



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014020032-7 B1



(22) Data do Depósito: 13/02/2013

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: AMIDAS METÁLICAS COMPLEXADAS COM METAIS ALCALINOTERROSOS, SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07F 3/06; C07D 211/12.

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2012 EP 12 171860.5; 13/06/2012 EP 12 171862.1; 17/02/2012 EP 12 155980.1; 17/02/2012 EP 12 155977.7.

(73) Titular(es): BAYER CROPSCIENCE AG; BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

(72) Inventor(es): MARK JAMES FORD; MARC MOSRIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013052833 de 13/02/2013

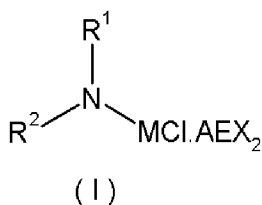
(87) Publicação PCT: WO 2013/120878 de 22/08/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/08/2014

(57) Resumo: RESUMO Patente de Invenção: "AMIDAS METÁLICAS COMPLEXADAS COM METAIS ALCALINOTERROSOS". A presente invenção refere-se a amidas metálicas da fórmula (I), a um processo para a preparação das mesmas e ao uso das mesmas como bases para os aromáticos, heteroaromáticos, alcenos, alcinos e outros compostos orgânicos que têm ligações C-H ativadas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AMIDAS METÁLICAS COMPLEXADAS COM METAIS ALCALINOTERROSOS, SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**".

[001] A presente invenção se refere a amidas metálicas da Fórmula (I), a um processo para a sua preparação e ao seu uso como base para metalação de compostos aromáticos, heteroaromáticos, alcenos, alcinos e outros compostos orgânicos apresentando ligações C-H ativadas.



DESCRIÇÃO

[002] A preparação de moléculas aromáticas e heteroaromáticas é de grande importância por causa da alta potência biológica das mesmas. Consequentemente, estes elementos estruturais são componentes de muitos ingredientes farmacêuticos e agroquímicos ativos. A metalação direta de compostos aromáticos e também de ligações C-H ativadas foi estabelecida como uma excelente ferramenta para a funcionalização de compostos aromáticos, heteroaromáticos e outros compostos orgânicos.

[003] Para esta finalidade, predominantemente alquilas de lítio ou amidas de lítio têm sido utilizados até a data como bases.

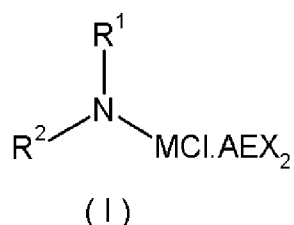
[004] Como alternativa, bases eficazes têm sido desenvolvidas para magnetização e zincagem de compostos aromáticos e heteroaromáticos. As bases de amida de zinco ou de amida de magnésio, por exemplo, Mg-TMP e Zn-TMP (TMP= 2,2,6,6-tetrametilpiperidil), complexadas com cloreto de lítio, por exemplo, TMPMgCl•LiCl, TMPZnCl•LiCl, TMP₂Zn•2MgCl₂LiCl, são reagentes versáteis de metalação, como foi descrito em WO 2010/092096 ou WO 2008/138946. Elas têm

alta basicidade cinética aliada com quimio- e regioseletividades muito boas. Além disso, as bases de amida de zinco podem ser armazenadas sob gás de proteção como soluções em THF por semanas, sem perder sua atividade.

[005] Para a síntese das bases, tipicamente aminas, por exemplo, TMP, são tratadas com lítio com quantidades equimolares de butil-lítio. Devido ao elevado custo do butil-lítio, as bases de amida de zinco são muito caras para uma multiplicidade de sínteses industriais. Existe, portanto, uma necessidade urgente para uma via mais favorável para bases de amida de metais, especialmente dispensando a utilização do butil-lítio caro.

[006] O problema abordado pela presente invenção era, portanto, o de ultrapassar as desvantagens descritas acima.

[007] O objetivo foi atingido em conformidade com a invenção por um processo para a preparação de amidas metálicas da Fórmula (I)



[008] na qual

[009] AE é um metal alcalinoterroso selecionado de cálcio e de magnésio;

[0010] M é um metal selecionado de metais dos grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 da Tabela Periódica dos Elementos (PTE) e do grupo dos lantanídeos;

[0011] X é um átomo de halogênio selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo;

[0012] R¹ e R² são cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em (C₁-C₈)alquila opcionalmente substituída por 1-2 radicais R³;

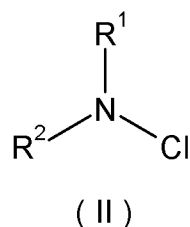
[0013] ou

[0014] R^1 e R^2 juntos formam um grupo $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ ou $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, onde cada um destes grupos podem ser opcionalmente substituídos por 1-4 radicais R^4 ;

[0015] R^3 é independentemente selecionado de halogênio, (C_1-C_3) alcóxi, (C_1-C_3) haloalcóxi e (C_2-C_4) dialquilamino;

[0016] R^4 é selecionado de halogênio, (C_1-C_3) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, (C_1-C_3) haloalcóxi e (C_2-C_4) dialquilamino,

[0017] pela reação de cloroaminas da Fórmula (II)



[0018] na qual os radicais R^1 e R^2 são cada um como definido acima com um ou mais metais alcalinoterrosos (AE) metálicos (isto é, presente sob a forma elementar) e/ou um ou mais metais (M) (isto é, sob a forma elementar), sendo que AE e M são cada um como definido acima.

[0019] Como resultado da inserção oxidativa de metal (M) e/ou do metal alcalinoterroso (AE), o processo de acordo com a invenção não precisa do butil-lítio.

[0020] Em um processo preferido de acordo com a invenção para a preparação de amidas metálicas complexadas com AE da Fórmula definida acima (I), as cloroaminas da Fórmula definida acima (II) são colocadas para reagir com os metais alcalinoterrosos metálicos (AE) e, opcionalmente, os halogenetos das mesmas na presença de um metal (M) (sob a forma elementar) e/ou o halogeneto de metal correspondente ($M^{n+}X_n^-$).

[0021] Será entendido aqui que o índice n em qualquer haleto de metal ($M^{n+}X_n^-$) utilizado no processo de acordo com a invenção é um número inteiro correspondente à valência do íon metálico do metal

(M). De preferência, $n = 2, 3$ ou 4 , especialmente $n = 2$.

[0022] É dada preferência à realização do processo de acordo com a invenção de tal maneira que, para cada equivalente (eq.) da cloroamina da Fórmula (II), um total de 1 equivalente ou mais de metais alcalinoterrosos metálicos (AE) e de metais (M) sob forma elementar é usado. É dada preferência à utilização de um total de mais do que um equivalente de metais alcalinoterrosos metálicos (AE) e de metais (M) sob forma elementar, ou seja, para trabalhar em excesso neste contexto. Além disso, de preferência, por cada equivalente da cloroamina da Fórmula (II), um total de 1,5 equivalentes ou mais, em especial de 2 equivalentes ou mais, dos metais alcalinoterrosos metálicos (AE) e de metais (M) sob forma elementar é usado.

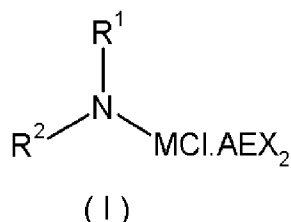
[0023] Em outra configuração do processo de acordo com a invenção para a preparação de amidas metálicas complexadas com AE da Fórmula definida acima (I), as cloroaminas da fórmula definida acima (II) são colocadas para reagir com um metal (M) sob a forma elementar e opcionalmente, o halogeneto metálico correspondente ($M^{n+}X_n^-$), na presença de magnésio metálico, cálcio metálico, halogenetos de magnésio e/ou halogenetos de cálcio, sendo dada preferência ao uso, para cada equivalente da cloroamina da Fórmula (II), um total de 1 equivalente ou mais de metal (M) sob forma elementar, preferência ainda à utilização de 1,5 equivalentes ou mais, em particular preferência à utilização de 2 equivalentes ou mais.

[0024] Em uma configuração preferida do processo de acordo com a invenção para a preparação de amidas metálicas complexadas com AE da Fórmula definida acima (I), as cloroaminas da fórmula definida acima (II) são colocadas para reagir com metal alcalinoterroso metálico (AE) (ou seja, o magnésio metálico e/ou cálcio metálico) na presença de metal (M) sob forma elementar, em que M é como definido acima, opcionalmente na presença do halogeneto de magnésio e/ou halogeneto de

cálcio e, opcionalmente, halogeneto de metal ($M^{n+}X^{-}_n$), sendo dada preferência ao uso, para cada equivalente da cloroamina da Fórmula (II), de um total de 0,8 equivalente ou mais de metal alcalinoterroso metálico (AE), mais de preferência ao uso de 1,0 equivalente ou mais.

[0025] Em uma configuração preferida do processo de acordo com a invenção para a preparação de amidas metálicas complexadas com AE da Fórmula definida acima (I), as cloroaminas da fórmula definida acima (II) são colocadas para reagir com magnésio metálico e/ou cálcio metálico na presença de um excesso do halogeneto metálico ($M^{n+}X^{-}_n$), sendo que M e X são cada um como definido acima, opcionalmente na presença do halogeneto de magnésio e/ou halogeneto de cálcio e, opcionalmente, metal (M).

[0026] A presente invenção proporciona ainda as amidas metálicas da Fórmula (I) obtidas pelo processo de acordo com a invenção



[0027] na qual os radicais R^1 , R^2 e M, AE e X são cada um como definido acima.

[0028] O termo "halogênio" ou "átomo de halogênio" significa, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo. Quando o termo é usado por um radical, "halogênio" ou "átomo de halogênio" significa, por exemplo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou de iodo.

[0029] Alquila significa um radical hidrocarbilo de cadeia cíclica, linear ou ramificada. A expressão "alquila (C_1-C_4)", por exemplo, é uma breve notação para alquila com um a quatro átomos de carbono de acordo com a faixa indicada para átomos de carbono e engloba, por exemplo, radicais metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metilpropila, terc-butila, ciclopropila e ciclobutila.

[0030] Radicais alquila gerais com uma maior faixa especificada de átomos de carbono, por exemplo, "(C1-C6)-alquila", correspondentemente, também engloba radicais de cadeia linear, ramificada ou cíclica, com um maior número de átomos de carbono, ou seja, de acordo com o exemplo também os radicais alquila com 5 a 6 átomos de carbono.

[0031] A menos que indicado especificamente para os radicais de hidrocarboneto, tais como radicais alquila, incluídos em radicais de compostos, a preferência é dada às estruturas de carbono inferiores, por exemplo, apresentando 1 a 6 átomos de carbono, ou apresentando 2 a 6 átomos de carbono no caso de grupos insaturados. Os radicais alquila, incluídos em radicais de compostos, como alcóxi, haloalquila, etc, significam, por exemplo, metila, etila, ciclo-, n- ou i-propila, ciclo-, n-, i-, t- ou 2-butila, pentilos, hexilas, tais como ciclo-hexila, n-hexila, i-hexila e 1,3-dimetilbutila, heptilas, tais como ciclo-heptila, n-heptila, 1-metil-hexila e 1,4-dimetilpentila.

[0032] Os radicais alquila cíclicos preferidos têm preferivelmente 3-8 átomos de carbono no anel, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. No caso dos radicais alquila cíclicos opcionalmente substituídos, estão incluídos sistemas cíclicos com substituintes, incluindo também substituintes com uma ligação dupla no radical alquila cíclico, por exemplo, um grupo alquilideno, tal como metilideno.

[0033] No caso dos radicais alquila cíclicos opcionalmente substituídos, os sistemas alifáticos policíclicos, também estão incluídos, tais como [1.1.0] butan-1-ila, biciclo [1.1.0] butan-2-ila, biciclo [2.1.0] pentan-1-ila, biciclo, [2.1.0] pentan-2-ila, biciclo [2.1.0]-pentan-5-ila, biciclo [2.2.1] hept-2-ila (norbornila), adamantan-1-ila e adamantan-2-ila.

[0034] No caso dos radicais alquila cíclicos opcionalmente substituídos, os sistemas alifáticos espirocíclicos também estão incluídos, por exemplo, espiro [2.2]-pent-1-ila, espiro [2.3]-hex-1-ila, espiro [2.3]-

hex-4-ila, 3-espiro-[2,3] hex-5-ila.

[0035] Arila é um sistema aromático mono-, bi- ou policíclico possuindo de preferência 6 a 14, especialmente 6 a 10, átomos de carbono do anel, por exemplo, fenila, indanila, naftila, antrila, fenantrenila e similares, de preferência fenila. Quando dois ou mais radicais formam um ou mais anéis, eles podem ser carbocíclicos, heterocíclicos, saturados, parcialmente saturados, insaturados, por exemplo, também aromáticos e opcionalmente ainda substituídos. Os anéis fundidos são, de preferência, anéis de 5 ou 6 membros, dando preferência especialmente para os ciclos de benzofundidos.

[0036] Os substituintes mencionados a título de exemplo ("substituinte de primeiro nível"), caso contenham radicais hidrocarbonados, podem ser opcionalmente substituídos neles ("substituinte de segundo nível"), por exemplo, por um dos substituintes como definido para o substituinte de primeiro nível. Outros níveis de substituintes correspondentes são possíveis. O termo "radical substituído" engloba de preferência apenas um ou dois níveis de substituintes.

[0037] Os substituintes preferidos para os níveis de substituintes são, por exemplo, halogênio, nitro, cianoalquila, dialquilamino, alcóxi, arila, arilóxi, benzila, benzilóxi, heterociclila e trialquilsilila.

[0038] Os substituintes compostos por mais de um nível de substituinte são, de preferência, por exemplo, alcoxialquila tal como monoalcoxialquila ou dialcoxialquila, alcoxialcóxi tal como monoalcoxialcóxi ou dialcoxialcóxi, benzila, fenetila, benziloxi, haloalquila, haloalcóxi, haloalcoxialcóxi, haloalcoxialquila.

[0039] No caso dos radicais com átomos de carbono, é dada preferência aos que têm 1 a 6 átomos de carbono, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 ou 2 átomos de carbono. A preferência é dada, geralmente, a substituintes a partir do grupo consistindo de halogênio, por exemplo, flúor e cloro, (C₁-C₄) alquila, de preferência

metilo ou etila, (C₁-C₄) haloalquila, de preferência trifluorometila, (C₁-C₄) alcóxi, de preferência metóxi ou etóxi, (C₁-C₄) haloalcóxi, nitro e ciano. É dada preferência particular aqui para os substituintes metila, metóxi, flúor e cloro.

[0040] Amino substituído, tal como mono- ou dissubstituído, é um radical do grupo dos radicais amino substituídos, que são N-substituídos, por exemplo, por um ou dois radicais idênticos ou diferentes a partir do grupo de alquila, alcóxi e arila; de preferência, dialquilamino e diarilamino, tal como N-alkuil-N-arilamino opcionalmente substituído e N-heterociclos saturados; é dada preferência a radicais alquila apresentando 1 a 4 átomos de carbono; arila é preferencialmente fenila ou fenila substituída.

[0041] Fenila opcionalmente substituída é de preferência fenila que não é substituída ou mono- ou polissubstituída, preferivelmente até trissubstituída, por radicais idênticos ou diferentes do grupo de halogênio, (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄)-alcóxi(C₁-C₄)alcóxi, (C₁-C₄)-alcóxi(C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄) haloalquila, (C₁-C₄) halogenoalcóxi, ciano e nitro, por exemplo, o-, m- e p-tolila, dimetilfenilas, 2-, 3- e 4-clorofenila, 2-, 3- e 4-fluorofenila, 2-, 3- e 4-trifluorometila e -triclorometilfenila, 2,4-, 3,5-, 2,5- e 2,3-diclorofenila, o-, m-e p-metoxifenila.

[0042] Heterociclila opcionalmente substituída é preferencialmente heterocíclica, que é não substituída ou mono- ou polissubstituída, preferivelmente até trissubstituída, por radicais idênticos ou diferentes a partir do grupo de halogênio, ciano, (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄)-alcóxi(C₁-C₄)alcóxi, (C₁-C₄)-alcóxi(C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄) haloalquila, (C₁-C₄) halogenoalcóxi, nitro e oxo, e é especialmente mono- ou polissubstituída por radicais do grupo de halogênio, (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄) haloalquila e oxo, muito particularmente por um ou dois radicais (C₁-C₄) alquila.

[0043] Haloalquila é uma alquila parcialmente ou totalmente substituída por átomos de halogênio iguais ou diferentes, por exemplo, mono-haloalquila, tais como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CHClCH_3 , CHFCH_3 , CH_2Cl , CH_2F ; per-haloalquila tais como CCl_3 ou CF_3 ou CF_2CF_3 ; poli-haloalquila, tais como CHF_2 , CH_2F , CH_2CHFCl , CHCl_2 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, CH_2CF_3 ; haloalcóxi é, por exemplo, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , OCF_2CF_3 , OCH_2CF_3 e $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

[0044] Os compostos orgânicos com ligações C-H ativadas são moléculas que têm uma maior tendência para liberar um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono como prótons, e, consequentemente, no sentido formal, para agir como um ácido. Este é o caso, por exemplo, quando o átomo de carbono está ligado a grupos removedores de elétrons fortemente como carbonilas (em um éster, cetona ou aldeído), sulfonas, nitrilas, grupos trifluorometila ou grupos nitro. Por exemplo, derivados do ácido malônico ($\text{pK}_a \approx 13$) ou acetilacetona ($\text{pK}_a \approx 9$) têm ligações C-H ativadas. As ligações múltiplas C-C, como um resultado da proximidade dos átomos de carbono, do mesmo modo asseguram maior polarização, de tal modo que os grupos α -alquenila e -alquinila, tal como, por exemplo, em grupos de vinila e propargila, levam à ativação C-H. Além disso, a formação de sistemas aromáticos também podem aumentar a acidez de C-H.

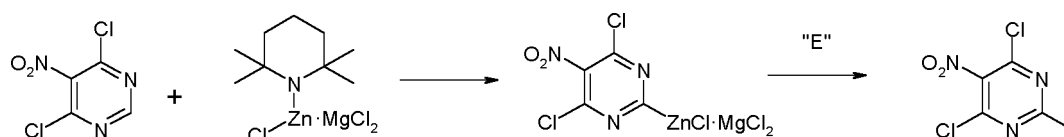
[0045] De acordo com a presente invenção, a Fórmula (I) também abrange todos os tautômeros e/ou complexos oligoméricos ou poliméricos presentes em equilíbrio, em que a coordenação de solventes pode opcionalmente também estar envolvida nas estruturas formadas. A ligação pode ser formada ou através dos halogenetos X ou através dos átomos de nitrogênio.

[0046] As amidas metálicas complexadas com AE da Fórmula (I) obtida pelo processo de acordo com a invenção são especialmente adequadas para a metalação sob condições fracas. Elas são, portanto,

particularmente apropriadas para a conversão de (hetero) aromáticos sensíveis e são toleradas pelos grupos funcionais sensíveis, por exemplo, nitro, aldeído ou F, que não é frequentemente o caso para as bases de lítio ou de magnésio correspondentes.

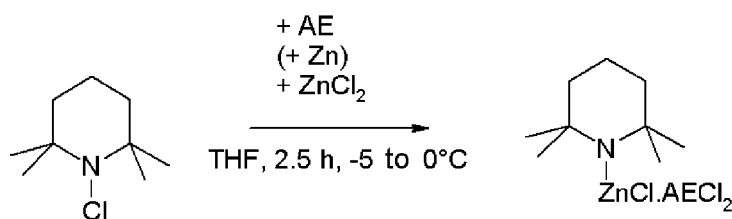
[0047] TMPZnCl·LiCl foi descrito na literatura como uma base fraca para a metalação de (hetero) aromáticos sensíveis a temperaturas ao redor de 20°C (ver Org. Lett. 2009, 11 (8), 1837-1840). Em estudos realizados internamente, no entanto, verificou-se que, por exemplo, a metalação da 4,6-dicloro-5-nitropirimidina heteroarômática sensível com TMPZnCl·LiCl a 20°C e subsequente reação com um eletrófilo, tal como iodo levou à destruição da 4,6-dicloro-5-nitropirimidina.

[0048] Se esta reação de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina, em contraste, for realizada sob as mesmas condições, com uma amida metálica da invenção da Fórmula (I), a conversão desejada é possível, sendo possível usar, como o eletrófilo ("E"), por exemplo, iodo ou então outros eletrófilos, conforme mostrado a título de exemplo a seguir utilizando o exemplo da TMPZnCl·MgCl₂ da invenção e iodo como eletrófilo.

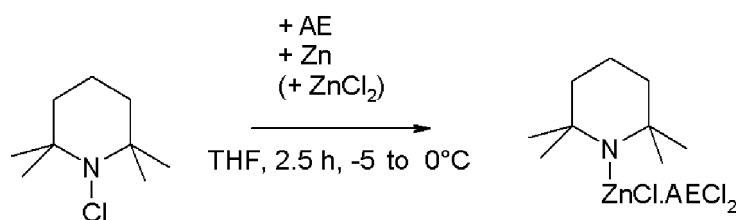


[0049] O processo de acordo com a invenção é descrito em detalhes pelo exemplo, mostrado no Esquema 1A e 1B abaixo, da preparação de TMPZnCl·MgCl₂ e TMPZnCl·CaCl₂, o metal alcalinoterroso (AE) metálico utilizado em cada caso sendo Mg (0) ou Ca (0).

Esquema 1A:



Esquema 1B:



[0050] As cloroaminas da Fórmula (II) podem ser obtidas pelos métodos descritos na técnica anterior, por exemplo, em 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 e 17), 2135; J.Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631. Preferência é dada para a realização da síntese pela reação das aminas secundárias correspondentes com hipocloritos, como descrito em JACS, 1973, 6400 ou por Toshimasa et al. Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802 e Deno et al. JACS 1971, 93, 2065.

[0051] Uma modalidade preferida da invenção se refere a amidas metálicas complexadas com magnésio ou cálcio da Fórmula (I), e a um processo para a sua preparação, em que

AE é o cálcio ou o magnésio,

M é um metal selecionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn e Al;

X é um átomo de halogênio selecionado de cloro e bromo;

R¹ e R² juntos formam um grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- ou -(CH₂)₂O(CH₂)₂- em que cada um destes grupos pode opcionalmente ser substituído por 1, 2, 3 ou 4 radicais R⁵; em que,

R⁵ é selecionado de metila, etila, n-propila e i-propila.

[0052] Uma modalidade particularmente preferida da invenção se refere a amidas de metais metálicas complexadas com magnésio ou com cálcio da Fórmula (I), e a um processo para a sua preparação, em que

AE é o cálcio ou o magnésio,

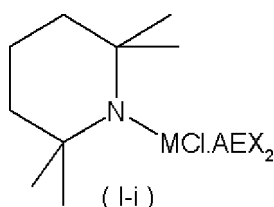
M é um metal selecionado de Ti, Mn, Fe, Zn e Al;

X é um átomo de halogênio selecionado de cloro e bromo;

R¹ e R² juntos formam um grupo -(CH₂)₅- substituído por 4 grupos metilo.

[0053] Preferência muito particular é dada ao uso de 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina como a cloroamina da Fórmula (II) no processo de acordo com a invenção.

[0054] Assim, a presente invenção também se refere a uma amida metálica complexada com AE da Fórmula (I-i)



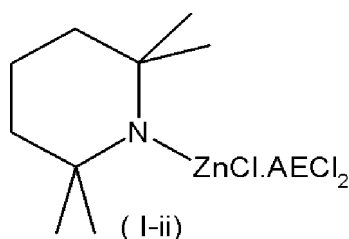
[0055] em que

AE é selecionado de Ca e Mg;

M é um metal selecionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn e Al; e

X é um átomo de halogênio selecionado de cloro e bromo, de preferência cloro.

[0056] Particularmente preferidas no âmbito da presente invenção são as amidas de zinco complexadas com AE da Fórmula (I-ii) e os tautômeros, oligômeros e seus polímeros



[0057] em que AE é Ca ou Mg.

[0058] O processo de acordo com a invenção é realizado, de preferência, dentro de um intervalo de temperatura de 20-20°C, de preferência de 10 a -10°C, mais preferencialmente de 5 a -5°C.

[0059] A reação é realizada preferencialmente sob atmosfera de gás de proteção em um solvente aprótico, anidro, escolhido entre o grupo constituído por éteres e compostos aromáticos, ou suas misturas. É dada preferência particular ao uso de solventes de coordenação, por exemplo, THF, 2-metiltetra-hidrofurano, éter metil terc-butílico, 1,2-dimetoxietano ou éter dietílico, ou então as suas misturas com aromáticos, por exemplo, benzeno, tolueno, etilbenzeno ou xileno, e/ou outros com os alcanos ou cicloalcanos ou cicloalcanos substituídos com alquila, por exemplo, n-hexano, n-heptano, ciclo-hexano, iso-octano ou metilciclo-hexano.

[0060] A diluição da mistura de reação é de preferência ajustada de modo que a solução resultante da amida metálica complexada com AE possa ser utilizada em reações subsequentes sem qualquer concentração.

[0061] A mistura de reação pode ser separada dos resíduos de metal por decantação ou filtração.

[0062] Com base na cloroamina da Fórmula (II), as combinações de metal alcalinoterroso (AE) e halogeneto do mesmo (EAX_2) e o metal (M) e o halogeneto de metal do mesmo ($\text{M}^{n+}\text{X}^{-n}$) são utilizados de preferência em excesso.

[0063] De acordo com a presente invenção, para cada equivalente da cloroamina da Fórmula (II), até 5 equivalentes de cada, de preferência até 3 equivalentes de cada, mais preferivelmente até 2 equivalentes de cada, de metal alcalinoterroso (AE), de metal (M), de halogeneto ($\text{M}^{n+}\text{X}^{-n}$) são usados. Para conseguir uma conversão completa de cloroamina da Fórmula (II), uma soma total de pelo menos 1,0 equivalente de metal alcalino terroso (AE) metálico e/ou de metal (M)

deve ser usado. Além disso, um total de pelo menos 1,0 equivalente de metal (M) e/ou de halogeneto de metal ($M^{n+}X^{-n}$) tem de ser usado, sendo particularmente vantajoso para distribuir com o halogeneto de metal alcalinoterroso (EX_2).

[0064] O uso combinado de magnésio e de cálcio e/ou de halogenetos dos mesmos faz com que seja possível obter misturas de compostos da Fórmula (I) que, devido à sinergia, pode ter vantagens, como por exemplo, a solubilidade elevada.

[0065] O magnésio metálico pode ser utilizado na reação sob a forma de torneamentos, grânulos ou pós. Devido à elevada área de superfície ativa, o pó de magnésio é preferido. O cálcio metálico é tipicamente utilizado na reação sob a forma de pó de cálcio. A fonte de cálcio utilizada no contexto da presente invenção é de preferência o fluoreto de cálcio, cloreto de cálcio ou brometo de cálcio, mais preferencialmente cloreto de cálcio.

[0066] Os halogenetos de magnésio são selecionados de fluoreto de magnésio, cloreto de magnésio, brometo de magnésio e iodeto de magnésio. É dada preferência o uso de cloreto de magnésio ou de brometo de magnésio, em particular, preferência ao uso de cloreto de magnésio.

[0067] Para a ativação dos metais, é possível utilizar, opcionalmente, um reagente de ativação, sozinho ou em combinação, por exemplo, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H), dibromoetano ou iodo.

[0068] Os metais (M) usados no contexto da presente invenção são selecionados a partir de metais dos grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 da Tabela Periódica dos Elementos (nomenclatura IUPAC) ou de sais halogenados, de preferência cloretos, e o grupo dos lantanídeos ou dos halogenetos dos mesmos, de preferência cloretos; os metais (M) são de preferência selecionados de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn e Al ou os halogenetos dos mesmos, de preferência, cloretos; os me-

tais (M) são mais preferencialmente selecionados de Ti, Mn, Fe, Zn e Al ou os halogenetos dos mesmos, preferencialmente cloretos. No contexto da presente invenção, o zinco (Zn) e cloreto de zinco (ZnCl_2) são de excepcional importância. Além disso, no contexto da presente invenção, o manganês (Mn) e os halogenetos de manganês, de preferência MnCl_2 , são de grande importância.

[0069] A presente invenção proporciona ainda o uso das amidas metálicas complexadas com AE da Fórmula (I) obtida de acordo com um processo da presente invenção, como bases para compostos aromáticos, heteroaromáticos, alcenos, alcinos e outros compostos orgânicos com ligações C-H ativadas. A basicidade, a seletividade ou a atividade dos mesmos podem ser melhoradas ou vantajosamente influenciadas pela adição de sais de lítio, ou no decurso da preparação ou no decurso da utilização, por exemplo, cloreto de lítio, ou por éteres coroa ou por outros reagentes de coordenação.

[0070] A presente invenção é ilustrada em detalhe pelos exemplos que se seguem.

Exemplos

[0071] Preparação de $(\text{TMP})\text{ZnCl}\cdot\text{CaCl}_2$ com Ca e Zn

[0072] Em um tubo de Schlenk seco, cheio de argon, com um agitador magnético e um septo, o pó de cálcio (16 mesh - 802 mg, 20 mmol) e o pó de zinco (5,231 mg, 80 mmol) foram inicialmente carregados em THF anidro (15 mL) e ativados pela adição de DIBAL-H (0,1 mL, 1 M em THF). Depois de agitação durante 5 min, a mistura foi arrefecida a 0°C e a agitação foi interrompida. Após a adição de iodo (65 mg, 0,25 mmol), a mistura foi agitada novamente e 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 3,51 g, 20 mmol) em THF anidro (15 mL) foi adicionado gota a gota a -5°C com uma bomba de infusão (taxa: 15 mL/h). Depois disso, a mistura de reação foi agitada a 25°C durante 30 min. Em seguida, os resíduos de metais foram decantados e a solução

amarela foi titulada com ácido benzoico e N-fenil-4-(fenilazo)-anilina como um indicador. A concentração foi de 0,47 M (rendimento = 88%).

[0073] Preparação de (TMP)ZnCl•MgCl₂ com Mg e Zn

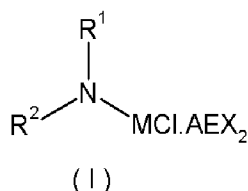
[0074] Em um tubo de Schlenk seco, cheio de argon, com um agitador magnético e um septo, o pó de magnésio (325 mesh - 1328 mg, 54,7 mmol) e o pó de zinco (3,573 mg, 54,7 mmol) foram inicialmente carregados e ativados por adição de DIBAL-H (0,5 mL, 1 M em THF). Depois de agitação durante 5 min, a mistura foi arrefecida a 0°C e a agitação foi interrompida. Após a adição de iodo (65 mg, 0,25 mmol), a mistura foi agitada novamente e 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 2,4 g, 13,7 mmol) em THF anidro (15 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C, com uma bomba de infusão (taxa: 15 mL/h). Depois disso, a mistura de reação foi agitada a 25°C durante 30 min e a solução amarela foi titulada com ácido benzoico e N-fenil-4-(fenilazo)-anilina como um indicador. A concentração foi de 0,38 M (rendimento = 96%).

[0075] Preparação de (TMP)ZnCl•MgCl₂ com Mg e ZnCl₂

[0076] Em um tubo de Schlenk seco, cheio de argon, com um agitador magnético e um septo, o pó de magnésio (325 mesh - 1458 mg, 60 mmol) e o cloreto de zinco (42,9 mL, 30 mmol, 0,7 M em THF) são inicialmente carregados e ativados pela adição de DIBAL-H (0,5 mL, 1 M em THF). Depois de agitação durante 5 min, a mistura foi arrefecida a 0°C e a agitação foi interrompida. Após a adição de iodo (65 mg, 0,25 mmol), a mistura foi agitada mais uma vez e 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPCl; 3514 mg, 20 mmol) em THF anidro (15 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C, com uma bomba de infusão (taxa: 15 mL/h). Depois disso, a mistura de reação foi agitada a 25 °C por mais 8 h e a solução amarela foi titulada com ácido benzoico e N-fenil-4-(fenilazo)-anilina como um indicador. A concentração foi de 0,17 M (rendimento = 50%).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação das amidas metálicas complexadas com AE, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I)



na qual

AE é um metal alcalinoterroso selecionado de cálcio e de magnésio;

M é um metal selecionado de metais dos Grupos 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 da Tabela Periódica dos Elementos e do Grupo dos Lantanídeos;

X é um átomo de halogênio selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo;

R¹ e R² são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em (C₁-C₈)alquila opcionalmente substituída por 1-2 radicais R³;

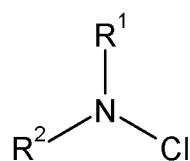
ou

R¹ e R² juntos formam um grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- ou -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, sendo que cada um destes grupos pode ser opcionalmente substituído por 1-4 radicais R⁴;

R³ é independentemente selecionado de halogênio, (C₁-C₃) alcóxi, (C₁-C₃) haloalcóxi e (C₂-C₄) dialquilamino;

R⁴ é selecionado de halogênio, (C₁-C₃) alquila, (C₁-C₃) alcóxi, (C₁-C₃) haloalcóxi e (C₂-C₄) dialquilamino,

pela reação de cloroaminas da Fórmula (II)



(II)

com um ou mais metais alcalinoterrosos (AE) sob a forma elementar e/ou um ou mais metais (M) sob a forma elementar,

sendo que R¹, R², AE e M são cada um como definidos acima.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

AE é um metal alcalinoterroso selecionado do cálcio e do magnésio,

M é um metal selecionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn e Al;

X é um átomo de halogênio selecionado de cloro e bromo;

R¹ e R² juntos formam um grupo -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- ou -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, sendo que cada um destes grupos pode opcionalmente ser substituído por 1 - 4 radicais R⁵;

R⁵ é selecionado de metila, etila, n-propila e i-propila.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

AE é um metal alcalinoterroso selecionado do cálcio e do magnésio,

M é um metal selecionado de Ti, Mn, Fe, Zn e Al;

X é cloro;

R¹ e R² juntos formam um grupo -(CH₂)₅- substituído por 4 grupos metila.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

AE é Ca ou Mg;

M é Zn ou Mn;

X é cloro; e

R¹ e R² juntos formam um grupo -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂-.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

AE é Ca ou Mg;

M é Zn;

X é cloro; e

R¹ e R² juntos formam um grupo -C(CH₃)₂(CH₂)₃-C(CH₃)₂-.

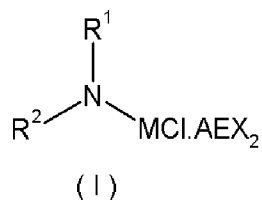
6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é conduzido dentro de uma faixa de temperatura de +20 a -20°C.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em um solvente de coordenação selecionado de THF, 2-metiltetra-hidrofurano, metil éter t-butílico, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter di-n-butílico e éter metil-ciclopentílico ou suas misturas.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma mistura de um solvente de coordenação selecionado de THF, 2-metiltetra-hidrofurano, metil éter t-butílico, 1,2-dimetoxietano, éter di-n-butílico, éter metil-ciclopentílico e éter dietílico, e um solvente de não coordenação selecionado de aromáticos, aromáticos substituídos por alquila, alcanos, cicloalcanos e/ou cicloalcanos substituídos por alquila, de preferência, benzeno, tolueno, xileno, etilbenzeno, ciclo-hexano, n-heptano, iso-octano e/ou metilciclo-hexano.

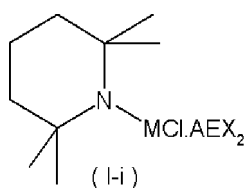
9. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 8, para a preparação de uma amida metálica complexada com AE da Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que é realizado na presença de sais de lítio.

10. Amida metálica complexada com AE, caracterizada pelo fato de que apresenta a Fórmula (I), e os tautômeros, oligômeros e seus polímeros



na qual os radicais R^1 , R^2 , M, AE e X, são, cada um, como definidos na reivindicação 1, obtível pelo processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

11. Amida metálica complexada com AE, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que apresenta a Fórmula (I-i)



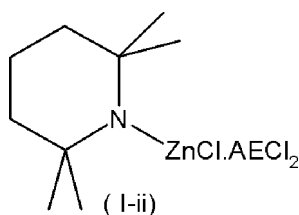
na qual

AE é selecionado de Ca e Mg,

M é um metal selecionado de Sc, Ti, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn e Al;

X é um átomo de halogênio selecionado de cloro e bromo.

12. Amida de zinco complexada com AE, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que apresenta a Fórmula (I-ii) e seus tautômeros, oligômeros e polímeros



na qual

AE é como definido na reivindicação 1.

13. Uso de uma amida metálica complexada com AE, que apresenta a Fórmula (I), (I-i) ou (I-ii), como definida em qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo fato de que é como uma base para metalação de aromáticos, heteroaromáticos, alcenos, alcinos e outros compostos orgânicos possuindo ligações C-H ativadas.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que é na presença de sais de lítio.