

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 973**

51 Int. Cl.:

C07F 3/02 (2006.01)

C07B 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07703987 .3**

96 Fecha de presentación: **18.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1981893**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN DE AMIDAS DE MAGNESIO.**

30 Prioridad:
18.01.2006 EP 06001017

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
**LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
GESCHWISTER-SCHOLL-PLATZ 1
80359 MÜNCHEN, DE**

72 Inventor/es:
**KNOCHEL, Paul;
KRASOVSKIY, Arkady;
KRASOVSKAYA, Valeria;
ROHBOGNER, Christoph, Josef y
CLOSOSKI, Giuliano, Cesar**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 369 973 T3

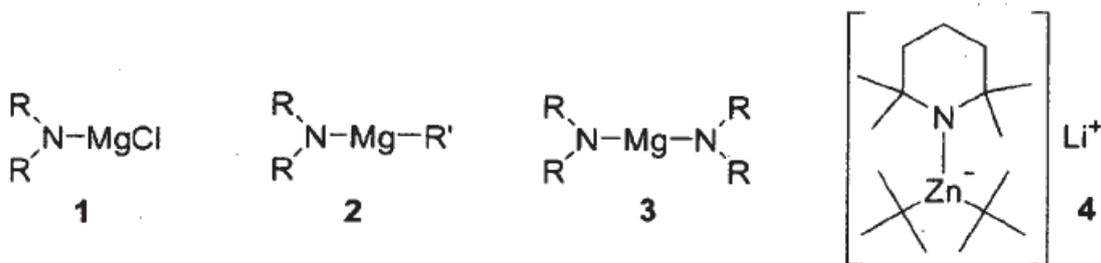
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a amidas de magnesio, a un procedimiento para la preparación de amidas de magnesio y a la utilización de estas amidas.

[0002] La metalación de aromáticos es una de las transformaciones más utilizadas en la síntesis orgánica porque permite la funcionalización regioselectiva de diferentes derivados arilo. [1] Tradicionalmente, las bases fuertes tales como el alquil litio (RLi) o las amidas de litio (R_2NLi) se han utilizado para realizar dichas desprotonaciones. Sin embargo, estas bases altamente reactivas muestran a menudo reacciones colaterales indeseables debido también a la alta reactividad de los compuestos de aril litio resultantes. Otra importante limitación es la poca estabilidad de las amidas de litio en soluciones de THF a temperatura ambiente lo que requiere una generación in situ de estos reactivos. Además, la desprotonación de aromáticos mediante bases de litio a menudo requiere muy bajas temperaturas (-78°C a -90°C) lo que complica el escalado y puede ser necesaria la utilización de mezclas de disolventes tales como THF/pentano.

[0003] Se han desarrollado métodos alternativos que utilizan amidas de magnesio [2] tales como compuestos 1-3 o cincatos amido [3] 4 (véase Esquema 1). La poca solubilidad de las amidas de magnesio R_2NMgCl (1) podría mejorarse por Eaton quien desarrolló la utilización de amidas de magnesio del tipo R_2NMgR' (2) y $(R_2N)_2Mg$ (3). Sin embargo, para conseguir elevadas conversiones generalmente es necesario la utilización de un gran exceso de amidas de magnesio (2-8 equivalentes), que complica todavía más las reacciones de templado con electrófilos (pueden ser necesarios hasta 15 equivalentes de electrófilos). De forma similar, el cincato de dialquilo de amino 4 requiere la utilización de 3,5-4 equivalentes de un electrófilo en reacciones de templado subsiguientes.



Esquema 1. Bases típicas utilizadas para la desprotonación de aromáticos o heterociclos.

[0004] La utilización de estas bases está, por lo tanto, limitada a su pobre solubilidad o no son muy eficaces a la vista de las cantidades de base y la cantidad de electrófilo necesaria para realizar la conversión deseada. Su actividad o reactividad es muy baja.

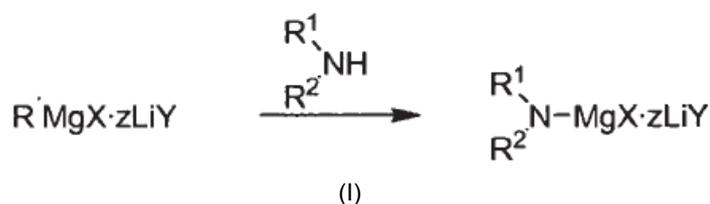
[0005] La utilización de las sales de litio para aumentar la solubilidad de los reactivos Grignard se conoce a partir de EP 1 582 523. En esta solicitud, la principal función de los reactivos Grignard de fórmula general $R^*(MgX)_n \cdot LiY$ que se describe es la de realizar un intercambio halógeno/magnesio en o bien sistemas alifáticos o bien sistemas aromáticos. Los derivados del reactivo Grignard proporcionan un "átomo de carbono nucleofílico" en un enlace magnesio-carbono. Mediante la adición de una sal de litio al reactivo Grignard, la reactividad de los reactivos Grignard puede aumentarse formando un intermedio de magnesio. Entonces, estos reactivos Grignard muestran una reactividad y selectividad más elevada debido a la formación de un intermedio de magnesio.

[0006] DE 3905857 C2 describe composiciones de organoamidias metálicas y procedimientos para su fabricación.

[0007] Otro objeto de la presente invención es proporcionar una base de magnesio económica que sea altamente soluble y más reactiva. Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una base de magnesio que muestre una elevada actividad cinética y una elevada selectividad.

[0008] Estos objetivos se han conseguido mediante las características de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas se exponen en reivindicaciones dependientes.

[0009] Sorprendentemente, los inventores han encontrado que la mezcla de amidas de magnesio y litio del tipo $R^1R^2N-MgX \cdot zLiY$ (I) pueden prepararse reaccionando una amina R^1R^2NH con un reactivo Grignard $R'MgX$ en presencia de LiY o con $R'MgX \cdot zLiY$ en un disolvente.



[0010] R^1 , R^2 y R' pueden seleccionarse independientemente a partir de un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alquenilo, alquinilo, sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico, y derivados sililo de los mismos. Por lo menos uno de R^1 y R^2 es distinto de H; o R^1 y R^2 conjuntamente pueden ser parte de una estructura cíclica.

- 5 [0011] X e Y independientemente se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, SCN, NCO, $HalO_n$, donde $n = 3$ ó 4 y Hal se selecciona entre Cl, Br y I, NO_3 , BF_4 , PF_6 , H, un carboxilato de fórmula general R^xCO_2 , un alcoholato de fórmula general OR^x , un tiolato de fórmula general SR^x , $R^xP(O)O_2$, o $SCOR^x$, o $SCSR^x$, o O_nSR^x , donde $n = 2$ ó 3 ; o NO_n , donde $n=2$ ó 3 ; y un derivado de los mismos; donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alquenilo, alquinilo, sustituido o no sustituido, lineal,
10 ramificado o cíclico, o derivados de los mismos; o H.

[0012] X e Y pueden ser idénticos o diferentes. En el contexto dado más arriba, $z > 0$.

- [0013] Las amidas de fórmula I también pueden prepararse de manera alternativa mediante la reacción de una amida de litio de fórmula R^1R^2NLi con una sal de magnesio de forma MgX_2 o $MgXY$. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente. Con el fin de conseguir un compuesto de fórmula I, la sal de magnesio y la amida
15 de litio reaccionan en una relación aproximadamente equimolar. De esta manera, la relación de amida litio a sal de magnesio está generalmente en el rango de 1:0,8-1,2, preferiblemente en el rango de 1:0,9-1,1, y más preferiblemente en el rango de 1:0,95-1,05.

[0014] El aducto con un disolvente debería siempre estar rodeado por cualquiera de los compuestos de fórmula I.

- [0015] Las monoamidas de la presente invención muestran una solubilidad incrementada y una elevada reactividad.
20 A diferencia de los reactivos Grignard, que pueden realizar intercambios halógeno/magnesio, las amidas de la presente invención son bases que toleraran muchos grupos funcionales, especialmente sustituyentes halógenos. Esto es debido a la diferente naturaleza del enlace nitrógeno magnesio presente en las amidas de la presente invención a la vista del enlace carbono magnesio de los reactivos Grignard. El aumento en la reactividad de los reactivos Grignard en presencia de una sal de litio es debido a la formación de intermedios de magnesio. Sin
25 embargo, en contraste a eso, la sal de litio que se añade a las amidas según la presente invención evita la formación de agregados. La formación de agregados es un problema bien conocido en el estado de la técnica en relación a las amidas de magnesio. Como consecuencia, las amidas conocidas hasta la fecha deben utilizarse en gran exceso debido a que no son muy reactivas. Puesto que las amidas de la presente invención no están presentes como agregados debido a la presencia de una sal de litio, las amidas son mucho más reactivas y más solubles que las
30 amidas conocidas hasta ahora.

- [0016] En la presente invención pueden utilizarse muchos disolventes comunes. En principio, puede utilizarse cualquier disolvente capaz de disolver la amina específica y el reactivo Grignard utilizados como materiales de partida y los productos resultantes. En una realización preferida de la presente invención, el disolvente se selecciona entre mono o poliéteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y derivados de los mismos que
35 contengan uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutil éter, dietil éter, ter-butilmetil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etilidiosopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-
40 dicloroetano, CCl_4 ; derivados urea, preferiblemente N,N'-dimetilpropileneurea (DMPU); hidrocarburos heteroaromáticos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida hexametilfosforosa (HMPA), CS_2 ; o combinaciones de los mismos.

- [0017] El procedimiento de la presente invención para la preparación de amidas de fórmula I se lleva a cabo reaccionando una amina R^1R^2NH con un reactivo Grignard $R'MgX$ en presencia de LiY o con $R'MgX \cdot zLiY$ en un
45 disolvente. Los materiales se ponen en contacto preferiblemente a temperatura ambiente durante el tiempo mínimo necesario para proporcionar el rendimiento deseado. Son preferibles temperaturas entre 0 y $50^\circ C$, sin embargo, también son adecuadas temperaturas de reacción superiores o inferiores. Sin embargo, un experto en la materia será capaz de seleccionar la temperatura adecuada para la preparación de las amidas de fórmula I por experimentación rutinaria.

- 50 [0018] En otra realización preferida, X e Y son independientemente o conjuntamente Cl, Br o I, y preferiblemente Cl.

[0019] En todavía otra realización preferida, la preparación del compuesto de fórmula I se consigue a partir de $iPrMgCl \cdot LiCl$ [5]. Esta realización es especialmente preferida porque $iPrMgCl \cdot LiCl$ está comercialmente disponible.

- [0020] Generalmente, puede utilizarse cualquier reactivo Grignard para preparar las amidas mixtas Mg/Li en presencia de cualquier sal de litio. Sin embargo, es preferible utilizar un reactivo Grignard cuyos subproductos
55 puedan eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción. La presencia de una sal de litio acelera la reacción de intercambio comparada con los reactivos homolépticos $RMgX$ y R_2Mg sin la utilización de una sal de litio.

[0021] Según el segundo aspecto, la presente invención proporciona la mezcla de amida $Mg/Li R^1R^2N-MgX-zLiY$ (I), donde R^1 , R^2 , X, Y y z se han definido más arriba. Se da por entendido que el aducto de un disolvente también está comprendido por cualquiera de estas fórmulas.

[0022] Un tercer aspecto de la presente invención es una solución de la amida (I) en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado capaz de disolver la amida. Los disolventes especialmente preferidos son los disolventes que se listan más arriba para la preparación de las amidas.

[0023] Todos los aspectos y características descritas más arriba en relación al primer aspecto también se refieren al segundo y tercer aspecto de la invención.

[0024] En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a la utilización de la mezcla de amidas Mg/Li (I).

10 [0025] Las amidas de la presente invención pueden utilizarse para eliminar los protones ácidos. Las especies desprotonadas pueden a continuación subsiguientemente templarse con un electrófilo. En principio, es posible utilizar todos los tipos de electrófilos que están, por ejemplo, citados en las siguientes referencias, pero no se limitan a estos:

15 a) Handbook of Grignard reagents; editado por Gary S. Silverman and Philip E. Rakita (Chemical industries; v. 64).

b) Grignard reagents New Developments; editado por Herman G. Richey, Jr., 2000, John Wiley & Sons Ltd.

c) Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XIII/2a, Metallorganische Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd. 1973.

d) The chemistry of the metal-carbon bond, vol 4. editado por Frank R. Hartley. 1987, John Wiley & Sons.

20 [0026] En todos los aspectos relacionados con las monoamidias de fórmula I, z está preferiblemente en el rango de 0,01 - 5, más preferiblemente de 0,5 - 2, incluso más preferiblemente de 0,9 a 1,2 y más preferiblemente de aproximadamente 1. En la realización más preferida de la invención según la fórmula I, z se utiliza en una relación equimolar comparada con la amida.

[0027] La presente invención se describe a partir de este punto en base a los ejemplos específicos. Especialmente, *i*-PrMgCl se utiliza como reactivo Grignard. Sin embargo, está bien entendido que la presente invención no está limitada a dichos ejemplos.

[0028] A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por cualquier conocedor en la materia al cual pertenece esta invención.

30 [0029] Tal y como se utiliza aquí, los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a compuestos C_{1-20} lineales, cíclicos o ramificados sustituidos y no sustituidos. Los márgenes preferidos para estos compuestos son C_1-C_{10} , preferiblemente C_1-C_5 (alquilo inferior) y C_2-C_{10} y preferiblemente C_2-C_5 , respectivamente, para alquenilo y alquinilo. El término "cicloalquilo" generalmente se refiere a cicloalcanos C_3-C_{20} lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Aquí, los márgenes preferidos son C_3-C_{15} , más preferiblemente C_3-C_8 .

35 [0030] Siempre que cualquier residuo R^1 y/o R^2 esté sustituidos por un sustituyente, el sustituyente puede seleccionarse por cualquier conocedor en la materia a partir de cualquier sustituyente conocido. Una persona conocedora en la materia seleccionará un posible sustituyente de acuerdo con su conocimiento y será capaz de seleccionar un sustituyente que no interferirá con otros sustituyentes presentes en la molécula y que no interferirán o alterarán posibles reacciones, especialmente las reacciones descritas dentro de la presente invención. Los posibles

40 sustituyentes incluyen aunque no se limitan a

- halógenos, preferiblemente flúor, cloro, bromo y yodo;

- hidrocarburos aromáticos o heteroaromáticos, alifáticos, alicíclicos, especialmente alcanos, alquilenos, arilenos, alquilidenos, arilidenos, heteroarilenos y heteroarilidenos;

- ácidos carboxílicos que incluyen las sales de los mismos;

45 - haluros de ácidos carboxílicos;

- ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos o heteroaromáticos, alifáticos o alicíclicos;

- aldehídos;

- cetonas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;

- alcoholes y alcoholatos, que incluyen un grupo hidroxilo;

- fenoles y fenolatos;
 - éteres alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
 - peróxidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
 - hidroperóxidos;
- 5
- amidas o amidinas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
 - nitrilos;
 - aminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
 - iminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
 - sulfidos que incluyen un grupo tilo alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
- 10
- ácidos sulfónicos que incluyen sales de los mismos;
 - tioles y tiolatos;
 - ácidos fosfóricos que incluyen sales de los mismos;
 - ácidos fosfínicos que incluyen sales de los mismos;
 - ácidos fosforosos que incluyen sales de los mismos;
- 15
- ácidos fosfínicos que incluyen sales de los mismos;

[0031] Los sustituyentes pueden unirse a los residuos R^1 y/o R^2 vía un átomo de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de fósforo. Los heteroátomos en cualquier estructura que contienen heteroátomos, tales como heteroarileno o heteroaromáticos, preferiblemente pueden ser N, O, S y P.

20 [0032] Cuando R^1 y R^2 pueden ser parte de una estructura cíclica se entiende que R^1 y R^2 conjuntamente son un alquilo, alqueno o alquino saturado o insaturado, lineal o ramificado que forma en conexión con el átomo de nitrógeno de la amida una amida cíclica secundaria. Un ejemplo de dicha amida cíclica es la amida de TMPH. Además, los residuos R^1 y R^2 pueden formar parte de una estructura polimérica. El átomo de nitrógeno de la amida es la conexión al esqueleto polimérico que puede incluso contener más de un átomo de nitrógeno para la formación de una amida según la presente invención.

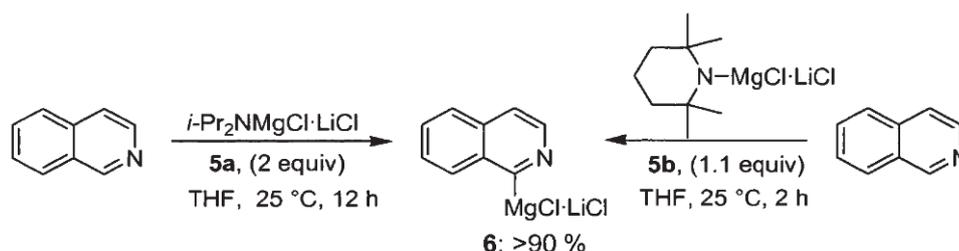
25 [0033] El término "arilo" tal y como se utiliza en la invención se refiere a un arilo C_4-C_{24} sustituido o no sustituido. Por el término "heteroarilo" se entiende un arilo C_3-C_{24} sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos tales como B, O, N, S, Se, P. Los márgenes preferidos para ambos son C_4-C_{15} , más preferible C_4-C_{10} e incluyen arilos y arilos fusionados con o sin heteroátomos. Un tamaño preferido del anillo comprende 5 ó 6 átomos. En los siguientes esquemas de reacción, las bisamidas de magnesio de Fórmula (II) no son objeto de la invención.

30 amidas mixtas de magnesio y litio $R^1R^2NMgCl \cdot LiCl$ (R^1 y $R^2 = i\text{-Pr}$ o $R^1R^2N = 2,2,6,6\text{-tetrametilpiperidil}$) pueden prepararse reaccionando $i\text{-PrMgCl} \cdot LiCl[4,5]$ con diisopropilamina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH), respectivamente, en THF ($-20^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$, durante 0,1-48 h). Los reactivos resultantes Li/Mg 5a (R^1 y $R^2 = i\text{-Pr}$) y 5b ($R^1R^2N = 2,2,6,6\text{-tetrametilpiperidil}$) han demostrado tener una solubilidad excelente en THF (0,6M y 1,2 M, respectivamente) así como una acidez cinética y regioselectividad para la magnesiación de diferentes aromáticos y

35 heterociclos.

[0034] La actividad de las amidas (I) puede mostrarse en base a la magnesiación de isoquinolina. El cloruro de litio-cloruro de magnesio diisopropilamido 5a conduce a la isoquinolina magnesiada 6 después de un tiempo de reacción de 12 h a 25°C y utilizando 2 equivalentes de la base. Después de la yodólisis, la iodoisoquinolina 7a se aísla con un rendimiento de 88% (Esquema 2). Incluso más activo es el cloruro de litio-cloruro de magnesio 2,2,6,6-tetrametilpiperidino 5b menos agregado y estéricamente más impedido. Este conduce a una magnesiación completa en 2 h a 25°C . Sorprendentemente, con esta base sólo se requieren 1,1 equivalentes para conseguir una metalación completa. El reactivo Grignard resultante 6 proporciona después de la yodólisis la iodoisoquinolina 7a en 96% de rendimiento (Esquema 2 y Tabla 1).

40



Esquema 2. Magnesiado de isoquinolina.

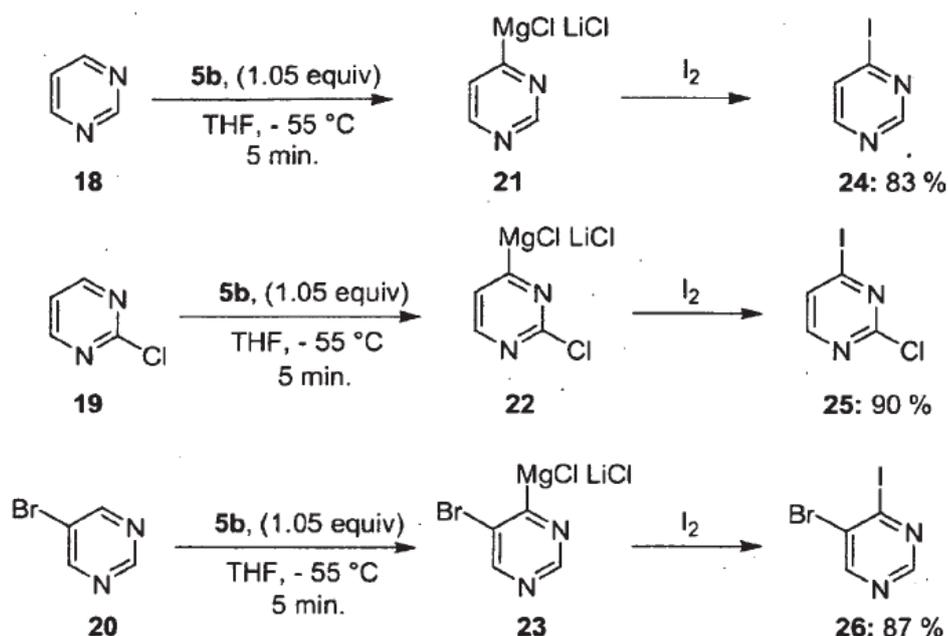
[0035] Después del magnesiado de un reactivo, este puede someterse a una transmetalación. Después de, por ejemplo, una transmetalación con CuCN_2LiCl (20 moles%), la adición de cloruro de benzilo (1,2equiv.) proporciona la cetona 7b en 86% de rendimiento (entrada 2 de la Tabla 1).

[0036] La presencia de un exceso de amidas de magnesio a menudo entorpece los acoplamientos a través de paladio catalizado. Los inventores han encontrado que los reactivos Grignard generados por desprotonación con 5b (1,1 equiv.) tal como el reactivo 6 se transmetalizan fácilmente al correspondiente derivado de zinc (ZnCl_2 (1,1 equiv.), 0°C, 5 min.) y experimentan una reacción de acoplamiento cruzado Negishi utilizando $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol%) (dba = dibencilidenoacetona), $\text{P}(\text{2-fur})_3$ (7 mol%) (fur=furilo) con etil 4-yodobenzoato (1,2 equiv.; 50°C, 12 h) dando la quinolina arilada (7c) con un 82% de rendimiento. Este comportamiento es general y la 3-bromoquinolina se metala con 5b (1,1 equiv., -30°C, 0.5 h) dando la quinolina 2-magnesiada 8 (entradas 4 y 5 de la Tabla 1). Por tanto, el templado de 8 con I_2 y N,N-dimetilformamida (DMF) proporciona las dos quinolinas 9a y 9b con un rendimiento del 96-93%.

[0037] Mientras la desprotonación de 2,6-dicloropiridina con $i\text{-Pr}_2\text{NMgCl LiCl}$ 5a y diisopropilamida de litio (LDA)[8] proporciona una mezcla 1:1 de 2,6-dicloropiridina 3- y 4-magnesiada, la utilización de TMPMgCl LiCl 5b facilita sólo la piridina 4-magnesiada 10. Su reacción con los electrófilos habituales (I_2 , DMF *i* PhCHO) proporciona los productos esperados 11a-c con un rendimiento del 84-93% (entradas 6-8 de la Tabla 1). De forma interesante, la metalación de 3,5-dibromopiridina con LDA continua selectivamente en la posición 4 [6b] mientras en el caso de (TMPMgCl LiCl 5b 1,1 equiv., -20°C, 0.5h) la metalación regioselectiva de 3,5-dibromopiridina se observa que tiene lugar después de la reacción con DMF el piridilaldehído 13 con un rendimiento del 95% (entrada 9 de la Tabla 1).

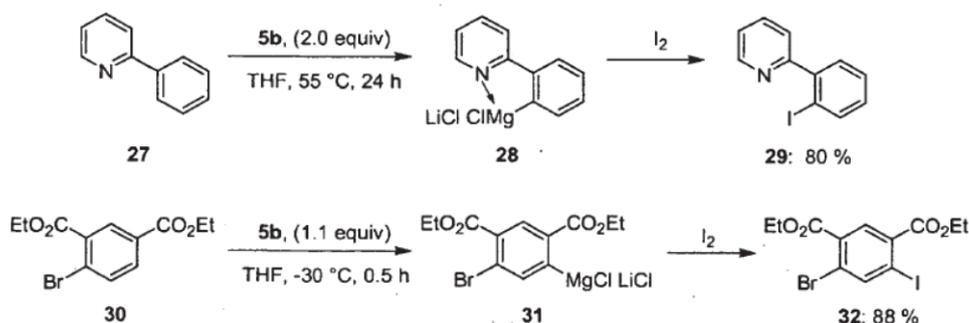
[0038] La magnesiación de heterociclos que llevan más protones ácidos [7] tales como tiazol, tiofeno, furano, benzotiofeno o benzotiazol continua suavemente entre 0°C y 25°C dando los derivados organomagnésicos 14a-c y 16a-b. Después de la captura con electrófilos estándares se han obtenido los productos esperados 15a-c y 17a-b con un rendimiento del 81-98% (entradas 10-14 de la Tabla 1).

[0039] La metalación de derivados de pirimidina es un desafiante problema debido a la tendencia de estos heterociclos a añadir reactivos organometálicos. [8] Los inventores han encontrado que la adición inversa de los derivados de pirimidina 18-20 a una solución de THF de 5b (1,05 equiv.) a -55°C durante aprox. 5 min. proporciona los derivados magnesitados correspondientes 21-23 con un rendimiento del 83-90% tal como se observa de los experimentos de yodólisis que conducen a las pirimidinas yodadas 24-26 (Esquema 3).



Esquema 3. Magnesiación regioselectiva de pirimidinas.

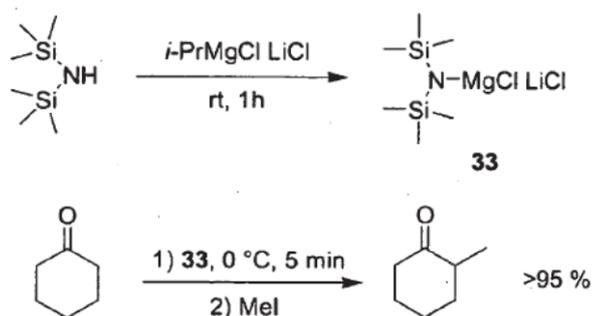
[0040] La mezcla de amidas de magnesio y litio 5b también es adecuada para la metalación regioselectiva de sistemas aromáticos polifuncionales. Por tanto, la reacción de 2-fenilpiridina 27 en THF a 55°C con 5b (2,0 equiv.) durante 24 h proporciona el reactivo Grignard 28 mostrando un caso raro cuando un anillo fenilo preferiblemente es metalado comparado con un anillo de piridina. Después de la yodólisis, el producto orto-yodado 29 se obtiene con un rendimiento del 80%. De forma interesante, la metalación de aromáticos polifuncionales tales como el bromodiéster 30 también tiene lugar utilizando sólo la cantidad estequiométrica de la base 5b (1,1 equiv.) en THF (-30°C, 0,5 h) dando regioselectivamente las especies arilmagnesio 31 que después de la yodólisis facilita el derivado aromático polifuncional 32 con un rendimiento del 88%.



Esquema 4. Magnesiación regioselectiva de sistemas aromáticos polifuncionales.

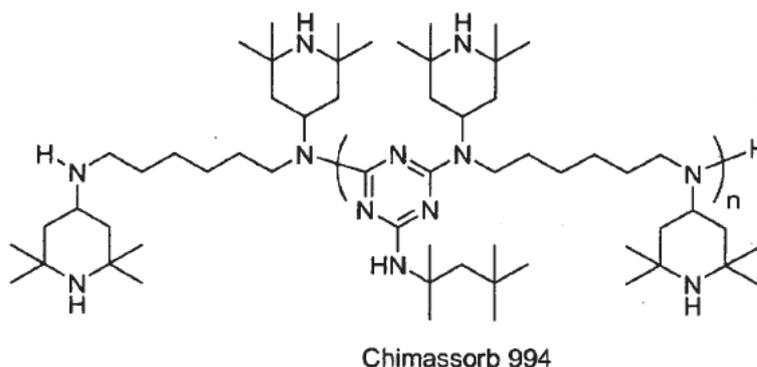
[0041] Una solución de TMPMgCl LiCl en THF puede prepararse fácilmente debido a su excelente solubilidad y es estable durante más de 6 meses a 25°C. La utilización de TMPMgCl LiCl permite la funcionalización regioselectiva de diferentes aromáticos y heteroaromáticos. Se proporciona acceso a nuevas especies de magnesio no disponibles fácilmente vía reacciones de intercambio Br/Mg o mediante los procedimientos de metalación previamente documentados.

[0042] Los residuos R^1 y R^2 no están limitados a compuestos orgánicos. R^1 y R^2 también pueden ser compuestos sililados como el trimetilsililo. La preparación de la bis(trimetilsilil)amida 33 puede lograrse por reacción de la bis(trimetilsilil)amina con $i\text{-PrMgCl LiCl}$ a temperatura ambiente (véase Esquema 5). Esta base puede utilizarse con eficacia para cetonas desprotonadas tipo, por ejemplo, ciclohexanona tal y como puede verse en el Esquema 5.



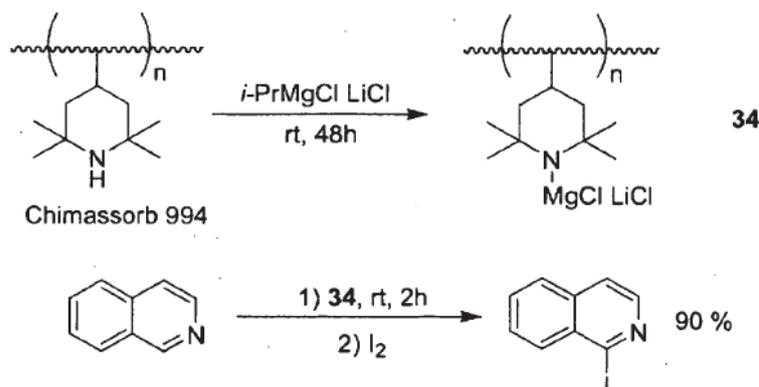
Esquema 5. Preparación y utilización de una amida de magnesio sililada.

[0043] Los reactivos Grignard también pueden utilizarse para preparar una base polimérica. La 2,2,6,6-tetrametil piperidina (TMPH) es una base muy conocida. Puede utilizarse para preparar la correspondiente amida mezclada 5 Mg/Li TMPMgCl LiCl 5b. Esta base monomérica es muy reactiva pero también muy explosiva. Una base polimérica correspondiente a TMPH es chimassorb 994, la estructura de la cual se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Estructura de Chimassorb 994

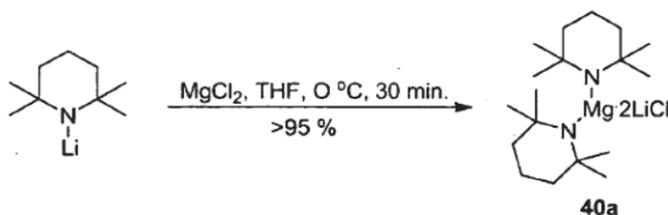
[0044] El Chimassorb 994 puede utilizarse para preparar la correspondiente amida mixta Mg/Li reaccionando chimassorb 994 con *i*-PrMgCl LiCl a temperatura ambiente (véase Esquema 5). Esta base 34 es estable y soluble en THF antes y después de la desprotonación. Por ser una base polimérica, esta puede eliminarse fácilmente después de completarse la reacción. Puesto que chimassorb 994 es mucho más barato que TMP, la base correspondiente puede prepararse con costes reducidos. La base polimérica 34 muestra actividad ligeramente más baja que el monómero TMPMgCl LiCl pero, sin embargo, es muy eficaz en la desprotonación de compuestos con protones 15
ácidos tipo isoquinolina. Un ejemplo correspondiente se muestra en el Esquema 7. La base polimérica puede utilizarse para desprotonar distintos sustratos. Por ejemplo, la isoquinolina reacciona a temperatura ambiente con la base 34 proporcionando después del templado con 1-yodoisoquinolina de yodo 7a.



Esquema 7. Preparación y utilización de una amida mixta de MgLi de Chimassorb 994.

20 [0045] Los ejemplos dados más arriba muestran que las nuevas bases mezcladas de Mg/Li de fórmula general tipo $R^1R^2NMgXzLiY$ tienen una actividad cinética elevada debido a la presencia de una sal de litio que rompe los agregados oligoméricos de amidas de magnesio.

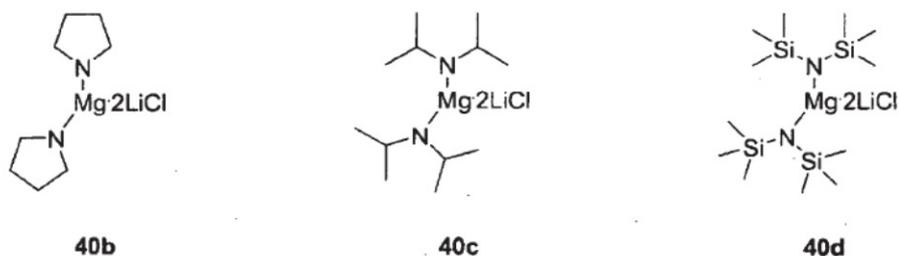
[0046] Un ejemplo de un reactivo bisamida simétrico es $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ 40a. Se prepara reaccionando in situ el MgCl_2 generado con 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio (TMPLi) en THF a 0°C durante 30 minutos (Véase Esquema 8).



5

Esquema 8. Preparación de la bisamida $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (40a)

[0047] De forma adicional, pueden prepararse otras bisamidas simétricamente con elevados rendimientos utilizando la misma metodología que para la preparación de 40a. Todos los ejemplos mostrados a continuación (40b-40c) se prepararon con un rendimiento >95% (Esquema 9) de forma análoga a la preparación de 40a. Esto también incluye bisamidas que contienen aminas sustituidas con sililo.

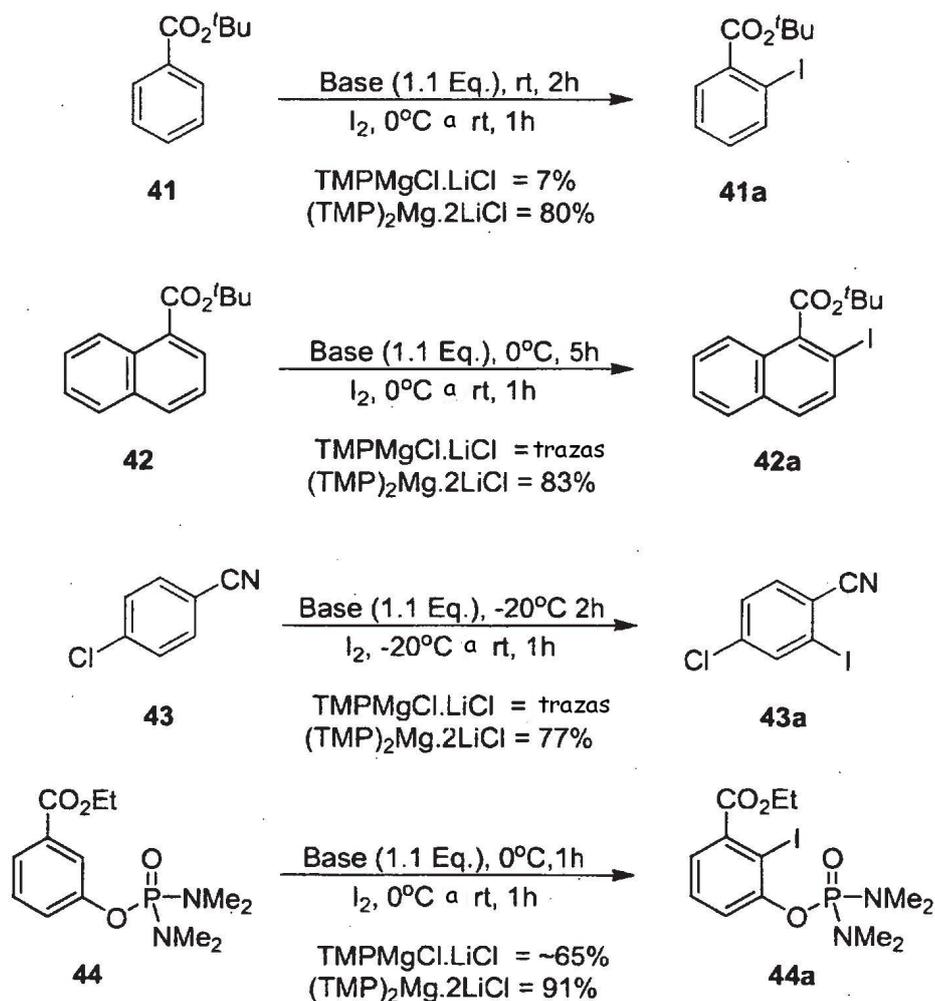


10

Esquema 9. Otros ejemplos de bisamidas simétricas.

[0048] Los experimentos de metalación comparativos en sustratos aromáticos se realizaron bajo condiciones idénticas con 1,1 equivalentes de tanto $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (40a) como $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (5b). El reactivo de bisamida $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ muestra reactividad mucho más elevada que $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ y fue incluso capaz de desprotonar sustratos ácidos muy débiles.

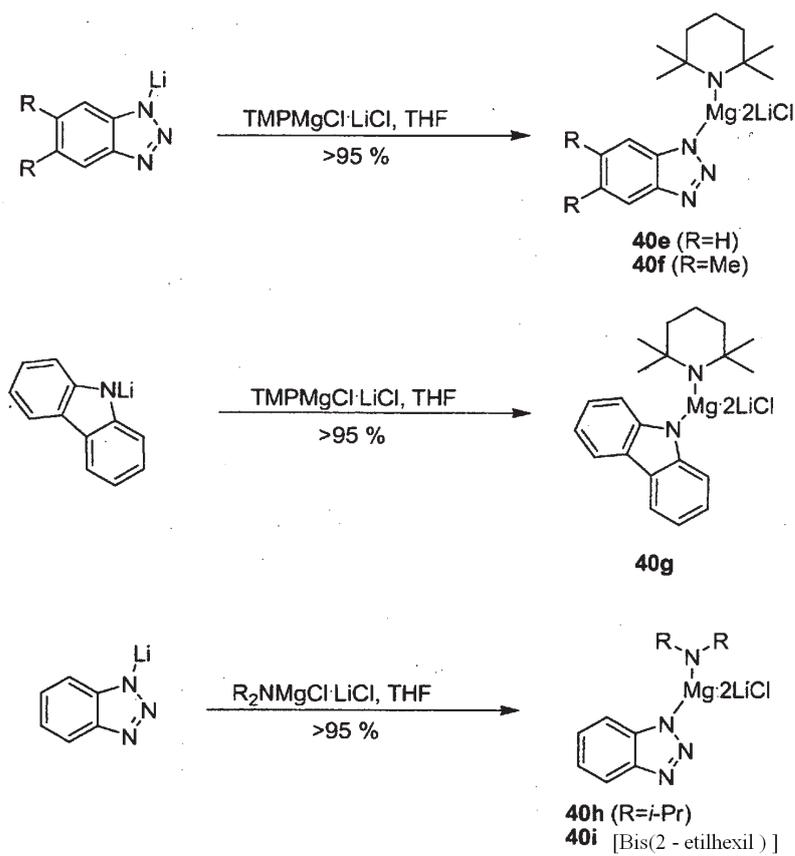
[0049] El esquema 10 da una visión de ejemplos de reacciones de cuatro sustancias aromáticas diferentes (41-44) con $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (40a) y $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (5b) bajo condiciones idénticas. Los rendimientos respectivos se indican para los productos de cada una de las dos amidas 40a y 5b. Este experimento muestra claramente la reactividad incluso superior de las bisamidas a la vista de las monoamidias. Todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (ta (rt)) estando a 25°C.



Esquema 10. Comparación de reacción de arilos con monoamida 5b y bisamida 40a.

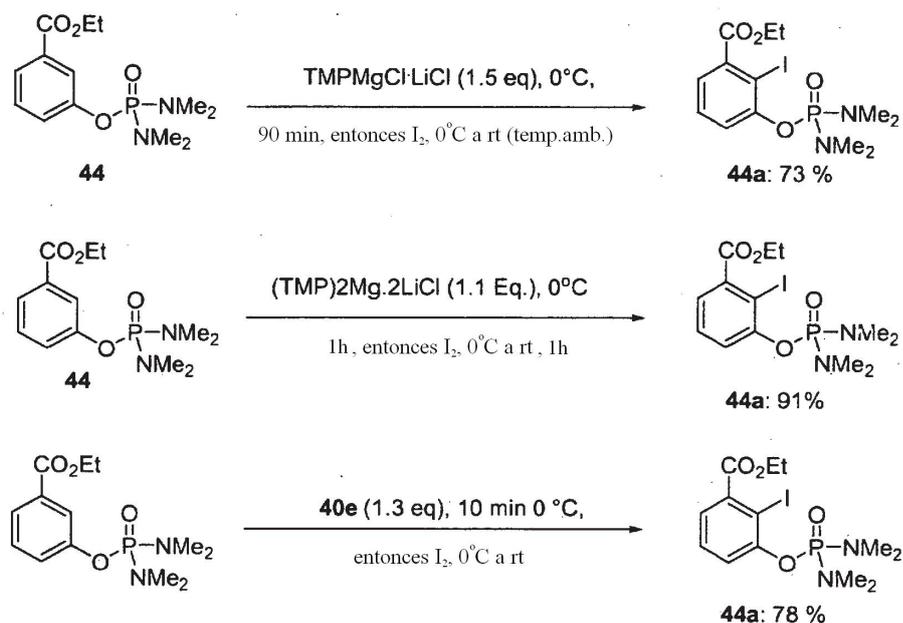
[0050] De forma adicional, los intermedios Grignard resultantes derivados de $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ muestran buena estabilidad y tolerancia a diferentes sustratos. Además, estos reaccionan con diferentes electrófilos proporcionando los derivados funcionalizados correspondientes con buenos rendimientos. Los ejemplos se muestran en la Tabla 2 que sigue.

[0051] También podría mostrarse que las bases de magnesio mixtas que llevan dos funciones amida diferentes, es decir, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ y $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}$ siendo diferentes, tienen propiedades mejoradas respecto a los reactivos simétricos correspondientes que llevan dos funciones amida idénticas. Los reactivos no simétricos 40e-40i se preparan a partir de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{-Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ y $(2\text{-etilhexil})_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ [9], respectivamente, y las especies de litio correspondientes de 1H-benzotriazol (Bt), 5,6-dimetil-1H-benzotriazol (DMBt) y carbazol (CBZ), respectivamente (Esquema 11).



Esquema 11. Preparación del compuesto 40h-40i teniendo dos funciones amida diferentes.

[0052] La base 40e especialmente proporciona una reactividad mucho más elevada que TMPMgCl·LiCl (5b) y (TMP)2Mg·2LiCl (40a) cuando se utiliza grupos de metalación de dirección especial (DMG). TMPMgCl·LiCl proporciona una metalación completa de 44 en 90 minutos a 0°C y el reactivo 40a proporciona una metalación completa en 60 minutos. Por el contrario, la utilización de 40e proporciona una metalación completa a 0°C en sólo 10 minutos. Además, solamente 1,3 equivalentes de la base 40e se requieren en contraposición con los 1,5 equivalentes de TMPMgCl·LiCl. Además, el rendimiento de 45a es superior comparado con la utilización de TMPMgCl·LiCl (Esquema 12).



Esquema12. Comparación de la reactividad de la bisamida no simétrica 40e con respecto a la monoamida 5b y bisamida simétrica 40a

[0053] Los intermedios reguladores derivados de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl muestran buena estabilidad y tolerancia a diferentes sustratos. Estos pueden capturarse con un electrófilo tipo yodo para proporcionar los derivados 5 funcionalizados correspondientes con buenos rendimientos. En la Tabla 3 se muestran ejemplos.

[0054] Tal y como puede verse a partir de los ejemplos dados más arriba, las nuevas bases mixtas Mg/Li son muy eficaces para la desprotonación de compuestos orgánicos. La desprotonación puede conseguirse con diferentes disolventes y puede llevarse a cabo preferiblemente a temperaturas comprendidas entre -90°C y 100°C. Además, debido a la reacción de desprotonación efectiva, las amidas de la presente invención preferiblemente sólo requieren la utilización de 0,9-5 equivalentes, más preferiblemente 1-2 equivalentes y todavía más preferiblemente 1,1-1,5 equivalentes por protón para desprotonarse.

[0055] Con este nuevo tipo de base, que es altamente soluble y cuyos subproductos no estorban las reacciones siguientes, pueden obtenerse muchos nuevos productos o rutas de reacciones conocidas serán más eficaces. Un conocedor en la materia reconocerá fácilmente la ventaja de la nueva base Mg/Li y será capaz de utilizar esta base 15 en una gran variedad de reacciones químicas.

[0056] A continuación, se proporcionan ejemplos para ilustrar la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos se dan sólo a título ilustrativo y en ningún caso para limitar el alcance de protección de la invención que está determinado por las reivindicaciones que siguen.

Sección experimental:

20 [0057] En la siguiente sección experimental y las tablas, las bisamidas de magnesio de fórmula (II) no son objeto de la invención.

Preparación del reactivo TMPMgCl·LiCl (5b):

[0058] Un matraz seco de 250 ml con corriente de argón, equipado con un agitador magnético y un tabique, se cargó con *i*-PrMgCl·LiCl (100 mL, 1,2 M en THF, 120 mmol) recién tamponado. Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 25 (TMPH) (19,8 g, 126 mmol, 1,05 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta completar el análisis de gas (ca. 24 h) a temperatura ambiente.

Preparación de la 1-yodoisoquinolina (7a):

[0059] Un matraz seco de 10 ml con corriente de argón, equipado con un agitador magnético y un tabique, se cargó con TMP-MgCl·LiCl (5 mL, 1,2 M en THF, 6,0 mmol). Se añadió isoquinolina (703 mg, 5,45 mmol) en THF (5 ml) gota 30 a gota a temperatura ambiente. Durante la adición, la mezcla de reacción se volvió roja y la metalación se completó después de 2 h (comprobado por análisis GC de cantidades alícuotas de reacción templadas con una solución de I₂ en THF, la conversión fue más del 98%). Se añadió lentamente una solución de I₂ en THF (6 ml, 1 M en THF, 6,0 mmol) a -20°C.

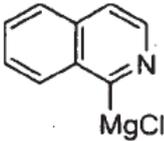
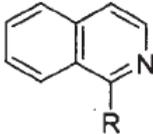
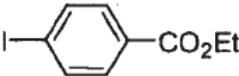
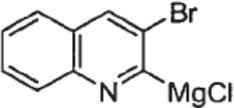
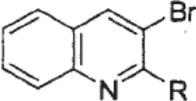
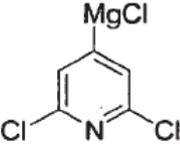
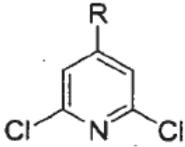
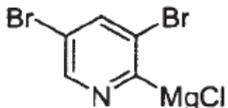
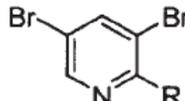
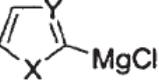
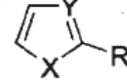
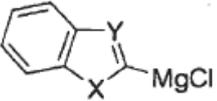
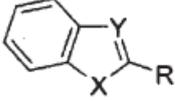
[0060] La mezcla de reacción se templó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase acuosa se 35 extrajo con éter (4 x 10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

[0061] El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna con filtro (CH₂Cl₂/pentano) proporcionando 1-yodoisoquinolina (7a; 1,33 mg, 96%) en forma de cristales ligeramente amarillos (pf = 74-76°C).

[0062] Los productos listados en la tabla 1 que sigue pueden obtenerse de acuerdo con la preparación de 1-yodoisoquinolina (7a).

40

Tabla 1. Productos obtenidos por magnesiación de heterociclos con TMPMgCl LiCl (**5b**) y reacción con electrófilos.

Entrada	Reactivo de Magnesio ^[a]	T, t [°C,h] ^[b]	Electrófilo	Producto	Rendimiento (%) ^[c]
1		25, 2	I ₂		96
2	6	25,2	PhCOCl ^[d]	7a: R = I 7b: R = COPh	86
3	6	25,2		7c: R = 4-EtO ₂ C ₆ H ₄	82
4		-30, 0,5	I ₂		96
5	8	-30, 0,5	DMF	9b: R = CHO	93
6		25, 0,1	I ₂		93
7	10	25,0,1	DMF	11b: R = CHO	90
8	10	25,0,1	PhCHO	11c: R = CH(OH)Ph	84
9		-25, 0,5	DMF		95
10		25, 24	DMF		81
11	14a: X = O, Y=CH	25,24	DMF	15a: R = CHO	90
12	14b: X = S, Y=CH	0,0,1	PhCHO	15b: R = CHO	94
13	14c: X = S, Y=N	25,24	DMF	15c: R = CH(OH)Ph	93
14		25,24	DMF		93
5	16a: X = S, Y=CH	0,0,1	I ₂	17a: R = CHO 17b: R = I	98
	16b: X = S, Y=N				

^[a] Cloruro de litio y TMPH están acomplejados al reactivo Grignard. ^[b] Condiciones de reacción para la desprotonación con TMPMgClLiCl (**5b**, 1,1 equiv.). ^[c] Rendimiento aislado del producto puro analíticamente. ^[d] Se realizó una transmetalación con CuCN·2LiCl (0,2 equiv.).

Preparación de (TMP)₂Mg·2LiCl (40a).

- [0063] Las virutas de magnesio (15 mmol) se colocaron en un matraz Schlenk con corriente de argón y se añadió THF (30 ml). Se añadió 1,2-dicloroetano (16 mmol) gota a gota y la reacción se agitó hasta consumir todo el magnesio, aproximadamente 2h. En otro matraz Schlenk con corriente de argón se colocaron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) (30 mmol) y THF (20 ml). Esta solución se enfrió a -40°C y se añadió gota a gota n-BuLi (30 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, la solución de MgCl₂ se transfirió vía una cánula a una solución de TMPLi y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Se retiraron los disolventes a continuación en vacío seguido de la adición de THF mientras se mantenía la agitación hasta la disolución completa de las sales. La solución recién preparada de (TMP)₂Mg·2LiCl se tamponó antes de utilizar a 0°C contra ácido benzoico utilizando 4-(fenilazo)-difenilamina como indicador. La concentración media en THF resultó ser de 0,6 mol/l.

Preparación de (PIR)₂Mg·2LiCl (40b).

- [0064] Se preparó según 40a a partir de pirrolidina (PIR) (30 mmol), n-BuLi (30 mmol), virutas de magnesio (15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser de 0,65 mol/l.

Preparación de (i-Pr)₂NMg·2LiCl (40c).

[0065] Se preparó según 40a a partir de diisopropilamina (30 mmol), n-BuLi (30 mmol), virutas de magnesio (15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser de 0,84 mol/l.

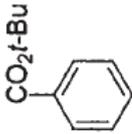
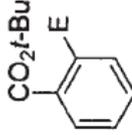
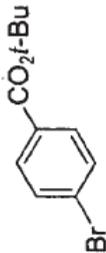
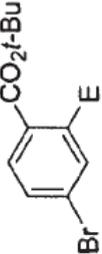
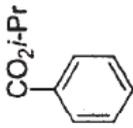
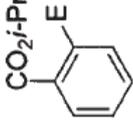
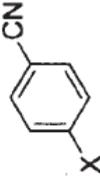
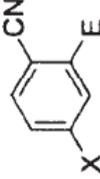
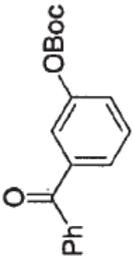
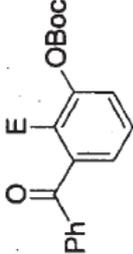
Preparación de (HMDS)₂Mg·2LiCl (40d).

- [0066] Se preparó según 40a a partir de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano(HMDS) (30 mmol), n-BuLi (30 mmol), virutas de magnesio (15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser de 0,86 mol/l.

Magnesiaciones de arenos funcionalizados con (TMP)₂Mg·2LiCl:**Preparación de di-ter-butil 4-yodobenceno-1,3-dioato (51a).**

- [0067] Un matraz seco de 10 ml con corriente de nitrógeno, equipado con un agitador magnético y un tabique, se cargó con una solución de di-ter-butil- isoftalato (278 mg, 1 mmol) en THF seco (1 mmol). Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una solución recién preparada de (TMP)₂Mg·2LiCl (0,6 mol/l en THF, 1,83 ml, 1,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura. Se confirmó la completa metalación (2 h) mediante análisis GC de cantidades alícuotas de reacción templadas con una solución de I₂ en éter seco. El yodo (508 mg, 2 mmol) se disolvió en THF seco (2 ml) y, a continuación, se añadió a la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 1h de agitación, la mezcla de reacción se templó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, se extrajo con éter (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (n-pentano/dietil éter, 10:1) proporcionó el compuesto 51a (380 mg, 94%) en forma de aceite amarillo.
- [0068] Los productos listados en la Tabla 2 que sigue pueden prepararse de acuerdo con la preparación de di-ter-butil 4-yodobenceno-1,3-dioato (51a), utilizando las temperaturas y tiempos de reacción correspondientes indicados en la tabla.

Tabla 2. Productos obtenidos por magnesiación de aromáticos con (TMP)₂Mg·2LiCl y reacciones con electrófilos.

Entrada	Sustrato	Temp.[°C]	Tiempo	Electrófilo E'	Producto	Rendimiento
1		25	1h	PhCOCl ^a		93%
2	41 41	25	1h	p-IPhCO ₂ Et ^b	41b: E=COPh 41c: E=p-PhCO ₂ Et	82%
3		-10	1h	I ₂		71%
4	53 53	-10	1h	PhCOCl ^a	53a: E=I 53b: E=COPh	52%
5		25	1h	I ₂		78%
6	45 45	25	1h	EtCOCl ^a	45a: E=I 45b: E=COEt	7%
7		0	2h	I ₂		6%
8	46: X=H 47: X=Br	-20	3h	I ₂	46a: E=I 47a: E=I	74%
9		-20	4h	I ₂		91%
10	48 48	-20	4h	PhCOCl ^a	48a: E=I 48b: E=PhCO	62%

Entrada	Sustrato	Temp.[°C]	Tiempo	Electrófilo E'	Producto	Rendimiento
11		0	5h	BrCl ₂ C ₂ Cl ₂ Br		60%
12		-40	5h	I ₂		77%
13		-40	5h	BrCl ₂ C ₂ Cl ₂ Br		70%
14		-40	12h	I ₂		66%
15		25	2h	I ₂		94%

Pie de tabla:

^[a] Se realizó la transmetalación con CuCN·2LiCl. ^[b] Obtenido por acoplamiento a través de paladio catalizado después de transmetalación con ZnCl₂.

5 Preparación de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl (40e):

[0069] En un matraz Schlenk de 50 ml con corriente de argón equipado con agitación magnética y tabique se colocó benzotriazol (Bt)(1,19 g, 10,0 mmol) secado en llama. Se añadió THF (10 ml). La solución se enfrió a -40°C. A continuación, se añadió gota a gota n-BuLi (3,62ml, 2,76 M en hexano, 10,0 mmol). Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Después del final de la adición, la suspensión resultante se agitó a -40°C durante 30 min. A continuación, se eliminaron los disolventes en vacío seguido de la adición de TMPMgCl·LiCl (8,93 ml, 1,12 M en THF, 10,0 mmol). Después de la disolución completa del sólido blanco, se eliminó el THF en vacío. Al gel pardo resultante se añadió THF mientras se agitaba hasta la disolución completa de las sales. La solución recién preparada de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl se tamponó a temperatura ambiente contra ácido benzoico utilizando 4-(fenilazo)-difenilamina como indicador. La concentración media en THF resultó ser de 0,35 mol/l.

Preparación de (TMP)Mg(DMBt)·2LiCl (40f):

[0070] Se preparó de acuerdo con 40e a partir de 5,6-dimetil-1H-benzotriazol (10 mmol), n-BuLi (10 mmol) y TMPMgCl·LiCl (10 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser 0,33 mol/l.

Preparación de (TMP)Mg(BZ)·2LiCl (40g):

- 5 [0071] Se preparó de acuerdo con 40e a partir de 9H-carbazol (10 mmol), n-BuLi (10 mmol), TMPMgCl·LiCl (10 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser de 0,33 mol/l.

Preparación de (i-Pr₂N)Mg(Bt)·2LiCl (40h):

[0072] Se preparó de acuerdo con 40e a partir de benzotriazol (10 mmol), n-BuLi (10 mmol) y (i-Pr₂N)MgCl·LiCl (10 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser de 0,24mol/l.

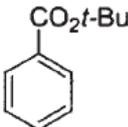
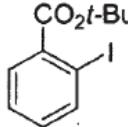
10 Preparación de (2-etil-hexil)₂NMg(Bt)·2LiCl (40i):

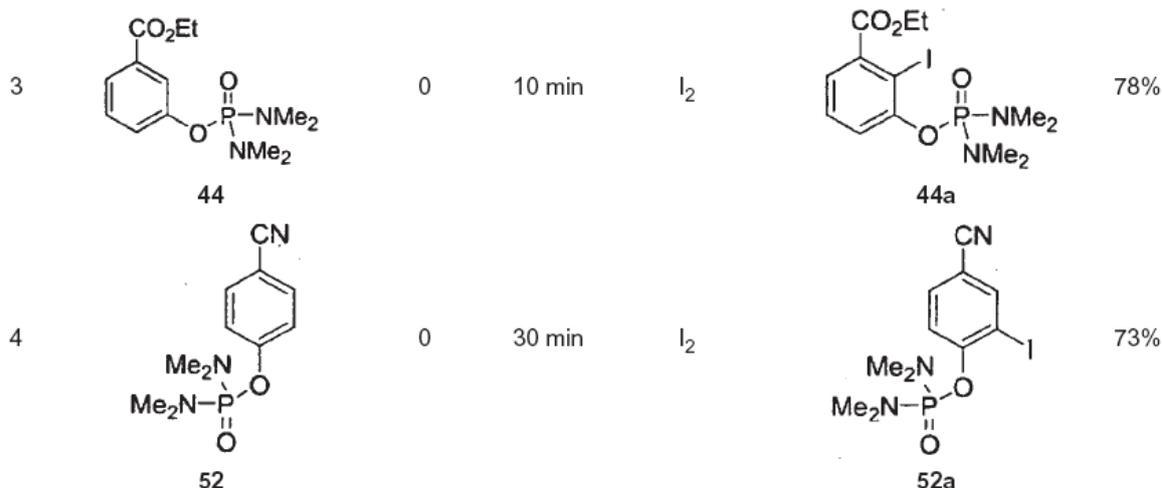
[0073] Se preparó de acuerdo con 40e a partir de benzotriazol (10 mmol), n-BuLi (10 mmol) y (2-etil-hexil)₂NMgCl·LiCl (10 mmol) en THF. La concentración media en THF resultó ser de 0,23 mol/l.

Magnesiaciones de arenos funcionalizados con (TMP)Mg(Bt)·2LiCl:**Preparación de etil 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]-2-yodobenzoato (44a).**

- 15 [0074] Un matraz seco de 25 ml con corriente de nitrógeno, equipado con un agitador magnético y un tabique, se cargó con etil 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]benzoato 44 (300 mg, 1,00 mmol) en THF seco (3 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió una solución recién preparada de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl (4,33 ml, 0,3 M en THF, 1,3 mmol) gota a gota a la misma temperatura. Se comprobó la completa metalación (10 min) por análisis GC de cantidades alícuotas de reacción templadas con una solución de I₂ en THF seco. Se disolvió el yodo (508 mg, 2,0 mmol) en THF seco (2 ml) y a continuación se añadió a 0C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se templó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, se extrajo con éter (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, el disolvente se eliminó al vacío. Se purificó por cromatografía flash utilizando etil acetato como eluyente proporcionando etil 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]-2-yodobenzoato 44a (332 mg, 78%) en forma de aceite amarillo.
- 20 [0075] Los productos listados en la Tabla 3 que sigue pueden obtenerse de acuerdo con la preparación de etil 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]-2-yodobenzoato 44a, utilizando las temperaturas y tiempos de reacción correspondientes tal y como se indica en la tabla.

Tabla 3. Productos obtenidos mediante magnesiación de aromáticos con (TMP)Mg(Bt)·2LiCl y reacciones con electrófilos.

Entrada	Sustrato	Temp. [°C]	Tiempo	Electrófilo	Producto	Rendimiento
1		0	6h	I ₂		69%
2	41	25	1h	I ₂	41a	67%



Referencias y notas:

[0076]

- [1]] a) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 376-393. b) A. Turck, N. Ple, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* 2001, 57, 4489-4505. c) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* 2001, 57, 4059-4090 d) M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 21, 3975-3984. e) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, *Org. Lett.* 2005, 7, 2305-2308. f) J-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 3300-3307. g) C. -C. Chang, M. S. Ameerunisha, *Coord. Chem. Rev.* 1999, 189, 199-278. h) J. Clayden, *Organolitios: Selectividad para Síntesis*. Editor(s): J. E. Baldwin, R. M. Williams 2002, Publisher: Elsevier. i) F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, *Preparación de reactivos organolitio e intermedios* Editor(s): Rappoport, Zvi; Marek, Ilan. *Química de compuestos organolitios* 2004, 1, 435-493. Publicado: John Wiley & Sons Ltd. j) K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem.-A Eur. J.* 2001, 7(16), 3430-3437. k) K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Tetrahedron* 2002, 58(23), 4573-4587. l) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43(17), 2206-2225. m) G. Queguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. in Het. Chem.* 1991, 52, 187-304. n) M. Veith, S. Wiczorek, K. Fries, V. Huch, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2000, 626(5), 1237-1245.
- [2] a) M-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2169-2171. b) Y. Kondo, Y. Akihiro, T. Sakamoto, J. Chem. Soc., *Perkin Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem.* 1996, 19, 2331-2332. c) P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8016-18. d) P. E. Eaton, M-X. Zhang, N. Komiya, C-G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, *Synlett* 2003, 9, 1275-1278. e) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2728-32. f) M. Shilai, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem.* 2001, 4, 442. g) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4438-4456.
- [3] a) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3539-3540. b) T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Comm.* 2001, 23, 2450-2451.
- [4] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3333 b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* 2005, 543. c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* 2004, 6, 4215.
- [5] *i-PrMgClLiCl* comercialmente disponible por Chemetall GmbH (Frankfurt)
- [6] a) A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.* 1974; 27, 2373-6. b) Y. G. Gu,; E. K. Bayburt, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2565.
- [7] a) H. Froehlich, W. Kalt, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2993-5. b) C. Peyron, J-M. Navarre, N. Van Craynest, R. Benhida, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3315-3318. c) D. W. Slocum, P. L. Gierer, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3668-74.
- [8] a) Y. G. Gu, E. K. Bayburt, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2565-8. b) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *Lieb. Ann.* 1995, 8, 1441-6. c) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 8414-16. d) A. Bouillon, J-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* 2002, 58, 3323-3328. e) A. Bouillon, J-C. Lancelot, J. S. de O. Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* 2003, 59, 10043-10049. f) A. Bouillon, J-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* 2002, 58, 4369-4373. g) A. Bouillon, J-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* 2002, 58, 2885-2890. h) H. Awad, F. Mongin, F. Trecoart, G. Queguiner, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7873-7877. i) D. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 69-73. j) R. Radinov, Kh. Chanev, M. Khaimova, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4793-6. k) S. Choppin, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.* 2000, 2, 803-805.

[9] (2-Etil-hexil)₂NMgCl·LiCl preparado por reacción de bis(2-etilhexil)amina con *i*-Pr₂NMgCl·LiCl en THF a temperatura ambiente durante 48h. Para un procedimiento general véase A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2958-2961.

REIVINDICACIONES

1. Reactivo de fórmula general



donde

5 R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico o derivados de silicio de los mismos; y R^1 y R^2 conjuntamente pueden formar parte de una estructura cíclica; y donde por lo menos uno de R^1 y R^2 es diferente de H;

X e Y se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, donde $n = 3$ ó 4 y Hal se selecciona entre Cl, Br e I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de fórmula general R^xCO_2 ; un alcoholato de fórmula general OR^x ; un tiolato de fórmula general SR^x ; $R^xP(O)O_2$; o $SCOR^x$; o $SCSR^x$; O_nSR^x , donde $n = 2$ ó 3 ; o NO_n , donde $n = 2$ ó 3 ; donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico, o H;

$z > 0$;

15 o como aducto con un disolvente.

2. Solución del reactivo según la reivindicación 1 en un disolvente.

3. Solución según la reivindicación 2, donde el disolvente se selecciona entre mono o poliéteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y derivados de los mismos que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutil éter, dietil éter, terbutilmetil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etilidipropilamina, dimetilsulfido, dibutilsulfido; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferiblemente N,N'-

25 dimetilpropilurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida hexametilfosforosa (HMPA), CS_2 ; o combinaciones de las mismas.

4. Utilización del reactivo según la reivindicación 1 en una reacción con un electrófilo.

5. Utilización del reactivo según la reivindicación 1 para la desprotonación de cualquier sustrato que puede formar carbaniones estabilizados o inestabilizados.

6. Procedimiento para la preparación de una amida mixta de Mg/Li que comprende la reacción en un disolvente de una amina primaria o secundaria con un reactivo Grignard en presencia de una sal de litio o con un reactivo Grignard complejado con una sal de litio, o la reacción en un disolvente de una amida de litio primaria o secundaria con una sal de magnesio.

35 7. Procedimiento para la preparación de un reactivo que tiene la fórmula general



donde

40 R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico o derivados de silicio de los mismos; y R^1 y R^2 conjuntamente pueden ser parte de una estructura cíclica; y donde al menos uno de R^1 y R^2 es diferente de H;

X e Y se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, donde $n = 3$ ó 4 y Hal se selecciona entre Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de fórmula general R^xCO_2 ; un alcoholato de fórmula general OR^x ; un tiolato de fórmula general SR^x ; $R^xP(O)O_2$; o $SCOR^x$; o $SCSR^x$; O_nSR^x , donde $n = 2$ ó 3 ; o NO_n , donde $n = 2$ ó 3 ; donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o

más heteroátomos, alquilo, alquenilo, alquinilo sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico o derivados de los mismos, o H; y

$z > 0$;

que comprende

- 5 la reacción en un disolvente R^1R^2NH con un reactivo Grignard $R'MgX$ en presencia de LiY , o con $R'MgX \cdot zLiY$, o la reacción en un disolvente R^1R^2NLi con MgX_2 ; y donde R' se selecciona entre arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alquenilo, alquinilo sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico, o derivados de los mismos.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde X e Y son independientemente o ambos Cl , Br o I , y
- 10 preferiblemente Cl .
9. Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, donde z está en el intervalo de 0,01 - 5, preferiblemente de 0,5 - 2, más preferiblemente de 0,9 a 1,2 y todavía más preferiblemente aproximadamente 1.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde el reactivo Grignard $R'MgX \cdot zLiY$ es $iPrMgCl \cdot LiCl$.
- 15 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde el disolvente se selecciona entre mono o poliéteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y derivados de los mismos que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O , N , S y P , preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutil éter, dietil éter, terbutilmetil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfido, dibutilsulfido;
- 20 (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferiblemente N,N' -dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida hexametilfosforosa (HMPA), CS_2 ; o combinaciones de las mismas.