

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6586189号
(P6586189)

(45) 発行日 令和1年10月2日(2019.10.2)

(24) 登録日 令和1年9月13日(2019.9.13)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 F 3/06 (2006.01) C O 7 F 3/06 C S P

請求項の数 4 外国語出願 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2018-79553 (P2018-79553)	(73) 特許権者	507203353
(22) 出願日	平成30年4月18日 (2018.4.18)		バイエル・クroppサイエンス・アクチ ンゲゼルシャフト
(62) 分割の表示	特願2015-556528 (P2015-556528) の分割		ドイツ国、40789・モンハイム・アム ・ライン、アルフレート・ノベル・シュト ラーセ・50
原出願日	平成26年2月11日 (2014.2.11)	(74) 代理人	100114188
(65) 公開番号	特開2018-138576 (P2018-138576A)		弁理士 小野 誠
(43) 公開日	平成30年9月6日 (2018.9.6)	(74) 代理人	100119253
審査請求日	平成30年4月18日 (2018.4.18)		弁理士 金山 賢教
(31) 優先権主張番号	13154935.4	(74) 代理人	100124855
(32) 優先日	平成25年2月12日 (2013.2.12)		弁理士 坪倉 道明
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

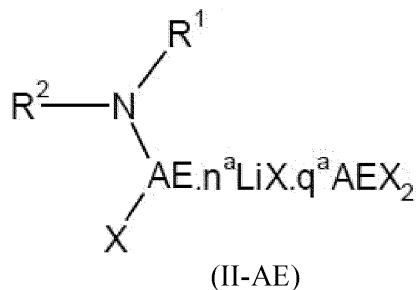
(54) 【発明の名称】 金属モノアミドからのアルカリ土類金属複合金属ビスアミドの調製

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (II-AE)

【化3】



(式中、

AEはアルカリ土類金属であり、

q^aは0～6の数字であり、

n^aは0～6の数字であり、

Xは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、1 ~ 2 個の R^3 ラジカルで置換されていてもよい
($C_1 - C_8$) アルキルからなる群から選択され、

または

R^1 および R^2 は一緒に、 $-(CH_2)_4-$ 基、 $-(CH_2)_5-$ 基もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基を形成し、これらの基はそれぞれ、1 ~ 4 個の R^4 ラジカルで置換されていてもよく、

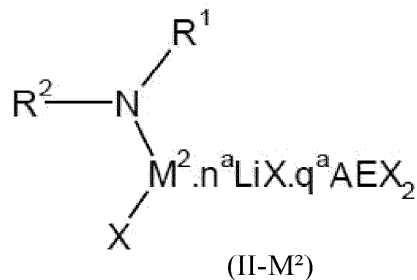
R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルコキシ、($C_1 - C_3$) ハロアルコキシおよび ($C_2 - C_4$) ジアルキルアミノから選択され、

R^4 は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ、($C_1 - C_3$) ハロアルコキシおよび ($C_2 - C_4$) ジアルキルアミノまたは ($C_2 - C_4$) アルコキシカルボニルから選択される)

のアルカリ土類金属モノアミドまたはこのダイマー、オリゴマーもしくはポリマーを調製する方法であって、

下記式 (II - M^2)

【化 4】



(式中、

X 、 q^a 、 n^a 、 R^1 および R^2 はそれぞれ上記で定義した通りであり、

M^2 は、PTE の第 4 族の金属、第 7 族の金属、第 8 族の金属、第 9 族の金属、第 10 族の金属、第 11 族の金属および第 12 族の金属から選択される二価金属である)

の 1 または複数の金属モノアミドと、

金属性アルカリ土類金属とを反応させることによる方法。

【請求項 2】

前記式 (II - M^2) の金属モノアミドのモル当量当たり合計で 0.8 ~ 1.25 モル当量の金属性アルカリ土類金属 (AE) を使用する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

AE はカルシウムまたはマグネシウムであり、

M^2 は、Ti、Mn、Fe、Cu、Ni および Zn から選択される二価金属であり、

X は塩素であり、

R^1 および R^2 は一緒に、4 個のメチル基で置換されている $-(CH_2)_5-$ 基を形成している、

請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記方法を +35 ~ -10 の範囲の温度で実行することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I I) の金属モノアミドから下記式 (I) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドを調製する方法に関する。本発明は更に、式 (I I - AE) のアルカリ土類金属モノアミドを調製する方法に、式 (I I - AE - L) の新規の Li - Cl フリーアルカ

10

20

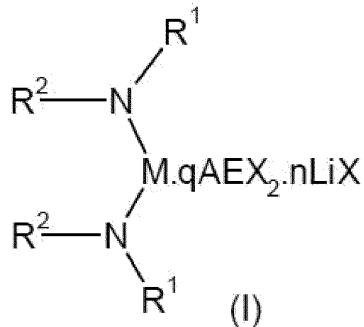
30

40

50

リチウムモノアミドに、ならびに芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、アルケン、アルキンおよび活性化されたC-H結合を有するその他の有機化合物を金属化するためのこれらのアルカリ土類金属モノアミドの使用に関する。

【化1】



10

【背景技術】

【0002】

芳香族分子およびヘテロ芳香族分子の調製は、これらの高い生物学的力価により非常に重要である。そのため、これらの構成要素は、多くの活性な医薬材料および農薬材料の成分である。芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物または活性化されたC-H結合の直接的金属化は、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物およびその他の有機化合物を官能基化するための優れたツールとして確立されている。

20

【0003】

この目的のために、主にリチウムアルキルまたはリチウムアミドがこれまで塩基として使用されている。

【0004】

代替として、芳香族化合物およびヘテロ芳香族化合物を金属化するために、特にマグネシウム化するためにおよび亜鉛化するために、効率的な塩基が開発されている。国際公開第2010/092096号パンフレットまたは国際公開第2008/138946号パンフレットに記載されているように、亜鉛アミド塩基またはマグネシウムアミド塩基、例えばMg-TMPおよびZn-TMP (TMP = 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジル) と塩化リチウム (LiCl) との複合体、例えばTMPMgCl·LiCl、TMPZnCl·LiCl、TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiClは、多用途の金属化試薬である。この複合体は、非常に良好な化学選択性および位置選択性に加えて高い速度論的塩基性 (kinetic basicity) を有する。更に、保護ガス下において、例えば亜鉛アミド塩基を、その活性を失うことなく数週間にわたりTHF (テトラヒドロフラン) 溶液として貯蔵することができる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2010/092096号パンフレット

40

【特許文献2】国際公開第2008/138946号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

この塩基を合成するために、典型的にはアミンを、例えばTMPを等モル量のブチリチウム (BuLi) でリチウム化する。BuLiは高コストであるため、亜鉛アミド塩基は多くの工業的合成にとって高価すぎる。従って、特に高価なBuLiの使用を省く金属アミド塩基への代替経路が、好ましくは金属アミド塩基へのより安価なおよび/またはより有利な経路が未だに至急必要とされている。

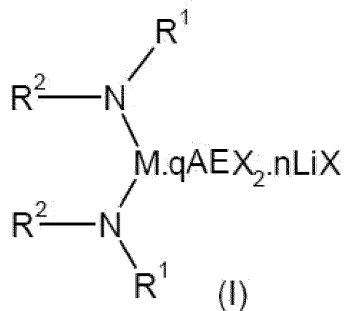
【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 7 】

本発明は主に、下記式 (I)

【 化 2 】



10

【 0 0 0 8 】

(式中、

A E はアルカリ土類金属であり、好ましくはカルシウムおよびマグネシウムから選択され、

M は、元素の周期律表 (P T E) の第 3 族の金属、第 4 族の金属、第 7 族の金属、第 8 族の金属、第 9 族の金属、第 10 族の金属、第 11 族の金属、第 12 族の金属、第 13 族の金属およびランタノイド族の金属から選択される金属であり、

20

X は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり、

n は 0 ~ 6 の数字であり、

q は 1 ~ 6 の数字であり、

R¹ および R² はそれぞれ独立して、1 ~ 2 個の R³ ラジカルで置換されていてもよい (C₁ - C₈) アルキルからなる群から選択され、

または

R¹ および R² は一緒に、- (C H₂)₄ - 基、- (C H₂)₅ - 基もしくは - (C H₂)₂ O (C H₂)₂ - 基を形成し、これらの基はそれぞれ、1 ~ 4 個の R⁴ ラジカルで置換されていてもよく、

30

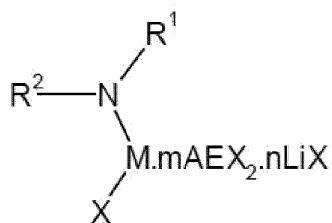
R³ は独立して、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) ハロアルコキシから選択され、

R⁴ は独立して、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) ハロアルコキシおよび (C₂ - C₄) ジアルキルアミノから選択される)

のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドまたはこの互変異性体を調製する方法であって、

下記式 (I I)

【 化 3 】



(II)

40

【 0 0 0 9 】

(式中、M、A E、X、n、q、R¹ および R² はそれぞれ上記で定義した通りであり、m = q - 1 である)

の 1 種または複数種の金属モノアミドと、

50

1種または複数種の金属性アルカリ土類金属（即ち、元素の形態での1種または複数種のアルカリ土類金属）と、好ましくは金属性マグネシウムおよび/または金属性カルシウムとを反応させることによる方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明に係る方法における元素状アルカリ土類金属（A E）による、好ましくは金属性のマグネシウムおよび/またはカルシウムによる金属（M）の還元によって、コストのかかるB u L iの使用を省くことが可能になる。

【0011】

本発明に係る方法は、式（I I）の（1または複数の）金属モノアミドを添加することにより好ましくは達成される。この目的のために、好ましくは、金属性アルカリ土類金属（A E）または金属性アルカリ土類金属の混合物を最初に投入し、このアルカリ土類金属（混合物）に式（I I）の（1または複数の）金属モノアミドを添加する。

10

【0012】

本発明に係る方法により得ることができる式（I）のA E複合金属ビスアミドは、穏和な条件下での金属化に特に適している。従って、このA E複合金属ビスアミドは敏感な（ヘテロ）芳香族化合物の変換に特に適しており、敏感な官能基、例えばニトロ、アルデヒドまたはFにより許容されるが、対応するリチウム塩基またはマグネシウム塩基の場合には許容されないことが多い。

【0013】

20

T M P Z n C l · L i C l は、約20の温度で敏感な（ヘテロ）芳香族化合物を金属化するための穏和な塩基として文献に記載されている（O r g . L e t t . 2 0 0 9 , 1 1 (8) , 1 8 3 7 - 1 8 4 0 を参照されたい）。例えば、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンと (T M P) ₂ Z n · 2 M g C l ₂ · 2 L i C l との反応も文献に記載されている（A n g e w . C h e m . I n t . E d . 2 0 0 7 , 4 6 , 7 6 8 5 - 7 6 8 8 を参照されたい）。S y n t h e s i s 2 0 1 0 , 2 6 7 0 - 2 6 7 8 には、(T M P) ₂ M n · 2 M g C l ₂ · 4 L i C l または (T M P) ₂ F e · 2 M g C l ₂ · 4 L i C l 等の金属アミドを使用する官能性有機金属化合物の調製が記載されている。

【0014】

用語「ハロゲン」または「ハロゲン原子」は、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。この用語をラジカルに関して使用する場合、「ハロゲン」または「ハロゲン原子」は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

30

【0015】

アルキルは、直鎖の、分枝したまたは環状のヒドロカルビルラジカルを意味する。例えば語句「(C₁ - C₄)アルキル」は、炭素原子に関して述べた基準の範囲に従って1~4個の炭素原子を有するアルキルラジカルの簡潔な表記であり、この語句は、例えばメチルラジカル、エチルラジカル、1 - プロピルラジカル、2 - プロピルラジカル、1 - ブチルラジカル、2 - ブチルラジカル、2 - メチルプロピルラジカル、t e r t - ブチルラジカル、シクロプロピルラジカルおよびシクロブチルラジカルを包含する。指定された炭素原子の範囲がより大きい一般的なアルキルラジカル、例えば「(C₁ - C₆)アルキル」も同様に、炭素原子の数がより大きい直鎖の、分枝したまたは環状のアルキルラジカルを包含し、即ち、5個の炭素原子を有するアルキルラジカルおよび6個の炭素原子を有するアルキルラジカルを含む。

40

【0016】

別途述べている場合を除き、複合ラジカルの状態を含む、アルキルラジカル等のヒドロカルビルラジカルの場合、低級炭素骨格、例えば1~6個の炭素原子を有するまたは不飽和基では2~6個の炭素原子を有する低級炭素骨格が優先される。複合ラジカルの状態を含むアルキルラジカル、例えばアルコキシ、ハロアルキル等は、例えばメチル、エチル、シクロ - 、 n - または i - プロピル、シクロ - 、 n - 、 i - 、 t - または 2 - ブチル、ペンチル、ヘキシル、例えばシクロヘキシル、n - ヘキシル、i - ヘキシルおよび 1 , 3 -

50

ジメチルブチル、ヘプチル、例えばシクロヘプチル、 n -ヘプチル、1-メチルヘキシルおよび1,4-ジメチルペンチルを意味する。

【0017】

好ましい環状アルキルラジカルは3~8個の環炭素原子を好ましくは有し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを有する。置換されていてもよい環状アルキルラジカルの場合、置換基を含む環系が含まれ、環状アルキルラジカルへの二重結合を有する置換基、例えばメチリデン等のアルキリデン基も含まれる。

【0018】

置換されていてもよい環状アルキルラジカルの場合、多環状脂肪族系、例えばビスシクロ[1.1.0]ブタン-1-イル、ビスシクロ[1.1.0]ブタン-2-イル、ビスシクロ[2.1.0]ペンタン-1-イル、ビスシクロ[2.1.0]ペンタン-2-イル、ビスシクロ[2.1.0]ペンタン-5-イル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル(ノルボルニル)、アダマンタン-1-イルおよびアダマンタン-2-イルも含まれる。

【0019】

置換されていてもよい環状アルキルラジカルの場合、スピロ環状脂肪族系、例えばスピロ[2.2]ペンタ-1-イル、スピロ[2.3]ヘキサ-1-イル、スピロ[2.3]ヘキサ-4-イル、3-スピロ[2.3]ヘキサ-5-イルも含まれる。

【0020】

アリールは、好ましくは6~14個の、特に6~10個の環炭素原子を有する単環状の、二環状または多環状の芳香族系、例えばフェニル、インダニル、ナフチル、アントリル、フェナントレニル等であり、好ましくはフェニルである。

【0021】

2個以上のラジカルが1個または複数個の環を形成する場合、この環は炭素環であることができ、ヘテロ環であることができ、飽和であることができ、部分的に飽和であることができ、不飽和であることができ、例えば芳香族化合物であることもでき、更に置換されていてもよい。縮合環は好ましくは5員環または6員環であり、ベンゾ縮合環が特に優先される。

【0022】

例として述べた置換基(「第1置換基レベル」)では、この置換基が炭化水素(hydrocarbonous)部分を含む場合、例えば第1置換基レベルに関して定義した置換基の内の1つが更に置換されていてもよい(「第2置換基レベル」)。対応する更なる置換基レベルも可能である。用語「置換ラジカル」は、わずか1または2の置換基レベルを好ましくは包含する。

【0023】

置換基レベルに好ましい置換基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、ベンジル、ベンジロキシ、ヘテロシクリルおよびトリアルキルシリルである。

【0024】

1を超える置換基レベルで構成される好ましい置換基は、アルコキシアルキル、例えばモノアルコキシアルキルまたはジアルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、例えばモノアルコキシアルコキシまたはジアルコキシアルコキシ、ベンジル、フェネチル、ベンジロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルコキシおよびハロアルコキシアルキルである。

【0025】

炭素原子を有するラジカルの場合、1~6個の炭素原子を、好ましくは1~4個の炭素原子を、特に1個または2個の炭素原子を有するものが優先される。ハロゲン、好ましくはフッ素および塩素、($C_1 - C_4$)アルキル、好ましくはメチルまたはエチル、($C_1 - C_4$)ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシ、($C_1 - C_4$)ハロアルコキシ、ニトリおよびシアノの群からの置換基が一般に優先される。本明細書では、置換基メチル、メトキシ、フッ素

10

20

30

40

50

および塩素が特に優先される。

【0026】

一置換アミノまたは二置換アミノ等の置換アミノは、例えば、アルキル、アルコキシおよびアールの群からの1個または2個の同一のまたは異なるラジカルでN-置換されている置換アミノラジカルの群からのラジカルであり、好ましくはジアルキルアミノおよびジアールアミノ、例えば置換されていてもよいN-アルキル-N-アールアミノおよび飽和N-ヘテロ環であり、1~4個の炭素原子を有するアルキルラジカルが優先され、アールは、好ましくはフェニルまたは置換フェニルである。

【0027】

置換されていてもよいフェニルは好ましくは、未置換のフェニルであり、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、シアノおよびニトロ、例えばo-、m-およびp-トリル、ジメチルフェニル、2-、3-および4-クロロフェニル、2-、3-および4-フルオロフェニル、2-、3-および4-トリフルオロメチル-および-トリクロロメチルフェニル、o-、m-およびp-メトキシフェニルの群からの同一のまたは異なるラジカルによる一置換のもしくは多置換のフェニルであり、好ましくは三置換以下のフェニルである。

10

【0028】

置換されていてもよいヘテロシクリルは好ましくは、未置換のヘテロシクリルであり、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、ニトロおよびオキシの群からの同一のまたは異なるラジカルによる一置換のもしくは多置換のヘテロシクリルであり、好ましくは三置換以下のヘテロシクリルであり、特に、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシおよびオキシの群からのラジカルによる一置換のもしくは多置換のヘテロシクリルであり、最も好ましくは1個または2個の(C₁-C₄)アルキルラジカルで置換されているヘテロシクリルである。

20

【0029】

ハロアルキルは、同一のまたは異なるハロゲン原子で完全に置換されたアルキルであり、即ちペルハロアルキル、例えばCCl₃、CF₃またはCF₂CF₃である。ハロアルコキシは例えばOCF₃である。

30

【0030】

式(I)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドの互変異性体は、個々の原子または原子群の移動により急速に相互変換される異性体であり、いくつかの異性体が急速に相互変換して互いに化学平衡の状態であることを意味する。変換が急速であるために個々の互変異性体を単離することができないことが多く、互いに対して相互に平衡な状態での互変異性体の比は典型的には一定である。

【0031】

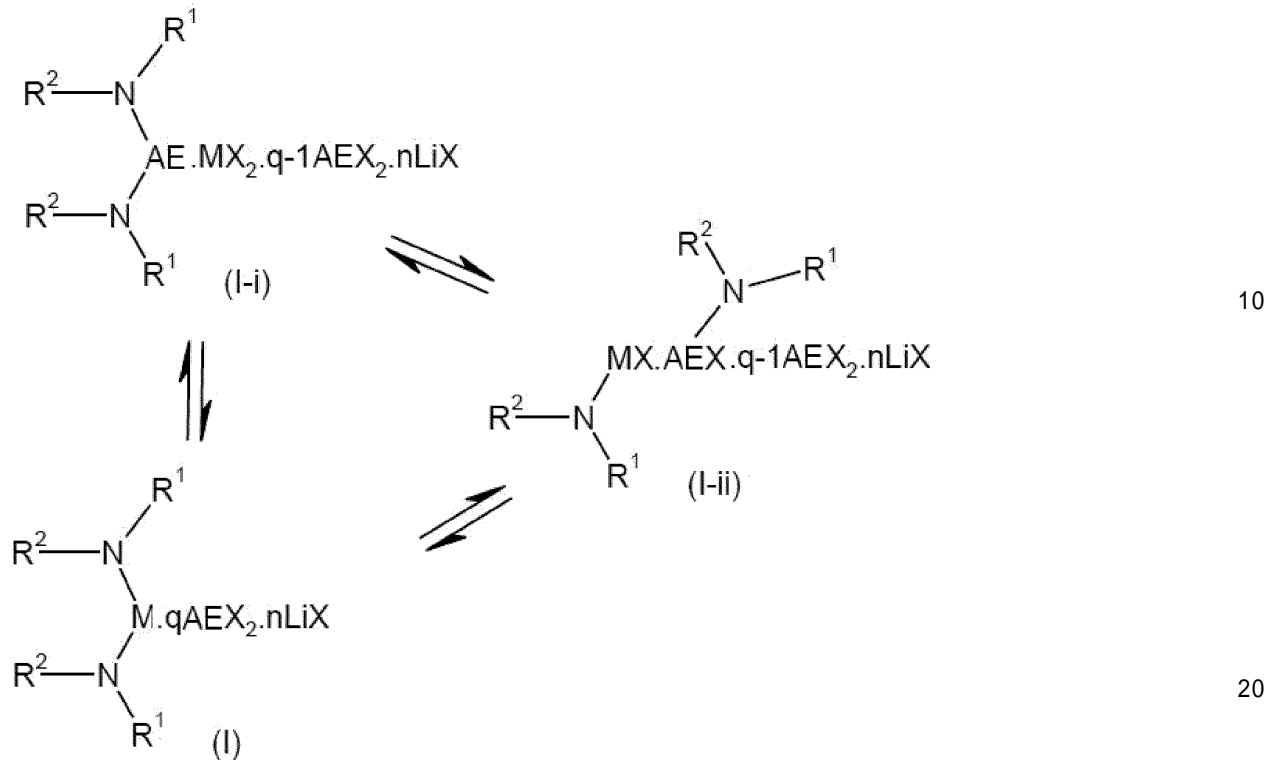
式(I)の金属ビスアミドの場合、例えば下記スキーム1に示す互変異性体の平衡を仮定することができる。

40

【0032】

スキーム1:

【化4】



【0033】

従って、式（I）はまた、形成される構造に配位性溶媒が含まれていてもよい、式（I）と平衡な互変異性体（I-i）および（I-ii）ならびにこれらのオリゴマー（好ましくはテトラマー）複合体またはポリマー複合体も包含する。ハロゲン化物Xまたは窒素原子を介して結合を形成することができる。

【0034】

本発明の好ましい実施形態は、式（I）のカルシウム複合金属ビスアミドまたはマグネシウム複合金属ビスアミドおよびこれらの互変異性体を調製する方法であって、

AEはカルシウムまたはマグネシウムであり、

Mは、Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、ZnおよびAlから選択される金属であり、

Xは、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子であり、

nは0～6の数字であり、

qは1～6の数字であり、

R¹およびR²は一緒に、-(CH₂)₄-基、-(CH₂)₅-基または-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基を形成し、これらの基はそれぞれ、1個、2個、3個または4個のR⁴ラジカルで置換されていてもよく、

R⁴は、メチル、エチル、n-プロピルおよびi-プロピルから選択される、方法に関する。

【0035】

本発明の特に好ましい実施形態は、式（I）のカルシウム複合金属ビスアミドまたはマグネシウム複合金属ビスアミドおよびこれらの互変異性体を調製する方法であって、

AEはカルシウムまたはマグネシウムであり、

Mは、Ti、Mn、Fe、ZnおよびAlから選択される金属であり、

Xは、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子であり、

nは0～4の数字であり、好ましくは0、1、2、3または4であり、

qは1～3の数字であり、好ましくは順に1、2または3であり、

R¹ および R² は一緒に、4 個のメチル基で置換されている - (CH₂)₅ - 基を形成している、
方法に関する。

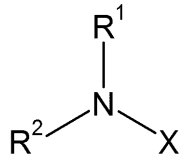
【0036】

最も好ましくは、本発明に係る方法では、使用する式 (II) の化合物は金属モノ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジドである。本発明に係る特に好ましい方法では、q = 1 である。

【0037】

本発明に係る方法では、下記式 (III)

【化5】



(III)

【0038】

(式中、X、R¹ および R² はそれぞれ上記で定義した通りであり、X、R¹ および R² は好ましくはそれぞれ、好ましく、または特に好ましく上記で示した定義を有する) の八口アミンを使用することが任意選択的に更に可能であり、八口アミン TMP - Cl が特に優先される。

【0039】

式 (II) の金属モノアミドの調製に典型的に使用する式 (III) の八口アミン、例えば本発明に関して特に優先して使用する式 (III - 1) のクロロアミン TMP - Cl を、先行技術に記載の方法により得ることができる。例えば、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 を参照されたい。JACS, 1973, 6400 または Toshimasa et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 および Deno et al., JACS 1971, 93, 2065 に記載されているように、対応する第二級アミンと次亜塩素酸塩とを反応させることによって合成を実行することが優先される。

【0040】

式 (II) (式中、M = Zn) の金属モノアミドは、例えば LiCl 複合体 (即ち n = 1) として市販されており、この金属モノアミドを LiCl の存在下で調製することができる (国際公開第 2010/092096 号パンフレット)。また、欧州特許出願第 12155980.1 号明細書 (2012 年 2 月 17 日出願) および欧州特許出願第 12171860.5 号明細書 (2012 年 6 月 13 日出願) ならびにこれらに基づく特許出願である国際公開第 2013/120878 号パンフレットには、LiCl を欠く金属モノアミドの調製方法および BuLi を欠く金属モノアミドの調製方法が記載されている。

【0041】

金属モノアミド (II) が AEX₂ を含まない場合、わずか 1 モル当量 (eq.) の AEX₂ が存在しており、即ち対応する q = 1 である、本発明に係る方法により式 (I) の産物が得られる。この産物は、式 (I) の金属ビスアミドを含む合成混合物の塩負荷 (salt burden) (塩負荷 (salt load)) に関して特に有利である。なぜならば、この塩負荷は、反応混合物の適切な検査後に廃液となるであろうからである。特に工業的規模または大きな工業的規模では、この産物は、そのような金属ビスアミドの

10

20

30

40

50

別の従来の調製と比べて相当に有利である。なぜならば、この場合には典型的には少なくとも2 eq. の $\text{TMP-MgCl}\cdot\text{LiCl}$ を予期しなければならず、その結果として少なくとも2 eq. の MgCl_2 を必然的に含有する金属ビスアミドが形成されるからである。

【0042】

本発明に係る方法を、+35 ~ -20 の温度範囲内で、好ましくは+25 ~ -10 の範囲の温度で実施する。

【0043】

反応を、エーテルおよび/または芳香族化合物からなる群から選択される1種または複数種の溶媒を好ましくは含む非プロトン性の無水希釈液中において、(好ましくは、窒素および/もしくはアルゴンを含む、または窒素および/もしくはアルゴンからなる)保護ガス雰囲気下で好ましくは実施する。配位性溶媒を含む、またはこれからなる希釈液を使用することが特に優先される。

10

【0044】

好ましい配位性溶媒は、THF、2-メチルテトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル(好ましくはジ-n-ブチルエーテル)および/またはシクロペンチルメチルエーテルから選択される。

【0045】

好ましい構成では、好ましくは上述したエーテルから選択される1種または複数種のエーテルに加えて、好ましくは芳香族化合物、アルキル置換芳香族化合物、アルカン、シクロアルカンおよびアルキル置換シクロアルカンからなる群からの1種または複数種の非配位性溶媒を更に使用することができる。(1または複数の)非配位性溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ブチルベンゼン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、イソオクタン、シクロヘキサンおよびメチルシクロヘキサンからなる群から好ましくは選択される。

20

【0046】

反応混合物の希釈を、結果として生じるAE複合金属ビスアミドの溶液を更に濃縮することなく次の反応で使用することができるように好ましくは調整する。この場合、過剰なカルシウム残留物またはマグネシウム残留物、ハロゲン化カルシウムまたはハロゲン化マグネシウム、金属(M)または対応する金属ハロゲン化物 $\text{M}^{n+}\text{X}^{-k}$ をろ過またはデカンテーションにより除去する。ここで、本発明に係る方法で使用するあらゆる金属ハロゲン化物($\text{M}^{n+}\text{X}^{-k}$)における添え字kは、金属(M)の金属イオンの原子価に対応する整数であることが認識されるだろう。好ましくは、k=2、3または4であり、特に好ましくはk=2である。

30

【0047】

式(II)のモノアミドをベースとして、本発明に係る方法では、合計で少なくとも0.5 eq. の金属性アルカリ土類金属(AE)を使用して式(I)の金属ビスアミドの最大収率を達成する。

【0048】

1 eq. の式(II)のモノアミドをベースとして、本発明に係る方法では、合計で0.5+W eq. の金属性アルカリ土類金属(AE)を使用することが優先され、Wは0~1.5の任意の数字であり、Wは好ましくは0~1の任意の数字であり、更に好ましくは0.05~0.75の任意の数字であり、より好ましくは0.1~0.6の任意の数字である。

40

【0049】

従って、本発明に係る方法では、式(II)のモノアミドのeq. に応じて、好ましくは0.5~2 eq. の、より好ましくは0.5~1.5 eq. の、更に好ましくは0.55~1.25 eq. の、特に好ましくは0.6~1.1当量の金属性アルカリ土類金属(AE)を使用する。

50

【0050】

本発明に係る方法で使用する式(III)の八口アミンの全量は好ましくは、式(II)の八口アミンの量が $0.5 + Weq$ の金属性アルカリ土類金属(AE)の量に好ましくは一致することを意味する $1.5W \sim 2.5Weq$ であり、好ましくは $1.75W \sim 2.25Weq$ であり、より好ましくは $1.9W \sim 2.1Weq$ である。

【0051】

好ましい構成では、本発明に係る方法を、 $0.5eq$ の金属性アルカリ土類金属(AE)(好ましくはカルシウムまたはマグネシウム)と $1eq$ の式(II)のモノアミドとを反応させることにより実施する。そのような場合、本発明によれば、式(III)の八口アミンを更に使用しないのが好ましい。

10

【0052】

本発明に係る方法の一構成では、 $0.5eq$ を超える金属性アルカリ土類金属を $1eq$ の式(II)のモノアミドと反応させ、次いで好ましくは、沈殿した元素状金属(M)(例えばZn(0))を、好ましくはろ過またはデカンテーションにより反応混合物から、即ち反応混合物の残余から除去する。

【0053】

下記の言及は、 $0.5eq$ を超える金属性アルカリ土類金属を $1eq$ の式(II)のモノアミドと反応させる場合に本発明に係る方法をどのようにして好ましくは構成することができるかについて例を挙げて説明することを意図するものである。

【0054】

本発明に係る方法の特に好ましい構成では、 $0.5eq$ を超える(即ち $0.5 + Weq$ の、ここで $W > 0$ であり、Wは上記で明記した(好ましい)定義を有する)金属性アルカリ土類金属を $1eq$ の式(II)のモノアミドと反応させ、この結果としての元素状金属(M)(例えばZn(0))を沈殿させ、次いで、形成された反応混合物に式(III)の八口アミン(好ましくはTMP-Cl)を添加する。式(III)の八口アミンと沈殿した元素状金属(M)とが式(II)のモノアミドを再び形成し、該式(II)のモノアミドはその後、更に反応することができる(下記スキーム2Bも参照されたい)。

20

【0055】

合計で $0.6eq$ のアルカリ土類金属を使用する(即ち $W = 0.1$ である)場合、それに応じて好ましくは $0.1 \sim 0.3eq$ の式(III)の八口アミン(好ましくはTMP-Cl)を使用する。合計で $0.75eq$ のアルカリ土類金属AEを使用する(即ち $W = 0.25$ である)場合、それに応じて好ましくは $0.4 \sim 0.6eq$ の式(II)の八口アミン(好ましくはTMP-Cl)を使用する。合計で $1.0eq$ のアルカリ土類金属AEを使用する(即ち $W = 0.5$ である)場合、それに応じて好ましくは $0.9 \sim 1.1eq$ の式(III)の八口アミン(好ましくはTMP-Cl)を使用する。

30

【0056】

より多くの過剰な式(III)の八口アミン(好ましくはTMP-Cl)を使用することも可能ではあるが、本発明に関しては上記で明記した量が好ましい。

【0057】

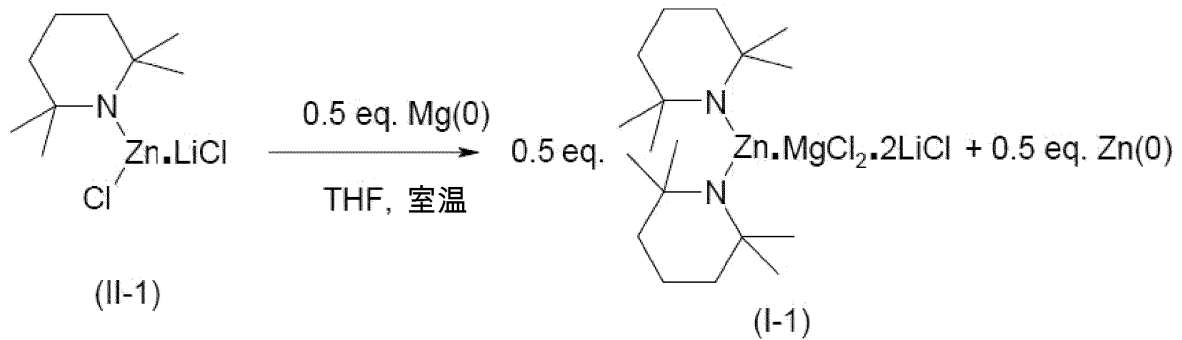
本発明に係る方法を、下記のスキーム2Aおよび2Bに示す(TMP)₂Zn・MgCl₂・2LiCl(I-1)の調製例により例を挙げて説明する。両方の場合において、TMP-Mg-Clの一時的な存在を仮定することができる。

40

【0058】

スキーム2A:

【化6】



10

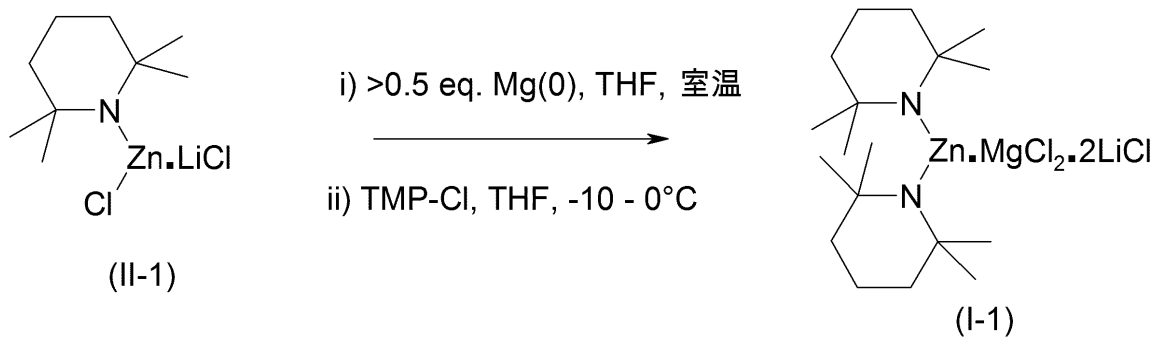
【0059】

スキーム2Bに示す代替では、元素状マグネシウム(Mg(0))の変換で得られる金属性亜鉛(Zn(0))を、TMP-Cl(III-1)との反応により再びTMP-ZnCl(II-1)に最初に変換させ、次いで、該TMP-ZnCl(II-1)はインサイチュで更に反応して金属ビスアミド(I-1)が生じる。

【0060】

スキーム2B:

【化7】



20

【0061】

元素状アルカリ土類金属(AE)を、カルシウムとマグネシウムとの混合物の形態で使用することもできる。マグネシウムとカルシウムとを併用することで、相乗効果により、利点、例えば溶解性の上昇を有することができる式(I)の化合物の混合物を得ることが可能となる。

【0062】

反応では、金属性マグネシウムMg(0)を、削りくず、ビーズまたは粉末の形態で使用することができる。高い活性表面積により、マグネシウム粉末が好ましい。反応では、金属性カルシウムCa(0)をカルシウム粉末の形態で典型的には使用する。

【0063】

金属性マグネシウムまたは金属性カルシウムを更に活性化させるために、活性化剤、例えば*i*-Bu₂AlH(DibalH)、ジプロモエタンまたはヨウ素を単独でまたは組み合わせて添加することが任意選択的に可能である。

30

40

【0064】

本発明に関して使用する金属(M)は、元素の周期律表(IUPAC命名法)の第3属の金属、第4属の金属、第7属の金属、第8属の金属、第9属の金属、第10属の金属、第11属の金属、第12属の金属、第13属の金属またはこれらのハロゲン化物、好ましくは塩化物、およびランタノイド属の金属またはこのハロゲン化物、好ましくは塩化物から選択され、この金属(M)は、Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、ZnおよびAlまたはこれらのハロゲン化物、好ましくは塩化物から好ましくは選択され、この金属(M)は、Ti、Mn、Fe、ZnおよびAlまたはこれらのハロゲン化物、好ましく

50

はこれらの塩化物からより好ましくは選択される。本発明に関しては、金属(M)亜鉛およびマンガンが特に重要である。

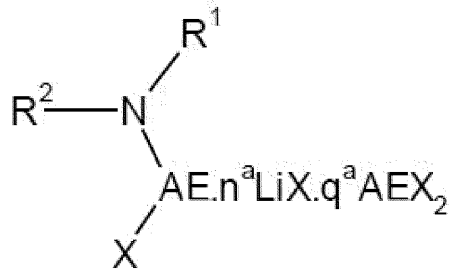
【0065】

上記に記載の本発明の主な態様に密接に関係するのが本発明の更なる態様である。式(II)の化合物から式(I)の化合物を調製するための本発明に係る上記に記載の方法の実施の過程で、下記で定義する式(II-AE)のおよび式(II-AE-L)の化合物を得ることが可能である。

【0066】

更なる態様では、本発明は、下記式(II-AE)

【化8】



(II-AE)

【0067】

(式中、

AEはアルカリ土類金属であり、

q^a は0~6の数字であり、

n^a は0~6の数字であり、

Xは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、1~2個の R^3 ラジカルで置換されていてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキルからなる群から選択され、

または

R^1 および R^2 は一緒に、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 基もしくは $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 基を形成し、これらの基はそれぞれ、1~4個の R^4 ラジカルで置換されていてもよく、

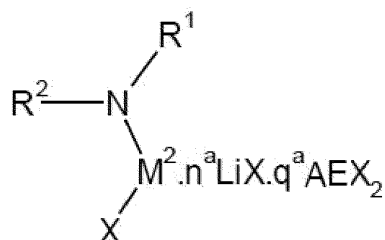
R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルコキシ、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)ハロアルコキシおよび($\text{C}_2 - \text{C}_4$)ジアルキルアミノから選択され、

R^4 は、ハロゲン、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルコキシ、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)ハロアルコキシおよび($\text{C}_2 - \text{C}_4$)ジアルキルアミノまたは($\text{C}_2 - \text{C}_4$)アルコキシカルボニルから選択される)

のアルカリ土類金属モノアミドまたはこのダイマー、オリゴマー(好ましくはテトラマー)もしくはポリマーを調製する方法であって、

下記式(II-M²)

【化9】



(II-M²)

10

20

30

40

50

【0068】

(式中、

X 、 q^a 、 n^a 、 R^1 および R^2 はそれぞれ上記で((I I - A E) に関して)定義した通りであり、

M^2 は、P T Eの第4族の金属、第7族の金属、第8族の金属、第9族の金属、第10族の金属、第11族の金属および第12族の金属から選択される二価金属である)

の1種または複数種の金属モノアミドと、

金属性アルカリ土類金属と、好ましくは金属性マグネシウムまたは金属性カルシウムとを反応させることによる方法に関する。

【0069】

下記で別途明示的に述べている場合を除き、式(I)の化合物の調製に関する上記言及は、式(I I - A E)の化合物を調製するための本発明に係る方法と同様に適用される。このことは、 $A E$ 、 R^1 、 R^2 および X に関する上記実施形態、ならびに(特に希釈液にも関する)反応条件に関する上記実施形態、ならびに同様に好ましいとしておよび特に好ましいとして特徴付けられている各構成に特に当てはまる。

【0070】

好ましくは、 $n^a + q^a$ の合計 > 0 であり、即ち $n^a + q^a$ の合計はゼロより大きく、より好ましくは、 $n^a + q^a$ の合計 $= 1$ である、即ち $n^a + q^a$ の合計は1以上である。好ましい構成では、 $n^a = 0$ であり、即ち式(I I - A E)のアルカリ土類金属モノアミドは好ましくはハロゲン化リチウム LiX を含まず、特に $LiCl$ を含まない。

【0071】

式(I I - A E)のアルカリ土類金属モノアミドまたはこのダイマー、オリゴマーもしくはプライマーを調製するための好ましい方法では、式(I I - M^2)の金属モノアミドのモル当量当たり合計で $0.8 \sim 1.25$ モル当量の、好ましくは $0.9 \sim 1.1$ モル当量の金属性アルカリ土類金属($A E$)を使用する。

【0072】

好ましくは、金属(M^2)は Ti 、 Mn 、 Fe 、 Co 、 Ni 、 Cu および Zn から選択され、より好ましくは Ti 、 Mn 、 Fe および Zn から選択される。本発明に関して、金属(M^2)亜鉛およびマグネシウムが特に重要である。

【0073】

特に好ましい実施形態は、式(I I - A E)のアルカリ土類金属モノアミドを調製するための本発明に係る方法であって、

$A E$ はカルシウムまたはマグネシウムであり、

M^2 は、 Ti 、 Mn 、 Fe 、 Cu 、 Ni および Zn から選択される二価金属であり、

X は塩素であり、

R^1 および R^2 は一緒に、4個のメチル基で置換されている $-(CH_2)_5-$ 基を形成する、

方法に関する。

【0074】

好ましくは、式(I I - A E)のアルカリ土類金属モノアミドを調製するための本発明に係る方法を、1もしくは複数のエーテルを含むまたはエーテルからなる希釈液中で実施し、(1または複数の)エーテルは、 THF 、2-メチルテトラヒドロフラン、 t -ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテルおよびメチルシクロペンチルエーテルからなる群から選択される。

【0075】

好ましくは、式(I I - A E)のアルカリ土類金属モノアミドを調製するための本発明に係る方法を、 $+35 \sim -10$ の範囲の温度で実行する。

【0076】

式(I I - A E)のアルカリ土類金属モノアミドを調製するための本発明に係る方法の特に好ましい実施形態は、反応で形成された元素状金属 $M^2(0)$ を好ましくは過剰

10

20

30

40

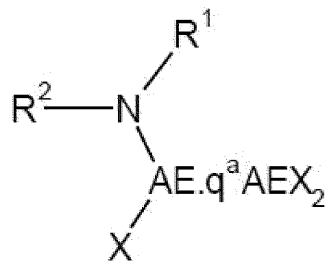
50

はデカンテーションにより除去することを特徴とする。

【0077】

更なる態様では、本発明は、下記式 (II-AE-L)

【化10】



(II-AE-L)

10

【0078】

(式中、

AEはアルカリ土類金属であり、好ましくはマグネシウムまたはカルシウムであり、

q^a は0～6の数字であり、

Xは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、1～2個の R^3 ラジカルで置換されていてもよい 20

($C_1 - C_8$) アルキルからなる群から選択され、

または

R^1 および R^2 は一緒に、 $-(CH_2)_4-$ 基、 $-(CH_2)_5-$ 基もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基を形成し、これらの基はそれぞれ、1～4個の R^4 ラジカルで置換されていてもよく、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルコキシ、($C_1 - C_3$) ハロアルコキシおよび ($C_2 - C_4$) ジアルキルアミノから選択され、

R^4 は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ、($C_1 - C_3$) ハロアルコキシおよび ($C_2 - C_4$) ジアルキルアミノおよび ($C_2 - C_4$) アルコキシカルボニルから選択される) 30

の特定のアルカリ土類金属モノアミドまたはこのダイマー、オリゴマーもしくはポリマーに関する。

【0079】

これまで知られている同様の構造の金属モノアミドに対する本発明の金属モノアミドの利点の一つは、本発明の式 (II-AE-L) のアルカリ土類金属モノアミドがハロゲン化リチウム LiX を含まず、特に $LiCl$ を含まないことである。本発明の式 (II-AE-L) のアルカリ土類金属モノアミドは、安価であるだけでなく、比較的低い塩負荷 (塩負荷) を考慮すると有利でもある。

【0080】

対応する反応混合物の検査後に廃液となるであろう、式 (II-AE-L) のアルカリ 40

土類金属モノアミドを含む混合物のより低い塩負荷 (塩負荷) は、ハロゲン化リチウム LiX を含む別の従来のアルカリ金属 / アルカリ土類金属モノアミドと比べて相当に有利であり、特に工業的規模または大きな工業的規模で相当に有利である。

【0081】

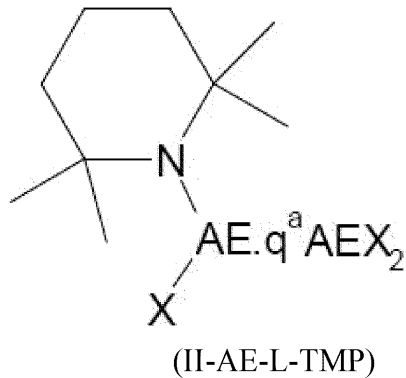
下記で別途明示的に述べている場合を除き、式 (I) の化合物に関する上記言及は、本発明の式 (II-AE-L) の化合物に同様に適応される。このことは、AE、 R^1 、 R^2 および X に関する上記実施形態、ならびに同様に好ましいとしておよび特に好ましいとして特徴付けられている各構成に特に当てはまる。

【0082】

好ましい式 (II-AE-L) のアルカリ土類金属モノアミドはアルカリ土類金属テト 50

ラメチルピペリジドであり、特に下記式 (II-AE-L-TMP)

【化11】



10

【0083】

のアルカリ土類金属 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジドである。

【0084】

式 (II-AE-L-TMP) では、好ましくは $AE = Mg$ および $X = Cl$ である。

【0085】

好ましい構成では、 $q^a = 0, 1$ または 2 である。

20

【0086】

更に好ましい構成では、 $q^a = 0$ である。

【0087】

本発明は、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、アルケン、アルキンおよび活性化された C-H 結合を有するその他の有機化合物を金属化するための、塩基としての、本発明に従って調製した式 (I)、式 (I-i) または式 (I-ii) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドの使用、本発明に従って調製した式 (II-AE) のアルカリ土類金属モノアミドの使用、および本発明のアルカリ土類金属モノアミド (II-AE-L) の使用を更に提供する。芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、アルケン、アルキンおよび活性化された C-H 結合を有するその他の有機化合物の調製中にまたは金属化中に、リチウム塩、例えば塩化リチウム、クラウンエーテルまたはその他の配位試薬を添加することより、式 (I)、式 (I-i) または式 (I-ii) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミド、式 (II-AE) のアルカリ土類金属モノアミドおよびアルカリ土類金属モノアミド (II-AE-L) の塩基性、選択性または活性を有利な方法で高めることができる、またはこれらの塩基性、選択性または活性に有利な方法で影響を及ぼすことができる。

30

【0088】

活性化された C-H 結合を有する有機化合物は、炭素原子に結合している水素原子をプロトンとして放出する傾向が高められており、このため形式的な意味では酸として働く傾向が高められている分子である。これは、例えば炭素原子が強力な電子求引性基、例えば (エステル中、ケトン中またはアルデヒド中の) カルボニル、スルホン、ニトリル、トリフルオロメチル基またはニトロ基に結合している場合である。例えば、マロン酸の誘導体 ($pKa = 1.3$) またはアセチルアセトンの誘導体 ($pKa = 9$) は、活性化された C-H 結合を有する。炭素原子の近接による C-C 多重結合も同様に確実に強く極性化し、その結果、例えばビニル基およびプロパルギル基の場合には、 α -アルケニル基および β -アルキニル基により C-H が活性化される。更に、芳香族化合物またはヘテロ芳香族化合物の C-H 結合を脱プロトン化することが可能である。

40

【0089】

本発明を下記の実施例により詳細に説明する。

【0090】

[実施例]

50

(TMP)₂Zn·MgCl₂·LiClの調製

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、マグネシウム粉末(325メッシュ-243mg、10mmol)およびヨウ素(15mg、0.06mmol)を充填する。THF中のTMPZnCl·LiCl(16.67ml、10mmol)の添加後、反応混合物を25℃で24時間にわたり攪拌した。次いで、無水THF(15ml)中の1-クロロ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(TMPCL; 1.93g、11mmol)を、注入ポンプ(速度: 15ml/時間)により10分間で滴下する。その後、反応混合物を25℃で更に1時間にわたり攪拌し、褐色の溶液を、指示薬としての安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで滴定する。濃度は0.29M(収率=91%)である。

10

【0091】**(TMP)₂Zn·CaCl₂·LiClの調製**

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、カルシウム粉末(16メッシュ-401mg、10mmol)およびヨウ素(15mg、0.06mmol)を充填する。THF中のTMPZnCl·LiCl(16.67ml、10mmol)の添加後、反応混合物を25℃で24時間にわたり攪拌した。次いで、無水THF(15ml)中の1-クロロ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(TMPCL; 1.93g、11mmol)を、注入ポンプ(速度: 15ml/時間)により10分間で滴下する。その後、反応混合物を25℃で更に1時間にわたり攪拌し、褐色の溶液を、指示薬としての安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで滴定する。濃度は0.23M(収率=76%)である。

20

【0092】**(TMP)₂Zn·MgCl₂·2LiClの調製**

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、マグネシウム粉末(325メッシュ-120mg、5mmol)およびヨウ素(15mg、0.06mmol)を充填する。THF中のTMPZnCl·LiCl(16.67ml、10mmol)の添加後、反応混合物を25℃で24時間にわたり攪拌した。褐色の溶液を沈殿した固体からデカントし、指示薬としての安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで滴定した。濃度は0.73M(収率=93%)である。

30

【0093】**(TMP)₂Zn·CaCl₂·2LiCl**

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、カルシウム粉末(16メッシュ-200mg、5mmol)およびヨウ素(15mg、0.06mmol)を充填する。THF中のTMPZnCl·LiCl(16.67ml、10mmol)の添加後、反応混合物を25℃で24時間にわたり攪拌した。褐色の溶液を沈殿した固体からデカントし、次いで、指示薬としての安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで滴定した。濃度は0.77M(収率=98%)である。

40

【0094】**2,4,6-トリクロロピリミジンの亜鉛化および5-ヨード-2,4,6-トリクロロピリミジンの調製**

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、無水THF(1ml)中の2,4,6-トリクロロピリミジン(184mg、1mmol)を充填する。THF中の(TMP)₂Zn·MgCl₂·LiCl(1.2mmol)の25℃での添加後、混合物を更に1時間にわたり攪拌する。次いで、無水THF(2ml)に溶解させたヨウ素(355mg、1.4mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を25℃で更に1時間にわたり攪拌する。飽和NH₄Cl水溶液(30ml)による希釈および酢酸エチル(30mlで3回)による抽出後、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。溶媒の蒸留除去およびシリカゲル(ヘプタン:酢酸エチル)での

50

カラムクロマトグラフィーによる精製後、所望の化合物 (240 mg、78%) を無色の結晶性生成物として得る。

【0095】

^{13}C NMR (100 MHz、 CDCl_3) : δ = 167.6、159.3、96.5 ppm。

【0096】

(TMP) $\text{ZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$ からの (TMP) $\text{MgCl} \cdot \text{MgCl}_2$ の調製

(TMP) $\text{ZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$ の調製

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、マグネシウム粉末 (325メッシュ - 1328 mg、54.7 mmol) および亜鉛粉末 (3573 mg、54.7 mmol) を充填し、DIBAL-H (0.5 ml、THF中に1M) の添加により活性化させる。5分にわたる攪拌後、混合物を0まで冷却して攪拌を停止する。ヨウ素 (65 mg、0.25 mmol) の添加後、混合物を再び攪拌し、無水THF (15 ml) 中の1-クロロ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (TMPCL; 2.4 g、13.7 mmol) を、注入ポンプ (速度 : 15 ml / 時間) により0で滴下する。その後、反応混合物を25で更に30分にわたり攪拌し、黄色溶液を、指示薬としての安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで滴定する。濃度は0.38 M (収率 = 96%) である。

10

【0097】

(TMP) $\text{MgCl} \cdot \text{MgCl}_2$ の調製

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、マグネシウム粉末 (325メッシュ - 243 mg、10 mmol) およびヨウ素 (15 mg、0.06 mmol) を充填する。上記のように調製した (TMP) $\text{ZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$ (10 mmol) の添加後、反応混合物を25で24時間にわたり攪拌する。

20

【0098】

(TMP) ZnCl からの (TMP) MgCl の調製

(TMP) ZnCl の調製

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に亜鉛粉末 (3573 mg、54.7 mmol) を充填し、DIBAL-H (0.5 ml、THF中に1M) の添加により活性化させる。5分にわたる攪拌後、混合物を0まで冷却して攪拌を停止する。ヨウ素 (65 mg、0.25 mmol) の添加後、混合物を再び攪拌し、無水THF (15 ml) 中の1-クロロ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (TMPCL; 2.4 g、13.7 mmol) を、注入ポンプ (速度 : 15 ml / 時間) により0で滴下する。その後、反応混合物を25で更に30分にわたり攪拌し、黄色溶液を、指示薬としての安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで滴定する。濃度は0.38 M (収率 = 96%) である。

30

【0099】

(TMP) MgCl の調製

最初に、マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、アルゴンを充填した乾燥シュレンク管に、マグネシウム粉末 (325メッシュ - 243 mg、10 mmol) およびヨウ素 (15 mg、0.06 mmol) を充填する。上記のように調製した (TMP) ZnCl (10 mmol) の添加後、反応混合物を25で24時間にわたり攪拌する。

40

フロントページの続き

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 フォード, マーク・ジエイムズ

ドイツ国、6 1 3 8 9・シュミツテン、フェルトベルクシュトラッセ・9 6 ベー

(72)発明者 モズリン, マルク

ドイツ国、6 5 9 3 3・フランクフルト・アム・マイン、バルトシユール・シュトラッセ・1 0 3

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 0 6 0 1 4 4 (U S , A 1)

SCHLECKER W. et al. , Liebig's Ann , 1 9 9 5 年 , p.1441-1446

TANAKA S. et al. , Chem. Eur. J , 2 0 1 3 年 , 19 , p.1658-1665

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F 3 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)