

(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
04. April 2019 (04.04.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/063418 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07F 3/02 (2006.01) C07B 49/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/075506

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. September 2018 (20.09.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2017 217 230.4
27. September 2017 (27.09.2017) DE

10 2018 200 805.1
18. Januar 2018 (18.01.2018) DE

(71) Anmelder: **ALBEMARLE GERMANY GMBH**
[DE/DE]; Industriepark Hoechst, Gebaeude G 879,
65926 Frankfurt am Main (DE). **LUDWIG-MA-
XIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN** [DE/DE];
Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München (DE).

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder (nur für US): **KNOCHEL, Paul** [FR/DE]; Noe-
strasse 7, 81479 München (DE). **ZIEGLER, Dorothée**
[DE/DE]; Demollstrasse 7, 80638 München (DE). **SIMON,
Meike** [DE/DE]; Waldfriedhofstraße 1, 81377 München
(DE).

(74) Anwalt: **ROTTMAYER, Hans**; Industriepark Hoechst,
Gebaeude G 879, 65926 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, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: HYDROCARBON-SOLUBLE HALOGEN AND THIOLATE/MAGNESIUM EXCHANGE REAGENTS

(54) Bezeichnung: KOHLENWASSERSTOFF-LÖSLICHE HALOGEN- UND THIOLAT-/MAGNESIUM-AUSTAUSCHREAGENZIEN

(57) Abstract: The invention relates to hydrocarbon-soluble halogen or thiolate/magnesium exchange reagents of general formula $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$, wherein R^1 is a C1-C8 Alkyl and OR^2 and OR^3 are equal or different and represent primary, secondary or tertiary alkoxide groups having 3 to 18 carbon atoms, wherein R^2 and/or R^3 can in turn contain an alkoxy substituent OR^4 , wherein a assumes a value from 0 to 2, n assumes a value from 0 to 1 and the donor is an organic molecule containing at least two nitrogen atoms.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft kohlenwasserstoff-lösliche Halogen- bzw. Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$ wobei: R^1 ein C1 -C8-Alkyl und OR^2 sowie OR^3 gleich oder verschieden sind und primäre, sekundäre oder tertiäre Alkoxidreste mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei R^2 und/oder R^3 ihrerseits einen Alkoxy substituenten OR^4 enthalten können; a einen Wert von 0 bis 2, n einen Wert zwischen 0 und 1 einnimmt und der Donor ein organisches Molekül ist, das mindestens 2 Stickstoffatome enthält.



WO 2019/063418 A1

Kohlenwasserstoff-lösliche Halogen- und Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien

Die Erfindung betrifft kohlenwasserstoff-lösliche Reagenzien zum Austausch von Halogen- oder Thiolatfunktionen in Aromaten oder Heteroaromaten gegen Magnesium.

- 5 Organomagnesiumhalogenide spielen eine wichtige Rolle als Schlüsselintermediate in der organischen Synthese. Seit der Entdeckung durch Victor Grignard sind diese Verbindungen von zentraler Bedeutung in der modernen organischen Synthese. Üblicherweise werden sie durch direkte Insertion von Magnesium in Form von Magnesiumspänen, aktiviertem Magnesiumpulver oder durch Magnesiumspäne in Anwesenheit von Lithiumchlorid dargestellt. Die
- 10 heterogene Natur dieser Reaktionen kompliziert jedoch die Übertragung vom Labor auf die Großanlage und den industriellen Gebrauch. Funktionalisierte Grignardverbindungen können auf diese Art häufig nicht hergestellt werden, da funktionelle Gruppen wie Nitrile oder Ester angegriffen und zersetzt würden. Eine direkte Magnesierung von Arenen oder Heteroarenen kann durch den Gebrauch von in THF gut löslichen gehinderten Magnesiumamiden wie zum
- 15 Beispiel $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ oder $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (TMP = 2,2,6,6-tetramethylpiperidyl) erreicht werden. Alternativ können Organomagnesiumhalogenide durch einen Halogen-Magnesium-Austausch mittels Umsetzung von Aryl- oder Heteroaryliodiden oder -bromiden mit bestimmten Alkylmagnesiumhalogeniden (Rieke, D. R., Sell, M. S. In Handbook of Grignard reagents (Eds.: G. S. Silvermann, P. E. Rakita) 1996) oder besser mit dem *Turbo*-Grignard
- 20 Reagenz (*i*-PrMgCl·LiCl) (Krasvoskiy, A.; Knochel P.; Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3333) dargestellt werden. Die Turbo-Grignardreagenzien liegen als Lösungen in etherhaltigen Lösungsmitteln (THF usw.) vor und die weiteren Umsetzungen werden ebenfalls unter Verwendung von etherbasierten Lösungsmitteln durchgeführt.

- Es sind nur wenige Methoden zur Synthese von Organomagnesiumverbindungen in apolaren Lösungsmitteln (Kohlenwasserstoffen) bekannt (Chtcheglova, L.; Carlotii, S.; Deffieux, A.; Poirier, N.; Barbier, M.; Fr Demanden 2003, FR 2840901A1; 20031219 und Baillie, E. S.; Bluemke, T. D.; Clegg, W.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L.; de Tullio, M.; Hevia E. Chem. Comm. 2014, 50, 12859). So werden Dialkylmagnesiumverbindungen (R_2Mg) durch direkte
- 25 Insertion von Magnesium in die C-Halogen-Bindungen langkettiger Alkylhalogenide, welche eine Verzweigung in alpha-Position aufweisen, dargestellt. Es ist weiterhin bekannt, dass gemischte Kalium-Magnesium-at-Komplexe mit Silylsubstituenten ($(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_3\text{MgK}$) - dargestellt in Benzol - als starke Basen für die Generierung von Arylmagnesiaten in Hexan angewendet werden können (Hevia, E. Chem. Commun. 2014, 50, 12859). Austauschreagenzien der Zusammensetzung RMgHal (R= Alkyl, Aryl; Hal = Halogen ausgewählt aus Cl, Br, I) sind
- 30

in donorlösemittelfreien, kohlenstoffwasserstoff-basierten Lösungsmitteln unbekannt. Es ist vielmehr bekannt, dass sich Grignardverbindungen mit ihren Disproportionierungsprodukten R_2Mg und $MgCl_2$ im Gleichgewicht gemäß



- 5 befinden („Schlenk-Gleichgewicht“), wobei die Gleichgewichtslage von der Donizität des Lösungsmittels abhängt. In donorfreien Lösungsmitteln, also Kohlenwasserstoffen, liegen praktisch ausschließlich die Dissoziationsprodukte Dialkylmagnesium und Magnesiumhalogenid vor, wobei das $MgHal_2$ infolge Unlöslichkeit ausfällt.

- 10 Halogen/Magnesium-Austauschreagenzlösungen in apolaren Lösungsmitteln wären von großem industriellen Interesse. Abgesehen davon, dass Kohlenwasserstoffe zu den preiswertesten Lösungsmitteln gehören, könnte durch den Gebrauch von Kohlenwasserstofflösungsmitteln die Produktaufarbeitung wesentlich vereinfacht und das Recycling des nicht wasserlöslichen Lösungsmittels bei wässriger Aufarbeitung verbessert werden. Kohlenwasserstoffe (KW) sind im Gegensatz zu beispielsweise Tetrahydrofuran (THF) nämlich nicht in
- 15 Wasser löslich oder damit mischbar, so dass die zumeist organolöslichen Produkte leicht abgetrennt werden können. Weiterhin sind die wässrigen Phasen demzufolge nur mit ganz geringen Konzentrationen an organischen Verbindungen belastet, was positive Auswirkungen auf die Umweltverträglichkeit hat.

Das Dokument EP1582524B1 beschreibt Reagenzien der allgemeinen Formel

- 20 $R^*(MgX)_n \cdot LiY$, wobei:

n 1 oder 2 ist;

R^* ein substituiertes oder nicht-substituiertes C_4 - C_{24} -Aryl oder C_3 - C_{24} -Heteroaryl, das eines oder mehrere Heteroatome wie B, O, N, S, Se, P, F, Cl, Br, I oder Si enthält; ein lineares oder verzweigtes, substituiertes oder nicht-substituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl, C_2 - C_{20} -

- 25 Alkenyl oder C_2 - C_{20} -Alkynyl; oder substituiertes oder nicht-substituiertes C_3 - C_{20} -Cycloalkyl ist;

X und Y unabhängig voneinander oder jeweils Cl, Br oder I, bevorzugt Cl; $HalOn$ (wobei $n = 3, 4$); Carboxylat mit der Formel RCO_2 ; Alkoxid oder Phenoxid mit der Formel RO ; Dialkoxid mit der Formel $LiO-R-O$; Disilazid mit der Formel $(R_3Si)_2N$;

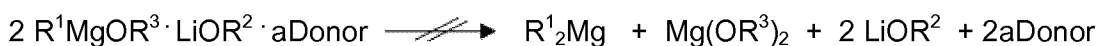
- 30 Thiolat mit der Formel SR ; $RP(O)O_2$; oder $SCOR$; wobei R wie R^* oben definiert ist; lineares oder verzweigtes, substituiertes oder nicht-substituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl oder C_3 - C_{20} -Cycloalkylamin mit der Formel RNH ; Dialkyl/ Arylamin mit der Formel R_2N (wobei R wie oben definiert ist oder R_2N ein heterocyclisches Alkylamin darstellt); Phosphin mit der Formel PR_2 (wobei R wie oben definiert ist oder PR_2 ein

heterocyclisches Phosphin darstellt); O_nSR (wobei $n = 2$ oder 3 und R wie oben definiert ist); oder NO_n (wobei $n = 2$ oder 3); oder $X = R^*$ wie oben definiert, sind.

Die Patentschrift beschreibt Mischungen aus Organomagnesiumverbindungen und Lithiumsalzen als Lösungen in organischen Donorlösungsmitteln. Dort werden zwar auch Kohlenwasserstoffe als Lösungsmittel beansprucht, jedoch wird nicht aufgezeigt, wie derartige KW-lösliche Produkte der allgemeinen Formel $R^*(MgX)_n \cdot LiY$ hergestellt und wofür sie im Speziellen verwendet werden können.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, kohlenwasserstoff-lösliche Reagenzien zum Austausch von Halogen- oder Thiolatfunktionen gegen Magnesium, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung anzugeben, wobei diese Reagenzien insbesondere für die Metallierung von solchen Substraten, die nach bisherigem Stand der Technik mittels Halogen/Magnesium- Austauschprinzip nicht magnesiert werden können, verwendbar sein sollen. Dabei handelt es sich vor allem um elektronenreiche Aromaten und Heteroaromaten. Weiterhin sollen spezielle Ausführungsformen der kohlenwasserstoff-löslichen austauschaktiven Verbindungen auch in der Lage sein, wenig reaktive Substrate wie Chloraryle oder Thiolat-Aryle durch Austausch der Chlor- oder Thiolatfunktion zu magnesieren.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch kohlenwasserstoff-lösliche Reagenzien mit der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$, wobei: R^1 ein C_1 - C_8 -Alkylgruppe und OR^2 sowie OR^3 gleich oder verschieden sind und primäre, sekundäre oder tertiäre Alkoxygruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei R^2 und/oder R^3 ihrerseits einen Alkoxysubstituenten OR^4 enthalten können; a einen Wert von 0 bis 2 einnimmt, n beliebige Werte von 0 bis 1 einnimmt und der Donor ein organisches Molekül ist, das mindestens 2 Stickstoffatome enthält. Bevorzugt nimmt n die Werte 0 oder 1 ein. Diese Verbindungen sind allgemein zum Austausch von Halogen- oder Thiolatfunktionen gegen Magnesium befähigt. Es wurde überraschend gefunden, dass erfindungsgemäße Austauschreagenzien mit $n = 1$ eine gute bis exzellente Löslichkeit in Kohlenwasserstoffen aufweisen, wobei diese ihre Grignard-analoge Struktur und Zusammensetzung bewahren und nicht gemäß



disproportionieren. Auch die Dialkylmagnesium-haltigen Reagenzien mit $n = 0$ weisen in der Regel eine hervorragende Löslichkeit in Kohlenwasserstoffen auf.

Vorzugsweise ist R^1 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen. OR^2 und OR^3 kann unabhängig voneinander sein:

- a) tert-Alkoxy-,
- b) sec-Alkoxy-,
- c) primärer Alkoxy- $\text{OCH}_2\text{CHR}^4\text{R}^5$, bestehend aus 3-12 C-Atomen, wobei der Alkoxyrest eine Verzweigung in Position 2 relativ zur O-Funktion aufweist und R^4 sowie R^5 unabhängig voneinander Alkylradikale mit 1-8 C-Atomen darstellen,
- d) Alkoxy-, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion, mit der allgemeinen Formel $\text{O}(\text{CHR}^6)_b\text{OR}^7$ mit $\text{R}^6 = \text{H}$ oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-Funktion aufweist, R^7 ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen ist und $b =$ eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

und wobei der Donor ein Diamin oder ein Triamin ist, wobei a bevorzugt einen Wert zwischen 0,5 und 1,5 darstellt.

Der Rest R^1 ist bevorzugt Isopropyl (*i*-Pr), *n*-Butyl (*n*-Bu), sec-Butyl (*s*-Bu), tert-Butyl (*t*-Bu) oder *n*-Hexyl (*n*-Hex). Als tert-Alkoxide sind *tert*-Butylat (OtBu), *tert*-Amylat (OtAm) und 2,3-Dimethyl-pentan-3-olat ($\text{OC}(\text{CH}_3)\text{Et}(\text{iPr})$) besonders bevorzugt. Als primäres Alkoxid $\text{OCH}_2\text{CHR}^4\text{R}^8$ wird bevorzugt 2-Ethylhexanolat ($\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$) eingesetzt. Ein sec-Alkoxid kann beispielsweise $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{Hex}$ sein. Als Alkoxid, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion sind $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OBU}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ und $\text{OCH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OBU}$ bevorzugt. Die Diaminbase ist beispielsweise Tetramethylethyldiamin (TMEDA). Als Triamin ist beispielhaft Bis(2-dimethylaminoethyl)methylamin (PMDETA) zu nennen.

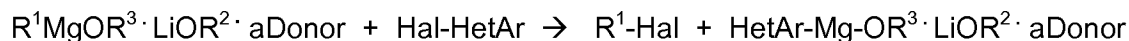
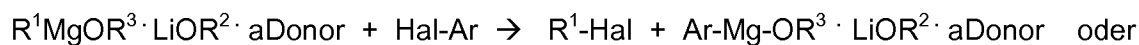
Besonders bevorzugt ist, dass die Austauschreagenzien als Lösungen mit einer Konzentration von mindestens 0,5 mol/kg bezogen auf Mg in einem Kohlenwasserstoff oder Kohlenwasserstoffgemisch vorliegen, wobei die Lösungen maximal 1 Gew.-% eines etherischen Lösungsmittels enthalten.

Weiterhin bevorzugt ist, dass das Austauschreagenz als Lösung in Kohlenwasserstoffen vorliegt, wobei die Kohlenwasserstoffe ausgewählt sind aus den Gruppen bestehend aus: Aromaten und Aliphaten. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Lösung lediglich Mengen von 0,001 bis 0,5 Gew.-% eines sauerstoffhaltigen Donorlösungsmittels. Besonders bevorzugte aromatische Lösungsmittel sind Toluol, Ethylbenzol und Xylole. Bevorzugte Aliphaten sind Hexan, Heptan, Octan, Cyclohexan, Methylcyclohexan sowie handelsübliche Petrol-ethergemische.

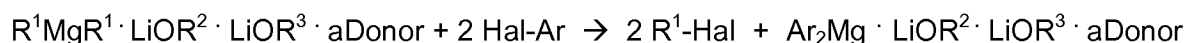
Die erfindungsgemäßen kohlenwasserstoff-löslichen Reagenzien zum Austausch von Halogen- oder Thiolatfunktionen gegen Magnesium der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{MgR}^{1-n}(\text{OR}^3)_n$.

$\text{LiOR}^2 \cdot (1-n) \text{LiOR}^3 \cdot \text{aDonor}$ werden verwendet für Austauschreaktionen mit halogenierten Aromaten oder Heteroaromaten der allgemeinen Formeln Hal-Ar und Hal-HetAr sowie Thiolaten der allgemeinen Formeln $\text{R}^8\text{S-Ar}$ und $\text{R}^8\text{S-HetAr}$ gemäß nachfolgenden Reaktionsgleichungen:

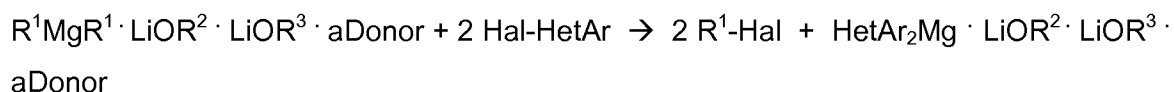
5 für $n = 1$:



für $n = 0$:



10 oder



Dieselben Gleichungen gelten analog für Thiolat-funktionalisierte Substrate (ersetze in diesem Fall Hal durch SR^8).

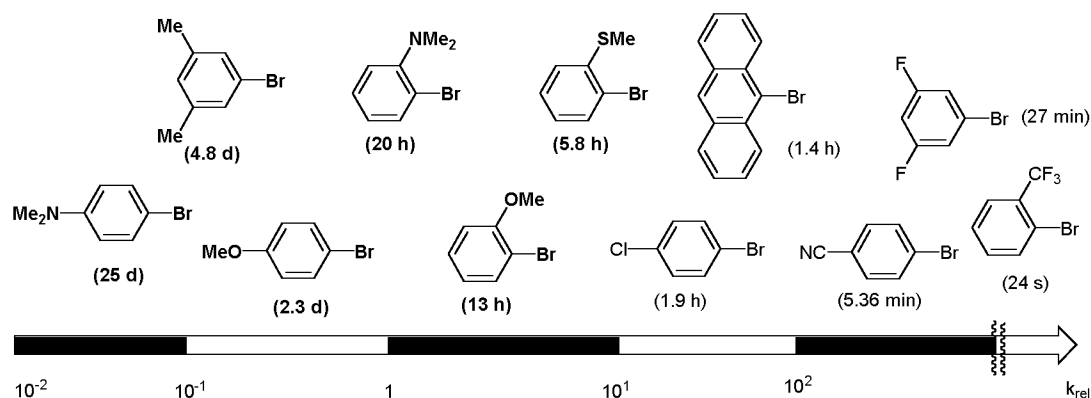
15 Die halogenierten bzw. thiolatfunktionalisierten Aromaten oder Heteroaromaten können eine oder mehrere funktionelle Gruppen besitzen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: F, Cl, Br, CN, CO_2R , OR, OH, NR_2 , NHR, NH_2 , PR_2 , P(O)R_2 , CONR_2 , CONHR, SR, SH, CF_3 , NO_2 . Im allgemeinen werden Austauschreagenzien mit $n = 1$ zum Austausch von Br, I oder SR^8 –

20 = 0 auch zur Magnesiierung von Chlorfunktionen in Aromaten oder Heteroaromaten verwendet werden können. Besonders leicht der Magnesiierung zugängliche Chloraromaten und Chlorheteroaromaten besitzen mindestens eine Alkoxyfunktion in benachbarter Stellung zum Chlor. Beispiele sind: 2-Chloranisol; 1,2-Chlormethoxynaphthalin; 2,3-Chlormethoxynaphthalin; 1,5-Dichlor-2-methoxy-4,6-dimethylbenzol, wobei unter Magnesiierung der Austausch der
25 Halogen- oder Thiolatsubstituenten an den halogenierten bzw. thiolatfunktionalisierten Aromaten oder Heteroaromaten verstanden wird.

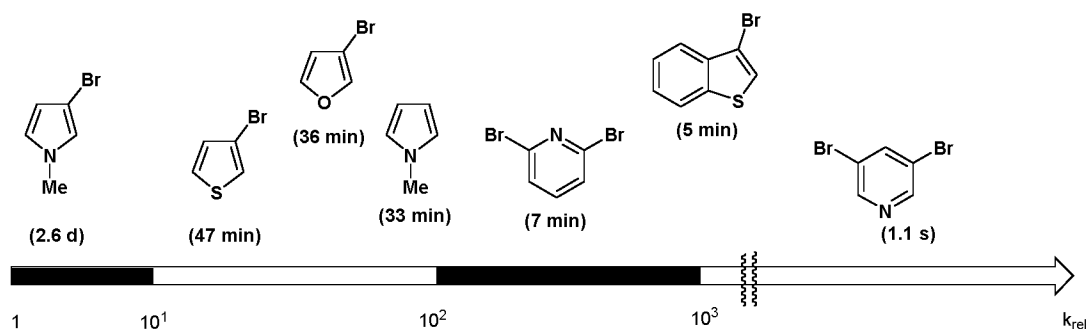
Besonders bevorzugt werden die kohlenwasserstoff-löslichen Halogen/Magnesium-Austauschreagenzien für Austauschreaktionen mit elektronenreichen halogenierten Aromaten oder Heteroaromaten der allgemeinen Formeln Hal-Ar bzw Hal-HetAr verwendet.

30 Elektronenreiche Aromaten und Heteroaromaten werden nämlich mit den bisher bekannten Austauschreagenzien in THF-Lösung nur unvollständig oder nur sehr langsam angegriffen (L. Shi, Y. Chu, P. Knochel, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2760; L. Shi, Y. Chu, P. Knochel, H. Mayr, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3502):

- 6 -



Schema 1: Relative Reaktivitäten substituierter Brombenzole gegenüber *i*-PrMgCl•LiCl in THF-Lösung bei 0 °C.



5 Schema 2: Relative Reaktivitäten von Heteroaryl bromiden gegenüber *i*-PrMgCl•LiCl in THF-Lösung bei 0 °C.

Reaktionszeiten > 1h sind für praktische Anwendungen nachteilig oder prohibitiv. Zu den elektronenreichen Aromaten gehören solche Verbindungen, die induktiv elektronenschiebende Gruppen (z.B. Alkylgruppen, Phenylgruppen) oder mesomer schiebende Gruppen (z.B. -NR₂, -NHR, NH₂, -OH, -OR, -NHC(O)-R u.ä.) aufweisen. Zu den elektronenreichen Heteroaromaten gehören beispielsweise Fünfringverbindungen wie Pyrrole, Furane, Thiophene, Oxazole, Isoxazole, Thiazole, Isothiazole, Imidazole, Benzimidazole, Triazole, Indazole, Indole u.ä.

Besonders bevorzugte Beispiele sind die halogenierten Aromaten oder Heteroaromaten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Brombenzol, Bromtoluolen, Bromanisolen, Brom-N,N-dimethylanilinen, 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol, Bromnaphthalinen, Bromphenanthrenen, Bromthiophenen, Brompyridinen, Brombenzothiophenen, Brombenzofuranen, 1,2-Dibromcyclopent-1-en, 2-Chloranisole, 1,2-Chlormethoxynaphthalin, 2,3-Chlormethoxynaphthalin, 1,5-Dichlor-2-methoxy-4,6-dimethylbenzol.

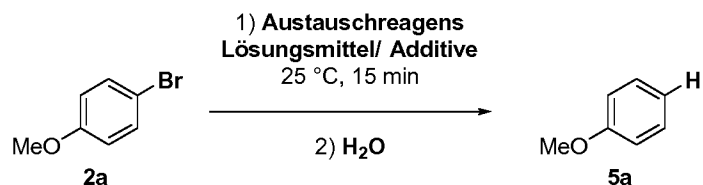
20 Die erfindungsgemäßen Austauschreagenzien werden bevorzugt auch zum

Thiolat/Magnesium-Austausch von schwefelfunktionalisierten, stickstoffhaltigen Heteroaromaten eingesetzt. Beispiele sind: *Tert*-butyl 2-(methylthio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-(phenylthio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 4-methyl-2-(phenylthio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-((4-methoxyphenyl)thio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-((4-fluorophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-(phenylthio)pyrrolidin-1-carboxylat, 2-(Phenylthio)pyridin.

Es wurde überraschend gefunden, dass die erfindungsgemäßen in Toluol gelösten Austauschreagenzien beispielsweise das als Testsystem verwendete 4-Bromanisol innerhalb 15 Minuten (min) bei Raumtemperatur praktisch vollständig zu metallieren befähigt sind, während mit den aus dem Dokument EP1582524B1 bekannten Austauschreagenzien in THF-Lösung kein nennenswerter Umsatz beobachtet wird. Es werden die GC-Ausbeuten nach Umsetzung mit dem Elektrophil Wasser (H_2O) bestimmt:

Tabelle 1: Brom/Magnesium-Austauschreaktionen an 4-Bromanisol mit Austauschreagenzien nach bekanntem Stand der Technik (Nr. 1-12) und erfindungsgemäßigem *s*-BuMgOCH₂CH(Et)Bu · LiOCH₂CH(Et)Bu in Toluol (Nr. 13-14)

- 8 -

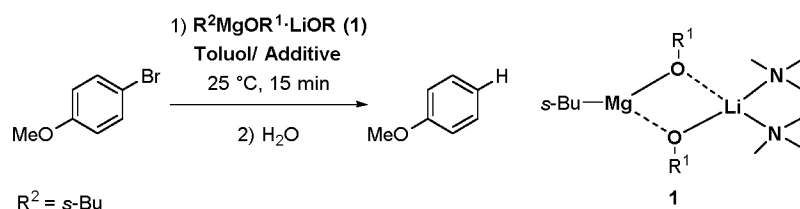


Nr.	Austausch- reagens	Lösungsmittel	TMEDA (Äquiv.)	GC Ausbeute (%)
1	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl in THF (1.2 Äquiv.)	THF	0	0.8
2	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl in THF (1.2 Äquiv.)	THF-	1.2	1.7
3	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl in Toluol (1.2 Äquiv.)	Toluol	0	0
4	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl in Toluol (1.2 Äquiv.)	Toluol	1.2	0
5	<i>s</i> -Bu ₂ Mg·2 LiCl in THF (0.6 Äquiv.)	THF	0	13
6	<i>s</i> -Bu ₂ Mg·2 LiCl in THF (0.6 Äquiv.)	THF	1.2	13
7	<i>s</i> -Bu ₂ Mg·2 LiCl in Toluol (0.6 Äquiv.)	Toluol	0	0
8	<i>s</i> -Bu ₂ Mg·2 LiCl in Toluol (0.6 Äquiv.)	Toluol	1.2	0
9	<i>s</i> -BuMgCl·LiCl in THF (1.2 Äquiv.)	THF	0	2
10	<i>s</i> -BuMgCl·LiCl in THF (1.2 Äquiv.)	THF	1.2	3
11	<i>s</i> -BuMgCl·LiCl in Toluol (1.2 Äquiv.)	Toluol	0	0
12	<i>s</i> -BuMgCl·LiCl in in Toluol (1.2 Äquiv.)	Toluol	1.2	0
13	<i>s</i> -BuMgOCH ₂ CH(Et)Bu ·LiOCH ₂ CH(Et)Bu in Toluol (1.2 Äquiv.)	Toluol	0	85
14	<i>s</i> -BuMgOCH ₂ CH(Et)Bu ·LiOCH ₂ CH(Et)Bu in Toluol (1.2 Äquiv.)	Toluol	1.2	99

Es wurden verschiedene kohlenwasserstofflösliche Austauschreagenzien untersucht. Produkte mit primären und sekundären Alkoholatresten zeigten gegenüber 4-Bromanisol etwa ähnliche Umsätze, während solche mit tertiären Alkoholaten etwas langsamer in ihrem Reaktionsverhalten sind. Eine Ausnahme bildet hierbei das 5-Nonanolat (-OCHBu₂), welches

5 aufgrund von sterischer Hinderung bei den milden Reaktionsbedingungen offensichtlich zu keiner Reaktion führte (Tabelle 2).

Tabelle 2: Austauschreaktionen an 4-Bromanisol mit verschiedenen Austauschreagenzien (Variation des Alkoholrests)



Nr.	R ¹	GC Ausbeute (%)
1	CH(Bu) ₂	0
2	C(CH ₃)(Et)(<i>i</i> -Pr)	83
3	CH(Me)Hex	99
4	CH ₂ CH(Et)Bu	99

1

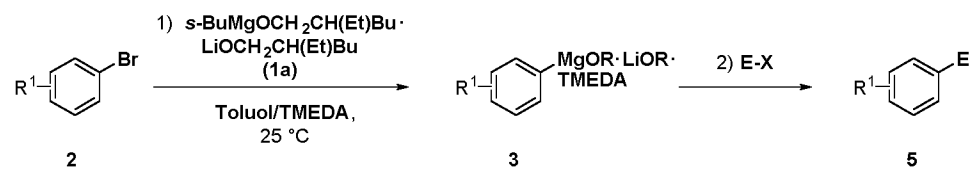
2

3

4

Als besonders vorteilhaftes Austauschreagenz erwies sich sec-BuMgOCH₂CH(Et)Bu·LiOCH₂CH(Et)Bu, welches für die Metallierung verschiedener funktionalisierter Brombenzole getestet wurde (Tabelle 3).

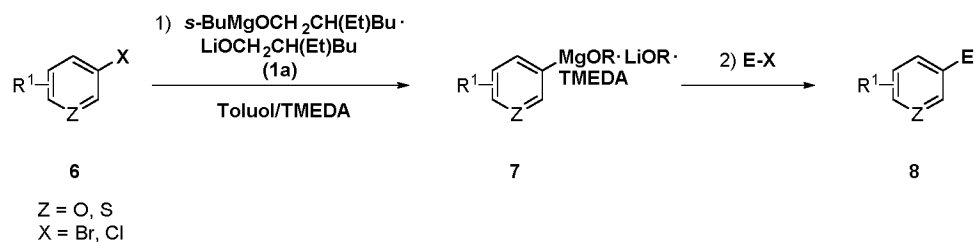
Tabelle 3: Halogen-Magnesium Austausch an Arylverbindungen



Nr.	Edukt	E (Äquiv.)	Zeit (Min.)	Produkt/Ausbeute ^a
1		H ₂ O	15	 5a , 96%
2	2a	I ₂	15	 5b , 70%
3	2a	MeSSMe	15	 5c , 93%
4	2a		15	 5d , 80%
5	2a		15	 5e , 92%
6	2a		15	 5f , 70%
7		I ₂	15	 5g , 65%
8	2b	MeSSMe	15	 5h , 96%
9	2b		15	 5i , 99%
10			15	 5j , 89%
11	2c		15	 5k , 67%
12		MeSSMe	60	 5l , 84%
13	2d		60	 5m , 80%
14		MeSSMe	90	 5n , 76%
15			240	

Dieses Reagenz wurde auch für den Mg/Br-Austausch an Heteroarylverbindungen getestet (Tab. 4):

Tabelle 4: Halogen-Magnesium Austausch an Heteroarylverbindungen



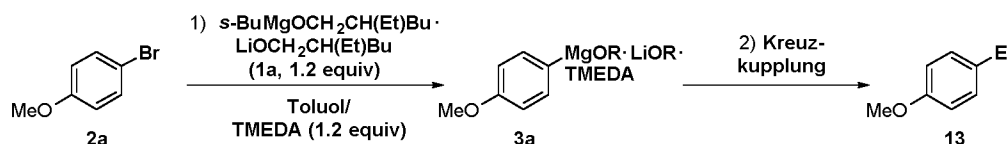
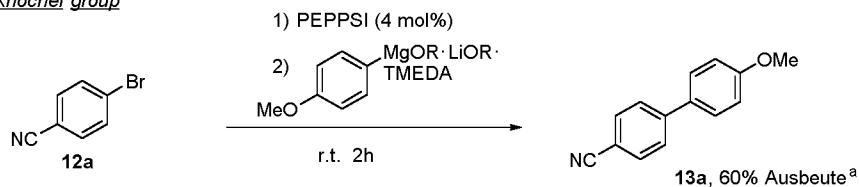
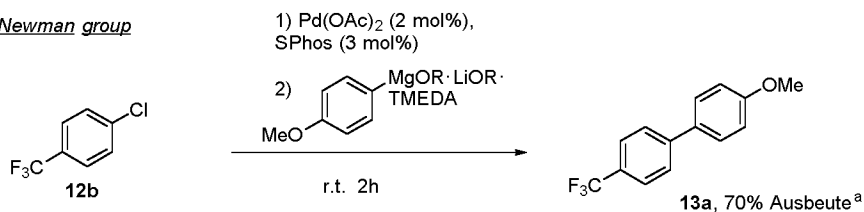
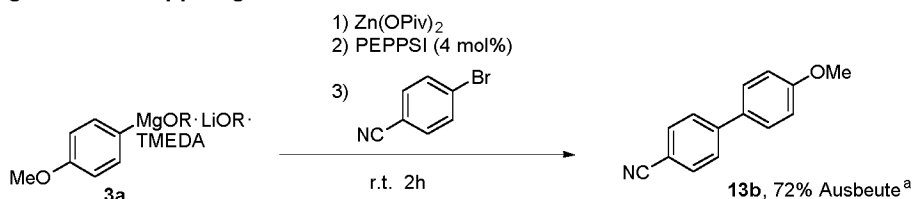
Nr.	Edukt	E (Äquiv.)	Zeit (Min.)	Produkt/ Ausbeute ^a
1		 (1.2)	10	 8a ; 70% ^b
2	6a	(1.2)	10	 8b ; 74% ^b
3		 (1.2)	10	 8c ; 65% ^c
4		 a (2.6)	240	 8d , 60% ^b

^aAusbeute des analytisch reinen Produkts.

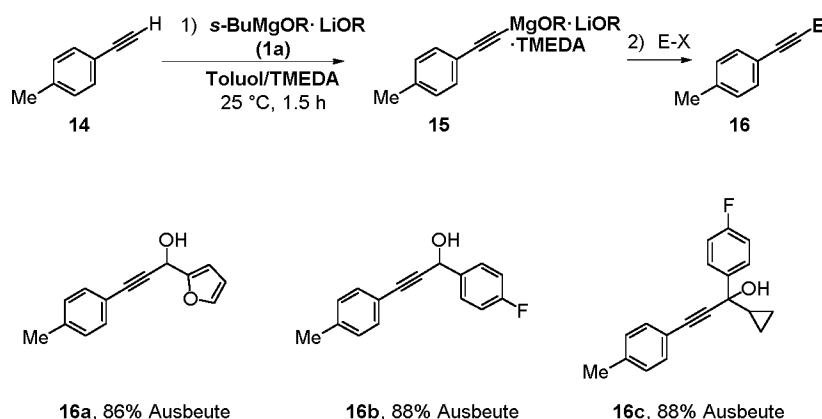
5 ^bDie Reaktionen wurden bei 25 °C durchgeführt.

^cDie Reaktion wurde bei -10 °C durchgeführt.

Das folgende Schema 3 zeigt die Ergebnisse der Verwendung der metallierten Aromaten für Kreuzkupplungsreaktionen:

Schema 3: Verwendung für Kreuzkupplungen.**Kumada-Kreuzkupplungen***Knochel group**Newman group***Negishi-Kreuzkupplungen**^aAusbeute des analytisch reinen Produkts.

- 5 Weiterhin können die kohlenwasserstoff-löslichen Halogen/Magnesium-Austauschreagenzien zur Deprotonierung terminaler Alkine verwendet werden. Durch anschließende Umsetzung mit Elektrophilen, beispielsweise Carbonylverbindungen, lassen sich organische Zwischenprodukte, bevorzugt Carbinole, erhalten. Für die Deprotonierung wurde Ethynyltoluol als Testsystem eingesetzt (Schema 4):

Schema 4: Einsatz der KW-löslichen Austauschreagenzien zur Deprotonierung von Alkinen.


^aAusbeute des analytisch reinen Produkts.

5

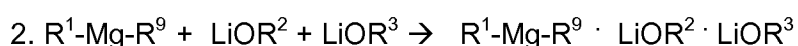
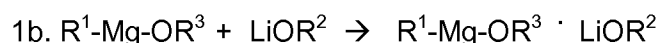
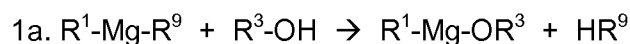
Die erfindungsgemäßen Austauschreagenzien werden durch die nachfolgenden drei alternativen Verfahren erhalten, indem

- 1) eine Dialkoxymagnesiumverbindung $\text{R}^2\text{O-Mg-OR}^3$ mit $(n+1)$ Äquivalenten einer Alkyl-lithiumverbindung R^1Li in einem kohlenwasserstoffhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird, wobei
 - R^1 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen ist,
 - n bevorzugt die Werte 0 oder 1 einnimmt und
 - OR^2 und OR^3 unabhängig voneinander sein können:
 - a) tert-Alkoxy-,
 - b) sec-Alkoxy-,
 - c) primärer Alkoxy- $\text{OCH}_2\text{CHR}^4\text{R}^5$, bestehend aus 3-12 C-Atomen, wobei der Alkoxyrest eine Verzweigung in Position 2 relativ zur O-Funktion aufweist und R^4 sowie R^5 unabhängig voneinander Alkylradikale mit 1-8 C-Atomen darstellen,
 - d) Alkoxy-, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion, mit der allgemeinen Formel $\text{O}(\text{CHR}^6)_b\text{OR}^7$ mit $\text{R}^6 = \text{H}$ oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-Funktion aufweist, R^7 ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen ist und $b =$ ein ganze Zahl von 1 bis 4 ist
- $$\text{R}^2\text{O-Mg-OR}^3 + (n+1) \text{R}^1\text{-Li} \rightarrow \text{R}^1\text{MgR}^{1-n}(\text{OR}^3)_n \cdot \text{LiOR}^2 \cdot (1-n) \text{LiOR}^3$$

25 oder

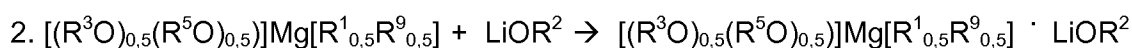
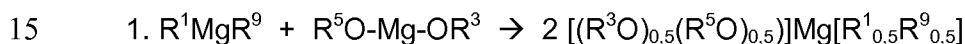
- 2) eine Dialkylmagnesiumverbindung $\text{R}^1\text{-Mg-R}^9$ in einem kohlenwasserstoffhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch für $n = 1$ mit einem Äquivalent eines Alkohols

R^3OH sowie einem Äquivalent einer Lithiumalkoxidverbindung R^2OLi umgesetzt wird bzw. für $n = 0$ insgesamt zwei Äquivalente an Lithiumalkoxidverbindungen R^2OLi und/oder R^3OLi zugegeben werden, wobei R^9 = Alkyl bestehend aus 1-8 C-Atomen ist, gleich oder verschieden zu R^1 , ansonsten gilt die gleiche Definition der Substituenten R^1 bis R^8 wie vorstehend beschrieben:



oder

- 3) eine Dialkylmagnesiumverbindung R^1-Mg-R^9 mit einem Äquivalent einer Dialkoxymagnesiumverbindung $R^5O-Mg-OR^3$ in einem kohlenwasserstoffhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird und zu diesem Reaktionsgemisch 0,5 – 1,5 Äquivalente einer Lithiumalkoxidverbindung R^2OLi zugegeben werden, auch mit der Definition der Substituenten R^1 bis R^8 wie vorstehend beschrieben.



Es gelten somit folgende Definitionen der Substituenten:

- R und R^* ein substituiertes oder nicht-substituiertes C_4 - C_{24} -Aryl oder C_3 - C_{24} -Heteroaryl, das eines oder mehrere Heteroatome wie B, O, N, S, Se, P, F, Cl, Br, I oder Si enthält; ein lineares oder verzweigtes, substituiertes oder nicht-substituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl, C_2 - C_{20} - Alkenyl oder C_2 - C_{20} -Alkynyl; oder substituiertes oder nicht-substituiertes C_3 - C_{20} -Cycloalkyl

R^1, R^4, R^5, R^9 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen

- R^2, R^3 einen Alkoxy substituenten OR^4 enthalten

R^6 H oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-

Funktion aufweist

R^7 lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen

R^8 Alkyl oder Aryl, bevorzugt Phenyl ist

5 OR^2 sowie OR^3 gleich oder verschieden sind und primäre, sekundäre oder tertiäre Alkoxygruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen

Hal-Ar halogenierte Aromaten

Hal-HetAr halogenierte Heteroaromaten

R^8S -Ar Arylthiolat

R^8S -HetAr Hetroarylthiolat

10 Das Verfahren kann noch dadurch verbessert werden, dass dem Reaktionsgemisch aus der Synthese a Äquivalente eines Donors, bezogen auf Mg, zugegeben wird, wobei der Donor ein Diamin oder ein Triamin ist und a einen Wert von 0 bis 2, bevorzugt 0,5 bis 1,5 aufweist.

Vorteilhafterweise werden bei allen Verfahren lediglich kohlenwasserstoffhaltige Lösungsmittel eingesetzt.

15 Die metallierten Zwischenprodukte $Ar-Mg-OR^3 \cdot LiOR^2 \cdot aDonor$, $HetAr-Mg-OR^3 \cdot LiOR^2 \cdot aDonor$, $Ar_2Mg \cdot LiOR^2 \cdot LiOR^3 \cdot aDonor$ sowie $HetAr_2Mg \cdot LiOR^2 \cdot LiOR^3 \cdot aDonor$ werden bevorzugt für CC-oder CN-Kupplungsreaktionen (*Kumada*-Typ Kreuzkupplungen, meist Pd-katalysiert) oder für Additionsreaktionen durch Umsetzung mit Elektrophilen verwendet. Als Elektrophile kommen alle mit carbanionischen Reaktionszentren reagierende Verbindungen
20 in Frage, beispielsweise Carbonylverbindungen (Aldehyde, Ketone, Carbonsäureester, Carbonsäureamide), Nitrile, Imine, Halogene, Halogenverbindungen, Disulfide, Wasser u.a.

Die Erfindung wird nachfolgend an Hand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

GENERELLE INFORMATIONEN

- 5 Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Spritzen, welche zum Transfer von wasserfreien Lösungsmitteln oder Reagenzien verwendet wurden, wurden zuvor mit Argon gespült. Toluol und THF wurden kontinuierlich refluxiert und frisch destilliert über Natriumbenzophenon unter Stickstoffatmosphäre eingesetzt. Die Löse-
- 10 mittel wurden über Molsieb trocken gelagert. TMEDA und 2-Ethylhexanol wurden frisch destilliert unter Verwendung von Calciumhydrid. Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Verbindungen, welche zu geschätzt >95% rein sind, ermittelt durch ^1H -NMR (25 °C) und Gaschromatographie (GC). Mittels Säulenchromatographie wurden die Verbindungen aufgereinigt, wobei Silicagel verwendet wurde (SiO_2 0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM).
- 15 NMR-Spektren wurden in CDCl_3 gemessen und chemische Verschiebungen wurden in parts per million (ppm) gemessen. Abkürzungen für Signalkopplungen sind wie folgt: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. Massenspektren und High Resolution Mass Spectra (HRMS) wurden mittels Elektronenionisation (EI) ermittelt. GC-Spektren wurden mit Hilfe von Maschinen des Typs Hewlett-Packard 6890 oder 5890 Series II (Hewlett
- 20 Packard, 5 % Phenylmethylpolysiloxan; Länge: 10 m, Durchmesser: 0.25 mm; Filmdicke: 0.25 μm) gemessen. Alle Reagenzien wurden von kommerziell erhältlichen Quellen bezogen. Magnesium-2-ethylhexanolat wurde von Albemarle (Frankfurt/Hoechst) erhalten.

Beispiel 1: Herstellung von $\text{sec-BuMgOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu} \cdot \text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ aus Magnesium bis(2-ethylhexanolat) und sec-BuLi

- Ein trockener und mit Argon gefüllter *Schlenk*-Kolben, welcher mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum ausgestattet wurde, wurde mit $\text{Mg}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}]_2$ (0.85 M in Heptan, 15.0 mL, 12.8 mmol) befüllt und die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt.
- 30 Anschließend wurde s-BuLi (1.21 M in Hexan, 10.6 mL, 12.8 mmol) tropfenweise hinzugefügt. Nach komplettem Hinzufügen wurde die Reaktionsmischung auf 25°C gebracht und die Reaktionslösung für 2 Stunden gerührt. Hierbei entstand eine leicht gelbliche Lösung. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, wobei ein leicht gelber Schaum entstand. Frisch destilliertes Toluol (ca. 9 mL) wurde unter ständigem Rühren bei 0
- 35 °C hinzugefügt. Das auf diese Art und Weise hergestellte $\text{sec-BuMgOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu} \cdot \text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ wurde anschließend bei 0 °C iodometrisch

titriert. Die Konzentration der resultierenden klaren Lösung entsprach einer Molarität von 0.80-1.3 M.

Beispiel 2: Herstellung von $\text{sec-BuMgOCH}_2\text{CH(Et)Bu} \cdot \text{LiOCH}_2\text{CH(Et)Bu}$ aus

5 Dibutylmagnesium, 2-Ethylhexanol und sec-BuLi

Ein trockener und mit Argon gefüllter *Schlenk*-Kolben, welcher mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum ausgestattet wurde, wurde mit $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (0.66 M in Hexan, 15.0 mL, 9.9 mmol) befüllt. Anschließend wurde unter Eiskühlung bei 0°C 2-Ethylhexanol (3.1 mL, 10 19.8 mmol) langsam hinzugetropft. Hierbei entstand unter Wärmeentwicklung eine gelartige Verbindung. Anschließend wurde diese bei 0°C mit $s\text{-BuLi}$ (1.21 M in Hexan, 8.18 mL, 9.9 mmol) versetzt. Nach komplettem Hinzufügen wurde die Reaktionsmischung auf 25°C gebracht und die Reaktionslösung für 2 Stunden gerührt. Hierbei löste sich die gelartige Verbindung und es entstand eine leicht gelbliche Lösung. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, wobei ein leicht gelber Schaum entstand. Frisch destilliertes Toluol (ca. 1 mL) wurde unter ständigem Rühren bei 0 °C hinzugefügt. 15

Beispiel 3: Herstellung von $n\text{-BuMgOCH}_2\text{CH(Et)Bu} \cdot \text{LiOCH}_2\text{CH(Et)Bu}$

20 Ein trockener und mit Argon gefüllter *Schlenk*-Kolben, mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum ausgestattet, wurde mit $\text{Mg}[\text{OCH}_2\text{CH(Et)Bu}]_2$ (0.85 M in Heptan, 15.0 mL, 12.8 mmol) befüllt und die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde $n\text{-BuLi}$ (2.1 M in Hexan, 6.1 mL, 12.8 mmol) tropfenweise hinzugefügt. Nach komplettem Hinzufügen wurde die Reaktionsmischung auf 15°C gebracht und die Reaktionslösung für 2 25 Stunden gerührt. Hierbei entstand eine leicht gelbliche Lösung. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, wobei ein leicht gelber Schaum entsteht. Frisch destilliertes Toluol (ca. 9 mL) wurde unter ständigem Rühren bei 0 °C hinzugefügt.

Beispiel 4: Herstellung von $\text{sec-Bu}_2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiOCH}_2\text{CH(Et)Bu} \cdot \text{PMDTA}$ aus Dibutylmagnesium, 2-Ethylhexanol und sec-BuLi in Toluol

Ein trockener und mit Argon gefüllter *Schlenk*-Kolben, welcher mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum ausgestattet wurde, wurde mit $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (0.66 M in Hexan, 15.0 mL, 9.9 mmol) befüllt. Anschließend wurde unter Eiskühlung bei 0°C 2-Ethylhexanol (3.1 mL, 35 19.8 mmol) langsam hinzugetropft. Hierbei entstand unter Wärmeentwicklung eine gelartige Verbindung. Anschließend wurde diese bei 0°C mit $s\text{-BuLi}$ (1.21 M in Hexan, 16.36 mL, 19.8

mmol) versetzt. Nach komplettem Hinzufügen wurde die Reaktionsmischung auf 25°C gebracht und die Reaktionslösung für 2 Stunden gerührt. Hierbei löste sich die gelartige Verbindung und es entstand eine leicht gelbliche Lösung. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, wobei ein leicht gelber Schaum entstand. Frisch destilliertes Toluol (ca. 1 mL) wurde unter ständigem Rühren bei 0 °C hinzugefügt.

Beispiel 5: Herstellung von $\text{sec-Bu}_2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ aus Magnesium bis(2-ethylhexanolat) und sec-BuLi

Ein trockener und mit Argon gefüllter *Schlenk*-Kolben, welcher mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum ausgestattet wurde, wurde mit $\text{Mg}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}]_2$ (0.85 M in Heptan, 15.0 mL, 12.8 mmol) befüllt und die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde sec-BuLi (1.21 M in Hexan, 21.2 mL, 25.6 mmol) tropfenweise hinzugefügt. Nach komplettem Hinzufügen wurde die Reaktionsmischung auf 25°C gebracht und die Reaktionslösung für 2 Stunden gerührt. Hierbei entstand eine leicht gelbliche Lösung. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, wobei ein leicht gelber Schaum entstand. Frisch destilliertes Toluol (ca. 9 mL) wurde unter ständigem Rühren bei 0 °C hinzugefügt. Das auf diese Art und Weise hergestellte $\text{s-BuMg}_2 \cdot 2\text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ wurde anschließend bei 0 °C iodometrisch titriert. Die Konzentration der resultierenden klaren Lösung entsprach einer Molarität von 0.60-0.85 M.

Beispiel 6: Typische Verfahrensweise für die Herstellung von Aryl- und Heteroaryl-magnesiumalkoxidverbindungen durch einen Brom-Magnesium Austausch

Ein trockener und mit Argon gefüllter Kolben, ausgestattet mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum, wird mit dem jeweiligen Aryl- bzw. Heteroarylbromid (1.0 eq.) befüllt und in trockenem Toluol (0.5 M Lösung) und TMEDA (1.2 eq.) gelöst. Die resultierende Lösung wird bei der jeweils angegebenen Temperatur gerührt und $\text{sec-BuMgOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu} \cdot \text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ (1.2 eq.) wird hinzuge tropft. Das Ende des Brom-Magnesium Austausches wird mittels GC-Analyse von mit Wasser gequenchten Aliquots überprüft, wobei als interner Standard Tetradecan verwendet wird. Nachfolgend werden die Aryl- bzw. Heteroaryl-magnesiumalkoxidverbindungen mit Elektrophilen unter angegebenen Bedingungen umgesetzt. Nach vollständigen Umsetzungen werden die Reaktionsmischungen mit gesättigter wässriger NH_4Cl Lösung gequench und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert.

Beispiel 7: Typische Verfahrensweise für die Herstellung von Diaryl- und Di-heteroarylmagnesiumverbindungen durch einen Chlor-Magnesium Austausch

- 5 Ein trockener und mit Argon gefüllter Kolben, ausgestattet mit einem Magnetührstäbchen und einem Septum, wird mit dem jeweiligen Aryl- bzw. Heteroarylhalogen (1.0 eq.) befüllt und in trockenem Toluol gelöst (ca. 0.5 M Lösung) und mit PMDTA (0.6 eq.) versetzt. Die resultierende Lösung wird bei der jeweils angegebenen Temperatur gerührt und $\text{sec-Bu}_2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ (0.6 eq.) wird hinzugetropft. Das Ende des Brom-Magnesium Austausches wird mittels GC-Analyse von mit Wasser gequenchten Aliquots überprüft, wobei als interner Standard Tetradecan verwendet wird. Im Anschluß werden die Aryl- bzw. Heteroarylmagnesiumalkoxidverbindungen mit Elektrophilen unter angegebenen Bedingungen umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz werden die Reaktionsmischungen mit gesättigter wässriger NH_4Cl Lösung gequench und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert.
- 10
- 15

Beispiel 8: Herstellung von (2,5-Dimethoxyphenyl)(phenyl)methanol

- Gemäß der in Beispiel 7 angegebenen Vorgehensweise wurde zu einer Mischung aus 2-Chlor-1,4-dimethoxybenzol (0.14 mL, 1.00 mmol), PMDTA (0.12 mL, 0.6 mmol) und Toluol (1 mL) $\text{sec-BuMg}_2 \cdot 2 \text{LiOCH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ (0.76 M in Toluol, 0.79 mL, 0.6 mmol, 0.6 eq.) bei 25 °C hinzugetropft. Nach 45 Minuten wurde Benzaldehyd (0.1 mL, 1.0 mmol, 1.2 eq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für weitere 60 Minuten bei 25 °C gerührt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Säulenchromatographie (Silicagel, *i*-Hexan/Ethylacetat 9:1) und lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (149 mg, 0.61 mmol, 61%).
- 20
- 25
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.4, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.89 (d, J = 2.9, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.04 (d, J = 4.1, 1H), 3.77 (d, J = 3.6, 6H), 3.12 (d, J = 4.8, 1H).
- 30
- $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 153.8, 151.0, 143.2, 133.2, 128.2, 127.3, 126.6, 114.1, 112.8, 111.9, 72.3, 56.0, 55.7.
- MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244 (100), 226 (11), 167 (13), 165 (15), 139 (45), 105 (30), 91 (14), 79 (12), 77 (28), 43 (37).
- HRMS (EI): m/z calc. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3]$: 244.1099; found: 244.1095.
- 35 IR (Diamond-ATR, neat): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 2938, 2834, 1591, 1492, 1452, 1276, 1212, 1177, 1037, 831.

Beispiel 9: Typische Verfahrensweise für die Herstellung von Heteroarylmagnesiummalkoxid-Verbindungen durch einen Thiolat-Magnesium Austausch:

- 5 Ein trockener und mit Argon gefüllter Glaskolben, ausgestattet mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum, wird mit dem jeweiligen thiolatfunktionalisierten Heteroaren (1.0 eq.) befüllt, in trockenem Toluol gelöst (0.5 M Lösung) und mit ca. 3 eq TMEDA versetzt. Die resultierende Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und *sec*-BuMgOCH₂CH(Et)Bu · LiOCH₂CH(Et)Bu (3.0 eq.) wird hinzuge tropft (0.05 mL/min). Das Ende des Thiolat-Magnesium Austausches wird mittels GC-Analyse von mit Wasser gequenchten Aliquots überprüft,
- 10 wobei als interner Standard Undecan verwendet wird. Nachfolgend werden die Heteroarylmagnesiummalkoxidverbindungen mit Elektrophilen unter angegebenen Bedingungen umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung werden die Reaktionsmischungen mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gequench und mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen
- 15 Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert.

Beispiel 10: Herstellung von *Tert*-butyl 2-allyl-4-methylpiperidin-1-carboxylat

- Gemäß der in Beispiel 9 angegebenen Vorgehensweise wurde zu einer Mischung aus *Tert*-butyl 2-(methylthio)piperidin-1-carboxylat (92 mg, 0.30 mmol), TMEDA (0.134 mL, 0.9 mmol) und Toluol (0.6 mL) *sec*-BuMgOCH₂CH(Et)Bu · LiOCH₂CH(Et)Bu (1.10 M in Toluol, 0.82 mL, 0.9 mmol 3.0 eq.) bei 25 °C hinzuge tropft (0.05 mL/min). Nach 4 Stunden wurde Allylbromid (78 µL, 0.9 mmol, 3.0 eq.) bei 0 °C hinzugefügt, das Reaktionsgemisch wurde auf -40 °C
- 20 gekühlt und mit CuCN · 2 LiCl-Lösung (1.0 M in THF, 0.09 mL, 0.09 mmol, 0.3 eq.) versetzt und anschließend wurde für weitere 14 Stunden bei 25 °C gerührt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Säulenchromatographie (Silicagel, *i*-Hexan/Diethylether 95:5) und lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (59 mg, 0.25 mmol, 83%).
- ¹H-NMR (599 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.77 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 2H), 3.85 (tt, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 13.9, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 13.9,
- 30 10.3, 5.9 Hz, 1H), 2.40 (dddt, J = 14.2, 7.1, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 2.24 (dt, J = 13.5, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 1.87 (ddtd, J = 13.3, 10.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.45 (s, 8H), 1.20 – 1.12 (m, 1H), 1.12 – 1.06 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 155.4, 135.4, 116.7, 79.0, 53.0, 39.0, 37.4, 34.9, 31.1, 28.4, 26.1, 21.5.
- 35 MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 166 (3), 143 (8), 142 (100), 98 (46), 57 (3), 56 (5)..
- HRMS (EI): *m/z* calc. for [C₁₀H₁₆ON]: 166.1232; found: 166.1225.

IR (Diamond-ATR, neat): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 2976, 2928, 2872, 1688, 1642, 1478, 1456, 1408, 1392, 1364, 1350, 1332, 1304, 1278, 1246, 1178, 1148, 1094, 1070, 992, 912, 866, 770.

Beispiel 11: Typische Verfahrensweise für die Herstellung von Alkynylmagnesiumalkoxid-Verbindungen durch Deprotonierung:

Ein trockener und mit Argon gefüllter Kolben, ausgestattet mit einem Magnetrührstäbchen und einem Septum, wird mit dem jeweiligen Alkin (1.0 eq.) befüllt und in trockenem Toluol (0.5 M Lösung) und TMEDA (1.2 eq.) gelöst. Die resultierende Lösung wird bei der jeweils angegebenen Temperatur gerührt und *sec*-BuMgOCH₂CH(Et)Bu · LiOCH₂CH(Et)Bu (1.2 eq.) hinzuge tropft. Das Ende der Deprotonierung wird mittels GC-Analyse von mit Wasser gequenchten Aliquots überprüft, wobei als interner Standard Tetradecan verwendet wird. Nachfolgend werden die Alkynylmagnesiumalkoxidverbindungen mit Elektrophilen unter angegebenen Bedingungen (siehe Schema 4) umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung werden die Reaktionsmischungen mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gequench und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert.

Beispiel 12: Herstellung von 4-Iodanisol

Gemäß der in Beispiel 7 angegebenen Vorgehensweise wurde zu einer Mischung aus 4-Bromanisol (0.06 mL, 0.50 mmol), TMEDA (0.09 mL, 0.6 mmol) und Toluol (1 mL) *sec*-BuMgOCH₂CH(Et)Bu · LiOCH₂CH(Et)Bu (0.80 M in Toluol, 0.75 mL, 0.6 mmol 1.2 eq.) bei 25 °C hinzuge tropft. Nach 15 Minuten wurde Iod (152 mg in 1 mL THF, 0.6 mmol, 1.2 eq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 Minuten bei 25 °C gerührt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Säulenchromatographie (Silicagel, *i*-Hexan/Ethylacetat 9:1) und lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (81 mg, 0.35 mmol, 70%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.63 – 7.49 (d, 2H), 6.76 – 6.61 (d, 2H), 3.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 159.6, 138.3, 116.5, 82.8, 55.5.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (100), 191 (15), 92 (64).

HRMS (EI): *m/z* calc. for [C₇H₇IO]: 233.9542; found: 233.9540.

IR (Diamond-ATR, neat): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 3006, 2966, 2938, 2837, 1586, 1569, 1486, 1456, 1444, 1436, 1397, 1287, 1248, 1179, 1175, 1102, 1028, 999, 833, 829, 813. 8

Patentansprüche

1. Kohlenwasserstoff-lösliche Reagenzien mit der allgemeinen Formel



wobei: R^1 ein C_1 - C_8 -Alkyl und OR^2 sowie OR^3 gleich oder verschieden sind und primäre, sekundäre oder tertiäre Alkoxidreste mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei R^2 und/oder R^3 ihrerseits einen Alkoxysubstituenten OR^4 enthalten können; a einen Wert von 0 bis 2 einnimmt; n beliebige Werte von 0 bis 1 einnimmt und der Donor ein organisches Molekül ist, das mindestens 2 Stickstoffatome enthält.

2. Austauschreagenzien nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen ist und

OR^2 und OR^3 unabhängig voneinander sein können:

e) tert-Alkoxy-,

f) sec-Alkoxy-,

g) primäres Alkoxy- $OCH_2CHR^4R^5$, bestehend aus 3-12 C-Atomen, wobei der Alkoxyrest eine Verzweigung in Position 2 relativ zur O-Funktion aufweist und R^4 sowie R^5 unabhängig voneinander Alkylradikale mit 1-8 C-Atomen darstellen,

h) Alkoxy-, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion, mit der allgemeinen Formel $O(CHR^6)_bOR^7$ mit $R^6 = H$ oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-Funktion aufweist, R^7 ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen ist und b = ein ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

und der Donor ein Diamin oder ein Triamin ist, wobei a bevorzugt einen Wert zwischen 0,5 und 1,5 und n bevorzugt die Werte 0 oder 1 darstellt.

3. Austauschreagenzien nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Lösung mit einer Konzentration von mindestens 0,5 mol/kg bezogen auf Mg in einem Kohlenwasserstoff oder Kohlenwasserstoffgemisch vorliegen, wobei die Lösung maximal 1 Gew.-% eines etherischen Lösungsmittels enthält.

4. Austauschreagenzien nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Kohlenwasserstoffe ausgewählt sind aus den Gruppen bestehend aus: Aromaten und Aliphaten.

5. Austauschreagenzien nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 durch Umsetzung mit elektronenreichen Halogenaromaten Hal-Ar oder Halogenheteroaromaten Hal-HetAr mit Hal = Cl, Br oder I oder Arylthiolaten R^8S-Ar oder Heteroarylthiolaten $R^8S-HetAr$, wobei R^8 = Alkyl oder Aryl, bevorzugt Phenyl ist, gegen den aromatischen Rest Ar oder HetAr ausgetauscht ist.
6. Verfahren zur Herstellung der kohlenwasserstofflöslichen Austauschreagenzien gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dialkoxymagnesiumverbindung $R^2O-Mg-OR^3$ mit $(n+1)$ Äquivalenten einer Alkylolithiumverbindung R^1Li in einem kohlenwasserstoffhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird, wobei
- R^1 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen ist, n bevorzugt die Werte 1 oder 0 einnimmt und OR^2 und OR^3 unabhängig voneinander sein können:
- e) tert-Alkoxy-,
 - f) sec-Alkoxy-,
 - g) primärer Alkoxy- $OCH_2CHR^4R^5$, bestehend aus 3-12 C-Atomen, wobei der Alkoxyrest eine Verzweigung in Position 2 relativ zur O-Funktion aufweist und R^4 sowie R^5 unabhängig voneinander Alkylradikale mit 1-8 C-Atomen darstellen,
 - h) Alkoxyrest, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion, mit der allgemeinen Formel $O(CHR^6)_bOR^7$ mit R^6 = H oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-Funktion aufweist, R^7 ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen ist und b = ein ganze Zahl von 1 bis 4 ist.
7. Verfahren zur Herstellung der kohlenwasserstofflöslichen Austauschreagenzien gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dialkylmagnesiumverbindung R^1-Mg-R^9 für $n = 1$ mit einem Äquivalent Alkohol R^3OH sowie mit einem Äquivalent einer Lithiumalkoxidverbindung R^2OLi bzw. für $n = 0$ mit insgesamt zwei Äquivalenten der Lithiumalkoxidverbindungen R^2OLi und/oder R^3OLi in einem kohlenwasserstoffhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird, wobei R^1 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen ist und OR^2 und OR^3 unabhängig voneinander sein können:
- a) tert-Alkoxy-,
 - b) sec-Alkoxy-,

- c) primärer Alkoxy- $\text{OCH}_2\text{CHR}^4\text{R}^5$, bestehend aus 3-12 C-Atomen, wobei der Alkoxyrest eine Verzweigung in Position 2 relativ zur O-Funktion aufweist und R^4 sowie R^5 unabhängig voneinander Alkylradikale mit 1-8 C-Atomen darstellen,
- d) Alkoxyrest, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion, mit der allgemeinen Formel $\text{O}(\text{CHR}^6)_b\text{OR}^7$ mit $\text{R}^6 = \text{H}$ oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-Funktion aufweist, R^7 ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen ist und $b =$ eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und R^9 eine beliebige Alkylgruppe mit 1-8 C-Atomen ist und R^9 entweder gleich wie oder verschieden von R^1 ist.

8. Verfahren zur Herstellung der kohlenwasserstofflöslichen Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{MgOR}^3 \cdot \text{LiOR}^2 \cdot a\text{Donor}$ gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dialkylmagnesiumverbindung $\text{R}^1\text{-Mg-R}^9$ mit einem Äquivalent einer Dialkoxymagnesiumverbindung $\text{R}^5\text{O-Mg-OR}^3$ in einem kohlenwasserstoffhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird und zu diesem Reaktionsgemisch 0,5 – 1,5 Äquivalente einer Alkylolithiumverbindung R^2OLi zugegeben werden, wobei

R^1 eine Alkylgruppe bestehend aus 1-8 C-Atomen ist und

OR^2 und OR^3 unabhängig voneinander sein können:

- a) tert-Alkoxy-,
- b) sec-Alkoxy-,
- c) primärer Alkoxy- $\text{OCH}_2\text{CHR}^4\text{R}^5$, bestehend aus 3-12 C-Atomen, wobei der Alkoxyrest eine Verzweigung in Position 2 relativ zur O-Funktion aufweist und R^4 sowie R^5 unabhängig voneinander Alkylradikale mit 1-8 C-Atomen darstellen,
- d) Alkoxyrest, enthaltend eine weitere Alkoxyfunktion, mit der allgemeinen Formel $\text{O}(\text{CHR}^6)_b\text{OR}^7$ mit $\text{R}^6 = \text{H}$ oder ein Alkylradikal mit 1-6 C-Atomen, welches entweder linear ist oder eine Verzweigung an der 3- oder höheren Position relativ zur O-Funktion aufweist, R^7 ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit 2-12 C-Atomen ist und $b =$ eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch aus der Synthese a Äquivalente eines Donors, bezogen auf Mg, zugegeben wird, wobei der Donor ein Diamin oder ein Triamin ist und a bevorzugt einen Wert von 0,5 bis 1,5 aufweist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass lediglich kohlenwasserstoffbasierte Lösungsmittel eingesetzt werden.
11. Verwendung der kohlenwasserstoff-löslichen Halogen- bzw. Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$ gemäß Anspruch 1 bis 5 oder erhalten gemäß Anspruch 6 bis 10 für Austauschreaktionen mit halogenierten oder thiolatfunktionalisierten Aromaten oder Heteroaromaten der allgemeinen Formeln Hal-Ar, Hal-HetAr, R^9S-Ar oder $R^9S-HetAr$ mit $R^9 =$ Alkyl oder Aryl und Einsatz der metallierten Zwischenprodukte $Ar-Mg-OR^3 \cdot LiOR^2 \cdot aDonor$, $HetAr-Mg-OR^3 \cdot LiOR^2 \cdot aDonor$, $Ar_2Mg \cdot LiOR^2 \cdot LiOR^3 \cdot aDonor$ sowie $HetAr_2Mg \cdot LiOR^2 \cdot LiOR^3 \cdot aDonor$ für CC- oder CN-Kupplungsreaktionen oder Additionsreaktionen durch Umsetzung mit Elektrophilen.
12. Verwendung der kohlenwasserstoff-löslichen Halogen- bzw. Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$ nach Anspruch 11 für Austauschreaktionen mit halogenierten Aromaten oder Heteroaromaten der allgemeinen Formeln Hal-Ar bzw Hal-HetAr oder thiolatfunktionalisierten Aromaten oder Heteroaromaten der allgemeinen Formeln R^8S-Ar bzw. $R^8S-HetAr$, wobei die halogenierten oder thiolatfunktionalisierten Aromaten oder Heteroaromaten eine oder mehrere zusätzliche funktionelle Gruppen besitzen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: F, Cl, Br, CN, CO_2R , OR, OH, NR_2 , NHR, NH_2 , PR_2 , $P(O)R_2$, $CONR_2$, CONHR, SR, SH, CF_3 , NO_2 .
13. Verwendung der kohlenwasserstoff-löslichen Halogen- bzw. Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$ nach Anspruch 12 für Austauschreaktionen mit elektronenreichen Aromaten.
14. Verwendung der kohlenwasserstoff-löslichen Halogen- bzw. Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot aDonor$ nach Anspruch 12 für Austauschreaktionen mit elektronenreichen Heteroaromaten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolen, Furanen, Thiophenen, Oxazolen, Isoxazolen, Thiazolen, Isothiazolen, Imidazolen, Benzimidazolen, Triazolen, Indazolen, Indolen.
15. Verwendung der kohlenwasserstoff-löslichen Halogen- bzw. Thiolat-/Magnesium-Austauschreagenzien der allgemeinen Formel $R^1MgR^{1-n}(OR^3)_n \cdot LiOR^2 \cdot (1-n) LiOR^3 \cdot$

aDonor nach Anspruch 13 für Austauschreaktionen mit halogenierten Aromaten oder Heteroaromaten der allgemeinen Formeln Hal-Ar bzw Hal-HetAr, wobei die halogenierten Aromaten oder Heteroaromaten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Brombenzol, Bromtoluenen, Bromanisolen, Brom-N,N-dimethylanilinen, 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol, Bromnaphthalenen, Bromphenanthrenen, Bromthiophenen, Brompyridinen, Brombenzothiophenen, Brombenzofuranen, 1,2-Dibromcyclopent-1-en, , *Tert*-butyl 2-(methylthio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-(phenylthio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 4-methyl-2-(phenylthio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-((4-methoxyphenyl)thio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-((4-fluorophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat, *Tert*-butyl 2-(phenylthio)pyrrolidin-1-carboxylat, 2-(Phenylthio)pyridin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/075506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C07F 3/02**(2006.01)i; **C07B 49/00**(2006.01)i

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)

C07B; 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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SILVIA ZARAGOZA-CALERO ET AL. "Solid state and solution studies of lithium tris(n-butyl)magnesiates stabilised by Lewis donors" <i>DALTON TRANSACTIONS</i> , GB, Vol. 44, No. 16, 01 January 2015 (2015-01-01), pages 7258-7267 DOI: 10.1039/C5DT00435G ISSN: 1477-9226, XP055519288 compound (5) figure 5 page 7265, column 1, paragraph 4 - paragraph 5 paragraph [Introduction]	1-15
X	EP 1582524 A1 (UNIV MUENCHEN L MAXIMILIANS [DE]) 05 October 2005 (2005-10-05) cited in the application claims 1, 4	1-15



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 application or patent 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

13 December 2018

Date of mailing of the international search report

20 December 2018

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Eberhard, Michael

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/075506

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEPHAN HEITZ ET AL. "Molecular Heterobimetallic Approach to Li-Containing MgO Nanoparticles with Variable Li-Concentrations Using Lithium-Methylmagnesium Alkoxide Clusters" <i>CHEMISTRY OF MATERIALS</i>, Vol. 22, No. 16, 24 August 2010 (2010-08-24), pages 4563-4571 DOI: 10.1021/cm100415m ISSN: 0897-4756, XP055519314 * scheme 1 * compounds (1a), (1b)	1-4, 6-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2018/075506

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
EP	1582524	A1	05 October 2005	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07F3/02 C07B49/00

ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07B 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, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SILVIA ZARAGOZA-CALERO ET AL: "Solid state and solution studies of lithium tris(n-butyl)magnesiates stabilised by Lewis donors", DALTON TRANSACTIONS, Bd. 44, Nr. 16, 1. Januar 2015 (2015-01-01), Seiten 7258-7267, XP055519288, GB ISSN: 1477-9226, DOI: 10.1039/C5DT00435G Verbindung (5) Abbildung 5 Seite 7265, Spalte 1, Absatz 4 - Absatz 5 Absatz [Introduction] ----- -/--	1-15



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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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

13. Dezember 2018

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/12/2018

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

Eberhard, Michael

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 582 524 A1 (UNIV MUENCHEN L MAXIMILIANS [DE]) 5. Oktober 2005 (2005-10-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 4 -----	1-15
X	STEPHAN HEITZ ET AL: "Molecular Heterobimetallic Approach to Li-Containing MgO Nanoparticles with Variable Li-Concentrations Using Lithium-Methylmagnesium Alkoxide Clusters", CHEMISTRY OF MATERIALS, Bd. 22, Nr. 16, 24. August 2010 (2010-08-24), Seiten 4563-4571, XP055519314, ISSN: 0897-4756, DOI: 10.1021/cm100415m * scheme 1 * Verbindungen (1a), (1b) -----	1-4,6-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/075506

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

EP 1582524 A1 05-10-2005 KEINE
