

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. August 2010 (19.08.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/092096 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07F 3/00 (2006.01) C07D 211/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/051677

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2010 (11.02.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09100112.3 13. Februar 2009 (13.02.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNOCHEL, Paul [DE/DE]; Wangener Str. 3, 81475 München (DE). MOS-RIN, Marc [DE/DE]; Lindwurmstrasse 65, 80337 München (DE).

(74) Anwalt: UPPENA, Franz; c/o Chemetall GmbH, Trakener Straße 3, 60487 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: PRODUCTION AND USE OF ZINC AMIDES

(54) Bezeichnung : HERSTELLUNG UND VERWENDUNG VON ZINKAMIDEN

(57) Abstract: The invention relates to the production and the use of zinc amides, more particularly a reagent of general formula $R^1R^2N-ZnY LiY$.

(57) Zusammenfassung: Die Herstellung und Verwendung von Zinkamiden. Die Anmeldung betrifft ein Reagenz der allgemeinen Formel $R^1R^2N-ZnY LiY$.



WO 2010/092096 A1

HERSTELLUNG UND VERWENDUNG VON ZINKAMIDEN

- [001] Die direkte Metallierung aromatischer und heterozyklischer Verbindungen ist ein wichtiges Verfahren zur Funktionalisierung von Grundgerüsten. Für die *ortho*-Metallierung von ungesättigten Systemen werden in großem Umfang Lithiumbasen verwendet ((a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (b) Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan M. *Chem. Comm.* **2006**, 1393. (c) Schlosser M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 376. (d) Henderson, K. W.; Kerr, W. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, 3431. (e) Turck, A.; Ple, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4489. (f) Mongin F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4059. (g) Levoux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827. (h) Kauch, M.; Hoppe, D. *Synthesis* **2006**, 1578. (i) Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2371. (j) Hodgson, D. M.; Miles, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 93. (k) Yus, M.; Foubelo, F. *Handbook of Functionalized Organometallics*, Knochel, P. Hrsg., Wiley-VCH: Weinheim, Germany **2005**; Bd. 1, Seite 7). Die Verwendung von Magnesiumbasen ((a) Eaton, P. E.; Martin, R. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2728. (b) Eaton, P. E.; Lee, C.-H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8016. (c) Eaton, P. E.; Lukin, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11370. (d) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2169) findet erneut großes Interesse ((a) Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Sherrington, D. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 68. (b) Andrikopoulous, P. C.; Armstrong, D. R.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Talmard, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3459. (c) Kondo, Y.; Akihiro, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2331. (d) Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 442. (e) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5190. (f) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X.; Komiya, N.; Yang, C.-G.; Steele, I.; Gilardi, R. *Synlett* **2003**, 9, 1275). Auch für Lithium Magnesiater gibt es nützliche Syntheseanwendungen ((a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2481. (b) Farkas, J.; Stoudt, S. J.; Hannawalt, E. M.; Pajeski, A. D.; Richey, H. G. *Organometallics* **2004**, 23, 423. (c) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6697; (a) Garcia-Alvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem. Int.*

- Ed. **2008**, 47, 8079. (b) Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, 25, 1060. (c) Mulvey, R. E. *Chem. Comm.* **2001**, 1049. (d) Westerhausen, M. *Dalton Trans.* **2006**, 4755. (e) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3802). Gemischte Mg/Li-Basen des Typs $R_2NMgCl \cdot LiCl$ wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid-Magnesiumchlorid-Lithiumchlorid (TMPMgCl·LiCl; Turbo-Hauser-Base) erweisen sich als besonders wirksame Metallierungsmittel, die mit funktionellen Gruppen wie einem Ester, Nitril oder Arylketon kompatibel sind ((a) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2958. (b) Lin, W.; Baron, O.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5673. (c) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2497. (d) Mosrin, M.; Boudet, N.; Knochel, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3237. (e) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7681. (f) Rohbogner, C. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1503). Empfindlichere funktionelle Gruppe wie eine Aldehyd- oder eine Nitrogruppe werden aber nicht toleriert. Auch bei empfindlichen Heterozyklen kann es zu Fragmentierung kommen ((a) Micetich, R. G. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2006. (b) Meyers, A. I.; Knaus, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 95, 3408. (c) Knaus, G. N.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1189. (d) Miller, R. A.; Smith, M. R.; Marcune, B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9074. (e) Hilf, C.; Bosold, F.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche, G. *Chem. Ber. Rec.* **1997**, 130, 1213). Deshalb wird von einer Reihe Zinkamiden berichtet, die nach Metallierung zinkorganische Reagenzien liefern, die mit den meisten funktionellen Gruppen kompatibel sind. In einer wegweisenden Arbeit berichtet Kondo, dass Lithium-di-tert.-butyl-(2,2,6,6-tetra-methylpiperidino)zinkat ($Li^+ Bu_2TMPZn^-$) eine ausgezeichnete Base für die Zinkierung verschiedener Aromaten ist ((a) Micetich, R. G. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2006. (b) Meyers, A. I.; Knaus, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 95, 3408. (c) Knaus, G. N.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1189. (d) Miller, R. A.; Smith, M. R.; Marcune, B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9074. (e) Hilf, C.; Bosold, F.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche, G. *Chem. Ber. Rec.* **1997**, 130, 1213). Leider ist die Verwendung hochreaktiver Zinkate und verwandter at-Basen ((a) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8748. (b) Clegg, W.; Dale, S. H.; Drummond, A. M.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7434. (c) Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13106. (d) Armstrong, D. R.; Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Hogg, L. M.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3775. (e) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*

- 3 -

2006, 45, 2374. (f) Naka, H.; Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Wheatly, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1921) nicht kompatibel mit empfindlichen Funktionen wie einem Aldehyd oder einer Nitrogruppe. Wir haben kürzlich die Herstellung einer hoch chemoselektiven Base

5 TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl für die direkte Zinkierung empfindlicher Aromaten und Heteroaromaten beschrieben ((a) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7685. (b) Mosrin, M.; Knochel P. *Chem. Eur. J.* **2009**, DOI: 10.1002/chem.200801831). Einige elektronenarme funktionalisierte Arene und Heteroarene geben mit diesem Reagenz bezüglich Ausbeute und der Reaktionsselektivität

10 keine zufrieden stellenden Ergebnisse. Auch müssen verschiedene aktivierte Aromaten oder Heteroaromaten, wie Nitroderivate oder Pyridazine bei unter -50 °C metalliert werden, was für größere Reaktionsmaßstäbe schlecht geeignet ist ((a) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7685. (b) Mosrin, M.; Knochel P. *Chem. Eur. J.* **2009**, DOI: 10.1002/chem.200801831; Wunderlich, S. H.; Knochel, P.

15 *Chem. Comm.* **2008**, 47, 6387).

[002] Ein Reagenz der allgemeinen Formel



worin ist:

20 R¹, R² unabhängig ausgewählt aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, geradem, verzweigtem oder zyklischem substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten; wobei R¹ und R² zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können, worin mindestens einer der Reste R¹ und R² nicht H ist;

25 Y ausgewählt aus der Gruppe mit F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; HalO_n; wobei n gleich 3 oder 4 und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I; NO₃; BF₄; PF₆; H; einem Carboxylat der allgemeinen Formel R^xCO₂; einem Alkoholat der allgemeinen Formel OR^x; einem Thiolat der allgemeinen Formel SR^x; R^xP(O)O₂; oder SCOR^x; oder SCSR^x; O_nSR^x; wobei n gleich 2 oder 3; oder NO_n, wobei n gleich 2 oder 3; und einem Derivat davon; worin R^x ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl mit ein

30 oder mehr Heteroatomen, gerades, verzweigtes oder zyklisches substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Derivate oder H ist; oder als Addukt mit einem Lösungsmittel.

- 4 -

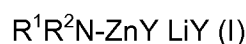
[003] R^1 , R^2 sind zyklisch und mit R^3 und R^4 substituiert, die unabhängig ausgewählt sind aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, geradem, verzweigtem oder zyklischem substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Silylderivaten; und R^1 und R^2 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen können einen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur bilden; wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 und mindestens einer der Rest R^3 und R^4 nicht H ist.

[004] Das Reagenz $R^1R^2N-ZnY LiY$ (I) ist vorzugsweise 2,2,6,6-Tetramethylpiperid-Zinkchlorid-Lithiumchlorid oder die Lösung des Reagenz in einem Lösungsmittel. Das Lösungsmittel ist polar und aprotisch. Vorzugsweise ist das Lösungsmittel ausgewählt aus zyklischen, geraden oder verzweigten Mono- oder Polyethern, Thioethern, Aminen, Phosphinen und deren Derivaten, die ein oder mehrere 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 Amiden, 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, Tetrachlormethan (CCl_4); Harnstoffderivaten, vorzugsweise N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU); aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Benzol, Toluol, Xylol, Pyridin, Pentan, Cyclohexan, Hexan, Heptan; Hexamethylphosphortriamid (HMPA), Kohlenstoffdisulfid (CS_2); oder deren Kombinationen.

[005] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines gemischten Zn/Li-Amids umfasst die Umsetzung eines primären oder sekundären Amins mit einem Lithiumalkyl in einem Lösungsmittel.

[006] Es umfasst vorzugsweise das Verfahren zur Herstellung eines Reagenzes der allgemeinen Formel

30



worin ist

R^1 , R^2 unabhängig ausgewählt aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, geradem, verzweigtem oder

zyklischem substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Siliciumderivaten; und R^1 und R^2 zusammen ein Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können; und worin mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht H ist;

Y ausgewählt aus der Gruppe mit F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, wobei n
5 gleich 3 oder 4 und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; einem Carboxylat der allgemeinen Formel R^xCO_2 ; einem Alkoholat der allgemeinen Formel OR^x ; einem Thiolat der allgemeinen Formel SR^x ; $R^xP(O)O_2$; oder $SCOR^x$; oder $SCSR^x$; O_nSR^x , wobei n gleich 2 oder 3; oder NO_n , wobei n gleich 2 oder 3; und einem Derivat davon; wobei R^x ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl mit ein
10 oder mehr Heteroatomen, gerades, verzweigtes oder zyklisches substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Derivate oder H ist; und die Umsetzung in einem Lösungsmittel von R^1R^2N-H mit R^xLi in Gegenwart von ZnY_2 erfolgt und X wie oben Y definiert ist.

[007] X und Y sind unabhängig oder beide Cl, Br oder I und vorzugsweise Cl.
15 Das Lithium-organyl-Reagenz ist sek.-Butyl-Li und 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 Amiden, 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,
20 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.

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

[009] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe "Alkyl", "Alkenyl" und "Alkynyl" gerade, zyklische und verzweigte substituierte und unsubstituierte C_1 - C_{20} -

- 6 -

Verbindungen. Bevorzugte Bereiche für diese Verbindungen sind C₁-C₁₀, vorzugsweise C₁-C₅ (Niederalkyl) und C₂-C₁₀ bzw. vorzugsweise C₂-C₅ für Alkenyl und Alkynyl. Der Begriff "Cycloalkyl" bezeichnet im Allgemeinen gerade und verzweigte substituierte und unsubstituierte C₃-C₂₀-Cycloalkane. Hier sind bevorzugte Bereiche C₃-C₁₅,
5 stärker bevorzugt C₃-C₈.

[010] Wenn einer der Reste R¹, R², R³ und/oder R⁴ 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:

10

- 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;
- 15 - Carbonsäurehalogenide;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Carbonsäureester;
- Aldehyde;
- 20 - 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;
- 25 - Hydroperoxide;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Amide oder Amidine;
- Nitrile;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Amine;
- aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Imine;
- 30 - aliphatische, alizyklische, aromatische oder heteroaromatische Sulfide, einschließlich einer Thiolgruppe;
- Sulfonsäuren einschließlich deren Salze;
- Thiole und Thiolate;
- Phosphonsäuren einschließlich deren Salze;

- 7 -

- Phosphinsäuren einschließlich deren Salze;
- Phosphonsäuren, einschließlich deren Salze; Phosphinsäuren, einschließlich deren Salze.

5 **[011]** Die Substituenten können an die Reste R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 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.

10 **[012]** Wenn R^1 und R^2 oder R^3 und R^4 ein Teil einer zyklischen Struktur sind, ist selbstverständlich, dass R^1 und R^2 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen ein zweiwertiges gesättigtes oder ungesättigtes gerades oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl sind, das in Verbindung mit dem Stickstoffatom des Amids ein zyklisches sekundäres Amid bildet. Ein Beispiel für ein solches zyklisches Amid ist das Amid von TMPH. Außerdem können die Reste R^1 und R^2 und/oder R^3 und R^4 Teil einer polymere 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.

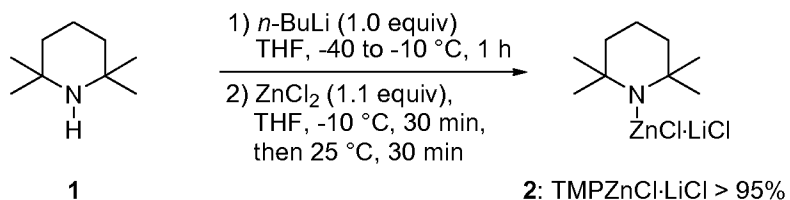
20 **[013]** Der Begriff "Aryl", wie hier verwendet, bezeichnet ein substituiertes oder unsubstituiertes C_4 - C_{24} -Aryl. Mit "Heteroaryl" ist ein substituiertes oder unsubstituiertes C_3 - C_{24} -Aryl gemeint, das ein oder mehr Heteroatome enthält, wie B, O, N, S, Se, P. Bevorzugte Bereiche für beide 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.

25 **[014]** Wir haben zum Beispiel die Herstellung einer selektiveren Zinkbase untersucht, wodurch chemoselektive Metallierungen bei 25 °C für die direkte Zinkierung empfindlicher Aryl- und Heteroarylsubstrate möglich sind. Die Behandlung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**1**; TMP-H) mit *n*-BuLi (1,0 Äquiv., -40 bis -10 °C, 1 Std.) und die anschließende Zugabe von $ZnCl_2$ (1,1 Äquiv., -10 °C, 30 Minuten) liefert eine etwa 1,3 M Lösung von $TMPZnCl \cdot LiCl$ (**2**), die bei Raumtemperatur stabil ist (Schema 1). Im Gegensatz zu $TMP_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ zeigt diese komplexe Base eine sehr gute Chemoselektivität für die Zinkierung bei 25 °C von verschiedenen sensitiven Aromaten und Heterozyklen.

30

- 8 -

Schema 1: Herstellung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid-Zinkchlorid-Lithiumchlorid
(TMPZnCl·LiCl) (**2**)



5 **[015]** Das erfindungsgemäße Reagenz konnte in einer Reaktion mit einem Elektrophil vorzugsweise für die Deprotonierung eines beliebigen Substrats, das stabilisierte oder unstabilisierte Carbanionen bilden kann, verwendet werden.

10 Beispiele für die Verwendung des erfindungsgemäßen Reagenzes geben die folgenden Tabellen.

Tabelle 1: Produkte, die durch regio- und chemoselektive Zinkierung von Diazinen des Typs **3**, **6** und **9** mit TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv.; 25 °C) und Quenching mit Elektrophilen erhalten wurden

- 9 -

entry	substrate of type 3 , 6 and 9	electrophile	product	yield, % ^a
1		I ₂		84
2	3	4-fluorobenzoyl chloride		96 ^b
3	3			83 ^c
4		I ₂		83
5	6	furoyl chloride		71 ^b
6	6	allyl bromide		89 ^d
7		I ₂		90
8	9			87 ^c
9	9			72 ^d

- 10 -

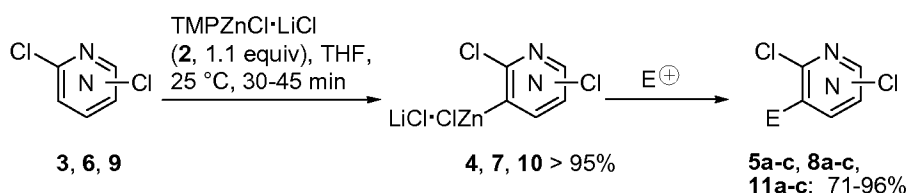
^a Isoliertes, analytisch reines Produkt;

^b Transmetallierung mit 1,1 Äquiv. CuCN·2LiCl durchgeführt;

^c Erhalten mittels Palladium-katalysierter Vernetzung unter Verwendung von Pd(dba)₂ (3 mol %) und (*o*-Furyl)₃P (6 mol %);

5 ^d Transmetallierung mit 5 mol % CuCN·2LiCl durchgeführt.

Schema 2: Zinkierung von 3,6-Dichlorpyridazin (**3**), 4,6-Dichlorpyrimidin (**6**) und 2,6-Dichlorpyrazin (**9**) unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv.; 25 °C) und Abfangen mit Elektrophilen

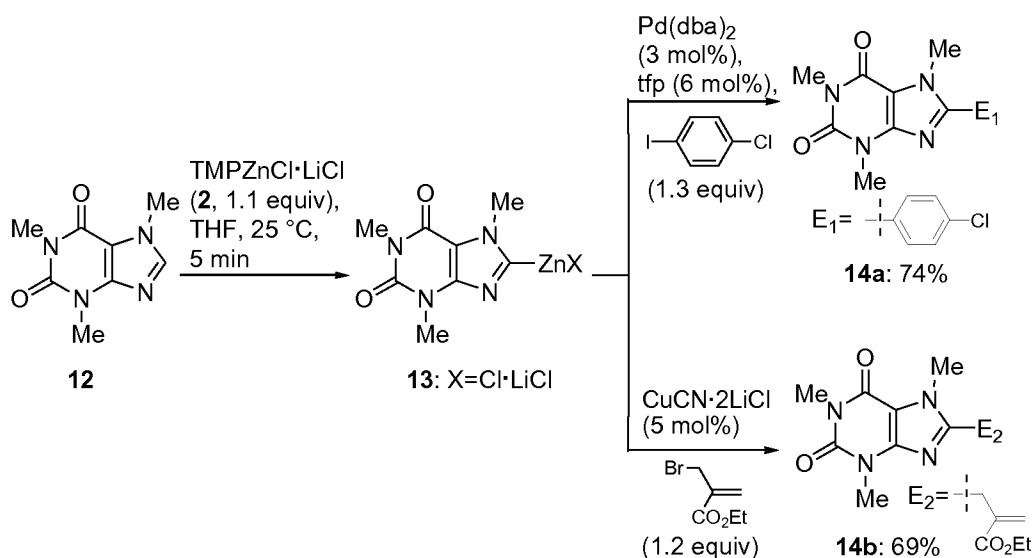


[016] Mehrere empfindliche Heteroarene, wie Pyridazine (Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Chem. Comm.* **2008**, 47, 6387), Pyrimidine ((a) Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G. *Heterocycles* **1990**, 37, 2149. (b) Radinov, R.; Chanev, C.; Haimova, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4793) und Pyrazine (Turck A.; Trohay, D.; Mojovic, L.; Plé, N.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 412, 301) werden bei 25 °C unter Verwendung der neuen Base TMPZnCl·LiCl sauber zinkiert (**2**; Schema 2 und Tabelle 1). So führt die Behandlung von 3,6-Dichlorpyridazin (**3**) mit TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv., 25 °C, 30 Minuten) zu der zinkierten Spezies (**4**), die mit I₂, 4-Fluorbenzoylchlorid (nach Transmetallierung mit CuCN·2LiCl) abgefangen werden kann (Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390) oder einer Negishi-Kupplung (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340) unterworfen werden kann, die zu den erwarteten Produkten **5a-c** in 83-96%igen Ausbeuten führt (Einträge 1-3 von Tabelle 1). Zinkierungen anderer empfindlicher Heteroaromaten können leicht durch Zugabe von TMPZnCl·LiCl (**2**) erzielt werden. So wird das 4,6-Dichlorpyrimidin (**6**) in 45 Minuten bei 25 °C in die 5-zinkierte Spezies umgewandelt. Durch Abfangen mit I₂ wird das Iodpyrimidin **8a** in 83%iger Ausbeute bereitgestellt (Eintrag 4). Die Umsetzung mit Furoylchlorid (nach Transmetallierung mit CuCN·2LiCl) (Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390) liefert das 5-Ketopyrimidin **8b** zu 71% (Eintrag 5). Eine Allylierung (nach Zugabe von CuCN·2LiCl)

- 11 -

führt zu dem allylierten Derivat **8c** zu 89% (Eintrag 6). Ebenso wird 2,6-Dichlorpyrazin (**9**) quantitativ mit $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**; 1,1 Äquiv., 25 °C, 30 Minuten) zinkiert und mit Iod umgesetzt oder einer Negishi-Kupplung (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340) oder einer Allylierung mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (Villiéras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.* **1988**, 66, 220) (nach Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) unterworfen, was die erwarteten Produkte **11a-c** in 72-90%igen Ausbeuten liefert (Einträge 7-9).

Schema 3: Zinkierung von Koffein (**12**) unter Verwendung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**; 1,1 Äquiv.; 25 °C) und Abfangen mit Elektrophilen



10

15

[017] Andere empfindliche Heterozyklen, wie Purine ((a) Boudet, N; Dubbaka, S. R.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, 10, 1715. (b) Tobrman, T.; Dvořák, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1291) können ebenfalls unter milden Bedingungen metalliert werden (Schema 3). So wird Koffein (**12**) (Do, H-Q; Kashif-Khan R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185) einer glatten Zinkierung unter Verwendung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ unterworfen (**2**; 1,1 Äquiv., 25 °C, 5 Minuten), was die Zink-Spezies **13** liefert. Eine Negishi-Kupplung (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340) oder Abfangen mit Ethyl 2-(brommethyl)acrylat (Villiéras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.* **1988**, 66, 220) (nach Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) führt zu dem Purinderivat **14a** und **14b** in Ausbeuten von 74 bzw. 69%.

25

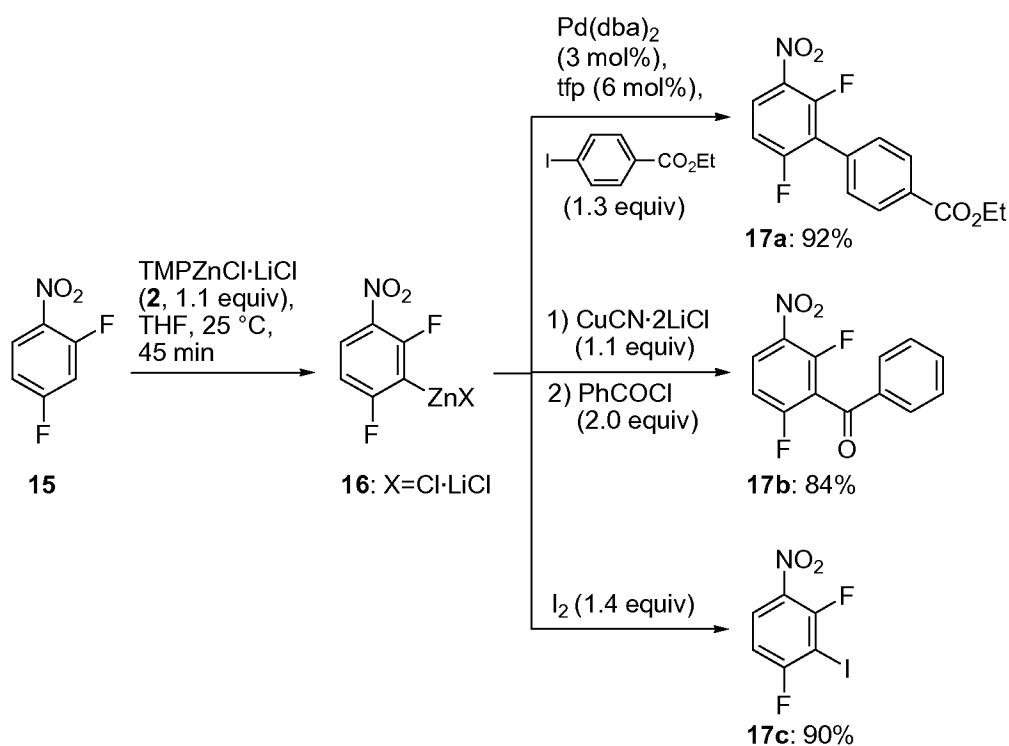
[018] Ein einzigartiger Vorteil der Zinkbase **2** besteht darin, dass sehr empfindliche funktionelle Gruppen, wie eine Nitrogruppe, bei 25 °C toleriert werden kön-

- 12 -

nen (I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1610). So wurde 2,4-Difluornitrobenzol (**15**) in das entsprechende Zinkreagenz **16** durch Behandlung mit TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv., 25 °C, 45 Minuten) umgewandelt. Eine Negishi-Kupplung (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340) kann leicht durchgeführt werden, so dass das Arylderivat **17a** in 92%iger Ausbeute (Schema 4) erhalten wird. Ein-

fangen mit Benzoylchlorid (nach Transmetallierung mit CuCN·2LiCl) (Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* **1988**, 53, 2390) liefert das Keton **17b** in 84%iger Ausbeute. Nach Abfangen mit I₂ wurde das Iodbenzol-Derivat **17c** in 90%iger Ausbeute erhalten.

Schema 4. Zinkierung von 2,4-Difluornitrobenzol (**15**) unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv.; 25°C) und Abfangen mit Elektrophilen

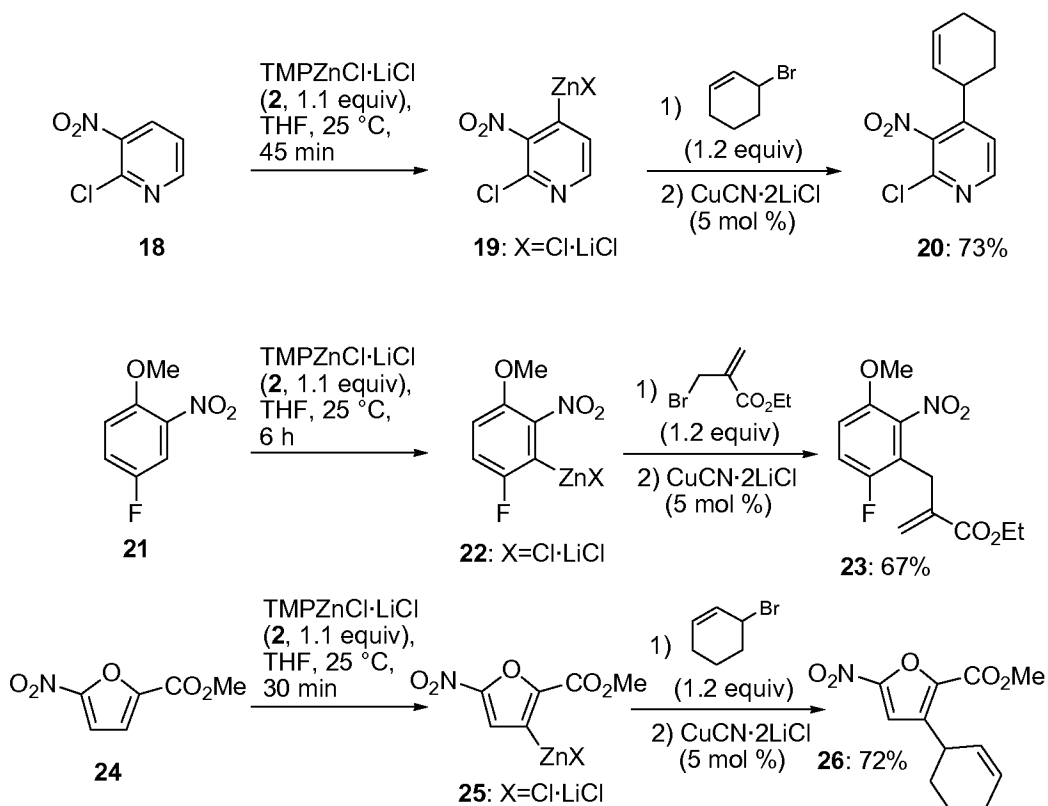


[019] Andere empfindliche elektronenarme Arene und Heteroarene werden ebenfalls unter Verwendung von **2** metalliert. So wird das 2-Chlor-3-nitropyridin (**18**) einer glatten Metallierung mit TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv., 25 °C, 45 Minuten) unterzogen, was die Zink-Spezies **19** liefert. Abfangen unter Verwendung von 3-Bromcyclohexen (nach Zugabe von CuCN·2LiCl) liefert das Pyridin **20** in 73%iger

- 13 -

Ausbeute. Ebenso wurde 4-Fluor-1-methoxy-2-nitrobenzol (**21**) in 6 Stunden bei 25 °C in das entsprechende Zinkreagenz **22** umgewandelt. Quenching mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (Villieras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.* **1988**, 66, 220) (nach Zugabe von CuCN·2LiCl) führt zu dem allylierten Derivat **23** in 67%iger Ausbeute. Eine Zinkierung von Methyl-5-nitrofuran-2-carboxylat (**24**) kann ebenfalls leicht unter Verwendung von **2** (1,1 Äquiv.) durchgeführt werden und liefert die Zink-Spezies **25** in 30 Minuten bei 25 °C. Eine Allylierung mit 3-Bromcyclohexen (nach Zugabe von CuCN·2LiCl) ergibt das Furan **26** in 72%iger Ausbeute.

Schema 5: Zinkierung von 2-Chlor-3-nitropyridin (**18**), 4-Fluor-1-methoxy-2-nitrobenzol (**21**) und Methyl 5-nitrofuran-2-carboxylat (**24**) unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv., 25 °C) und Abfangen mit Elektrophilen



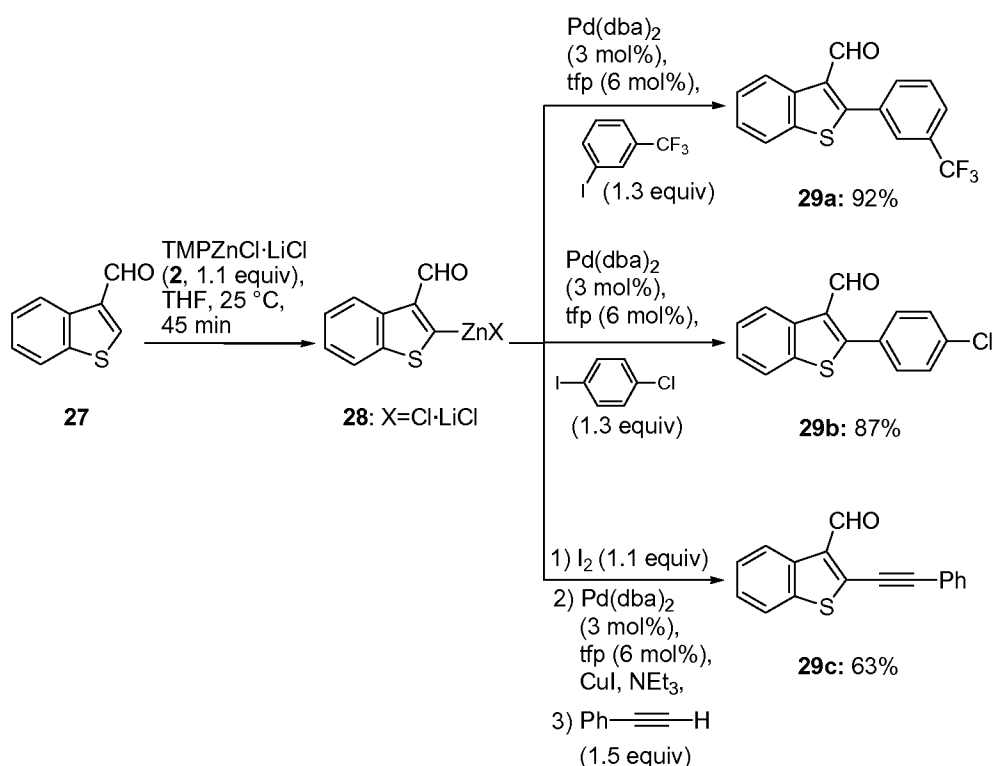
15

[020] Ein Aldehyd wird ebenfalls gut toleriert ((a) Kneisel, F. F.; Dochnahl, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1017. (b) Gong, L.-Z.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 267). So kann der Benzo[*b*]thiophen-3-carbaldehyd (**27**) in die Zink-

- 14 -

Spezies **28** bei 25 °C unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv.) in 30 Minuten umgewandelt werden. Die Bildung einer anschließenden Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung wird ebenfalls leicht durch eine Negishi-Kupplung (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340) und eine Sonogashira-Reaktion ((a) Benderitter, P.; de Araujo, J. X. Jr.; Schmitt, M.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12465. (b) Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4697. (c) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467. (d) Sonogashira, K. *Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon Press: New York, 1991, Bd. 3) durchgeführt, was die Aryl-Heterozyklen **29a-c** in 63-92%iger Ausbeute ergibt.

Schema 6: Zinkierung von Benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (**27**) unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**2**; 1,1 Äquiv.; 25 °C) und Abfangen mit E-lektrophilen



2) Experimentelle Verfahren und analytische Daten

- 15 -

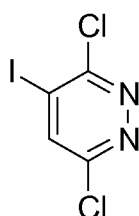
Übliches Verfahren 1: Herstellung des Reagenzes TMPZnCl·LiCl (2):

- [021] Ein trockener und mit Argon gespülter 250 ml-Schlenk-Kolben, der mit einem Magnetrührer und einem Septum ausgestattet war, wurde mit frischem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (10,22 ml, 60 mmol) beschickt, das in THF (60 ml) gelöst war.
- 5 Diese Lösung wurde auf -40 °C abgekühlt und *n*-BuLi (2,4 M in Hexan, 25 ml, 60 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, ließ man das Reaktionsgemisch sich langsam für 1 Stunde auf -10 °C erwärmen. ZnCl₂ (1,0 M in THF, 66 ml, 66 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die so erhaltene Lösung wurde für 30 Minuten bei -10 °C und dann für 30 Minuten bei 25 °C gerührt.
- 10 Die Lösungsmittel wurden dann unter Vakuum entfernt, wobei ein gelblicher Feststoff zurück blieb. Frisch destilliertes THF wurde dann langsam unter starkem Rühren zugegeben, bis die Salze vollständig gelöst waren. Die frisch hergestellte TMPZnCl·LiCl (2)-Lösung wurde vor der Verwendung bei 25 °C mit Benzoesäure unter Verwendung von 4-(Phenylazo)diphenylamin als Indikator titriert. Es wurde eine Konzentration von
- 15 1,3 M in THF erhalten.

Übliches Verfahren für die Zinkierung polyfunktionalisierter Aromaten und Heterozyklen mit TMPZnCl·LiCl (TP 2):

- [022] Ein trockener und mit Argon gespülter 10 ml-Schlenk-Kolben, der mit einem Magnetrührstab und einem Septum ausgestattet war, wurde mit der Zinkbase (2; 1,1 Äquiv.) beschickt. Nach Einstellen der gewünschten Temperatur (Tabelle 1) wurde eine Lösung des entsprechenden Arens (1,0 mmol) in trockenem THF (2 ml) tropfenweise zugegeben und es wurde bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Be-
- 20 endigung der Metallierung wurde mittels GC-Analyse von Reaktionsaliquoten überprüft, die mit einer Lösung von I₂ in trockenem THF gequencht wurden.
- 25

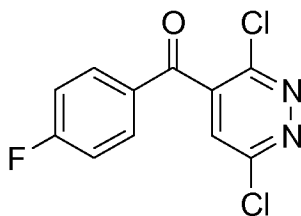
Synthese von 3,6-Dichlor-4-iodpyridazin (5a):



- 16 -

[023] 3,6-Dichlorpyridazin (**3**) (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. In trockenem THF (2 ml) gelöstes I₂ (381 mg, 1,5 mmol) wurde dann tropfenweise hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde während 0,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung (10 ml) und mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **5a** (231 mg, 84%) als farblosen Feststoff. **Schmp.:** 145,1 – 146,6 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ: 8,06 (s, 1 H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ: 159,7, 153,9, 139,7, 105,4. **MS (70 eV, EI)** *m/z* (%): 274 (95) [M⁺], 127 (23), 123 (10), 121 (10), 119 (100), 86 (15), 84 (43), 49 (8). **IR (ATR)** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3092, 3020, 1796, 1516, 1488, 1464, 1332, 1296, 1276, 1236, 1152, 1136, 1060, 1044, 992, 956, 900, 812, 764, 728, 672, 660, 628, 608, 588, 564. **HRMS (EI) für C₄HCl₂N₂** (273,8561): 273,8538.

Synthese von (3,6-Dichlorpyridazin-4-yl)(4-fluorphenyl)methanon (5b):



[024] 3,6-Dichlorpyridazin (**3**) (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Nach Abkühlen auf –20 °C wurde CuCN·2LiCl (1,0 M in THF, 1,1 mmol, 1,1 Äquiv.) zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde während 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. 4-Fluorbenzoylchlorid (317 mg, 2,0 mmol) wurde dann langsam zugegeben und man ließ das so erhaltene Gemisch sich lang-

- 17 -

sam auf 10 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:1) lieferte Verbindung **5b** (259 mg, 96%) als weißen Feststoff.

Schmp.: 71,1 – 72,6 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79-7,83 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,19-7,24 (m, 2 H).

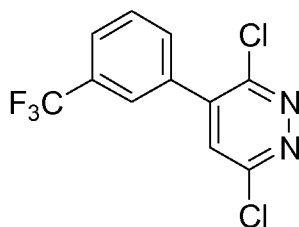
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 187,4, 167,0 (d, *J* (C-F) = 259,9 Hz), 156,3, 151,5, 139,6, 132,8 (d, *J* (C-F) = 9,9 Hz), 130,4 (d, *J* (C-F) = 3,1 Hz), 127,7, 116,8 (d, *J* (C-F) = 22,6 Hz).

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 270 (11) [M⁺], 123 (100), 95 (19).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3067, 2927, 2358, 1917, 1673, 1590, 1504, 1414, 1344, 1319, 1256, 1237, 1178, 1157, 1140, 1103, 1041, 1009, 967, 955, 909, 849, 841, 818, 795, 760, 753, 683, 659, 650, 645, 638, 633, 625, 620, 614, 606, 602.

HRMS (EI) für C₁₁H₅Cl₂FN₂O (269,9763): 269,9762.

Synthese von 3,6-Dichlor-4-(3-(trifluormethyl)phenyl)-pyridazin (5c):



[025] 3,6-Dichloropyridazin (**3**) (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25°C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Pd(dba)₂ (17 mg, 3 mol%) und P(o-furyl)₃ (14 mg, 6 mol%), die in THF (2 ml) gelöst und mit 3-Iodobenzomethyltrifluorid (354 mg, 1,3 mmol, 1,3 Äquiv.) gemischt waren, wurden dann mittels einer Kanüle in das Reaktionsgemisch überführt. Das so erhaltene Gemisch wurde während 1 Stunde bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml)

- 18 -

gequencht, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **5c** (243 mg, 83%) als farblosen Feststoff.

5 **Schmp.:** 93,0 – 94,9 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,81 (m, 4 H), 7,53 (s, 1 H).

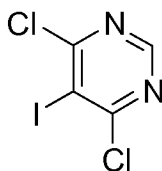
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156,1, 154,4, 143,3, 141,2, 133,9, 131,5 (q, *J* (C-F) = 33,0 Hz), 129,6 (2), 128,3, 127,0 (q, *J* (C-F) = 3,8 Hz), 125,7 (q, *J* (C-F) = 3,8 Hz), 123,4 (q, *J* (C-F) = 272,5 Hz).

10 **MS (70 eV, EI)** *m/z* (%): 294 (60), 292 (100) [M⁺], 266 (17), 264 (25), 229 (28), 206 (16), 204 (49), 194 (21), 169 (13), 138 (10), 136 (24), 113 (25), 59 (18).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3048, 2359, 1743, 1614, 1558, 1485, 1435, 1361, 1323, 1309, 1281, 1241, 1226, 1214, 1167, 1144, 1109, 1097, 1078, 1060, 1042, 1001, 933, 917, 903, 884, 803, 782, 755, 709, 697, 660, 645, 639, 632, 625, 620, 614, 606, 601.

15 **HRMS (EI)** für C₁₁H₅Cl₂F₃N₂ (291.9782): 291.9785.

Synthese von 4,6-Dichlor-5-iodpyrimidin (8a):



20

[026] 4,6-Dichlorpyrimidin **6** (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 45 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. In trockenem THF (2 ml) gelöstes I₂ (381 mg, 1,5 mmol) wurde dann tropfenweise hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde während 0,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung (10 ml) und mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequencht, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung

25

- 19 -

durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Pentan, 1:4) lieferte Verbindung **8a** (227 mg, 83%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 134,9-136,5 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,65 (s, 1 H).

5 **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ : 166,6, 156,8, 98,9.

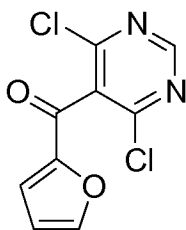
MS (70 eV, EI) m/z (%): 274 (100) [M^+], 239 (27), 97 (12), 83 (12), 57 (21).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2923, 2855, 1900, 1499, 1386, 11341, 1296, 1214, 1080, 1014, 790, 763, 745.

HRMS (EI) für $\text{C}_4\text{HCl}_2\text{IN}_2$ (273,8561): 273,8565.

10

Synthese von (4,6-Dichlorpyrimidin-5-yl)(furan-2-yl)methanon (8b):



15 **[027]** 4,6-Dichloropyrimidin **6** (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 45 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1,0 M Lösung in THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) wurde langsam bei -20 °C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten gerührt. Dann wurde Furan-2-carbonylchlorid (261 mg, 2,0 mmol) tropfenweise bei -20 °C zugegeben und man ließ das so erhaltene Gemisch sich langsam über Nacht auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (30 ml) gequenchet, mit Diethylether (5 × 30 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Pentan 1:1) lieferte **8b** als farblosen Feststoff (172 mg, 71%).

20

25

Schmp.: 143,6 – 145,4 °C.

- 20 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (s, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,66 (m, 1 H).

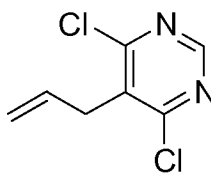
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 175,6, 158,8, 158,4, 150,8, 149,0, 130,9, 121,5, 113,5.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 242 (48) [M⁺], 167 (49), 95 (100), 58 (21), 43 (33).

5 **IR (ATR)** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3133, 2969, 2359, 2340, 1738, 1636, 1558, 1540, 1512, 1450, 1403, 1375, 1361, 1297, 1230, 1216, 1168, 1123, 1083, 1032, 956, 904, 888, 878, 815, 789, 781, 746, 738, 668, 626, 615, 609.

HRMS (EI) für C₉H₄Cl₂N₂O₂ (241,9650): 241,9653.

10 *Synthese von 5-Allyl-4,6-dichlorpyrimidin (8c):*



15 **[028]** 4,6-Dichlorpyrimidin **6** (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 45 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. CuCN·2LiCl (1 M in THF; 0,05 ml, 5 mol %) wurde dann langsam bei -20 °C zugegeben. Allylbromid (242 mg, 2,0 mmol) wurde dann langsam bei -60 °C zugegeben. Man ließ das so erhaltene Gemisch sich dann langsam während 4 Stunden

20 bis auf 0 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (5 × 30 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan 1:2) lieferte **8c** als farblosen Feststoff (215 mg, 89%).

25 **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ: 8,64 (s, 1 H), 5,80-5,90 (m, 1 H), 5,09–5,18 (m, 2 H), 3,64 (dt, ³ *J* = 6,4 Hz, ⁴ *J* = 1,4 Hz, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162,0, 155,8, 130,9, 130,6, 118,2, 34,0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 188 (70) [M⁺], 125 (22), 117 (44), 90 (59), 64 (35), 49 (43), 41 (100).

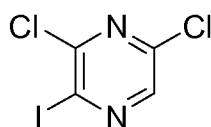
- 21 -

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2360, 1739, 1639, 1539, 1513, 1435, 1406, 1375, 1348, 1313, 1290, 1200, 1162, 1129, 1090, 989, 929, 906, 839, 777, 687, 668, 627, 621, 616.

HRMS (EI) für C₇H₆Cl₂N₂ (187,9908): 187,9913.

5

Synthese von 3,5-Dichlor-2-iodpyrazin (11a):



10 **[029]** 2,6-Dichlorpyrazin (**9**) (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer
Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben
und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur für 30 Minuten gemäß
TP 2 gerührt. In trockenem THF (2 ml) gelöstes I₂ (381 mg, 1,5 mmol) wurde dann
tropfenweise hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde während 0,5 Stunden
15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Na₂S₂O₃-
Lösung (10 ml) und mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet,
mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet.
Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung
durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **11a** (251 mg,
20 90%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 101,3 – 103,0 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,30 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 153,1, 146,9, 142,4, 115,7.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 274 (100) [M⁺], 147 (75), 127 (18), 86 (32), 57 (21), 44 (94).

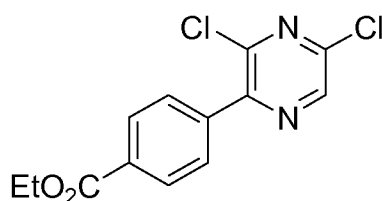
25 **IR (ATR)** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2633, 2281, 1784, 1738, 1510, 1491, 1379, 1353, 1323,
1274, 1230, 1217, 1205, 1175, 1162, 1143, 1018, 893, 843, 655, 634, 618, 611, 604.

HRMS (EI) für C₄HCl₂IN₂ (273,8561): 273,8555.

Synthese von Ethyl-4-(3,5-dichlorpyrazin-2-yl)benzoat (11b):

30

- 22 -



[030] 2,6-Dichlorpyrazin (**9**) (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Pd(dba)₂ (17 mg, 3 mol%) und P(o-furyl)₃ (14 mg, 6 mol%), gelöst in THF (2 ml), wozu anschließend Ethyl-4-iodbenzoat (359 mg, 1,3 mmol) hinzugefügt wurde, wurden dann mittels einer Kanüle in das Reaktionsgemisch überführt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C während 1,5 Stunden mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gerührt, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **11b** (251 mg, 87%) als farblosen Feststoff. **Schmp.:** 88,5 – 90,0 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,8, 150,1, 145,9, 142,0, 139,0, 131,6, 129,4 (2), 61,2, 14,3.

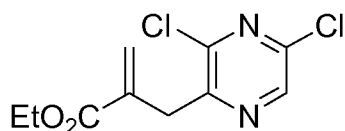
MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 296 (32) [M⁺], 270 (24), 268 (38), 251 (100), 223 (26).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3086, 3005, 2985, 2359, 1966, 1708, 1611, 1569, 1537, 1507, 1482, 1466, 1446, 1423, 1408, 1366, 1310, 1283, 1263, 1190, 1175, 1140, 1131, 1114, 1098, 1028, 1021, 1009, 915, 858, 843, 786, 758, 719, 698, 657, 634, 621, 616, 610, 602.

HRMS (EI) für C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂ (296,0119): 296,0119.

Synthese von Ethyl-2-((3,5-dichlorpyrazin-2-yl)methyl)acrylat (11c):

- 23 -



[031] 2,6-Dichloropyrazin (**9**) (149 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Nach Abkühlen auf –50 °C wurden Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (230 mg, 1,2 mmol) und CuCN·2LiCl (1,0 M Lösung in THF, 5 Tropfen) hinzugefügt und man ließ das so erhaltene Gemisch sich langsam auf –20 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:3) lieferte Verbindung **11c** (187 mg, 72%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

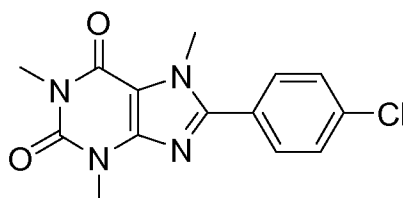
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,0, 151,5, 146,8, 145,0, 141,5, 136,0, 127,6, 60,9, 36,7, 14,0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 261 (100) [M⁺-H], 163 (10).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2359, 1738, 1503, 1385, 1342, 1294, 1226, 1215, 1084, 1013, 987, 954, 795, 764, 749, 667, 621, 615, 608, 603.

HRMS (ESI) für C₁₀H₁₀Cl₂N₂O₂ (260,0119 (M⁺-H)): 261,0196.

Synthese von 8-(4-Chlorphenyl)-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (**14a**):



- 24 -

[032] TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0.85 ml, 1,1 mmol) wurde zu einer Lösung von 1,3,7-Trimethyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (**12**) (194 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während maximal 5 Minuten gerührt. Pd(dba)₂ (17 mg, 3 mol%) und P(o-furyl)₃ (14 mg, 6 mol%), gelöst in THF (2 ml) und mit 1-Chlor-4-iodbenzol (310 mg, 1,3 mmol, 1,3 Äquiv.) gemischt, wurden dann mittels einer Kanüle in das Reaktionsgemisch überführt. Das so erhaltene Gemisch wurde während 1 Stunde bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Ether, 1:1) lieferte Verbindung **14a** (226 mg, 74%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H).

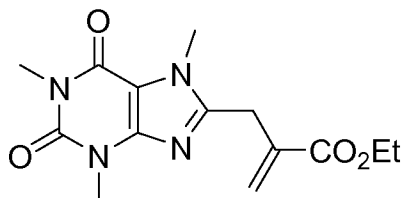
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 155,4, 151,5, 150,7, 148,1, 136,7, 130,4, 129,2, 126,7, 108,6, 33,9, 29,8, 28,0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 304 (100) [M⁺], 82 (23), 67 (13).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 1738, 1694, 1646, 1605, 1569, 1538, 1473, 1454, 1430, 1408, 1374, 1288, 1229, 1216, 1180, 1108, 1090, 1074, 1030, 1008, 977, 835, 803, 759, 749, 739, 730, 708, 685, 671, 650, 645, 639, 632, 625, 620, 614, 606. 601.

HRMS (ESI) für C₁₄H₁₃ClN₄O₂ (304,0727): 304,0722.

Synthese von Ethyl-2-((1,3,7-trimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-methyl)acrylat (**14b**):



25

- 25 -

[033] TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) wurde zu einer Lösung von 1,3,7-Trimethyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (**12**) (194 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während maximal 5 Minuten gerührt. Nach Abkühlen auf –50 °C wurden Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (230 mg, 1,2 mmol) und CuCN·2LiCl (1,0 M Lösung in THF, 5 Tropfen) hinzugefügt und man ließ das so erhaltene Gemisch sich langsam über Nacht erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Ether, 1:1) lieferte Verbindung **14b** (211 mg, 69%) als farblosen Feststoff.

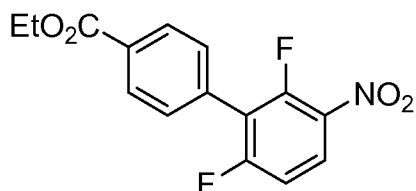
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,28 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,7, 155,1, 151,4, 150,8, 147,7, 135,0, 127,3, 107,4, 61,1, 31,8, 29,6, 29,3, 27,7, 14,0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 306 (78) [M⁺], 260 (28), 232 (100), 219 (11), 67 (13).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2998, 2956, 2358, 1719, 1697, 1658, 1548, 1497, 1448, 1426, 1402, 1362, 1340, 1293, 1253, 1215, 1162, 1112, 1033, 978, 960, 939, 894, 858, 831, 812, 759, 743, 718, 693, 663, 641, 630, 602.

HRMS (ESI) für C₁₄H₁₈N₄O₄ (306,1328): 306,1320.

Synthese von Ethyl-2',6'-difluor-3'-nitrobiphenyl-4-carboxylat (**17a**):



[034] 2,4-Difluor-1-nitrobenzol **15** (159 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 45 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Pd(dba)₂ (17 mg, 3 mol%) und P(o-furyl)₃ (14 mg, 6 mol%), gelöst in THF (2 ml), zu dem anschließend Ethyl-4-iodbenzoat (359 g, 1,3

- 26 -

mmol) hinzugefügt wurde, wurden dann mittels einer Kanüle bei -20°C überführt. Das so erhaltene Gemisch ließ man sich langsam über Nacht auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gestoppt, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **17a** (281 mg, 92%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 85,0 – 86,7 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,09-8,18 (m, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,11-7,18 (m, 1 H), 4,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H).

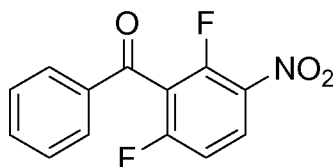
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,8, 162,5 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 260,1 Hz), 153,7 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 260,1 Hz), 131,2 (dd, *J* = 0,5 Hz, *J* = 3,9 Hz), 130,2 (dd, *J* = 1,8 Hz, *J* = 2,0 Hz), 129,7, 126,6 (dd, *J* = 1,8 Hz, *J* = 21,4 Hz), 120,2 (dd, *J* = 28,1 Hz, *J* = 1,8 Hz), 112,1 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 24,7 Hz), 61,3, 14,3.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 307 (23) [M⁺], 279 (48), 262 (100), 216 (43), 188 (34), 44 (12).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3101, 2969, 2359, 1712, 1621, 1589, 1567, 1535, 1510, 1472, 1404, 1368, 1341, 1304, 1286, 1269, 1215, 1185, 1170, 1148, 1127, 1103, 1070, 1020, 1011, 948, 879, 857, 824, 778, 756, 714, 702, 667, 636, 620, 607, 602.

HRMS (EI) für C₁₅H₁₁F₂NO₄ (307,0656): 307,0651.

Synthese von (2,6-Difluor-3-nitrophenyl)(phenyl)methanon (17b):



[035] 2,4-Difluor-1-nitrobenzol **15** (159 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 45 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. CuCN·2LiCl (1,0 M Lösung in THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) wurde langsam bei -40 °C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten gerührt. Dann wurde Benzoylchlorid (281 mg,

- 27 -

2,0 mmol) tropfenweise bei -40 °C zugegeben und das so erhaltene Gemisch ließ man sich langsam über Nacht auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **17b** (221 mg, 84%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 75,8 – 77,2 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,14-8,31 (m, 7 H).

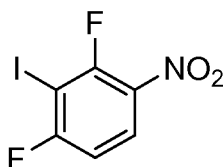
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 186,2, 162,2 (dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 262,4 Hz), 153,7 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 269,9 Hz), 135,7, 135,1, 133,8, 130,2, 129,6, 129,1, 128,7 (dd, *J* = 2,1 Hz, *J* = 0,9 Hz), 128,5, 119,3 (dd, *J* = 21,9 Hz, *J* = 2,1 Hz).

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 263 (52) [M⁺], 105 (100), 33 (77).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3100, 1912, 1738, 1675, 1619, 1594, 1530, 1496, 1469, 1450, 1351, 1320, 1311, 1280, 1266, 1217, 1180, 1159, 1128, 1100, 1073, 1034, 1027, 1000, 970, 934, 862, 834, 828, 797, 774, 759, 731, 705, 692, 683, 668, 645, 638, 630, 626, 620, 614, 606, 601.

HRMS (EI) für C₁₃H₇F₂NO₃ (263,0394): 263,0393.

Synthese von 1,3-Difluor-2-iod-4-nitrobenzol (17c):



[036] 2,4-Difluor-1-nitrobenzol **15** (159 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 45 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. In trockenem THF (2 ml) gelöstes I₂ (381 mg, 1,5 mmol) wurde dann tropfenweise hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde während 0,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung (10 ml) und mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ ge-

- 28 -

trocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Pentan}$, 1:1) lieferte Verbindung **17c** (256 mg, 90%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 46,1 – 47,5 °C.

5 **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,12-8,17 (m, 1 H), 7,04-7,08 (m, 1 H).

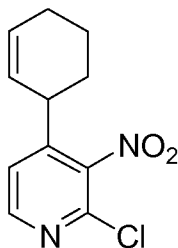
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165,6 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 252,6$ Hz), 156,4 (dd, $J = 6,9$ Hz, $J = 264,1$ Hz), 127,7 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 10,3$ Hz), 111,6 (dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 26,1$ Hz), 74,3 (dd, $J = 29,2$ Hz, $J = 1,9$ Hz).

10 **MS (70 eV, EI)** m/z (%): 285 (100) [M^+], 258 (17), 239 (19), 227 (17), 167 (25), 149 (66), 112 (58), 71 (11), 57 (12), 44 (12).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3098, 2926, 2855, 2359, 1916, 1739, 1602, 1584, 1529, 1463, 1425, 1336, 1301, 1277, 1218, 1147, 1105, 1011, 860, 827, 751, 698, 669, 621, 616.

HRMS (EI) für $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_2\text{INO}_2$ (284,9098): 284,9094.

15 *Synthese von 2-Chlor-4-cyclohex-2-enyl-3-nitropyridin (20):*



20 **[037]** 2-Chlor-3-nitropyridin (**18**) (159 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Nach Abkühlen auf -50 °C wurden 3-Bromcyclohexen (192 mg, 1,2 mmol) und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1,0 M Lösung in THF, 0,05 ml, 0,05 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde während 1 Stunde bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Pentan}$, 1:1) lieferte

25

- 29 -

2-Chlor-4-cyclohex-2-enyl-3-nitropyridin (**20**) (173 mg, 73%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 54,5 – 55,4 °C.

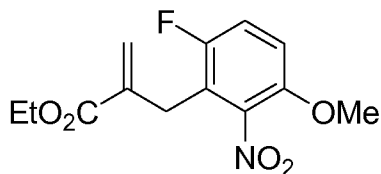
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (d, ³J = 5,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, ³J = 5,1 Hz, 1 H), 6,07 (ddd, ³J = 10,0 Hz, ³J = 6,1 Hz, ⁴J = 3,7 Hz, 1 H), 5,54 (dd, ³J = 10,0, ⁴J = 1,9 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 2,09 (m, 3 H), 1,76 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ: 150,2, 150,0, 146,5, 141,8, 131,9, 125,9, 123,3, 37,4, 31,3, 24,7, 20,8.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 237 (3) [M⁺-H], 223 (31), 221 (100), 203 (48), 193 (48), 185 (20), 181 (45), 167 (32), 165 (31), 157 (21), 129 (29), 128 (31), 115 (21), 77 (35), 51 (22), 41 (34).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2939, 1589, 1539, 1446, 1361, 1347, 1231, 1137, 1041, 973, 918, 890, 855, 845, 757, 723, 691, 616.

HRMS (EI) für C₁₁H₁₁ClN₂O₂ (237,0431 [M⁺-H]): 237,0424 [M⁺-H].

Synthese von Ethyl-2-(6-fluor-3-methoxy-2-nitrobenzyl)acrylat (23**):**



[038] 4-Fluor-1-methoxy-2-nitrobenzol (**21**) (171 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur während 6 Stunden gemäß **TP 2** gerührt. Nach Abkühlen auf -50 °C wurden Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (230 mg, 1,2 mmol) und CuCN·2LiCl (1,0 M Lösung in THF, 5 Tropfen) bei -40 °C hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur während 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:3) lieferte Verbindung **23** (189 mg, 67%) als farbloses Öl.

- 30 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (m, 1 H), 8,89-8,93 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,63 (bs, 2 H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

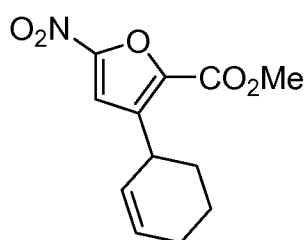
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,9, 154,3 (d, *J* = 243,6 Hz), 147,1 (d, *J* = 2,8 Hz), 136,2 (d, *J* = 0,8 Hz), 126,3 (d, *J* = 0,8 Hz), 120,0 (d, *J* = 21,9 Hz), 117,6, 117,3, 111,7 (d, *J* = 8,3 Hz), 61,1, 56,7, 26,9 (d, *J* = 2,9 Hz), 14,1.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 283 (1) [M⁺], 237 (100), 209 (88), 192 (58), 166 (20), 149 (21), 133 (16), 121 (13), 99 (11).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2359, 1738, 1503, 1385, 1342, 1294, 1226, 1215, 1084, 1013, 987, 954, 795, 764, 749, 667, 621, 615, 608, 603.

HRMS (ESI) für C₁₃H₁₄FNO₅ (283,0856): 283,0845.

Synthese von Methyl-3-(cyclohex-2-enyl)-5-nitrofuran-2-carboxylat (26):



[039] Methyl-5-nitrofuran-2-carboxylat (**24**) (171 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von TMPZnCl·LiCl (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. Nach Abkühlen auf -50 °C wurden 3-Bromcyclohexen (209 mg, 1,3 mmol) und CuCN·2LiCl (1,0 M Lösung in THF, 5 Tropfen) hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde während 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/*n*-Pentan, 1:2) lieferte Verbindung **26** (179 mg, 72%) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,20 (s, 1 H), 5,94 (m, 1 H), 5,56 (m, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,07 (m, 3 H), 1,50-1,69 (m, 3 H).

- 31 -

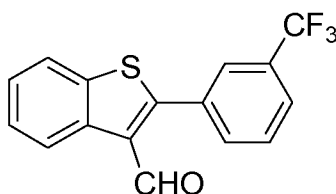
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 157,5, 142,6, 133,9, 130,4, 126,2, 120,1, 52,8, 32,2, 29,0, 24,6, 20,5.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 252 (2) [M^+], 234 (100), 217 (55), 146 (10).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2936, 2356, 1729.35, 1629, 1594, 1532, 1502, 1435, 1398, 1338, 1288, 1226, 1206, 1110, 1091, 985, 925, 880, 848, 819, 799, 763, 725, 668, 634, 622.

HRMS (EI) für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (251,0794): 251,0794.

Synthese von 2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (29a):



[040] Benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (**27**) (162 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (17 mg, 3 mol%) und $\text{P}(\text{o-furyl})_3$ (14 mg, 6 mol%), gelöst in THF (2 ml) und mit 3-Iodobenzomethyltrifluorid (354 mg, 1,3 mmol, 1,3 Äquiv.) gemischt, wurden dann mittels einer Kanüle in das Reaktionsgemisch überführt. Das so erhaltene Gemisch wurde während 1 Stunde bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (20 ml) gequenchet, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Pentan, 1:3) lieferte Verbindung **29a** (281 mg, 92%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 102,8 – 104,2 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,02 (s, 1 H), 8,79 (m, 1 H), 7,45-7,87 (m, 7 H). **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ : 185,9, 158,0, 138,0, 136,8, 133,7, 132,4, 131,5 (q, J (C-F) = 33,0 Hz), 130,7, 129,5, 127,0 (q, J (C-F) = 3,8 Hz), 126,6 (q, J (C-F) = 3,8 Hz), 126,5, 126,2, 123,5 (q, J (C-F) = 272,5 Hz), 121,7.

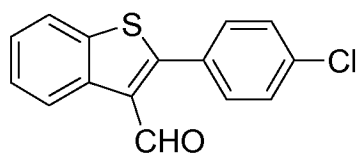
- 32 -

MS (70 eV, EI) m/z (%): 306 (97) [M^+], 305 (100), 278 (12), 257 (13), 237 (28), 233 (18), 208 (29), 160 (13), 44 (40).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3068, 2866, 2359, 1926, 1745, 1669, 1590, 1520, 1483, 1459, 1438, 1421, 1392, 1351, 1325, 1310, 1288, 1265, 1217, 1178, 1156, 1118, 1097, 1092, 1073, 1051, 1018, 1000, 994, 966, 947, 933, 907, 868, 863, 812, 773, 754, 733, 703, 679, 653, 641, 633, 620, 608, 603.

HRMS (EI) für $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{OS}$ (306,0326): 306,0326.

Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (29b):



[041] Benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (**27**) (162 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (17 mg, 3 mol%) und $\text{P}(\text{o-furyl})_3$ (14 mg, 6 mol%), gelöst in THF (2 ml) und mit 1-Chlor-4-iodbenzol (310 mg, 1,3 mmol, 1,3 Äquiv.) gemischt, wurden dann mittels einer Kanüle in das Reaktionsgemisch überführt. Das so erhaltene Gemisch wurde während 2 Stunden bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (20 ml) gestoppt, mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Pentan}$, 1:3) lieferte Verbindung **29b** (236 mg, 87%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 99,7 – 101,4 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,02 (s, 1 H), 8,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,42-7,54 (m, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 186,2, 158,9, 137,8, 136,9, 136,4, 131,6, 130,3, 130,0, 129,2, 126,4, 126,0, 125,2, 121,6.

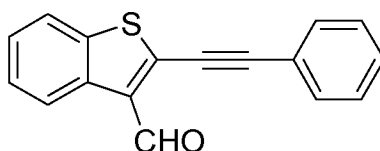
- 33 -

MS (70 eV, EI) m/z (%): 272 (100) [M^+], 237 (54), 208 (34), 165 (12), 118 (20), 104 (23).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3054, 2969, 2867, 2362, 1947, 1739, 1671, 1590, 1562, 1517, 1482, 1457, 1431, 1407, 1397, 1346, 1265, 1218, 1187, 1161, 1135, 1109, 1091, 1050, 1020, 1012, 971, 952, 938, 846, 830, 813, 748, 723, 716, 710, 698, 667, 638, 616, 610, 603.

HRMS (EI) für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClOS}$ (272,0063): 272,0057.

Synthese von 2-(Phenylethynyl)benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (29c):



[042] Benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd (**27**) (162 mg, 1,0 mmol) in THF (2 ml) wurde zu einer Lösung von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M in THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) bei 25 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann bei dieser Temperatur während 30 Minuten gemäß **TP 2** gerührt. In trockenem THF (2 ml) gelöstes I_2 (381 mg, 1,5 mmol) wurde dann tropfenweise hinzugefügt und das so erhaltene Gemisch wurde während 0,5 Stunden gerührt. Zu der Lösung des frisch in situ hergestellten 2-Iodbenzo[b]thiophen-3-carbaldehyds wurden NEt_3 (7 ml), CuI (8 mg, 4 mol%), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (17 mg, 3 mol%) und $\text{P}(\text{o-furyl})_3$ (14 mg, 6 mol%) in THF (2 ml) und Phenylacetylen (254 mg, 1,5 mol, 1,5 Äquiv.) nacheinander langsam hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 ml) und mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (20 ml) gestoppt, mit Diethylether (3×50 ml) extrahiert und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Pentan}$, 1:2) lieferte Verbindung **29c** (165 mg, 63%) als gelblichen Feststoff.

Schmp.: 104,9 – 106,5 °C.

- 34 -

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10,47 (s, 1 H), 8,69 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,38-7,51 (m, 5 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185,6, 138,9, 138,5, 135,9, 135,2, 131,8, 129,8, 128,6, 126,8, 126,5, 124,9, 121,6, 121,3, 102,9, 80,0.

5 **MS (70 eV, EI)** m/z (%): 262 (100) [M⁺], 234 (38), 232 (13), 202 (11), 189 (13).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2832, 2359, 2340, 2203, 1739, 1661, 1587, 1569, 1507, 1481, 1458, 1442, 1427, 1361, 1316, 1293, 1250, 1229, 1216, 1177, 1162, 1141, 1119, 1070, 1059, 1043, 1015, 997, 953, 918, 868, 748, 737, 697, 687, 668, 630, 621, 616, 610.

10 **HRMS (EI) für C₁₇H₁₀OS** (262,0452): 262,0459.

PATENTANSPRÜCHE

1. Reagenz der allgemeinen Formel

5



worin ist

10 R^1, R^2 unabhängig ausgewählt aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, geradem, verzweigtem oder zyklischem substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder deren Silylderivaten; wobei R^1 und R^2 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können, worin mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht H ist;

15 Y ausgewählt aus der Gruppe mit F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, wobei n gleich 3 oder 4 ist und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; einem Carboxylat der allgemeinen Formel R^xCO_2 ; einem Alkoholat der allgemeinen Formel OR^x ; einem Thiolat der allgemeinen Formel SR^x ; $R^xP(O)O_2$; oder $SCOR^x$; oder $SCSR^x$; O_nSR^x , wobei n gleich 2 oder 3; oder NO_n , wobei n gleich 2 oder 3; und deren Derivaten; wobei R^x ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, gerades, verzweigtes oder zyklisches substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder deren Derivate oder H; oder als Addukt mit einem Lösungsmittel.

20

25 2. Reagenz nach Anspruch 1, wobei R^1, R^2 zyklisch sind und mit R^3 und R^4 substituiert, die unabhängig ausgewählt sind aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, geradem, verzweigtem oder zyklischem substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder deren Silylderivaten; und R^1 und R^2 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen einen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur bilden können; wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 und mindestens einer der Reste R^3 und R^4 nicht H ist.

30

- 36 -

3. Reagenz nach Anspruch 1 oder 2, worin das $R^1R^2N-ZnY LiY$ der Formel (I) gleich 2,2,6,6-Tetramethylpiperid-Zinkchlorid-Lithiumchlorid ist.
4. Lösung des Reagenzes nach Anspruch 1 bis 3 in einem Lösungsmittel.
5. Lösung des Reagenzes nach Anspruch 1 bis 4, wobei das Lösungsmittel polar und aprotisch ist.
6. Lösung nach Anspruch 5, 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-Methyl-tetrahydrofuran, Dibutylether, Diethylether, tert.-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxanen, vorzugsweise 1,4-Dioxan, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Dimethylsulfid, Dibutylsulfid; zyklischen Amiden, 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.
7. Verfahren zur Herstellung eines gemischten Zn/Li-Amids, umfassend die Umsetzung eines primären oder sekundären Amins mit einem Lithiumalkyl in einem Lösungsmittel.
8. Verfahren zur Herstellung eines Reagenzes der allgemeinen Formel

$$R^1R^2N-ZnY LiY \quad (I)$$
 worin ist

- 37 -

- R^1 , R^2 unabhängig ausgewählt aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, geradem, verzweigtem oder zyklischem substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Siliciumderivaten; und R^1 und R^2 zusammen Teil einer zyklischen oder polymeren Struktur sein können; worin mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht H ist;
- 5 Y ausgewählt aus der Gruppe mit F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; HalO_n , wobei n gleich 3 oder 4 und Hal ausgewählt ist aus Cl, Br und I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; einem Carboxylat der allgemeinen Formel R^xCO_2 ; einem Alkoholat der allgemeinen Formel OR^x ; einem Thiolat der allgemeinen Formel SR^x ; $\text{R}^x\text{P}(\text{O})\text{O}_2$; oder SCOR^x ; oder SCSR^x ; O_nSR^x , wobei n gleich 2 oder 3; oder NO_n , wobei n gleich 2 oder 3; und einem Derivat davon, wobei R^x ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl mit ein oder mehr Heteroatomen, gerades, verzweigtes oder zyklisches substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder deren Derivate oder H ist;
- 10 umfassend das Umsetzen in einem Lösungsmittel von $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-H}$ mit R^xLi in Gegenwart von ZnY_2 , und X wie oben Y definiert ist.
- 15 9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei X und Y unabhängig oder beide Cl, Br oder I und vorzugsweise Cl sind.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, wobei das Lithiumorganyl-Reagenz *sek*-Butyl-Li ist.
- 25 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, 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 Amiden, vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), N-Ethyl-2-pyrrolidon
- 30

- 38 -

- (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, CCl₄; Harnstoffderivaten, vorzugsweise N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU); aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Benzol, Toluol, Xylol, Pyridin, Pentan, Cyclohexan, Hexan, Heptan; Hexamethylphosphortriamid (HMPA), CS₂, oder deren Kombinationen.
- 5
- 10 12. Verwendung des Reagenzes nach Anspruch 1 bis 6 in einer Umsetzung mit einem Elektrophil.
13. Verwendung des Reagenzes nach Anspruch 1 bis 6 zur Deprotonierung eines beliebigen Substrats, das stabilisierte oder unstabilisierte Carbanionen bilden kann.
- 15
14. Verwendung des Reagenzes nach Anspruch 1 bis 6 zur Herstellung von
- 3,6-Dichlor-4-iodpyridazin,
 - (3,6-Dichlorpyridazin-4-yl)(4-fluorphenyl)methanon,
 - 20 • 3,6-Dichlor-4-(3-(trifluormethyl)phenyl)pyridazin,
 - 4,6-Dichlor-5-iod-pyrimidin,
 - (4,6-Dichlorpyrimidin-5-yl)(furan-2-yl)methanon,
 - 5-Allyl-4,6-dichlorpyrimidin,
 - 3,5-Dichlor-2-iodpyrazin,
 - 25 • Ethyl-4-(3,5-dichlorpyrazin-2-yl)benzoat,
 - Ethyl-2-((3,5-dichlorpyrazin-2-yl)methyl)acrylat,
 - 8-(4-Chlorphenyl)-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,
 - Ethyl-2-((1,3,7-trimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)methyl)acrylat,
 - 30 • Ethyl-2',6'-difluor-3'-nitrobiphenyl-4-carboxylat,
 - (2,6-Difluor-3-nitrophenyl)(phenyl)methanon,
 - 1,3-Difluor-2-iod-4-nitrobenzol,
 - 2-Chlor-4-cyclohex-2-enyl-3-nitropyridin,

- 39 -

- Ethyl-2-(6-fluor-3-methoxy-2-nitrobenzyl)acrylat,
- Methyl-3-(cyclohex-2-enyl)-5-nitrofuran-2-carboxylat,
- 2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd,
- 2-(4-Chlorphenyl)benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd oder
- 5 • 2-(Phenylethynyl)benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd.

* * * * *

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/051677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07F3/00 C07D211/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004 010585 A (JAPAN SCIENCE & TECH CORP) 15 January 2004 (2004-01-15) the whole document -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2010

Date of mailing of the international search report

06/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/051677

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2004010585 A	15-01-2004	JP 4219622 B2	04-02-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/051677

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07F3/00 C07D211/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07F C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 2004 010585 A (JAPAN SCIENCE & TECH CORP) 15. Januar 2004 (2004-01-15) das ganze Dokument -----	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. März 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/04/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, Karl Günther

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/051677

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2004010585 A	15-01-2004	JP 4219622 B2	04-02-2009