

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 595 988**

51) Int. Cl.:

C07F 3/00 (2006.01)

C07D 211/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2010 PCT/EP2010/051677**

87) Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10092096**

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2010 E 10703859 (8)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2396337**

54) Título: **Producción y uso de amidas de cinc**

30) Prioridad:

13.02.2009 EP 09100112

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

04.01.2017

73) Titular/es:

**LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(100.0%)
Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München, DE**

72) Inventor/es:

**KNOCHEL, PAUL y
MOSRIN, MARC**

74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 595 988 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

Producción y uso de amidas de cinc

La metalación directa de compuestos aromáticos y heterocíclicos es un procedimiento importante para la funcionalización de estructuras básicas. Para la orto-metalación de sistemas insaturados se usan extensamente bases de litio ((a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* 1990, 90, 879. (b) Clayden, J.; Stinson, C.C.; Keenan M. *Chem. Comm.* 2006, 1393. (c) Schlosser M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 376. (d) Henderson, K. W.; Kerr, W. J. *Chem. Eur. J.* 2001, 3431. (e) Turck, A.; Plé N.; Mongin, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* 2001, 57, 4489. (f) Mongin F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* 2001, 57, 4059. (g) Levoux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* 2005, 105,827. (h) Kauch, M.; Hoppe, D. *Synthesis* 2006, 1578. (i) Clegg, W.; Dale, S.H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2371. (l) Hodgson, D.M.; Miles, S.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 93. (k) Yus, M.; Foubelo, F. *Handbook of Functionalized Organometallics*, Knochel, P. Comp., Wiley-VCH: Weinheim, Alemania 2005; tomo 1, página 7). El uso de bases de magnesio ((a) Eaton, P.E.; Martin, R. M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2728. (b) Eaton, P.E.; Lee, C.-H.; Xlong, Y.J. *Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8016. (e) Eaton, P.E.; Lukin, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11370. (d) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2169) suscita de nuevo un gran interés ((a) Hevia, E.; Honeyman, G.W.; Kennedy, A.R.; Mulvey, R.E.; Sherrington, D.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 68. (b) Andrikopolous, P.C.; Armstrong, D.R.; Graham, D.V.; Hevia, E.; Kennedy, A.R.; Mulvey, R.E.; O'Hara, C.T.; Talmard, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3459. (c) Kondo, Y.; Akihiro, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1996, 2331. (d) Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 12001, 442. (a) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quaguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R.J. *Org. Chem.* 2005, 70, 5190. (f) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X.; Komiya, N.; Yang, C.-G.; Steele, I.; Gllardi, R. *Synlett* 2003, 9, 1275). También para magnesiatos de litio existen aplicaciones de síntesis útiles ((a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481. (b) Farkas, J., Stoudt, S. J.; Hannawalt, E. M. Pajeski, A. D.; Richey, H. G. *Organometallics* 2004, 23, 423. (c) Awad, H.; Mongin, F.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6697; (a) García-Alvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R.E.; O'Hara, C.T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8079. (b) Mulvey, R.E. *Organometallics* 2006, 26, 1060. (e) Mulvey, R.E. *Chem. Comm.* 2001, 1049. (d) Westerhausen, M. *Dalton Trans.* 2006, 4755. (e) Mulvey, R.E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 3802). Bases mixtas de Mg/Li de tipo R₂NMgCl·LiCl, como 2,2,6,6-tetrametilpiperidida-cloruro de magnesio-cloruro de litio (TMPMgCl·LiCl; base Turbo-Hauser) se manifiestan como agentes de metalación especialmente eficaces, que son compatibles con grupos funcionales tales como un éster, nitrilo o arilcetona ((a) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2958. (b) Lin, W.; Baron, O.; Knochel, P. *Org. Lett.* 2006, 8, 5673. (c) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* 2008, 10, 2497. (d) Mosrin, M.; Boudet, N.; Knochel, P. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 3237, (e) Clososki, G.C.; Rohbogner, C.J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7681. (f) Rohbogner, C.J.; Clososki, G.C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1503). No obstante, no se toleran grupos funcionales más sensibles tales como un grupo aldehído o nitro. También en el caso de heterociclos sensibles se puede llegar a la fragmentación. ((a) Micetich, R.G. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 2006. (b) Meyers, A.I.; Knaus, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 95, 3408. (c) Knaus, G.N.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1189. (d) Miller, R.A.; Smith, M.R.; Marcune, B. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9074. (e) Hilf, C.; Bosold, F.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche, G. *Chem. Ber. Rec.* 1997, 130, 1213). Por consiguiente, se informa sobre una serie de amidas de cinc que, tras metalación, proporcionan reactivos orgánicos de cinc que son compatibles con la mayor parte de grupos funcionales. En un trabajo pionero, Kondo informa que el di-terc-butil-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin)cincato de litio (Li^t-Bu₂TMPZn) es una base excelente para la cincación de diversos compuestos aromáticos ((a) Micetich, R. G. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 2006. (b) Meyers, A. I.; Knaus, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 95, 3408. (c) Knaus, G. N.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1189. (d) Miller, R. A.; Smith, M. R.; Marcune, B. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9074. (e) Hilf, C.; Bosold, F.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche, G. *Chem. Ber. Reo.* 1997, 130, 1213). Desafortunadamente, el uso de cincatos altamente reactivos y bases análogas (a) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8748. (b) Clegg, W.; Dale, S. H.; Drummond, A. M.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7434. (c) Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13106. (d) Armstrong, D. R.; Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Hogg, L. M.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3775. (e) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2374. (f) Naka, H.; Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Wheatly, A. E. H.; Mc Partlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1921) no es compatible con funciones sensibles, como un aldehído o un grupo nitro. Los autores de la invención han descrito brevemente la producción de una base con alta quimioselectividad TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl para la cincación directa de compuestos aromáticos y heteroaromáticos sensibles ((a) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7685. (b) Mosrin, M.; Knochel P. *Chem. Eur. J.* 2009, DOI: 10.1002/chem.200801831). Algunos arenos y heteroarenos funcionalizados no dan resultados satisfactorios con este reactivo respecto a rendimiento y a selectividad de reacción. También, diversos compuestos aromáticos y heteroaromáticos activados, tales como nitroderivados o piridazinas, se deben metalar a menos de -50°C, lo que es inapropiado para mayores escalas de reacción ((a) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7685. (b) Mosrin, M.; Knochel P. *Chem. Eur. J.* 2009, DOI: 10.1002/chem.200801831; Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Chem. Comm.* 2008, 47, 6387).

Un reactivo de la fórmula general



en donde

5 R^1 , R^2 , independientemente entre sí, se seleccionan de H, arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados de sililo; pudiendo ser R^1 y R^2 conjuntamente parte de una estructura cíclica o polímera, donde al menos uno de los radicales R^1 y R^2 no es H;

10 Y se selecciona del grupo con F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO, $HalO_n$; siendo n igual a 3 o 4, y Hal se selecciona de Cl, Br e I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de la fórmula general R^xCO_2 ; un alcoholato de la fórmula general OR^x ; un tiolato de la fórmula general SR^x ; $R^xP(O)O_2$; o $SCOR^x$; o $SCSR^x$; O_nSR^x ; siendo n igual a 2 o 3; o NO_n , siendo n igual a 2 o 3; y un derivado de los mismos; en donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados, o H;

o como aducto con un disolvente.

15 R^1 , R^2 son cíclicos y están sustituidos con R^3 y R^4 , que se seleccionan independientemente de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, con uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados de sililo; y R^1 y R^2 conjuntamente, o R^3 y R^4 conjuntamente, pueden formar una parte de una estructura cíclica o polímera; no siendo H al menos uno de los radicales R^1 y R^2 y al menos uno de los radicales R^3 y R^4 .

20 El reactivo $R^1R^2N-ZnY LiY$ (I) es preferentemente 2,2,6,6-tetrametilpiperida-cloruro de cinc-cloruro de litio, o la disolución del reactivo en un disolvente. El disolvente es polar y aprótico. El disolvente se selecciona preferentemente de mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y sus derivados, que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-
25 metiltetrahidrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butilmetiléter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados, estando sustituidos uno o varios átomos de hidrógeno con un átomo de halógeno, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano (CCl_4); derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU);
30 hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida de hexametilfósforo (HMPA), disulfuro de carbono (CS_2); o sus combinaciones.

El procedimiento según la invención para la preparación de una amida de Zn/Li mixta comprende la reacción de una amina primaria o secundaria con un alquilo de litio en un disolvente.

Comprende preferentemente el procedimiento para la preparación de un reactivo de la fórmula general



en donde

40 R^1 , R^2 , independientemente entre sí, se seleccionan de H, arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados de silicio; y R^1 y R^2 conjuntamente pueden ser parte de una estructura cíclica o polímera; y en donde al menos uno de los radicales R^1 y R^2 no es H;

45 Y se selecciona del grupo con F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO, $HalO_n$; siendo n igual a 3 o 4, y Hal se selecciona de Cl, Br e I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de la fórmula general R^xCO_2 ; un alcoholato de la fórmula general OR^x ; un tiolato de la fórmula general SR^x ; $R^xP(O)O_2$; o $SCOR^x$; o $SCSR^x$; O_nSR^x ; siendo n igual a 2 o 3; o NO_n , siendo n igual a 2 o 3; y un derivado de los mismos; siendo R^x un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados, o H; y efectuándose la reacción en un disolvente de R^1R^2N-H con R^xLi en presencia de ZnY_2 , y definiéndose X como anteriormente Y.

50 X e Y son, independientemente o ambos, Cl, Br o I, y preferentemente Cl. El reactivo de organo-litio es sec-butyl-Li, y el disolvente se selecciona de mono- o poliéteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y sus derivados, que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butilmetiléter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados, estando sustituido uno o varios átomos de hidrógeno con un átomo de halógeno, preferentemente

diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl₄; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida de hexametilfósforo (HMPA), CS₂; o sus combinaciones.

5 Si no se define de otro modo, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta memoria significan lo que entiende por los mismos el experto medio en el campo de esta invención. Todas las publicaciones y otros puntos de referencia aquí mencionados se recogen con todo su contenido mediante referencia.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" designan compuestos C₁-C₂₀ lineales, cíclicos y ramificados, sustituidos y no sustituidos. Intervalos preferidos para estos compuestos son C₁-C₁₀, preferentemente C₁-C₅ (alquilo inferior) y C₂-C₁₀, o bien C₂-C₅ para alquenilo y alquinilo. El término "cicloalquilo" designa en general cicloalcanos C₃-C₂₀ lineales y ramificados, sustituidos y no sustituidos. En este caso se prefieren los intervalos C₃-C₁₅, de modo especialmente preferente C₃-C₈.

15 Si uno de los radicales R¹, R², R³ y/o R⁴ está sustituido con un sustituyente, el sustituyente se puede seleccionar por un especialista a partir de cualquier sustituyente conocido. Un especialista elige un posible sustituyente según su conocimiento, y es capaz de seleccionar un sustituyente que no interfiera en otros sustituyentes presentes en la molécula, o posibles reacciones, en especial las reacciones descritas en esta solicitud. Posibles sustituyentes son, entre otros; sin limitación:

- halógenos, preferentemente flúor, cloro, bromo y yodo;
- hidrocarburos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, en especial alcanos, alquilenos, arilenos, alquilidenos, arilidenos, heteroarilenos y heteroarilidenos; ácidos carboxílicos, incluyendo sus sales;
- haluros de ácidos carboxílicos;
- carboxilatos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
- aldehídos;
- cetonas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- 25 - alcoholes y alcoholatos, incluyendo un grupo hidroxilo;
- fenoles y fenolatos;
- éteres alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
- peróxidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos,
- hidroperóxidos;
- 30 - amidas o amidinas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- nitrilos;
- aminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- iminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- sulfuros alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, incluyendo un grupo tiol;
- 35 - ácidos sulfónicos, incluyendo sus sales;
- tioles y tiolatos;
- ácidos fosfónicos, incluyendo sus sales;
- ácidos fosfínicos, incluyendo sus sales;
- ácidos fosfónicos, incluyendo sus sales; ácidos fosfínicos, incluyendo sus sales.

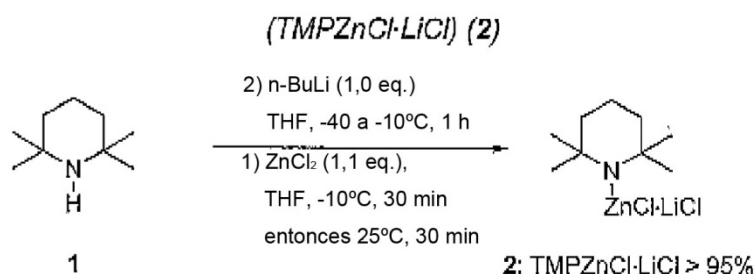
40 Los sustituyentes pueden estar unidos a los radicales R¹, R², R³ y/o R⁴ a través de un átomo de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de fósforo. Los heteroátomos en cada grupo que contiene heteroátomos tales como, por ejemplo, heteroarilenos y heteroátomos, pueden ser preferentemente N, O, S y P.

45 Si R¹ y R² o R³ y R⁴ son parte de una estructura cíclica, se sobrentiende que R¹ y R² conjuntamente, o R³ y R⁴ conjuntamente, son un Alquilo, alquenilo o alquinilo divalente saturado o insaturado, lineal o ramificado, que forma

una amida cíclica secundaria en combinación con el átomo de nitrógeno de la amida. Un ejemplo de tal amida cíclica es la amida de TMPH. Además, los radicales R¹ y R² y/o R³ y R⁴ pueden ser parte de una estructura polímera. El átomo de nitrógeno de la amida está unido a una estructura básica de polímero, que puede contener incluso más de un átomo de nitrógeno para la formación de una amida según la invención.

- 5 El término "arilo", tal como se utiliza en esta memoria, designa un arilo C₄-C₂₄ sustituido o no sustituido. Se entiende por "heteroarilo" un arilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, que contiene uno o varios heteroátomos tales como B, O, N, S, Se, P. Los intervalos preferentes para ambos son C₄-C₁₅, de modo especialmente preferente C₄-C₂₀, y se incluyen arilos y arilos condensados con o sin heteroátomos. Un tamaño de anillo preferido contiene 5 o 6 átomos de anillo.
- 10 Los autores de la invención han investigado, por ejemplo, la preparación de una base de cinc más selectiva, mediante la cual son posibles metalaciones quimioselectivas a 25°C para la cincación directa de sustratos de arilo y heteroarilo sensibles. El tratamiento de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1; TMP-H) con n-BuLi (1,0 eq., -40 a -10°C, 1 h), y la subsiguiente adición de ZnCl₂ (1,1 eq., -10°C, 30 minutos) proporciona una disolución aproximadamente 1,3 M de TMPZnCl.LiCl (2), que es estable a temperatura ambiente (Esquema 1). En contrapartida a TMP₂Zn.2MgCl₂.2LiCl, esta base compleja muestra una muy buena quimioselectividad para la cincación a 25°C de diversos compuestos aromáticos y heterociclos sensibles.
- 15

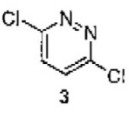
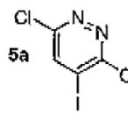
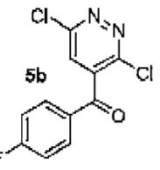
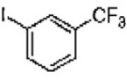
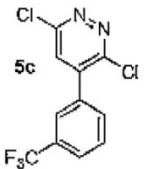
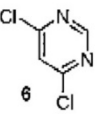
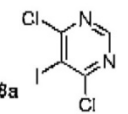
Esquema 1: Preparación de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-cloruro de cinc-cloruro de litio



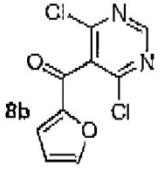
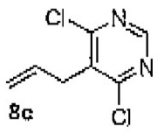
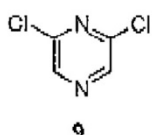
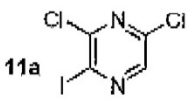
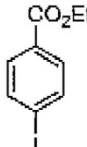
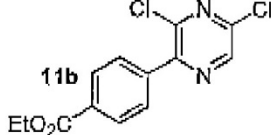
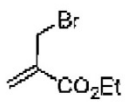
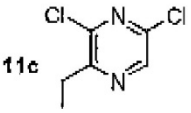
- 20 El reactivo según la invención se pudo utilizar en una reacción con un electrófilo, preferentemente para la desprotonación de cualquier sustrato que pueda formar carbaniones estabilizados o no estabilizados.

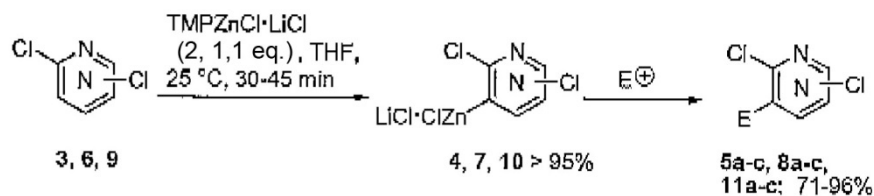
Las siguientes Tablas dan ejemplos del uso del reactivo según la invención.

Tabla 1: Productos que se obtuvieron mediante cincación regio- y quimio-selectiva de diazinas de tipo 3, 6 y 9 con TMPZnCl.LiCl (2; 1,1 eq.; 25°C) y extinción con electrófilos

Entrada	Substrato de tipo 3, 6 y 9	Electrófilo	Producto	Rendimiento, % ^a
1		I ₂		84
2	3	Cloruro de 4-fluorbenzoilo		96 ^b
3	3			83 ^c
4		I ₂		83

(continúa)

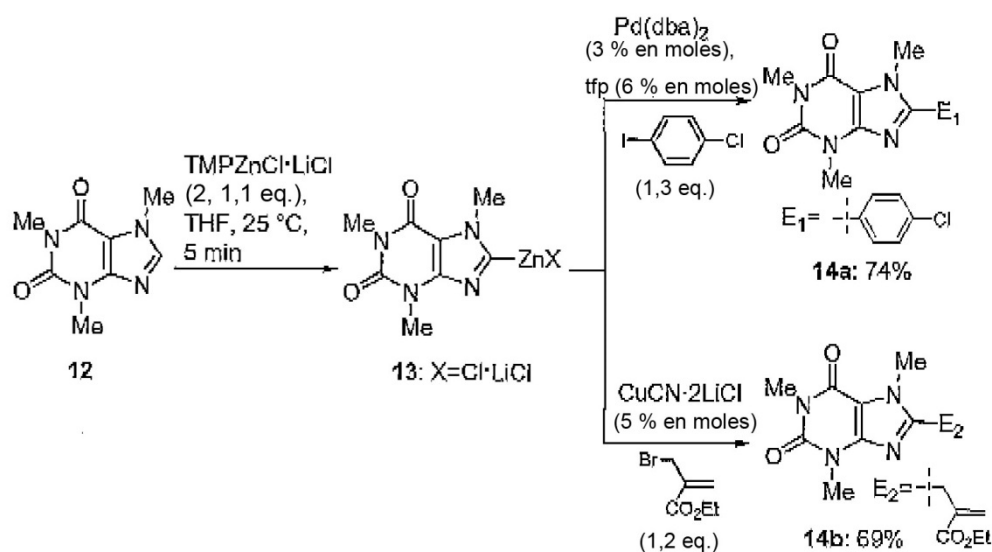
Entrada	Substrato de tipo 3, 6 y 9	Electrófilo	Producto	Rendimiento, % ^a
5	6	Cloruro de furoilo		71 ^b
6	6	Bromuro de alilo		89 ^d
7	 9	I ₂		90
8	9			87 ^c
9	9			72 ^d

^a Producto aislado, analíticamente puro;^b Transmetalación realizada con 1,1 eq. de CuCN₂LiCl;5 ^c Obtenido por medio de reticulación catalizada con paladio bajo uso de Pd(dba)₂ (3 % en moles) y (o-furilo)₃P (6 % en moles);^d Transmetalación realizada con 5 % en moles de CuCN₂LiCl.**Esquema 2:** Cincación de 3,6-dicloropiridazina (3), 4,6-dicloropirimidina (6) y 2,6-dicloropirazina (9) bajo uso de TMPZnCl·LiCl (2; 1,1 eq.; 25°C) y captura con electrófilos

10 Se cincaron cuantitativamente varios heteroarenos sensibles tales como piridazinas (Wunderlich, S. H.; Knochel, P. Chem. Comm. 2008, 47, 6387), pirimidinas ((a) Turck, A.; Plé, N.; Queguiner, G. Heterocycles 1990, 37, 2149, (b) Radinov, R.; Chanev, C.; Haimova, M. J. Org. Chem. 1991, 56, 4793) y pirazinas (Turck A.; Trohay, D.; Mojovic, L.; Plé, N.; Queguiner, G. J. Organomet. Chem. 1991, 412, 301), a 25°C bajo uso de la nueva base TMPZnCl·LiCl (2; Esquema 2 y Tabla 1). De este modo, el tratamiento de 3,6-dicloropiridazina (3) con TMPZnCl·LiCl (2; 1,1 eq., 25°C, 30 minutos) conduce a la especie cincada (4), que se puede capturar con I₂, cloruro de 4-fluorobenzoilo (después de transmetalación con CuCN₂·LiCl) (Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. Org. Chem. 1988, 53, 2390) o someter a un acoplamiento de Negishi (Negishi, E.; Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340), que conduce a los

5 productos esperados 5a-c en rendimientos de 83-96% (entradas 1-3 de la Tabla 1). Se pueden conseguir fácilmente cincaciones de otros compuestos heteroaromáticos sensibles mediante adición de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (2). De este modo, la 4,6-dicloropirimidina (6) se transforma en la especie 5-cincada en 45 minutos a 25°C. Mediante captura con I_2 , la yodopirimidina 8a se produce en un rendimiento de 83% (entrada 4). La reacción con cloruro de furoilo (después de transmetalación con $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) (Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* 1988, 53, 2390) proporciona la 5-cetopirimidina 8b en 71% (entrada 5). Una alquilación (tras adición de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) conduce al derivado alquilado 8c en un 89% (entrada 6). Del mismo modo, la 2,6-dicloropirazina (9) se cinca cuantitativamente con $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (2; 1,1 eq., 25°C, 30 minutos) y se hace reaccionar con yodo o se somete a un acoplamiento de Negishi (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340), o a una alilación con 2-(bromometil)acrilato de etilo (Villieras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.* 1988, 66, 220) (tras adición de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$), lo que proporciona los productos esperados 11a-c en rendimientos de 72-90% (entradas 7-9).

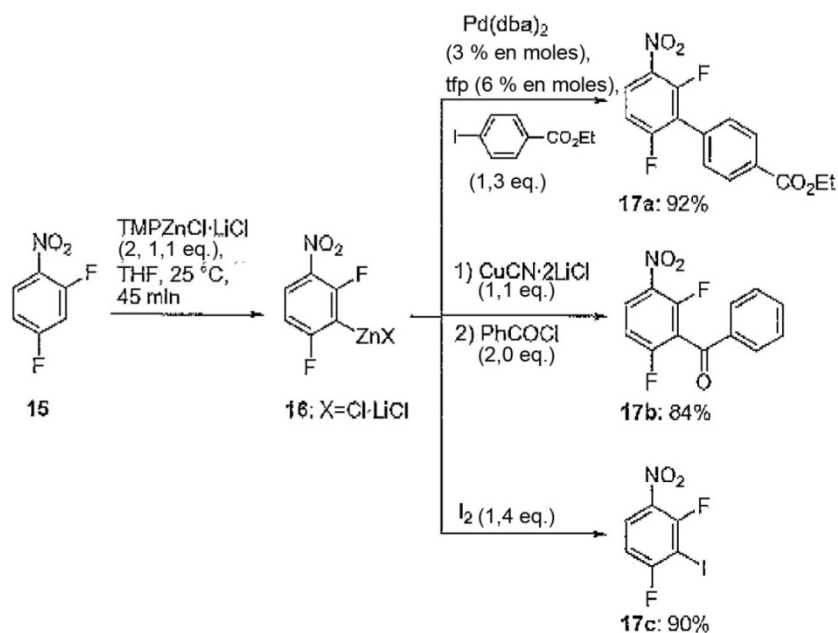
Esquema 3: Cincación de cafeína (12) bajo uso de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (2; 1,1 eq.; 25°C) y captura con electrófilos



15 Otros heterociclos sensibles tales como purina ((a) Boudet, N; Dubbaka, S.R.; Knochel, P. *Org. Lett.* 2007, 10, 1715. (b) Tobrman, T.; Dvořák, D. *Org. Lett.* 2006, 8, 1291) se pueden metalar igualmente bajo condiciones suaves (esquema 3). De este modo, la cafeína (12) (Do, H-Q; Kashif-Khan R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15185) se somete a una cincación simple bajo uso de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (2; 1,1 eq., 25°C, 5 minutos), lo que proporciona la especie de cinc 13. Un acoplamiento de Negishi (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340) o captura con 2-(bromometil)acrilato de etilo (Villieras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.* 1988, 66, 220) (tras adición de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) conduce al derivado de purina 14a y 14b en rendimientos de 74, o bien 69%.

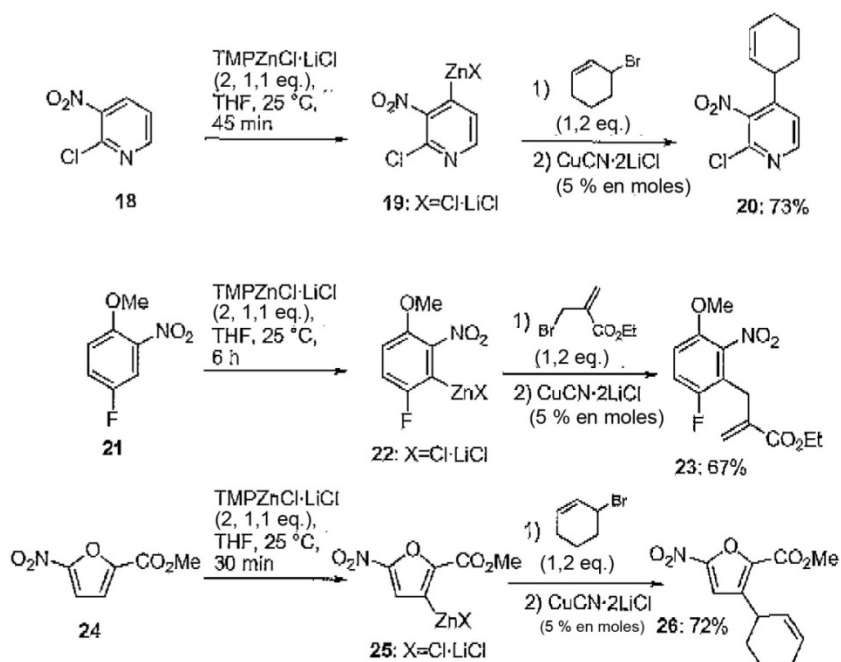
25 Una ventaja singular de la base de cinc 2 consiste en que se pueden tolerar grupos funcionales muy sensibles tal como un grupo nitró, a 25°C (I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1610). De este modo, el 2,4-difluoronitrobenzeno (15) se transformó en el correspondiente reactivo de cinc 16 mediante tratamiento con $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (2; 1,1 eq., 25°C, 45 minutos). Un acoplamiento de Negishi (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340) se puede realizar fácilmente, de modo que el derivado de arilo 17a se obtiene en un rendimiento de 92% (Esquema 4). La captura con cloruro de benzilo (después de transmetalación con $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) (Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* 1988, 53, 2390) proporciona la cetona 17b en un rendimiento de 84%. Tras la captura con I_2 se obtuvo el derivado de yodobenceno 17c en un rendimiento de 90%.

Esquema 4: Cincación de 2,4-difluoronitrobenzoceno (**15**) bajo uso de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**; 1,1 eq.; 25°C) y captura con electrófilos



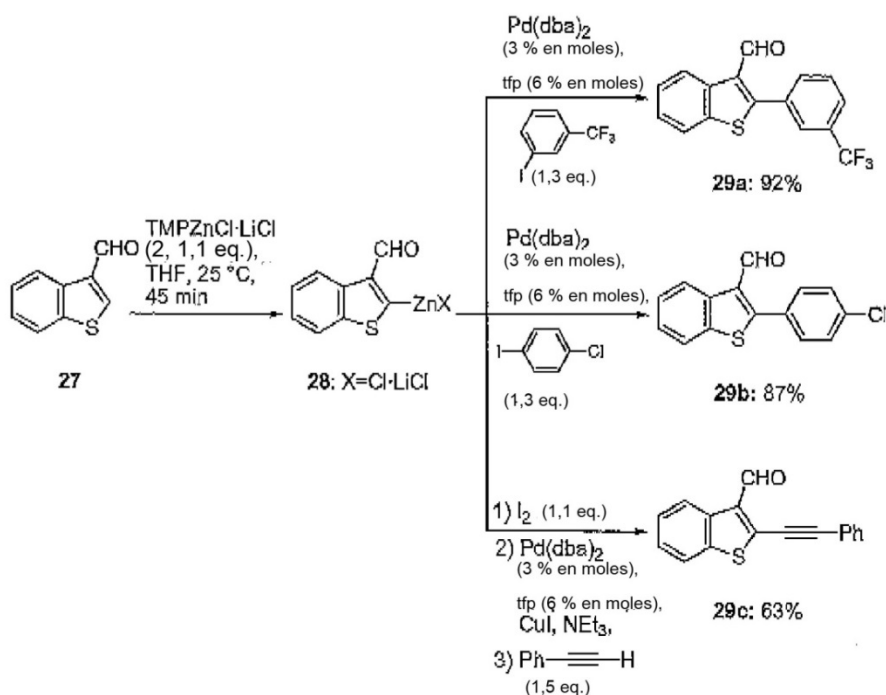
Otros arenos y heteroarenos sensibles, pobres en electrones, se metalan igualmente bajo uso de **2**. De este modo, la 2-cloro-3-nitropiridina (**18**) se somete a una metalación simple con $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**; 1,1 eq., 25°C, 45 minutos), lo cual proporciona la especie de cinc **19**. La captura utilizando 3-bromociclohexeno (tras adición de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) proporciona la piridina **20** en rendimiento de 73%. Del mismo modo, el 4-fluoro-1-metoxi-2-nitrobenzoceno (**21**) se transformó en el correspondiente reactivo de cinc **22** en 6 horas a 25°C. El enfriamiento brusco con 2-(bromometil)acrilato de etilo (Villieras, J.; Rambaud, M. Org. Synth. 1988, 66, 220) (tras adición de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) conduce al derivado alilado **23** en un rendimiento de 67%. Una cincación de 5-nitrofurano-2-carboxilato de metilo (**24**) se puede realizar igualmente con facilidad bajo uso de **2** (1,1 eq.), y proporciona la especie de cinc **25** en 30 minutos a 25°C. Una alilación con 3-bromociclohexeno (tras adición de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$) proporciona el furano **26** en un rendimiento de 72%.

Esquema 5: Cincación de 2-cloro-3-nitropiridina (**18**), 4-fluoro-1-metoxi-2-nitrobenzoceno (**21**) y 5-nitrofurano-2-carboxilato de metilo (**24**) bajo uso de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**; 1,1 eq.; 25°C) y captura con electrófilos



Se tolera un aldehído de modo igualmente conveniente ((a) Kneisel, F.F.; Dochnahl, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1017. (b) Gong, L.-Z.; Knochel, P. *Synlett* 2005, 267). De este modo, el benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (**27**) se puede transformar en la especie de cinc **28** a 25°C bajo uso de TMPZnCl.LiCl (**2**; 1,1 eq.) en 30 minutos. La formación subsiguiente de un enlace carbono-carbono se realiza igualmente con facilidad mediante un acoplamiento de Negishi (Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340) y una reacción de Sonogashira ((a) Benderitter, P.; de Araujo, J. X. Jr.; Schmitt, M.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron* 2007, 63, 12465, (b) Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* 2002, 4, 4697. (c) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 50, 4467. (d) Sonogashira, K. *Comprehensive Organic Synthesis* Pregamon Press: Nueva York, 1991, tomo 3), lo que proporciona los aril-heterociclos **29a-c** en un rendimiento de 63-92%.

10 **Esquema 6:** Cincación de benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (**27**) bajo uso de TMPZnCl.LiCl (**2**; 1,1 eq.; 25°C) y captura con electrófilos



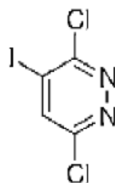
2) Procedimientos experimentales y datos analíticos

Procedimiento habitual 1: Producción del reactivo TMPZnCl.LiCl (**2**):

15 Se cargó un matraz Schlenk de 250 ml seco y lavado con argón, que estaba equipado con un agitador magnético y un septum, con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina reciente (10,22 ml, 60 mmol), que estaba disuelta en THF (60 ml). Esta disolución se enfrió a -40°C y se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M en hexano, 25 ml, 60 mmol). Una vez concluida la adición, se calentó la mezcla de reacción a -10°C lentamente durante 1 hora. Se añadió gota a gota ZnCl₂ (1,0 M en THF, 66 ml, 66 mmol), y la disolución obtenida de este modo se agitó durante 30 minutos a -10°C y después durante 30 minutos a 25°C. Después se separó el disolvente bajo vacío, quedando un material sólido amarillento. Después se añadió lentamente THF recién destilado bajo agitación intensiva, hasta que las sales estaban completamente disueltas. La disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) recién obtenida se titró, antes de uso a 25°C, con ácido benzoico bajo uso de 4-(fenilazo)difenilamina como indicador. Se obtuvo una concentración de 1,3 M en THF.

25 Procedimiento habitual para la cincación de compuestos aromáticos y heterociclos polifuncionalizados con TMPZnCl.LiCl (TP **2**):

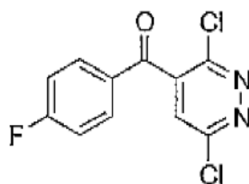
30 Se cargó un matraz Schlenk de 10 ml seco y lavado con argón, que estaba equipado con un agitador magnético y un septum, con la base de cinc (**2**; 1,1 eq.). Tras ajuste de la temperatura deseada (Tabla 1) se añadió gota a gota una disolución de areno correspondiente (1,0 mmol) en THF anhidro (2 ml), y se agitó a la misma temperatura. La terminación de la metalación se verificó por medio de análisis por GC de partes alícuotas de reacción, que se extinguieron con una disolución de I₂ en THF anhidro.

Síntesis de 3,6-dicloro-4-yodopiridazina (5a):

Se añadió 3,6-dicloropiridazina (**3**) (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadió gota a gota I₂ (381 mg, 1,5 mmol) disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla producida de este modo se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 ml) y con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **5a** (231 mg, 84 %) en forma de un material sólido incoloro. **P.f.**: 145,1-146,6°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,06 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 159,7, 153,9, 139,7, 105,4.

MS (70eV, EI) m/z (%): 274 (95) [M+], 127 (23), 123 (10), 121 (10), 119 (100), 86 (15), 84 (43), 49 (8).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3092, 3020, 1796, 1516, 1488, 1464, 1332, 1296, 1276, 1236, 1152, 1136, 1060, 1044, 992, 956, 900, 812, 764, 728, 672, 660, 626, 608, 588, 564. **HRMS (EI) para C₄HCl₂IN₂** (273,8561): 273,8538.

15 *Síntesis de (3,6-dicloropiridazin-4-il)(4-fluorfenil)metanona (5b):*

Se añadió 3,6-dicloropiridazina (**3**) (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Tras enfriamiento a -20°C se añadió CuCN.2LiCl (1,0 M en THF, 1,1 mmol, 1,1 eq.), y la mezcla obtenida de este modo se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Después se añadió lentamente cloruro de 4-fluorbenzoilo (317 mg, 2,0 mmol), y la mezcla obtenida de este modo se calentó lentamente a 10°C. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 1) proporcionó el compuesto **5b** (259 mg, 96%) en forma de un material sólido blanco.

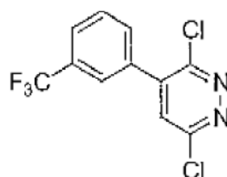
P.f.: 71,1-72,6°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79-7,83 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 187,4, 167,0 (d, J(C-F) = 259,9 Hz), 156,3, 151,5, 139,6, 132,8 (dd, J(C-F) = 9,9 Hz), 130,4 (d, J(C-F) = 3,1 Hz), 127,7, 116,8 (d, J(C-F) = 22,6 Hz).

30 **MS (70 eV, EI) m/z (%)**: 270 (11) [M+], 123 (100), 95 (19).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3067, 2927, 2358, 1917, 1673, 1590, 1504, 1414, 1344, 1319, 1256, 1237, 1178, 1157, 1140, 1103, 1041, 1009, 967, 955, 909, 849, 841, 818, 795, 760, 753, 683, 659, 650, 645, 638, 633, 625, 620, 614, 606, 602.

HRMS (EI) para C₁₁H₅Cl₂FN₂O (269,9763): 269,9762.

Síntesis de 3,6-dicloro-4-(3-(trifluorometil)fenil)piridazina (5c):

35 Se añadió 3,6-dicloropiridazina (**3**) (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M

en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se introdujo en la mezcla de reacción por medio de una cánula Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles), que estaban disueltos en THF (2 ml) y mezclados con trifluoruro de 3-yodobenzometilo (354 mg, 1,3 mmol, 1,3 eq.). La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 1 hora a 25°C.

5 Después se enfrió bruscamente la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **5c** (243 mg, 83 %) en forma de un material sólido incoloro.

P.f.: 93,0-94,9°C.

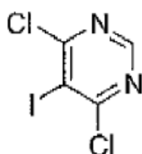
10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,81 (m, 4H), 7,53 (s, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 156,1, 154,4, 143,3, 141,2, 133,9, 131,5 (q, J(C-F) = 33,0 Hz), 129,6 (2), 128,3, 127,0 (q, J(C-F) = 3,8 Hz), 125,7 (q, J(C-F) = 3,8 Hz), 123,4 (q, J(C-F) = 272,5 Hz).

MS (70 eV, EI) m/z (%): 294 (60), 292 (100) [M⁺], 266 (17), 264 (25), 229 (28), 206 (16), 204 (49), 194 (21), 169 (13), 138 (10), 136 (24), 113 (25), 59 (18).

15 IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3048, 2359, 1743, 1614, 1558, 1485, 1435, 1361, 1323, 1309, 1281, 1241, 1226, 1214, 1167, 1144, 1109, 1097, 1078, 1060, 1042, 1001, 933, 917, 903, 884, 803, 782, 755, 709, 697, 680, 645, 639, 632, 625, 620, 614, 606, 601. HRMS (EI) para C₁₁H₅Cl₂F₃N₂ (291,9782): 291,9785.

Síntesis de 4,6-dicloro-5-yodopirimidina (**8a**):



20 Se añadió 4,6-dicloropirimidina **6** (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadió gota a gota I₂ (381 mg, 1,5 mmol) disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla producida de este modo se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 ml) y con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter

25 (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 4) proporcionó el compuesto **8a** (227 mg, 83 %) como material sólido incoloro.

P.f.: 134,9-136,5°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H).

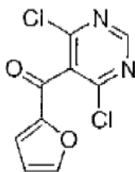
30 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,6, 156,8, 98,9.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 274 (100) [M⁺], 239 (27), 97 (12), 83 (12), 57 (21),

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2923, 2855, 1900, 1499, 1386, 11341, 1296, 1214, 1080, 1014, 790, 763, 745.

HRMS (EI) para C₄HCl₂IN₂ (273,8561): 273, 8565.

Síntesis de (4,6-dicloropirimidin-5-il)(furan-2-il)metanona (**8b**):



35 Se añadió 4,6-dicloropirimidina **6** (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 45 minutos según **TP 2**. Se añadió CuCN.2LiCl (1,0 M en THF, 1,1 mmol, 1,1 eq.) lentamente a -20°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se calentó 2-furano lentamente durante la noche a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La

40

purificación mediante cromatografía de resolución instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-pentano}$, 1 : 1) proporcionó el compuesto **8b** como material sólido incoloro (172 mg, 71 %).

P.f.: 143,6-145,4°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,66 (m, 1H).

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 175,6, 158,8, 158,4, 150,8, 149,0, 130,9, 121,5, 113,5.

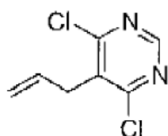
MS (70eV, EI) m/z (%): 242 (48)

$[\text{M}^+]$, 167 (49), 95 (100), 58 (21), 43 (33).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3133, 2969, 2359, 2340, 1738, 1636, 1558, 1540, 1512, 1450, 1403, 1375, 1361, 1297, 1230, 1216, 1168, 1123, 1083, 103,2, 956, 904, 888, 878, 815, 789, 781, 746, 738, 668, 626, 615, 609.

10 HRMS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (241,9650): 241,9653

Síntesis de 5-*alil*-4,6-dicloropirimidina (**8c**):



15 Se añadió 4,6-dicloropirimidina **6** (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 45 minutos según **TP 2**. Se añadió $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1 M en THF; 0,05 ml, 5% en moles) lentamente a -20°C, después se añadió bromuro de alilo (242 mg, 2,0 mmol) lentamente a -60°C. Después se calentó lentamente durante 4 horas hasta a 0°C la mezcla obtenida de este modo. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-pentano}$, 1 : 2) proporcionó el compuesto **8c** en forma de un material sólido incoloro (215 mg, 89 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,64 (s, 1H), 5,80-5,90 (m, 1H), 5,09-5,18 (m, 2H), 3,64 (dt, $^3J = 6,4$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 2H).

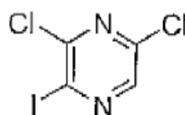
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 162,0, 155,8, 130,9, 130,6, 118,2, 34,0.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 188 (70) $[\text{M}^+]$, 125 (22), 117 (44), 90 (59), 64 (35), 49 (43), 41 (100).

25 IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2969, 2360, 1739, 1639, 1539, 1513, 1435, 1406, 1375, 1348, 1313, 1290, 1200, 1162, 1129, 1090, 989, 929, 906, 839, 777, 687, 668, 627, 621, 616.

HRMS (EI) para $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ (187,9908): 187,9913.

Síntesis de 3,5-dicloro-2-yodopirazina (**11a**):



30 Se añadió 2,6-dicloropirazina (**9**) (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadió gota a gota I_2 (381 mg, 1,5 mmol) disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla producida de este modo se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 ml) y con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-pentano}$, 1 : 2) proporcionó el compuesto **11a** (251 mg, 90%) en forma de un material sólido incoloro.

P.f.: 101,3-103,0°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H).

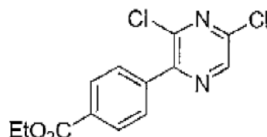
40 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 153,1, 146,9, 142,4, 115,7.

MS (70eV, EI) m/z (%): 274(100) [M^+], 147(75), 127(18), 86(32), 57(21), 44(94).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2969, 2633, 2281, 1784, 1738, 1510, 1491, 1379, 1353, 1323, 1274, 1230, 1217, 1205, 1175, 1162, 1143, 1018, 893, 843, 655, 634, 618, 611, 604.

HRMS (EI) para $C_4HCl_2IN_2$ (273,8561): 273,8555.

5 *Síntesis de 4-(3,5-dicloropirazin-2-il)benzoato de etilo (11b):*



Se añadió 2,6-dicloropirazina (**9**) (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadieron a la mezcla de reacción por medio de una cánula Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles), disueltos en THF (2 ml), al que se añadió a continuación 4-yodobenzoato de etilo (359 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1,5 horas con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **11b** (251 mg, 87 %) en forma de un material sólido incoloro. **P.f.**: 88,5-90,0°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,59 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,84 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 4,40 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,40 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3 H).

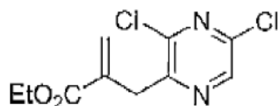
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 165,8, 150,1, 145,9, 142,0, 139,0, 131,6, 129,4 (2), 61,2, 14,3.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 296 (32) [M^+], 270 (24), 268 (38), 251 (100), 223 (26).

20 **IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})**: 3086, 3005, 2985, 2359, 1966, 1708, 1611, 1569, 1537, 1507, 1482, 1466, 1446, 1423, 1408, 1366, 1310, 1283, 1263, 1190, 1175, 1140, 1131, 1114, 1098, 1028, 1021, 1009, 915, 858, 843, 786, 758, 719, 698, 657, 634, 621, 616, 610, 602.

HRMS (EI) para $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (296,0119): 296,0119.

Síntesis de 2-((3,5-dicloropirazin-2-il)metil)acrilato de etilo (11c):



25 Se añadió 2,6-dicloropirazina (**9**) (149 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Tras enfriamiento a -50°C se añadieron a continuación 2-(bromometil)-acrilato de etilo (239 mg, 1,2 mmol) y CuCN.2LiCl (disolución 1,0 M en THF, 5 gotas), y la mezcla obtenida de este modo se calentó lentamente a -20°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 3) proporcionó el compuesto **11c** (187 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro.

35 **¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ** : 8,38 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,14 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3 H).

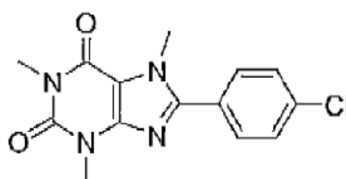
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 166,0, 151,4, 146,8, 145,0, 141,5, 136,0, 127,6, 60,9, 36,7, 14,0.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 261 (100) [$M^+ - H$], 163 (10).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2969, 2359, 1738, 1503, 1385, 1342, 1294, 1226, 1215, 1084, 1013, 987, 954, 795, 764, 749, 667, 621, 616, 608, 603.

40 **HRMS (ESI) para $C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (260,0119 ($M^+ - H$))**: 261,0196.

Síntesis de 8-(4-clorofenil)-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona (14a):



Se añadió TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a una disolución de 1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6-(3H,7H)-diona (**12**) (194 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a 25°C, y después se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante un máximo de 5 minutos. Después se añadieron a la mezcla de reacción por medio de una cánula Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles), disueltos en THF (2 ml) y mezclados con 1-cloro-4-yodobenceno (310 mg, 1,3 mmol, 1,3 eq.). La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 1 hora a 25°C. Después se enfrió bruscamente la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/éter, 1 : 1) proporcionó el compuesto **14a** (226 mg, 74%) en forma de un material sólido incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

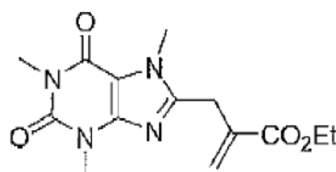
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 155,4, 151,5, 150,7, 148,1, 136,7, 130,4, 129,2, 126,7, 108,6, 33,9, 29,8, 28,0.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 304 (100) [M⁺], 82 (23), 67 (13).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 1738, 1694, 1646, 1605, 1569, 1538, 1473, 1454, 1430, 1408, 1374, 1288, 1229, 1216, 1180, 1108, 1090, 1074, 1030, 1008, 977, 835, 803, 759, 749, 739, 730, 708, 685, 671, 650, 645, 639, 632, 625, 620, 614, 606, 601.

HRMS (ESI) para C₁₄H₁₃ClN₄O₂ (304,0727): 304,0722.

Síntesis de 2-((1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-metil)acrilato de etilo (**14b**):



Se añadió TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a una disolución de 1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6-(3H,7H)-diona (**12**) (194 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a 25°C, y después se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante un máximo de 5 minutos. Tras enfriamiento a -50°C se añadieron 2-(bromometil)-acrilato de etilo (230 mg, 1,2 mmol) y CuCN.2LiCl (disolución 1,0 M en THF, 5 gotas), y la mezcla obtenida de este modo se calentó lentamente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/éter, 1 : 1) proporcionó el compuesto **14b** (211 mg, 69%) en forma de un material sólido incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,28 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

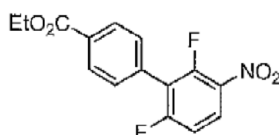
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,7, 155,1, 151,4, 150,8, 147,7, 135,0, 127,3, 107,4, 61,1, 31,8, 29,6, 29,3, 27,7, 14,0.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 306 (78) [M⁺], 260 (28), 232 (100), 219 (11), 67 (13).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2998, 2956, 2358, 1719, 1697, 1658, 1548, 1497, 1448, 1426, 1402, 1362, 1340, 1293, 1253, 1215, 1162, 1112, 1033, 978, 960, 939, 894, 858, 831, 812, 759, 743, 718, 693, 663, 641, 630, 602.

HRMS (ESI) para C₁₄H₁₈N₄O₄ (306,1328): 306,1320.

Síntesis de 2',6'-difluor-3'-nitrobifenil-4-carboxilato de etilo (**17a**):



Se añadió 2,4-difluoro-1-nitrobenzono **15** (159 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 45 minutos según **TP 2**. Después se añadieron a la mezcla de reacción por medio de una cánula a -20°C Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles), disueltos en THF (2 ml), a lo que se añadió a continuación 4-yodobenzoato de etilo (359 mg, 1,3 mmol). La mezcla obtenida de este modo se calentó lentamente durante la noche a 25°C. La mezcla de reacción se detuvo después con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **17a** (281 mg, 92 %) en forma de un material sólido incoloro.

10 **P.f.:** 85,0-86,7°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,09-8,18 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J ≈ 8,8 Hz, 2H), 7,11-7,18 (m, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

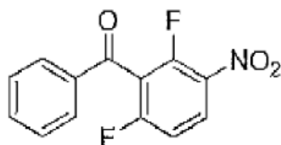
15 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,8, 162,5 (dd, J = 6,0 Hz, J = 260,1 Hz), 153,7 (dd, J = 6,0 Hz, J = 260,1 Hz), 131,2 (dd, J = 0,5 Hz, J = 3,9 Hz), 130,2 (dd, J = 1,8 Hz, J = 2,0 Hz), 129,7, 126,6 (dd, J = 1,8 Hz, J = 21,4 Hz), 120,2 (dd, J = 28,1 Hz, J = 1,8 Hz), 112,1 (dd, J = 4,3 Hz, J = 24,7 Hz), 61,3, 14,3.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 307 (23) [M⁺], 279 (48), 262 (100), 216 (43), 188 (34), 44 (12).

IR (ATR) ν̄(cm⁻¹): 3101, 2969, 2359, 1712, 1621, 1589, 1567, 1535, 1510, 1472, 1404, 1368, 1341, 1304, 1286, 1269, 1215, 1185, 1170, 1148, 1127, 1103, 1070, 1020, 1011, 948, 879, 857, 824, 778, 756, 714, 702, 667, 636, 620, 607, 602.

20 **HRMS (ESI) para C₁₅H₁₁F₂NO₄** (307,0656): 307,0651.

Síntesis de (2,6-difluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanona (17b):



25 Se añadió 2,4-difluoro-1-nitrobenzono **15** (159 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 45 minutos según **TP 2**. Se añadió CuCN.2LiCl (disolución 1,0 M en THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) lentamente a -40°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se añadió cloruro de benzoilo (281 mg, 2,0 mmol) gota a gota a -40°C, y la mezcla obtenida de este modo se calentó lentamente durante la noche a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente después con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **17b** (221 mg, 84%) en forma de un material sólido incoloro.

30 **P.f.:** 75,8-77,2°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,148,31 (m, 7 H).

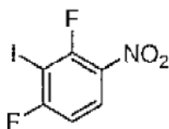
35 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 186,2, 162,2 (dd, J = 4,2 Hz, J = 262,4 Hz), 153,7 (dd, J = 9,0 Hz, J = 269,9 Hz), 135,7, 135,1, 133,8, 130,2, 129,6, 129,1, 128,7 (dd, J = 2,1 Hz, J = 0,9 Hz), 128,5, 119,3 (dd, J = 21,9 Hz, J = 2,1 Hz).

MS (70 eV, EI) m/z (%): 263 (52) [M⁺], 105 (100), 33 (77).

IR (ATR) ν̄(cm⁻¹): 3100, 1912, 1738, 1675, 1619, 1694, 1530, 1496, 1469, 1450, 1351, 1320, 1311, 1280, 1266, 1217, 1180, 1159, 1128, 1100, 1073, 1034, 1027, 1000, 970, 934, 862, 834, 828, 797, 774, 759, 731, 705, 692, 683, 668, 645, 638, 630, 626, 620, 614, 606, 601.

40 **HRMS (ESI) para C₁₃H₇F₂NO₃** (263,0394): 263,0393.

Síntesis de 1,3-difluoro-2-yodo-4-nitrobenzono (17c):



Se añadió 2,4-difluoro-1-nitrobenzoceno **15** (159 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 45 minutos según **TP 2**. Después se añadió gota a gota I₂ (381 mg, 1,5 mmol) disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla obtenida de este modo se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 ml) y con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 1) proporcionó el compuesto **17c** (256 mg, 90%) en forma de un material sólido incoloro.

P.f.: 46,1-47,5°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,12-8,17 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H).

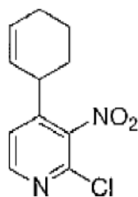
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,6 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 252,6 Hz), 156,4 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 264,1 Hz), 127,7 (dd, *J* = 2,3 Hz, *J* = 10,3 Hz), 111,6 (dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 26,1 Hz), 74,3 (dd, *J* = 29,2 Hz, *J* = 1,9 Hz).

MS(70eV, EI) *m/z* (%): 285(100) [M⁺], 285(100) [M+], 258(17), 239(19), 227(17), 167(25), 149(66), 112(58), 71(11), 57(12), 44(12).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3098, 2926, 2855, 2359, 1916, 1739, 1602, 1584, 1529, 1463, 1425, 1336, 1301, 1277, 1218, 1147, 1105, 1011, 860, 827, 751, 698, 669, 621, 616.

HRMS (EI) para C₆H₂F₂INO₂ (284,9098): 284,9094.

Síntesis de 2-cloro-4-ciclohex-2-enil-3-nitropiridina (20):



Se añadió 2-cloro-3-nitropiridina (**18**) (159 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Tras enfriamiento a -50°C se añadieron 3-bromociclohexeno (192 mg, 1,2 mmol) y CuCN.2LiCl (disolución 1,0 M en THF, 0,05 ml, 0,05 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 1) proporcionó 2-cloro-4-ciclohex-2-enil-3-nitropiridina (**20**) (173 mg, 73%) en forma de un material sólido incoloro. **P.f.:** 54,5-55,4°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (d, ³*J* = 5,1 Hz, 1H), 7,32 (d, ³*J* = 5,1 Hz, 1H), 6,07 (ddd, ³*J* = 10,0 Hz, ³*J* = 6,1 Hz, ⁴*J* = 3,7 Hz, 1H), 5,54 (dd, ³*J* = 10,0, ⁴*J* = 1,9 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).

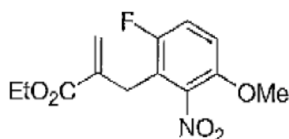
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 150,2, 150,0, 146,5, 141,8, 131,9, 125,9, 123,3, 37,4, 31,3, 24,7, 20,8.

MS (70eV, EI) *m/z* (%): 237(3) [M⁺-H], 223(31), 221(100), 203(48), 193(48), 185(20), 181(45), 167(32), 165(31), 157(21), 129(29), 128(31), 115(21), 77(35), 51(22), 41(34).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2939, 1589, 1539, 1446, 1361, 1347, 1231, 1137, 1041, 973, 918, 890, 855, 845, 757, 723, 691, 616.

HRMS (EI) para C₁₁H₁₁ClN₂O₂ (237,0431 [M⁺-H]): 237,0424 [M⁺-H].

Síntesis de 2-(6-fluor-3-metoxi-2-nitrobenzil)acrilato de etilo (23):



Se añadió 4-fluoro-1-metoxi-2-nitrobenzoceno (**21**) (171 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de

TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 6 horas **TP 2**. Tras enfriamiento a -50°C se añadieron 2-(bromometil)acrilato de etilo (230 mg, 1,2 mmol) y CuCN.2LiCl (disolución 1,0 M en THF, 5 gotas) a -40°C, y la mezcla obtenida de este modo se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 3) proporcionó el compuesto **23** (189 mg, 67%) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (m, 1H), 8,89-8,93 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (bs, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

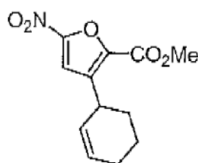
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,9, 154,3 (d, J = 243,6 Hz), 147,1 (d, J = 2,8 Hz), 136,2 (d, J = 0,8 Hz), 126,3 (d, J = 0,8 Hz), 120,0 (d, J = 21,9 Hz), 117,6, 117,3, 111,7 (d, J = 8,3 Hz), 61,1, 56,7, 26,9 (d, J = 2,9 Hz), 14,1.

MS (70eV, EI) m/z (%): 283(1) [M⁺], 283(1) [M⁺], 237(100), 209(88), 192(58), 166(20), 149(21), 133(16), 121(13), 99(11).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2359, 1738, 1503, 1385, 1342, 1294, 1226, 1215, 1084, 1013, 987, 954, 795, 764, 749, 667, 621, 615, 608, 603.

HRMS (ESI) para C₁₃H₁₄FNO₅ (283,0856): 283,0845.

Síntesis de 3-(ciclohex-2-enil)-5-nitrofuran-2-carboxilato de metilo (**26**):



Se añadió 5-nitrofurano-2-carboxilato de metilo (**24**) (171 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Tras enfriamiento a -50°C se añadieron 3-bromociclohexeno (209 mg, 1,3 mmol) y CuCN.2LiCl (disolución 1,0 M en THF, 5 gotas), y la mezcla obtenida de este modo se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **26** (179 mg, 72%) en forma de un aceite amarillento.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,20 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,50-1,69 (m, 3H).

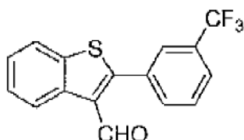
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 157,5, 142,6, 133,9, 130,4, 126,2, 120,1, 52,8, 32,2, 29,0, 24,6, 20,5.

MS (70eV, EI) m/z (%): 252(2) [M⁺], 234 (100), 217 (55), 146 (10).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2936, 2356, 1729,35, 1629, 1594, 1532, 1502, 1435, 1398, 1338, 1288, 1226, 1206, 1110, 1091,985, 925, 880, 848, 819, 799, 763, 725, 668, 634, 622.

HRMS (EI) para C₁₂H₁₃NO₅ (251,0794): 251,0794.

Síntesis de 2-(3-trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (**29a**):



Se añadió benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (**27**) (162 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadieron a la mezcla de reacción por medio de una cánula Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles), disueltos en THF (2 ml) y mezclados con trifluoruro de 3-yodobenzometilo (354 mg, 1,3 mmol, 1,3 eq.). La mezcla obtenida de este modo se calentó lentamente durante una hora a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente después con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 3)

proporcionó el compuesto **29a** (281 mg, 92%) en forma de un material sólido incoloro.

P.f.: 102,8-104,2°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,02 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 7,45-7,87 (m, 7H).

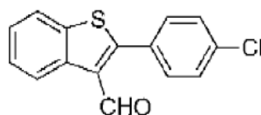
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 185,9, 158,0, 138,0, 136,8, 133,7, 132,4, 131,5 (q, J(C-F) = 33,0 Hz), 130,7, 129,5, 127,0 (q, J(C-F) = 3,8Hz), 126,6 (q, J(C-F) = 3,8 Hz), 126,5, 126,2, 123,5 (q, J(C-F) = 272,5 Hz:), 121,7.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 306 (97) [M⁺], 305(100), 278(12), 257(13), 237(28), 233(18), 208(29), 160(13), 44(40).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3068, 2866, 2359, 1926, 1745, 1669, 1590, 1520, 1483, 1459, 1438, 1421, 1392, 1351, 1325, 1310, 1288, 1265, 1217, 1178, 1156, 1118, 1097, 1092, 1073, 1051, 1018, 1000, 994, 966, 947, 933, 907, 868, 863, 812, 773, 754, 733, 703, 679, 653, 641, 633, 620, 608, 603.

10 HRMS (EI) para C₁₆H₉F₃OS (306,0326): 306,0326.

Síntesis de 2-(4-clorofenil)benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (29b):



Se añadió benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (**27**) (162 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadieron a la mezcla de reacción por medio de una cánula Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles), disueltos en THF (2 ml) y mezclados con 1-cloro-4-yodobenceno (310 mg, 1,3 mmol, 1,3 eq.). La mezcla obtenida de este modo se agitó 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se detuvo después con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 3) proporcionó el compuesto **29b** (236 mg, 87%) en forma de un material sólido incoloro.

P.f.: 99,7-101,4°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,02 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 6 H).

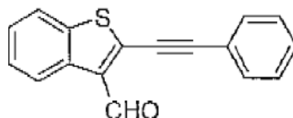
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 186,2, 158,9, 137,8, 136,9, 136,4, 131,6, 130,3, 130,0, 129,2, 126,4, 126,0, 125,2, 121,6.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 272 (100) [M⁺], 237(54), 208(34), 165(12), 118(20), 104(23).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3054, 2969, 2867, 2362, 1947, 1739, 1671, 1590, 1562, 1517, 1482, 1457, 1431, 1407, 1397, 1346, 1265, 1218, 1187, 1161, 1135, 1109, 1091, 1050, 1020, 1012, 971, 952, 938, 846, 830, 813, 748, 723, 716, 710, 698, 667, 638, 616, 610, 603.

30 HRMS (EI) para C₁₅H₉ClOS (272,0063): 272,0057.

Síntesis de 2-(feniletinil)benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (29c):



Se añadió benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (**27**) (162 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a una disolución de TMPZnCl.LiCl (**2**) (1,3 M en THF, 0,85 ml, 1,1 mmol) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó después a esta temperatura durante 30 minutos según **TP 2**. Después se añadió gota a gota $\frac{1}{2}$ (381 mg, 1,5 mmol) disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla obtenida de este modo se agitó durante 0,5 horas. A la disolución de 2-yodobenzo[b]tiofen-3-carbaldehído obtenida recientemente in situ se añadieron lentamente NEt₃ (7 ml), CuI (8 mg, 4% en moles), Pd(dba)₂ (17 mg, 3% en moles) y P(o-furilo)₃ (14 mg, 6% en moles) en THF (2 ml) y fenilacetilano (254 mg, 1,5 mol, 1,5 eq.) de manera sucesiva. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 ml) y con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración se evaporó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (CH₂Cl₂/n-pentano, 1 : 2) proporcionó el compuesto **29c** (165 mg, 63%) en forma de un material sólido amarillento.

ES 2 595 988 T3

P.f.: 104,9-106,5°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,47 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,38-7,51 (m, 5H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 185,6, 138,9, 138,5, 135,9, 135,2, 131,8, 129,8, 128,6, 126,8, 126,5, 124,9, 121,6, 121,3, 102,9, 80,0.

5 **MS (70eV, EI) m/z (%)**: 262(100) [M⁺], 234(38), 232(13), 202(11), 189(13).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2969, 2832, 2359, 2340, 2203, 1739, 1661, 1587, 1569, 1507, 1481, 1458, 1442, 1427, 1361, 1316, 1293, 1250, 1229, 1216, 1177, 1162, 1141, 1119, 1070, 1059, 1043, 1015, 997, 953, 918, 868, 748, 737, 697, 687, 668, 630, 621, 616, 610.

HRMS (EI) para C₁₇H₁₀OS (262,0452): 262,0459.

10

REIVINDICACIONES

1.- Reactivo de la fórmula general



en donde

5 R^1 , R^2 , independientemente entre sí, se seleccionan de H, arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados de sililo; pudiendo ser R^1 y R^2 conjuntamente parte de una estructura cíclica o polímera, donde al menos uno de los radicales R^1 y R^2 no es H;

10 Y se selecciona del grupo con F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO, $HalO_n$; siendo n igual a 3 o 4, y Hal se selecciona de Cl, Br e I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de la fórmula general R^xCO_2 ; un alcoholato de la fórmula general OR^x ; un tiolato de la fórmula general SR^x ; $R^xP(O)O_2$; o $SCOR^x$; o $SCSR^x$; O_nSR^x ; siendo n igual a 2 o 3; o NO_n , siendo n igual a 2 o 3; y un derivado de los mismos; en donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados, o H; o como aducto con un disolvente.

15 2.- Reactivo según la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 son cíclicos y están sustituidos con R^3 y R^4 , que se seleccionan independientemente de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, con uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados de sililo; y R^1 y R^2 conjuntamente, o R^3 y R^4 conjuntamente, pueden formar una parte de una estructura cíclica o polímera; no siendo H al menos uno de los radicales R^1 y R^2 y al menos uno de los radicales R^3 y R^4 .

20 3.- Reactivo según la reivindicación 1 o 2, en donde el $R^1R^2N-ZnY LiY$ de la fórmula (I) es igual a 2,2,6,6-tetrametilpiperida-cloruro de cinc-cloruro de litio.

4.- Disolución del reactivo según las reivindicaciones 1 a 3 en un disolvente.

5.- Disolución del reactivo según las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente es polar y aprótico.

25 6.- Disolución según la reivindicación 5, en donde el disolvente se selecciona de mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y sus derivados, que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N, S y P, preferentemente tetrahydrofurano (THF), 2-metil-tetrahydrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butilmetiléter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etil-diisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados, estando sustituido uno o varios átomos de hidrógeno con un átomo de halógeno, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida de hexametilfosforo (HMPA), CS_2 ; o sus combinaciones.

30 7.- Procedimiento para la preparación de un reactivo de la fórmula general



en donde

40 R^1 , R^2 , independientemente entre sí, se seleccionan de H, arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados de sililo; pudiendo ser R^1 y R^2 conjuntamente parte de una estructura cíclica o polímera, donde al menos uno de los radicales R^1 y R^2 no es H;

45 Y se selecciona del grupo con F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO, $HalO_n$; siendo n igual a 3 o 4, y Hal se selecciona de Cl, Br e I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de la fórmula general R^xCO_2 ; un alcoholato de la fórmula general OR^x ; un tiolato de la fórmula general SR^x ; $R^xP(O)O_2$; o $SCOR^x$; o $SCSR^x$; O_nSR^x ; siendo n igual a 2 o 3; o NO_n , siendo n igual a 2 o 3; y un derivado de los mismos; en donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido con uno o varios heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados, o H;

que comprende la reacción en un disolvente de R^1R^2N-H con R^xLi en presencia de ZnY_2 , y X se define como anteriormente Y.

50 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, en el que X e Y, independientemente o ambos son Cl, Br o I, y preferentemente Cl.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 u 8, en el que el reactivo de organolitio es sec.-butil-Li.

- 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el disolvente se selecciona de mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas y sus derivados, que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butilmetiléter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados, estando sustituido uno o varios átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl₄; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; triamida de hexametilfósforo (HMPA), CS₂; o sus combinaciones.
- 11.- Uso del reactivo según las reivindicaciones 1 a 6 en una reacción con un electrófilo.
- 12.- Uso del reactivo según las reivindicaciones 1 a 6 para la desprotonación de cualquier sustrato que pueda formar carbaniones estabilizados o no estabilizados.
- 13.- Uso del reactivo según las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de
- 15 - 3,6-dicloro-4-yodopiridazina,
 - (3,6-dicloropiridazin-4-il)(4-fluorofenil)metanona,
 - 3,6-dicloro-4-(3-trifluorometil)fenil)piridazina,
 - 4,6-dicloro-5-yodo-pirimidina,
 - (4,6-dicloropirimidin-5-il)(furan-2-il)metanona,
 - 20 - 5-alil-4,6-dicloropirimidina,
 - 3,5-dicloro-2-yodopirazina,
 - 4-(3,5-dicloropirazin-2-il)benzoato de etilo,
 - 2-((3,5-dicloropirazin-2-il)metil)acrilato de etilo,
 - 8-(4-clorofenil)-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona,
 - 25 - 2-((1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)metil)acrilato de etilo,
 - 2',6'-difluoro-3'-nitrobifenil-4-carboxilato de etilo,
 - (2,6-difluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanona,
 - 1,3-difluoro-2-yodo-4-nitrobenceno,
 - 2-cloro-4-ciclohex-2-enil-3-nitropiridina,
 - 30 - 2-(6-fluoro-3-metoxi-2-nitrobencil)acrilato de etilo,
 - 3-(ciclohex-2-enil)-5-nitrofuran-2-carboxilato de metilo,
 - 2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-3-carbaldehído,
 - 2-(4-clorofenil)benzo[b]tiofen-3-carbaldehído o
 - 2-(feniletinil)benzo[b]tiofen-3-carbaldehído.