



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월26일

(11) 등록번호 10-2014305

(24) 등록일자 2019년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 3/00 (2006.01) C07D 211/12 (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7022526

(22) 출원일자(국제) 2013년02월13일

심사청구일자 2018년02월12일

(85) 번역문제출일자 2014년08월12일

(65) 공개번호 10-2014-0127249

(43) 공개일자 2014년11월03일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/052833

(87) 국제공개번호 WO 2013/120878

국제공개일자 2013년08월22일

(30) 우선권주장

12155977.7 2012년02월17일

유럽특허청(EPO)(EP)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2010526853 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 11 항

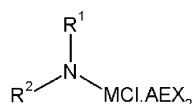
심사관 : 홍수민

(54) 발명의 명칭 알칼리 토금속-착물화된 금속 아미드

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 금속 아미드, 그의 제조 방법, 및 방향족, 헤테로방향족, 알켄, 알킨, 및 활성화된 C-H 결합을 갖는 다른 유기 화합물을 위한 염기로서의 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



(56) 선행기술조사문헌

W02008138946 A1

W02010092096 A1

W02012014844 A1

W02012085169 A1

W02012147952 A1

Silvia Daniela Zimdars et al, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2011, pp.1-157

KRINNINGER, C. et al, 'Knochel-Hauser bases for selective deprotonation reactions', Speciality Chemicals Magazine, 2010, Vol.30, No.3, pp.20-21

(30) 우선권주장

12155980.1 2012년02월17일

유럽특허청(EPO)(EP)

12171860.5 2012년06월13일

유럽특허청(EPO)(EP)

12171862.1 2012년06월13일

유럽특허청(EPO)(EP)

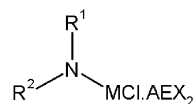
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드를

<화학식 I>



(상기 식에서,

AE는 칼슘 및 마그네슘으로부터 선택된 알칼리 토금속이고;

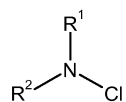
M은 Zn 또는 Mn이고;

X는 염소 또는 브로민이고;

R¹ 및 R²는 함께 -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂- 기를 형성함)

하기 화학식 II의 클로로아민과

<화학식 II>



원소 형태의 1종 이상의 알칼리 토금속 (AE) 및 원소 형태의 1종 이상의 금속 (M) (여기서, R¹, R², AE 및 M은 각각 상기 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

AE가 Ca 또는 Mg이고;

M이 Zn이고;

X가 염소이고;

R¹ 및 R²가 함께 -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂- 기를 형성하는 것인

방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, +20 내지 -20℃의 온도 범위 내에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응을 THF, 2-메틸테트라히드로푸란, t-부틸 메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸 에테르, 디-n-부틸 에테르 및 메틸 시클로펜틸 에테르 또는 그의 혼합물로부터 선택된 배위 용매 중에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응을 THF, 2-메틸테트라히드로푸란, t-부틸 메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디-

n-부틸 에테르, 메틸 시클로펜틸 에테르 및 디에틸 에테르로부터 선택된 배위 용매와 방향족, 알킬-치환된 방향족, 알칸, 시클로알칸 또는 알킬-치환된 시클로알칸, 또는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 에틸벤젠, 시클로헥산, n-헵탄, 이소옥탄 또는 메틸시클로헥산으로부터 선택된 하나 이상의 비배위 용매(들)와의 혼합물 중에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

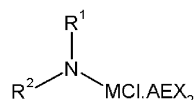
청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 리튬 염의 존재 하에 수행하는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드의 제조를 위한 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 따른 방법에 의해 수득가능한 하기 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드 또는 그의 호변이성질체, 올리고머 또는 중합체.

<화학식 I>

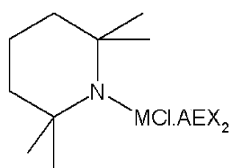


상기 식에서, R¹, R², M, AE 및 X 라디칼은 각각 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다.

청구항 8

하기 화학식 I-i의 AE-착물화된 금속 아미드.

<화학식 I-i>



상기 식에서,

AE는 Ca 및 Mg로부터 선택되고;

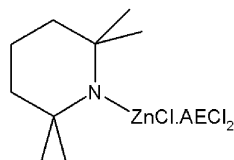
M은 Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn 및 Al로부터 선택된 금속이고;

X는 염소 및 브로민으로부터 선택된 할로젠 원자이다.

청구항 9

하기 화학식 I-ii의 AE-착물화된 아연 아미드 또는 그의 호변이성질체, 올리고머 또는 중합체.

<화학식 I-ii>



상기 식에서,

AE는 Ca 및 Mg로부터 선택된다.

청구항 10

염기로서 제7항에 따른 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드를 사용하여 방향족, 헤테로방향족, 알켄, 알킨, 및

활성화된 C-H 결합을 갖는 다른 유기 화합물을 금속화하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 리튬 염의 존재 하에서의 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

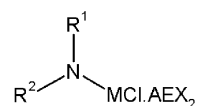
삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 I의 금속 아마이드, 그의 제조 방법, 및 방향족, 헤테로방향족, 알켄, 알킨, 및 활성화된 C-H 결합을 갖는 다른 유기 화합물의 금속화를 위한 염기로서의 그의 용도에 관한 것이다.

[0002] <화학식 I>



[0003]

배경 기술

[0004] 방향족 및 헤테로방향족 분자의 제조는 그의 높은 생물학적 효력으로 인해 대단한 중요성을 갖는다. 따라서, 이들 구조적 원소는 다수의 활성 제약 및 농약 성분의 구성성분이다. 방향족 및 또한 활성화된 C-H 결합의 직접 금속화는 방향족, 헤테로방향족 및 다른 유기 화합물의 관능화를 위한 탁월한 도구로서 확립되었다.

[0005] 이 목적을 위해, 우세하게 리튬 알킬 또는 리튬 아마이드가 지금까지 염기로서 사용되어 왔다.

[0006] 대안으로서, 효율적인 염기는 방향족 및 헤테로방향족의 마그네슘화 및 아연화를 위해 개발되어 왔다. WO 2010/092096 또는 WO 2008/138946에 기재된 바와 같이, 염화리튬과 착물화된 아연 아마이드 또는 마그네슘 아마이드 염기 (예를 들어, Mg-TMP 및 Zn-TMP (TMP = 2,2,6,6-테트라메틸피페리딜)), 예를 들어 $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$, $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ 은 다용도의 금속화 시약이다. 이들은 매우 우수한 화학선택성 및 위치선택성과 함께 높은 동역학적 염기도를 갖는다. 추가로, 아연 아마이드 염기는 그의 활성을 잃지 않으면서 수 주 동안 THF 중에 용액으로서 보호 기체 하에 저장될 수 있다.

[0007] 염기의 합성을 위해, 전형적으로 아민, 예를 들어 TMP는 등몰량의 부틸리튬으로 리튬화된다. 부틸리튬의 높은 비용으로 인해, 아연 아마이드 염기는 다수의 산업적 합성에 대해 너무 고가이다. 따라서, 고가의 부틸리튬의 사용을 특히 생략하는 금속 아마이드 염기로의 보다 유리한 경로가 시급히 요구된다.

발명의 내용

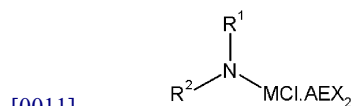
해결하려는 과제

[0008] 따라서, 본 발명에 의해 해결될 문제는 상기 기재된 단점을 극복하는 것이었다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적은 하기 화학식 I의 금속 아마이드를

[0010] <화학식 I>



[0012] (상기 식에서,

[0013] AE는 칼슘 및 마그네슘으로부터 선택된 알칼리 토금속이고;

[0014] M은 원소 주기율표 (PTE)의 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 족으로부터의 금속 및 란타노이드 족으로부터 선택된 금속이고;

[0015] X는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 할로젠 원자이고;

[0016] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 1-2개의 R³ 라디칼에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0017] 또는

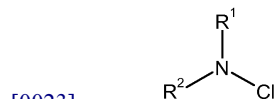
[0018] R¹ 및 R²는 함께 -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- 또는 -(CH₂)₂O(CH₂)₂- 기를 형성하고, 여기서 각각의 이들 기는 1-4개의 R⁴ 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0019] R³은 독립적으로 할로젠, (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시 및 (C₂-C₄)디알킬아미노로부터 선택되고;

[0020] R⁴는 할로젠, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시 및 (C₂-C₄)디알킬아미노로부터 선택됨)

[0021] 하기 화학식 II의 클로로아민과

[0022] <화학식 II>



[0024] (상기 식에서, R¹ 및 R² 라디칼은 각각 상기 정의된 바와 같음)

[0025] 1종 이상의 금속성 (즉, 원소 형태로 존재하는) 알칼리 토금속 (AE) 및/또는 1종 이상의 금속 (M) (즉, 원소 형태의) (여기서, AE 및 M은 각각 상기 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해 제조하는 방법에 의해 본 발명에 따라 달성되었다.

[0026] 금속 (M) 및/또는 알칼리 토금속 (AE)의 산화성 삽입의 결과로서, 본 발명에 따른 방법은 부틸리튬을 필요로 하지 않는다.

[0027] 상기 정의된 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드의 제조를 위한 본 발명에 따른 바람직한 방법에서, 상기 정의된 화학식 II의 클로로아민은 금속 (M) (원소 형태의) 및/또는 상응하는 금속 할로겐화물 (Mⁿ⁺Xₙ⁻)의 존재 하에 금속성 알칼리 토금속 (AE) 및 임의로 그의 할로겐화물과 반응한다.

[0028] 본 발명에 따른 방법에 사용된 임의의 금속 할로겐화물 (Mⁿ⁺Xₙ⁻)에서 지수 n은 금속 (M)의 금속 이온의 원자가와 상응하는 정수인 것이 여기서 인지될 것이다. 바람직하게는, n = 2, 3 또는 4이고, 특히 n = 2이다.

[0029] 화학식 II의 클로로아민의 각각의 당량 (eq.)에 대해, 원소 형태의 총 1 당량 이상의 금속성 알칼리 토금속 (AE) 및 금속 (M)이 사용되는 방식으로 본 발명에 따른 방법을 수행하는 것이 바람직하다. 원소 형태의 총 1 당량 초과인 금속성 알칼리 토금속 (AE) 및 금속 (M)을 사용하는 것, 즉 이와 관련하여 과량으로 작용하는 것이 바람직하다. 추가로 바람직하게는, 화학식 II의 클로로아민의 각각의 당량에 대해, 원소 형태의 총 1.5 당량 이상, 특히 2 당량 이상의 금속성 알칼리 토금속 (AE) 및 금속 (M)이 사용된다.

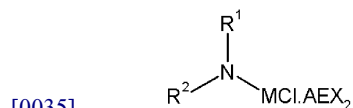
[0030] 상기 정의된 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드의 제조를 위한 본 발명에 따른 방법의 또 다른 구성에서, 상기 정의된 화학식 II의 클로로아민은 금속성 마그네슘, 금속성 칼슘, 마그네슘 할로겐화물 및/또는 칼슘 할로겐화물의 존재 하에 원소 형태의 금속 (M) 및 임의로 상응하는 금속 할로겐화물 ($M^{n+}X_n^-$)과 반응하고, 바람직하게는 화학식 II의 클로로아민의 각각의 당량에 대해 원소 형태의 총 1 당량 이상의 금속 (M)을 사용하고, 추가로 바람직하게는 1.5 당량 이상을 사용하고, 특히 바람직하게는 2 당량 이상을 사용한다.

[0031] 상기 정의된 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드의 제조를 위한 본 발명에 따른 방법의 바람직한 구성에서, 상기 정의된 화학식 II의 클로로아민은 원소 형태의 금속 (M) (여기서, M은 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에, 임의로는 마그네슘 할로겐화물 및/또는 칼슘 할로겐화물 및 임의로 금속 할로겐화물 ($M^{n+}X_n^-$)의 존재 하에 금속성 알칼리 토금속 (AE) (즉, 금속성 마그네슘 및 / 또는 금속성 칼슘)과 반응하고, 바람직하게는 화학식 II의 클로로아민의 각각의 당량에 대해 총 0.8 당량 이상의 금속성 알칼리 토금속 (AE)을 사용하고, 추가로 바람직하게는 1.0 당량 이상을 사용한다.

[0032] 상기 정의된 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드의 제조를 위한 본 발명에 따른 방법의 바람직한 구성에서, 상기 정의된 화학식 II의 클로로아민은 과량의 금속 할로겐화물 ($M^{n+}X_n^-$) (여기서, M 및 X는 각각 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에, 임의로는 마그네슘 할로겐화물 및 / 또는 칼슘 할로겐화물 및 임의로 금속 (M)의 존재 하에 금속성 마그네슘 및 / 또는 금속성 칼슘과 반응한다.

[0033] 본 발명은 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 하기 화학식 I의 금속 아미드를 추가로 제공한다.

[0034] <화학식 I>



[0036] 상기 식에서, R^1 , R^2 및 M, AE 및 X 라디칼은 각각 상기 정의된 바와 같다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 용어 "할로젠" 또는 "할로젠 원자"는, 예를 들어 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.

[0038] 용어가 라디칼에 대해 사용되는 경우에, "할로젠" 또는 "할로젠 원자"는, 예를 들어 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자를 의미한다.

[0039] 알킬은 직쇄, 분지형 또는 시클릭 히드로카르빌 라디칼을 의미한다. 표현 "(C₁-C₄)-알킬"은, 예를 들어 탄소 원자에 대해 언급된 범위에 따라 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬에 대한 간결한 표기법이며, 예를 들어 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 2-메틸프로필, tert-부틸, 시클로프로필 및 시클로부틸 라디칼을 포괄한다.

[0040] 보다 넓게 명시된 범위의 탄소 원자를 갖는 일반적인 알킬 라디칼, 예를 들어 "(C₁-C₆)-알킬"은, 상응하게는 또한 보다 많은 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지형 또는 시클릭 알킬 라디칼, 즉 상기 예에 따르면 또한 5 및 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼을 포괄한다.

[0041] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 복합 라디칼을 비롯한 탄화수소 라디칼, 예컨대 알킬 라디칼에 대해, 불포화 기의 경우에 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 탄소 골격이 바람직하다. 복합 라디칼을 비롯한 알킬 라디칼, 예컨대 알콕시, 할로알킬 등은, 예를 들어 메틸, 에틸, 시클로-, n- 또는 i-프로필, 시클로-, n-, i-, t- 또는 2-부틸, 펜틸, 헥실, 예컨대 시클로헥실, n-헥실, i-헥실 및 1,3-디메틸부틸, 헵틸, 예컨대 시클로헵틸, n-헵틸, 1-메틸헥실 및 1,4-디메틸헵틸을 의미한다.

[0042] 바람직한 시클릭 알킬 라디칼은, 바람직하게는 3-8개의 고리 탄소 원자, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 갖는다. 임의로 치환된 시클릭 알킬 라디칼의 경우에, 또한 시클릭 알킬 라디칼 상에 이중 결합을 갖는 치환기, 예를 들어 알킬리덴 기, 예컨대 메틸리덴을 비롯한 치환기를 갖는 시클릭 시스템이 포함된다.

- [0043] 임의로 치환된 시클릭 알킬 라디칼의 경우에, 폴리시클릭 지방족 시스템, 예컨대 비시클로[1.1.0]부탄-1-일, 비시클로[1.1.0]부탄-2-일, 비시클로[2.1.0]펜탄-1-일, 비시클로[2.1.0]펜탄-2-일, 비시클로[2.1.0]펜탄-5-일, 비시클로[2.2.1]헵트-2-일 (노르보르닐), 아다만탄-1-일 및 아다만탄-2-일이 또한 포함된다.
- [0044] 임의로 치환된 시클릭 알킬 라디칼의 경우에, 스피로시클릭 지방족 시스템, 예를 들어 스피로[2.2]펜트-1-일, 스피로[2.3]헥스-1-일, 스피로[2.3]헥스-4-일, 3-스피로[2.3]헥스-5-일이 포함된다.
- [0045] 아릴은, 바람직하게는 6 내지 14개, 특히 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 폴리시클릭 방향족계, 예를 들어 페닐, 인다닐, 나프틸, 안트릴, 페난트레닐 등이고, 바람직하게는 페닐이다.
- [0046] 2개 이상의 라디칼이 1개 이상의 고리를 형성하는 경우에, 이들은 카르보시클릭, 헤테로시클릭일 수 있고, 포화될 수 있고, 부분 포화될 수 있고, 불포화될 수 있고, 예를 들어, 또한 방향족일 수 있고, 임의로 추가로 치환될 수 있다. 융합된 고리는, 바람직하게는 5-원 또는 6-원 고리이며, 특히 바람직하게는 벤조융합된 사이클이다.
- [0047] 예로서 언급된 치환기 ("제1 치환기 수준")는, 이들이 탄화수소 모이어티를 함유하는 경우에, 예를 들어 제1 치환기 수준에 대해 정의된 바와 같은 치환기 중 1개에 의해 임의로 그 안에서 추가로 치환될 수 있다 ("제2 치환기 수준"). 상응하는 추가의 치환기 수준이 가능하다. 용어 "치환된 라디칼"은 바람직하게는 단지 1 또는 2개의 치환기 수준을 포함한다.
- [0048] 상기 치환기 수준에 바람직한 치환기는, 예를 들어 할로젠, 니트로, 시아노알킬, 디알킬아미노, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 벤질, 벤질옥시, 헤테로시클릴 및 트리알킬실릴이다.
- [0049] 1개 초과와 치환기 수준으로 구성된 치환기는, 바람직하게는, 예를 들어 알콕시알킬, 예컨대 모노알콕시알킬 또는 디알콕시알킬, 알콕시알콕시, 예컨대 모노알콕시알콕시 또는 디알콕시알콕시, 벤질, 페네틸, 벤질옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로알콕시알콕시, 할로알콕시알킬이다.
- [0050] 탄소 원자를 갖는 라디칼의 경우에, 1 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자, 특히 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다. 일반적으로, 할로젠, 예를 들어 플루오린 및 염소, (C₁-C₄)알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, (C₁-C₄)할로알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₁-C₄)알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시, (C₁-C₄)할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 군으로부터의 치환기가 바람직하다. 치환기 메틸, 메톡시, 플루오린 및 염소가 여기서 특히 바람직하다.
- [0051] 치환된 아미노, 예컨대 일치환 또는 이치환된 아미노는, 예를 들어 알킬, 알콕시 및 아릴의 군으로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 N-치환된 치환된 아미노 라디칼의 군으로부터의 라디칼이고; 바람직하게는 디알킬아미노 및 디아릴아미노, 예컨대 임의로 치환된 N-알킬-N-아릴아미노 및 포화 N-헤테로사이클이고; 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼이 바람직하고; 아릴은 바람직하게는 페닐 또는 치환된 페닐이다.
- [0052] 임의로 치환된 페닐은 바람직하게는, 비치환되거나 또는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)할로알킬, (C₁-C₄)할로알콕시, 시아노 및 니트로의 군으로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 일치환 또는 다치환된, 바람직하게는 최대 삼치환된 페닐, 예를 들어 o-, m- 및 p-톨릴, 디메틸페닐, 2-, 3- 및 4-클로로페닐, 2-, 3- 및 4-플루오로페닐, 2-, 3- 및 4-트리플루오로메틸- 및 -트리클로로메틸페닐, 2,4-, 3,5-, 2,5- 및 2,3-디클로로페닐, o-, m- 및 p-메톡시페닐이다.
- [0053] 임의로 치환된 헤테로시클릴은 바람직하게는, 비치환되거나 또는 할로젠, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)할로알킬, (C₁-C₄)할로알콕시, 니트로 및 옥소의 군으로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 일치환 또는 다치환된, 바람직하게는 최대 삼치환된 헤테로시클릴이고, 특히 할로젠, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)할로알킬 및 옥소의 군으로부터의 라디칼, 매우 특히 1 또는 2개의 (C₁-C₄)알킬 라디칼에 의해 일치환 또는 다치환된다.
- [0054] 할로알킬은 동일하거나 상이한 할로젠 원자에 의해 부분 또는 완전 치환된 알킬, 예를 들어 모노할로알킬, 예컨대 CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂F, CHClCH₃, CHFCH₃, CH₂Cl, CH₂F; 퍼할로알킬, 예컨대 CCl₃ 또는 CF₃ 또는 CF₂CF₃; 폴리할로알킬, 예컨대 CHF₂, CH₂F, CH₂CHFCl, CHCl₂, CF₂CF₂H, CH₂CF₃이고; 할로알콕시는 예를 들어 OCF₃, OCHF₂, OCH₂F,

OCF_2CF_3 , OCH_2CF_3 및 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 이다.

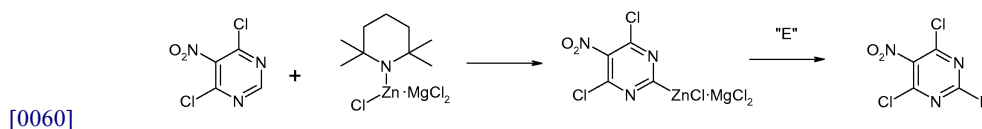
[0055] 활성화된 C-H 결합을 갖는 유기 화합물은 양성자로서 탄소 원자에 결합된 수소 원자를 방출하는 증가된 경향을 가지며 이에 따라 형식적인 의미에서 산으로서 작용하는 분자이다. 이는 예를 들어, 탄소 원자가 전자-끄는 기, 예컨대 카르보닐 (에스테르, 케톤 또는 알데히드에서), 술폰, 니트릴, 트리플루오로메틸 기 또는 니트로 기에 강하게 결합되는 경우이다. 예를 들어, 말론산 ($\text{pK}_a \approx 13$) 또는 아세틸아세톤 ($\text{pK}_a \approx 9$)의 유도체가 활성화된 C-H 결합을 갖는다. C-C 다중 결합은, 탄소 원자의 근접의 결과로서, 마찬가지로 보다 강한 분극을 보장하고, 그 결과 예를 들어 비닐 및 프로파르길 기에서와 같은 α -알케닐 및 -알키닐 기는 CH 활성화로 이어진다. 추가로, 방향족계의 형성은 또한 CH 산성도를 증진시킬 수 있다.

[0056] 본 발명에 따르면, 화학식 I은 또한 평형으로 존재하는 모든 호변이성질체 및/또는 올리고머 또는 중합체성 착물을 포괄하며, 여기서 배위 용매는 임의로 또한 형성된 구조에 관여할 수 있다. 결합은 할라이드 X를 통해 또는 질소 원자를 통해 형성될 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드는 온화한 조건 하의 금속화에 특히 적합하다. 따라서, 이들은 민감한 (헤테로)방향족의 전환에 특히 적합하고, 민감한 관능기, 예를 들어 니트로, 알데히드 또는 F (이는 종종 상응하는 리튬 또는 마그네슘 염기에 대한 경우가 아님)에 의해 허용된다.

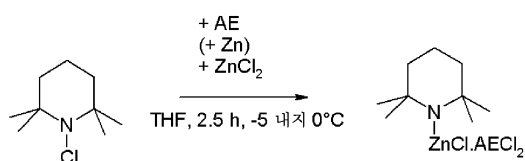
[0058] $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ 은 약 20°C 온도에서 민감한 (헤테로)방향족의 금속화를 위한 온화한 염기로서 문헌에 기재되어 있다 (문헌 [Org. Lett. 2009, 11(8), 1837-1840] 참조). 그러나, 내부 연구에서, 예를 들어 20°C 에서 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ 을 사용한 민감한 헤테로방향족 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘의 금속화, 및 아이오딘과 같은 친전자체와의 후속적 반응은 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘의 파괴를 초래하는 것으로 밝혀졌다.

[0059] 대조적으로, 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘의 상기 반응이 동일한 조건 하에 본 발명의 화학식 I의 금속 아미드를 사용하여 수행되는 경우에, 본 발명의 예 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$ 및 아이오딘을 친전자체 ("E")로서 사용한 하기의 예로서 제시된 바와 같이, 친전자체로서 예를 들어 아이오딘 또는 달리 다른 친전자체를 사용하는 것이 가능하기 때문에 바람직한 전환이 가능하다.

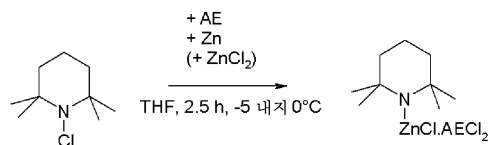


[0061] 본 발명에 따른 방법은 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2$ 및 $\text{TMPZnCl} \cdot \text{CaCl}_2$ 의 제조의 예로서 (하기 반응식 1A 및 1B에 제시됨) 상세히 기재될 것이며, 각 경우에 사용된 금속성 알칼리 토금속 (AE)은 Mg(0) 또는 Ca(0)이다.

[0062] <반응식 1A>



[0064] <반응식 1B>



[0066] 화학식 II의 클로로아민은 선행 기술, 예를 들어 문헌 [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]에 기재된 방법에 의해 수득될 수 있다. 문헌 [JACS, 1973, 6400]에 또는 문헌 [Toshimasa et al. Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 및 Deno et al. JACS 1971, 93, 2065]에 의해 기재된 바와 같이, 상응하는 2급 아민을 하이포클로라이트와 반응시킴으로써 합성을 수

행하는 것이 바람직하다.

[0067] 본 발명의 바람직한 실시양태는

[0068] AE가 칼슘 또는 마그네슘이고,

[0069] M이 Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn 및 Al로부터 선택된 금속이고;

[0070] X가 염소 및 브로민으로부터 선택된 할로젠 원자이고;

[0071] R^1 및 R^2 가 함께 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ 또는 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 기를 형성하고, 여기서 각각의 이들 기가 1, 2, 3 또는 4개의 R^5 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서

[0072] R^5 가 메틸, 에틸, n-프로필 및 i-프로필로부터 선택된 것인

[0073] 화학식 I의 칼슘- 또는 마그네슘-착물화된 금속 아마이드, 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

[0074] 본 발명의 특히 바람직한 실시양태는

[0075] AE가 칼슘 또는 마그네슘이고,

[0076] M이 Ti, Mn, Fe, Zn 및 Al로부터 선택된 금속이고;

[0077] X가 염소 및 브로민으로부터 선택된 할로젠 원자이고;

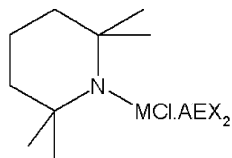
[0078] R^1 및 R^2 가 함께 4개의 메틸 기에 의해 치환된 $-(CH_2)_5-$ 기를 형성하는 것인

[0079] 화학식 I의 칼슘- 또는 마그네슘-착물화된 금속 아마이드, 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

[0080] 본 발명에 따른 방법에서 1-클로로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘을 화학식 II의 클로로아민으로서 사용하는 것이 매우 특히 바람직하다.

[0081] 따라서, 본 발명은 또한 하기 화학식 I-i의 AE-착물화된 금속 아마이드와 관한 것이다.

[0082] <화학식 I-i>



[0083]

[0084] 상기 식에서,

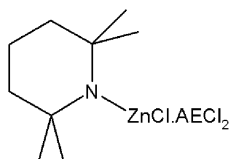
[0085] AE는 Ca 및 Mg로부터 선택되고;

[0086] M은 Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn 및 Al로부터 선택된 금속이고;

[0087] X는 염소 및 브로민으로부터 선택된 할로젠 원자, 바람직하게는 염소이다.

[0088] 하기 화학식 I-ii의 AE-착물화된 아연 아마이드 및 그의 호변이성질체, 올리고머 및 중합체가 본 발명의 문맥에서 특히 바람직하다.

[0089] <화학식 I-ii>



[0090]

[0091] 상기 식에서, AE는 Ca 또는 Mg이다.

[0092] 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는, +20 내지 -20℃, 바람직하게는 +10 내지 -10℃, 보다 바람직하게는 +5 내

지 -5℃의 온도 범위 내에서 수행된다.

- [0093] 상기 반응은 바람직하게는, 에테르 및 방향족 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 무수 용매 중에서 보호 기체 분위기 하에 수행된다. 배위 용매, 예를 들어 THF, 2-메틸테트라히드로푸란, tert-부틸 메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄 또는 디에틸 에테르, 또는 달리 방향족, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 에틸벤젠 또는 크실렌, 및/또는 달리 알칸 또는 시클로알칸 또는 알킬-치환된 시클로알칸, 예를 들어 n-헥산, n-헵탄, 시클로헥산, 이소옥탄 또는 메틸시클로헥산과의 그의 혼합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0094] 반응 혼합물의 희석은 바람직하게는, AE-착물화된 금속 아미드의 생성된 용액이 추가의 농축 없이 후속 반응에 사용될 수 있도록 조정된다.
- [0095] 반응 혼합물은 경사분리 또는 여과에 의해 금속 잔류물로부터 분리될 수 있다.
- [0096] 화학식 II의 클로로아민을 기준으로 하여, 알칼리 토금속 (AE) 및 그의 할로겐화물 (EAX_2) 및 금속 (M) 및 그의 금속 할로겐화물 ($M^{n+}X_n^-$)의 조합물은 바람직하게는 과량으로 사용된다.
- [0097] 본 발명에 따르면, 화학식 II의 클로로아민의 각각의 당량에 대해, 각각 최대 5 당량, 바람직하게는 각각 최대 3 당량, 보다 바람직하게는 각각 최대 2 당량의 알칼리 토금속 (AE), 금속 (M), 알칼리 토금속 할로겐화물 (EAX_2) 및/또는 금속 할로겐화물 ($M^{n+}X_n^-$)이 사용된다. 화학식 II의 클로로아민의 완전 전환을 달성하기 위해, 총합 1.0 당량 이상의 금속성 알칼리 토금속 (AE) 및/또는 금속 (M)이 사용되어야 한다. 추가로, 총 1.0 당량 이상의 금속 (M) 및/또는 금속 할로겐화물 ($M^{n+}X_n^-$)이 사용되어야 하고, 특히 유리하게는 알칼리 토금속 할로겐화물 (EAX_2)을 생략한다.
- [0098] 마그네슘 및 칼슘 및/또는 그의 할로겐화물의 조합된 사용은, 상승작용으로 인해 이점, 예를 들어 증가된 용해도를 가질 수 있는 화학식 I의 화합물의 혼합물을 수득하는 것을 가능하게 한다.
- [0099] 금속성 마그네슘은 터닝, 비드 또는 분말 형태로 반응에 사용될 수 있다. 높은 활성 표면적으로 인해, 마그네슘 분말이 바람직하다. 금속성 칼슘은 전형적으로 칼슘 분말 형태로 반응에 사용된다. 본 발명의 문맥에 사용된 칼슘 공급원은 바람직하게는 플루오린화칼슘, 염화칼슘 또는 브로민화칼슘이고, 보다 바람직하게는 염화칼슘이다.
- [0100] 마그네슘 할로겐화물은 플루오린화마그네슘, 염화마그네슘, 브로민화마그네슘 및 아이오딘화마그네슘으로부터 선택된다. 염화마그네슘 또는 브로민화마그네슘을 사용하는 것이 바람직하고, 염화마그네슘을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0101] 금속의 추가의 활성화를 위해, 활성화 시약, 예를 들어 $i-Bu_2AlH$ (DIBAL-H), 디브로모에탄 또는 아이오딘을 단독으로 또는 조합으로 사용하는 것이 임의로 가능하다.
- [0102] 본 발명의 문맥에 사용된 금속 (M)은 원소 주기율표 (IUPAC 명명법)의 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 족의 금속 또는 그의 할로겐화물, 바람직하게는 염화물 및 란타노이드 족 또는 그의 할로겐화물, 바람직하게는 염화물로부터 선택되고; 금속 (M)은 바람직하게는 Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn 및 Al 또는 그의 할로겐화물, 바람직하게는 염화물로부터 선택되고; 금속 (M)은 보다 바람직하게는 Ti, Mn, Fe, Zn 및 Al 또는 그의 할로겐화물, 바람직하게는 염화물로부터 선택된다. 본 발명의 문맥에서, 아연 (Zn) 및 염화아연 ($ZnCl_2$)이 탁월한 중요성을 갖는다. 추가로, 본 발명의 문맥에서, 망가니즈 (Mn) 및 망가니즈 할로겐화물, 바람직하게는 $MnCl_2$ 가 탁월한 중요성을 갖는다.
- [0103] 본 발명은 방향족, 헤테로방향족, 알켄, 알킨, 및 활성화된 C-H 결합을 갖는 다른 유기 화합물을 위한 염기로서 본 발명의 방법에 따라 수득가능한 화학식 I의 AE-착물화된 금속 아미드의 용도를 추가로 제공한다. 그의 염기도, 선택성 또는 활성은, 제조 과정 중에 또는 사용 과정 중에 리튬 염, 예를 들어 염화리튬의 첨가에 의해, 또는 크라운 에테르 또는 다른 배위 시약에 의해 증진되거나 또는 유리하게는 영향을 받을 수 있다.
- [0104] 본 발명은 하기 실시예에 의해 상세하게 예시될 것이다.
- [0105] 실시예

[0106] Ca 및 Zn을 사용한 (TMP)ZnCl · CaCl₂의 제조

[0107] 자기 교반 막대 및 셉텀을 갖는 건조한 아르곤-충전된 슐랭크(Schlenk) 튜브 내에, 칼슘 분말 (16 메쉬 - 802 mg, 20 mmol) 및 아연 분말 (5231 mg, 80 mmol)을 초기에 무수 THF (15 ml) 중에 충전하고, DIBAL-H (0.1 ml, THF 중의 1 M)의 첨가에 의해 활성화하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 교반을 중지하였다. 아이오딘 (65 mg, 0.25 mmol)의 첨가 후에, 혼합물을 다시 교반하고, 무수 THF (15 ml) 중의 1-클로로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (TMPCl; 3.51 g, 20 mmol)을 -5℃에서 주입 펌프 (속도: 15 ml / h)를 사용하여 적가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 금속 잔류물을 경사분리하고, 황색 용액을 지시약으로서 벤조산 및 N-페닐-4-(페닐아조)아닐린을 사용하여 적정하였다. 농도는 0.47 M (수율 = 88%)이었다.

[0108] Mg 및 Zn을 사용한 (TMP)ZnCl · MgCl₂의 제조

[0109] 자기 교반 막대 및 셉텀을 갖는 건조한 아르곤-충전된 슐랭크 튜브 내에, 마그네슘 분말 (325 메쉬 - 1328 mg, 54.7 mmol) 및 아연 분말 (3573 mg, 54.7 mmol)을 초기에 충전하고, DIBAL-H (0.5 ml, THF 중의 1 M)의 첨가에 의해 활성화하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 교반을 중지하였다. 아이오딘 (65 mg, 0.25 mmol)의 첨가 후에, 혼합물을 다시 교반하고, 0℃에서 무수 THF (15 ml) 중의 1-클로로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (TMPCl; 2.4 g, 13.7 mmol)을 주입 펌프 (속도: 15 ml / h)를 사용하여 적가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 추가 30분 동안 25℃에서 교반하고, 황색 용액을 지시약으로서 벤조산 및 N-페닐-4-(페닐아조)아닐린을 사용하여 적정하였다. 농도는 0.38 M (수율 = 96%)이었다.

[0110] Mg 및 ZnCl₂를 사용한 (TMP)ZnCl · MgCl₂의 제조

[0111] 자기 교반 막대 및 셉텀을 갖는 건조한 아르곤-충전된 슐랭크 튜브 내에, 마그네슘 분말 (325 메쉬 - 1458 mg, 60 mmol) 및 염화아연 (42.9 ml, 30 mmol, THF 중의 0.7 M)을 초기에 충전하고, DIBAL-H (0.5 ml, THF 중의 1 M)의 첨가에 의해 활성화하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 교반을 중지하였다. 아이오딘 (65 mg, 0.25 mmol)의 첨가 후에, 혼합물을 다시 교반하고, 무수 THF (15 ml) 중의 1-클로로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (TMPCl; 3514 mg, 20 mmol)을 0℃에서 주입 펌프 (속도: 15 ml / h)를 사용하여 적가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 추가 8시간 동안 25℃에서 교반하고, 황색 용액을 지시약으로서 벤조산 및 N-페닐-4-(페닐아조)아닐린을 사용하여 적정하였다. 농도는 0.17 M (수율 = 50%)이었다.