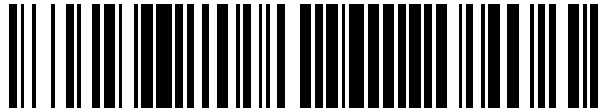


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 237**

51 Int. Cl.:

C07F 3/06 (2006.01)

C07D 211/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13704105 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2814832**

54 Título: **Amidas metálicas complejadas con metales alcalinotérreos**

30 Prioridad:

17.02.2012 EP 12155980

17.02.2012 EP 12155977

13.06.2012 EP 12171860

13.06.2012 EP 12171862

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

11.03.2016

73 Titular/es:

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

**Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE y
BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FORD, MARK JAMES y
MOSRIN, MARC**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

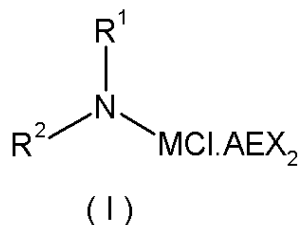
ES 2 563 237 T3

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

Amidas metálicas complejadas con metales alcalinotérreos

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



Descripción

10 La preparación de moléculas aromáticas y heteroaromáticas es de gran importancia debido al elevado potencial biológico de las mismas. Consecuentemente, estos elementos estructurales son los constituyentes de muchos principios activos farmacéuticos y agroquímicos. La metalación directa de compuestos aromáticos, y también de los enlaces C-H activados, se ha establecido como una excelente herramienta para la funcionalización de compuestos aromáticos, heteroaromáticos y otros compuestos orgánicos.

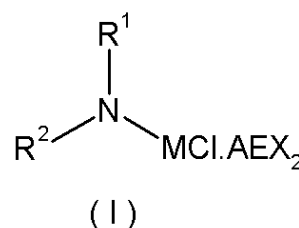
Con este fin, se han usado predominantemente hasta la fecha alquil-litios o amidas de litio como bases.

15 Como alternativa, se han desarrollado bases eficaces para la magnesiación y la cincación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Las bases de amida de cinc o de 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·2 MgCl₂·2 LiCl, son reactivos de metalación versátiles, según se ha descrito en el documento WO 2010/092096 o en el documento WO 2008/138946. Tienen una elevada basicidad cinética acoplada con unas buenas quimio y regioselectividades. Además, las bases de amida de cinc pueden almacenarse con gases protectores en forma de soluciones en THF durante semanas, sin que pierdan su actividad.

20 Para la síntesis de las bases, normalmente de aminas, se litia por ejemplo TMP con cantidades equimolares de butil-litio. Debido al elevado coste del butil-litio, las bases de amida de cinc son demasiado caras para multitud de síntesis industriales. Existe por tanto una necesidad urgente de una vía más favorable para la metalación de bases de amida, especialmente prescindiendo del uso del caro butil-litio.

25 Por lo tanto, el problema abordado por la invención era el de superar los inconvenientes descritos anteriormente.

El objeto se consiguió de acuerdo con la invención mediante un procedimiento para la preparación de amidas metálicas de fórmula (I)



donde

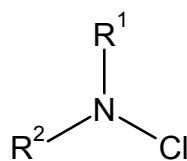
- 30 AE es un metal alcalinotérreo seleccionado entre calcio y magnesio;
- M es un metal seleccionado entre metales de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos (TPE) y del grupo de los lantánidos;
- X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;
- 35 R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³;

o

R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 radicales R^4 ;

R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, alcoxi (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3) y dialquilamino (C_2-C_4);

5 R^4 se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3) y dialquilamino (C_2-C_4), mediante la reacción de las cloroaminas de fórmula (II)



(II)

10 en las que los radicales R^1 y R^2 son cada uno como se ha definido anteriormente, con uno o más metales alcalinotérreos (AE) metálicos (es decir, presentes en su forma elemental) y/o uno o más metales (M) (es decir, en su forma elemental), en los que AE y M son cada uno como se ha definido anteriormente.

Como resultado de la inserción oxidativa del metal (M) y/o del metal alcalinotérreo (AE), el procedimiento de acuerdo con la invención no necesita butil-litio.

15 En un procedimiento preferido de acuerdo con la invención para la preparación de amidas metálicas complejadas con AE de la fórmula (I) anteriormente definida, se hacen reaccionar cloroaminas de la fórmula (II) anteriormente definida con metales alcalinotérreos metálicos (AE) y opcionalmente los haluros de los mismos en presencia de un metal (M) (en su forma elemental) y/o el haluro metálico ($M^{n+}X_n^-$) correspondiente.

Aquí se apreciará que el índice n en cualquier haluro metálico ($M^{n+}X_n^-$) usado en el procedimiento de acuerdo con la invención es un número entero correspondiente a la valencia del ión metálico del metal (M). Preferentemente, n = 2, 3 o 4, especialmente n = 2.

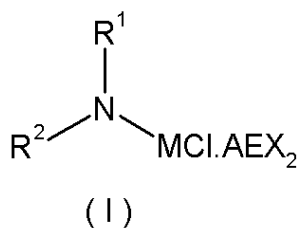
20 Se da preferencia a la realización del procedimiento de acuerdo con la invención de una forma tal que, por cada equivalente (equiv.) de la cloroamina de fórmula (II), se usa un total de 1 equivalente o más de los metales alcalinotérreos metálicos (AE) y de los metales (M) en su forma elemental. Se da preferencia al uso de un total de más de 1 equivalente de los metales alcalinotérreos metálicos (AE) y de los metales (M) en su forma elemental, es decir, para trabajar con un exceso a este respecto. Adicionalmente preferentemente, por cada equivalente de la cloroamina de fórmula (II), se usa un total de 1,5 equivalentes o más, especialmente 2 equivalentes o más, de metales alcalinotérreos metálicos (AE) y de metales (M) en su forma elemental.

30 En otra configuración del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de las amidas metálicas complejadas con AE de la fórmula (I) anteriormente definida, las cloroaminas de la fórmula (II) anteriormente definida se hacen reaccionar con un metal (M) en su forma elemental y, opcionalmente, el correspondiente haluro metálico ($M^{n+}X_n^-$) en presencia de magnesio metálico, calcio metálico, haluros de magnesio y/o haluros de calcio, dándose preferencia al uso de, por cada equivalente de la cloroamina de fórmula (II), un total de 1 equivalente o más del metal (M) en su forma elemental, preferencia adicional al uso de 1,5 equivalentes o más, preferencia particular al uso de 2 equivalentes o más.

35 En una configuración preferida del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de las amidas metálicas complejadas con AE de la fórmula (I) anteriormente definida, las cloroaminas de la fórmula (II) anteriormente definida se hacen reaccionar con un metal alcalinotérreo metálico (AE) (es decir, magnesio metálico y/o calcio metálico) en presencia del metal (M) en su forma elemental, en la que M es como se ha definido anteriormente, opcionalmente en presencia del haluro de magnesio y/o del haluro de calcio y opcionalmente del haluro metálico ($M^{n+}X_n^-$), dándose preferencia al uso de, por cada equivalente de la cloroamina de fórmula (II), un total de 0,8 equivalentes o más del metal alcalinotérreo metálico (AE), preferencia adicional al uso de 1,0 equivalentes o más.

45 En una configuración preferida del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de las amidas metálicas complejadas con AE de la fórmula (I) anteriormente definida, las cloroaminas de la fórmula (II) anteriormente definida se hacen reaccionar con magnesio metálico y/o calcio metálico en presencia de un exceso del haluro metálico ($M^{n+}X_n^-$), en la que M y X son cada uno como se ha definido anteriormente, opcionalmente en presencia del haluro de magnesio y/o del haluro de calcio y opcionalmente del metal (M).

La presente invención también proporciona las amidas metálicas de fórmula (I) obtenibles mediante el procedimiento de acuerdo con la invención



donde los radicales R^1 , R^2 y M, AE y X son cada uno como se ha definido anteriormente.

El término "halógeno" o "átomo de halógeno" significa, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

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

Alquilo significa un radical hidrocarbilo de cadena lineal, ramificada o cíclica. La expresión "alquilo (C_1-C_4)", por ejemplo, es una notación breve para un alquilo con entre uno y 4 átomos de carbono de acuerdo con el intervalo establecido para los átomos de carbono y engloba, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

10 Los radicales alquilo en general con un intervalo especificado mayor de átomos de carbono, por ejemplo "alquilo (C_1-C_6)", también engloban correspondientemente 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 con entre 5 y 6 átomos de carbono.

15 Salvo que se establezca específicamente, para los radicales hidrocarbonados tales como los radicales alquilo, incluyendo los radicales compuestos, se da preferencia a los esqueletos de carbono inferiores, por ejemplo, con entre 1 y 6 átomos de carbono, o con entre 2 y 6 átomos de carbono en el caso de grupos insaturados. Los 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 3-8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En el caso de radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos, se incluyen los sistemas cíclicos con sustituyentes, incluyendo también los 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 se incluyen 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-il (norbornilo), adamantan-1-ilo y adamantan-2-ilo.

En el caso de radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos, también se incluyen 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 con preferentemente entre 6 y 14, especialmente entre 6 y 10, átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, fenilo, indanilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y similares, preferentemente fenilo. Cuando dos o más radicales forman uno o más anillos, éstos pueden ser carbocíclicos, heterocíclicos, saturados, parcialmente saturados, insaturados, por ejemplo, también aromáticos y opcionalmente adicionalmente sustituidos. Los anillos condensados son preferentemente anillos de 5 o 6 miembros, dándose una preferencia particular a los ciclos benzocondensados.

35 Los sustituyentes mencionados a modo de ejemplo ("primer nivel de sustituyentes") pueden estar, si contienen fracciones hidrocarbonadas, opcionalmente adicionalmente sustituidos en las mismas ("segundo nivel de sustituyentes"), por ejemplo, mediante uno de los sustituyentes según se define para el primer nivel de sustituyentes. Son posibles los correspondientes niveles de sustituyentes adicionales. El término "radical sustituido" preferentemente engloba únicamente uno o dos niveles de sustituyentes.

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

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

50 En el caso de radicales que tienen átomos de carbono, se da preferencia a aquellos con entre 1 y 6 átomos de carbono, preferentemente con entre 1 y 4 átomos de carbono, especialmente con 1 o 2 átomos de carbono. Generalmente se da preferencia a los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, por ejemplo, flúor y cloro, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo o etilo, haloalquilo (C_1-C_4), preferentemente trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), preferentemente metoxi o etoxi, haloalcoxi (C_1-C_4), nitro y ciano. Se da preferencia aquí en particular a los sustituyentes metilo, metoxi, flúor y cloro.

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

Un fenilo opcionalmente sustituido es preferentemente un fenilo que no está sustituido o está mono o polisustituido, preferentemente hasta trisustituido, por radicales idénticos o diferentes 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.

Un heterociclilo opcionalmente sustituido es preferentemente un heterociclilo que no está sustituido o está mono o polisustituido, preferentemente hasta trisustituido, por radicales idénticos o diferentes 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 por uno o dos radicales alquilo (C₁-C₄).

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

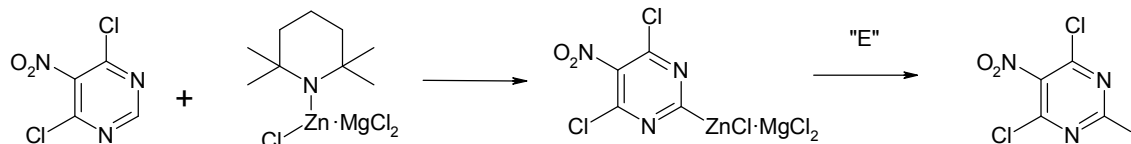
Los compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados son moléculas que tienen un aumento en la tendencia a liberar un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono en forma de protones, y por lo tanto, en un sentido formal, para actuar como un ácido. Este es el caso, por ejemplo, cuando el átomo de carbono está unido a grupos fuertemente aceptores de electrones, tales como carbonilos (de un éster, una cetona o un aldehído), sulfonas, nitrilos, grupos trifluorometilo o grupos nitro. Por ejemplo, los derivados del ácido malónico (pKa ≈ 13) o de la acetilacetona (pKa ≈ 9) tienen enlaces C-H activados. Múltiples enlaces C-C, como resultado de la proximidad de los átomos de carbono, aseguran asimismo una polarización más fuerte, tal que los grupos α-alqueno y -alquino, como por ejemplo, en los grupos vinilo y propargilo, conducen a una activación del CH. Además, la formación de sistemas aromáticos también puede aumentar la acidez del CH.

De acuerdo con la presente invención, la fórmula (I) también incluye todos los complejos tautómeros y/u oligoméricos o poliméricos presentes en equilibrio, en los que también pueden estar opcionalmente implicados los disolventes de coordinación en las estructuras formadas. El enlace puede formarse a través de los haluros X o a través de los átomos de nitrógeno.

Las amidas metálicas complejadas con AE de fórmula (I) obtenibles mediante el procedimiento de acuerdo con la invención son especialmente adecuadas para una metalación en condiciones suaves. Por lo tanto, son particularmente adecuadas para la conversión de compuestos (hetero)aromáticos sensibles y son toleradas por grupos funcionales sensibles, por ejemplo, nitro, aldehído o F, lo que frecuentemente no es el caso para las correspondientes bases de litio o de magnesio.

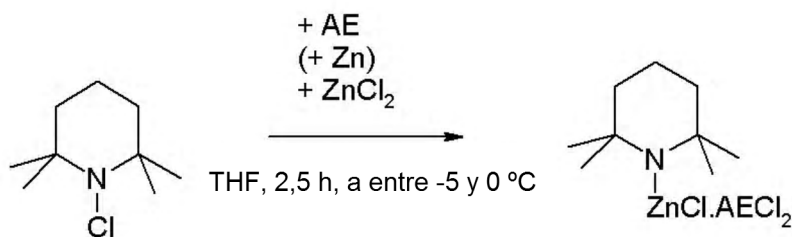
El TMPZnCl·LiCl se ha descrito en la bibliografía como una base suave para la metalación de compuestos (hetero)aromáticos sensibles a unas temperaturas de aproximadamente 20 °C (véase Org. Lett. 2009, 11 (8), 1837-1840). En estudios internos, sin embargo, se averiguó, por ejemplo, que la metalación del compuesto heteroaromático sensible 4,6-dicloro-5-nitropirimidina con TMPZnCl·LiCl a 20 °C y la posterior reacción con un electrófilo tal como yodo, dio lugar a la destrucción de la 4,6-dicloro-5-nitropirimidina.

Si esta reacción de la 4,6-dicloro-5-nitropirimidina se realiza, por el contrario, en las mismas condiciones con una amida metálica inventiva de fórmula (I), es posible la conversión deseada, siendo posible usar, como electrófilo ("E"), por ejemplo, yodo o cualquier otro electrófilo, según se muestra a modo de ejemplo a continuación mediante el uso del ejemplo del TMPZnCl·MgCl₂ inventivo y yodo como electrófilo.

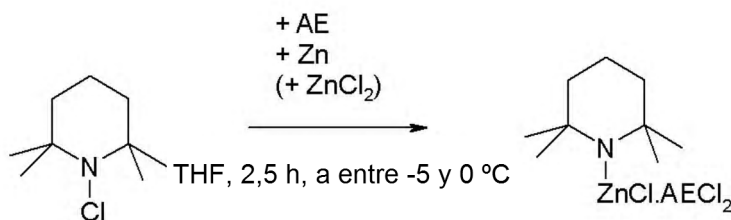


El procedimiento de acuerdo con la invención se va a describir con detalle mediante el ejemplo, mostrado en el Esquema 1A y 1B, a continuación, de la preparación de TMPZnCl·MgCl₂ y de TMPZnCl·CaCl₂, siendo el metal alcalinotérreo metálico (AE) usado en cada caso Mg(0) o Ca(0).

Esquema 1A:



Esquema 1B:



- 5 Las cloroaminas de fórmula (II) pueden ser obtenidas mediante 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 la realización de la síntesis mediante la reacción de las correspondientes aminas secundarias con hipocloritos, según se describe en *JACS*, 1973, 6400 o en Toshimasa y col. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1972, 45, 1802 y en Deno y col. *JACS* 1971, 93, 2065.

Una realización preferida de la invención se refiere a las amidas metálicas complejadas con calcio o magnesio de fórmula (I), y a un procedimiento para la preparación de las mismas, en el que

AE es calcio o magnesio,

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

- 15 X es un átomo de halógeno seleccionado entre cloro y bromo;

R¹ y R² forman conjuntamente 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 R⁵; en el mismo,

R⁵ se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

- 20 Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a las amidas metálicas complejadas con calcio o magnesio de fórmula (I), y a un procedimiento para la preparación de las mismas, en el que

AE es calcio o magnesio,

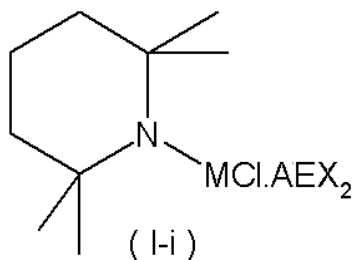
M es un metal seleccionado entre Ti, Mn, Fe, Zn y Al;

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

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

- 25 Se da una preferencia muy particular al uso de 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina como la cloroamina de fórmula (II) en el procedimiento de acuerdo con la invención.

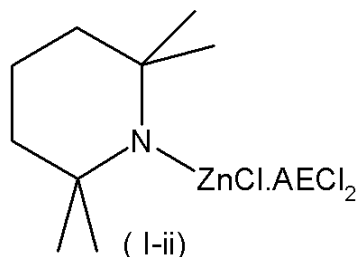
Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una amida metálica complejada con AE de fórmula (I-i)



en la que

- AE se selecciona entre Ca y Mg;
 M es un metal seleccionado entre Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al; y
 5 X es un átomo de halógeno seleccionado entre cloro y bromo, preferentemente cloro.

En el contexto de la presente invención son particularmente preferidas las amidas de cinc complejadas con AE de fórmula (I-ii) y los tautómeros, oligómeros y polímeros de las mismas



en la que AE es Ca o Mg.

- 10 El procedimiento de acuerdo con la invención se ejecuta preferentemente en un intervalo de temperatura que varía desde +20 hasta -20 °C, preferentemente desde +10 hasta -10 °C, más preferentemente desde +5 hasta -5 °C.
 La reacción se realiza preferentemente en una atmósfera de un gas protector en un disolvente aprótico anhidro seleccionado entre el grupo que consiste en éteres y compuestos aromáticos, o mezclas de los mismos. Se da una preferencia particular al uso de disolventes de coordinación, por ejemplo THF, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano o éter dietílico, u otras mezclas de los mismos con compuestos aromáticos, por ejemplo,
 15 benceno, tolueno, etilbenceno o xileno, y/u otros 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 forma que la solución resultante de la amida metálica complejada con AE pueda usarse en reacciones posteriores sin una concentración adicional.
 20 La mezcla de reacción puede separarse de los residuos metálicos mediante decantación o filtración.
 Basándonos en la cloroamina de fórmula (I), las combinaciones del metal alcalinotérreo (AE) y un haluro de los mismos (EAX₂) y el metal (M) y el haluro metálico de los mismos (Mⁿ⁺X_n⁻) se usan preferentemente en exceso.
- De acuerdo con la presente invención, por cada equivalente de la cloroamina de fórmula (II), se usan hasta 5 equivalentes de cada uno, preferentemente hasta 3 equivalentes de cada uno, más preferentemente hasta 2 equivalentes de cada uno, del metal alcalinotérreo (AE), del metal (M), del haluro metálico del metal del alcalinotérreo (EAX₂) y/o del haluro metálico (Mⁿ⁺X_n⁻). Para conseguir una conversión completa de la cloroamina de fórmula (II), tiene que usarse una suma total de al menos 1,0 equivalentes del metal alcalinotérreo metálico (AE) y/o del metal (M). Además, tiene que usarse un total de al menos 1,0 equivalentes del metal (M) y/o del haluro metálico (Mⁿ⁺X_n⁻), siendo particularmente ventajoso dispensar el haluro metálico del metal alcalinotérreo (EAX₂).
 25 El uso combinado de magnesio y calcio y/o de haluros de los mismos hace posible la obtención de mezclas de los compuestos de fórmula (I) que, debido a las sinergias, pueden presentar ventajas, por ejemplo, una elevada solubilidad.
- El magnesio metálico puede usarse en la reacción en forma de virutas, de microsferas o de polvo. Debido a la elevada área superficial activa, se prefiere el polvo de magnesio. El calcio metálico se usa normalmente en la
 35 reacción en forma de polvo de calcio. La fuente de calcio usada en el contexto de la presente invención es preferentemente fluoruro de calcio, cloruro de calcio o bromuro de calcio, más preferentemente cloruro de calcio.
 Los haluros de magnesio se seleccionan entre fluoruro de magnesio, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio y yoduro de magnesio. Se da preferencia al uso de cloruro de magnesio o de bromuro de magnesio, con una preferencia particular por el uso de cloruro de magnesio.
- 40 Para una activación adicional de los metales, es opcionalmente posible usar un reactivo de activación, solo o en

combinación con, por ejemplo, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H), dibromoetano o yodo.

Los metales (M) usados en el contexto de la presente invención se seleccionan entre metales de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos (nomenclatura de la IUPAC) o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros, y del grupo de los lantánidos o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros; los metales (M) se seleccionan preferentemente entre 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 entre Ti, Mn, Fe, Zn y Al o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros. En el contexto de la presente invención, el cinc (Zn) y el cloruro cinc (ZnCl_2) tienen una importancia excepcional. Además, en el contexto de la presente invención, el manganeso (Mn) y los haluros de manganeso, preferentemente MnCl_2 , tienen una importancia excepcional.

- 5
- 10 La presente invención también proporciona el uso de las amidas metálicas complejadas con AE de fórmula (I) obtenibles de acuerdo con un procedimiento de la presente invención como bases para compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos con enlaces C-H activados. La basicidad, la selectividad o la actividad de los mismos puede mejorarse o ventajosamente ser influida mediante la adición de sales de litio, en el transcurso de la preparación o en el transcurso de su uso, por ejemplo, cloruro de litio, o mediante éteres en corona u otros reactivos de coordinación.
- 15

La presente invención se ilustrará con detalle mediante los ejemplos que siguen.

Ejemplos

Preparación de $(\text{TMP})\text{ZnCl}\cdot\text{CaCl}_2$ con Ca y Zn

- 20 En un tubo de Schlenk seco relleno con argón con una barra de agitación magnética y un septo, se cargaron inicialmente polvos de calcio (malla 16 - 802 mg, 20 mmol) y polvo de cinc (5.231 mg, 80 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se activaron mediante la adición de DIBAL-H (0,1 ml, 1 M en 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 (tasa: 15 ml/h). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Posteriormente, los residuos metálicos se decantaron y la solución amarilla se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo) anilina como indicador. La concentración era de 0,47 M (rendimiento = 88 %).
- 25

Preparación de $(\text{TMP})\text{ZnCl}\cdot\text{MgCl}_2$ con Mg y Zn

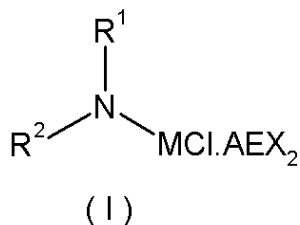
- 30 En un tubo de Schlenk seco relleno con argón con una barra de agitación magnética y un septo, se cargaron inicialmente polvos de magnesio (malla 325 - 1.328 mg, 54,7 mmol) y polvo de cinc (3.573 mg, 54,7 mmol) y se activaron mediante la adición de DIBAL-H (0,5 ml, 1 M en THF). Después de agitar 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; 2,4 g, 13,7 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C con una bomba de infusión (tasa: 15 ml/h). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante otros 30 min y la solución amarilla se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo) anilina como indicador. La concentración era de 0,38 M (rendimiento = 96 %).
- 35

Preparación de $(\text{TMP})\text{ZnCl}\cdot\text{MgCl}_2$ con Mg y ZnCl_2

- 40 En un tubo de Schlenk seco relleno con argón con una barra de agitación magnética y un septo, se cargaron inicialmente polvos de magnesio (malla 325 - 1.458 mg, 60 mmol) y cloruro de cinc (42,9 mg, 30 mmol, 0,7 M en THF) y se activaron mediante la adición de DIBAL-H (0,5 ml, 1 M en 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; 3.514 mg, 20 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C con una bomba de infusión (tasa: 15 ml/h). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante otras 8 h y la solución amarilla se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo) anilina como indicador. La concentración era de 0,17 M (rendimiento = 50 %).
- 45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de amidas metálicas complejadas con AE de fórmula (I)



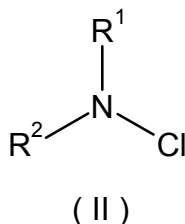
en la que

- 5 AE es un metal alcalinotérreo seleccionado entre calcio y magnesio;
 M es un metal seleccionado entre metales de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos y del grupo de los lantánidos;
 X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;
 cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³;

o

- 15 R¹ y R² forman conjuntamente 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;
 R³ se selecciona independientemente entre halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄);
 R⁴ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄),

por reacción de cloroaminas de fórmula (II)



con uno o más metales alcalinotérreos (AE) en su forma elemental y/o uno o más metales (M) en su forma elemental, en la que R¹, R², AE y M son cada uno como se ha definido anteriormente.

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

- AE es un metal alcalinotérreo seleccionado entre calcio y magnesio,
 M es un metal seleccionado entre Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al;
 X es un átomo de halógeno seleccionado entre cloro y bromo;
 25 R¹ y R² forman conjuntamente 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 R⁵;
 R⁵ se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

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

- 30 AE es un metal alcalinotérreo seleccionado entre calcio y magnesio,
 M es un metal seleccionado entre Ti, Mn, Fe, Zn y Al;
 X es cloro;
 R¹ y R² forman conjuntamente un grupo -(CH₂)₅- sustituido con 4 grupos metilo.

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

- 35 AE es Ca o Mg,
 M es Zn o Mn;
 X es cloro; y
 R¹ y R² forman conjuntamente 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 Ca o Mg,

M es Zn;

X es cloro; y

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

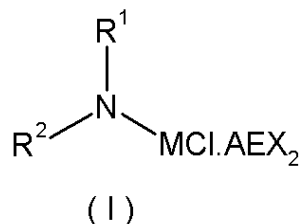
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se ejecuta en un intervalo de temperatura desde +20 hasta -20 °C.

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

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

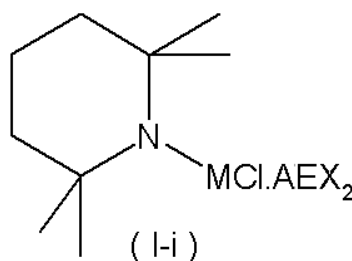
9. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 de preparación de una amida metálica complejada con AE de fórmula (I), **caracterizado porque** el procedimiento se realiza en presencia de sales de litio.

10. Amida metálica complejada con AE de fórmula (I) y los tautómeros, oligómeros y polímeros de la misma



20 en la que cada uno de los radicales R¹, R², M, AE y X es como se ha definido anteriormente en la reivindicación 1, obtenibles mediante el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Amida metálica complejada con AE, de acuerdo con la reivindicación 10, de fórmula (I-i)



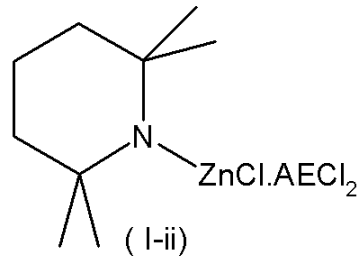
25 en la que

AE se selecciona entre Ca y Mg;

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

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

30 12. Amida de cinc complejada con AE, de acuerdo con la reivindicación 10, de fórmula (I-ii) y los tautómeros, oligómeros y polímeros de la misma



en la que

AE es como se ha definido anteriormente.

- 5 13. Uso de una amida metálica complejada con AE de las fórmulas (I), (I-i) o (I-ii), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, como una base para la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 en presencia de sales de litio.