

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 239**

51 Int. Cl.:

C07F 3/02 (2006.01)

C07B 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2007** **E 11166878 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2360161**

54 Título: **Preparación y uso de amidas de magnesio**

30 Prioridad:

18.01.2006 EP 06001017

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

13.03.2017

73 Titular/es:

**MUNICHEM GMBH (100.0%)
Noestrasse 7
81479 München, DE**

72 Inventor/es:

**KNOCHEL, PAUL;
KRASOVSKIY, ARKADY;
KRASOVSKAYA, VALERIA;
ROHBOGNER, CHRISTOPH, JOSEF y
CLOSOSKI, GIULIANO, CESAR**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 605 239 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).

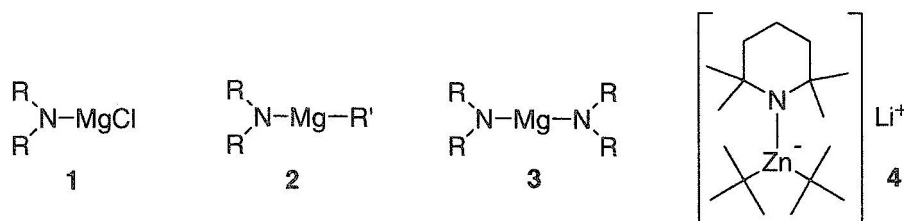
DESCRIPCIÓN

Preparación y uso de amidas de magnesio

5 **[0001]** La presente solicitud se refiere a amidas de magnesio, a un procedimiento para la preparación de amidas de magnesio y al uso de estas amidas.

[0002] La metalación de compuestos aromáticos es una de las transformaciones más útiles en la síntesis orgánica ya que permite la funcionalización regioselectiva de diversos derivados de arilo^[1]. Tradicionalmente, se han
10 utilizado bases fuertes como alquilo de litio (RLi) o amidas de litio (R₂NLi) para realizar dichas desprotonaciones. No obstante, estas bases altamente reactivas muestran a menudo reacciones laterales no deseadas debido a la reactividad demasiado alta de los compuestos de arilo de litio resultantes. Otra limitación grave es la baja estabilidad de las amidas de litio en soluciones de THF a temperatura ambiente lo que requiere una generación *in situ* de estos reactivos. Adicionalmente, la desprotonación de compuestos aromáticos mediante bases de litio a menudo requiere
15 temperaturas muy bajas (-78°C a -90° C) lo que complica la escalada de estas reacciones y puede que sea necesario el uso de mezclas de solventes como THF/pentano.

[0003] Se han desarrollado procedimientos alternativos utilizando amidas de magnesio^[2] como los compuestos 1-3 o amidocincados 4^[3] (véase el esquema 1). La baja solubilidad de las amidas de magnesio
20 R₂NMgCl (1) podría mejorarse mediante el procedimiento de Eaton quien desarrolló el uso de amidas de magnesio de tipo R₂NMgR' (2) y (R₂N)₂Mg (3). No obstante, para conseguir conversiones elevadas normalmente es necesario utilizar un gran exceso de las amidas de magnesio (2-8 equivalentes), lo que complica las reacciones de amortiguación adicionales con electrófilos (pueden ser necesarios hasta 15 equivalentes de electrófilo). De forma similar, el cincado de dialquilamonio 4 requiere del uso de 3,5-4 equivalentes de un electrófilo en sucesivas
25 reacciones de amortiguación.



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

30

[0004] Por tanto, el uso de estas bases está limitado debido a su mala solubilidad, y no son muy eficaces en función de las cantidades de base y de la cantidad de electrófilo necesario para realizar la conversión deseada. Su actividad o reactividad es muy baja.

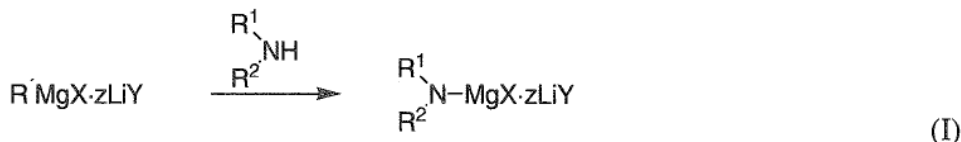
35 **[0005]** El uso de sales de litio para aumentar la solubilidad de los reactivos de Grignard es conocida a partir del documento EP 1 582 523. En esta solicitud, la función principal de los reactivos de Grignard de fórmula general R*(MgX)_nLiY descritos en este documento es realizar un intercambio halógeno/magnesio en sistemas alifáticos o aromáticos. Los derivados de los reactivos de Grignard proporcionan un «átomo de carbono nucleófilo» en un enlace entre magnesio y carbono. Mediante la adición de una sal de litio al reactivo de Grignard, la reactividad de los
40 reactivos de Grignard puede aumentar formando un compuesto intermedio magnesiado. Estos reactivos de Grignard muestran entonces una reactividad y selectividad más altas debido a la formación de un compuesto intermedio magnesiado.

45 **[0006]** El documento DE 39 05 857 A1 se dirige a composiciones de organoamidias mono y bimetálicas, sus soluciones estables en solventes de hidrocarburos líquidos y en solventes de hidrocarburos que contienen cantidades de una base de Lewis y procedimientos mejorados para su producción. En el documento DE 39 05 857 A1 se describe además el reactivo R₂NMgNR₂·LiBr, en el que la proporción entre R₂NMgNR₂ y LiBr es 1:1.

50 **[0007]** Es un objeto de la presente invención proporcionar una base de magnesio barata que sea altamente soluble y más reactiva. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una base de magnesio que muestra una alta actividad cinética y gran selectividad.

[0008] Estos objetos se consiguen mediante las características de las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones preferidas se establecen las reivindicaciones dependientes.

- 5 **[0009]** Las amidas mixtas de magnesio y litio de tipo $R^1R^2N-MgX \cdot zLiY$ (I) (no según la presente invención) pueden prepararse haciendo reaccionar una amina R^1R^2NH con un reactivo de Grignard $R'MgX$ en presencia de LiY o con $R'MgX \cdot zLiY$ en un solvente.



- 10 R^1 , R^2 y R' se seleccionan independientemente a partir de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, o sus derivados y, solo para R^1 y R^2 , sus derivados sililo. Uno de R^1 y R^2 puede ser H; o R^1 y R^2 juntos pueden ser parte de una estructura cíclica o polimérica.

- 15 **[0010]** X y Y se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, donde n = 3 o 4 y Hal se selecciona a partir de Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de fórmula general R^XCO_2 ; un alcoholato de fórmula general OR^X ; un tiolato de fórmula general SR^X ; $R^XP(O)O_2$; o $SCOR^X$; O_nSR^X , donde n = 2 o 3; o NO_n , donde n = 2 o 3; y un derivado del mismo; donde R^X es un arilo o heteroarilo
 20 sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados; o H.

[0011] X e Y pueden ser idénticos o diferentes. En el contexto dado anteriormente, $z > 0$.

- 25 **[0012]** Las amidas de fórmula I también pueden prepararse de forma alternativa haciendo reaccionar una amida de litio de fórmula R^1R^2NLi con una sal de magnesio de la forma MgX_2 o $MgXY$. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente. Para conseguir un compuesto de fórmula I, la sal de magnesio y la amida de litio se hacen reaccionar en una proporción aproximadamente equimolar. De este modo, la proporción de amida de litio con respecto a la sal de magnesio normalmente está en el intervalo de 1:0,8-1,2, preferiblemente en el intervalo de 1:0,9-
 30 1,1 y, más preferiblemente, en el intervalo de 1:0,95-1,05.

Según la invención, los inventores encuentran que pueden prepararse bisamidas de magnesio de fórmula general



- 35 En esta fórmula, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, a partir de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados sililo; y R^1 y R^2 juntos, y/o R^3 y R^4 juntos pueden ser parte de una estructura cíclica o polimérica; y donde al menos uno de R^1 y R^2 y al menos uno de R^3 y R^4 es distinto a H.

- 40 **[0013]** X y Y se seleccionan, independientemente, a partir del grupo compuesto por F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, donde n = 3 o 4 y Hal se selecciona a partir de Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de fórmula general R^XCO_2 ; un alcoholato de fórmula general OR^X ; un tiolato de fórmula general SR^X ; $R^XP(O)O_2$; o $SCOR^X$; o $SCSR^X$; O_nSR^X , donde n = 2 o 3; o NO_n , donde n = 2 o 3; y un derivado del mismo; donde R^X es un arilo o
 45 heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados; o H;

En la anteriormente fórmula II proporcionada, m es 1; y z está en el intervalo de 1,8 a 2,2. El aducto con un solvente también debería estar incluido en los compuestos de fórmula II.

- 50 **[0014]** Las bisamidas de fórmula general II donde m = 1 pueden prepararse a partir de monoamidias de fórmula I. Cuando reacciona $R^1R^2N-MgX \cdot zLiY$ con R^3R^4NLi , se forma una bisamida de fórmula II. Esta reacción es equivalente a una reacción de un reactivo de Grignard generalmente conocido $R'MgX$ en presencia de una amina R^1R^2NH , y posteriormente con R^3R^4NLi . El litio puede añadirse también como una sal de litio en la forma LiY ,

especialmente cuando el reactivo de Grignard o la monoamida no están formando complejos con una sal de litio. Obviamente, el reactivo también puede ser de la forma $R^1R^2N-MgX \cdot zLiY$, donde ya hay una sal de litio con la monoamida. De esta forma, pueden prepararse bisamidas, donde las dos amidas son diferentes. No obstante, las dos amidas también pueden ser la misma.

5

[0015] Alternativamente, las bisamidas pueden prepararse haciendo reaccionar las dos amidas de litio R^1R^2NLi y R^3R^4NLi con una sal de magnesio MgX_2 . Si ambas amidas de litio son idénticas, o una monoamida de magnesio se hace reaccionar con una amida de litio del mismo tipo, se producirá una bisamida de fórmula general $Mg(NR^1R^2)_2 \cdot zLiY$. Para obtener una solubilidad más elevada de la sal de magnesio MgX_2 , esta sal puede prepararse *in situ*, por ejemplo, como se describe a continuación.

10

[0016] Tanto las monoamidias como las bisamidias de la presente invención muestran un aumento de la solubilidad y una alta reactividad. A diferencia de los reactivos de Grignard, que pueden realizar intercambios halógeno/magnesio, las amidas de la presente invención son bases que tolerarán muchos grupos funcionales, especialmente sustituyentes de halógeno. Esto es debido a la diferente naturaleza del enlace entre nitrógeno y magnesio presente en las amidas de la presente solicitud a la vista de un enlace entre carbono y magnesio como en los reactivos de Grignard. El aumento de la reactividad de los reactivos de Grignard en presencia de una sal de litio se debe a la formación de compuestos intermedios magnesiados. En contraste con esto, no obstante, la sal de litio que se añade a las amidas según la presente solicitud evita la formación de agregados. La formación de agregados es un problema bien conocido en los antecedentes de la técnica en relación con las amidas de magnesio. Como consecuencia, las amidas conocidas hasta el momento tienen que utilizarse en gran exceso ya que no son muy reactivas. Puesto que las amidas de la presente invención no se presentan como agregados debido a la presencia de una sal de litio, las amidas son mucho más reactivas y más solubles que las conocidas hasta el momento.

15

20

25

[0017] Pueden usarse en la presente invención muchos solventes habituales. En principio, se utiliza cualquier solvente capaz de disolver la amina específica y el reactivo de Grignard utilizados como materias primas y los productos resultantes. En una realización preferida de la presente invención, el solvente se selecciona a partir de mono o poliésteres, tioésteres, aminas, fosfinas cíclicas, lineales o ramificados y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, éter dietílico, éter de terc-butilmetilo, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferiblemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroatómicos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o combinaciones de los mismos.

30

35

[0018] El proceso para la preparación de amidas de fórmula I (no según la presente invención) se lleva a cabo haciendo reaccionar una amina R^1R^2NH con un reactivo de Grignard $R'MgX$ en presencia de LiY o con $R'MgX \cdot zLiY$ en un solvente. Los materiales se ponen en contacto preferiblemente a temperatura ambiente durante el tiempo mínimo necesario para obtener el rendimiento deseado. Se prefieren temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$, no obstante, también son adecuadas temperaturas de reacción superiores o inferiores. La preparación de las bisamidias de fórmula II se lleva a cabo normalmente a temperaturas de entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente en el intervalo de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $30\text{ }^\circ\text{C}$ y más preferiblemente a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$. No obstante, un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura adecuada para la preparación de las amidas de fórmula I o II mediante experimentación rutinaria.

40

45

[0019] En otra realización preferida, X e Y son independientemente o ambos Cl, Br o I, y preferiblemente Cl.

50

[0020] Aún en otra realización preferida, la preparación de un compuesto de fórmula I se consigue mediante $iPrMgCl \cdot LiCl$ ^[5]. Esta realización es especialmente preferible ya que $iPrMgCl \cdot LiCl$ está disponible en el mercado.

[0021] En general, puede utilizarse cualquier reactivo de Grignard para preparar las amidas mixtas de Mg/Li en presencia de cualquier sal de litio. No obstante, se prefiere utilizar un reactivo de Grignard, cuyos productos secundarios o subproductos se pueden eliminar fácilmente de la mezcla de reacción. La presencia de una sal de litio acelera la reacción de intercambio en comparación con los reactivos homolépticos $RMgX$ y R_2Mg sin el uso de una sal de litio.

55

[0022] Según un segundo aspecto, la presente invención va dirigida a una bisamida mixta de Mg/Li de

fórmula general $R^1R^2N-Mg(NR^3R^4)_m \cdot zLiY$ (II), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, m y z son como se define anteriormente. Se entiende que el aducto de un solvente también está compuesto por cualquiera de estas fórmulas

[0023] Un tercer aspecto de la presente invención se dirige a una solución de la amida (II) en un solvente. El solvente puede ser cualquier solvente adecuado capaz de disolver la amida. Son solventes especialmente preferidos los solventes enumerados a continuación para la preparación de las amidas.

[0024] Todos los aspectos y características descritas anteriormente en relación con el primer aspecto también debería aplicarse al segundo y tercer aspecto de la invención.

[0025] En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere al uso de amidas mixtas de Mg/Li (II). Las amidas de la presente invención pueden usarse para eliminar protones ácidos. Las especies desprotonadas pueden posteriormente amortiguarse con un electrófilo. En principio es posible utilizar todos los tipos de electrófilos que se citan, por ejemplo, en las siguientes referencias, pero sin limitarse a ellos:

- a) Handbook of Grignard reagents; editado por Gary S. Silverman y Philip E. Rakita (Chemical industries; v. 64).
- b) Grignard reagents New Developments; editado por Herman G. Richey, Jr., 2000, John Wiley & Sons Ltd.
- c) Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XIII/2a, Metallorganische Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd. 1973.
- d) The chemistry of the metal-carbon bond, vol. 4. editado por Frank R. Hartley. 1987, John Wiley & Sons.

[0026] El aspecto final de la invención se refiere al producto de la reacción de un electrófilo con un sustrato que ha sido desprotonado con un reactivo de la fórmula general II.

[0027] En relación con la bisamida de fórmula II, donde $m = 1$, z está en el intervalo de 1,8 a 2,2 y, más preferiblemente, es aproximadamente 2.

[0028] La presente invención se describe a continuación en función de ejemplos específicos. Especialmente, se utiliza *i*-PrMgCl como reactivo de Grignard. No obstante, se entenderá que la presente invención no se limita a estos ejemplos.

[0029] Siempre que no se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las publicaciones y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan en su integridad por referencia.

[0030] Según se usa en este documento, los términos «alquilo», «alqueno» y «alquino» se refiere a compuestos C_1 - C_{20} lineales, cíclicos y ramificados, sustituidos y no sustituidos. Los intervalos preferidos para estos compuestos son C_1 - C_{10} , preferiblemente C_1 - C_5 (alquilo inferior) y C_2 - C_{10} , y preferiblemente C_2 - C_5 , respectivamente, para alqueno y alquino. El término «cicloalquilo» generalmente se refiere a cicloalcanos C_3 - C_{20} lineales y ramificados, sustituidos y no sustituidos. Aquí, los intervalos preferidos son C_3 - C_{15} , más preferiblemente C_3 - C_8 .

[0031] Siempre que cualquiera de los restos R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 este sustituido por un sustituyente, dicho sustituyente puede ser seleccionado por un experto en la materia a partir de cualquier sustituyente conocido. Un experto en la materia seleccionará un posible sustituyente según sus conocimientos y será capaz de seleccionar un sustituyente que no interfiera con otros sustituyentes presentes en la molécula y que no interfiera o altere posibles reacciones, especialmente las reacciones descritas en esta solicitud. Entre los posibles sustituyentes se incluyen sin limitación

- halógenos, preferiblemente flúor, cloro, bromo y yodo;
- hidrocarburos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, especialmente alcanos, alquenos, arilenos, alquilidenos, arilidenos, heteroarilenos y heteroarilidenos;
- ácidos carboxílicos, incluidas sus sales;
- haluros de ácido carboxílico;
- ésteres de ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
- aldehídos;
- cetonas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- alcoholes y alcoholatos; incluido un grupo hidroxilo;
- fenoles y fenolatos;

- éteres alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
- peróxidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos;
- hidroperóxidos;
- amidas o amidinas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas; nitrilos;
- 5 - aminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- iminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas o heteroaromáticas;
- sulfuros alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heteroaromáticos incluido un grupo tiol;
- ácidos sulfónicos incluidas sus sales; tioles y tiolatos;
- ácidos fosfónicos, incluidas sus sales;
- 10 - ácidos fosfínicos, incluidas sus sales;
- ácidos de fósforo, incluidas sus sales;
- ácidos fosfinosos, incluidas sus sales;

Los sustituyentes pueden estar unidos a los restos R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 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 cualquier estructura que contiene heteroátomos, como por ejemplo, heteroarilenos o heteroaromáticos, pueden preferiblemente ser N, O, S y P.

[0032] Cuando R^1 y R^2 , o R^3 y R^4 pueden ser parte de una estructura cíclica, se entenderá que R^1 y R^2 juntos, o R^3 y R^4 juntos, son un alquilo, alquenoilo o alquiniilo divalente, lineal o ramificado, saturado o insaturado que forma en conexión con el átomo de nitrógeno de la amida una amida secundaria cíclica. Un ejemplo de esta amida cíclica es la amida de TMPH. Adicionalmente, los restos R^1 y R^2 , y/o R^3 y R^4 pueden ser parte de una estructura polimérica. El átomo de nitrógeno de la amida es el que se conecta con un esqueleto polimérico que puede incluso contener más de un átomo de nitrógeno para la formación de una amida según la invención.

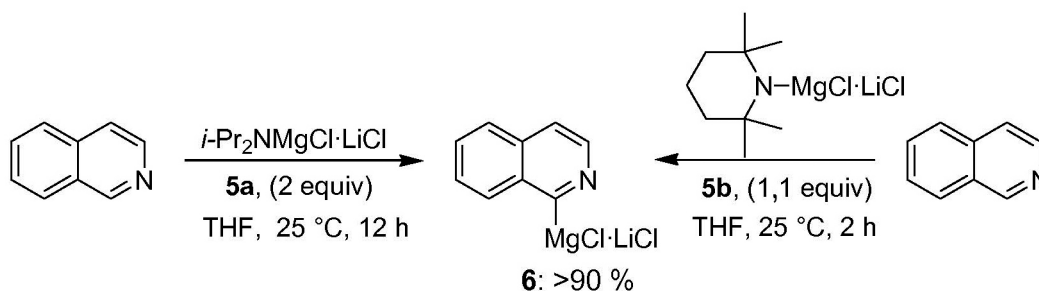
[0033] El término «arilo» según se utiliza en este documento se refiere a arilo C_4 - C_{24} sustituido o no sustituido. Por «heteroarilo», se entiende un arilo C_3 - C_{24} sustituido o no sustituido, que contiene uno o más heteroátomos como B, O, N, S, Se, P. Los intervalos preferidos para ambos son C_4 - C_{15} , más preferiblemente C_4 - C_{10} e incluye arilos y arilos fusionados con o sin heteroátomos. Un tamaño de anillo preferido comprende 5 o 6 átomos.

30 Las amidas mixtas de magnesio y litio $R^1R^2NMgCl \cdot LiCl$ (R^1 y $R^2 = i\text{-Pr}$ o $R^1R^2N = 2,2,6,6\text{-tetrametilpiperidilo}$) pueden prepararse haciendo reaccionar $i\text{-PrMgCl} \cdot LiCl^{[4,5]}$ con diisopropilamina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH), respectivamente, en THF ($-20\text{ }^\circ\text{C} - 80\text{ }^\circ\text{C}$, durante 0,1-48 h). Se comprobó que los reactivos Li/Mg **5a** (R^1 y $R^2 = i\text{-Pr}$) y **5b** ($R^1R^2N = 2,2,6,6\text{-tetrametilpiperidilo}$) resultantes tenían una excelente solubilidad en THF (0,6 M y 1,2 M, respectivamente) así como una mejora en la acidez cinética y en la regioselectividad para la magnesación de

35 diversos compuestos aromáticos y heterociclos.

[0034] La actividad de las amidas (I) puede mostrarse en función de la magnesación de la isoquinolina. La diisopropilamida de cloruro de magnesio-cloruro de litio **5a** da lugar a la isoquinolina magnesada **6** después un tiempo de reacción de 12 h a $25\text{ }^\circ\text{C}$ y usando 2 equivalentes de la base. Tras la yodólisis, se aísla la yodoisoquinolina **7a** con un rendimiento del 88 % (esquema 2). Incluso más activo es el reactivo 2,2,6,6-tetrametilpiperidino cloruro de magnesio-cloruro de litio **5b**. Esto lleva a una magnesación completa en 2 h a $25\text{ }^\circ\text{C}$. Es de destacar que con esta base solo se necesitan 1,1 equivalentes para conseguir la metalación completa. El reactivo de Grignard **6** resultante proporciona tras la yodólisis la yodoisoquinolina **7a** con un rendimiento del 96 % (esquema 2 y tabla 1).

45



Esquema 2. Magnesación de la isoquinolina

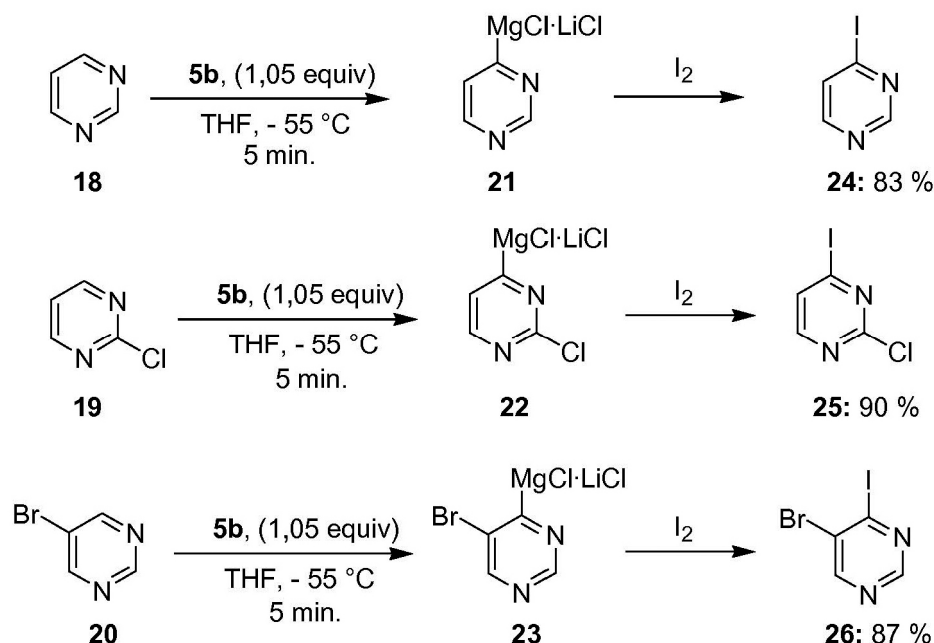
[0035] Tras la magnesación de un reactivo, este puede someterse a transmetalación. Tras una transmetalación, por ejemplo, con $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (20 % molar), la adición de cloruro de benzoilo (12 equiv.) proporciona la cetona **7b** con un rendimiento del 86 % (entrada de datos 2 de la tabla 1).

5 **[0036]** La presencia de un exceso de amidas de magnesio a menudo obstaculiza el funcionamiento de las reacciones de conjugación cruzada catalizadas por paladio. Los inventores encuentran que los reactivos de Grignard se generaban mediante desprotonación con **5b** (1,1 equiv.) ya que **6** se transmetalizan fácilmente en el correspondiente derivado de cinc (ZnCl_2 (1,1 equiv.), 0 °C, 5 min.) y al someterse a una reacción de entrecruzamiento de Negishi usando $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol%) (dba = dibencilidenacetona), $\text{P}(\text{2-fur})_3$ (7 mol%) (fur=furilo) con 4-yodobenzoato de etilo (1,2 equiv.; 50 °C, 12 h) se obtenía la quinolina arilada (**7c**) con un rendimiento del 82 %. Este comportamiento es general y la 3-bromoquinolina se metalaba con **5b** (1,1 equiv., -30 °C, 0,5 h) para convertirse en la quinolona 2-magnesiada **8** (entradas de datos 4 y 5 de la tabla 1). Por tanto, la amortiguación de **8** con I_2 y N,N-dimetilformamida (DMF) proporciona las dos quinolinas **9a** y **9b** con un rendimiento del 96-93 %.

15 **[0037]** Mientras que la desprotonación de 2,6-dicloropiridina con $i\text{-Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **5a** y diisopropilamida de litio (LDA)^[6] proporciona una mezcla 1:1 de 2,6-dicloropiridina 3- y 4-magnesiada, el uso de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **5b** proporciona solo la piridina magnesiada en posición 4 **10**. Esta reacción con electrófilos típicos (I_2 , DMF y PhCHO) proporciona los productos previstos **11a-c** con un rendimiento del 84-93 % (entradas de datos 6-8 de la tabla 1). De manera interesante, la metalación de 3,5-dibromopiridina con LDA procede de forma selectiva en posición 4^[6b] mientras que en el caso de la metalación regioselectiva ($\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **5b** 1,1 equiv., -20 °C, 0,5 h) de 3,5-dibromopiridina se observa que tras la reacción con DMF se convierte en piridilaldehído **13** con un rendimiento del 95% (entrada de datos 9 de la tabla 1).

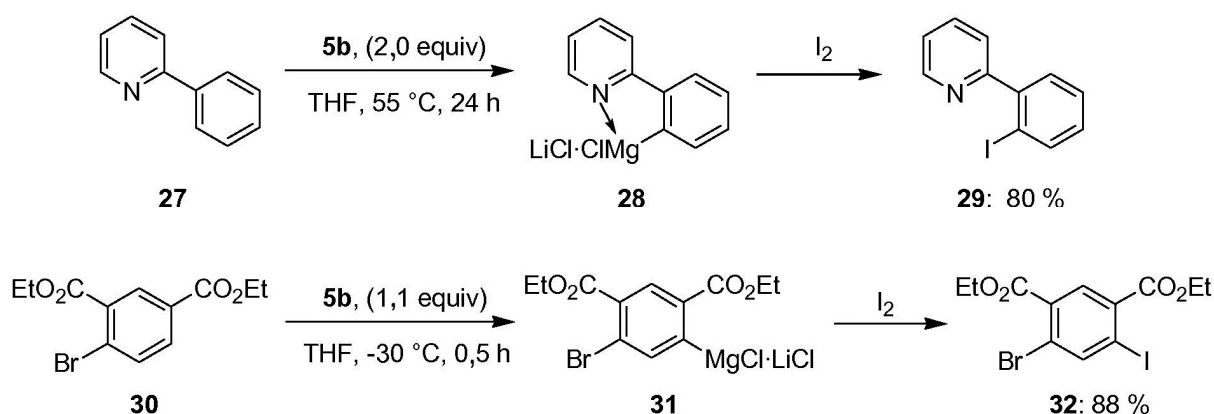
25 **[0038]** La magnesación de heterociclos portadores de más protones ácidos^[7] como tiazol, tiofeno, furano, benzotiofeno o benzotiazol se produce de manera homogénea entre 0 °C y 25 °C dando lugar a los derivados de organomagnesio **14a-c** y **16a-b**. Tras la captura con electrófilos convencionales, se obtiene los productos previstos **15a-c** y **17a-b** con un rendimiento del 81-98 % (entradas de datos 10-14 de la tabla 1).

30 **[0039]** La metalación de los derivados de pirimidina es un problema complejo debido a la propensión de estos heterociclos a adicionar reactivos organometálicos^[6]. Los inventores encontraron que la adición inversa de los derivados de pirimidina **18-20** a una solución de **5b** en THF (1,05 equiv.) a -55 °C durante aproximadamente 5 min proporciona los correspondientes derivados magnesiados **21-23** con rendimiento del 83-90% según indican los experimentos de yodólisis que llevan a la obtención de pirimidinas yodadas **24-26** (esquema 3).



Esquema 3. Magnesación regioselectiva de pirimidinas

[0040] La amida mixta de magnesio-litio **5b** también es adecuada para la metalación regioselectiva de sistemas aromáticos polifuncionales. Por tanto, la reacción de 2-fenilpiridina **27** en THF a 55 °C con **5b** (2,0 equiv.) durante 24 h proporciona el reactivo de Grignard **28** que supone un caso raro donde se metala preferiblemente un anillo de fenilo en comparación con un anillo de piridina. Tras la yodólisis, se obtiene el producto yodado en posición *orto* **29** con un rendimiento del 80 %. De manera interesante, la metalación de compuestos aromáticos polifuncionales como el bromodiestéer **30** también se produce utilizando solo la cantidad estequiométrica de la base **5b** (1,1 equiv.) en THF (-30 °C, 0,5 h) lo que lleva regioselectivamente a la especie de arilmagnesio **31** que tras la yodólisis proporcionan el derivado aromático polifuncional **32** con un rendimiento del 88%.

**Esquema 4.** Magnesación regioselectiva de sistemas aromáticos polifuncionales

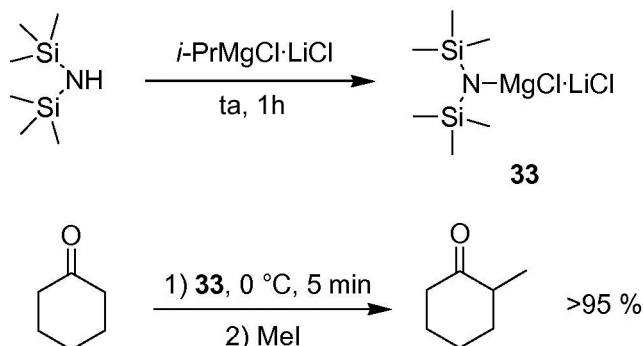
15

[0041] Puede prepararse fácilmente una solución de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ en THF debido a su excelente solubilidad y que es estable durante más de 6 meses a 25 °C. El uso de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ permite la funcionalización regioselectiva de diversos compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Esto proporciona acceso a nuevas especies de magnesio no fácilmente disponibles a través de reacciones de intercambio Br/Mg o mediante procedimientos de metalación previamente publicados.

20

[0042] Los restos R^1 y R^2 no se limitan a compuestos orgánicos. R^1 y R^2 también pueden ser compuestos sililados como trimetilsililo. La preparación de la bis(trimetilsilil)amida **33** puede conseguirse mediante la reacción de bis(trimetilsilil)amina con $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ a temperatura ambiente (véase el esquema 5). Esta base puede utilizarse de manera eficaz para cetonas desprotonadas como, por ejemplo, ciclohexanona como puede observarse en el esquema 5.

25

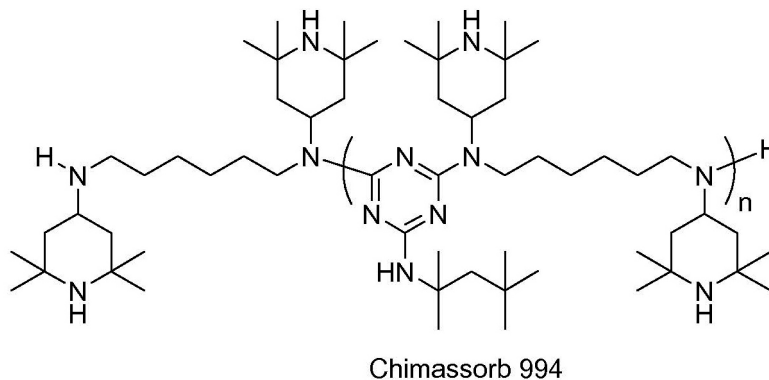


30

Esquema 5: Preparación y uso de amida de magnesio sigilada

[0043] Los reactivos de Grignard también pueden utilizarse para preparar una base polimérica. La 2,2,6,6-tetrametil piperidina (TMPH) es una base bien conocida. Esta puede utilizarse para preparar la correspondiente amida mixta de Mg/Li **5b**. Esta base monomérica es muy reactiva pero también muy cara. Una base polimérica correspondiente con TMPH es chimassorb 884, cuya estructura se muestra en el esquema 6.

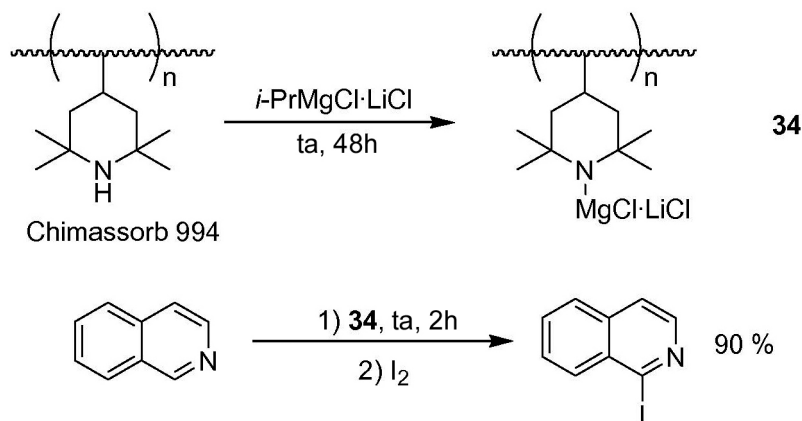
5



Esquema 6: Estructura de chimassorb 994

10 **[0044]** Chimassorb 994 puede utilizarse para preparar la correspondiente amida mixta de Mg/Li mediante la reacción de chimassorb 994 con *i*-PrMgCl·LiCl a temperatura ambiente (véase el esquema 5). Esta base **34** es estable y soluble en THF antes y después de la desprotonación. Al ser una base polimérica, puede eliminarse con facilidad tras la finalización de la reacción. Puesto que chimassorb 994 es mucho más barata que TMP, puede prepararse la correspondiente base a costes reducidos. La base polimérica **34** muestra una actividad ligeramente inferior a la de TMPMgCl·LiCl aunque no obstante es muy eficaz para la desprotonación de compuestos con protones ácidos como la isoquinolina. Un ejemplo correspondiente se muestra en el esquema 7. La base polimérica puede utilizarse para desprotonar diversos sustratos. Por ejemplo, la isoquinolina reacciona a temperatura ambiente con la base **34** para convertirse tras la amortiguación de la reacción en 1-yodoisoquinolina yodada **7a**.

15



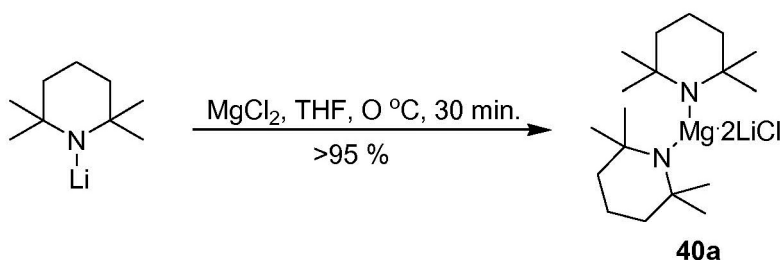
20

[0045] Los ejemplos proporcionados anteriormente muestran que las nuevas bases mixtas de Mg/Li del tipo general $R^1R^2NMgX \cdot zLiY$ tienen una alta actividad cinética debido a la presencia de una sal de litio que rompe los agregados oligoméricos de las amidas de magnesio.

25

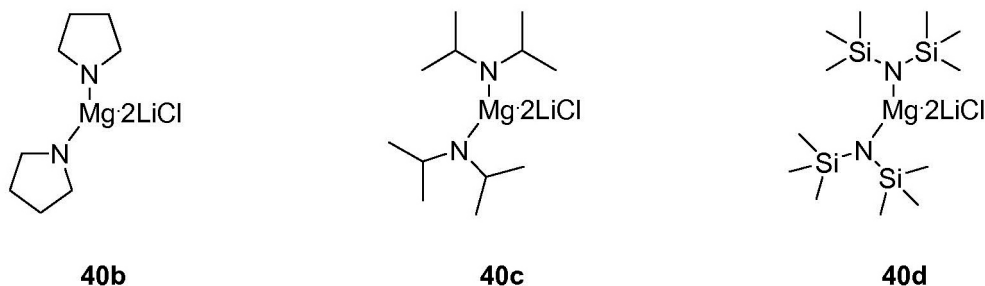
[0046] Un ejemplo de reactivo bisamida simétrica es $(TMP)_2Mg \cdot 2LiCl$ **40a**. Este se prepara mediante reacción *in situ* del $MgCl_2$ generado con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (TMPLi) en THF a 0 °C durante 30 minutos (véase el esquema 8).

30



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

5 **[0047]** Adicionalmente, pueden prepararse otras bisamidas simétricas con rendimientos altos usando la misma metodología que para la preparación de **40a**. Todos los ejemplos mostrados a continuación (**40b-40c**) se prepararon con un rendimiento $>95\%$ (esquema 9) en analogía con la preparación de **40a**. Esto también incluye bisamidas que contienen amidas sustituidas con sililo.

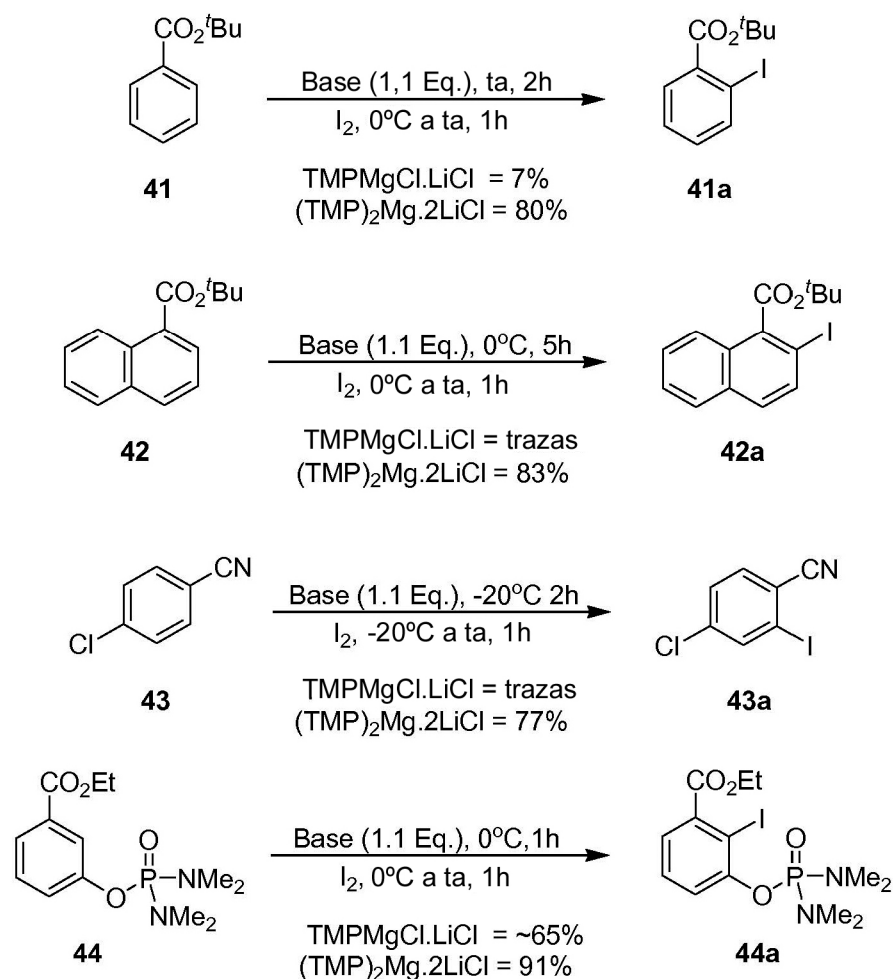


10

Esquema 9: Ejemplos adicionales de bisamidas simétricas

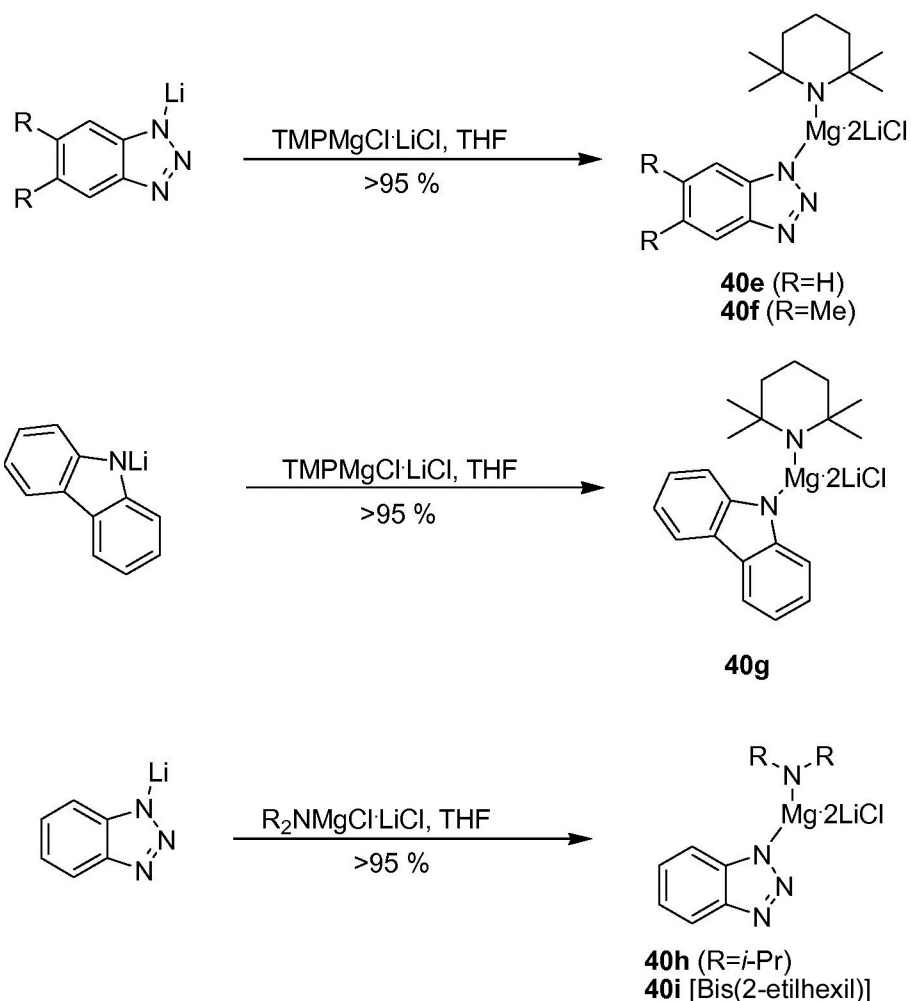
15 **[0048]** Se realizaron experimentos de metalación comparativos sobre sustratos aromáticos en condiciones idénticas con 1,1 equivalentes tanto de $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**40a**) como de $\text{TMPMgCl}\cdot \text{LiCl}$ (**5b**). El reactivo bisamida $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ muestra una reactividad muy superior a la de $\text{TMPMgCl}\cdot \text{LiCl}$ y éste incluso era capaz de desprotonar sustancias ácidas muy débiles.

20 **[0049]** En el esquema 10 se proporciona una visión general de las reacciones de cuatro sustancias aromáticas diferentes (**41-44**) con $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**40a**) y $\text{TMPMgCl}\cdot \text{LiCl}$ (**5b**) en condiciones idénticas. Se indican los respectivos rendimientos para los productos de cada una de las dos amidas **40a** y **5b**. En este experimento se muestra claramente la reactividad incluso superior de las bisamidas en relación con las monoamidas. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (ta) siendo esta de $25\text{ }^\circ\text{C}$.



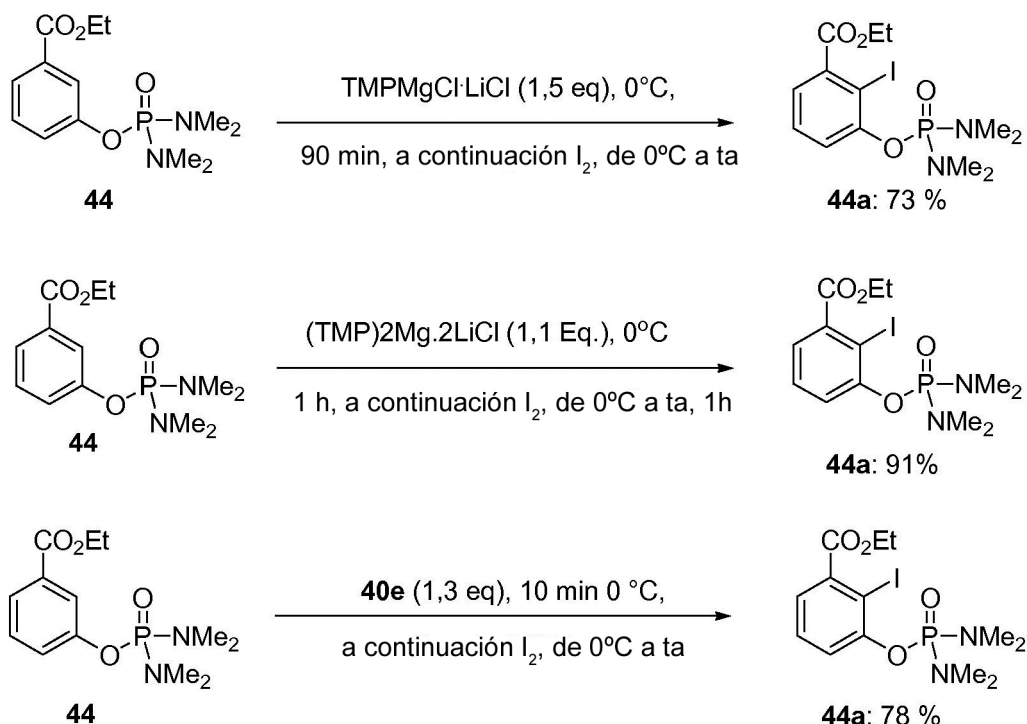
Esquema 10: Comparación de la reacción de arilos con monoamida **5b** y bisamida **40a**.

- 5 **[0050]** Adicionalmente, los compuestos intermedios de Grignard resultantes derivados de (TMP)₂Mg.2LiCl muestran una buena estabilidad y tolerancia a diversos sustratos. Adicionalmente, estos reaccionan con diferentes electrófilos proporcionando los correspondientes derivados funcionalizados con buenos rendimientos. Los ejemplos se muestran a continuación en la tabla 2.
- 10 **[0051]** También se puede mostrar que las bases mixtas de magnesio portadoras de dos funciones amida diferentes, es decir, R¹R²N y R³R⁴N que son diferentes, presentan propiedades mejoradas con respecto a los correspondientes reactivos simétricos portadores de dos funciones amida idénticas. Los reactivos no simétricos **40e-40i** se preparan a partir de TMPMgCl.LiCl, *i*-Pr₂NMgCl.LiCl y (2-etil-hexil)₂NMgCl.LiCl^[9], respectivamente, y las correspondientes especies de litio de 1*H*-benzotriazol (Bt), 5,6-dimetil-1*H*-benzotriazol (DMBt) y carbazol (CBZ), 15 respectivamente (esquema 11).



Esquema 11: Preparación de los compuestos 40e-40i con dos funciones amida diferentes

- 5 **[0052]** Especialmente, la base **40e** proporciona una reactividad mucho más alta que $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**5b**) y $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**40a**) cuando se usan especialmente grupos de metalación dirigida (DMG, por su siglas en inglés). $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ proporciona la metalación completa de **44** en 90 minutos a 0 °C, y el reactivo **40a** proporciona la metalación completa de 60 minutos. Al contrario de esto, el uso de **40e** proporciona la metalación completa de 0 °C solo en 10 minutos. Adicionalmente, solo se utilizan 1,3 equivalentes de la base **40e** al contrario que los 1,5 equivalentes de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Además, el rendimiento de **45a** es mayor en comparación con el obtenido con el uso de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (esquema 12).
- 10



Esquema 12: Comparación de la reactividad de la bisamida no simétrica **40e** con respecto a la monoamina **5b** y a la bisamida simétrica **40a**.

5

[0053] Los compuestos intermedios de regulación derivados de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl muestran una buena estabilidad y tolerancia a diversos sustratos. Pueden quedar atrapados con un electrófilo similar a yodo para proporcionar los correspondientes derivados funcionalizados con buenos rendimientos. Los ejemplos se muestran en la tabla 3.

10

[0054] Como puede verse en los ejemplos proporcionados a continuación, las nuevas bases mixtas Mg/Li son muy eficaces para la desprotonación de los compuestos orgánicos. La desprotonación se puede conseguir en diferentes solventes y, preferiblemente, puede realizarse a temperaturas entre -90°C y 100°C . Adicionalmente, debido a la reacción de desprotonación eficaz, las amidas de la presente invención preferiblemente solo requieren el uso de 0,9-5 equivalentes, más preferiblemente de 1-2 equivalentes y lo más preferible de 1,1-1,5 equivalentes por protón que se va a desprotonar.

15

[0055] Con este nuevo tipo de base, que es muy soluble y cuyos productos secundarios no alteran las siguientes reacciones, pueden obtenerse muchos productos nuevos, o rutas de reacción conocidas serán más eficaces. Un experto en la materia reconocerá fácilmente el beneficio de la nueva base Mg/Li y será capaz de usar esta base en una amplia variedad de reacciones químicas.

20

[0056] A continuación, se proporcionan ejemplos para ilustrar la presente invención. No obstante, estos ejemplos se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención, que está determinado por las reivindicaciones que aparecen a continuación.

25

Sección experimental:

Preparación del reactivo TMPMgCl·LiCl (**5b**):

30

[0057] Un matraz de 250 ml seco y vaciado con argón, equipado con un agitador magnético y una membrana, se cargó con *i*-PrMgCl·LiCl recién valorado (100 ml, 1,2 M en THF, 120 mmol). Se añadió 2,2,6,6-

tetrametilpiperidina (TMPH) (19,8 g, 126 mmol, 1,05 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta que se completó la evaluación del gas (aprox. 24 h) a temperatura ambiente.

Preparación de 1-yodoisoquinolina (7a):

5

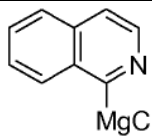
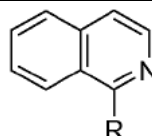
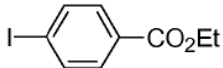
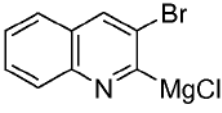
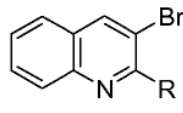
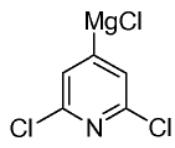
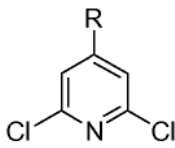
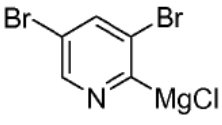
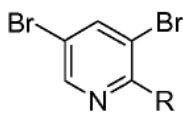
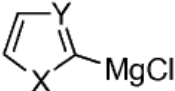
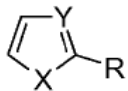
[0058] Un matraz de 10 ml seco y vaciado con argón, equipado con un agitador magnético y una membrana, se cargó con TMP-MgCl-LiCl (5 ml, 1,2 M en THF, 6,0 mmol). Se añadió isoquinolina (703 mg, 5,45 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Durante la adición, la mezcla de reacción adquirió color rojo y la metalación se completó tras 2 h (como se comprobó mediante análisis CG de alícuotas de reacción amortiguadas con una solución de I₂ en THF, la conversión fue superior al 98 %). Se añadió lentamente una solución de I₂ en THF (6 ml, 1 M en THF, 6,0 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución acuosa de NH₄Cl sat. (10 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (4 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de filtración (CH₂Cl₂/pentano) obteniéndose 1-yodoisoquinolina (**7a**; 1,33 mg, 96%) como cristales ligeramente amarillentos (pf = 74-76°C).

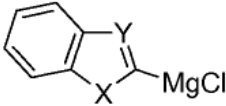
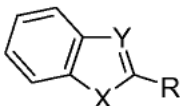
15

[0059] Los productos enumerados en la tabla 1 a continuación pueden producirse según la preparación de 1-yodoisoquinolina (**7a**).

Tabla 1. Productos obtenidos mediante la magnesación de heterociclos con TMPMgCl-LiCl (5b) y reacción con electrófilos.

20

Entrada	Reactivo de magnesio ^[a]	T, t [°C,h] ^[b]	Electrófilo	Producto	Rendimiento (%) ^[c]
1		25,2	I ₂		
	6			7a: R = I	96
2	6	25,2	PhCOCl ^[d]	7b: R = COPh	86
3	6	25,2		7c: R = 4-EtO ₂ C ₆ H ₄	82
4		-30, 0,5	I ₂		
	8			40: R = I	96
5	8	-30, 0,5	DMF	9b: R = CHO	93
6		25, 0,1	I ₂		
	10			11a: R = I	93
7	10	25, 0,1	DMF	11b: R = CHO	90
8	10	25, 0,1	PhCHO	11c: R = CH(OH)Ph	84
9		-25, 0,5	DMF		
	12			13a: R = CHO	95
10		25, 24	DMF		
	14a: X = O, Y=CH			15a: R = CHO	81
11	14b: X = S, Y=CH	25, 24	DMF	15b: R = CHO	90

12	14c X = S, Y=N	0, 0,1	PhCHO	15c :R = CH(OH)Ph	94
13		25, 24	DMF		
	16a : X = S, Y=CH			17a : R = CHO	93
14	16b : X = S, Y=N	0, 0,1	I ₂	17b : R = I	98

^[a]El cloruro de litio y la TMPH forman complejos con el reactivo de Grignard. ^[b]Condiciones de reacción para la desprotonación con TMPMgCl·LiCl (**5b**, 1,1 equiv.). ^[c]Rendimiento aislado del producto analíticamente puro. ^[d]Se llevó a cabo una transmetalación con CuCN·2LiCl (0,2 equiv.).

Preparación de (TMP)₂Mg·2LiCl (**40a**).

[0060] Se colocaron virutas de magnesio (15 mmol) en un matraz Schlenk vaciado con argón y se añadió THF (30 ml). Se añadió 1,2-dicloroetano (16 mmol) gota a gota y la reacción se agitó hasta que se consumió todo el magnesio, aproximadamente 2 h. En otro matraz Schlenk vaciado con argón se colocaron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) (30 mmol) y THF (20 ml). Esta solución se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota *n*-BuLi (30 mmol). Tras la adición, la mezcla de reacción se atemperó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, la solución de MgCl₂ se transfirió mediante una cánula dentro de la solución de TMPLi y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se atemperó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Los solventes se eliminaron a continuación al vacío seguido por la adición de THF durante la agitación hasta la disolución completa de las sales. La solución de (TMP)₂Mg·2LiCl recién preparada se tituló antes de su uso a 0 °C frente a ácido benzoico usando 4-(fenilazo)-difenilamina como indicador. La concentración media en THF era de 0,6 mol/l.

Preparación de (PIR)₂Mg·2LiCl (**40b**).

[0061] Preparado según el compuesto **40a** a partir de pirrolidona (PIR) (30 mmol), *n*-BuLi (30 mmol), virutas de magnesio (15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,65 mol/l.

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

[0062] Preparado según el compuesto **40a** a partir de diisopropilamina (30 mmol), *n*-BuLi (30 mmol), virutas de magnesio (15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,84 mol/l.

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

[0063] Preparado según el compuesto **40a** a partir de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) (30 mmol), *n*-BuLi (30 mmol), virutas de magnesio (15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,86 mol/l.

Magnesaciones de arenos funcionalizados con (TMP)₂Mg·2LiCl:

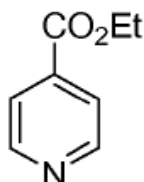
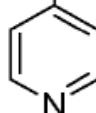
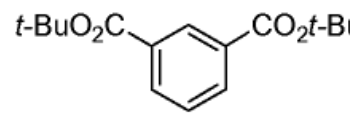
Preparación de 4-yodobencen-1,3-dioato de di-terc-butilo (**51a**).

[0064] Un matraz Schlenk de 10 ml seco y vaciado con nitrógeno, equipado con un agitador magnético y una membrana, se cargó con una solución de isoftalato de di-terc-butilo (278 mg, 1 mmol) en THF seco (1 ml). Tras enfriar a 0 °C, se añadió una solución de (TMP)₂Mg·2LiCl (0,6 mol/l en THF, 1,83 ml, 1,1 mmol) recién preparada gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura. La finalización de la metalación (2 h) se comprobó mediante análisis por CG de alícuotas de la reacción amortiguadas con una solución de I₂ en éter seco. El yodo (508 mg, 2 mmol) disuelto en THF seco (2 ml) se añadió a continuación a 0 °C y la mezcla resultante se atemperó a temperatura ambiente. Tras agitar durante una hora, la mezcla de reacción se amortiguó con Na₂S₂O₃ ac. sat., se extrajo con éter (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (*n*-pentano/éter dietílico, 10:1) permitió obtener el compuesto **51a** (380 mg, 94 %) como un aceite de color amarillo.

[0065] Los productos enumerados en la tabla 2 a continuación pueden producirse según la preparación de 4-yodobencen-1,3-dioato de di-terc-butilo (**51a**), usando las temperaturas y tiempos de reacción correspondientes como se indica en la tabla.

5 **Tabla 2.** Productos obtenidos mediante la magnesación de compuestos aromáticos con $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ y reacciones con electrófilos.

Entrada	Sustrato	Temp.[°C]	Tiempo	Electrófilo E ⁺	Producto	Rendimiento
1	 41	25	1h	PhCOCl ^a	 41b: E=COPh	93%
2	41	25	1h	<i>p</i> -IPhCO ₂ Et ^b	41c: E= <i>p</i> -PhCO ₂ Et	82%
3	 53	-10	1h	I ₂	 53a: E=I	71%
4	53	-10	1h	PhCOCl ^a	53b: E=COPh	52%
5	 45	25	1h	I ₂	 45a: E=I	78%
6	45	25	1h	EtCOCl ^a	45b: E=COEt	7%
7	 46: X=H 47: X=Br	0	2h	I ₂	 46a: E=I	6%
8		-20	3h	I ₂	 47a: E=I	74%
9	 48	-20	4h	I ₂	 48a: E=I	91%
10	48	-20	4h	PhCOCl ^a	48b: E=PhCO	62%
11	 42	0	5h	BrCl ₂ C ₂ Cl ₂ Br	 42b: E=Br	60%
12	 49	-40	5h	I ₂	 49a: E=I	77%

13	49 	-40	5h	BrCl ₂ C ₂ Cl ₂ Br	49b : E=Br	70%
14		-40	12h	I ₂	50a : E=I	66%
15	51 	25	2h	I ₂	51a : E=I	94%

^[a]Se llevó a cabo una transmetalación con CuCN·2LiCl. ^[b]Obtenido mediante reacciones de conjugación cruzada catalizadas por paladio tras la transmetalación con ZnCl₂.

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

[0066] Se colocó benzotriazol (Bt) (1,19 g, 10,0 mmol) en un tubo Schlenk de 50 ml secado a la llama y vaciado con argón equipado con un agitador magnético y una membrana. Se añadió THF (10 ml). La solución se enfrió a -40 °C. A continuación, se añadió *n*-BuLi (3,62 ml, 2,76 M en hexano, 10,0 mmol) gota a gota. Se formó inmediatamente un precipitado de color blanco. Tras el final de la adición la suspensión resultante se agitó a -40 °C durante 30 min. A continuación, los solventes se eliminaron al vacío seguido por la adición de TMPMgCl·LiCl (8,93 ml, 1,12 M en THF, 10,0 mmol). Tras la completa disolución del sólido blanco, el THF se eliminó al vacío. Al gel parduzco resultante, se le añadió THF mientras se agitaba hasta la completa disolución de las sales. La solución de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl recién preparada se valoró a temperatura ambiente frente al ácido benzoico usando 4-(fenilazo)-difenilamina como indicador. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,35 mol/l.

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

[0067] Preparado según el compuesto **40e** a partir de 5,6-dimetil-1H-benzotriazol (10 mmol), *n*-BuLi (10 mmol) y TMPMgCl·LiCl (10 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,33 mol/l.

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

[0068] Preparado según el compuesto **40e** a partir de 9H-carbazol (10 mmol), *n*-BuLi (10 mmol) y TMPMgCl·LiCl (10 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,33 mol/l.

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

[0069] Preparado según el compuesto **40e** a partir de benzotriazol (10 mmol), *n*-BuLi (10 mmol) y (*i*-Pr₂N)MgCl·LiCl (10 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,24 mol/l.

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

[0070] Preparado según el compuesto **40e** a partir de benzotriazol (10 mmol), *n*-BuLi (10 mmol) y (2-etil-hexil)₂NMgCl·LiCl (10 mmol) en THF. Se encontró que la concentración media en THF era de 0,23 mol/l.

Magnesaciones de arenos funcionalizados con (TMP)Mg(Bt)·2LiCl:

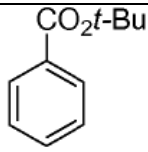
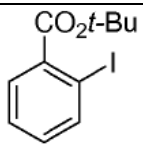
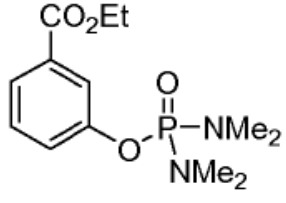
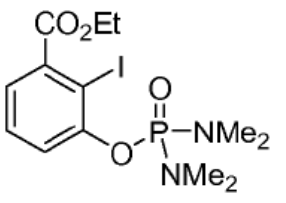
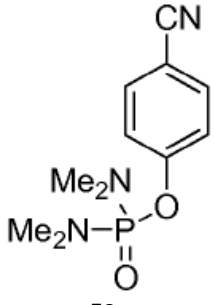
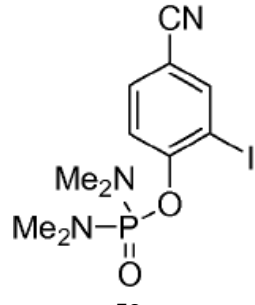
Preparación de 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]-2-yodobenzoato de etilo (44a).

[0071] Un matraz Schlenk de 25 ml seco y vaciado con nitrógeno, equipado con un agitador magnético y una membrana, se cargó con 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]benzoato de etilo **44** (300 mg, 1,00 mmol) en THF seco (3 ml). Tras enfriar a 0 °C, se añadió una solución recién preparada de (TMP)Mg(Bt)·2LiCl (4,33 ml, 0,3 M en THF, 1,3 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura. La finalización de la metalación (10 ml) se comprobó mediante análisis por CG de alícuotas de la reacción amortiguada con una solución de I₂ en

THF seco. El yodo (508 mg, 2,0 mmol) disuelto en THF seco (2 ml) se añadió a continuación a 0 °C y la mezcla resultante se atemperó a temperatura ambiente. Tras agitar durante una hora, la mezcla de reacción se amortiguó con Na₂S₂O₃ ac. sat., se extrajo con éter (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo como eluyente permitió la obtención de 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]-2-yodobenzoato de etilo **44a** (332 mg, 78%) como un aceite de color amarillo.

[0072] Los productos enumerados en la tabla 3 a continuación pueden producirse según la preparación de 3-[[bis(dimetilamino)fosforil]oxi]-2-yodobenzoato de etilo **44a**, usando las temperaturas y tiempos de reacción correspondientes como se indica en la tabla.

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

Entrada	Substrato	Temp. [°C]	Tiempo	Electrófilo	Producto	Rendimiento
1	 41	0	6h	I ₂	 41a	69%
2	41	25	1h	I ₂	41a	67%
3	 44	0	10 min	I ₂	 44a	78%
4	 52	0	30 min	I ₂	 52a	73%

Referencias y anotaciones:

15

[0073]

- [1] a) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 376-393. b) A. Turck, N. Ple, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* 2001, 57, 4489-4505. c) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* 2001, 57, 4059-4090 d) M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 21, 3975-3984. e) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, *Org. Lett.* 2005, 7, 2305-2308. f) J-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 3300-3307. g) C. -C. Chang, M. S. Ameerunisha, *Coord. Chem. Rev.* 1999, 189, 199-278. h) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*. Editor(es): J. E. Baldwin, R. M. Williams 2002, Publisher: Elsevier. i) F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, *The preparation of organolithium reagents and intermediates* Editor(s): Rappoport, Zvi; Marek, Ilan. *Chemistry of Organolithium Compounds* 2004, 1, 435-493. Editor: John Wiley & Sons Ltd. j) K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem.-A Eur. J.* 2001, 7(16), 3430-3437. k) K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Tetrahedron* 2002, 58(23), 4573-4587. l) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43(17), 2206-2225. m) G. Queguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. in Het. Chem.* 1991, 52, 187-304. n) M. Veith, S. Wiczorek, K. Fries, V. Huch, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2000, 626(5), 1237-1245.
- 30 [2] a) M-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2169-2171. b) Y. Kondo, Y. Akihiro, T. Sakamoto, J.

- Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem. 1996, 19, 2331-2332. c) P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 8016-18. d) P. E. Eaton, M-X. Zhang, N. Komiya, C-G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, Synlett 2003, 9, 1275-1278. e) P. E. Eaton, R. M. Martin, J. Org. Chem. 1988, 53, 2728-32. f) M. Shilai, Y. Kondo, T. Sakamoto, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem. 2001, 4, 442. g) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, Angew. Chem. 2003, 115, 4438-4456.
- [3] a) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3539-3540. b) T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, Chem. Comm. 2001, 23, 2450-2451.
- [4] A. Krasovskiy, P. Knochel, Angew. Chem. 2004, 116, 4438; Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3333 b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, Chem. Commun. 2005, 543. c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, Org. Lett. 2004, 6, 4215.
- 10 [5] *i*-PrMgCl·LiCl está disponible en el mercado de Chemetall GmbH (Frankfurt)
- [6] a) A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, Tetrahedron Lett. 1974, 27, 2373-6. b) Y. G. Gu,; E. K. Bayburt, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2565.
- [7] a) H. Froehlich, W. Kalt, J. Org. Chem. 1990, 55, 2993-5. b) C. Peyron, J-M. Navarre, N. Van Craynest, R. Benhida, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3315-3318. c) D. W. Slocum, P. L. Gierer, J. Org. Chem. 1976, 41, 3668-74.
- 15 [8] a) Y. G. Gu, E. K. Bayburt, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2565-8. b) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, Lieb. Ann. 1995, 8, 1441-6. c) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, J. Org. Chem. 1995, 60, 8414-16. d) A. Bouillon, J-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, Tetrahedron 2002, 58, 3323-3328. e) A. Bouillon, J-C. Lancelot, J. S. de O. Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, Tetrahedron 2003, 59, 10043-10049. f) A. Bouillon, J-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, Tetrahedron 2002, 58, 4369-4373. g) A. Bouillon, J-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, Tetrahedron 2002, 58, 2885-2890. h) H. Awad, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, F. Marsais, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7873-7877. i) D. L. Comins, M. O. Killpack, J. Org. Chem. 1990, 55, 69-73. j) R. Radinov, Kh. Chanev, M. Khaimova, J. Org. Chem. 1991, 56, 4793-6. k) S. Choppin, P. Gros, Y. Fort, Org. Lett. 2000, 2, 803-805.
- [9] El compuesto (2-etil-hexil)₂NMgCl·LiCl se prepara mediante la reacción de bis(2-etilhexil)amina con *i*-Pr₂NMgCl·LiCl en THF a temperatura ambiente durante 48 h. Para obtener un procedimiento general consulte A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2958-2961.

Realizaciones de la invención

30 [0074]

1. Un reactivo de fórmula general:



35

donde

- R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, a partir de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alquenoilo, alquinoilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido o sus derivados sililo; y R^1 y R^2 juntos, o R^3 y R^4 juntos pueden ser parte de una estructura cíclica o polimérica; y donde al menos uno de R^1 y R^2 y al menos uno de R^3 y R^4 es distinto a H;

- X y Y se seleccionan, independientemente, a partir del grupo compuesto por F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; HalO_n, donde n = 3 o 4 y Hal se selecciona a partir de Cl, Br y I; NO₃; BF₄; PF₆; H; un carboxilato de fórmula general R^XCO₂; un alcoholato de fórmula general OR^X; un tiolato de fórmula general SR^X; R^XP(O)O₂; o SCOR^X; o SCSR^X; OⁿSR_X, donde n = 2 o 3; o NO_n, donde n = 2 o 3; y un derivado del mismo;

- donde R^X es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alquenoilo, alquinoilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados; o H;

50 m es 0 o 1; y

z > 0;

o como un aducto con un solvente.

55

2. Solución del reactivo según la realización 1 en un solvente.
3. Solución según la realización 2, en la que el solvente se selecciona a partir de mono o poliésteres, tioésteres, aminas, fosfinas cíclicas, lineales o ramificados y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos

adicionales seleccionados a partir de O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, éter dietílico, éter de terc-butilmetilo, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl₄; derivados de urea, preferiblemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroatómicos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfósforo triamida (HMPA), CS₂; o combinaciones de las mismas.

10 4. Uso del reactivo según la realización 1 en una reacción con un electrófilo.

5. Uso del reactivo según la realización 1 para la desprotonación de cualquier sustrato que pueda formar carbaniones estabilizados o no estabilizados.

15 6. Proceso para la preparación de una amida mixta de Mg/Li que comprende hacer reacción en un solvente una amina primaria o secundaria con un reactivo de Grignard en presencia de una sal de litio, o con un reactivo de Grignard formando complejo con una sal de litio, o hacer reaccionar en un solvente una amida primaria o secundaria de litio con una sal de magnesio.

20 7. Proceso para la preparación de un reactivo que tiene la fórmula general



donde

25 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan, independientemente, a partir de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino o lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido o sus derivados silicio; y R¹ y R² juntos, o R³ y R⁴ juntos pueden ser parte de una estructura cíclica o polimérica; y donde al menos uno de R¹ y R² y al menos uno de R³ y R⁴ es distinto a H;

30 X y Y se seleccionan, independientemente, a partir del grupo compuesto por F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; HalO_n, donde n = 3 o 4 y Hal se selecciona a partir de Cl, Br y I; NO₃; BF₄; PF₆; H; un carboxilato de fórmula general R^xCO₂; un alcoholato de fórmula general OR^x; un tiolato de fórmula general SR^x; R^xP(O)O₂; o SCOR^x; o SCSR^x; OⁿSR^x, donde n = 2 o 3; o NO_n, donde n = 2 o 3; y un derivado del mismo;

35 donde R^x es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados; o H;

z > 0;

40 que comprende

para m = 0 hacer reaccionar en un solvente R¹R²NH con un reactivo de Grignard R'MgX en presencia de LiY, o con R'MgX·zLiY, o hacer reaccionar en un solvente R¹R²NLi con MgX₂; y

45 para m = 1 hacer reaccionar en un solvente R¹R²N-MgX o R¹R²N-MgX·zLiY con R³R⁴NLi, o hacer reaccionar R¹R²NLi y R³R⁴NLi con MgX₂;

donde R' se selecciona a partir de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o sus derivados.

50 8. Proceso según la realización 7, donde X e Y son independientemente o ambos Cl, Br o I, y preferiblemente Cl.

9. Proceso según la realización 7 u 8, donde z está en el intervalo de 0,01-5, preferiblemente de 0,5 -2, más preferiblemente de 0,9-1,2 y los más preferido de aproximadamente 1.

55

10. Proceso según una de las realizaciones 7-9, en el que el reactivo de Grignard R'MgX·zLiY es iPrMgCl·LiCl.

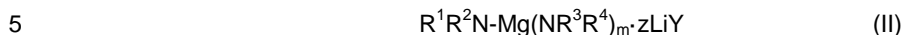
11. Proceso según una de las realizaciones 7-10, en el que el solvente se selecciona a partir de mono o

poliésteres, tioésteres, aminas, fosfinas cíclicas, lineales o ramificados y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, éter dietílico, éter de terc-butilmetilo, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-
5 pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl₄; derivados de urea, preferiblemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroatómicos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS₂; o combinaciones de las mismas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un reactivo de fórmula general:



donde

10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, a partir de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alquenilo, alquinilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido o sus derivados sililo; y R^1 y R^2 juntos, o R^3 y R^4 juntos pueden ser parte de una estructura cíclica o polimérica; y donde al menos uno de R^1 y R^2 y al menos uno de R^3 y R^4 es distinto a H;

15 Y se selecciona a partir del grupo compuesto por F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, donde $n = 3$ o 4 y Hal se selecciona a partir de Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de fórmula general R^XCO_2 ; un alcoholato de fórmula general OR^X ; un tiolato de fórmula general SR^X ; $R^XP(O)O_2$; o $SCOR^X$; o $SCSR^X$; O_nSR^X , donde $n = 2$ o 3 ; o NO_n ,

20 donde $n = 2$ o 3 ; y un derivado del mismo; donde R^X es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alquenilo, alquinilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o derivados de los mismos; o H, m es 1; y z está en el intervalo de 1,8 a 2,2;

o como un aducto con un solvente.

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

25

3. Solución según la reivindicación 2, en el que el solvente se selecciona a partir de mono o poliésteres, tioésteres, aminas, fosfinas cíclicas, lineales o ramificados y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, éter dietílico, éter de terc-butilmetilo, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferiblemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroatómicos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, 35 heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o combinaciones de las mismas.

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

5. Uso del reactivo según la reivindicación 1 para la desprotonación de cualquier sustrato que pueda 40 formar carbaniones estabilizados o no estabilizados.

6. Proceso para la preparación de un reactivo que tiene la fórmula general



donde

50 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, a partir de H, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos, alquilo, alquenilo, alquinilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido o sus derivados silicio; y R^1 y R^2 juntos, o R^3 y R^4 juntos pueden ser parte de una estructura cíclica o polimérica; y donde al menos uno de R^1 y R^2 y al menos uno de R^3 y R^4 es distinto a H;

55 X y Y se seleccionan, independientemente a partir del grupo compuesto por F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; $HalO_n$, donde $n = 3$ o 4 y Hal se selecciona a partir de Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; un carboxilato de fórmula general $RXCO_2$; un alcoholato de fórmula general OR^X ; un tiolato de fórmula general SR^X ; $R^XP(O)O_2$; o $SCOR^X$; o $SCSR^X$; O_nSR^X , donde $n = 2$ o 3 ; o NO_n , donde $n = 2$ o 3 ; y un derivado del mismo;

donde R^X es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; alquilo, alquenilo, alquinilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, o derivados de los mismos; o H;

m es 1; y

z está en el intervalo de 1,8 a 2,2;

5 que comprende hacer reaccionar en un solvente R^1R^2N-MgX o $R^1R^2N-MgX \cdot zLiY$ con R^3R^4NLi , o hacer reaccionar R^1R^2NLi y R^3R^4NLi con MgX_2 ;

7. Proceso según la reivindicación 6, donde X e Y son independientemente o ambos Cl, Br o I, y preferiblemente Cl.

10

8. Proceso según las reivindicaciones 6 o 7, en el que z es aproximadamente 2.

9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde el solvente se selecciona a partir de mono o poliésteres, tioésteres, aminas, fosfinas cíclicas, lineales o ramificados y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N, S y P, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, éter dietílico, éter de terc-butilmetilo, dimetoxietano, dioxanos, preferiblemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilsulfuro, dibutilsulfuro; amidas cíclicas, preferiblemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados donde uno o más hidrógenos están sustituidos por un halógeno, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferiblemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroatómicos o alifáticos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o combinaciones de las mismas.

15

20