



(10) **DE 10 2012 215 367 A1** 2013.03.07

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 215 367.5**

(22) Anmeldetag: **30.08.2012**

(43) Offenlegungstag: **07.03.2013**

(51) Int Cl.: **C07C 209/00** (2012.01)

C07C 211/09 (2012.01)

C07D 211/10 (2012.01)

C07F 3/06 (2012.01)

C07F 1/02 (2012.01)

(66) Innere Priorität:

10 2011 082 055.8 **02.09.2011**

(71) Anmelder:

Chemetal GmbH, 60487, Frankfurt, DE

(74) Vertreter:

Dr. Uppena und Kollegen, 60487, Frankfurt, DE

(72) Erfinder:

Rittmeyer, Peter, Dr., 65843, Sulzbach, DE;
Lischka, Uwe, 60437, Frankfurt, DE; Wietelmann,
Ulrich, Dr., 61381, Friedrichsdorf, DE; Kiefer,
Florian, Dr., 38640, Goslar, DE; Murso, Alexander,
Dr., 38704, Liebenburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Amidozinkhalogenid / Alkalimetallhalogenid Verbindungen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amidozinkhalogeniden als Adukt mit Alkalimetallhalogeniden ($R^1R^2N-ZnY^*LiY$) in aprotischen organischen Lösungsmitteln, bei dem

- ein primäres oder sekundäres Amin in einem aprotischen organischen Lösungsmitteln gelöst vorgelegt,
- eine Lithium-Base (R^xLi) zudosiert und
- danach ein ZnY_2 zugegeben wird.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amidozinkhalogeniden als Adukt mit Alkalimetallhalogeniden ($R^1R^2N-ZnY^*LiY$) in aprotischen organischen Lösungsmitteln.

[0002] Aryl- und Heteroaryl-Metallverbindungen werden entweder durch eine Halogen-Metallaustauschreaktion (z. B. Brom-Lithiumaustausch) Insertion von elementarem Metall in eine Kohlenstoff-Halogenbindung z. B. Zinkinsertion in eine Kohlenstoff-Iodbindung oder durch Metallierung (Deprotonierung mit Hilfe starker Basen) hergestellt.

[0003] Nachteilig an den Aryl- oder Heteroaryl-Iodverbindungen ist jedoch deren Preis und geringe Haltbarkeit. Weiterhin müssen bei den Austauschreaktionen und Insertionen, durch die Bildung von Metallsalzen, diese zum Teil gesondert entsorgt werden.

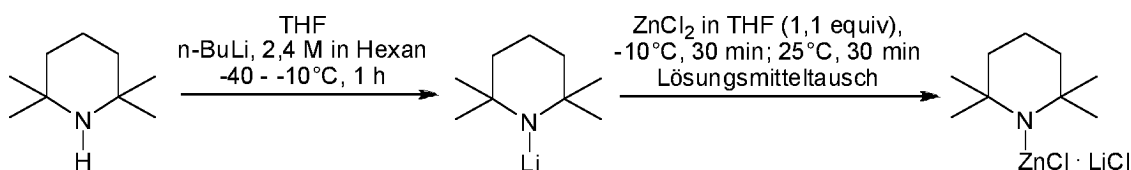
[0004] Die regioselektive Funktionalisierung verschiedenster Arene und Heteroarene wird durch Deprotonierung von Arenen ermöglicht und stellt eine der nützlichsten Umwandlungen in der organischen Synthese da. Hierzu werden häufig lithiumorganische Verbindungen verwendet. Zur Unterdrückung von Nebenreaktionen muss allerdings im Allgemeinen bei sehr tiefen Temperaturen gearbeitet werden. Weiterhin weisen einige lithiumorganischen Verbindungen, wie LiTMP (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin) eine geringe Stabilität auf und werden deshalb in situ dargestellt.

[0005] Zwar weisen magnesiumorganische Verbindungen wie $TMPMgCl \cdot LiCl$ eine höhere Stabilität auf, jedoch ist die Toleranz gegenüber sensiblen funktionellen Gruppen, wie z. B. Aldehyden und Nitrogruppen, eingeschränkt.

[0006] Aus der Literatur ist weiterhin Lithium-di-tert.-butyl-(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)zinkat ($Li-Bu_2TMPZn$) als Reagenz zur Metallierung von Aromaten bekannt, dessen hohe Aktivität auf einer Zinkspezies beruht (Miller, R. A.; Smith, M. R.; Marcune, B. J. Org. Chem. 2005, 70, 9074). Jedoch können auch hier z.B. keine Aldehydfunktionen toleriert werden.

[0007] Das Dokument DE 102010007833 A1 beschreibt die Herstellung von Amidozinkhalogeniden als Adukte mit Alkalimetallhalogeniden wie $TMP-ZnCl \cdot LiCl$ -Lösung in Tetrahydrofuran (THF):

- Umsetzung von TMPH (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin) mit n-Butyllithium (2,4 M in Hexan) in Hexan bei $-40^\circ C$
- Umsetzung der erhaltenen Reaktionslösung bei $-10^\circ C$ mit einer 1 M Lösung von $ZnCl_2$ in THF, aufwärmen auf $25^\circ C$
- Abdestillieren des THF/Hexan-Lösungsmittelgemisches im Vakuum
- Lösen des erhaltenen Feststoffes in reinem THF



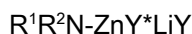
[0008] Nachteilig an dem bekannten Verfahren ist:

- die Notwendigkeit bei tiefen Temperaturen zu arbeiten, sowie
- ein Lösungsmittelwechsel als zusätzlicher Verfahrensschritt.

[0009] Beim Lösungsmitteltausch erhält man ein THF/Hexan-Gemisch, welches entweder aufwendig durch Destillation getrennt oder entsorgt werden muss.

[0010] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von Amidozinkhalogenid / Alkalimetallhalogenid zur Verfügung zu stellen, das die Nachteile des Standes der Technik überwindet und ein einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungsklasse anzugeben.

[0011] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von



(I)

gelöst, 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 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;

Y ausgewählt aus der Gruppe mit F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_z$, wobei z 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_mSR^x , wobei m 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, Alkynyl oder deren Derivate oder H ist,

bei dem

- ein primäres oder sekundäres Amin in einem aprotischen organischen Lösungsmitteln gelöst vorgelegt,
- eine Lithium-Base (R^xLi) zudosiert und
- danach ein ZnY_2 zugegeben wird.

[0012] Vorzugsweise wird das ZnY_2 in fester Form zugegeben.

[0013] In einer bevorzugten Ausführung des Verfahrens geht man wie folgt vor:

- das Amin wird im Konzentrationsbereich von 10 bis 90 Gew.-% gelöst vorgelegt und
- eine ZnY_2 -Lösung in einem aprotischen organischen Lösungsmitteln und R^xLi werden simultan zudosiert, wobei gilt, dass zunächst mit der Dosierung des R^xLi begonnen wird und erst nach Zugabe von 5–10 mol % R^xLi mit der Dosierung der ZnY_2 -Lösung begonnen wird und dass R^xLi und die ZnY_2 -Lösung während der Dosierphase an unterschiedlichen Stellen der Reaktionslösung eindosiert werden.

[0014] Dabei sollen die Lithiumbase und die ZnY_2 -Lösung nicht direkt miteinander in Kontakt kommen.

[0015] Beide Verfahren liefern auch bei Reaktionstemperaturen $>0^\circ C$ das Amidozinkhalogenid / Alkalimetallhalogenid in guten Ausbeuten.

[0016] Durch die „quasi-Simultandosierung“ der bevorzugten Ausführungsvariante wird sichergestellt, dass zunächst gebildetes TMP-Li schnell ummetalliert wird und keine Zeit hat, das Lösungsmittel THF anzugreifen. Das zeitversetzte Dosieren stellt sicher, dass eindosiertes n-BuLi mit dem Amin reagiert.

[0017] Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise kontinuierlich in einem Mikro- oder Mesodurchflussreaktor durchgeführt.

[0018] Vorzugsweise wird das R^xLi als Konzentrat (>90 Gew.-%) in einem aprotischen organischen Lösungsmittel eingesetzt. Durch die Verwendung von n-BuLi-Konzentrat werden nur geringe Mengen eines zweiten Lösungsmittels in die Produktlösung eingebracht.

[0019] Weiterhin sind die Reste Y unabhängig voneinander oder beide Cl, Br oder I und vorzugsweise Cl. Besonders bevorzugt ist als Lithium-Base n-Butyl-Li. Weiterhin wird bevorzugt das Lösungsmittel 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 Amidinen, 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.

[0020] Die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen werden in der Synthesechemie als selektive Basen bei der Deprotonierung von funktionalisierten Aromaten und Heteroaromaten eingesetzt. Im Vergleich mit Lithium- und Magnesiumamidinen können bei Einsatz von Amidozinkhalogenid / Alkalimetallhalogenid-Basen deutlich höhere Selektivitäten und Ausbeuten erzielt werden. Es können Deprotonierungen an Systemen

durchgeführt werden die extrem sensitive funktionelle Gruppen wie Aldehyd- oder Nitro-Gruppen enthalten. Ebenfalls können sensible Heteroaromaten wie z.B. Diazine selektiv in hohen Ausbeuten deprotoniert werden. Die Verwendung dieser Basen erlaubt außerdem Synthesen unter nicht kryogenen Bedingungen.

[0021] Der Gegenstand der Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

[0022] In einem 500ml-Doppelmantelreaktor werden 95,4 g THF und 14,61 g (103 mmol) 2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin vorgelegt. Die Temperatur wird auf 20°C eingestellt. Innerhalb von 30 Minuten werden 6,82 g n-Butyllithium-Konzentrat (95,5%, 99 mmol) über eine Dosierpumpe zudosiert. Dabei wird die Manteltemperatur des Reaktors so geregelt, dass die Innentemperatur konstant bei 20°C bleibt. Anschließend wird noch 10 Minuten bei 20°C gerührt. Danach werden 14,14 g (104 mmol) festes Zinkchlorid in zwei Portionen zugegeben. Aufgrund der stark exothermen Reaktion steigt die Reaktionstemperatur kurzfristig auf 30°C an. Nach der zweiten ZnCl₂-Zugabe wird noch 20 Minuten bei 20°C gerührt. Die trübe Produktlösung wird über einen Filter klar filtriert.

| | |
|------------|---|
| Auswaage: | 128,6 g |
| Aktivbase: | 0,62 mmol/g TMP-ZnCl*LiCl |
| Ausbeute: | 80,5% (bezogen auf eingesetztes n-Butyllithium) |

Beispiel 2

[0023] Der Versuch aus Beispiel 1 wird wiederholt, die Reaktionstemperatur beträgt jedoch 0°C.

[0024]

| | |
|-----------|-------|
| Ausbeute: | 87,2% |
|-----------|-------|

Beispiel 3

[0025] In einem 2l-Doppelmantelreaktor werden 140 g (99,1 mmol) 2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin gelöst in 400g THF vorgelegt. Die Temperatur wird auf 0°C eingestellt. Insgesamt werden 64,03 g n-Butyllithium-Konzentrat (94,4%, 941 mmol) innerhalb von 70 Minuten über eine Dosierpumpe zudosiert. 15 Minuten nach Beginn der Dosierung von n-Butyllithium beginnt man mit der Dosierung von 847,9 g einer 1,17 molaren Lösung von Zinkchlorid in THF (992 mmol). Die Dosiergeschwindigkeiten von n-Butyllithium und der ZnCl₂-Lösung werden so eingestellt, dass immer ein Überschuss von bereits gebildetem 2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-Li vorliegt. Die Einleitstellen n-Butyllithium und der Lösung von Zinkchlorid in THF sind so angeordnet, dass sie nicht direkt nebeneinander liegen. Die Reaktionstemperatur schwankt trotz Kühlung zwischen 0 und 15°C. Nach beendeter Dosierung der beiden Reaktanden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und noch 30 Minuten gerührt. Die leicht trübe Produktlösung wird über einen Filter klar filtriert.

| | |
|------------|---|
| Auswaage: | 1451,2 g |
| Aktivbase: | 0,54 mmol/g TMP-ZnCl*LiCl |
| Ausbeute: | 83,2% (bezogen auf eingesetztes n-Butyllithium) |

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 102010007833 A1 [\[0007\]](#)

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Miller, R. A.; Smith, M. R.; Marcune, B. J.
Org. Chem. 2005, 70, 9074 [\[0006\]](#)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von

$$R^1R^2N-ZnY^*LiY$$

(I)

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, 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;

Y ausgewählt aus der Gruppe mit F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_z$, wobei z 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_mSR^x , wobei m 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 ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass

- ein primäres oder sekundäres Amin in einem aprotischen organischen Lösungsmitteln gelöst vorgelegt,
- eine Lithium-Base (R^xLi) zudosiert und
- danach ein ZnY_2 zugegeben wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- das Amin wird im Konzentrationsbereich von 10 bis 90 Gew.-% gelöst vorgelegt und
- ZnY_2 -Lösung in einem aprotischen organischen Lösungsmitteln und R^xLi simultan zudosiert werden, wobei zu beachten ist, dass zunächst mit der Dosierung des R^xLi begonnen wird und erst nach Zugabe von 5–10 mol% R^xLi mit der Dosierung der ZnY_2 -Lösung begonnen wird und dass R^xLi und die ZnY_2 -Lösung während der Dosierphase an unterschiedlichen Stellen der Reaktionslösung eindosiert werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Amins mit der Lithium-Base kontinuierlich in einem Mikro- oder Mesodurchflussreaktor durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das R^xLi als Konzentrat > 95 Gew.-% in einem aprotischen organischen Lösungsmittel eingesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das ZnY_2 in fester Form zugegeben wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Y unabhängig oder beide Cl, Br oder I und vorzugsweise Cl sind.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Lithium-Base n-Butyl-Li ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass 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, 2-Methyltetrahydrofuran, Dibutylether, Diethylether, tert.-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxanen, vorzugsweise 1,4-Dioxan, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Dimethylsulfid, Dibutylsulfid; zyklischen Amidinen, vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Ethyl-2-pyrrolidon, N-Butyl-2-pyrrolidon; 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; aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Benzol, Toluol, Xylol, Pyridin, Pentan, Cyclohexan, Hexan, Heptan; Hexamethylphosphortriamid, CS_2 , oder deren Kombinationen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen