

(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
26. November 2009 (26.11.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/141300 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 211/12 (2006.01) *C07F 3/02* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/055987
- (22) Internationales Anmeldedatum:
18. Mai 2009 (18.05.2009)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2008 001 905.4 21. Mai 2008 (21.05.2008) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **CHEMETALL GMBH** [DE/DE]; Trakehner Straße 3, 60487 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MURSO, Alexander** [DE/DE]; Josef-May-Str. 1, 60489 Frankfurt (DE). **KURTH, Christopher** [DE/DE]; Im Rüssel 42, 64839 Münster (DE). **RITTMEYER, Peter** [DE/DE]; Altkönigsstraße 9a, 65843 Sulzbach/Taunus (DE).
- (74) Anwalt: **UPPENA, Franz**; c/o Chemetall GmbH, Trakehner Straße 3, 60487 Frankfurt (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— Erfindenerklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING MAGNESIUM AMIDES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MAGNESIUMAMIDEN

(57) Abstract: The object of the present invention is a method for manufacturing amidomagnesium halogenides and admixtures thereof with alkali metal salts in aprotic, organic solvents, compounds obtained according to the method and use thereof in synthesis chemistry, for example for deprotonizing enolizable systems, functionalized aromatics and heteroaromatics.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden sowie deren Abmischung mit Alkalimetallsalzen in aprotischen, organischen Lösemitteln, die nach diesem Verfahren erhältlichen Verbindungen und deren Anwendung in der Synthesechemie, beispielsweise zur Deprotonierung von enolisierbaren Systemen, funktionalisierten Aromaten und Heteroaromanten.



WO 2009/141300 A1

Verfahren zur Herstellung von Magnesiumamiden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden, sowie deren Abmischung mit Alkalimetallsalzen in aprotischen, organischen Lösemitteln, die nach diesem Verfahren erhältlichen Verbindungen und deren Anwendung in der Synthesechemie, beispielsweise zur Deprotonierung von enolisierbaren Systemen, funktionalisierten Aromaten und Heteroaromanten.

Magnesiumamide der allgemeinen Form ($R'R''NMgX$) sowie deren Abmischung mit Alkalimetallsalzen der Form MY finden in der Synthesechemie breite Anwendung. Gegenüber Lithiumamiden oder Organolithiumverbindungen zeigen sie eine geringere Nucleophilie, wodurch höhere Selektivitäten und Ausbeuten erreicht werden. Sie werden häufig in Deprotonierungsreaktionen an enolisierbaren Systemen oder an funktionalisierten Aromaten und Heteroaromaten eingesetzt. In Gegenwart von Alkalimetallsalzen, beispielsweise $LiCl$, zeigen sie eine erhöhte kinetische Basizität, wodurch Reaktionszeiten deutlich verkürzt werden. Die Verwendung von Amidomagnesiumhalogeniden erlaubt zudem Synthesen unter nicht kryogenen Bedingungen. Zudem erlauben sie aufgrund anderer Regioselektivitäten im Vergleich zu ähnlichen Reagenzien, wie beispielsweise Lithiumamiden, die Herstellung von Intermediaten die auf anderem Weg nicht oder nur über mehrere Syntheseschritte erhalten werden können (A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2006, 118, 3024; b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* 2006, 8, 5673; c) G. C. Clososki, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2007, 119, 7825; d) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2728, e) Y. Kondo, A. Yoshida, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1996, 2331 und darin zitierte Literatur und EP 1810974 A1).

Amidomagnesiumhalogenide ($R'R''NMgX$) werden im Allgemeinen durch Umsetzung von Grignardreagenzien (R^1MgX) mit den entsprechenden Aminen ($R'R''NH$) erhalten. Die Amine ($R'R''NH$) reagieren dabei mit der Grignardverbindung (R^1MgX) zunächst unter Ausbildung eines Elektronen-Donor-Akzeptor-Komplexes, der sich dann unter Eliminierung von R^1-H zum Amidomagnesiumhalogenid ($R'R''NMgX$)

- 2 -

umwandelt (Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), E. Müller (Eds.), Band XIII/2a, 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973 und darin zitierte Literatur und F. C. Frostick Jr., C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1350).

Mischungen von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) mit Alkalimetallsalzen MY können durch Umsetzung von Grignardverbindungen mit Aminen und nachträglicher Zugabe des Alkalimetallsalzes erhalten werden oder durch Zugabe des Alkalimetallsalzes zur Grignardverbindung und anschließender Umsetzung mit einem Amin (Abbildung 1).

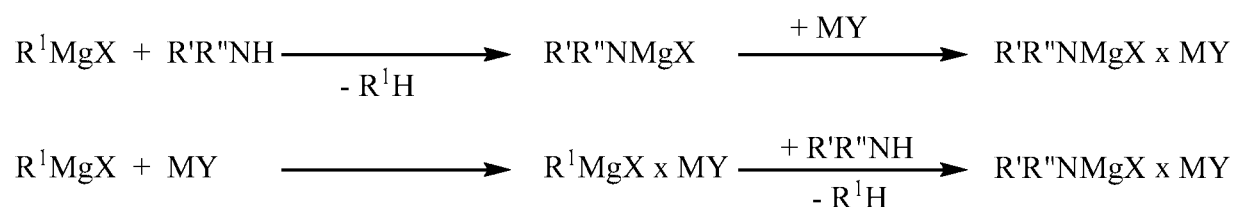


Abbildung 1: Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) und deren Abmischungen mit Alkalimetallsalzen (MY).

Letzterer Weg ist beispielsweise von Knochel et al beschrieben. In EP 1810974 A1 wird über die Herstellung und Verwendung von beispielsweise $TMPMgCl/LiCl$, ca. 1M in THF (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidino) berichtet. Die Herstellung erfolgt durch Umsetzung von Turbogrignardreagenzien, beispielsweise $iso-PrMgCl/LiCl$, ca. 14% in THF, und TMPH (2,2,6,6-Tetramethylpiperdin) gem. Abbildung 2.

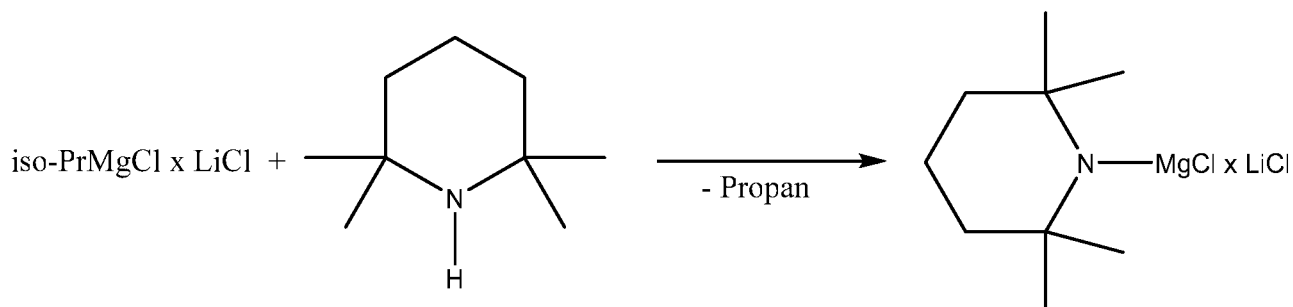


Abbildung 2: Herstellung von $TMPMgCl/LiCl$ in THF

Alle bisher bekannten Wege zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) sowie deren Abmischungen mit Alkalimetallsalzen erfordern in einem

- 3 -

ersten Schritt immer die Herstellung einer geeigneten Grignardverbindung (R^1MgX) oder deren Mischung mit Alkalimetallsalz gefolgt von einer Umsetzung der gewonnenen Grignardverbindung mit einem entsprechenden Amin und ggf. eine nachträgliche Einbringung des Alkalimetallsalzes. Die bekannten Verfahren zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''MgX$) oder deren Mischungen mit Alkalimetallsalzen (MY) stellen damit mindestens zweistufige, aufwändige und technisch anspruchsvolle Prozesse dar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren bereitzustellen, das die Nachteile des Standes der Technik überwindet. Insbesondere lag der vorliegenden Erfindung zugrunde ein einfaches, einstufiges und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) sowie deren Abmischung mit Alkalimetallsalzen (MY) zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe überraschenderweise wie folgt gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren liefert eine Vielzahl an Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$). Das erfindungsgemäße Verfahren liefert gleichartig oder verschiedenartig substituierte Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) in nur einem definierten Lösemittel oder in definierten Lösemittelgemischen. Zusätzlich liefert das erfindungsgemäße Verfahren alkalischhaltige oder -freie Lösungen von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) in definierten Lösemitteln oder Lösemittelgemischen. Die erfindungsgemäß hergestellten Amidomagnesiumhalogenide ($R'R''NMgX$) sowie deren Mischungen mit Alkalimetallsalzen MY können zur Herstellung zahlreicher zum Teil hochfunktionalisierter Stoffe, wie Pharmazeutika, Naturstoffderivate, Polymermaterialien, Agrochemikalien, Spezialitäten und Katalysatoren verwendet werden, beispielsweise in Deprotonierungsreaktionen und zur Herstellung von Zinkamiden.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch Umsetzung von Magnesium mit einem organischen Halogenid (R^1X) in einem aprotischen organischen Lösemittel in Gegenwart eines protischenamins ($R'R''NH$) direkt die gewünschten

Amidomagnesiumhalogenide ($R'R''NMgX$) in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit gebildet werden. Zur Herstellung von Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''MgX$) und Alkalimetallsalzen (MY) wird die Reaktion vorzugsweise direkt in Gegenwart des Alkalimetallsalzes durchgeführt. Die Einbringung des Alkalimetallsalzes (MY) kann jedoch auch erst nach erfolgter Umsetzung erfolgen.

Die Bildung der gewünschten Amidomagnesiumhalogenide ($R'R''NMgX$) zeigt, dass während der Reaktion eine Grignardverbindung (R^1MgX) entsteht, die dann direkt durch das protische Amin ($R'R''NH$) abgefangen wird, wodurch sich die gewünschten Amidomagnesiumhalogenide ($R'R''NMgX$) unter Eliminierung von R^1-H bilden.

Die Konkurrenzreaktion desamins mit Magnesium würde zur Bildung von Wasserstoff (H_2) und einem Magnesiumamid der Form $(R'R''N)_2Mg$ führen. Dies wird jedoch im erfindungsgemäßen Verfahren nicht beobachtet.

Die Bildung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) nach dem erfindungsgemäßen Verfahren steht im Gegensatz zu den Erwartungen, dass in Gegenwart von protischen Verbindungen, wie beispielsweise Wasser, Alkoholen oder Aminen die Bildung von Grignardverbindungen (R^1MgX) sehr stark gehindert ist, was dazu führt, dass die Grignardbildung überhaupt nicht oder erst nach Zugabe erheblicher Mengen an Halogenid (R^1X) initiiert wird. So ist beispielsweise beschrieben, dass zur Herstellung von Grignardverbindungen alle verwendeten Reagenzien und Apparaturen trocken sein müssen und am besten weniger als 0,02 Gew.-% Wasser enthalten sollten (Handbook of Grignard Reagents, G. S. Silverman, P. E. Rakita (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, 1996). Wird die Grignardbildung erst nach Zugabe erheblicher Mengen an organischem Halogenid (R^1X) initiiert, läuft als Nebenreaktion vermehrt eine Wurtzkupplung durch Reaktion des akkumulierten, organischen Halogenides (R^1X) mit gebildetem Grignardreagenz (R^1MgX) ab, was zur Bildung erheblicher Mengen an unerwünschtem Nebenprodukt (R^1-R^1) führt.

Bekannt ist die Verwendung von tertiären Aminen (R_3N) als Lösemittel in der Herstellung und Anwendung von Grignardverbindungen. Diese bilden mit Grignard-Reagenzien Elektronen-Donor-Akzeptor-Komplexe. Werden gleichzeitig in der

Grignardherstellung oder der Anwendung von Grignardverbindungen noch andere Donorsolventien, beispielsweise etherische Lösemittel verwendet, so können tertiäre Amine je nach Donorstärke das etherische Lösemittel verdrängen. Damit beeinflussen sie die Aggregation, Löslichkeit und auch die Reaktivität von Grignardverbindungen.

Die Erfindung wird anhand folgender allgemeiner Abbildung 3 erläutert.

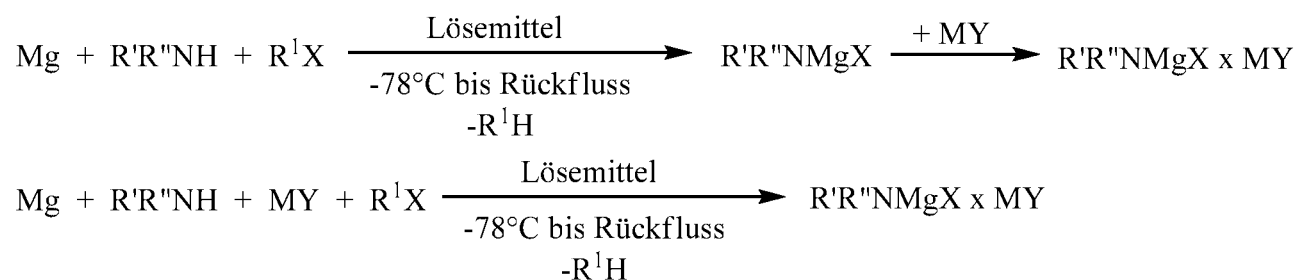


Abbildung 3: Erfindungsgemäße Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) und deren Abmischung mit Alkalimetallsalzen (MY).

Das erfindungsgemäße Verfahren wird allgemein wie folgt durchgeführt:

Magnesium wird in einem aprotischen organischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch und einem protischen Amin ($R'R''NH$) vorgelegt und mit einem Halogenid (R^1X) zur Reaktion gebracht.

Vorzugsweise wird Magnesium in einem aprotischen organischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch und einem Amin ($R'R''NH$) vorgelegt und ein organisches Halogenid (R^1X) zu dieser Mischung dosiert.

In einer weiteren Ausführungsform wird Magnesium in einem aprotischen organischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch vorgelegt und ein protisches Amin (R^2R^3NH) und ein organisches Halogenid (R^1X) als Mischung oder einzeln parallel dosiert.

Zur Herstellung von Mischungen von $R'R''NMgX$ mit Alkalisalzen (MY) wird vorzugsweise das Alkalimetallsalz mit vorgelegt.

Die Menge an gelöstem Alkalimetallsalz in der Produktlösung richtet sich dabei nach dem angestrebten molaren Verhältnis von Alkalisalz (MY) zu Produkt $R'R''NMgX$, der Konzentration an Produkt $R'R''NMgX$ und dem Lösemittel oder Lösemittelgemisch. Mit zunehmender Produktkonzentration fällt die Löslichkeit des Alkalimetallsalzes und damit auch das molare Verhältnis von MY zu $R'R''NMgX$. Desgleichen fällt die Löslichkeit an Alkalisalz mit zunehmendem Gehalt an unpolaren Lösemitteln.

Die Produktkonzentration $R'R''NMgX$ beträgt zwischen 5 und 80 Gew.-%, bevorzugt zwischen 5 und 50 Gew.-%.

Bevorzugt wird ein Überschuss von 0 – 50% an Alkalisalz bezogen auf das gewünschte molare Verhältnis von MY zu $R'R''NMgX$ eingesetzt, vorzugsweise zwischen 0 – 20%, besonders bevorzugt zwischen 0 – 10%.

Werden molare Verhältnisse von MY zu $R'R''NMgX \geq 1$ angestrebt beträgt der Überschuss von Alkalisalz (MY) zu organischem Halogenid (R^1X) zwischen 0 – 50%, bevorzugt zwischen 0 – 20%.

Als Magnesium können Mg-Blöcke, -Späne, -Raspeln, -Granulat oder auch Mg-Pulver verwendet werden, vorzugsweise werden Mg-Späne, -Raspeln, -Granulat oder -Pulver verwendet.

Das Magnesium kann mit Methoden des Standes der Technik vor Beginn der Umsetzung zur Minimierung von Nebenreaktionen, wie beispielsweise Wurtz-Reaktion, aktiviert werden, beispielsweise durch Zugabe von Iod, 1,2-Dibrommethan, Trimethylsilylchlorid, zuvor hergestellter Grignardlösung (R^1MgX) oder zuvor hergestelltem Produkt $R'R''NMgX$ oder deren Abmischungen mit einem Alkalisalz (MY). Vorzugsweise wird mit zuvor hergestellter Grignardlösung (R^1MgX) oder zuvor hergestelltem Produkt $R'R''NMgX$ oder deren Abmischungen mit einem Alkalisalz (MY) aktiviert. Die Menge an Grignardlösung (R^1MgX) oder zuvor hergestelltem Produkt $R'R''NMgX$ oder deren Abmischungen mit einem Alkalisalz (MY) zur Aktivierung beträgt zwischen 0,01 und 50 mol% bezogen auf die vorgelegte Magnesiummenge, bevorzugt zwischen 0,1 und 10 mol%.

- 7 -

Die Verfahren werden zwischen -78°C und Rückflusstemperatur der Reaktionssuspension, vorzugsweise zwischen 0°C und Rückflusstemperatur durchgeführt.

Der Überschuss an Magnesium in Bezug auf das organische Halogenid (R^1X) beträgt zwischen 0 und 300%, bevorzugt zwischen 10 und 200%.

Der molare Verhältnis von protischem Amin ($\text{R}'\text{R}''\text{NH}$) zu organischen Halogenid (R^1X) beträgt zwischen 0,7 bis 1,5, vorzugsweise zwischen 0,9 und 1,3, besonders bevorzugt zwischen 1,0 und 1,2.

Zur Herstellung von $\text{R}'\text{R}''\text{NMgX}$ -Lösungen sowie deren Mischungen mit Alkalisalz (MY) in Mischungen aus Ethern und Kohlenwasserstoffen werden vorzugsweise organische Halogenide (R^1X) verwendet, die während der Reaktion den gewünschten Kohlenwasserstoff produzieren, beispielsweise Pentylchlorid oder -bromid, Hexylchlorid oder -bromid oder deren Isomere, Cyclohexylchlorid oder -bromid, Phenylchlorid oder -bromid oder Benzylchlorid oder -bromid.

Zur Herstellung von $\text{R}'\text{R}''\text{NMgX}$ -Lösungen oder Mischungen mit Alkalisalz (MY) in reinen Ethern werden vorzugsweise organische Halogenide (R^1X) verwendet, die während der Reaktion flüchtige Gase bilden, beispielsweise, Methylchlorid oder -bromid, Ethylchlorid oder -bromid, n- oder iso-Propylchlorid oder -bromid oder n-, sek- oder tert-Butylchlorid oder -bromid.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung werden gängige Methoden des Standes der Technik verwendet, vorzugsweise wird über ein geeignetes Filter filtriert oder nach Absitzen vom noch vorhandenen Feststoffe abgehebert.

Wird abgehebert, verbleibt vorzugsweise ein Rest an Reaktionsmischung im Reaktor. Dieser Rest kann in Folgeansätzen mit verwendet werden. Er enthält aktives Magnesium, so dass für Folgeansätze keine weitere Aktivierung des Magnesiums nötig ist.

Alkalimetallsalze im Sinne der Erfindung sind Verbindungen der Allgemeinen Formel MY,

- wobei M Lithium, Natrium und Kalium ist, bevorzugt Lithium und Kalium, besonders bevorzugt Lithium
- und wobei Y ausgewählt ist aus Chlorid, Bromid, Iodid oder OZ,
- wobei OZ ein Alkoholat-Anion darstellt und Z gewählt ist aus einem organischen, verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen Kohlenstofffragment, das zwischen einem und 20 Kohlenstoffatome enthält oder gewählt ist aus $R^2R^3R^4Si$, wobei R^2 , R^3 und R^4 wie unten stehend definiert sind,
- wobei Fragmente mit einem bis 10 Kohlenstoffatome und $R^2R^3R^4Si$ bevorzugt sind,
- wobei Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, tert-Amyl, Phenyl und $R^2R^3R^4Si$ besonders bevorzugt sind.

Insbesondere bevorzugt an MY verwendet werden Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithium-methoxid, Lithium-ethoxid, Lithium-n-propoxid, Lithium-iso-propoxid, Lithium-tert-butoxid, Lithium-tert-amoxid, Lithium-trimethysilyloxid, Lithium-tri-tert-butylsilyloxid.

In den organischen Halogeniden (R^1X), den Grignardverbindungen (R^1MgX) und den Produkten $R'R''NMgX$ ist X gewählt aus Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt aus Chlor und Brom, besonders bevorzugt ist Chlor.

In den organischen Halogeniden (R^1X), den protischen Aminen ($R'R''NH$), den Grignardverbindungen (R^1MgX) und den Silylfragmenten ($R^2R^3R^4Si$) sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R' und R'' unabhängig voneinander gewählt aus:

- gesättigten, ungesättigten, verzweigten, unverzweigten, funktionalisierten, unfunktionalisierten, aliphatischen, cyclischen, heterozyklischen oder aromatischen organischen Fragmenten wobei,

- 9 -

- gesättigte, ungesättigte, verzweigte, unverzweigte, funktionalisierte, unfunktionalisierte, aliphatische, cyclische, heterozyklische oder aromatische organische Fragmente mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bevorzugt sind, wobei
- insbesondere Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl, n-Butyl-, sek-Butyl, tert-Butyl, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Cyclohexyl, Phenyl und Benzyl-Fragmente besonders bevorzugt sind und wobei
- an organischen Halogeniden (R^1X) insbesondere bevorzugt sind Methylchlorid oder -bromid, Ethylchlorid oder -bromid, n- oder iso-Propylchlorid oder -bromid, n-, sek- oder tert-Butylchlorid oder -bromid, n-, iso-, sek- oder tert-Pentylchlorid oder -bromid, n-Hexylchlorid oder -bromid, Chlorbenzol oder Brombenzol oder Benzylchlorid oder -bromid und wobei
- an protischen Aminen ($R'R''NH$) insbesondere bevorzugt sind Dimethylamin, Diethylamin, Di-n-Propylamin, Di-iso-propylamin (DIPA), Di-n-butylamin, Di-sek-butylamin, Di-tert-butylamin, Dicyclohexylamin, N-tert-Butyl-iso-propylamin, Hexamethyldisilazan, Piperidin und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP).

Als aprotische, organische Lösemittel bevorzugt sind aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, Heterozyklen, Ether, oder Mischungen daraus, besonders bevorzugt sind Ether oder Mischungen aus Ethern und aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, insbesondere bevorzugt sind Ether.

Unter den Begriff aliphatische Kohlenwasserstoffe fallen cyclische, gesättigte, ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe. Bevorzugt werden gesättigte oder cyclische, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 20 Kohlenstoffatomen eingesetzt, besonders bevorzugt n-Pentan, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan oder deren Isomere, Cyclopentan, Cyclohexan und Methylcyclohexan.

Unter den Begriff Ether fallen acyclische, cyclische, gesättigte, ungesättigte, verzweigte, unverzweigte, gleichartig substituierte und unterschiedlich substituierte Ether mit mindestens einem Sauerstoffatom, bevorzugt mit einem bis vier Sauerstoffatomen. Weiterhin bevorzugt als Ether sind Dimethylether, Diethylether, Dibutylether, Dimethoxyethan, Diethoxymethan, Polyethylenglykol, Methyl-tert-

- 10 -

butylether, Cyclopentylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF) und 2-Methyltetrahydrofuran (2-Methyl-THF) und besonders bevorzugt sind THF und 2-Methyl-THF und Cyclopentylmethylether.

Unter den Begriff aromatische Kohlenwasserstoffe fallen unsubstituierte, einfach substituierte und mehrfach substituierte aromatische Verbindungen. Bevorzugt eingesetzt werden Benzol, Toluol, Ethylbenzol, Cumol und Xylol, sowie deren Isomere.

Gegenstand der Erfindung im Einzelnen ist:

- ein Verfahren zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) in aprotischen, organischen Lösemitteln, dadurch gekennzeichnet dass zur Herstellung aprotische organische Lösemittel, Magnesium, protische Amine ($R'R''NH$) und organische Halogenide (R^1X) verwendet werden;
- ein Verfahren zur Herstellung von Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) mit Alkalimetallsalzen (MY) in aprotischen, organischen Lösemitteln, dadurch gekennzeichnet dass zusätzlich noch Alkalimetallsalze (MY) verwendet werden;
- die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen;
- die Verwendung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen in der Synthesechemie;
- die Verwendung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen zur Deprotonierung von enolisierbaren Systemen;
- die Verwendung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen zur Deprotonierung von funktionalisierten Aromaten und Heteroaromaten.

Beispiele:

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, ohne sie darauf einzuschränken. In dem Bereich der Chemie geschulte Fachkräfte werden erkennen, dass diese Beispiele auch andere hier nicht angeführten Vorgehensweisen aufzeigen, um die erfindungsgemäß hergestellten Amidomagnesiumhalogeniden ($R'R''NMgX$) und deren Abmischung mit Alkalimetallsalzen (MY) zu erhalten. Daher sind viele Variationen und Modifikationen möglich, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

Alle Versuche wurden in einer Argon-Atmosphäre unter Verwendung von Schlenk-Techniken durchgeführt. Es wurden technische Rohstoffe eingesetzt. An Magnesium wurden Mg-Raspeln eingesetzt, jedoch können erfindungsgemäß auch andere zur Grignardherstellung geeigneten Magnesiumqualitäten verwendet werden.

Zur Verdeutlichung der Effizienz des Verfahrens wurde die Herstellung von $TMPMgCl/LiCl$ in THF und in THF/Toluol, von $TMPMgCl$ in THF/Toluol sowie von $DIPAMgCl/LiCl$ in THF/Toluol gewählt. Zur Herstellung von THF-Lösungen wurde als organisches Halogenid (R^1X) iso-Propylchlorid verwendet, zur Herstellung von THF/Toluol-Lösungen Benzylchlorid. Es ist bekannt, dass organische Bromide (R^1Br) im Allgemeinen besser zur Grignardherstellung geeignet sind als die entsprechenden Chloride (R^1Cl). Somit unterstreicht die getroffene Wahl die Allgemeinheit des Verfahrens. Als Alkalimetallsalz wurde $LiCl$ gewählt, jedoch können auch andere im Medium lösliche Alkalimetallsalze verwendet werden.

Die Beispiele werden im Folgenden erläutert. Die genauen Ansatzmengen, Überschüsse Reaktions- und Dosierzeiten, sowie Reaktions- und Dosiertemperaturen sind in den Tabellen 1, 3 und 5 angeführt. Die Analysenergebnisse und Auswertung der Versuche sind inklusive der Ausbeuten in den Tabellen 2, 4 und 6 angeführt.

Der genaue Gehalt und die Zusammensetzung der Chargen wurden analytisch bestimmt. Der Gehalt an Magnesium wurde komplexometrisch, der Gehalt an Lithium flammenemissionsspektroskopisch, der Gehalt an Chlorid argentometrisch, der Gehalt an Totalbase acidimetrisch und der Amin-Gehalt nach Kjeldahl nach Hydrolyse bestimmt. Die Aktivbase wurde nach Watson-Eastham bestimmt.

Durch GC/MS-Untersuchungen nach Derivatisierung und ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen wurde die Identität und Reinheit der isolierten Produkte bestätigt.

Beispiel 1: Herstellung von TMPMgCl/LiCl in THF/Toluol aus Mg, LiCl, TMPH und Benzylchlorid mit Aktivierung des Magnesiums mit TMPMgCl/LiCl in THF/Toluol

Magnesium, THF, Lithiumchlorid, TMPMgCl/LiCl in THF/Toluol werden in einem Doppelmantelreaktor mit Rührer, Dosierstation und Rückflußkühler suspendiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Gesamtmenge an TMPH schnell in einer Portion zugegeben. Dann wurden ca. 5 mol% der Gesamtmenge an Benzylchlorid schnell zugegeben. An einem sofortigen, deutlichen Temperaturanstieg konnte die Initiierung der Reaktion sichergestellt werden. Die Restmenge an Benzylchlorid wurde kontinuierlich dosiert. Nach Nachreaktion wurde die Lösung filtriert. Es wurde eine bräunliche, klare Lösung erhalten.

Beispiel 2: Herstellung von TMPMgCl in THF/Toluol aus Mg, TMPH und Benzylchlorid mit Aktivierung des Magnesiums mit TMPMgCl in THF/Toluol

Magnesium, THF, TMPMgCl in THF/Toluol werden in einem Doppelmantelreaktor mit Rührer, Dosierstation und Rückflußkühler suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Gesamtmenge an TMPH schnell in einer Portion zugegeben. Dann wurden ca. 5 mol% der Gesamtmenge an Benzylchlorid schnell zugegeben. An einem sofortigen, deutlichen Temperaturanstieg konnte die Initiierung der Reaktion sichergestellt werden. Die Restmenge an Benzylchlorid wurde kontinuierlich dosiert. Nach Nachreaktion wurde die Lösung filtriert. Es wurde eine bräunliche, klare Lösung erhalten.

Beispiel 3: Herstellung von TMPMgCl/LiCl in THF aus Mg, LiCl, TMPH und iso-PrCl mit Aktivierung des Magnesiums mit iso-PrMgCl in THF

Magnesium, THF, Lithiumchlorid und iso-PrMgCl in THF werden in einem Doppelmantelreaktor mit Rührer, Dosierstation und Rückflußkühler suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Gesamtmenge an TMPH wurde schnell in einer Portion zugegeben. In der Gesamtmenge an TMPH ist die Menge die zur Reaktion von iso-PrMgCl mit TMPH zum gewünschten Produkt gem. Abbildung 1 nötig ist berücksichtigt. Es wurden ca. 5 mol% der Gesamtmenge an iso-PrCl schnell zugegeben. An einem sofortigen, deutlichen Temperaturanstieg konnte die Initiierung der Reaktion sichergestellt werden. Die Restmenge an iso-PrCl wurde kontinuierlich dosiert. Nach Nachreaktion wurde die Lösung filtriert. Es wurde eine bräunliche, klare Lösung erhalten.

Beispiel 4: Herstellung von DIPAMgCl/LiCl in THF/Toluol aus Mg, LiCl, DIPAH und Benzylchlorid ohne Aktivierung des Magnesiums

Magnesium, THF, Lithiumchlorid und die Gesamtmenge an DIPAH werden in einem Doppelmantelreaktor mit Rührer, Dosierstation und Rückflußkühler vorgelegt. Es wurden ca. 5 mol% der Gesamtmenge an Benzylchlorid schnell zugegeben. An einem sofortigen, deutlichen Temperaturanstieg konnte die Initiierung der Reaktion sichergestellt werden. Die Restmenge an Benzylchlorid wurde kontinuierlich dosiert. Nach Nachreaktion wurde die Lösung filtriert. Es wurde eine bräunliche, klare Lösung erhalten.

Tabelle 1: Herstellparameter für TMPMgCl/LiCl in THF/Toluol und TMPMgCl in THF/Toluol

Beispiel	TMPH		BC ¹		Mg		LiCl		THF	Mg-Aktivierung		Temp. °C	Dosierzeit		Nachreaktion	
	g	mmol	g	mmol	g	mmol	g	mmol		mmol	Stoff		min	min	min	°C
1	85,91	608,17	67,22	531,01	26,8	1102,4	29,45	694,74	287,8	20,90	TMPMgCl ²	25	240		120	25
2	78,00	552,17	66,95	528,87	24,9	1024,3	-	-	515,2	21,50	TMPMgCl ³	25	300		120	25

¹ BC = Benzylchlorid; ² TMPMgCl/LiCl in THF/Toluol: Aktivbase AB = 0,96 mmol/g; ³ TMPMgCl in THF/Toluol: Aktivbase AB = 0,66 mmol/g.

Tabelle 2: Ergebnisse zu den Beispielen aus Tabelle 1

Beispiel	OH	Mg		Li	TMPH	AB ¹		LiCl ²	Verhältnis LiCl : AB	Ausbeute ³		Konzentration	
		g	mmol			g	mmol			% AB ⁴	% LiCl ⁵	% TMPH ⁵	Gew.-%
1	2,30	1,10	1,03	1,03	1,23	1,05	1,03	0,98	0,98	91,3	68,5	93,4	21,0
2	1,50	0,75	0,77	-	0,77	0,71	-	-	-	88,6	-	92,1	13,8

¹ AB = Aktivbase; ² über Li; ³ isolierte Ausbeute ohne Waschlösungen; ⁴ bezogen auf Menge Benzylchlorid BC; ⁵ bezogen auf Einsatzmenge.

Tabelle 3: Herstellparameter für TMPMgCl/LiCl in THF

Beispiel	TMPH		iso-PrCl		Mg		LiCl		THF	Mg-Aktivierung		Temp. °C	Dosierzeit		Nachreaktion	
	g	mmol	g	mmol	g	mmol	g	mmol		mmol	Stoff		min	min	min	°C
3	89,30	632,17	44,80	570,41	16,0	659,8	25,34	597,78	340,7	56,80	iso-PrMgCl ¹	45	200		90	45

¹ iso-PrMgCl in THF: Aktivbase AB = 1,33 mmol/g.

Tabelle 4: Ergebnisse zu den Beispielen aus Tabelle 3

Beispiel	OH	Mg	Cl	Li mmol/g	TMPH	AB ¹	LiCl ² mmol/g	Verhältnis LiCl : AB	Ausbeute ³		Konzentration	
									% AB ⁴	% LiCl ⁵	% TMPH ⁵	Gew.-%
3	2,33	1,08	2,19	1,11	1,23	1,07	1,11	1,04	92,4	91,4	95,8	21,4

¹ AB = Aktivbase; ² über Li; ³ isolierte Ausbeute ohne Waschlösungen; ⁴ bezogen auf Menge iso-PrCl; ⁵ bezogen auf Einsatzmenge.

Tabelle 5: Herstellparameter für DIPAMgCl/LiCl in THF/Toluol

Beispiel	DIPAH ¹ g	BC ² g	Mg mmol	LiCl g	THF g	Mg-Aktivierung mmol	Stoff	Temp. °C	Dosierzeit min	Nachreaktion	
										min	°C
4	69,27	82,67	684,55	30,10	710,07	772,9	-	25-35	260	25	100

¹ DIPAH = Di-iso-propylamin; ² BC = Benzylchlorid.

Tabelle 6: Ergebnisse zu den Beispielen aus Tabelle 5

Beispiel	OH	Mg	Cl	Li mmol/g	DIPAH	AB ¹	LiCl ² mmol/g	Verhältnis LiCl : AB	Ausbeute ³		Konzentration	
									% AB ⁴	% LiCl ⁵	% TMPH ⁵	Gew.-%
4	1,36	0,71	1,33	0,60	0,69	0,63	0,60	0,95	89,9%	78,7%	93,9%	10,1

¹ AB = Aktivbase; ² über Li; ³ isolierte Ausbeute ohne Waschlösungen; ⁴ bezogen auf Menge Benzylchlorid BC; ⁵ bezogen auf Einsatzmenge.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$, dadurch gekennzeichnet dass zur Herstellung aprotische organische Lösemittel, Magnesium, protische Amine ($R'R''NH$) und organische Halogenide (R^1X) verwendet werden.
2. Verfahren zur Herstellung von Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ mit Alkalimetallsalzen (MY), dadurch gekennzeichnet dadurch gekennzeichnet dass zur Herstellung aprotische organische Lösemittel, Magnesium, protische Amine ($R'R''NH$), organische Halogenide (R^1X) und zusätzlich noch Alkalimetallsalze (MY) verwendet werden.
3. Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$, herstellbar gemäß Anspruch 1.
4. Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ mit Alkalimetallsalzen (MY), herstellbar gemäß Anspruch 2.
5. Verwendung der Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ gemäß Anspruch 3 in der Synthesechemie.
6. Verwendung der Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ gemäß Anspruch 3 zur Deprotonierung von enolisierbaren Systemen.
7. Verwendung der Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ gemäß Anspruch 3 zur Deprotonierung von funktionalisierten Aromaten und Heteroaromaten.
8. Verwendung der Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ mit Alkalimetallsalzen (MY) gemäß Anspruch 4 in der Synthesechemie.
9. Verwendung der Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ mit Alkalimetallsalzen (MY) gemäß Anspruch 4 zur Deprotonierung von enolisierbaren Systemen.

10. Verwendung der Mischungen aus Amidomagnesiumhalogeniden der allgemeinen Formel $R'R''NMgX$ mit Alkalimetallsalzen (MY) gemäß Anspruch 4 zur Deprotonierung von funktionalisierten Aromaten und Heteroaromaten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/055987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/12 C07F3/02

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)

C07D C07F

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, 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	WO 99/46224 A (WILEY ORGANICS INC [US]) 16 September 1999 (1999-09-16) page 9; example 1	1-10
X	EP 1 207 153 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 22 May 2002 (2002-05-22) column 12	1-10

☐ 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

9 Juli 2009

Date of mailing of the international search report

21/07/2009

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/EP2009/055987

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9946224	A	16-09-1999	AT 276219 T	15-10-2004
			AU 3003299 A	27-09-1999
			DE 69920186 D1	21-10-2004
			EP 1062192 A1	27-12-2000
			US 5952537 A	14-09-1999
			US 6303057 B1	16-10-2001
EP 1207153	A	22-05-2002	AU 6476700 A	26-03-2001
			CA 2382116 A1	08-03-2001
			CN 1382123 A	27-11-2002
			WO 0116101 A1	08-03-2001
			US 6515141 B1	04-02-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/055987

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D211/12 C07F3/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D C07F

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, 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	WO 99/46224 A (WILEY ORGANICS INC [US]) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 9; Beispiel 1	1-10
X	EP 1 207 153 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 22. Mai 2002 (2002-05-22) Spalte 12	1-10

☐ 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

9. Juli 2009

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/07/2009

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

Bévollmächtigter Bediensteter

Bader, Karl Günther

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/055987

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9946224	A	16-09-1999	AT 276219 T 15-10-2004
		AU 3003299 A 27-09-1999	
		DE 69920186 D1 21-10-2004	
		EP 1062192 A1 27-12-2000	
		US 5952537 A 14-09-1999	
		US 6303057 B1 16-10-2001	
EP 1207153	A	22-05-2002	AU 6476700 A 26-03-2001
		CA 2382116 A1 08-03-2001	
		CN 1382123 A 27-11-2002	
		WO 0116101 A1 08-03-2001	
		US 6515141 B1 04-02-2003	