



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월21일
(11) 등록번호 10-2650254
(24) 등록일자 2024년03월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07B 37/02 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07B 37/02 (2013.01)
C07F 5/025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7013828
- (22) 출원일자(국제) 2018년11월13일
심사청구일자 2021년08월19일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월14일
- (65) 공개번호 10-2020-0080260
- (43) 공개일자 2020년07월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/081017
- (87) 국제공개번호 WO 2019/096762
국제공개일자 2019년05월23일
- (30) 우선권주장
10 2017 010 643.6 2017년11월14일 독일(DE)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2006241065 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
알베마를 저머니 게엠베하
독일 프랑크푸르트 암 마인 게보이데 게 879 인두
스트리파르크 회호스트 (우: 65926)
- (72) 발명자
슈니퍼링 슈테판
독일 53721 지크부르크 퇴퍼슈트라세 36
비텔만 울리히
독일 61381 프리드리히스도르프 로드하이머 슈트
라세 19
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 12 항

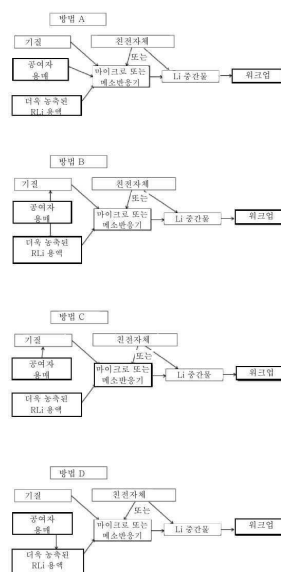
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 연속 유동 조건 하에 유기리튬 공정

(57) 요약

본 발명은 마이크로 또는 메소반응기 시스템에서 연속 유동 조건 하에 유기리튬 화합물을 이용하여 CC 결합 형성을 위한 방법에 관계하는데, 여기서 유기 기질은 공여자 용매의 존재에서 알킬 리튬 화합물과 반응되어 Li 중간물을 형성하고, 상기 중간물은 원지에서 또는 차후에 두 번째 반응 단계에서 친전자체와 반응되어 유기 이차 산물을 형성할 수 있고, 상기 유기리튬 화합물 RLi는 탄화수소 또는 탄화수소 혼합물에서 용액으로서 이용되고, 그리고 RLi 농도는 적어도 3 M, 바람직하게는 적어도 4 M이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

니크빈 니크자드

영국 씨비2 9엘더블유 캠브리지셔 캠브리지 윈치모
어 드라이브 8

타버 개리 존

영국 에스지2 8엘더블유 하트퍼드셔 스티브니지 펍
설 엔드 17

명세서

청구범위

청구항 1

마이크로 또는 메소반응기 시스템에서 연속 유동 조건 하에 CC 결합 형성을 위한 방법에 있어서, 유기 기질이 상기 시스템에서 공여자 용매의 존재에서 유기리튬 화합물과 반응되어 Li 중간물이 형성되고, 상기 Li 중간물을 원지에서 또는 차후에 두 번째 반응 단계에서 친전자체와 반응시켜 유기 이차 산물을 형성하고,

상기 유기리튬 화합물이 탄화수소 또는 탄화수소 혼합물에서 용액으로서 이용되고, 그리고 상기 용액의 유기리튬 화합물 농도가 적어도 3 M인 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 유기리튬 화합물은 화학식 RLi에 의해 표현되고, 여기서 R = 2 - 12개 C 원자를 갖는 알킬기인 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 부틸리튬 또는 헥실리튬 중에서 한 가지가 유기리튬 화합물로서 이용되고, 그리고 부틸리튬이 이용될 때, 부틸리튬 농도는 용액의 중량으로 적어도 27%이고, 그리고 헥실리튬이 이용될 때, 헥실리튬 농도는 용액의 중량으로 적어도 39%인 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 부틸리튬 농도는 용액의 중량으로 적어도 36%이고, 그리고 헥실리튬 농도는 용액의 중량으로 적어도 53%인 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 용액의 유기리튬 화합물 농도는 3 - 8 M의 범위 안에 있는 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 용액의 유기리튬 화합물 농도는 3.5 - 7 M의 범위 안에 있는 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 탄화수소 용매는 헥산, 헵탄, 옥탄, 톨루엔, 에틸벤젠, 큐멘 및/또는 자일렌을 포함하는 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 8

청구항 1 또는 2에 있어서, 공여자 용매는 에테르, 아민, 술폭시드, 인 트리아미드의 군에서 선택되는 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 디메틸 에테르, 디에틸 에테르, 디부틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 메틸 tert-아밀 에테르, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 4-메틸테트라히드로피란, 1,2-디메톡시메탄 및 고급 글라임; 암모니아, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 테트라메틸에틸렌 디아민, 비스(2-디메틸아미노에틸)(메틸)아민, 헥사메틸포스포르아미드, 디메틸 술폭시드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 또는 이들의 임의의 혼합물이 공여자 용매로서 이용되는 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 10

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 용액, 공여자 용매, 기질 및 친전자체 구성요소를 조합한 후, 그리고 워크업 전, 반응 혼합물에서 탄화수소 용매의 중량 비율 (반응 동안 유기리튬 화합물로부터 임의적으로 형성된 알칸 RH 또는 할로겐화물 R-Hal을 고려하지 않음, 여기서 Hal 은 Cl, Br 또는 I 임)은 중량으로 11% 이하인 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 탄화수소 용매의 중량 비율은 중량으로 최대 8%인 것으로 특징화되는, 방법.

청구항 12

청구항 1 또는 2에 있어서, 알데히드, 케톤, 카르복실산 에스테르, 카르복사아미드 또는 니트릴, 이민, 할로겐, 할로겐 화합물, 디설피드, 그리고 물로 구성된 군에서 선택되는 카르보닐 화합물이 친전자체로서 이용되는 것으로 특징화되는, 방법.

발명의 설명

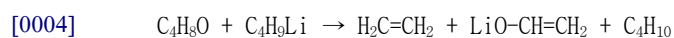
기술 분야

[0001] 본 발명은 마이크로 또는 메소반응기 시스템에서 연속 유동 조건 하에 유기리튬 화합물을 이용하여 CC 결합 형성을 위한 방법에 관계한다.

배경 기술

[0002] 1번째 주요 군의 유기금속 중, 특히 유기리튬 화합물은 유기 합성을 위한 필수적인 도구인데, 그 이유는 이들이 카르바니온 등가물로서 역할을 하고, 그리고 다양한 탄소-탄소 (CC) 연쇄 반응에 직접적으로 또는 간접적으로 이용될 수 있기 때문이다. 가장 중요한 반응은 불포화된 기능기에 추가, 예를 들면, 카르보닐 화합물 또는 탄소-질소 (CN) 이중과 삼중 결합에 1,2-추가; 탈양자화 반응뿐만 아니라 할로겐/금속 교환 반응이다. 유기리튬 화합물은 또한, 금속치환 (예를 들면, 유기아연 또는 유기동 화합물의 생산)에 이용되고, 그리고 전이 금속-촉매된 CC 연계 반응에 이용된다. 이들 반응은 오랜 시간 동안 알려져 있었고, 그리고 상응하는 교과서 (B. J. Wakefield, "Organolithium Methods", Academic Press London, 1988 등)에서 요약된다.

[0003] 유기리튬 화합물 RLi (R = 2 - 12개 C 원자를 갖는 알킬 기)는 그들의 우수한 용해도 및 안정성으로 인해, 바람직하게는 탄화수소에서 용액으로서 생산되고 이용된다. 많은 이런 유기리튬 산물, 예를 들면, 부틸리튬 이성질체 n-부틸리튬, sec-부틸리튬 및 tert-부틸리튬뿐만 아니라 헥실리튬 및 옥틸리튬은 산업 규모에서 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 톨루엔 등에서 용액으로서 가용하다. 이들 모든 용액은 그들이 공여자 용매, 예컨대 에테르 또는 아민을 내포하지 않는다는 점에서 공통적이다. 리튬 알킬은 이런 공여자 화합물에서 매우 쉽게 가용성이긴 하지만, 이들 혼합물은 단지 만족스럽지 못한 열 안정성을 가질 뿐이다. 예를 들면, 부틸리튬은 0 °C에서 THF에서 23.5 h의 반감기로 분해된다. 분해는 에틸렌 및 아세트알데히드의 에놀레이트의 형성으로 발생한다:



[0005] 하지만, 공여자 용매는 RLi 화합물과의 많은 반응에 필수적인데, 그 이유는 이들이 반응성 및 선택성에 대한 긍정적인 효과를 가질 수 있기 때문이다. 부틸리튬은 본질적으로, 탄화수소 내에서 옥합체성 응집체로서 존재한다. THF를 첨가함으로써, 이들 응집체는 파괴되고, 그리고 훨씬 높은 반응성의 이합체성과 삼합체성 종이 형성된다.

[0006] 만약 공여자 용매에 의한 이런 반응 촉진이 필요하다면, 후자는 일반적으로 원지에서만 이용된다, 다시 말하면, 이들은 개별 반응에 이용되는 기질만 첨가된다. 반응 온도는 원하는 반응이 공여자 용매에 대한 공격보다 훨씬 빠르게 진행되도록 선택된다. 유기리튬 화합물을 이용하는 많은 반응은 낮은 온도에서 (종종 -100 및 0 °C 사이의 온도 범위에서) 실행된다. 예를 들면, 브롬/리튬 교환 반응은 부반응 - 용매에 대한 공격 -이 무관하도록, -78 °C에서 THF 또는 디에틸 에테르의 존재에서 매우 빠르게 발생하는 것으로 알려져 있다.

[0007] 유기리튬 화합물, 주로 n-부틸리튬 및 헥실리튬은 마이크로 및 메소반응기에서 연속 공정 ("유동 공정")에서 점점 더 이용되고 있다. 이러한 추세는 배경이 되는 요인은 주로 안전성에 대한 고려인데, 그 이유는 유기리튬 화합물이 고도로 반응성이고 공기 중에서 점화될 수 있기 때문이다. 이에 더하여, 공정 집적화 및 더욱 적은 에너지 소비를 통한 절약이 가능한데, 그 이유는 반응이 극적으로 향상된 혼합 조건, 더욱 빠른 열 방산 및 결과의

제어가능한, 통상적으로 더욱 짧은 체류 시간으로 인해, 종종 고전적인 배치 과정의 경우에서보다 더욱 높은 (비-한랭발생) 온도에서 실행될 수 있기 때문이다. 개요를 위해: A. Nagaki and J.-I. Yoshida, Top. Organomet. Chem. (2016) 57, 137-76을 참조한다. 일반적으로, 표준 가용한 유기리튬 시약은 1.5 및 2.5 M 사이의 농도 ($M = \text{mol/l}$; 부틸리튬의 경우에 중량으로 15 - 23%)를 갖는 묽은 헥산 용액으로서 이용된다 (참조: US2016/0090361A1).

[0008] 하지만, 배치 반응기와 비교하여 유동식 반응기의 훨씬 높은 비표면적 및 이들의 통로 구조의 작은 직경, 또한 부틸리튬과의 반응에서 불리함을 유발한다. 유동 감소와 차단, 이른바 "반응기 파울링"이 종종 관찰된다. 이들 현상은 상이한 원인, 예를 들면, 염, 일반적으로 또는 특정적으로 수산화리튬의 침전에 기인한다 (S. Laue, V. Haverkamp, L. Mleczko, Org. Proc. Res. Dev. 2016, 20, 480-6). 이들 현상은 청소 주기가 되풀이해서 삽입되어야 하고, 이로 인해 유동 반응이 긴 기간에 걸쳐 안정되게 실행될 수 없다는 것을 의미한다. 따라서 연속 반응의 기본적인 이점이 상쇄된다.

[0009] 게다가, 반응 수율이 종종, 유사한 반응 조건 하에 배치 절차와 비교하여 더욱 낮다.

[0010] 선행 기술의 이들 단점을 회피하는 방법, 다시 말하면, 연속 반응 제어 (유동 반응) 하에 유기리튬 화합물을 이용할 때,

[0011] · 고체의 침전 및 반응기 파울링을 예방하고, 그리고

[0012] · 배치 절차와 비교하여 적어도 동등한 반응 수율을 허용하는 방법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명에 따라서, 상기 목적이 달성되는데, 여기서 마이크로 또는 메소반응기 시스템에서 연속 유동 조건 하에 CC 결합 형성 방법의 경우에 공여자 용매의 존재에서 유기 기질이 유기리튬 화합물과 반응되어 Li 중간물이 형성되고, 상기 중간물이 원지에서 또는 차후에 두 번째 반응 단계에서 친전자체와 반응되어 유기 이차 산물이 형성될 수 있고, 상기 유기리튬 화합물 RLi는 탄화수소 또는 탄화수소 혼합물에서 용액으로서 이용되고, 그리고 RLi 농도는 적어도 3 M, 바람직하게는 적어도 4 M이다.

[0014] 선행 기술의 이들 단점은 탄화수소-기초된 용매에서, 더욱 농축된 유기리튬 화합물을 이용함으로써 극복된다. 바람직하게는 적어도 3 M, 특히 바람직하게는 적어도 4 M의 RLi 농도가 이용된다. 이것은 부틸리튬의 경우에, 중량으로 적어도 27 또는 적어도 36%의 농도에 상응하고, 그리고 헥실리튬의 경우에, 중량으로 적어도 39 또는 적어도 53%에 상응한다.

[0015] 본 발명에 따른 방법은 확립된 선행 기술에서보다 더욱 농축되는 탄화수소 용매에서 부틸리튬 용액, 그리고 기질 및 한 가지 또는 그 이상의 공여자 용매를 더욱 제공한다. 이들 공여자 용매는 에테르, 아민, 술폭시드, 인트리아미드 및 유사하게 기능화된 물질의 군에서 선택된다. 언급된 모든 성분은 유동식 마이크로 또는 메소반응기에서 합쳐지고 혼합된다. 본 발명에 따른 반응은 예를 들면, 첨가, 탈양자화 또는 할로겐/리튬 교환 반응이고, 그리고 결과의 리튬 중간물은 공지된 방식으로 친전자체와 반응될 수 있다. 반응 시스템에 따라서, 친전자체는 조합으로서 (다시 말하면, 균질한 혼합물로서) 또는 병렬적으로 또는 리튬 중간물이 형성된 이후에 만 반응 시스템에 첨가될 수 있다. 공여자 용매는 방법 변이체 A 내지 D에 따라서 첨가될 수 있다. 방법 A에서, 공여자 용매는 반응기 모듈 내로 별개로 펌핑되고; 방법 B에서 이것은 2개의 혼합 모듈에서, 더욱 농축된 RLi 용액 및 기질 둘 모두와 혼합되고, 방법 C에서 공여자 용매는 단지 기질에만 첨가되고, 그리고 방법 D에서 공여자 용매는 단지 더욱 농축된 RLi 용액에만 첨가된다.

[0016] 소규모 연속 방법을 위한 반응기는 그들의 치수, 다시 말하면, 그들의 통로 구조의 직경에 따라서, 마이크로반응기 (통로 구조 < 1 mm) 또는 메소반응기 (통로 구조 > 1 mm (cm 범위까지))로서 지칭된다. 이들은 다양한 공급업체, 예를 들면 Corning Glass, Vapourtec, Fraunhofer-ICT-IMM 또는 Ehrfeld Mikrotechnik로부터 가용하다.

[0017] 더욱 농축된 RLi 용액의 이용은 반응 시스템 내로 첨가된 탄화수소 용매의 양을 감소시킨다, 다시 말하면, 공여자 용매 : 탄화수소의 중량 비율이 증가된다. 놀랍게도, 이러한 조치는 일반적으로, 고체를 형성하는 성향을 감소시키는 것으로 밝혀졌다, 다시 말하면, 연속 반응이 청소/행균 주기를 삽입할 필요 없이 긴 기간 동안 작동될 수 있다. 모든 성분 (다시 말하면, 유기리튬 용액, 공여자 용매, 기질 및 임의적으로 친전자체)을 조합한 후,

그리고 예를 들면, 가수분해에 의한 워크업 전, 반응 혼합물에서 탄화수소 용매의 중량 비율 (반응 동안 유기리튬 화합물 RLi로부터 임의적으로 형성된 알칸 RH 또는 할로젠화물 R-Hal (Hal = Cl, Br, 또는 I)을 고려하지 않음)은 중량으로 11% 이하, 특히 바람직하게는 중량으로 8% 이하이다.

[0018] 이에 더하여, 배치 절차와 비교하여 일반적으로, 증가된 수율이 관찰된다. 하지만, 놀랍게도, 어떤 선형 효과도 관찰되지 않고, 일정한 RLi 농도에서 최적의 수율이 관찰된다. 이러한 최적의 수율이 정확하게 놓여 있는 곳은 특정 반응 및 이용되는 개별 물질에 의존한다. 일반적으로, 부틸리튬의 경우에 RLi 농도의 최적은 약 3 M 및 8 M 사이 (중량으로 26 내지 75%), 특히 바람직하게는 3.5 및 7 M 사이 (중량으로 32 내지 64%)의 범위 안에 있다.

[0019] 의도된 반응 유형에 따라서 유기리튬 화합물과 반응할 수 있는 물질이 기질로서 이용된다. 탈양자화의 경우에, 이들은 바람직하게는 CH-산성 화합물, 다시 말하면, 산도가 지방족 CH 화합물의 것보다 높은 물질, 예를 들면, 주동 기능을 갖는 방향족 또는 헤테로방향족이다. 할로젠/리튬 교환 반응의 경우에, 바람직하게는 방향족 또는 헤테로방향족 골격 시스템에 결합된, 할로젠 리간드, 요오드화물 및 브롬화물을 내포하는 물질이 선호된다. 할로젠화된 방향족 또는 헤테로방향족은 F, Cl, Br, CN, CO₂R, OR, OH, NR₂, NHR, NH₂, PR₂, P(O)R₂, CONR₂, CONHR, SR, SH, CF₃, NO₂로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 기능을 가질 수 있다.

[0020] 바람직하게는 에테르의 군으로부터 하기의 화합물: 디메틸 에테르, 디에틸 에테르, 디부틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 메틸 tert-아밀 에테르; 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 테트라히드로피란; 4-메틸테트라히드로피란; 1,2-디메톡시메탄 및 고급 글라임; 바람직하게는 아민의 군으로부터 하기의 화합물: 암모니아, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 테트라메틸에틸렌 디아민 (TMEDA), 비스(2-디메틸아미노에틸)(메틸)아민 (PMDTA), 그리고 또한 헥사메틸포스포르아미드 (HMPA), 디메틸 술폭시드 (DMSO), N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 디메틸아세트아미드 (DMAC), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)피리미디논 (DMPU)이 공여자 용매로서 이용된다.

[0021] 더욱 농축된 유기리튬 시약이 탄화수소 용매에서 용액으로서 이용된다. 탄화수소 용매는 바람직하게는, 헥산, 헵탄, 옥탄, 톨루엔, 에틸벤젠, 큐멘 및/또는 자일렌을 내포한다.

[0022] 탈양자화 또는 할로젠/리튬 교환 반응의 경우에, 리튬 중간물이 친전자체와 반응되고, 상기 친전자체는 카르보닐 화합물 (알데히드, 케톤, 카르복실산 에스테르, 카르복사미드), 니트릴, 이민, 할로젠, 할로젠 화합물, 디설피드, 물에서 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 예시적인 방법을 도시한다.

도 2는 예시적인 실험 셋업을 도시한다.

도 3은 예시적인 실험 셋업을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 실시예

[0025] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.

[0026] 일반적

[0027] 모든 반응은 Vapourtec로부터 유동식 반응기 시스템 (4 펌프 R2/R4)에서 실행되었다. 화학물질은 추가 정제 없이 Sigma Aldrich로부터 획득되었다. 더욱 농축된 부틸리튬 용액은 Albemarle에 의해 제공되었다.

[0028] 실시예 1:

[0029] 부틸리튬으로 N-메틸피라졸의 위치선택성 탈양자화 및 보로네이트 친전자체와의 차후 반응

[0030] 하기에 따른 반응:



[0031] 은 -5 °C에서 헥산에서 1.6 M 부틸리

틈 용액으로 배치 방식으로 실행되었다. -78 °C에서 이소프로폭시피나콜 붕산염과의 반응 및 실온으로 가온 후, 보릴화된 종이 51%의 수율로 획득되었다 (WO2007/120729A2, p. 62).

[0032] 동일한 반응이 유동 방식으로 조사되었다. 실험 셋업은 도 2에서 도시된다:

[0033] THF에서 0.8 M 용액으로서 시작 물질 부틸리튬 (BuLi) 및 N-메틸피라졸 (피라졸)이 루프에 배치되고, 그리고 400 µl의 체적을 갖는 정적 혼합기에서 펌프에 의하여 균질하게 혼합되었다. 다른 루프로부터 이소프로폭시피나콜 붕산염 (보로네이트) (또한, THF에서 0.8 M 용액으로서)가 실온에서 다른 산물 흐름에 첨가되었다. 조합된 산물 흐름은 10 ml의 체적을 갖는 체류 시간 모듈 P4에서 반응하도록 허용되었다. P4에서 체류 시간은 대략 5 분이였다.

[0034] 반응 용액은 산으로 퀀칭되고, 워크업되고, 그리고 내부 표준을 이용한 NMR 분광법에 의해 조사되었다. 결과는 하기의 표에서 진술된다:

실험 번호	루프	시작 물질	농도 (mol/l)	루프 크기/ml	수율 (%)	반응 혼합물에서 Wt% 헥산
1*	1	피라졸	0.8	2		
	3	보로네이트	0.8	2	29	13
	2	BuLi	1.6	1		
2	1	피라졸	0.64	2.5		
	3	보로네이트	0.8	2	61	5.5
	2	BuLi	3.2	0.5		
3	1	피라졸	0.59	2.7		
	3	보로네이트	0.8	2	66	2
	2	BuLi	5.3	0.3		
4	1	피라졸	0.57	2.8		
	3	보로네이트	0.8	2	51	0.6
	2	BuLi	8	0.2		

[0035]

[0036] * 비교 실시예, 본 발명에 따르지 않음

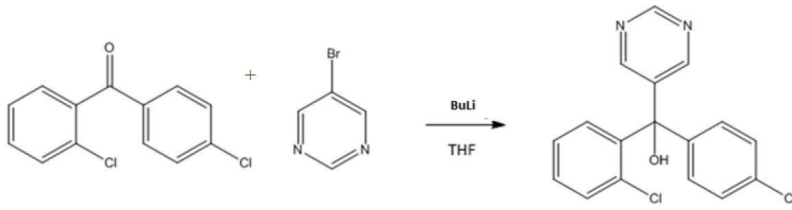
[0037] 헥산에서 1.6 M (중량으로 15%) BuLi 용액을 이용할 때, 반응 혼합물에서 17%의 상대적으로 높은 헥산 비율이 관찰된다. 29%의 산물 수율은 만족스럽지 못하고 배치 반응의 비교 값 (51%) 미만이다. BuLi 농도가 3.2 및 5.3 M (중량으로 29 및 49%에 상응)로 증가될 때, 각각 61 및 66%의 매우 명백하게 증가된 수율이 관찰된다. BuLi 농도가 8 M (중량으로 73%)까지 더욱 증가하는 경우에, 산물 수율에서 약간 하락이 관찰되긴 하지만, 이것은 배치 절차와 여전히 동등하다.

[0038] 1.6 M BuLi 용액을 이용할 때, 반응 혼합물은 퀀칭하기 전 명백히 혼탁하였고 (고체가 침전되었다), 반면 더욱 농축된 BuLi 용액을 이용할 때에는 균질하고, 투명한 용액이 존재하는 것으로 관찰되었다.

[0039] 실시예 2:

[0040] 비스(4-클로로페닐)케톤에 차후 첨가로 5-브로모피리미딘에서 리튬-할로젠 교환

[0041] 5-브로모피리미딘 (브롬화물)의 리튬-브롬 교환이 -95 °C에서 배치 절차로 실행된다. 헥산에서 부틸리튬의 1.6 M 용액을 이용할 때, 수율은 34%이다 (H. M. Taylor, C. D. Jones, J. D. Davenport, K. S. Hirsch, T. J. Kress, D. Weaver, J. Med. Chem. 1987, 30, 1359- 65, 표 I, 실시예 1 참조).



[0042]

[0043]

Vapourtec R2/R4에서 반응이 하기와 같이 실행되었다: 각각 2 ml의 체적을 갖는 3개의 첨가 루프가 시작 물질로 채워졌다. 모든 성분은 THF-내포 용액으로서 이용되었다 (상세를 위해, 아래의 표를 참조한다). 루프 내로 충전하기 전, 상이한 농도를 갖는 BuLi 용액이 THF로 2 ml의 원하는 체적으로 희석되었다. 모든 시작 물질은 1:1:1의 몰 비율에서 이용되었다.

[0044]

비스(4-클로로페닐)케톤 (케톤) 및 브롬화물의 2개 기질 흐름이 T 피스를 이용하여 조합되고, 혼합되고, 그리고 이후 BuLi 용액이 첨가되었다. 조합된 흐름은 정적 혼합기 내로 펌핑되고 거기에서 활발하게 혼합되었다. 혼합물은 이후, 체류 시간 모듈 P4로 이전되었는데, 여기서 실제 반응이 일어났다. 정적 혼합기뿐만 아니라 체류 시간 모듈 둘 모두 드라이아이스/아세톤 용액조에 의하여 -78 °C로 냉각되었다. 체류 시간 모듈로부터 흘러가는 산물 흐름은 포화된 염화암모늄 용액으로 쿨링되었다. HPLC 분석을 이용하여, 분취량이 반응 완결에 대해 검사되었다.

[0045]

반응 결과는 하기의 표에서 진술된다:

실험 번호	루프	시작 물질	농도 (mol/l)	루프 체적 (ml)	수율 (%)	반응 혼합물에서 Wt% 헥산
1*	1	케톤	1.6	2	22	23
	2	브롬화물	1.6	2		
	3	BuLi	1.6	2		
2	1	케톤	1.6	2	34	9
	2	브롬화물	1.6	2		
	3	BuLi	3.2**	2		
3	1	케톤	1.6	2	42	4
	2	브롬화물	1.6	2		
	3	BuLi	5.3**	2		
4	1	케톤	1.6	2	31	1
	2	브롬화물	1.6	2		
	3	BuLi	8**	2		

[0046]

[0047]

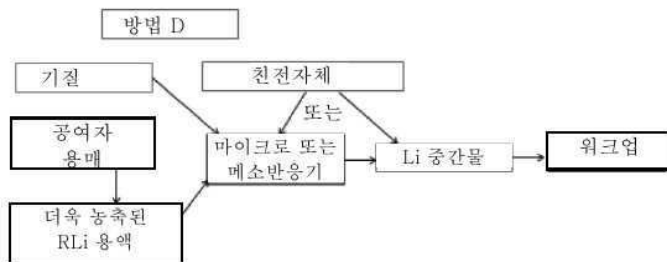
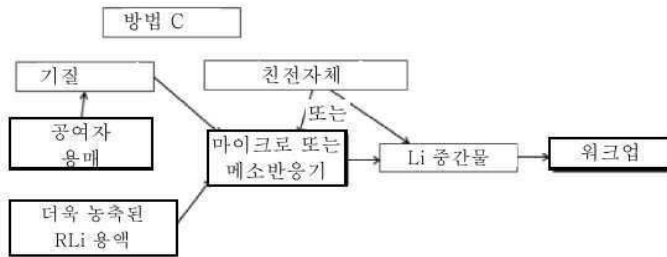
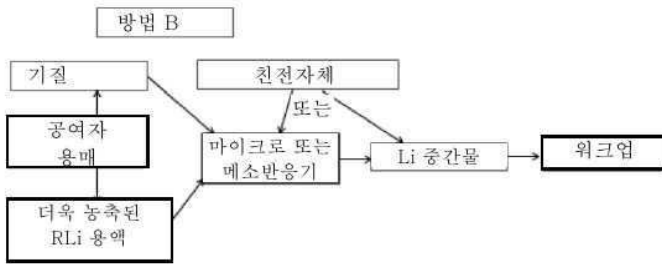
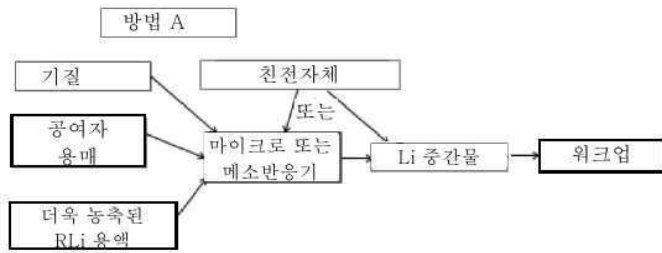
* 비교 실험, 본 발명에 따르지 않음; ** THF로 2 ml의 체적으로 희석된, 이용된 BuLi/헥산 농도

[0048]

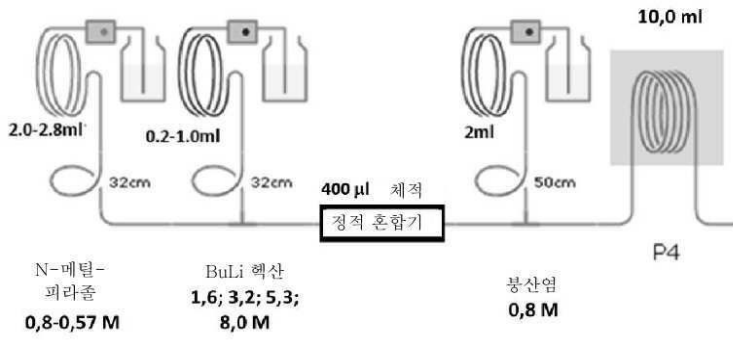
몰은 1.6 몰 BuLi 용액을 이용할 때, 22%의 매우 낮은 산물 수율이 관찰된다. BuLi 농도에서 증가 또는 반응 혼합물 내에 헥산의 비율에서 감소 시에, 수율이 유의미하게 증가하고, 그리고 5.3 몰 (중량으로 49%) 용액을 이용할 때, 이것은 배치 반응의 결과 (34%)보다 훨씬 높은 42%이다.

도면

도면1



도면2



도면3

