙烷、二乙醚、二-正丁醚與甲基環戊基醚、或其混合物之配位溶劑 (coordinating solvent) 中進行。
8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵為該反應係於選自 THF、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲基醚、1,2-二甲氧乙烷、二-正丁醚、甲基環戊基醚與二乙醚之配位溶劑，和選自芳烴、經烷基取代之芳烴、烷烴、環烷烴及/或經烷基取代之環烷烴之非配位溶劑之混合物中進行。
9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用於製備具式(I)之 AE-錯合之

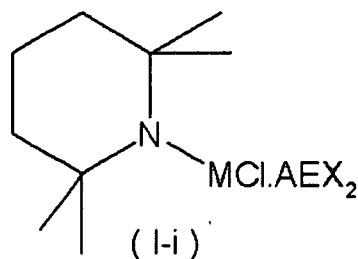
金屬胺化物之方法，其特徵為該方法係於鋰鹽存在下進行。

10. 一種利用根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之方法可製得之具下式(I)之 AE-錯合之金屬胺化物，



其中 R^1 、 R^2 、M、AE 與 X 基團各如申請專利範圍第 1 項所界定。

11. 一種具下式(I-i)之 AE-錯合之金屬胺化物，

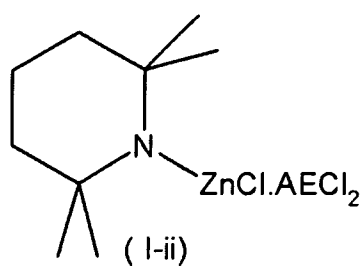


AE 係選自 Ca 與 Mg；

M 係選自 Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn 與 Al 之金屬；

X 係選自氯與溴之鹵原子。

12. 一種具下式(I-ii)之 AE-錯合之鋅胺化物，



其中 AE 係選自鈣與鎂之鹼土金屬。

13. 一種使用根據申請專利範圍第 10 至 12 項中任一項之具式(I)、(I-i)或(I-ii)之 AE-錯合之金屬胺化物之用途，其作為金屬化芳烴、雜芳烴、烯烴、炔烴及具活化 C-H 鍵之其他有機化合物之鹼。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之用途，其係於鋰鹽之存在下。