

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 155**

51 Int. Cl.:

C07F 3/02 (2006.01)

C07F 3/06 (2006.01)

C07D 239/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2014 PCT/EP2014/052588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14124915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14703594 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2956460**

54 Título: **Preparación de bisamidas metálicas en complejo con metales alcalinotérreos a partir de monoamidas metálicas**

30 Prioridad:

12.02.2013 EP 13154935

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

01.08.2017

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

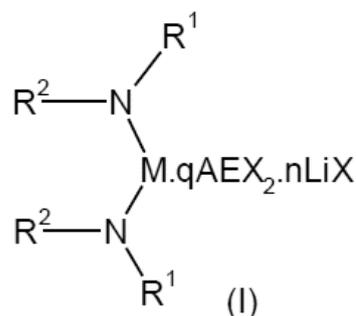
ES 2 628 155 T3

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 de bisamidas metálicas en complejo con metales alcalinotérreos a partir de monoamidas metálicas

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de bisamidas metálicas en complejo con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) a partir de monoamidas metálicas de la fórmula (II). La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar monoamidas metálicas alcalinotérreos de la fórmula (II-AE), a novedosas monoamidas metálicas alcalinotérreos libres de LiCl de la fórmula (II-AE-L), y al uso de estas monoamidas metálicas alcalinotérreos para la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.



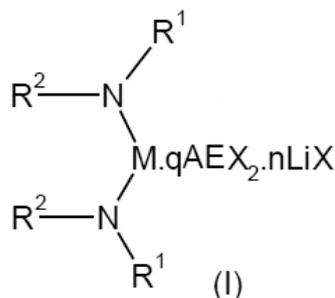
10 La preparación de moléculas aromáticas y heteroaromáticas es de gran importancia debido a la alta potencia biológica de las mismas. En consecuencia, estos elementos estructurales son constituyentes de muchos ingredientes activos farmacéuticos y agroquímicos. La metalación directa de compuestos aromáticos,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

15 Para este propósito, se han utilizado hasta la fecha como bases, predominantemente los alquinos de litio o amidas de litio.

Como alternativa, se han desarrollado bases eficientes para la metalación, especialmente con magnesio y con cinc, de aromáticos y heteroaromáticos. Las bases de amida de cinc o amida de magnesio, por ejemplo Mg-TMP y Zn-TMP (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidilo), en complejo con cloruro de litio (LiCl), por ejemplo TMPMgCl·LiCl, TMPZnCl·LiCl, 20 TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl, son reactivos de metalación versátiles, como se describe en el documento WO 2010/092096 o el documento WO 2008/138946. Tienen alta basicidad cinética junto con muy buena quimioselectividad y regioselectividad. Además, las bases de amida de cinc, por ejemplo, se pueden almacenar bajo un gas protector como soluciones en THF (tetrahidrofurano) durante semanas, sin perder su actividad.

25 Para la síntesis de las bases, por lo general las aminas, por ejemplo TMP, son litiadas con cantidades equimolares de butil-litio (BuLi). Debido al alto costo del BuLi, las bases de amida de cinc son demasiado caras para una multitud de síntesis industriales. Por lo tanto, todavía existe una necesidad urgente de una ruta alternativa, preferentemente menos costosa y/o más favorable, para las bases de amida de metales, especialmente para prescindir del uso del costoso BuLi.

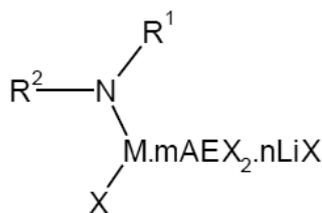
La presente invención se refiere, principalmente, a un procedimiento para preparar bisamidas metálicas en complejo con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) o tautómeros de las mismas



30

en la que

- AE es un metal alcalinotérreo, seleccionado, preferentemente, entre calcio y magnesio;
- M es un metal seleccionado entre metales de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos (PTE) y el grupo de los lantánidos;
- X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;
- 5 n es un número de 0 a 6;
- q es un número de 1 a 6;
- R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³;
- o
- 10 R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 radicales R⁴;
- R³ se selecciona independientemente entre halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃);
- R⁴ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), y dialquilamino (C₂-C₄);
- 15 haciendo reaccionar una o más monoamidas metálicas de la fórmula (II)



(II)

- en la que M, AE, X, n, q, R¹ y R² son cada uno como se definen anteriormente, y m = q - 1, con uno o más metales alcalinotérreos metálicos (es decir, con uno o más metales alcalinotérreos en forma elemental), preferentemente con magnesio metálico y/o calcio metálico.
- 20 La reducción del metal (M) por el metal alcalinotérreo elemental (AE), preferentemente por el magnesio y/o calcio metálico, en el procedimiento de acuerdo con la invención hace que sea posible prescindir de la utilización de BuLi muy costoso.
- El procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa preferentemente mediante la adición de la(s) monoamida(s) de metal de la fórmula (II). Para este propósito, preferentemente, el metal alcalinotérreo metálico (AE) o una mezcla de metales alcalinotérreos metálicos se carga inicialmente, y la(s) monoamida(s) metálicas de la fórmula (II) se adiciona(n) al metal alcalinotérreo (mezcla).
- 25 Las bisamidas metálicas en complejo con AE de la fórmula (I) que se pueden obtener mediante el procedimiento de acuerdo con la invención son especialmente apropiadas para la metalación bajo condiciones suaves. Por lo tanto, son particularmente apropiados para la conversión de (hetero)aromáticos sensibles y son tolerados por los grupos funcionales sensibles, por ejemplo nitro, aldehído o F, que con frecuencia no es el caso para las bases de litio o magnesio correspondientes.
- 30 TMPZnCl·LiCl ha sido descrito en la literatura como una base suave para la metalación de (hetero)aromáticos sensibles a temperaturas alrededor de 20 °C (véase Org. Lett. 2009, 11(8), 1837-1840). Por ejemplo, la reacción de la 2-cloro-3-nitropiridina con (TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl también se describe en la literatura (véase Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7685-7688). Synthesis 2010, 2670-2678 describe la preparación de compuestos organometálicos funcionalizados utilizando amidas de metales, tales como (TMP)₂Mn·2MgCl₂·4LiCl o (TMP)₂Fe·2MgCl₂·4LiCl.
- 35

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

Alquilo significa un radical hidrocarbilo cíclico o ramificado, de cadena lineal. La expresión "alquilo (C₁-C₄)", por ejemplo, es una breve notación para un radical alquilo que tiene de uno a 4 átomos de carbono en conformidad con la gama estándar indicada de átomos de carbono e incluye, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Los radicales alquilo generales con un intervalo más grande especificado de átomos de carbono, por ejemplo, "alquilo (C₁-C₆)", correspondientemente, también abarcan radicales alquilo ramificados o cíclicos, de cadena lineal con un mayor número de átomos de carbono, es decir, incluyendo los radicales alquilo que tienen 5 y 6 átomos de carbono.

A menos que se indique lo contrario, para los radicales hidrocarbilo, tales como radicales alquilo, incluyendo en radicales compuestos, se da preferencia a los esqueletos de carbono inferiores, por ejemplo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en el caso de grupos insaturados. Los radicales alquilo, incluyendo en los radicales compuestos, tales como alcoxi, haloalquilo etc., significan, por ejemplo, metilo, etilo, ciclo-, n- o i-propilo, ciclo-, n-, i-, t- o 2-butilo, pentilos, hexilos tales como ciclohexilo, n-hexilo, i-hexilo y 1,3-dimetilbutilo, heptilos, tales como cicloheptilo, n-heptilo, 1-metilhexilo y 1,4-dimetilpentilo.

Arilo es un sistema monocíclico, bicíclico o policíclico aromático que tiene preferentemente de 6 a 14, especialmente de 6 a 10, átomos de carbono en el anillo, por ejemplo fenilo, indanilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y similares, preferentemente fenilo.

Cuando dos o más radicales forman uno o más anillos, éstos pueden ser carbocíclico, heterocíclico, saturado, parcialmente saturado, insaturado, por ejemplo, también aromático y opcionalmente sustituido adicionalmente. Los anillos condensados son preferentemente anillos de 5 ó 6 miembros, siendo especialmente preferidos los ciclos benzocondensados.

Los sustituyentes mencionados a modo de ejemplo ("primer nivel sustituyente"), si contienen fracciones de hidrocarburos, además pueden opcionalmente ser sustituidos en estas ("segundo nivel sustituyente"), por ejemplo, por uno de los sustituyentes como se definen para el primer nivel sustituyente. Son posibles otros niveles sustituyentes correspondientes. El término "radical sustituido" incluye preferentemente uno o dos niveles sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos para los niveles sustituyentes son halógeno, nitro, ciano, alquilo, dialquilamino, alcoxi, arilo, ariloxi, bencilo, benciloxi, heterociclilo y trialquilsililo.

Los sustituyentes preferidos compuestos de más de un nivel sustituyente son alcoxialquilo tales como monoalcoxialquilo o dialcoxialquilo, alcoxialcoxi tales como monoalcoxialcoxi o dialcoxialcoxi, bencilo, fenetilo, benciloxi, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialcoxi y haloalcoxialquilo.

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

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

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

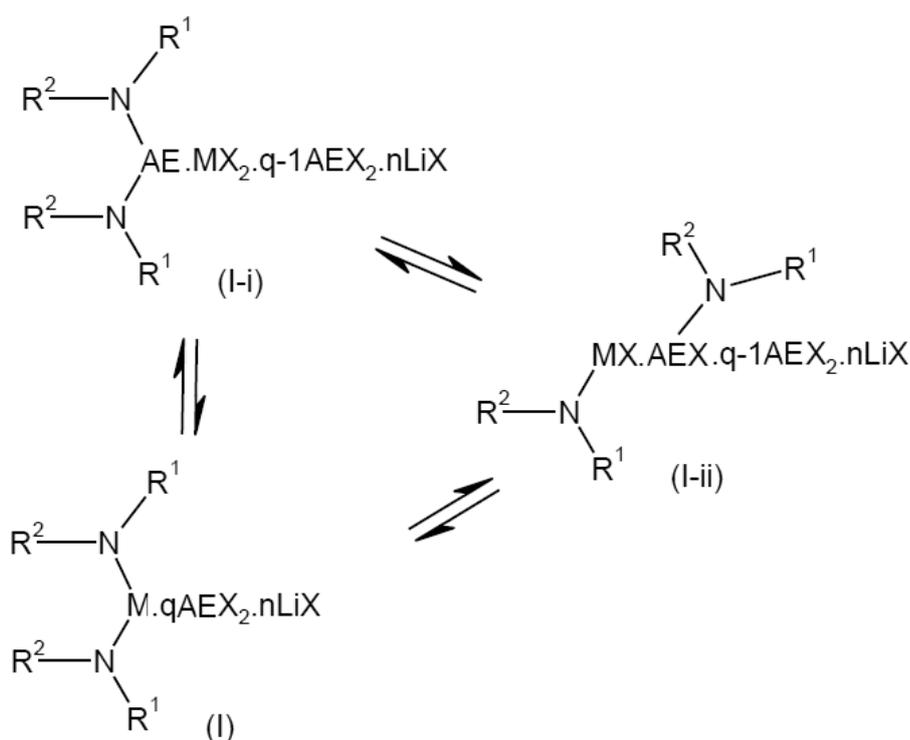
Heterociclilo opcionalmente sustituido es preferentemente heterociclilo que es no sustituido o mono- o polisustituido, preferentemente hasta trisustituido, con radicales iguales o diferentes del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo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

Haloalquilo es alquilo completamente sustituido con átomos de halógeno iguales o diferentes, i.e., perhaloalquilos tales como CCl_3 , CF_3 o CF_2CF_3 . Haloalcoxi es, por ejemplo, OCF_3 .

5 Los tautómeros de las bisamidas metálicas en complejo con metal alcalinotérreo de la fórmula (I) son isómeros que se interconvierten rápidamente por la migración de átomos individuales o grupos de átomos, lo que significa que varios isómeros se interconvierten rápidamente y se encuentran en un equilibrio químico entre sí. Debido a esta rápida conversión, los tautómeros individuales a menudo no pueden ser aislados; la relación de los tautómeros en equilibrio mutuo con relación a otra es por lo general constante.

Para las bisamidas metálicas de la fórmula (I), por ejemplo, el equilibrio del tautómero mostrado en el Esquema 1, a continuación se puede postular:

10 Esquema 1:



15 La fórmula (I) por lo tanto también abarca los tautómeros (I-i) y (I-ii) en equilibrio con la misma, y el oligómero (preferentemente tetamérico) o complejos poliméricos de los mismos, en donde los disolventes coordinantes están opcionalmente también involucrados en las estructuras formadas. El enlace se puede formar ya sea a través de los haluros X o a través de los átomos de nitrógeno.

Una realización preferida de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de las bisamidas en complejo con metal de calcio o magnesio de la fórmula (I) y tautómeros de los mismos, donde

AE es calcio o magnesio;

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

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

n es un número de 0 a 6;

q es un número de 1 a 6;

R¹ y R² forman juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, en donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 radicales R⁴; donde

R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de las bisamidas en complejo con metal de calcio o magnesio de la fórmula (I) y los tautómeros de los mismos, donde

AE es calcio o magnesio;

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

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

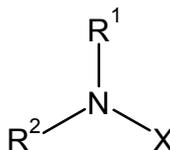
n es un número de 0 a 4, preferentemente 0, 1, 2, 3 o 4;

q es un número de 1 a 3, a su vez preferentemente 1, 2 o 3;

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

10 Más preferentemente, en un procedimiento de acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (II) utilizados son mono-2,2,6,6-tetrametilpiperididas de metal. En un procedimiento particularmente preferido de acuerdo con la invención, q = 1.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, además, opcionalmente es posible utilizar una haloamina de la fórmula (III) a continuación, siendo especialmente preferida la haloamina TMP-Cl,



(III)

15 en la que X, R¹ y R² son cada uno como se definen anteriormente, X, R¹ y R² teniendo cada uno preferentemente las definiciones dadas anteriormente como preferidas o particularmente preferidas.

20 Por lo general, las haloaminas de la fórmula (III) utilizadas para la preparación de las monoamidas metálicas de la fórmula (II), por ejemplo la cloramina TMP-Cl de la fórmula (III-1) utilizada con particular preferencia en el contexto de la presente invención, se puede obtener por los procedimientos descritos en la técnica anterior; véase, por ejemplo Bodor et al., Jour. Pharm. Sci. 1974, 63, 1387; Kovacic et al., Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639; Zakrzewski et al., Synthetic Communications 1988, 18(16&17), 2135; J. Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631. Se da preferencia a efectuar la síntesis por medio de la reacción de las aminas secundarias correspondientes con hipocloritos, como se describe en JACS, 1973, 6400 o por Toshimasa et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 y Deno et al., JACS 1971, 93, 2065.

25 Las monoamidas metálicas de la fórmula (II) en la que M = Zn están disponibles comercialmente, por ejemplo, como complejos de LiCl (es decir, n ≥ 1) y se pueden preparar en presencia de LiCl (WO 2010/092096). Como alternativa, la solicitud de patente europea n.º 12155980,1 (presentada el 17/02/2012) y 12171860,5 (presentada el 13/06/2012) y la solicitud de patente WO 2013/120878 basadas en estas, describen un procedimiento de preparación para monoamidas metálicas sin LiCl y sin BuLi.

30 Si las monoamidas metálicas (II) son libres de AEX₂, el procedimiento de acuerdo con la invención proporciona un producto de la fórmula (I) donde está presente sólo 1 equivalente molar (eq.) de AEX₂, es decir, correspondientemente q = 1. Esto es especialmente ventajoso con respecto a la carga de sal (sal de carga) de la mezcla de síntesis que comprende la bisamida metálica de la fórmula (I), ya que esta carga de sal, después del tratamiento apropiado de la mezcla de reacción, entraría en las aguas residuales. Especialmente en la industria o a escala industrial voluminosa, esto es una ventaja considerable en comparación con la preparación de otra manera habitual de tales bisamidas metálicas, ya que por lo general al menos 2 equivalentes de TMP-MgCl.LiCl han de esperar en la misma, y en consecuencia, se forma una bisamida metálica que contiene inevitablemente al menos 2 equivalentes de MgCl₂.

35 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura +35 a -20 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de + 25 a -10 °C.

40 La reacción se realiza, preferentemente, en atmósfera de un gas protector (que comprende, preferentemente, o que consiste en nitrógeno y/o argón), en un diluyente aprótico, anhidro, que comprende, preferentemente, uno o más

disolventes seleccionados del grupo que consiste en éteres y/o aromáticos. Se da preferencia particular al uso de diluyentes que comprenden o que consisten en disolventes coordinantes.

Los disolventes coordinantes preferidos se seleccionan de THF, 2-metiltetrahidrofurano, éter t-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éteres dibutílicos (preferentemente éter di-n-butílico) y/o éter ciclopentilmetílico.

- 5 En una configuración preferida, además de uno o más éteres, seleccionado, preferentemente, de los éteres mencionados anteriormente, uno o más disolventes no coordinantes se utilizan adicionalmente, preferentemente del grupo que consiste en aromáticos, aromáticos sustituidos con alquilo, alcanos, cicloalcanos y cicloalcanos sustituidos con alquilo. El(los) disolvente(s) no coordinante(s) es/son seleccionado(s) preferentemente del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, butilbenceno, n-hexano, n-heptano, isooctano, ciclohexano y metilciclohexano.
- 10 La dilución de la mezcla de reacción se ajusta preferentemente de tal manera que la solución resultante de la bisamida en complejo con metal AE se puede utilizar en reacciones posteriores sin una concentración adicional. En este caso, el exceso de residuos de calcio o de magnesio, haluro de calcio o magnesio, metal(M) o el haluro de metal correspondiente de $M^{n+}X_{-k}$ se eliminan por filtración o decantación. Se apreciará en este documento que el índice k en cualquier haluro de metal ($M^{n+}X_{-k}$) utilizado en el procedimiento de acuerdo con la invención es un número entero correspondiente a la valencia del ion metálico del metal (M). Preferentemente, k = 2, 3 o 4, especialmente preferentemente k = 2.

Sobre la base de la monoamida de la fórmula (II), en el procedimiento de acuerdo con la invención, se utiliza un total de al menos 0,5 equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos (AE), con el fin de lograr un rendimiento máximo de bisamidas metálicas de la fórmula (I).

- 20 Sobre la base de un equivalente de monoamida de la fórmula (II), en el procedimiento de acuerdo con la invención, se da preferencia al uso de un total de $0,5 + W$ equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos (AE), donde W es cualquier número de 0 a 1,5, siendo W preferentemente cualquier número de 0 a 1, más preferentemente cualquier número de 0,05 a 0,75, más preferentemente cualquier número de 0,1 a 6.

- 25 Por consiguiente, en el procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente 0,5 a 2 equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos (AE) se utilizan por equivalente de monoamida de la fórmula (II), más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes, aún más preferentemente de 0,55 a 1,25 equivalentes y en especial preferentemente de 0,6 a 1,1 equivalentes.

- 30 La cantidad total de haloamina de la fórmula (III) utilizada en un procedimiento de acuerdo con la invención es, preferentemente, $1,5W$ a $2,5W$ equivalentes, preferentemente, de $1,75W$ a $2,25W$ equivalentes, más preferentemente de $1,9W$ a $2,1W$ equivalentes, lo que significa que la cantidad de haloamina de la fórmula (III) se corresponde, preferentemente, a la cantidad de $0,5W +$ equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos (AE).

En una configuración preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo, mediante la reacción de 0,5 equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos (AE) (preferentemente calcio o magnesio) con un equivalente de monoamida de la fórmula (II). En tal caso, es preferible de acuerdo con la invención cuando no se utiliza, además, haloamina de la fórmula (III).

- 35 En una configuración del procedimiento de acuerdo con la invención, más de 0,5 equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos se hacen reaccionar con un equivalente de monoamida de la fórmula (II), y a continuación, el metal precipitado elemental (M) (por ejemplo Zn (0)) se elimina preferentemente de la mezcla de reacción, es decir, se retira del resto de la mezcla de reacción, preferentemente por filtración o decantación.

- 40 Las observaciones siguientes están destinadas a ilustrar a modo de ejemplo cómo el procedimiento de acuerdo con la invención se puede configurar, preferentemente, cuando más de 0,5 equivalentes de metales alcalinotérreos metálicos se hacen reaccionar con un equivalente de monoamida de la fórmula (II).

- 45 En una configuración particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, más de 0,5 equivalentes (es decir, $0,5 + W$ equivalentes, donde $W > 0$ y W tiene la definición (preferida) especificada anteriormente) de metales alcalinotérreos metálicos se hace reaccionar con un equivalente de monoamida de la fórmula (II), como resultado de que el metal (M) elemental (por ejemplo Zn (0)) se precipita, y a continuación se adiciona la haloamina de la fórmula (III) (preferentemente TMP-Cl) a la mezcla de reacción formada. La haloamina de la fórmula (III) y el metal (M) elemental precipitado de nuevo forman la monoamida de la fórmula (II), que puede posteriormente reaccionar adicionalmente (véase también el Esquema 2B a continuación).

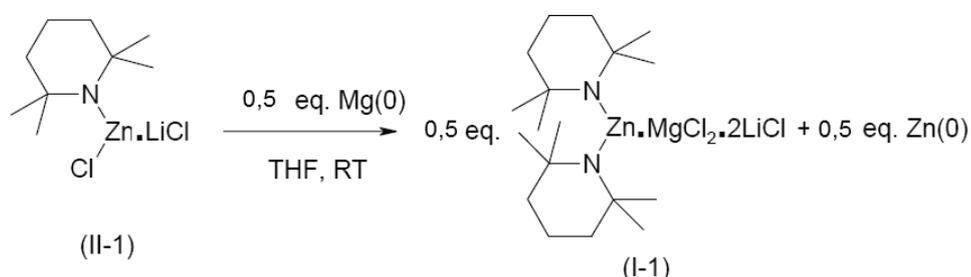
- 50 Si se utiliza un total de 0,6 equivalentes de metal alcalinotérreo AE (es decir, $W = 0,1$), de conformidad se utilizan, preferentemente 0,1 a 0,3 equivalentes de haloamina de la fórmula (III) (preferentemente TMP-Cl). Si se utiliza un total de 0,75 equivalentes de metal alcalinotérreo AE (es decir, $W = 0,25$), de conformidad se utilizan, preferentemente 0,4 a

0,6 equivalentes de haloamina de la fórmula (III) (preferentemente TMP-Cl). Si se utiliza un total de 1,0 equivalentes de metal alcalinotérreo AE (es decir, $W = 0,5$), de conformidad se utilizan preferentemente, 0,9 a 1,1 equivalentes de haloamina de la fórmula (III) (preferentemente TMP-Cl).

5 También es posible utilizar mayores excesos de haloamina de la fórmula (III) (preferentemente TMP-Cl), pero las cantidades especificadas anteriormente se prefieren en el contexto de la presente invención.

El procedimiento de acuerdo con la invención es para ser ilustrado a modo de ejemplo por los ejemplos de la preparación de $(\text{TMP})_2\text{Zn.MgCl}_2.2\text{LiCl}$ (I-1) mostrados en los Esquemas 2A y 2B a continuación. En ambos casos, se puede suponer la presencia temporal de TMP-Mg-Cl.

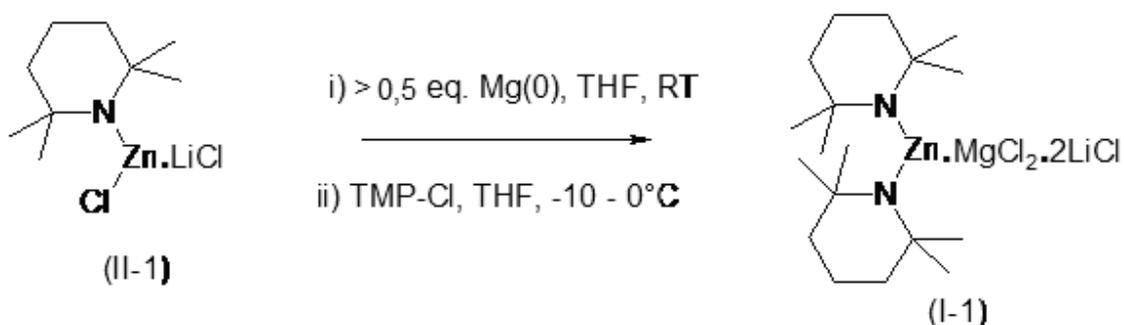
Esquema 2A:



10

En la alternativa mostrada en el Esquema 2B, el cinc metálico (Zn (0)) obtenido en la conversión del magnesio elemental (Mg (0)), se convierte primero de nuevo por medio de la reacción con TMP-Cl (III-1) a TMP-ZnCl (II-1), que luego reacciona adicionalmente in situ para dar la bisamida metálica (I-1).

Esquema 2B:



15

El metal alcalinotérreo elemental (AE) también se puede utilizar en forma de mezclas de calcio y magnesio. El uso combinado de magnesio y el calcio hace que sea posible obtener mezclas de los compuestos de la fórmula (I) que, debido a las sinergias, pueden tener ventajas, por ejemplo una solubilidad elevada.

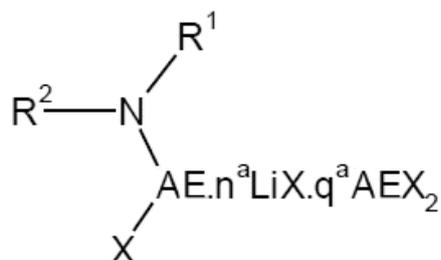
20 El magnesio metálico, Mg(0), se puede utilizar en la reacción en forma de virutas, perlas o polvo. Debido a la alta área de superficie activa, se prefiere el polvo de magnesio. El calcio metálico, Ca (0), se utiliza normalmente en la reacción en forma de polvo de calcio.

Para mayor activación del magnesio o del calcio metálico, es posible adicionar opcionalmente un reactivo activador, por ejemplo, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DibalH), dibromoetano o yodo, solo o en combinación.

5 Los metales (M) utilizados en el contexto de la presente invención se seleccionan entre los metales de los grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 de la Tabla Periódica de los Elementos (nomenclatura IUPAC) o los haluros mismos, preferentemente cloruros, y el grupo de los lantánidos o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros; los metales (M) preferentemente se seleccionan entre Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn y Al o los haluros de los mismos, preferentemente cloruros; más preferentemente los metales (M) se seleccionan de Ti, Mn, Fe, Zn y Al o los haluros de los mismos, preferentemente los cloruros de los mismos. En relación con la presente invención, los metales (M) de cinc y de manganeso son de importancia excepcional.

10 Estrechamente relacionado con el aspecto principal de la presente invención descrita anteriormente es un aspecto adicional de la presente invención. En el curso de la ejecución del procedimiento antes descrito de acuerdo con la invención para preparar los compuestos de la fórmula (I) a partir de compuestos de la fórmula (II), es posible obtener compuestos de las fórmulas (II-AE) y (II-AE-L) definidas a continuación.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una monoamida metálica alcalinotérrea de la fórmula (II-AE), o el dímero, oligómero (preferentemente tetrámero) o polímero del mismo,



15 (II-AE)

en la que

AE es un metal alcalinotérreo;

q^a es un número de 0 a 6;

n^a es un número de 0 a 6;

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

R¹ y R² s e seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³,

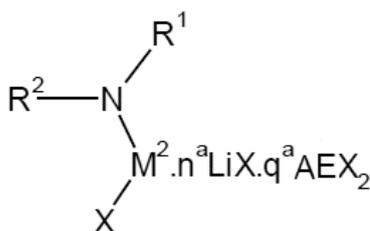
o

25 R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 radicales R⁴;

R³ se selecciona cada uno independientemente de halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄);

R⁴ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄) o alcoxicarbonilo (C₂-C₄),

30 haciendo reaccionar una o más monoamidas metálicas de la fórmula (II-M²)



(II-M²)

en la que

X, q^a, n^a, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente (por (II-AE));

M² es un metal divalente seleccionado entre metales de los grupos 4, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 de la PTE;

5 con un metal alcalinotérreo metálico, preferentemente con magnesio metálico o calcio metálico.

A menos que se indique explícitamente lo contrario a continuación, las observaciones anteriores en relación con la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se aplican correspondientemente al procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula (II-AE). Esto es especialmente cierto de las realizaciones anteriores en relación con AE, R¹, R², y X y de las realizaciones anteriores en relación con las condiciones de reacción (especialmente también con respecto al diluyente), y del mismo modo de las respectivas configuraciones caracterizadas como preferidas y particularmente preferidas.

Preferentemente, la suma de n^a + q^a > 0, es decir, es mayor que cero; más preferentemente, la suma de n^a + q^a ≥ 1, es decir, mayor que o igual a 1. En una configuración preferida n^a = 0, es decir, una monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE) está preferentemente libre de haluros de litio LiX, sobre todo libre de LiCl.

15 En un procedimiento preferido para preparar una monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE), o el dímero, oligómero o polímero del mismo, se utiliza un total de 0,8 a 1,25 equivalentes molares, preferentemente 0,9 a 1,1 equivalentes molares, de metal alcalinotérreo metálico (AE) por equivalente molar de monoamida metálica de la fórmula (II-M²).

20 Preferentemente, los metales (M²) se seleccionan entre Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn, más preferentemente de Ti, Mn, Fe y Zn. En relación con la presente invención, los metales (M²) de cinc y de manganeso son de importancia excepcional.

Una realización particularmente preferida se refiere a un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE) donde

AE es calcio o magnesio;

M² es un metal divalente seleccionado de Ti, Mn, Fe, Cu, Ni y Zn;

25 X es cloro;

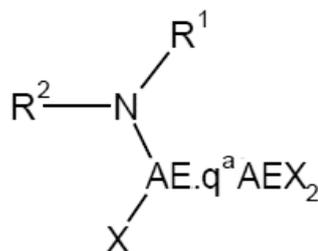
R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₅- sustituido por 4 grupos metilo.

30 Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE) se lleva a cabo en un diluyente que comprende uno o más éteres o que consiste en éteres, el(los) éter(es) se selecciona(n) del grupo que consiste en THF, 2-metiltetrahydrofurano, éter t-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter dibutílico y éter ciclopentilmetílico.

Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 35 a -10 °C.

35 Una realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE) se caracteriza en que el metal M²(0) elemental formado en la reacción se elimina, preferentemente por filtración o decantación.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a monoamidas metálicas alcalinotérreos particulares de la fórmula (II-AE-L), o los dímeros, oligómeros o polímeros de los mismos,



(II-AE-L)

en la que

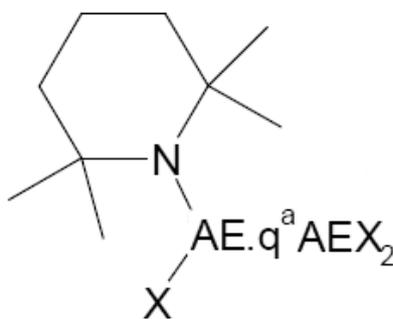
- AE es un metal alcalinotérreo, preferentemente magnesio o calcio;
- 5 q^a es un número de 0 a 6;
- X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;
- R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³,
- o
- 10 R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 radicales R⁴;
- R³ se seleccionan, cada uno independientemente, de halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄);
- 15 R⁴ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄) y alcoxycarbonilo (C₂-C₄).

Una de las ventajas de las monoamidas metálicas de la invención sobre las monoamidas metálicas de estructura similar conocida hasta la fecha es que las monoamidas metálicas alcalinotérreos de la invención de la fórmula (II-AE-L) están libres de haluros de litio LiX, especialmente libres de LiCl. Las monoamidas metálicas alcalinotérreos de la invención de la fórmula (II-AE-L) no sólo son menos costosos, sino también ventajosos con respecto a la carga de sal comparativamente inferior (carga de sal).

La carga de sal inferior (carga de sal) de la mezcla que comprende la monoamida metálica alcalinotérreo de la fórmula (II-AE-L), que, después del tratamiento de una mezcla de reacción correspondiente, entraría en las aguas residuales, es una ventaja considerable, especialmente en la industria o a escala industrial voluminosa, de otro modo sobre las monoamidas habituales de metales alcalinos/metales alcalinotérreos que comprenden haluros de litio LiX.

25 A menos que se indique explícitamente lo contrario a continuación, las observaciones anteriores en relación con los compuestos de la fórmula (I) se aplican correspondientemente a los compuestos de la invención de la fórmula (II-AE-L). Esto es especialmente cierto de las realizaciones anteriores en relación con AE, R¹, R² y X, y del mismo modo de las respectivas configuraciones caracterizadas como preferidas y particularmente preferidas.

30 Las monoamidas metálicas alcalinotérreos preferidos de la fórmula (II-AE-L) son tetrametilpiperididas de metales alcalinotérreos, especialmente 2,2,6,6-tetrametilpiperididas de metal alcalinotérreo, de la fórmula (II-AE-L-TMP)



(II-AE-L-TMP)

En la fórmula (II-AE-L-TMP), preferentemente, AE = Mg y X = Cl.

En una configuración preferida, $q^a = 0, 1$ o 2 .

5 En una configuración preferida adicional, $q^a = 0$.

La presente invención proporciona además el uso de las bisamidas metálicas en complejo con metal alcalinotérreo de la fórmula (I), (I-i) o (I-ii) preparadas de acuerdo con la invención, de las monoamidas metálicas alcalinotérreos de la fórmula (II-AE) preparadas de acuerdo con la invención, y de las monoamidas metálicas alcalinotérreos (II-AE-L) de la invención - como bases - para la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces de C-H activos. La basicidad, selectividad o actividad de los mismos se pueden mejorar o influenciar de una manera ventajosa mediante la adición de sales de litio, por ejemplo cloruro de litio, de éteres corona o de otros reactivos coordinantes, ya sea durante la preparación o durante la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.

- 10
- 15 Los compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados son moléculas que tienen una mayor tendencia a liberar un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono como los protones, y por lo tanto, en un sentido formal, para actuar como un ácido. Este es el caso, por ejemplo, cuando el átomo de carbono está unido a aceptores de electrones fuertemente tales como grupos carbonilos (en un éster, cetona o aldehído), sulfonas, nitrilos, trifluorometilo o grupos nitro. Por ejemplo, los derivados de ácido malónico ($pK_a \approx 13$) o acetilacetona ($pK_a \approx 9$) tienen enlaces C-H activados.
- 20 Múltiples enlaces C-C, como resultado de la proximidad de los átomos de carbono, así mismo aseguran la polarización más fuerte, de manera que los grupos α -alquenoilo y alquinoilo, como, por ejemplo, en grupos vinilo y propargilo, conducen a la activación de C-H. Además, es posible desprotonar enlaces C-H aromáticos o heteroaromáticos.

La presente invención se ilustrará en detalle por los ejemplos a continuación.

Preparación de (TMP)₂Zn · MgCl₂ · LiCl

- 25 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con polvo de magnesio (malla 325 - 243 mg, 10 mmol) y yodo (15 mg, 0,06 mmol). Después de la adición de TMPZnCl·LiCl en THF (16,67 ml, 10 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C, durante 24 horas. A continuación, se adiciona gota a gota 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 1,93 g, 11 mmol) en THF anhidro (15 ml) con una bomba de infusión (velocidad: 15 ml/h) a -10 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante 1 hora adicional y la solución de color marrón se valora con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración es 0,29 M (rendimiento = 91 %).
- 30

Preparación de (TMP)₂Zn · CaCl₂ · LiCl

- 35 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con polvo de calcio (malla 16 - 401 mg, 10 mmol) y yodo (15 mg, 0,06 mmol). Después de la adición de TMPZnCl·LiCl en THF (16,67 ml, 10 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C, durante 24 horas. A continuación, se adiciona gota a gota 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 1,93 g, 11 mmol) en THF anhidro (15 ml) con una bomba de infusión (velocidad: 15 ml/h) a -10 °C. Después, la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante 1 hora adicional y la solución de color marrón se valora con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración es 0,23 M (rendimiento = 76 %).

40

Preparación de (TMP)₂Zn·MgCl₂·2LiCl

5 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con polvo de magnesio (malla 325 - 120 mg, 5 mmol) y yodo (15 mg, 0,06 mmol). Después de la adición de TMPZnCl·LiCl en THF (16,67 ml, 10 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C, durante 24 horas. La solución de color marrón se separó por decantación de los sólidos precipitados y se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración es 0,73 M (rendimiento = 93 %).

Preparación de (TMP)₂Zn·CaCl₂·2LiCl

10 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con polvo de calcio (malla 16 - 200 mg, 5 mmol) y yodo (15 mg, 0,06 mmol). Después de la adición de TMPZnCl·LiCl en THF (16,67 ml, 10 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C, durante 24 horas. La solución de color marrón se separó por decantación de los sólidos precipitados y luego se valoró con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración es 0,77 M (rendimiento = 98 %).

Cincación de la 2,4,6-tricloropirimidina y preparación de 5-yodo-2,4,6-tricloropirimidina

15 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con 2,4,6-tricloropirimidina (184 mg, 1 mmol) en THF anhidro (1 ml). Después de la adición de (TMP)₂Zn·MgCl₂·LiCl (1,2 mmol) en THF a 25 °C, la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. A continuación se adiciona gota a gota una solución de yodo (355 mg, 1,4 mmol), disuelto en THF anhidro (2 ml), y la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante 1 hora. Después de la dilución con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) y la extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación por destilación del disolvente y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo), el compuesto deseado (240 mg, 78 %) se obtuvo en forma de un producto cristalino incoloro.

20 RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,6, 159,3, 96,5 ppm.

Preparación de (TMP)MgCl·MgCl₂ a partir de (TMP)ZnCl·MgCl₂

Preparación de (TMP)ZnCl · MgCl₂

25 En un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra magnética de agitación y separador, se cargan inicialmente polvo de magnesio (malla 325 - 1,328 mg, 54,7 mmol) y polvo de cinc (3573 mg, 54,7 mmol) y se activan por la adición de DIBAL-H (0,5 ml, 1 M en THF). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se enfría a 0 °C y se detiene la agitación. Después de la adición de yodo (65 mg, 0,25 mmol), la mezcla se agita de nuevo y se adiciona 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 2,4 g, 13,7 mmol) en THF anhidro (15 ml) gota a gota a 0 °C, con una bomba de infusión

30 (velocidad: 15 ml/h). A partir de entonces, la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante otros 30 minutos y la solución de color amarillo se valora con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración es 0,38 M (rendimiento = 96 %).

Preparación de (TMP) MgCl · MgCl₂

35 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con polvo de magnesio (malla 325 - 243 mg, 10 mmol) y yodo (15 mg, 0,06 mmol). Después de la adición de (TMP) ZnCl MgCl₂ (10 mmol), preparado como anteriormente, la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante 24 horas.

Preparación de (TMP)MgCl a partir de (TMP)ZnCl

Preparación de (TMP)ZnCl

40 En un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador, se carga inicialmente con polvo de cinc (3573 mg, 54,7 mmol) y se activa mediante la adición de DIBAL-H (0,5 ml, 1 M en THF). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se enfría a 0 °C y se detiene la agitación. Después de la adición de yodo (65 mg, 0,25 mmol), la mezcla se agita de nuevo y se adiciona 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 2,4 g, 13,7 mmol) en THF anhidro (15 ml) gota a gota a 0 °C con una bomba de infusión (velocidad: 15 ml/h). A partir de entonces, la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante otros 30 minutos y la solución de color amarillo se valora con ácido benzoico y N-fenil-4-(fenilazo)anilina como indicador. La concentración es 0,38 M (rendimiento = 96 %).

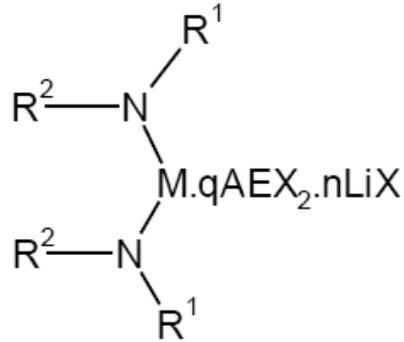
45

Preparación de (TMP)MgCl

50 Un tubo seco de Schlenk, lleno de argón, con una barra de agitación magnética y separador se carga inicialmente con polvo de magnesio (malla 325 - 243 mg, 10 mmol) y yodo (15 mg, 0,06 mmol). Después de la adición de (TMP)ZnCl (10 mmol), preparado como anteriormente, la mezcla de reacción se agita a 25 °C, durante 24 horas.

REVINDICACIONES

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



5 (I)

en la que

AE es uno o más metales alcalinotérreos;

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

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

q es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 6;

15 R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³,

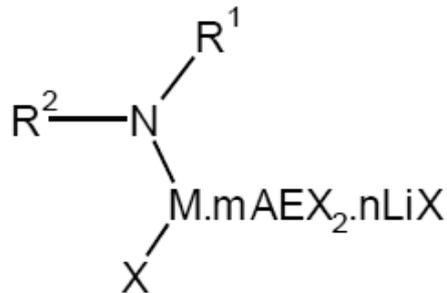
o

R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 radicales R⁴;

20 R³ se seleccionan, cada uno independientemente, de halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄);

R⁴ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄) y alcóxicarbonilo (C₂-C₄),

haciendo reaccionar una o más monoamidas metálicas de la fórmula (II)



25 (II)

en la que M, AE, X, q, n, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente,

y

m = q-1

con uno o más metales alcalinotérreos metálicos (AE).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se utiliza un total de 0,5 a 2 equivalentes molares de metales alcalinotérreos metálicos (AE) por equivalente molar de monoamida metálica de la fórmula (II).

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

- 5 AE es calcio y/o magnesio;
M es un metal seleccionado de Ti, Mn, Fe, Zn y Al;
X es cloro;
R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₅- sustituido por 4 grupos metilo.

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

- 10 AE es calcio o magnesio;
M es Zn o Mn,
X es cloro; y
R¹ y R² forman juntos un grupo -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂.

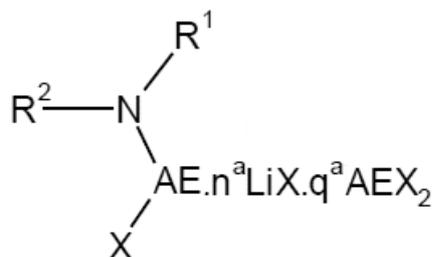
15 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el procedimiento se ejecuta a una temperatura en el intervalo +35 a -20 °C.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un diluyente que comprende o que consiste en uno o más disolventes orgánicos coordinantes.

20 7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un diluyente que comprende uno o más éteres o que consiste en éteres, seleccionándose el(los) éter(es) del grupo que consiste en THF, 2-metiltetrahydrofurano, éter t-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter dibutílico y éter ciclopentilmetílico.

25 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, **caracterizado porque** el diluyente comprende adicionalmente uno o más disolventes no coordinantes, seleccionado, preferentemente, de entre el grupo que consiste en compuestos aromáticos, aromáticos sustituidos con alquilo, alcanos, cicloalcanos y cicloalcanos sustituidos con alquilo, seleccionado, preferentemente, del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, butilbenceno, n-hexano, n-heptano, isooctano, ciclohexano y metilciclohexano.

9. Procedimiento de preparación de una monoamida de metal alcalinotérreo de la fórmula (II-AE), o el dímero, oligómero o polímero de la misma,



30 (II-AE)

en la que

- 35 AE es un metal alcalinotérreo;
q^a es un número de 0 a 6;
n^a es un número de 0 a 6;
X es un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo;
R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R³,

o

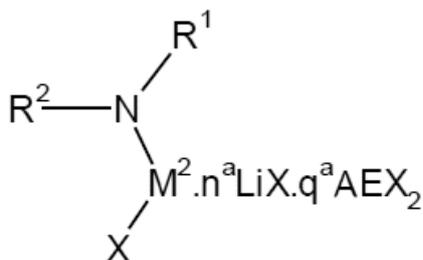
R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, en los que cada uno de estos grupos puede

estar opcionalmente sustituido por 1-4 radicales R⁴;

R³ se selecciona cada uno independientemente de halógeno, alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄);

5 R⁴ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y dialquilamino (C₂-C₄) o alcoxycarbonilo (C₂-C₄),

haciendo reaccionar una o más monoamidas metálicas de la fórmula (II-M²)



(II-M²)

en la que

10 X, q^a, n^a, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente;
M² es un metal divalente seleccionado de entre metales de los grupos 4, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 de la PTE;

con un metal alcalinotérreo metálico.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que se utiliza un total de 0,8 a 1,25 equivalentes molares de metal alcalino-térreo metálico (AE) por equivalente molar de monoamida metálica de la fórmula (II-M²).

15 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que

AE es calcio o magnesio;

M² es un metal divalente seleccionado de Ti, Mn, Fe, Cu, Ni y Zn;

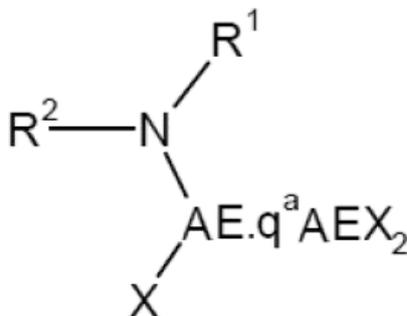
X es cloro;

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

20 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado porque** el procedimiento se ejecuta a una temperatura en el intervalo de +35 a -10 °C.

13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizado porque** se elimina el metal M²(0) elemental formado.

14. La monoamida del metal alcalinotérreo de la fórmula (II-AE-L), o el dímero, oligómero o polímero de la misma,



25

(II-AE-L)

en la que

AE es un metal alcalinotérreo, preferentemente magnesio o calcio;

q^a es un número de 0 a 6;

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

R^1 y R^2 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^3 ,

5 o

R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_{4-}$, $-(CH_2)_{5-}$, o $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 radicales R^4 ;

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

10 R^4 se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3) y dialquilamino (C_2-C_4) y alcoxycarbonilo (C_2-C_4).

15 15. Uso de monoamidas de metales alcalinotérreos de la fórmula (II-AE) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, preferentemente de monoamidas de metales alcalinotérreos de la fórmula (II-AE-L) tal como se define en la reivindicación 14, para la metalación de compuestos aromáticos, heteroaromáticos, alquenos, alquinos y otros compuestos orgánicos que tienen enlaces C-H activados.