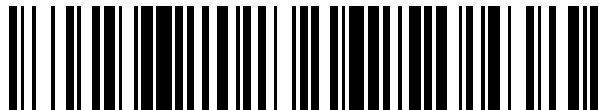


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 314**

51 Int. Cl.:

C07D 211/12 (2006.01)

C07F 3/06 (2006.01)

C07F 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13704114 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2814811**

54 Título: **Bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo**

30 Prioridad:

17.02.2012 EP 12155977

13.06.2012 EP 12171862

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.02.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)**

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE y

BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)

72 Inventor/es:

FORD, MARK JAMES y

MOSRIN, MARC

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

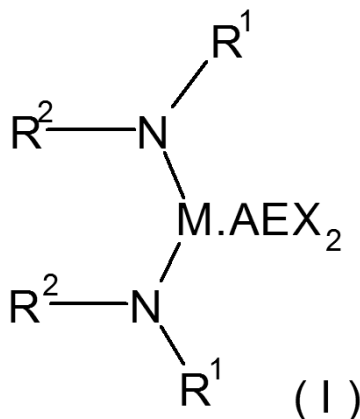
ES 2 561 314 T3

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

Bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo

La presente invención se refiere a bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo de la fórmula (I), a un procedimiento de preparación de las mismas y al uso de las mismas para la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.



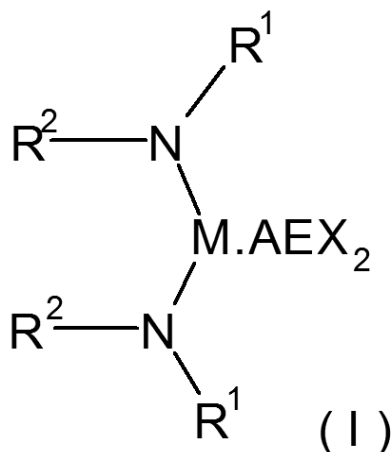
La preparación de moléculas aromáticas y heteroaromáticas es de gran importancia debido a la alta potencia biológica de las mismas. Por consiguiente, estos elementos estructurales son constituyentes de muchos ingredientes farmacéuticos y agroquímicos activos. La metalación directa se ha establecido como una herramienta excelente para la funcionalización de compuestos aromáticos, heteroaromáticos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.

Por este motivo, hasta la fecha se han usado como bases fundamentalmente compuestos de alquil-litio o amidas de litio.

Como alternativa, se han desarrollado bases eficientes para la magnesiación y cincación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Las bases de amida de cinc o amida de magnesio, por ejemplo, Mg-TMP y Zn-TMP (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidilo), complejadas con cloruro de litio, por ejemplo TMPMgCl·LiCl, TMPZnCl·LiCl, TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl, se describe en el documento WO 2010/092096 y en el documento WO 2008/138946 como reactivos versátiles para metalación. Tienen basicidad cinética junto con una quimioselectividad y regioselectividad muy buenas. Además, las bases de amida de cinc se pueden almacenar bajo gas protector en forma de soluciones en THF durante semanas, sin pérdida de actividad.

Para la síntesis de las bases, de forma típica, las aminas, por ejemplo, TMP, se litian con cantidades equimolares de butil litio. Debido al alto coste del butil litio, las bases son demasiado caras para una multitud de síntesis industriales. Por tanto, existe necesidad urgente de una ruta favorable para estas bases que evite el uso del costoso butil litio.

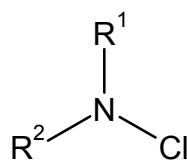
El objetivo se consiguió de acuerdo con la invención mediante un procedimiento de preparación de bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) o tautómeros de las mismas



en la que

- AT es un metal alcalinotérreo seleccionado de calcio y magnesio;
- M es un metal seleccionado de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos (TPE) y el grupo de los lantánidos;
- X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;
- 5 R¹ y R² están seleccionados cada uno de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³;
- o
- R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, en el que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 radicales R⁴;
- 10 R³ está seleccionado independientemente de halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃);
- R⁴ está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquil (C₂-C₄)amino,

mediante la reacción de cloroaminas de la fórmula (II)



(II)

- 15 en la que los radicales R¹ y R² son cada uno como se han definido antes con
- (i) magnesio y/o calcio metálico y/o
 - (ii) un haluro de magnesio y/o calcio y
 - (iii) una cantidad -opcionalmente una cantidad subestequiométrica basada en la cloroamina de la fórmula (II)- de un metal (M) (es decir, en forma elemental) y/o
 - 20 (iv) una cantidad -opcionalmente una cantidad subestequiométrica- de un haluro metálico (Mⁿ⁺X_n) en el que M y X son cada uno como se han definido antes.

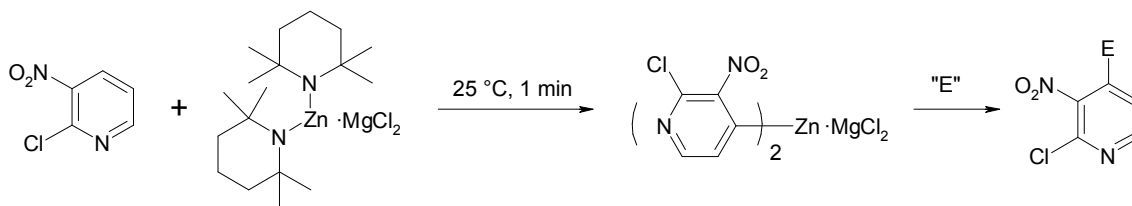
La inserción oxidativa del metal alcalinotérreo (AT), preferentemente magnesio o calcio, y/o del metal (M), por ejemplo, cinc o manganeso, permite al procedimiento de acuerdo con la invención evitar el uso del costoso butil litio.

- 25 Se apreciará en el presente documento que el índice n en cualquier haluro metálico (Mⁿ⁺X_n) usado en el procedimiento de acuerdo con la invención es un número entero que corresponde a la valencia del ion metálico del metal (M). Preferentemente, n = 2, 3 o 4, de forma particularmente preferente n = 2.

- 30 Además, las bisamidas metálicas complejadas con magnesio y calcio que se pueden obtener por el procedimiento de acuerdo con la invención son especialmente adecuadas para la metalación en condiciones suaves. Son particularmente adecuadas, por tanto, para la conversión de (hetero)aromáticos sensibles y son toleradas por grupos funcionales sensibles, por ejemplo, nitro, aldehído o F, que con frecuencia no es el caso para las bases de litio o magnesio correspondientes.

- 35 La reacción de 2-cloro-3-nitropiridina con (TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl se describe en la bibliografía (véase Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7685-7688). La metalación se llevó a cabo a -40 °C durante 1,5 h, seguido de reacción con un electrófilo. Sin embargo, estudios en laboratorio han mostrado que la metalación de 2-cloro-3-nitropiridina usando (TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl a temperaturas más elevadas, en especial, a temperaturas por encima de 10 °C, por ejemplo a 25 °C, conduce a la destrucción de la 2-cloro-3-nitropiridina.

- 40 Si la reacción de la 2-cloro-3-nitropiridina, por el contrario, se lleva a cabo en las mismas condiciones con una bisamida metálica complejada con metal alcalinotérreo de la invención de la fórmula (I), la metalación deseada transcurre a temperaturas por encima de 10 °C en un tiempo muy corto (en el ejemplo específico: 1 minuto a 25 °C), e igualmente la posterior reacción con un electrófilo "E". Dicha reacción se muestra a continuación, usando el ejemplo de la invención (TMP)₂Zn.MgCl₂.



La correspondiente metalación y posterior acoplamiento de Negishi con 4-yodobenzoato de etilo (como electrófilo "E") dio el compuesto deseado con un 58 % de rendimiento (véase el ejemplo más adelante).

5 El término "halógeno" o "átomo de halógeno" significa, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el término se usa para un radical, "halógeno" o "átomo de halógeno" significa, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Alquilo significa un radical hidrocarbilo de cadena lineal, ramificada o cíclica. La expresión "alquilo (C₁-C₄)", por ejemplo, es una breve notación para alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono de acuerdo con el intervalo indicado para átomos de carbono y abarca, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Radicales alquilo generales con un mayor intervalo de átomos de carbono, por ejemplo, "alquilo (C₁-C₆)", también abarcan de forma correspondiente radicales alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica con un mayor número de átomos de carbono, es decir, de acuerdo con el ejemplo, también los radicales alquilo que tienen 5 y 6 átomos de carbono.

15 A no ser que se indique de forma específica, para los radicales hidrocarbilo tales como radicales alquilo, incluyendo los radicales compuestos, se da preferencia a los esqueletos de menor número de carbonos, por ejemplo, los que tienen 1 a 6 átomos de carbono, o los que tienen 2 a 6 átomos de carbono en el caso de grupos insaturados. Radicales alquilo, incluyendo los radicales compuestos tales como alcoxi, haloalquilo, etc., significan, por ejemplo, metilo, etilo, ciclo-, n- o i-propilo, ciclo-, n-, i-, t- o 2-butilo, pentilos, hexilos tales como ciclohexilo, n-hexilo, i-hexilo y 1,3-dimetilbutilo, heptilos tales como cicloheptilo, n-heptilo, 1-metilhexilo y 1,4-dimetilpentilo.

20 Los radicales alquilo cíclicos preferidos tienen preferentemente 3 a 8 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En el caso de radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos, están incluidos los sistemas cíclicos con sustituyentes, incluyendo también sustituyentes con un doble enlace en el radical alquilo cíclico, por ejemplo un grupo alquilideno tal como metilideno.

25 En el caso de radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos, también están incluidos sistemas alifáticos policíclicos, tales como biciclo[1.1.0]butan-1-ilo, biciclo[1.1.0]butan-2-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo (norbornilo), adamantan-1-ilo y adamantan-2-ilo. En el caso de radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos, también están incluidos sistemas alifáticos espirocíclicos, por ejemplo, espiro[2.2]pent-1-ilo, espiro[2.3]hex-1-ilo, espiro[2.3]hex-4-ilo, 3-espiro[2.3]hex-5-ilo.

30 Arilo es un sistema aromático mono-, bi- o policíclico que tiene preferentemente 6 a 14, en especial 6 a 10 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, fenilo, indanilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y similares, preferentemente fenilo. Cuando dos o más radicales forman uno o más anillos, estos pueden ser carbocíclicos, heterocíclicos, saturados, parcialmente saturados, insaturados, por ejemplo, también aromáticos y opcionalmente sustituidos adicionalmente. Los anillos condensados son preferentemente anillos de 5 o 6 miembros, dándose preferencia particular a los ciclos benzocondensados.

35 Los sustituyentes citados a modo de ejemplo ("el primer nivel de sustituyentes") pueden estar, si contienen restos hidrocarbonados, opcionalmente adicionalmente sustituidos en los mismos ("segundo nivel de sustituyentes"), por ejemplo, con uno de los sustituyentes definidos para el primer nivel de sustituyentes. En correspondencia, son posibles otros niveles de sustituyentes adicionales. El término "radical sustituido" abarca preferentemente solamente uno o dos niveles de sustituyentes.

40 Los sustituyentes preferidos para los niveles de sustituyentes son, por ejemplo, halógeno, nitro, cianoalquilo, dialquilamino, alcoxi, arilo, ariloxi, bencilo, benciloxi, heterociclilo y trialquilsililo.

Los sustituyentes compuestos de más de un nivel de sustituyentes son preferentemente, por ejemplo, alcoxialquilo tal como monoalcoxialquilo o dialcoxialquilo, alcoxialcoxi tal como monoalcoxialcoxi o dialcoxialcoxi, bencilo, fenetilo, benciloxi, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialquilo.

45 En el caso de radicales que tienen átomos de carbono, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, en especial 1 o 2 átomos de carbono. Se da preferencia en general a sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, por ejemplo, flúor y cloro, alquilo (C₁-C₄), preferentemente metilo o etilo, haloalquilo (C₁-C₄), preferentemente trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), preferentemente metoxi o etoxi, haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y ciano. Se da preferencia particular aquí a los sustituyentes metilo, metoxi, flúor y cloro.

Amino sustituido tal como amino monosustituido o disustituido es un radical del grupo de los radicales amino sustituidos que están sustituidos en N, por ejemplo, con uno o dos radicales idénticos o diferentes del grupo de alquilo, alcoxi y arilo; preferentemente dialquilamino y diarilamino, tal como N-alquil-N-arilamino opcionalmente sustituido, y N-heterociclos saturados; se da preferencia a radicales alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; arilo es preferentemente fenilo o fenilo sustituido.

Fenilo opcionalmente sustituido es preferentemente fenilo que no está sustituido o está mono- o polisustituido, preferentemente hasta trisustituido, con radicales iguales o distintos del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano y nitro, por ejemplo, o-, m- y p-tolilo, dimetilfenilos, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 2-, 3- y 4-fluorofenilo, 2-, 3- y 4-trifluorometil- y -triclorometilfenilo, 2,4-, 3,5-, 2,5- y 2,3-diclorofenilo, o-, m- y p-metoxifenilo.

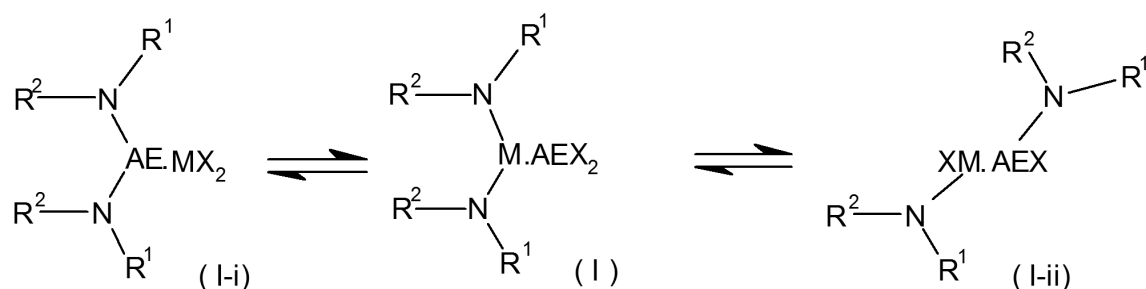
Heterociclilo opcionalmente sustituido es preferentemente heterociclilo que no está sustituido o está mono o polisustituido, preferentemente hasta trisustituido, con radicales iguales o distintos del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y oxo, y está especialmente mono- o polisustituido con radicales del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y oxo, muy particularmente con uno o dos radicales alquilo (C₁-C₄).

Haloalquilo es alquilo parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno idénticos o distintos, por ejemplo, monohaloalquilo tal como CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂F, CHClCH₃, CHFCH₃, CH₂Cl, CH₂F; perhaloalquilo tal como CCl₃ o CF₃ o CF₂CF₃; polihaloalquilo tal como CHF₂, CH₂CHFCl, CHCl₂, CF₂CF₂H, CH₂CF₃; haloalcoxi es, por ejemplo, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCF₂CF₃, OCH₂CF₃ y OCH₂CH₂Cl.

Tautómeros de las bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) son isómeros que se interconvierten rápidamente por la migración de átomos individuales o grupos de átomos, lo que significa que varios isómeros están en un rápido equilibrio químico entre sí. Debido al rápido equilibrio, los tautómeros individuales frecuentemente no se pueden aislar; la proporción de los tautómeros entre sí es, de forma típica, constante.

Compuestos orgánicos con enlaces C-H activados son moléculas que tienen una mayor tendencia a liberar un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono como protones, y por ello, en un sentido formal, a actuar como un ácido. Este es el caso, por ejemplo, cuando el átomo de carbono está unido a grupos fuertemente electroatrayentes tales como grupos carbonilo (en un éster, cetona o aldehído), sulfonas, nitrilos, trifluorometilo o nitro. Por ejemplo, derivados de ácido malónico (pK_a ≈ 13) o acetilacetona (pK_a ≈ 9) tienen enlaces C-H activados. Los enlaces C-C múltiples, como resultado de la proximidad de los átomos de carbono, aseguran igualmente una polarización más intensa, de forma que grupos α-alquenoilo y α-alquinoilo, tales como, por ejemplo, en grupos vinilo y propargilo, conducen a la activación del CH. Además, la formación de sistemas aromáticos también puede potenciar la acidez del CH.

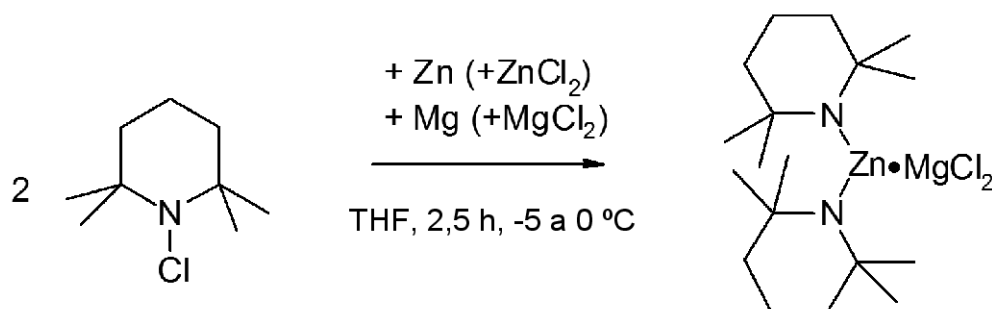
Para las bisamidas metálicas de la fórmula (I), por ejemplo, se puede postular el equilibrio de los tautómeros mostrado en el Esquema 1 siguiente:



La fórmula (I), por tanto, incluye también todos los tautómeros (I-i, I y I-ii) y/o sus complejos oligoméricos o poliméricos presentes en equilibrio, en los que los disolventes de coordinación pueden estar opcionalmente también implicados en las estructuras formadas. El enlace se puede formar bien a través de los haluros X o a través de átomos de nitrógeno.

El procedimiento de acuerdo con la invención se describe con detalle mediante el ejemplo, mostrado en el Esquema 2 siguiente, de la preparación de (TMP)₂Zn.MgCl₂.

Esquema 2:



Las cloroaminas de la fórmula (II) se pueden obtener por los procedimientos descritos en la técnica anterior, por ejemplo, en Bodor y col. Jour. Pharm. Sci. 1974, 63, 1387; Kovacic y col., Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639; Zakrzewski y col, Synthetic Communications 1988, 18(16&17), 2135; J. Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631. Se da preferencia a efectuar la síntesis mediante la reacción de las aminas secundarias correspondientes como hipocloritos, como se describe en JACS, 1973, 6400 o por Toshimasa y col. Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 y Deno y col. JACS 1971, 93, 2065.

Una realización preferente de la invención se refiere a las bisamidas metálicas complejadas con calcio o magnesio de la fórmula (I) y tautómeros de las mismas, y a un procedimiento de preparación de las mismas, en la que

- 10 AT es calcio o magnesio,
 M es un metal seleccionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al;
 X es un átomo de halógeno seleccionado de cloro y bromo;
 R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂- en el que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales R⁴ en los mismos,
 15 R⁴ se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

Una realización particularmente preferente de la invención se refiere a las bisamidas metálicas complejadas con calcio o magnesio de la fórmula (I) y tautómeros de las mismas, y a un procedimiento de preparación de las mismas, en la que

- AT es calcio o magnesio,
 20 M es un metal seleccionado de Ti, Mn, Fe, Zn y Al;
 X es un átomo de halógeno seleccionado de cloro y bromo, preferentemente cloro;
 R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₅- sustituido con 4 grupos metilo.

Se da preferencia muy particular al uso de 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina como la cloroamina de la fórmula (II).

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperatura de +20 a -20 °C. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura en el intervalo de 10 a -10 °C, más preferentemente de 5 a -5 °C.

La reacción se lleva a cabo preferentemente bajo atmósfera de gas protector en un disolvente aprótico anhidro preferentemente seleccionado del grupo que consiste en éteres y compuestos aromáticos, o también mezclas de los mismos. Se da preferencia particular al uso de disolventes de coordinación, por ejemplo, THF, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano o dietil éter, o también mezclas de los mismos con compuestos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, etilbenceno o xileno, y/o también con alcanos o cicloalcanos o cicloalcanos sustituidos con alquilo, por ejemplo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, isooctano o metilciclohexano.

La dilución de la mezcla de reacción se ajusta preferentemente de modo que la solución resultante de la bisamida metálica complejada con AT se puede usar en posteriores reacciones sin posterior concentración. En este caso, se da preferencia a retirar el exceso de polvo de calcio o de magnesio o de haluro de calcio o de magnesio y metal (M) o el haluro metálico (Mⁿ⁺X_n) por filtración o decantación.

Basándose en la cloroamina de la fórmula (II), el metal alcalinotérreo metálico (AT) (i) y/o opcionalmente el haluro del mismo (AEX₂) (ii) se usa preferentemente en un exceso (preferentemente ligero) y el metal (M) (iv) y/o opcionalmente el haluro metálico del mismo (Mⁿ⁺X_n) (iii) en déficit.

40 De acuerdo con la presente invención, se da preferencia al uso, para cada equivalente (eq.) de la cloroamina de la

fórmula (II), 0,2 a 5 equivalentes, preferentemente 0,25 a 2 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 2 equivalentes y de forma especialmente preferente 0,5 a 1,5 equivalentes de magnesio y/o calcio metálico (i) y/o los haluros de los mismos (ii).

5 Como alternativa a o, además de los equivalentes anteriormente citados de magnesio y/o calcio metálico y/o los haluros de los mismos (ii), se da preferencia al uso de una cantidad subestequiométrica de 0,5 a 0,9 equivalentes, preferentemente 0,5 a 0,7 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 0,6 equivalentes, del haluro metálico ($M^{n+}X_n^-$) (iii).

10 Como alternativa a o, además de los equivalentes anteriormente citados de magnesio y/o calcio metálico y/o los haluros de los mismos (ii), se da preferencia al uso de una cantidad subestequiométrica de 0,5 a 0,9 equivalentes, preferentemente 0,5 a 0,7 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 0,6 equivalentes, del metal (M) (iv) en la forma elemental.

15 De acuerdo con la presente invención, en una configuración preferente, se da preferencia al uso, para cada equivalente de la cloroamina de la fórmula (II), de 0,25 a 5 equivalentes, preferentemente 0,4 a 2 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes, de magnesio y/o calcio metálico (i) y/o haluros de los mismos (ii), y también, para cada equivalente de la cloroamina de la fórmula (II), 0,4 a 6 equivalentes, preferentemente 0,5 a 5 equivalentes, más preferentemente 1 a 4 equivalentes, del metal (M) (iv) en la forma elemental.

20 De acuerdo con la presente invención, en una configuración preferente adicional, se da preferencia al uso, para cada equivalente de la cloroamina de la fórmula (II), de 1 a 8 equivalentes, preferentemente 2 a 6 equivalentes, más preferentemente 3 a 5 equivalentes, del metal (M) (iv) en la forma elemental, y se da preferencia al uso, para cada equivalente de la cloroamina de la fórmula (II), de 0,2 a 2 equivalentes, preferentemente 0,25 a 1,5 equivalentes, más preferentemente 0,3 a 0,9 equivalentes y de forma especialmente preferente 0,4 a 0,7 equivalentes de magnesio y/o calcio metálico.

25 El metal alcalinotérreo también se puede usar en forma de mezclas de calcio y magnesio (i) o haluros de los mismos (ii). El uso combinado de magnesio y calcio y/o haluros de los mismos hace posible obtener mezclas de los compuestos de la fórmula (I) que, debido a sinergias, pueden tener ventajas, por ejemplo, elevada solubilidad.

Igualmente, también es posible usar mezclas de metales (M) (iv) o haluros de los mismos ($M^{n+}X_n^-$) (iii).

Se puede usar magnesio metálico en la reacción en forma de virutas, perlas o polvo. Debido a la elevada superficie específica activa, se prefiere el magnesio en polvo.

30 El calcio metálico se usa de forma típica en la reacción en la forma de calcio en polvo. En el contexto de la presente invención, se da preferencia al uso de fluoruro de calcio, cloruro de calcio o bromuro de calcio, dándose preferencia particular al uso de cloruro de calcio.

Los haluros de magnesio se seleccionan de fluoruro de magnesio, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio y yoduro de magnesio. Se da preferencia al uso de cloruro de magnesio o bromuro de magnesio, dándose preferencia particular al uso de cloruro de magnesio.

35 Para la posterior activación, también es opcionalmente posible añadir un reactivo de activación, solo o en combinación, por ejemplo, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H), dibromoetano o yodo.

40 Los metales (M) usados en el contexto de la presente invención se seleccionan de metales de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos (nomenclatura IUPAC) o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros, y el grupo de los lantánidos o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros; los metales (M) se seleccionan preferentemente de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros; los metales (M) se seleccionan más preferentemente de Ti, Mn, Fe, Zn y Al o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros. En el contexto de la presente invención, son de particular significación el cinc y el cloruro de cinc (ZnCl_2). Además, en el contexto de la presente invención, son de particular significación el manganeso (Mn) y haluros de manganeso, preferentemente MnCl_2 .

45 Se da preferencia a llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención mediante reacción de cloroaminas de la fórmula (II) (como se ha definido antes) con

- (i) magnesio y/o calcio metálico, y
- (iv) una cantidad –preferentemente una cantidad subestequiométrica basada en la cloroamina de la fórmula (II)– de un metal (M) (es decir, en forma elemental),

50 con el uso opcional adicional de

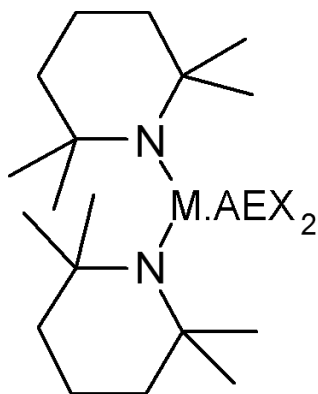
- (ii) un haluro de magnesio y/o calcio

y/o

(iii) una cantidad –preferentemente una cantidad subestequiométrica basada en la cloroamina de la fórmula (II)– de un haluro metálico ($M^{n+}X_n$),

en el que M y X son cada uno como se han definido antes, en el que se da preferencia a M y X como se define en una realización preferente citada anteriormente.

- 5 Debido a sus propiedades particularmente beneficiosas y a menudo superiores, la presente invención también se refiere a bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo de la siguiente fórmula (I-iii) y/o los tautómeros, oligómeros y/o polímeros de las mismas

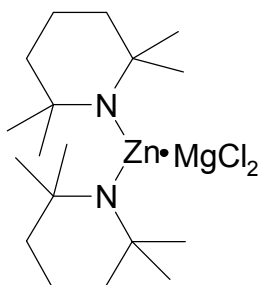


(I-iii)

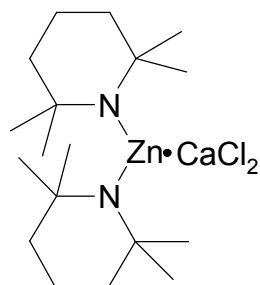
en la que

- 10 AT es calcio o magnesio,
M es un metal seleccionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al;
X es un átomo de halógeno seleccionado de cloro y bromo, más preferentemente cloro.

Más particularmente, la presente invención también se refiere a la bisamida de cinc complejada con Mg de la fórmula (I-iv) y la bisamida de cinc complejada con Ca de la fórmula (I-v):



(I-iv)



(I-v)

- 15 La presente invención proporciona además el uso de las bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) de la invención como bases para la metalación de compuestos aromáticos u otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados. La basicidad, selectividad o actividad de los mismos se puede potenciar o modificar de forma ventajosa mediante la adición de sales de litio, por ejemplo, cloruro de litio, éteres corona u otros reactivos de coordinación, durante la preparación o el uso.
- 20

La presente invención se ilustra con detalle por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Preparación de $(TMP)_2Zn.MgCl_2$ con 0,5 eq. de Mg

- 25 En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo, se introdujeron inicialmente magnesio en polvo (malla 325 - 243 mg, 10 mmol) y cinc en polvo (5231 mg, 80 mmol) en THF anhidro

(15 ml) y se activaron mediante la adición de DIBAL-H (0,1 ml, 1 M in THF). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se detuvo la agitación. Después de la adición de yodo (65 mg, 0,25 mmol), la mezcla se agitó de nuevo y se añadió gota a gota a 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 3,51 g, 20 mmol) en THF anhidro (15 ml) a -5 °C con una bomba de infusión (caudal: 15 ml/h). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Seguidamente, los residuos metálicos se separaron por decantación y la solución amarilla se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración fue 0,48 M (rendimiento = 84 % del teórico).

Preparación de $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot\text{CaCl}_2$ con 0,5 eq. de Ca

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo, se introdujeron inicialmente calcio en polvo (16 malla - 401 mg, 10 mmol) y cinc en polvo (5231 mg, 80 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se activó mediante la adición de DIBAL-H (0,1 ml, 1 M in THF). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se detuvo la agitación. Después de la adición de yodo (65 mg, 0,25 mmol), la mezcla se agitó de nuevo y se añadió gota a gota 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 3,51 g, 20 mmol) en THF anhidro (15 ml) a -5 °C con una bomba de infusión (caudal: 15 ml/h). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Seguidamente, los residuos metálicos se separaron por decantación y la solución amarilla se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración fue 0,50 M (rendimiento = 87 % del teórico).

Ejemplos de la cincación de diversos compuestos heteroaromáticos

Preparación de 5-yodo-2,4,6-tricloropirimidina

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo se introducen inicialmente 2,4,6-tricloropirimidina (184 mg, 1 mmol) en THF anhidro (1 ml). Después de añadir $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2$ (3,16 ml, 1,2 mmol) a 25 °C, la mezcla se agita durante 1 h. A continuación, se añade gota a gota una solución de yodo (355 mg, 1,4 mmol), disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla de reacción se agita a 25 °C durante 1 h. Después de dilución con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml), las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , y la eliminación por destilación del disolvente y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado (240 mg, 78 % del teórico) como un producto cristalino incoloro.
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 167,6, 159,3, 96,5 ppm

Preparación de 2-(3-fluorofenil)-benzotiofeno-3-carboxaldehído

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo se introducen inicialmente 1-benzotiofeno-3-carbaldehído (163 mg, 1 mmol) en THF anhidro (1 ml). Después de añadir $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2$ (3,16 ml, 1,2 mmol) a 25 °C, la mezcla se agita durante 1 h, a continuación, se añade gota a gota una solución de 1-fluoro-3-yodobenceno (311 mg, 1,4 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (17 mg, 3 mol %) y tri-2-furilfosfina (14 mg, 6 mol %) en THF anhidro (2 ml) y la mezcla se agita a 25 °C durante una noche. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Después de que las fases orgánicas reunidas se hayan secado sobre Na_2SO_4 , el disolvente se haya eliminado por destilación y se haya efectuado purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo), el compuesto deseado (195 mg, 76 % del teórico) se obtuvo como un producto cristalino incoloro.
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ en ppm = 10,08 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H)

Preparación de 2-bromo-5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo se introducen inicialmente 1-benzotiofeno-3-carbaldehído (163 mg, 1 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de añadir $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2$ (3,16 ml, 1,2 mmol) a 25 °C, la mezcla se agita durante 20 min, a continuación, se añade gota a gota una solución de 1-cloro-4-yodobenceno (358 mg, 1,5 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (17 mg, 3 mol %) y tri-2-furilfosfina (14 mg, 6 mol %) en THF anhidro (4 ml) y la mezcla se agita a 25 °C durante una noche. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Después de que las fases orgánicas reunidas se hayan secado sobre Na_2SO_4 , el disolvente se haya eliminado por destilación y se haya efectuado purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo), el compuesto deseado (195 mg, 71 % del teórico) se obtuvo como un producto cristalino incoloro.
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ en ppm = 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,53 (d, 2H)

Preparación de 1,3-difluoro-2-yodo-4-nitrobenceno

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo se introducen inicialmente 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (159 mg, 1 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de añadir $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2$ (3,00 ml, 1,2 mmol) a 25 °C, la mezcla se agita durante 30 min, a continuación, se añade gota a gota una solución de yodo (381 mg, 1,5 mmol) en THF anhidro (2 ml) y la mezcla se agita a 25 °C durante una noche. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 ml) y

se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Después de que las fases orgánicas reunidas se hayan secado sobre Na_2SO_4 , el disolvente se haya eliminado por destilación y se haya efectuado purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo), el compuesto deseado (210 mg, 74 % del teórico) se obtuvo como un producto cristalino incoloro.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ en ppm = 8,15 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H)

Preparación de 3-(3-fluorofenil)prop-2-inoato de terc-butilo

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo se introducen inicialmente prop-2-inoato terc-butilo (70 mg, 0,56 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de añadir $(\text{TMP})_2\text{Zn.MgCl}_2$ (2,2 ml, 1,2 mmol) a 25 °C, la mezcla se agita durante 30 min, a continuación, se añade gota a gota una solución de 1-fluoro-3-yodobenceno (160 mg, 0,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (33 mg, 5 mol %) en THF anhidro (2 ml) y la mezcla se agita a 25 °C durante una noche. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Después de que las fases orgánicas reunidas se hayan secado sobre Na_2SO_4 , el disolvente se haya eliminado por destilación y se haya efectuado purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo), el compuesto deseado (91 mg, 75 % del teórico) se obtuvo como un aceite incoloro.

10
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ en ppm = 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 1,53 (s, 9H)

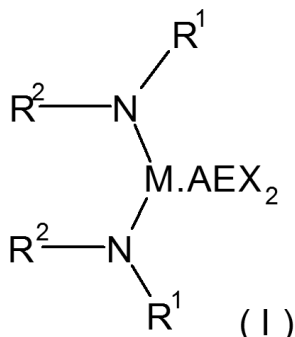
Preparación de 4-(2-cloro-3-nitropiridin-4-il)benzoato de etilo:

En un tubo de Schlenk seco lleno de argón, con una barra de agitación magnética y septo se introducen inicialmente $(\text{TMP})_2\text{Zn.MgCl}_2$ (3,16 ml, 1,2 mmol). Después de añadir 2-cloro-3-nitropiridina (159 mg, 1 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 25 °C, la mezcla se agita durante 1 min, a continuación, se añade gota a gota una solución de 4-yodobenzoato de etilo (387 mg, 1,4 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (17 mg, 3 mol %) y tri-2-furilfosfina (14 mg, 6 mol %) en THF anhidro (2 ml) y la mezcla se agita a 25 °C durante 1 h. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Después de que las fases orgánicas reunidas se hayan secado sobre Na_2SO_4 , el disolvente se haya eliminado por destilación y se haya efectuado purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo), el compuesto deseado (177 mg, 58 % del teórico) se obtuvo como un aceite amarillento.

20
25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ en ppm = 7,80 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,37 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de bisamidas metálicas complejadas con metal alcalinotérreo de fórmula (I) o tautómeros de las mismas



5 en la que

AE es un metal alcalinotérreo seleccionado de calcio y magnesio;

M es un metal seleccionado de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos y el grupo de los lantánidos;

X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;

10 R^1 y R^2 están seleccionados cada uno de forma independiente del grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^3 ;

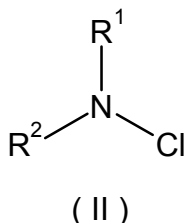
R^3 está seleccionado independientemente de halógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y dialquil ($\text{C}_2\text{-C}_4$) amino;

o

15 R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, en el que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 radicales R^4 ;

R^4 se selecciona de halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y dialquilamino ($\text{C}_2\text{-C}_4$) o alcóxicarbonilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$),

mediante la reacción de cloroaminas de la fórmula (II)



20 en la que los radicales R^1 y R^2 son cada uno como se han definido antes con

- (i) magnesio y/o calcio metálico y/o
- (ii) un haluro de magnesio y/o calcio y
- (iii) una cantidad de un haluro metálico ($\text{M}^{\text{n+}}\text{X}_n$) y/o
- (iv) una cantidad de un metal (M),

25 en las que M y X son cada uno como se han definido anteriormente.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **en el que:**

AE es un metal alcalinotérreo seleccionado de calcio y magnesio;

M es un metal seleccionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al;

X es un átomo de halógeno seleccionado de cloro y bromo;

30 R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, en el que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 radicales R^4 ;

R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **en el que:**

AE es un metal alcalinotérreo seleccionado de calcio y magnesio;

35 M es un metal seleccionado de Ti, Mn, Fe, Zn y Al;

X es cloro;

R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₅- sustituido con 4 grupos metilo.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **en el que**

AE es calcio o magnesio,

M es zinc o manganeso;

5 X es cloro; y

R¹ y R² forman juntos un grupo -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂-.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **en el que**

AE es calcio o magnesio;

M es zinc;

10 X es cloro; y

R¹ y R² forman juntos un grupo -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂-.

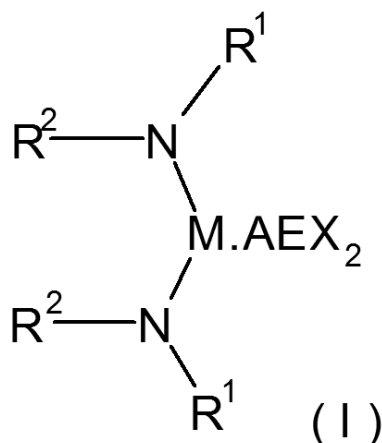
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de +20 a -20 °C.

15 7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en un disolvente de coordinación seleccionado de THF, 2-metiltetrahidrofurano, t-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, di-n-butil éter y metil ciclopentil éter, o mezclas de los mismos.

20 8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente de coordinación seleccionado de THF, 2-metiltetrahidrofurano, t-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano, di-n-butil éter, metil ciclopentil éter y/o dietil éter, y uno o más disolventes no coordinantes seleccionados de compuestos aromáticos y aromáticos sustituidos con alquilo, preferentemente benceno, tolueno, xileno y/o etilbenceno, y alcanos, cicloalcanos y/o cicloalcanos sustituidos con alquilo, preferentemente ciclohexano, n-heptano, isooctano y/o metilciclohexano.

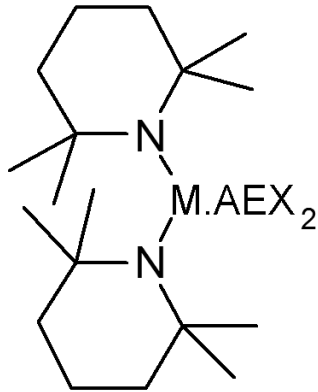
9. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 de preparación de una amida metálica complejada con AT de la fórmula (I), **caracterizado porque** el procedimiento se lleva a cabo en presencia de sales de litio.

25 10. Bisamida metálica complejada con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) y/o los tautómeros, oligómeros y/o polímeros de la misma



en la que los radicales R¹, R², M, AE y X son cada uno como se han definido en la reivindicación 1.

30 11. Bisamida metálica complejada con metal alcalinotérreo de acuerdo con la reivindicación 10 de fórmula (I-iii) y/o tautómeros, oligómeros y/o polímeros de la misma



(I-iii)

en la que

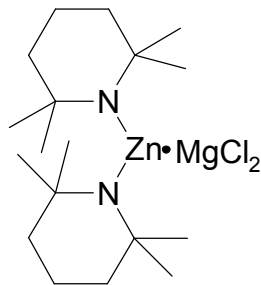
AT es calcio o magnesio,

M es un metal seleccionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al;

X es un átomo de halógeno seleccionado de cloro y bromo.

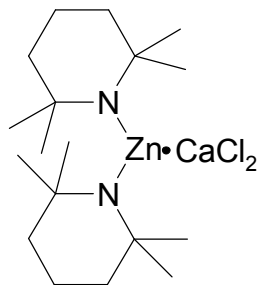
5

12. Bisamida de cinc complejada con Mg de acuerdo con la reivindicación 10 de la fórmula (I-iv)



(I-iv)

13. Bisamida de cinc complejada con Ca de acuerdo con la reivindicación 10 de la fórmula (I-v)



(I-v)

10 14. Uso de una bisamida metálica complejada con metal alcalinotérreo de las fórmulas (I), (I-iii), (I-iv) o (I-v) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 como una base para la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14 en presencia de sales de litio.