

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 415**

51 Int. Cl.:

C09K 3/00 (2006.01)

B01J 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2004** **E 04788940 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 1682627**

54 Título: **Procedimiento de preparación de metil litio**

30 Prioridad:

07.11.2003 US 703768

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

11.09.2014

73 Titular/es:

ROCKWOOD LITHIUM INC. (100.0%)
348 Holiday Inn Drive
Kings Mountain, NC 28086, US

72 Inventor/es:

HINTZE, MARK J. y
WEN, JING Q.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 493 415 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

Procedimiento de preparación de metil litio.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere disoluciones de metil litio elaboradas a partir de dispersiones de litio en un líquido aromático que contiene metiltetrahidrofurano (MeTHF) mediante la adición de clorometano líquido o gaseoso para que reaccione con el litio, formándose de ese modo metil litio.

10

Antecedentes de la invención

Se sabe que los compuestos de organolitio, p. ej., butil litio, se producen preparando una dispersión de litio metálico o de litio/sodio en un líquido orgánico inerte, y a continuación añadiendo un haluro de alquilo adecuado que reacciona con el litio metálico para formar el producto de organolitio.

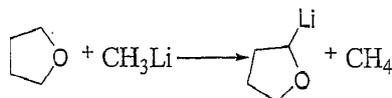
15

Generalmente, se preparó metil litio haciendo reaccionar clorometano con dos equivalentes de litio metálico proporcionando el producto y cloruro de litio.

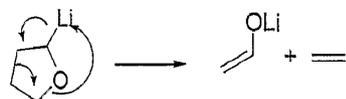


Clásicamente, esta reacción se llevó a cabo en éter dietílico puro (DEE) como disolvente. Sin embargo, a diferencia de otros alquil litios tales como butil litio, sec-butil litio y terc-butil litio, el metil litio es insoluble en disolventes hidrocarbonados puros. El éter dietílico, sin embargo, presenta un serio potencial para el fuego y las explosiones y no es un disolvente conveniente para reacciones a escala industrial. El tetrahidrofurano (THF) es un éter más deseable debido a su presión de vapor más baja y menor temperatura de autoignición, pero el MeLi es inestable en THF puro. El metil litio reacciona con un equivalente de THF que a continuación se somete a una reacción de fragmentación irreversible.

25



30



35 Las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.976.886 y 5.141.667 describen un procedimiento para producir composiciones organometálicas por reacción de un organohaluro con una mezcla de dos metales, siendo uno un metal alcalino, y el otro seleccionado entre magnesio, calcio, bario y zinc en un disolvente de hidrocarburo que contiene de 0,5 a 2,0 moles de una base de Lewis por mol de organohaluro. El metiltetrahidrofurano se describe como posible Base de Lewis. En la patente '667 también se reivindica un método para preparar una disolución de metil litio estable mediante la adición de un haluro de metilo a una mezcla de litio metálico y un hidrocarburo aromático que contiene tetrahidrofurano (THF) en una cantidad no superior a 2 moles de THF por mol de haluro de metilo mientras se mantiene la mezcla a una temperatura no superior a 50°C para reaccione en una atmósfera inerte del litio metálico y haluro de metilo para producir metil litio y haluro de litio subproducto.

40

45 El documento REP 0673941 A2 describe un método para procesar disoluciones de metil litio por medio de reacción de un haluro de metilo con una mezcla de litio metálico y un hidrocarburo aromático que contiene el tetrahidrofurano o metiltetrahidrofurano de Base de Lewis especificado dentro de un intervalo de 0,05 a 2 equivalentes molares de la base de Lewis por mol de compuesto organometálico. El documento GB 2276385 A describe un procedimiento catalítico para la alquilación de un metal alcalino seleccionado entre litio, sodio y potasio con un haluro de alquilo que contiene de 3 a 20 átomos de carbono en un disolvente hidrocarbonado sin proporcionar especificaciones adicionales acerca de los equivalentes molares óptimos del catalizador por especificaciones molares acerca de los equivalentes molares óptimos del catalizador por mol de metal alcalino.

50

55 Ahora se ha descubierto que el uso de MeTHF con un disolvente aromático produce composiciones de metil litio que son más estables que las correspondientes preparaciones de THF cuando se preparan como se describe en la presente memoria.

Compendio de la invención

- 5 El metil litio se prepara dispersando litio metálico en un disolvente orgánico aromático con 2 a 4 equivalentes de MeTHF por equivalente de MeLi y añadiendo clorometano líquido o gaseoso en condiciones en las que el clorometano reacciona con el litio metálico para formar metil litio. Las disoluciones de metil litio resultantes contienen MeTHF aromático orgánico y MeLi, junto con subproductos, si los hubiere. En realizaciones preferidas, se añade sodio metálico a la dispersión en una cantidad de hasta 50% en peso de los metales, preferiblemente 1-25% y más preferiblemente 3-5% en peso del total de los metales. En realizaciones particularmente preferidas, se prepara previamente una dispersión de litio en un disolvente orgánico y se utiliza como fuente de litio.
- 10 Para los propósitos de la presente invención, el líquido orgánico inerte utilizado en la preparación de las primera o segunda dispersiones de litio, en el orden en que se producen de acuerdo con el método de la invención, es cualquier alquilo o cicloalquilo orgánico C5-C10 adecuado que no es reactivo con el litio, pero es adecuado para realizar una reacción con un haluro de alquilo para producir el producto de alquil litio deseado. Se prefieren hexano, ciclohexano y heptano.
- 15 Las dispersiones pueden prepararse calentando litio metálico en el líquido orgánico inerte en presencia de un agente dispersante a una temperatura por encima del punto de fusión del litio metálico, o el mayor entre el litio y otro metal, p. ej., sodio metálico, para fundir los metales. El agente dispersante es preferiblemente un compuesto orgánico, típicamente un ácido graso o combinación de los mismos, que ayuda en la dispersión del metal. El aceite de linaza es particularmente preferido, aunque pueden utilizarse otros agentes, p. ej., ácido oleico, ácido esteárico, aceite de cacahuete. A continuación se aplica agitación o fuerza de cizallamiento para dispersar el metal fundido en forma de gotitas o escamas para dispersar el litio metálico y formar la dispersión de litio. Se prefiere que el agente dispersante esté presente como 0,3 a 0,65% del peso combinado del material orgánico inerte, el litio y opcionalmente el sodio metálico, y el agente dispersante.
- 20 Si el sodio metálico está presente, se prefiere que la razón en peso de litio a sodio varíe de 20:1 a 1:1, más preferiblemente de 18:1 a 1,2:1.
- 25 Las dispersiones de litio de la invención se pueden preparar en un aparato que es también parte de la invención. El aparato tiene un dispersador y un depósito de intercambio que se comunican entre sí a través de un tubo de alimentación. Alternativamente, dos o más tubos de alimentación separados pueden estar en comunicación con el dispersador y el depósito de intercambio.
- 30 El dispersador tiene una entrada adecuada para recibir en ella los metales de litio y opcionalmente de sodio, preferiblemente en forma de lingote. Por supuesto, se pueden usar otras formas de metal, tales como formas molidas, trituradas, u otras formas brutas del metal. En una realización alternativa, se añade metal fundido al líquido orgánico inerte que se calienta para mantener el metal en estado fundido. El líquido orgánico inerte y el agente dispersante también se pueden cargar en el dispersador través de la entrada, pero por lo general se proporciona una entrada de líquido separada, que está en comunicación con el depósito que contiene el material orgánico inerte y/o el agente dispersante. Típicamente, el dispersador y el depósito de intercambio son recipientes cerrados, de manera que se puede proporcionar una atmósfera no reactiva por medio de la introducción de un gas inerte, p. ej., argón, a presión.
- 35 El dispersador está provisto de un sistema de regulación de temperatura para calentar o enfriar el recipiente según se desee, p. ej., para calentar el recipiente para fundir el litio metálico. Es importante destacar que el dispersador tiene un agitador en su interior para agitar el litio fundido y opcionalmente el sodio metálico para formar la dispersión. El agitador debe aplicar fuerza suficiente de manera que el tamaño medio de partícula de las escamas resultantes de metal de litio y opcionalmente de sodio oscilen de 5 a 60 micras, preferiblemente de 10 a 55 micras, y lo más preferiblemente de 30 a 50 micras.
- 40 Se proporciona un depósito de intercambio para eliminar el líquido orgánico inerte y reemplazarlo o cambiarlo por un segundo líquido orgánico inerte. El segundo líquido orgánico inerte puede ser el mismo o diferente del primero, pero tiene las mismas características descritas en la presente memoria. El intercambio se realiza normalmente mediante filtración, y también se proporciona un mecanismo de filtro adecuado.
- 45 Transferencia de la dispersión desde el dispersador al depósito de intercambio se puede llevar a cabo mediante la presurización del dispersador con un gas inerte.
- 50 La dispersión de litio se utiliza preferiblemente en la preparación de metil litio de acuerdo con la presente invención, aunque se puede utilizar cualquier dispersión de litio o litio/sodio. En realizaciones preferidas, se añade la cantidad apropiada de dispersión de litio metálico (o dispersión de litio y sodio metálico) a la mezcla de disolvente aromático y MeTHF. A continuación se añade clorometano en forma de líquido o gas en condiciones que permiten la reacción con el litio metálico para formar metil litio. En realizaciones preferidas, el compuesto orgánico aromático es tolueno (también conocido como metilbenceno, toluol y fenilmetano), etilbenceno (también conocido como etilbenzol, feniletano y EB), o Cumeno (también conocido como isopropilbenceno, 1-metiletil)benceno o 2-fenilpropano).
- 55
- 60

Breve descripción de las Figuras

5 Las Figs. 1a-3d son trazas del tamaño de partícula y micrografías electrónicas de barrido ("SEM" en sus siglas inglesas) de partículas metálicas de litio y/o sodio de las dispersiones de acuerdo con la presente invención y se refieren al Ejemplo correspondiente (p. ej., la Fig. 1a corresponde al Ejemplo 1a, etc.).

La Fig. 4 es un diagrama de flujo de proceso que detalla también el aparato de la invención.

10 La Fig. 5A (a la izquierda) es una SEM de una gotita de sodio/litio partir de una dispersión preparada de acuerdo con la presente invención. La Fig. 5B (a la derecha) es un mapa de puntos de sodio de la gotita grande mostrada en la Fig. 5A.

La Fig. 6A (a la izquierda) es una SEM de otra muestra de gotitas de sodio/litio de acuerdo con la presente invención. La Fig. 6B (a la derecha) es un mapa de puntos de sodio de esas gotitas.

La Fig. 7 es un gráfico que muestra la pérdida/día de MeLi/MeTHF en diversos disolventes orgánicos aromáticos y en varios equivalentes de MeTHF.

15 La Fig. 8 es un gráfico que muestra la pérdida de MeLi por día para las combinaciones de THF y MeTHF.

Descripción detallada

20 Se elaboran disoluciones de metil litio a partir de dispersiones de litio en un líquido aromático que contiene metiltetrahidrofurano (MeTHF) mediante la adición de clorometano líquido o gaseoso para que reaccione con el litio, formando de ese modo metil litio. El MeTHF está presente en una cantidad de 2 a 4 equivalentes basados en el metil litio, y preferiblemente de más de 2 equivalentes hasta, e incluyendo, 4 equivalentes.

25 Sorprendentemente, se han encontrado que las formulaciones de MeTHF son más estables que las correspondientes formulaciones de THF.

La dispersión inicial de litio se prepara preferiblemente fundiendo litio y opcionalmente otro metal, p. ej., sodio, en un líquido orgánico inerte y agitando la mezcla para formar la dispersión. El líquido orgánico inerte es preferiblemente un n-alcano C5-C10, preferiblemente C7-C8. Los más preferidos son heptano, hexano y ciclohexano.

30

Haciendo referencia a la Fig. 4, los dos recipientes primarios del aparato son el recipiente de dispersión 100 y el depósito de intercambio 200. La mezcla deseada de litio metálico y, si se añadiera, sodio metálico se carga en el dispersador 100 a través de la alimentación de entrada de sólidos 2, que puede cerrarse para mantener la atmósfera interna. Preferiblemente, el recipiente de dispersión 100 está encerrado para mantener una atmósfera de gas inerte, p. ej., argón que se proporciona a través de la entrada de gas 3. La alimentación de entrada de sólidos 2 se cierra después de cargar el recipiente de dispersión con el metal, y el conducto de ventilación 4 se abre de modo que cualquier vapor presente pueda ser desplazado a medida que se completa la filtración de disolvente del depósito de intercambio 200 al dispersador 100.

35

40 Se añade un volumen adecuado de líquido orgánico inerte 1 al dispersador 100, p. ej., se hace recircular a partir de un lote anterior, aplicando un chorro del líquido orgánico inerte 1 desde la bandeja 5 del depósito de intercambio 200 de nuevo al dispersador 100 mediante la aplicación de una presión de gas inerte en el depósito de intercambio 200. El dispersador 100 se inspecciona a través del puerto de carga 2 para asegurar que todo el líquido orgánico inerte (denominado A en la Fig. 4) del lote anterior en el depósito de intercambio 200 se filtra de nuevo al dispersador 100.

45 Se añade un volumen adicional de líquido orgánico inerte 7 al dispersador 100 si el volumen no es suficiente. El agente dispersante 8 se añade para ayudar a dispersar el litio y otros metales. El aceite de linaza es un agente dispersante preferido, tal como el aceite de linaza refinado asequible comercialmente de Reichold Chemical (código de producto 144491-00 y número CAS 8001-26-1). Los elementos y el rango de especificación para este producto de Reichold incluyen un color Gardner de 0,0 a 6,0, un Índice de acidez NV de 0,0 a 0,3, y una gravedad específica a 25°C de 0,926 a 0,930. Preferiblemente, la razón en peso de agente dispersante con respecto al peso total de la dispersión, incluyendo los metales, es de 0,25 a 0,3%. El recipiente dispersador 100 se cierra a continuación, el tubo de ventilación 4 se cierra, y se aplican argón u otro gas inerte a través de la entrada de gas 3. Preferiblemente, se aplican de 68.947,6 a 137.895,2 Pa (10 a 20 psig) de gas inerte.

50

55 El dispersador 100 se calienta a través de un sistema de calefacción/refrigeración 9, preferiblemente un sistema de aceite, controlado por el controlador de temperatura 18, a aproximadamente 199°C (390°F), o el punto de fusión del metal o los metales, punto en el cual la presión interna es de 1.241.056,8 Pa (180 psig) cuando se utiliza heptano. Una vez que se alcanza la temperatura deseada, el agitador de dispersión 10 se inicia para dispersar el litio fundido y opcionalmente los metales de sodio. Un agitador preferido (motor, bastidor, eje, junta, y cuchilla) es el Morehouse Cowles Inc 10 D Cowles Dissolver. La cuchilla es el número de pieza B07A00 determinado a partir de Morehouse Cowles Drawing 4-55435-B. La cuchilla preferida tiene las siguientes características: 0,18415 m (7 ¼ pulgadas) de diámetro máximo, medido de borde exterior del diente a borde exterior del diente; y 18 dientes, la mitad dirigidos hacia arriba, la mitad hacia abajo. Cada diente tiene 0,03175 m (1 ¼ ") de largo, 0,009525 m (3/8") de profundidad en el borde exterior. Cada diente tiene un ángulo de 30 grados con respecto a la tangente del círculo de la cuchilla.

60

La cuchilla gira en sentido antihorario cuando se observa desde la parte superior del dispersador 100. Sigue de cerca el borde exterior de cada diente. Aunque se prefiere lo antedicho, se puede utilizar cualquier agitador disponible que pueda producir una dispersión de litio que tenga el tamaño medio de partícula deseado de 5 a 60 micras.

5 Después de que los materiales cargados han alcanzado el punto de fusión de los metales, el agitador se pone en marcha a baja velocidad, p. ej., aproximadamente 1425 rpm. Una vez que se determina que se funde todo el litio y, opcionalmente el sodio, el agitador del dispersador 10 se cambia a la velocidad relativamente alta anterior, p. ej., 3.450 rpm, causando agitación de alto cizallamiento y la formación de la dispersión. Esto generalmente tarda varios minutos, p. ej., de tres a cinco minutos. El sistema de calefacción/refrigeración 9 se ajusta a continuación para enfriar la dispersión y se detiene la agitación. La dispersión se enfría, preferiblemente a aproximadamente 60°C (140°F), haciendo así que las partículas fundidas, dispersas se solidifiquen. Opcionalmente, se puede aplicar de nuevo agitación tanto a baja como a alta velocidad para garantizar una mezcla uniforme de la dispersión antes de la transferencia al depósito de intercambio 200. La dispersión se transfiere a continuación a través del tubo de transferencia 11 por medio de presurización del dispersador 100. Después de la transferencia, se realiza un enjuague con solvente 7 ("cola") a través del dispersador 100 y el tubo de transferencia 11 hasta que se completa la transferencia. A continuación se detiene el agitador de dispersión 10.

20 A continuación comienza la filtración o cribado 17 para separar los metales, ahora en forma de esferas o esferoides, a partir del líquido orgánico inerte/agente dispersante. Esto se logra, p. ej., aplicando la presión 6 con un gas inerte, p. ej., argón, en el depósito de intercambio 200. Cuando se completa la filtración, la mezcla de litio-sodio se enjuaga mediante la aplicación de presión de argón 6 en el depósito de intercambio 100, con el volumen deseado de un segundo líquido orgánico inerte, que puede ser el mismo o diferente del líquido orgánico inerte que forma la dispersión, y la mezcla se agita con un agitador del depósito de intercambio 13 para volver a suspender los sólidos en el nuevo líquido orgánico. Típicamente, el segundo líquido orgánico es hexano. Después de agitación 13 el disolvente de enjuague se filtra ("criba") 14 a un procedimiento de recuperación de disolventes. La mezcla de metal dispersado se recicla a continuación en el depósito de intercambio poniendo en marcha la bomba de disolvente aplicable y dosificando el volumen deseado del segundo líquido orgánico inerte 12, en el depósito de intercambio, y agitando 13. El metal dispersado, enjuagado ahora con el segundo líquido orgánico se transfiere a través del segundo tubo de transferencia 15 al reactor 300 mediante la presurización del depósito de intercambio 200 añadiendo gas inerte a presión al depósito de intercambio través de la entrada 6. Se aplica un lavado con disolvente 12 del segundo líquido orgánico para aclarar el conducto de transferencia y para asegurar una transferencia completa. El depósito de intercambio 200 se despresuriza después a través de la línea 16 en preparación para recibir la siguiente cantidad de la primera dispersión de litio desde el dispersador 100.

35 En el reactor 300 el clorometano se añade a la dispersión de litio para formar el metil litio. Puesto que el cloruro de metilo es un gas por encima de una temperatura de -24 grados C, el clorometano se puede cargar en el reactor en forma de gas de manera que entre en contacto con la superficie de la mezcla de dispersión de litio/disolvente aromático/MeTHF o el clorometano se puede enfriar y añadir a la mezcla en forma de líquido.

40 El clorometano se añade en una cantidad tal que hay de 2 a 4 equivalentes de MeTHF por equivalente de MeLi producido. Preferiblemente, están presentes más de 2 a 4 equivalentes de MeTHF, y más preferiblemente de 2,1 a 3 equivalentes.

45 Se puede añadir catalizador para ayudar a la reacción. La temperatura, la presión y otros parámetros de funcionamiento adecuados se proporcionan para facilitar la reacción, y éstos pueden variar con los reaccionantes y el producto final deseados.

50 Si se utiliza clorometano gaseoso, los parámetros de funcionamiento variarán de 101325 a 1013250 Pa (1 a 10 atmósferas), y preferiblemente se utilizan de 101325 a 506625 Pa (1 a 5 atmósferas), de clorometano, y también se introduce un gas inerte para evitar la reacción del producto con el oxígeno o la humedad atmosférica.

55 Si se utiliza clorometano líquido, se introduce clorometano gaseoso en un condensador y se enfría a la temperatura a la que se licua el clorometano, p. ej., es suficiente aproximadamente -40°C. El clorometano líquido se añade a continuación a la mezcla de litio metálico/MeTHF/disolvente aromático y se deja que reaccione y forme MeLi. La reacción es exotérmica, por lo que es preferible controlar la temperatura enfriando el recipiente de reacción.

60 Los disolventes orgánicos aromáticos preferidos incluyen tolueno, cumeno y etilbenceno, siendo particularmente preferido el cumeno.

Las disoluciones resultantes contienen el MeLi, de 2 a 4 equivalentes de MeTHF, el disolvente aromático y cualquier subproducto o sodio, si estuviera presente. Preferiblemente, se utilizan 2 equivalentes de MeTHF en las formulaciones, ya que éstas son generalmente más estables que las formulaciones de 3 o 4 equivalentes ..

Los productos resultantes pierden preferiblemente menos de aproximadamente 5-6% de MeLi de partida por descomposición después del almacenamiento de 30 días a 40°C cuando se mide mediante RMN H^1 en comparación con 14% en las composiciones correspondientes en las que el MeTHF se sustituye por THF.

5 Realizaciones preferidas

1. Dispersiones de litio preferidas

10 La dispersión de litio de la invención se prepara fundiendo litio y opcionalmente otro metal, p. ej., sodio, en un líquido orgánico inerte y agitando la mezcla para formar la dispersión. El líquido orgánico inerte es preferiblemente un n-alcano C5-C10, preferiblemente C7-C8. Los más preferidos son heptano, hexano y ciclohexano.

15 Haciendo referencia de nuevo a la Fig. 4, los dos recipientes primarios del aparato son el recipiente de dispersión 100 y el depósito de intercambio 200. La mezcla deseada de litio y sodio metálicos se carga en el dispersador 100 a través de la alimentación de entrada de sólido 2, que puede cerrarse para mantener la atmósfera interna. Preferiblemente, el recipiente de dispersión 100 está encerrado para mantener una atmósfera de gas inerte, p. ej., argón que se proporciona a través de la entrada de gas 3. La alimentación de entrada de sólido 2 se cierra después de que el recipiente de dispersión se carga con el metal, y el conducto de ventilación 4 se abre de modo que los vapores presentes pueden ser desplazados a medida que se completa la filtración de disolvente del depósito de intercambio 200 al dispersador 100.

20 Se añade un volumen adecuado de líquido orgánico inerte 1 al dispersador 100, p. ej., recirculado a partir de un lote anterior, aplicando un chorro de líquido orgánico inerte 1 desde la bandeja 5 del depósito de intercambio 200 de nuevo al dispersador 100 mediante la aplicación de una presión de gas inerte al depósito de intercambio 200. El dispersador 100 se inspecciona a través del puerto de carga 2 para asegurar que todo el líquido inerte orgánico (denominado A en la Fig. 4) del lote anterior en el depósito de intercambio 200 se filtra de nuevo al dispersador 100. Se añade un volumen adicional de líquido orgánico inerte 7 al dispersador 100 si el volumen no es suficiente. Se añade el agente dispersante 8 para ayudar a dispersar el litio y los otros metales. El aceite de linaza es un agente dispersante preferido, tal como el aceite de linaza refinado asequible comercialmente de Reichold Chemical (código de producto 144491-00 y Número CAS 8001-26-1). Los elementos y el rango de especificación para este producto de Reichold incluyen un color Gardner de 0,0 a 6,0, un Índice de Acidez-NV de 0,0 a 0,3, y una gravedad específica a 25°C de 0,926 a 0,930. Preferentemente, la razón en peso de agente dispersante con respecto al peso total de la dispersión, incluyendo los metales, es de 0,25 a 0,3%. El recipiente dispersador 100 se cierra a continuación, se cierra el conducto de ventilación 4, y se aplica argón u otro gas inerte a través de la entrada de gas 3. Preferiblemente, se aplican 68947,6-137895,2 Pa (10 a 20 psig) de gas inerte.

40 El dispersador 100 se calienta a través de un sistema de calefacción/refrigeración 9, preferiblemente un sistema de aceite, controlado por el controlador de temperatura 18, a aproximadamente 199°C (390°F), o el punto de fusión del metal o metales, punto en el cual la presión interna es de aproximadamente 180 psig cuando se utiliza heptano. Una vez que se alcanza la temperatura deseada, el agitador de dispersión 10 se pone en marcha para dispersar el litio fundido y opcionalmente los metales de sodio. Un agitador preferido (motor, bastidor, eje, junta, y cuchilla) es el Morehouse Cowles Inc 10 D Cowles Dissolver. La cuchilla es el número de pieza B07A00 determinado a partir de Morehouse Cowles Dibujo 4-55435-B. La cuchilla preferida tiene las siguientes características: 0,18415 m (7 ¼ pulgadas) de diámetro máximo, - medido de borde exterior del diente a borde exterior del diente; y 18 dientes, la mitad dirigida hacia arriba, la mitad hacia abajo. Cada diente tiene 0,03175 m (1 ¼ ") de largo, 0,009525 m (8,3") de profundidad en el borde exterior. Cada diente tiene un ángulo de 30 grados con respecto a la tangente del círculo de la cuchilla. La cuchilla gira en sentido antihorario cuando se observa desde la parte superior de dispersador 100. Sigue de cerca el borde exterior de cada diente. Aunque se prefiere lo antedicho, se puede utilizar cualquier agitador disponible que pueda producir una dispersión de litio que tenga el tamaño medio de partícula deseado de 5 a 60 micras.

50 Después de que los materiales cargados han alcanzado el punto de fusión de los metales, el agitador se pone en marcha a baja velocidad, p. ej., aproximadamente 1.425 rpm. Una vez que se determina que se funde todo el litio y, opcionalmente el sodio, el agitador del dispersador 10 se cambia a la velocidad relativamente alta anterior, p. ej., 3.450 rpm, causando agitación de alto cizallamiento y la formación de la dispersión. Esto generalmente tarda varios minutos, p. ej., de tres a cinco minutos. El sistema de calefacción/refrigeración 9 se ajusta a continuación para enfriar la dispersión y se detiene la agitación. La dispersión se enfría, preferiblemente a aproximadamente 60°C (140°F), haciendo así que las partículas fundidas, dispersas se solidifiquen. Opcionalmente, se puede aplicar de nuevo agitación tanto a baja como a alta velocidad para garantizar una mezcla uniforme de la dispersión antes de la transferencia al depósito de intercambio 200. La dispersión se transfiere a continuación a través del tubo de transferencia 11 por medio de presurización del dispersador 100. Después de la transferencia, se realiza un enjuague con solvente 7 a través del dispersador 100 y el tubo de transferencia 11 hasta que se completa la transferencia. A continuación se detiene el agitador de dispersión 10.

A continuación comienza la filtración o cribado 17 para separar los metales, ahora en forma de esferas o esferoides, a partir del líquido orgánico inerte/agente dispersante. Esto se logra, p. ej., aplicando la presión 6 con un gas inerte, p. ej., argón, en el depósito de intercambio 200. Cuando se completa la filtración, la mezcla de litio-sodio se enjuaga mediante la aplicación de presión de argón 6 en el depósito de intercambio 100, con el volumen deseado de un segundo líquido orgánico inerte, que puede ser el mismo o diferente del líquido orgánico inerte que forma la dispersión, y la mezcla se agita con un agitador del depósito de intercambio 13 para volver a suspender los sólidos en el nuevo líquido orgánico. Típicamente, el segundo líquido orgánico es hexano. Después de agitación 13 el disolvente de enjuague se filtra 14 a un procedimiento de recuperación de disolventes. La mezcla de metal dispersado se recicla a continuación en el depósito de intercambio poniendo en marcha la bomba de disolvente aplicable y dosificando el volumen deseado del segundo líquido orgánico inerte 12, en el depósito de intercambio, y agitando 13. El metal dispersado, enjuagado ahora con el segundo líquido orgánico se transfiere a través del segundo tubo de transferencia 15 al reactor 300 mediante la presurización del depósito de intercambio 200 añadiendo gas inerte a presión al depósito de intercambio través de la entrada 6. Se aplica un lavado con disolvente 12 del segundo líquido orgánico para aclarar el conducto de transferencia y para asegurar una transferencia completa. El depósito de intercambio 200 se despresuriza después a través de la línea 16 en preparación para recibir la siguiente cantidad de la primera dispersión de litio desde el dispersador 100.

En el reactor 300 el reaccionante orgánico deseado, típicamente un haluro de alquilo, añade a la dispersión de litio para formar el producto final de organolitio deseado. Por ejemplo, si se desea metil litio, se añade clorometano. Se puede añadir catalizador para ayudar a la reacción. La temperatura, la presión y otros parámetros de funcionamiento adecuados se proporcionan para facilitar la reacción, y éstos pueden variar con los reaccionantes y el producto final deseados. Por ejemplo, para preparar butil litio se prefieren una temperatura de reacción de 50 grados Celsius y una presión de 0 a 137895,2 Pa (0 a 20 psig).

El producto de alquilo de litio se puede recuperar posteriormente mediante el uso de un recipiente de filtro después del recipiente del reactor. La porción restante se puede reciclar para recuperar el disolvente y cualquier litio, sodio y cloruro restantes para su procesamiento.

Cabe señalar para los propósitos de la presente invención que las partículas de litio pueden no ser perfectamente esferoidales, pero son nominalmente de forma esférica, sin embargo también se forman partículas en forma de huevo y ovoides.

Ejemplos de realizaciones preferidas

La dispersión de litio se prepara con diferentes proporciones de litio y sodio.

Ejemplo 1 (a-d)

Las dispersiones de sodio o de litio de litio se pueden utilizar para elaborar las realizaciones preferidas de las dispersiones de metil litio de la presente invención. También se pueden usar para elaborar otros productos de alquil litio, p. ej., las dispersiones utilizadas para la producción de n-butil litio en hexano (NBH) se preparan como sigue: Las siguientes cantidades de ingredientes se cargan a un dispersador:

Litio	29,938 kg (66 libras)
Sodio	24,948 kg (55 libras)
Heptano utilizado en el Dispersador	265 L o 174,636 kg (70 galones o 385 libras)
Aceite de linaza	1,5 L o 1,37 kg (1.500 mL o 3,04 libras)

El dispersador se calienta a una temperatura suficiente para fundir los metales. La agitación se inició a una velocidad de aproximadamente 1.425 rpm, y se incrementó a 3.450 rpm para producir una dispersión que tiene gotitas de litio y sodio con un promedio de 10 a 60 micras de tamaño como se determina por una unidad de difracción láser Coulter LS230 con queroseno. La cantidad de aceite de linaza refleja la cantidad que se utilizaría si la totalidad de los 265 L (70 galones) de heptano fueran heptano virgen.

La mayor parte del heptano utilizado para preparar la dispersión se suministra desde un lote de dispersión anterior. Típicamente, 246 L (65 galones) de heptano se vuelven a cribar, aproximadamente 19 L (5 galones) se pierden por evaporación, y se añaden 19 L (5 galones) para compensar la diferencia (heptano virgen). Cuando se recicla heptano, se utilizan típicamente solo 750 mL de aceite de linaza. Para calcular el peso de aceite de linaza, se utilizan las cifras proporcionadas anteriormente. De manera óptima, 0,61% en peso de toda la masa en el dispersador es aceite de linaza en este Ejemplo.

La cantidad de aceite de linaza mostrada anteriormente refleja la cantidad que se utilizaría si la totalidad de los 265 L (70 galones) de heptano fuera nueva (virgen) de heptano. Sin embargo, si la mayor parte del heptano que se utiliza para preparar una dispersión se vuelve a cribar/filtrar a partir de un lote de dispersión anterior que se había hecho avanzar hacia el depósito de intercambio (típicamente se criban de nuevo 246 L (65 galones) de heptano y aproximadamente 19 L (5 galones) se pierden a la vaporización) típicamente se necesitaría añadir 19 L (5 galones) de heptano virgen al dispersador para proporcionar el volumen deseado. Cuando el heptano se recicla de nuevo, que es típicamente el caso, solo se utilizan 750 mL de aceite de linaza porque ya hay un poco de aceite de linaza en el heptano filtrado. Es decir, se ha descubierto que, la concentración de aceite de linaza en la dispersión debe ser de aproximadamente 0,60% en peso de toda la masa en el dispersador, aunque esto puede variar, y es preferiblemente de 0,5 a 1,0% en peso. La cantidad de aceite de linaza utilizado variará dependiendo de muchos factores, incluyendo la razón de litio a sodio, los disolventes utilizados, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

La dispersión se transfiere a continuación al depósito de intercambio donde el heptano/aceite de linaza se eliminan de las esferas y los esferoides de metal, y los metales se lavan con hexano, y a continuación se resuspenden en aproximadamente 190 L (50 galones) de hexano. La dispersión de hexano/litio se utiliza a continuación para elaborar los productos de alquil litio. Los dispersadores 1-5 son los mismos, pero se añaden siempre que mejoren el flujo de producción.

Ejemplo 2 (a-d)

Dispersión utilizada para la producción de n-butil litio en ciclohexano (NBC) se preparan como sigue:
Las siguientes cantidades de ingredientes se cargan a un dispersador:

Litio	32,66 kg (72 libras)
Sodio	18,14 kg (40 libras)
Heptano utilizado en el Dispersador	265 L o 174,636 kg (70 galones o 385 libras.)
Aceite de linaza	1,5 L o 1,37 kg (1.500 mL o 3,04 libras)

La cantidad de aceite de linaza, el cribado/filtración y reutilización del heptano, y la temperatura y las velocidades de agitación utilizadas en el dispersador, son los mismos que en el Ejemplo 1.

La dispersión se transfiere a continuación al depósito de intercambio donde el heptano/aceite de linaza se eliminan de las esferas de metal y esferoides, y los metales se lavan con ciclohexano, y a continuación se resuspenden en aproximadamente 190 L (50 galones) de ciclohexano. La dispersión de ciclohexano/litio se utiliza a continuación para elaborar los productos de alquil litio.

Ejemplo 3 (a-d)

Las dispersiones utilizadas para la producción de sec-butil litio en ciclohexano (SEC) se preparan como sigue:
Las siguientes cantidades de ingredientes se cargan a un dispersador:

Litio	16,33 kg (36 libras)
Sodio	2,27 kg (5 libras)
Heptano utilizado en dispersador	265 L o 174,636 kg (70 galones o 385 libras.)
Aceite de linaza	1,5 L o 1,379 kg (1,500 mL o 3,04 libras.)

La cantidad de aceite de linaza, y el cribado/filtración y reutilización del heptano, y la temperatura y velocidades de agitación utilizadas en el dispersador, son los mismos que en el Ejemplo 1.

La dispersión se transfiere a continuación al depósito de intercambio donde el heptano/aceite de linaza se eliminan de las esferas y esferoides de metal, y los metales se lavan con ciclohexano, y a continuación se resuspenden en aproximadamente 190 L (50 galones) de ciclohexano. La dispersión de ciclohexano/litio se utiliza después para elaborar los productos de alquil litio.

Las dispersiones de litio preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1, 2 y 3 se prepararon utilizando ciclohexano o hexano como segundo líquido orgánico. El tamaño medio de partícula de las partículas de litio se determinó a través de una unidad de difracción láser Coulter LS230 con queroseno.

Las muestras se prepararon para el análisis del tamaño de partícula como sigue:

a) Equipo

- 5 Jeringa de 1-1 mL provista de aguja de 1,2 mm (18G) y enjuagada con argón
- Jeringa de 1-10 mL provista de aguja de 0,9 mm (20G) enjuagada con argón que contiene 2 mL de queroseno
- Jeringa de 1-10 mL provista de aguja larga enjuagada con argón que contiene 5 mL de hexano
- 1-Soporte del filtro de acero inoxidable con junta tórica de teflón y arandela, seco
- Filtro de nailon de 1-0,4 µm, seco
- 10 Viales de 5,31-16,85 g (3-9,5 dram) (hexano, sonicación, residuos) con tapas o tabiques, tabiques de caucho secos, pipetas de transferencia

b) Experimentación

15 Una muestra de 0,2 mL se introduce en una jeringa de 1 mL provista de una aguja de 1,2 mm (18G). A continuación se introducen en la jeringa aproximadamente 2,5 mL de hexano seco. La mezcla de muestra/hexano se filtra a través de un filtro de nailon de 0,4 micras en un soporte de filtro de acero inoxidable. Se utiliza una jeringa de 10 mL medio llena de hexano seco y medio llena de argón seco para forzar el hexano y argón a través de la muestra. Se utiliza una jeringa de 10 mL cargada con 2 mL de queroseno seco y 8 mL de argón seco enjuagando la muestra en el soporte del filtro con queroseno y argón. Se deja en la jeringa aproximadamente 1 mL de argón. El soporte del filtro se abre y se retira la junta tórica de teflón. El filtro se retira y se coloca en un vial de 16,85 g (9,5 dram) con aproximadamente 7 a 10 mL de queroseno seco. Se añaden tres (3) gotas de tensioactivo Aerosol-OTS y la muestra se somete a sonicación durante 10 minutos. El filtro se retira del vial con fórceps y la muestra se somete a sonicación durante diez minutos adicionales. Cuando la muestra se está sometiendo a sonicación la muestra completa se coloca en un medidor de partículas durante unos 5 segundos, y la bomba se apaga. Se deben realizar tres rondas de forma consecutiva. Después de que se han completado las rondas la muestra se enjuaga fuera del medidor de partículas. Los datos se analizan con el modelo de Fraunhofer.

En la Tabla 1 se proporciona un resumen del análisis de tamaño de partícula para doce dispersiones individuales.

Tabla 1. Resumen del análisis del tamaño de partícula.

Ejemplo	Producto	Dispersador	tamaño medio de partícula, micras	tamaño mínimo de partícula, micras	tamaño máximo de partícula, micras
1a	nbh	2	52,69	0,375	282,1
1b	nbh	4	33,62	0,375	234,1
1c	nbh	2	50,64	0,375	309,6
1d	nbh	4	31,66	0,375	92,09
2a	nbc	5	51,77	0,721	234,1
2b	nbc	4	33,89	0,721	213,2
2c	nbc	3	38,71	0,721	213,2
2d	nbc	5	45,66	0,375	282,1
3a	sbc	1	42	0,5	213,2
3b	sbc	2	44,28	0,7	234,1
3c	sbc	4	48,88	0,721	256,8
3d	sbc	5	45,76	0,721	213,2

nbh - n-butyl litio en hexano
nbc - n-butyl litio en ciclohexano
"sbc" es sec-butyl litio en ciclohexano

30 Las Figuras 1a a 3d contienen gráficos del tamaño de partícula y micrografías de las doce dispersiones individuales.

La Fig. 5A es una SEM de (a) litio/sodio preparado de acuerdo con la presente invención utilizando 33,9293 kg (74,8 libras) de Li y 14,9688 kg (33,0 libras) de Na. La Fig. 5B es un mapa de puntos de sodio de las gotitas mostradas en la Fig. 5A.

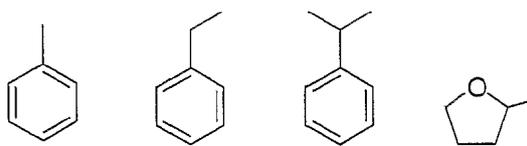
35 La Fig. 6A es una SEM de (a) las gotitas de litio/sodio preparadas utilizando 33,65712 kg (74,2 libras) de Li y 15,15024 kg (33,4 libras) de Na. La Fig. 6B es un mapa de puntos de sodio de esas gotitas. Para las muestras en la En la Fig. 5 y la Fig. 6, se realizaron tanto las micrografías como los mapas de puntos en la misma muestra respectiva y en la misma cámara de muestras. Las micrografías se registraron con un Cambridge 240 SEM y se

almacenaron en formato de mapa de bits. Las dispersiones se prepararon para la SEM diluyendo la dispersión en hexano seco, haciéndola pasando a través de un filtro montado en una jeringa de plata, y purgando con argón para evaporar el disolvente residual. La cámara de SEM se volvió a llenar con argón y las muestras se transfirieron a la cámara a través de una bolsa de argón con guantes unida a la parte delantera de la cámara de muestra.

5 Se pueden utilizar otros metales tales como potasio y otros que forman una heterodispersión sólida con litio a las temperaturas de funcionamiento proporcionadas en este documento de acuerdo con la invención para reemplazar todo o parte del componente de sodio.

10 2. Ejemplos de los compuestos y métodos de metil litio preferidos

La Tabla 1 muestra la serie de disoluciones de MeLi que se prepararon y analizaron



Almacenamiento	Equivalentes de MeTHF											
	2 3 4			2 3 4			2 3 4			Puro		
15 días a 15°C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
30 días a 15°C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
15 días a 40°C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
30 días a 40°C	X						X					
	X						X					

Tabla 1

15 La primera fila del diagrama muestra los tres disolventes aromáticos utilizados, tolueno, etilbenceno, y cumeno, junto con la reacción realizada en MeTHF puro. La primera columna contiene los dos componentes de éter, Me-THF y THF. Las intersecciones entre la primera fila y columna representan las formulaciones de MeLi que se prepararon. Por ejemplo, en disoluciones utilizando Me-THF y Tolueno, las formulaciones se prepararon con 2, 3 y 4 equivalentes de Me-THF por equivalente de MeLi. La cantidad del componente aromático se ajustó para mantener la concentración de MeLi entre 2,8-3,0%. Cada formulación se mantuvo a 15 y 40°C y se analizó a los 15 y 30 días.

20 Se realizaron los controles con THF y tolueno y THF y cumeno; sin embargo, solo se prepararon y analizaron formulaciones con dos equivalentes de THF por equivalente de MeLi. Estos controles también se mantuvieron a 15 y 40°C y se analizaron a los 15 y 30 días.

25 El método experimental general utilizado para preparar estas disoluciones es el siguiente: La etapa inicial para cada par MeTHF/aromático fue la preparación de una disolución de partida de 600 ml. Esta disolución de partida tenía una concentración típica de MeLi al 3,8% con una razón de MeLi a MeTHF de 1:1,6.

30 Todo el material de vidrio se secó en horno, se montó en caliente y se purgó con argón mientras se enfriaba.

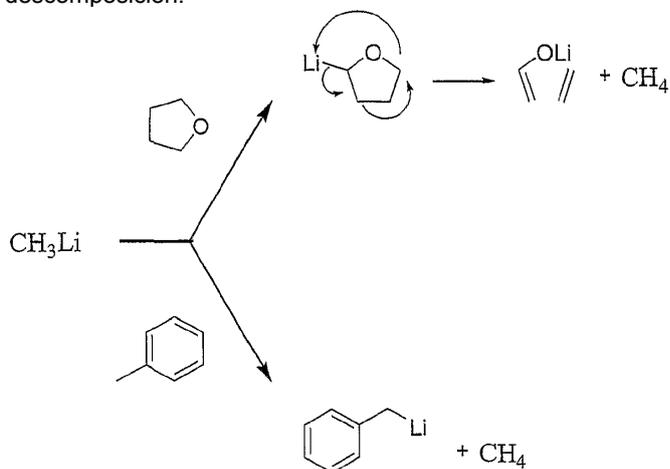
Un matraz de fondo redondo de 1 litro, de tres cuellos con barra de agitación magnética y bajo presión de argón positiva se equipó con un termómetro y un embudo de adición de 125 mL, encamisado, coronado por un condensador Dewar. El matraz se cargó con las cantidades calculadas de solvente aromático (*Aldrich Chemical*), dispersión de litio (5% de sodio) y 2-Metiltetrahidrofurano (*Aldrich*). El embudo encamisado y el condensador se mantuvieron por debajo de -40°C con una suspensión de hielo seco-isopropanol. Se introdujo clorometano a partir de un cilindro de acero (99,5+%, *Aldrich*), a través de un regulador de latón, en el condensador. Se condensó y se recogió en el embudo de adición un volumen predeterminado de clorometano. Con el contenido del matraz a temperatura ambiente, la reacción se inició agitando y añadiendo gota a gota el clorometano desde el embudo de adición. La reacción se inicia casi inmediatamente como se indica por un aumento en la temperatura de la disolución. La temperatura de la reacción se controló entre $40\text{-}45^{\circ}\text{C}$ utilizando un baño de isopropanol/hielo seco. Se utilizó RMN H^1 para controlar la reacción. El periodo de adición fue de aproximadamente 1 hora. Después de que la reacción se consideró completa, la mezcla se transfirió a un filtro de presión. El LiCl se filtró a partir del producto utilizando presión de argón.

A partir de esta disolución de partida, se realizaron formulaciones con MeLi a MeTHF 1:2, 1:3 y 1:4 mediante la adición de la cantidad apropiada de MeTHF según se determinó mediante RMN H^1 . Se realizó un ajuste de la concentración final mediante la adición de disolvente portador aromático para proporcionar una disolución de MeLi en el intervalo de 2,8 a 3,0% para cada formulación. Se realizaron los dos controles: THF/tolueno y THF/cumeno, así como el caso del MeTHF puro utilizando el mismo procedimiento general; sin embargo, solo fueron necesarios ajustes finos de concentración ya que no se requirieron múltiples formulaciones.

Una vez que se completó una formulación particular, ésta se trasladó a seis hornos secos, purgados con argón a 0,056699 kg (2 oz) *Qorpak Clear Boston Rounds* con cierres alineados de TFE. Tres botellas se colocaron en un baño a $15 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ y tres se colocaron en un baño a $40 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$.

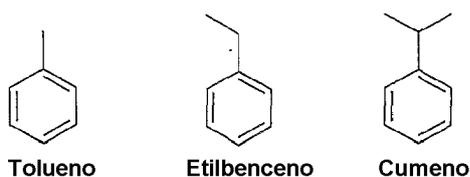
Las muestras preparadas en el Ejemplo 1 se controlaron a los 15 y 30 días. Cada muestra se utilizó solamente una vez para el análisis. Típicamente, los estudios de estabilidad de los compuestos de alquil litio requieren poco más que la determinación de la pérdida de litio unido a carbono por el método de doble titulación de Gilman o por uno de los muchos métodos de valoración directa disponibles en la actualidad. La titulación como un método analítico resultó ser inadecuada para MeLi puesto que el componente aromático proporciona una segunda ruta para la descomposición de MeLi además de la ruta en la que MeLi reacciona con el componente éter.

Por ejemplo, se cree que las formulaciones de THF/tolueno siguen al menos las siguientes dos rutas de descomposición:



Los métodos de valoración no pueden distinguir entre MeLi y bencil litio, ya que ambos tienen litio unido a carbono. El RMN H^1 , sin embargo, puede distinguir fácilmente entre las dos especies de litio. Así, si bien se realizaron titulaciones en todas las formulaciones, la estabilidad se basará en los datos de RMN H^1 .

Se cree, sin estar ligado a ninguna teoría concreta, que debido a litiación del disolvente aromático se produce principalmente en la posición bencílica, se esperaría que la estabilidad aumentara con el aumento de la sustitución en esa posición como se muestra a continuación.



Estabilidad creciente



5 De este modo, las disoluciones que utilizan MeTHF como componente etérico deben ser más estables que las que utilizan THF, independientemente del disolvente portador aromático que esté siendo utilizado. Los datos de más abajo confirman esto. No solo el grupo metilo ejerce un impedimento estérico sobre el hidrógeno de la posición 2, sino que también desestabiliza el 2-litio-2-metiltetrahidrofurano con respecto a la metalación de la posición cinco. Por lo tanto, la metalación se produciría predominantemente en la posición cinco.

10 Los datos de la Tabla 3 es para las muestras almacenadas a 15°C. Los datos de RMN están en la primera línea de cada entrada para cada muestra.

Tabla 3 - Estabilidad de metil litio en diferentes disolventes a 15°C

<i>(Concentración de metil litio y tasa de descomposición mediante RMN H^1 y titulación activa)</i>				
Disolvente	Éter	Día 0	Día 15	Día 30
Cumeno	2 X MeTHF	2,87%	2,86%, 0,02%	3,00%, -
		2,92%	2,90%, 0,04%/día	2,93%, -
	3 X MeTHF	2,87%	3,00%, -	3,00%, -
		3,00%	2,96%, 0,09%/día	3,02%, -
	4 X MeTHF	2,80%	2,82%, -	2,81%, -
		2,89%	2,82%, 0,16%/día	2,86%, 0,03%/día
Etilbenceno	2 X MeTHF	2,90%	3,07%, -	2,98%, -
		2,98%	2,96%, 0,05%/día	2,98%, -
	3 X MeTHF	3,01%	2,99%, 0,05%/día	2,94%, 0,07%
		2,95%	2,96%, -	2,95%, -
	4 X MeTHF	2,94%	3,04%, -	2,94%, -
		2,97%	2,99%, -	2,98%, -
Tolueno	2 X MeTHF	3,00%	2,82%, 0,43%/día	2,89%, 0,12%/día
		2,95%	2,95%, -	2,93%, 0,02%/día
	3 X MeTHF	2,86%	2,88%, -	2,81%, 0,06%/día
		2,97%	2,98%, -	2,96%, -
	4 X MeTHF	2,92%	2,65%, 0,66%/día	2,55%, 0,41%/día
		2,90%	2,87%, 0,07%/día	2,89%, 0,01%/día
Tolueno	2 X THF	2,88%	2,88%, -	2,72%, 0,18%/día

<i>(Concentración de metil litio y tasa de descomposición mediante RMN H^1 y titulación activa)</i>				
Disolvente	Éter	Día 0	Día 15	Día 30
		2,80%	2,76% 0,10%/día	2,77%, 0,034%/día
Cumeno	2 X THF	2,98%	3,20%, -	3,04%, -
		2,99%	3,07%, -	3,00%, -
MeTHF	MeTHF	2,94%	2,84%, 0,24%/día	2,78%, 0,16%/día
		2,82%	2,72%, 0,25%/día	2,69%, 0,15%/día

El error relativo en una medición de RMN es más o menos de 5%. Las muestra que tienen una concentración final más alta que la inicial se encuentran dentro de este margen de error y se puede interpretar que han experimentado una descomposición insignificante. Generalmente se puede observar en la tabla 3 que 15 °C es una temperatura demasiado baja para diferenciar entre las formulaciones que utilizan cumeno o etilbenceno independientemente de cuanto equivalentes de MeTHF se utilicen. El control en el que se utiliza cumeno y dos equivalentes de THF tampoco mostraron pérdida de actividad a lo largo del período de prueba de treinta días.

Todas las formulaciones que utilizan tolueno mostraron descomposición. Sin embargo, se observó una pequeña diferencia, cuando la hubo, entre el Tolueno con dos equivalentes de MeTHF y la muestra de control de tolueno con dos equivalentes de THF. Su estabilidad relativa fue la misma para esta baja temperatura de almacenamiento y el período de prueba de treinta días.

Finalmente, la muestra de MeTHF pura mostró una descomposición similar a las de las formulaciones con tolueno.

En contraste con los datos con 15°C, a 40°C se produjo una descomposición acelerada que dio como resultado resultados sistemáticos, muy claros. Los datos a 40°C se presentan en la tabla 4; sin embargo los resultados se aprecian mejor en forma gráfica.

Tabla 4 Estabilidad de metil litio en disolventes aromáticos a 40°C

<i>(Concentración de metil litio y tasa de descomposición mediante RMN H^1 y titulación activa)</i>				
Disolvente	Éter	Día 0	Día 15	Día 30
	2 X MeTHF	2,87%	2,64%, 0,53%	2,69%, 0,19%/día
		2,92%	2,85%, 0,16%/día	2,82%, 0,14%/día
Cumeno	3 X MeTHF	2,87%	2,68%, 0,44%/día	2,59%, 0,31%/día
		3,00%	2,82%, 0,40%/día	2,74%, 0,26%/día
	4 X MeTHF	2,80%	2,52%, 0,67%/día	2,10%, 0,69%/día
		2,89%	2,59%, 0,69%/día	2,33%, 0,59%/día
	2 X MeTHF	2,90%	2,92%, 0,13%/día	2,68%, 0,32%/día
		2,98%	2,93%, 0,11%/día	2,83%, 0,16%/día
Etilbenceno	3 X MeTHF	3,01%	2,73%, 0,66%/día	2,49%, 0,56%/día
		2,95%	2,76%, 0,46%/día	2,63%, 0,35%/día
	4 X MeTHF	2,94%	2,63%, 0,75%/día	2,12%, 0,90%/día

<i>(Concentración de metal litio y tasa de descomposición mediante RMN H^1 y titulación activa)</i>				
Disolvente	Éter	Día 0	Día 15	Día 30
		2,97%	2,62%, 0,84%/día	2,30%, 0,73%/día
	2 X MeTHF	3,00%	2,24%, 1,81%/día	1,81%, 1,28%/día
		2,95%	2,91%, 0,10%/día	3,03%, -
Tolueno	3 X MeTHF	2,86%	1,72%, 2,85%/día	0,59%, 2,56%/día
		2,97%	2,74%, 0,53%/día	2,07%, 0,98%/día
	4 X MeTHF	2,92%	1,06%, 4,55%/día	0%,
		2,90%	2,32%, 1,43%/día	1,54%; 1,51%/día
Tolueno	2 X THF	2,88%	1,44%, 3,30%/día	0,60%, 2,55%/día
		2,80%	2,38%, 1,07%/día	1,41%, 1,60%/día
Cumeno	2 X THF	2,95%	2,69%, 0,42%/día	2,54%, 0,48%/día
		2,99%	2,90%, 0,17%/día	2,84%, 0,17%/día
MeTHF	MeTHF	2,94%	2,01%, 2,25%/día	1,09%, 1,85%/día
		2,82%	1,96%, 2,18%/día	1,36%, 1,72%/día

La Fig. 7 es un gráfico que muestra el porcentaje de pérdida medida por día de MeLi para dos, tres y cuatro equivalentes de MeTHF en cada uno de los disolventes aromáticos. Resulta obvio que para una cantidad dada de disoluciones de MeTHF en Cumeno son más estables que aquellas en Etilbenceno que a su vez son más estables que aquellas en Tolueno. A su vez, para un disolvente aromático dado dos equivalentes de MeTHF es más estable que tres equivalentes que es más estable que cuatro equivalentes de MeTHF. El resultado cumulativo es que el Cumeno con dos equivalentes de MeTHF es la formulación más estable mientras que los cuatro equivalentes de MeTHF en Tolueno es la formulación menos estable que utiliza este éter concreto.

- 5
- 10
- La Figura 8 es un gráfico que muestra la drástica diferencia entre el MeTHF y el THF. El gráfico muestra claramente que a 40°C, las formulaciones con THF tienen un porcentaje de pérdida diaria de MeLi superior a dos veces la de las que contienen MeTHF. Para una disolución monometálica, el MeTHF proporciona un aumento significativo de estabilidad sobre el THF.

15

REIVINDICACIONES

1. Una disolución de metil litio que comprende metil litio;
5 un disolvente aromático;
y de 2 a 4 equivalentes de MeTHF por mol de metil litio.
2. La disolución de metil litio de la reivindicación 1, que comprende más de 2 hasta 4 equivalentes de MeTHF por mol de metil litio.
10
3. La disolución de metil litio de la reivindicación 1, en donde el disolvente aromático es cumeno. (menor car)
4. La disolución de metil litio de la reivindicación 1, que comprende de 2,1 a 4 equivalentes de MeTHF por mol de metil litio.
15
5. Un procedimiento para preparar metil litio que comprende preparar una mezcla que comprende litio metálico, metiltetrahidrofurano y un disolvente aromático, y añadir clorometano para que reaccione con el litio, en donde están presentes de 2 a 4 equivalentes de metiltetrahidrofurano por equivalente de MeLi producido por la reacción.
- 20
6. Un procedimiento para preparar alquil litio que comprende preparar una mezcla que comprende litio metálico, metiltetrahidrofurano y un disolvente aromático, y añadir un haluro de alquilo para que reaccione con el litio, en donde están presentes de 2 a 4 equivalentes de metiltetrahidrofurano por equivalente de alquil litio producido por la reacción.
25

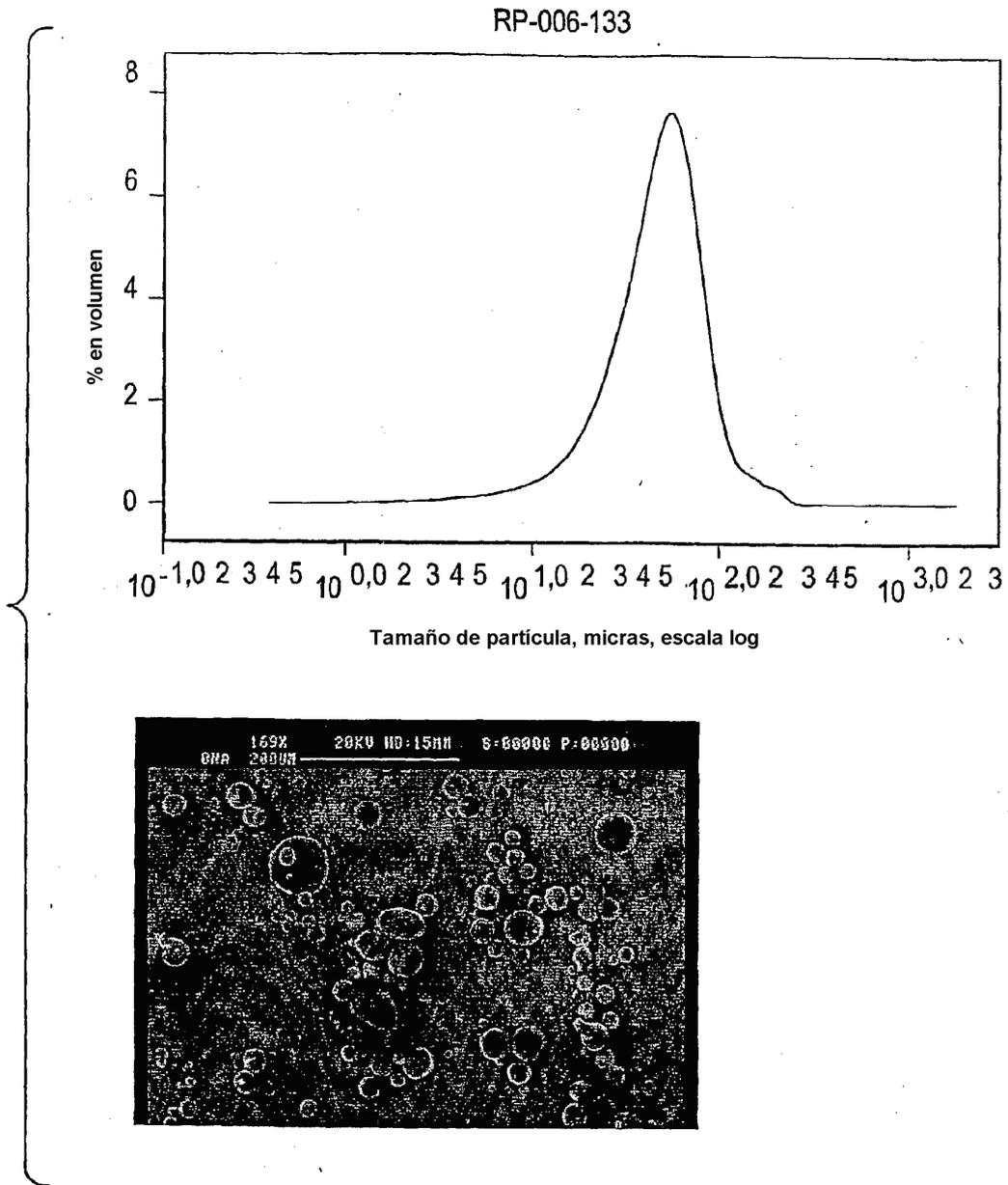


FIG. 1a

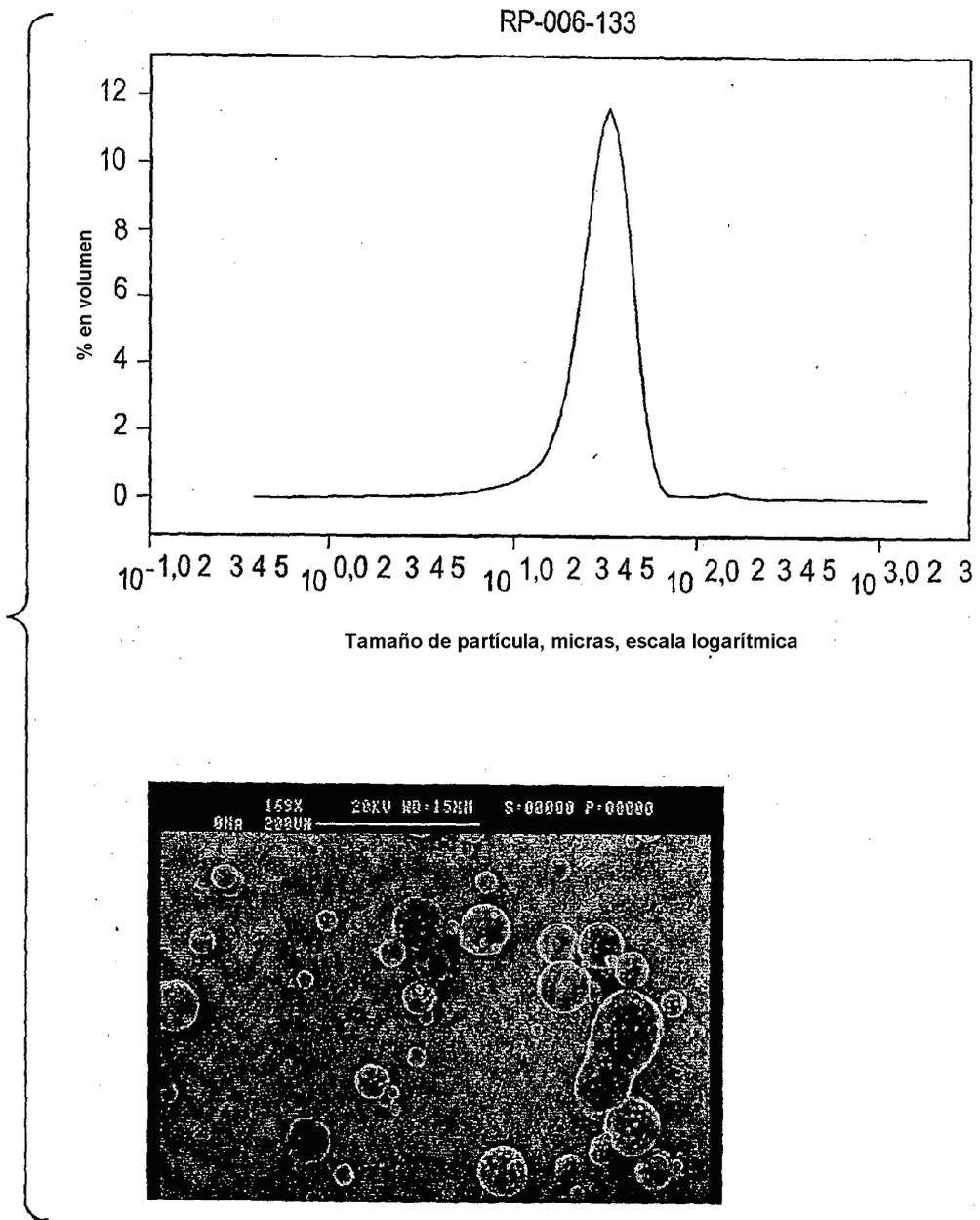


FIG. 1b

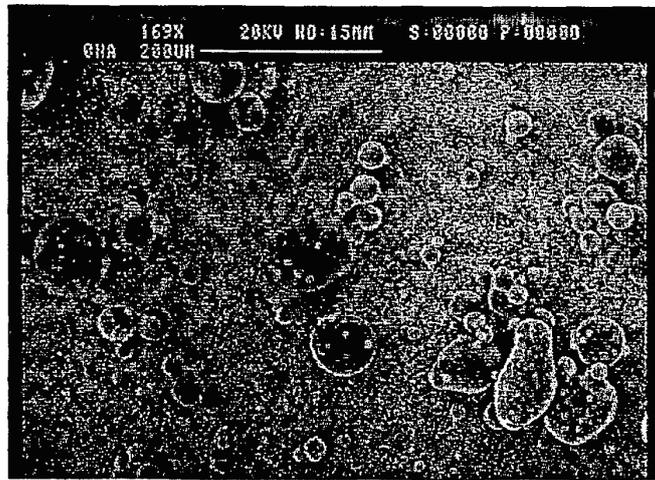
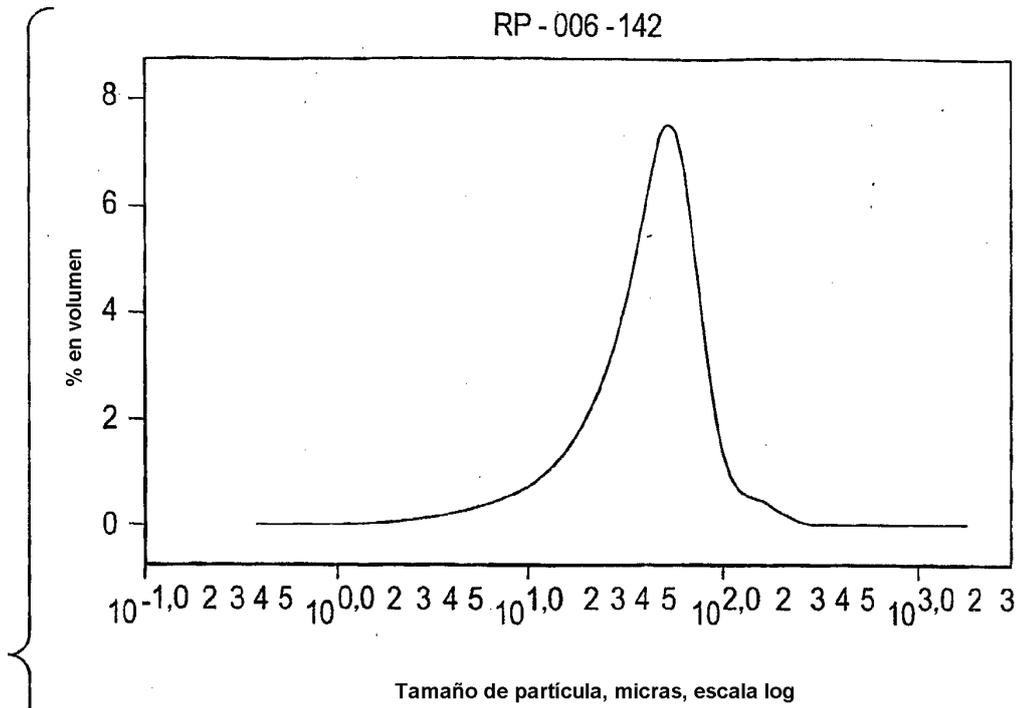
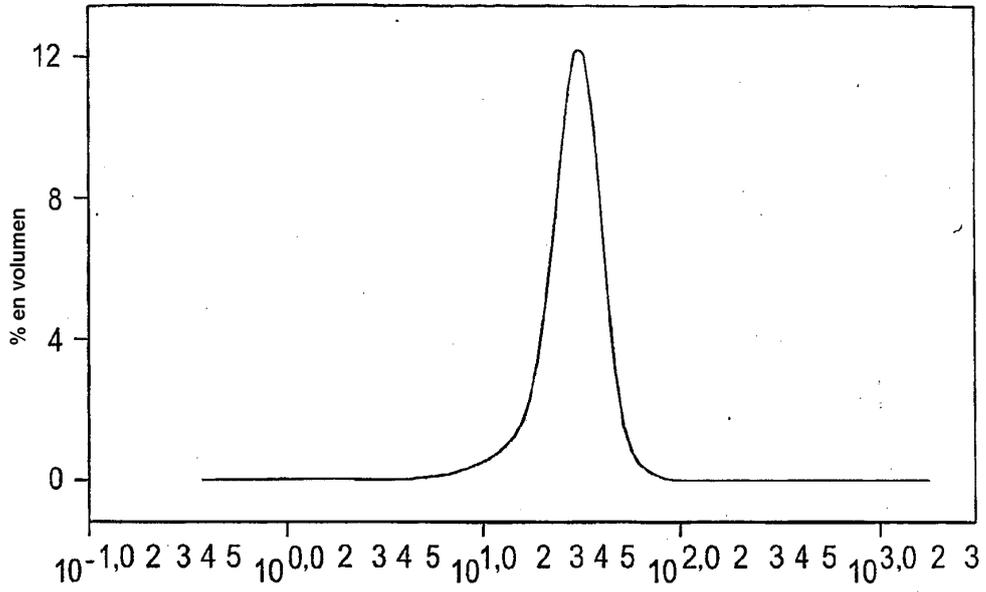
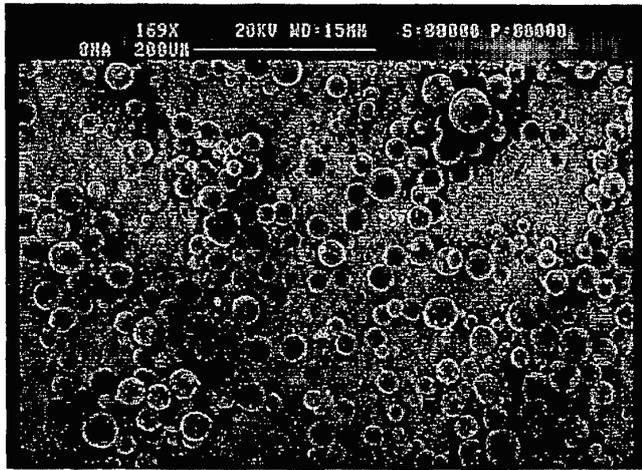


FIG. 1c

RP-006-143



Tamaño de partícula, micras, escala log



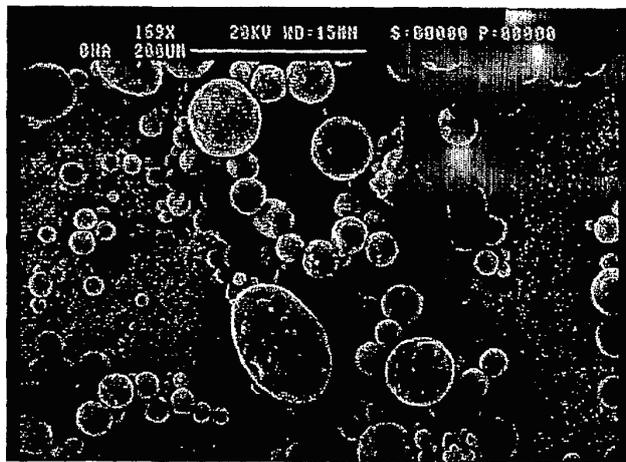
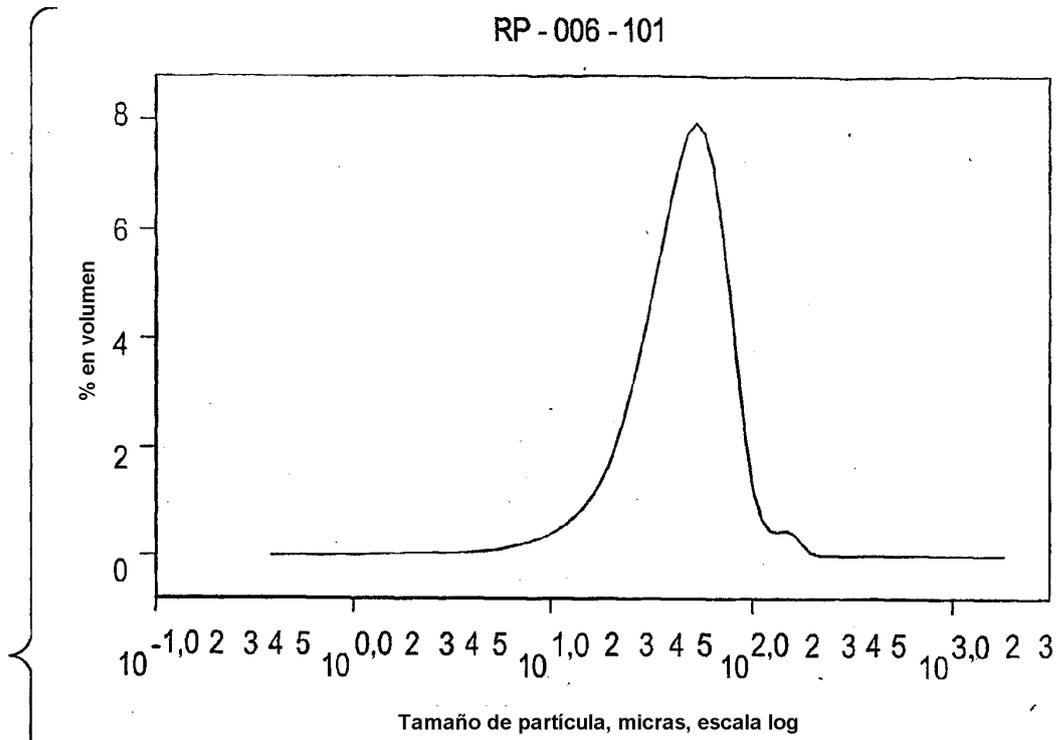


FIG. 2a

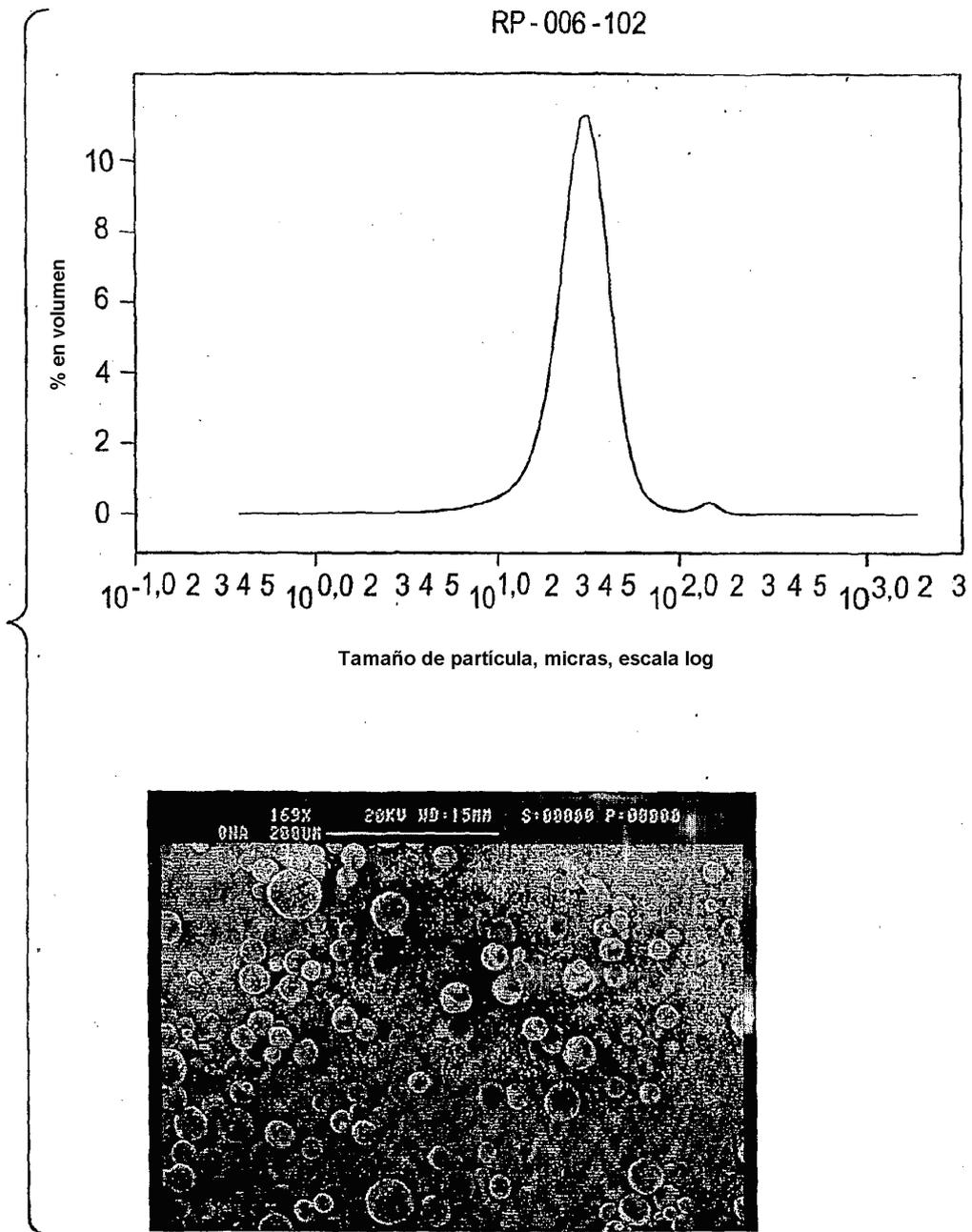


FIG. 2b

RP - 006 - 108

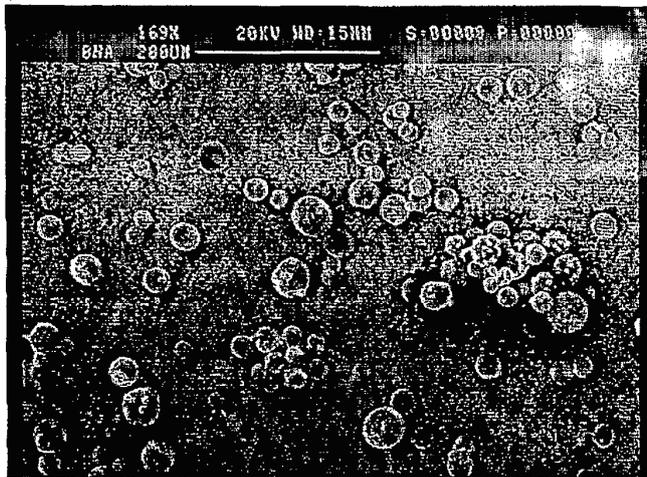
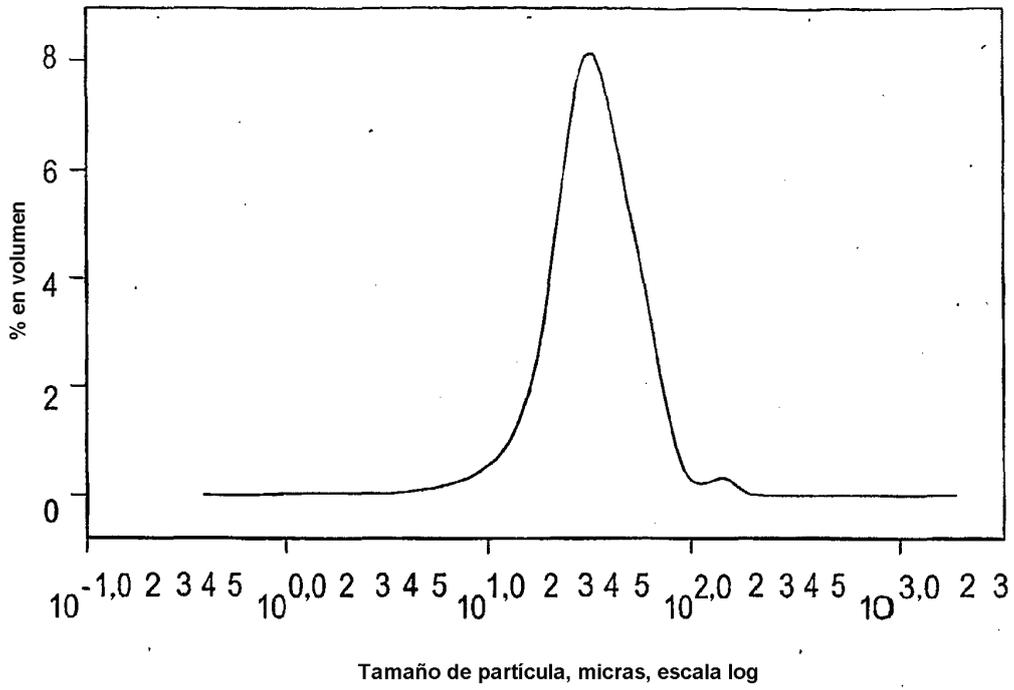


FIG. 2c

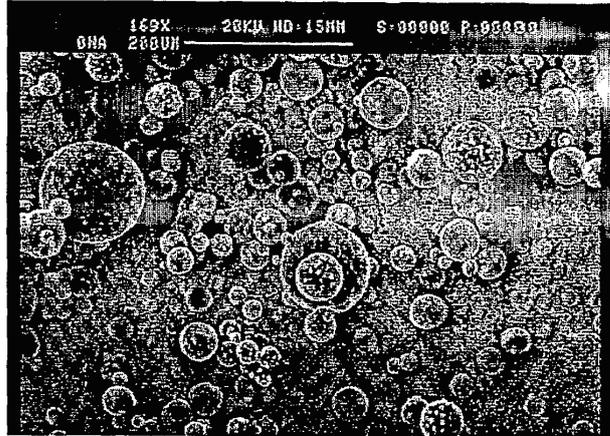
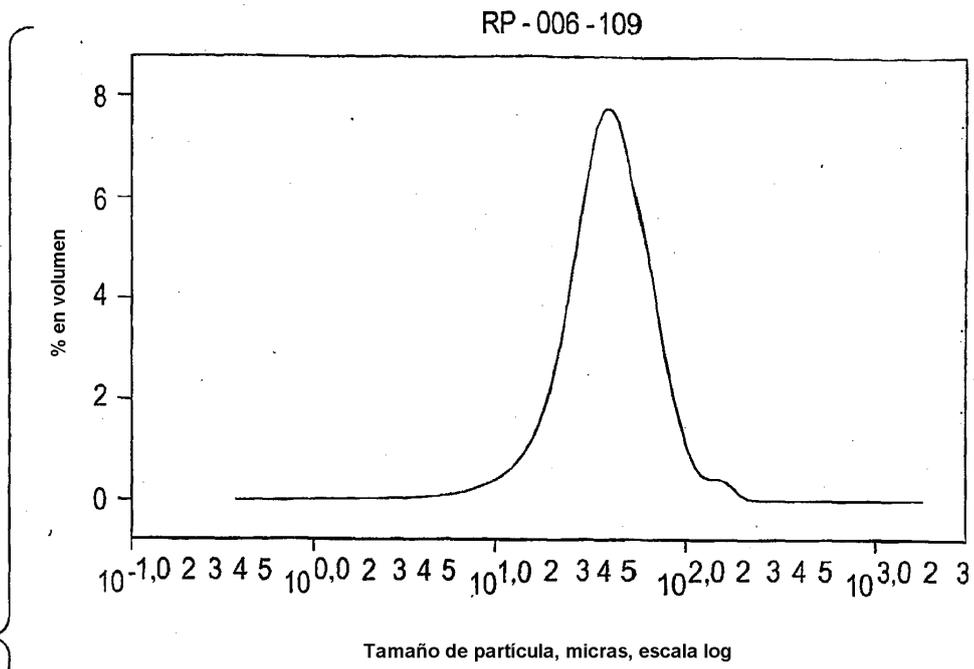


FIG. 2d

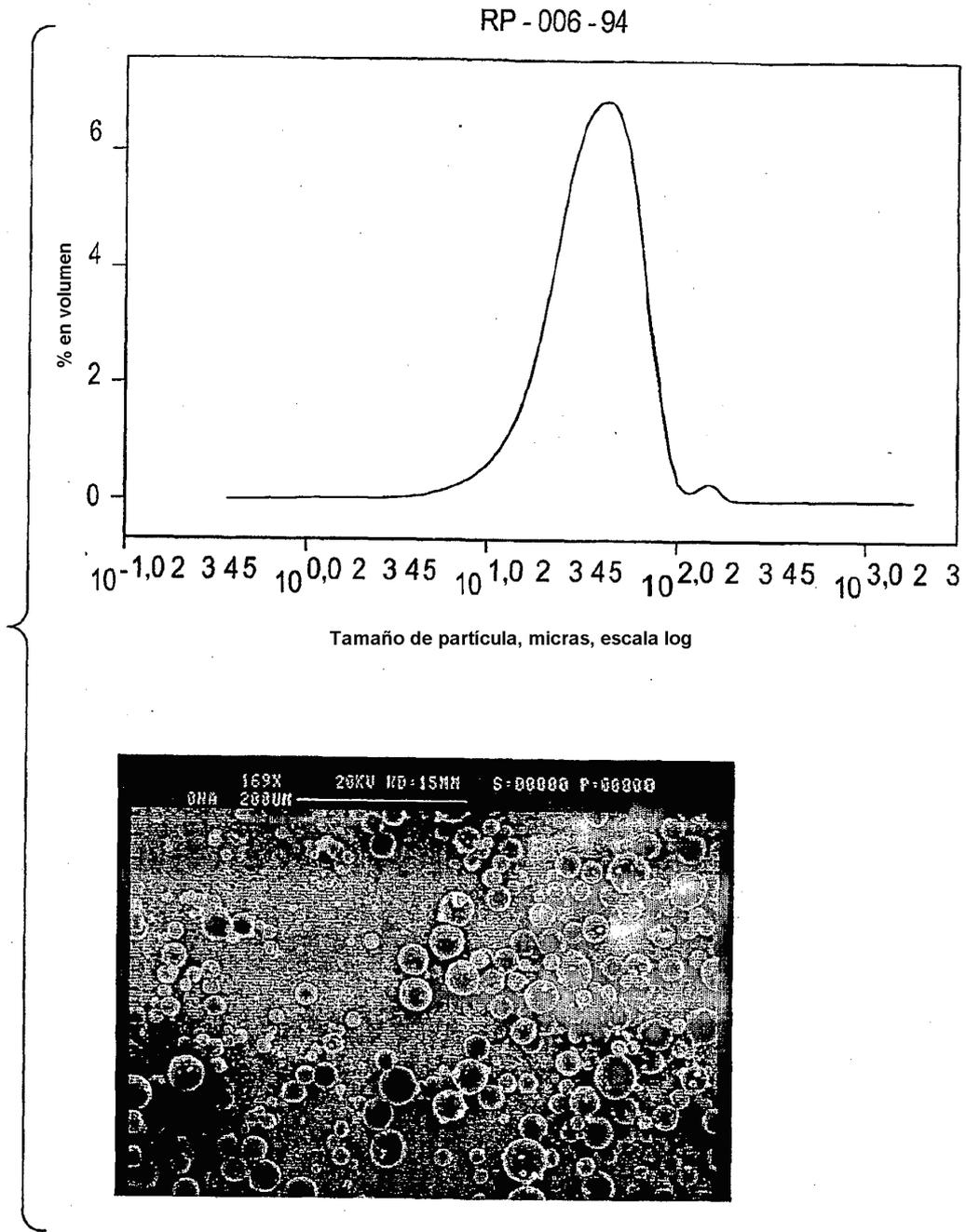


FIG. 3a

RP - 006 - 95

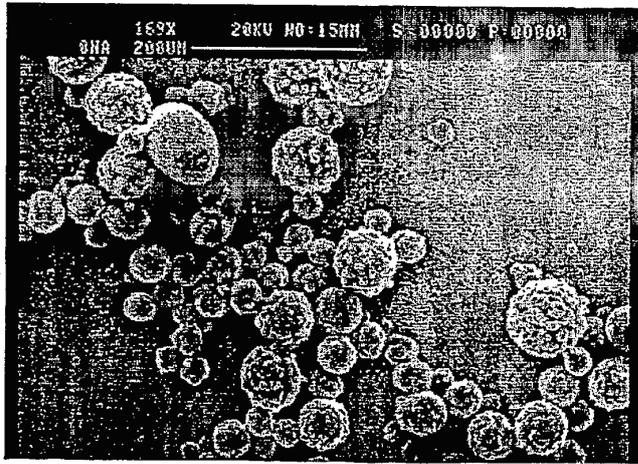
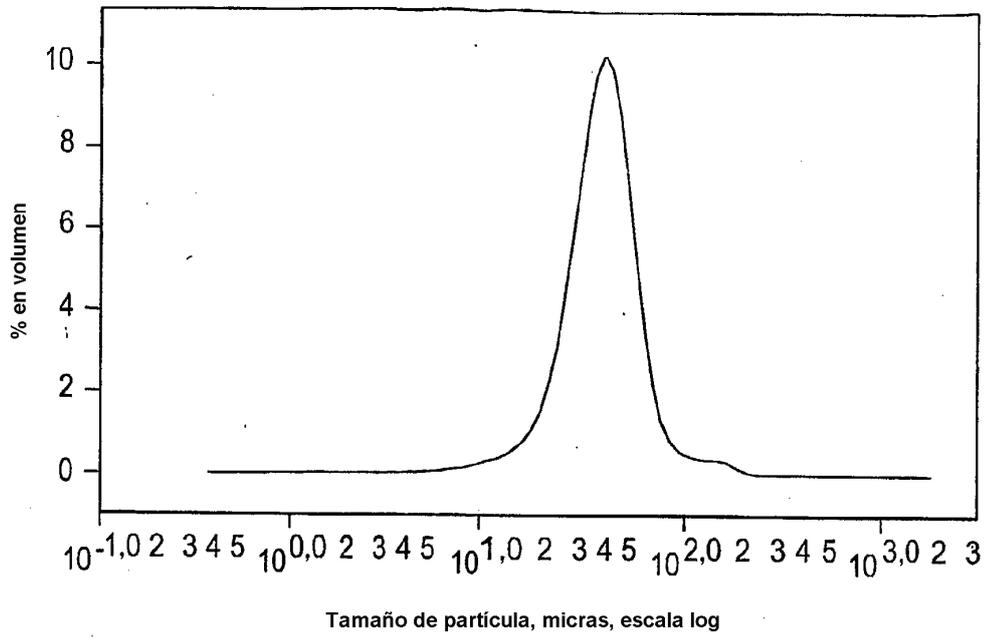


FIG. 3b

RP - 006 - 96

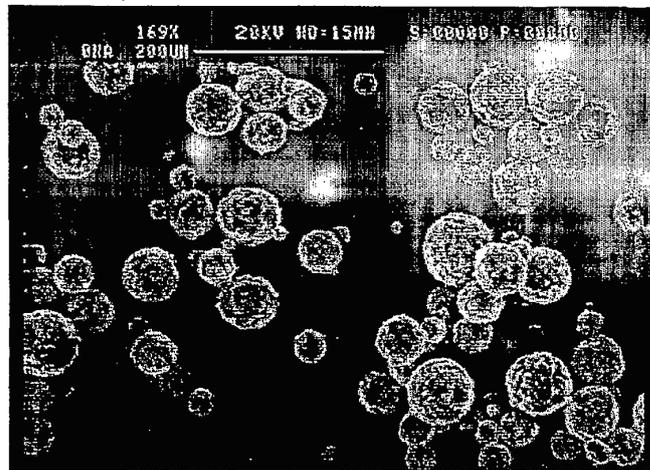
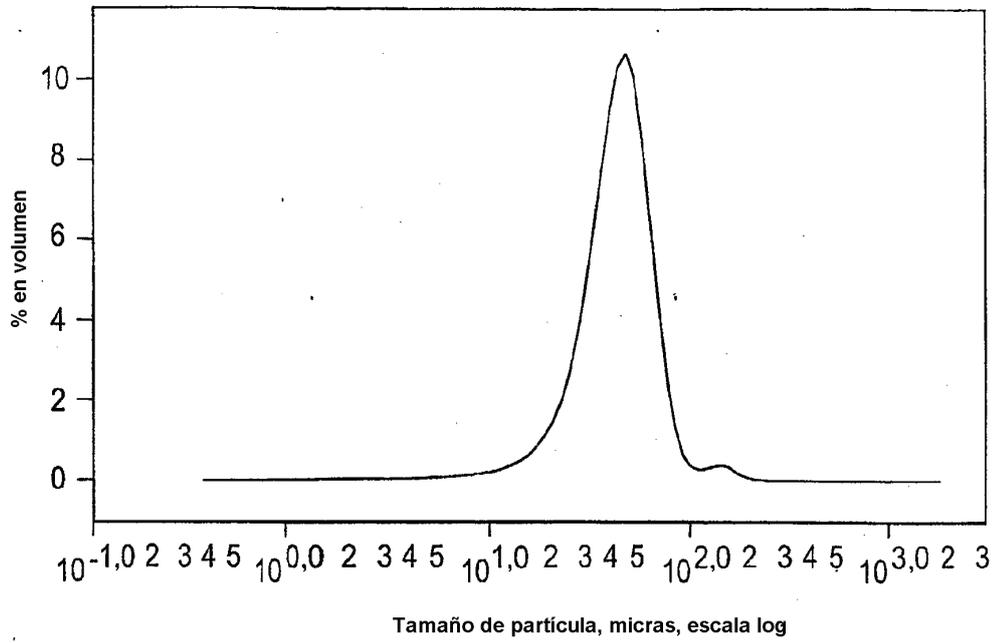


FIG. 3c

RP - 006 - 97

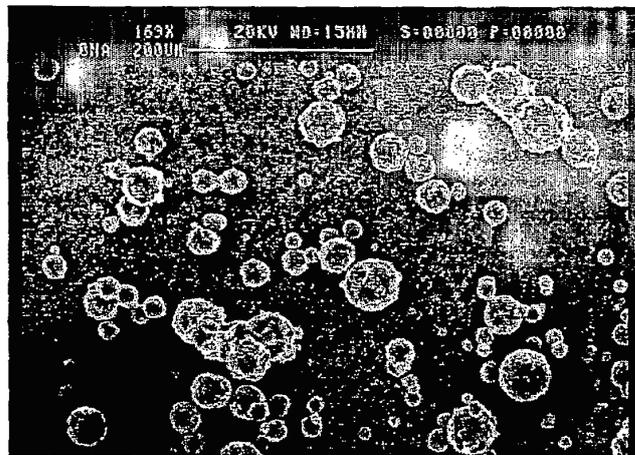
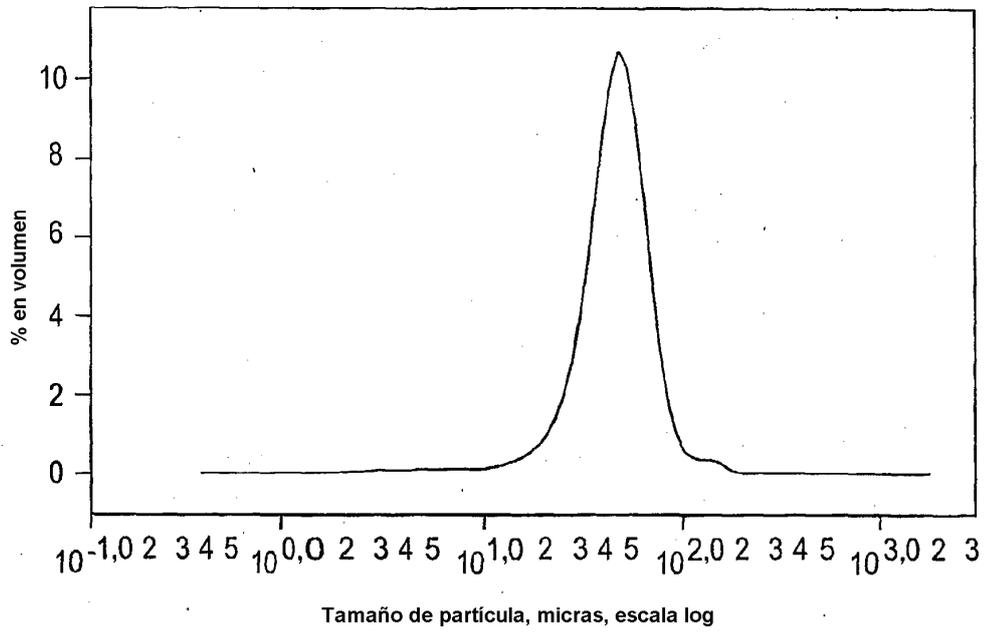
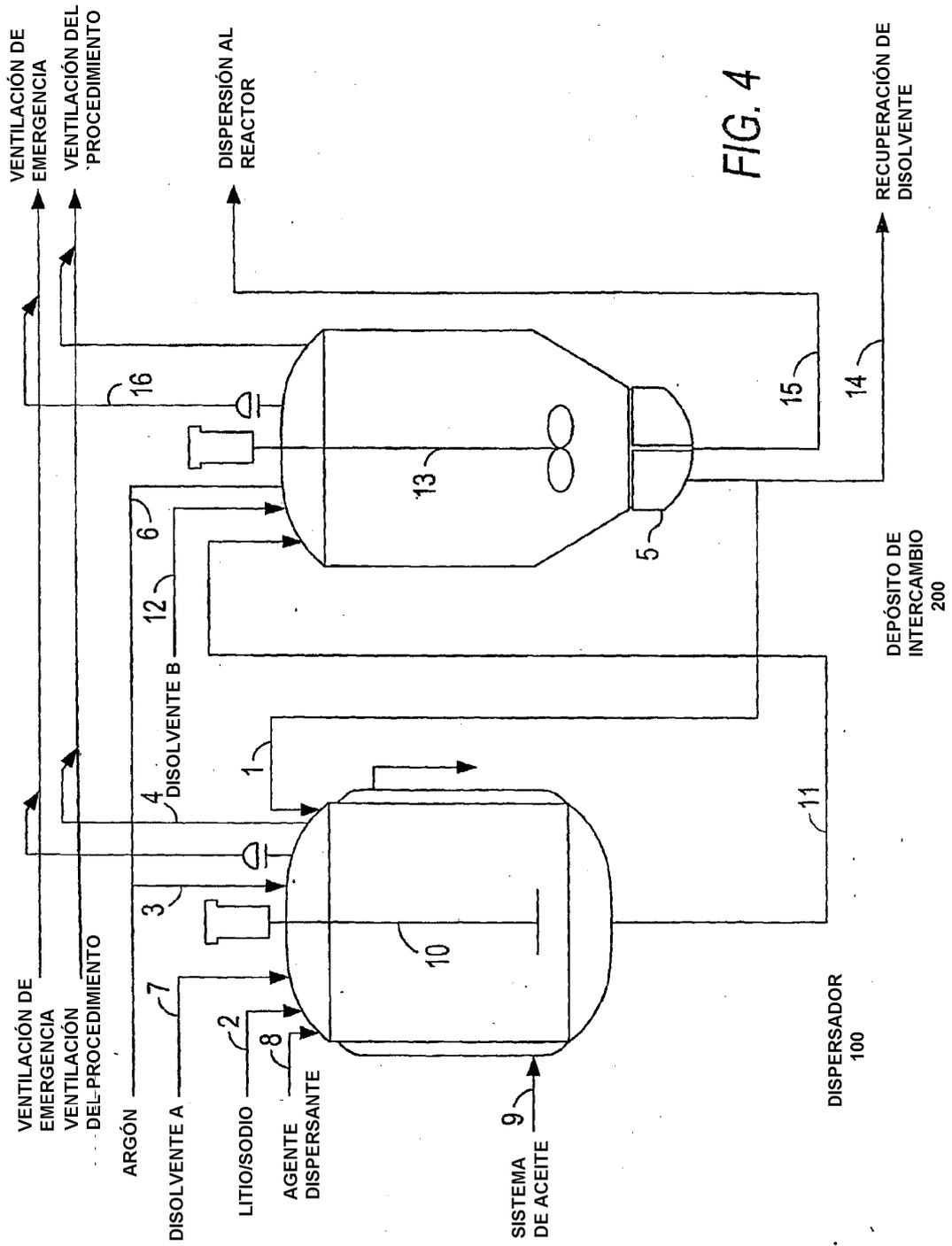


FIG. 3d



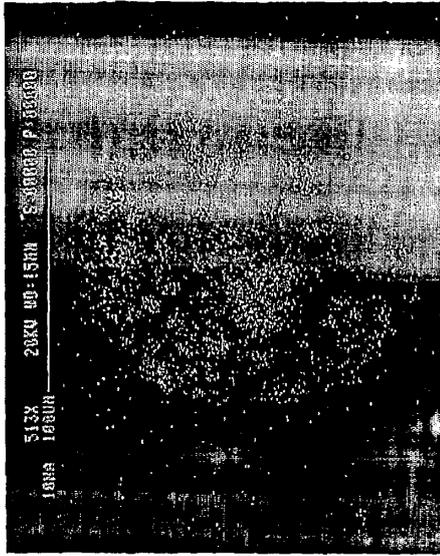


FIG. 5B

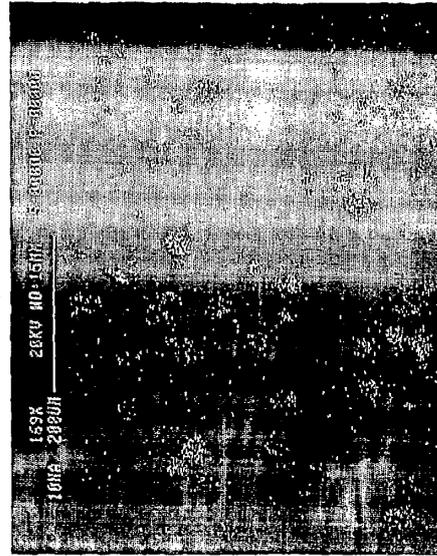


FIG. 6B

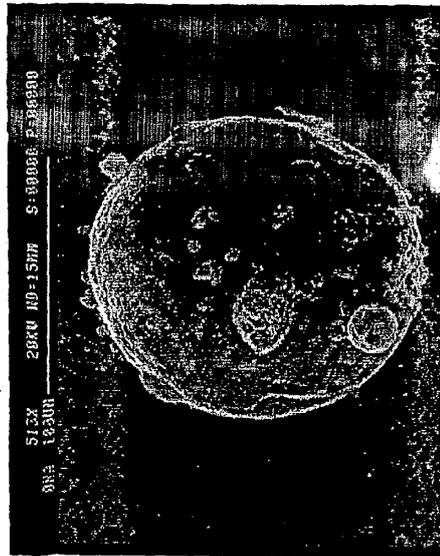


FIG. 5A

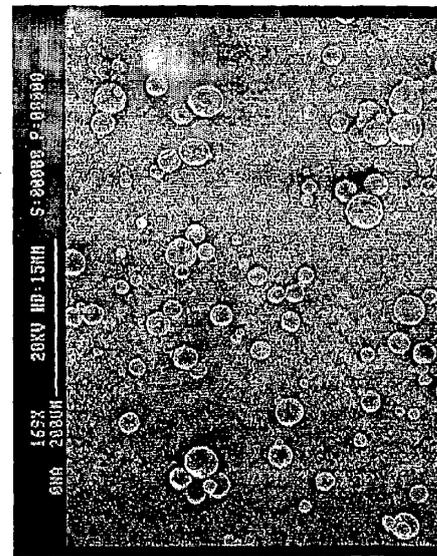
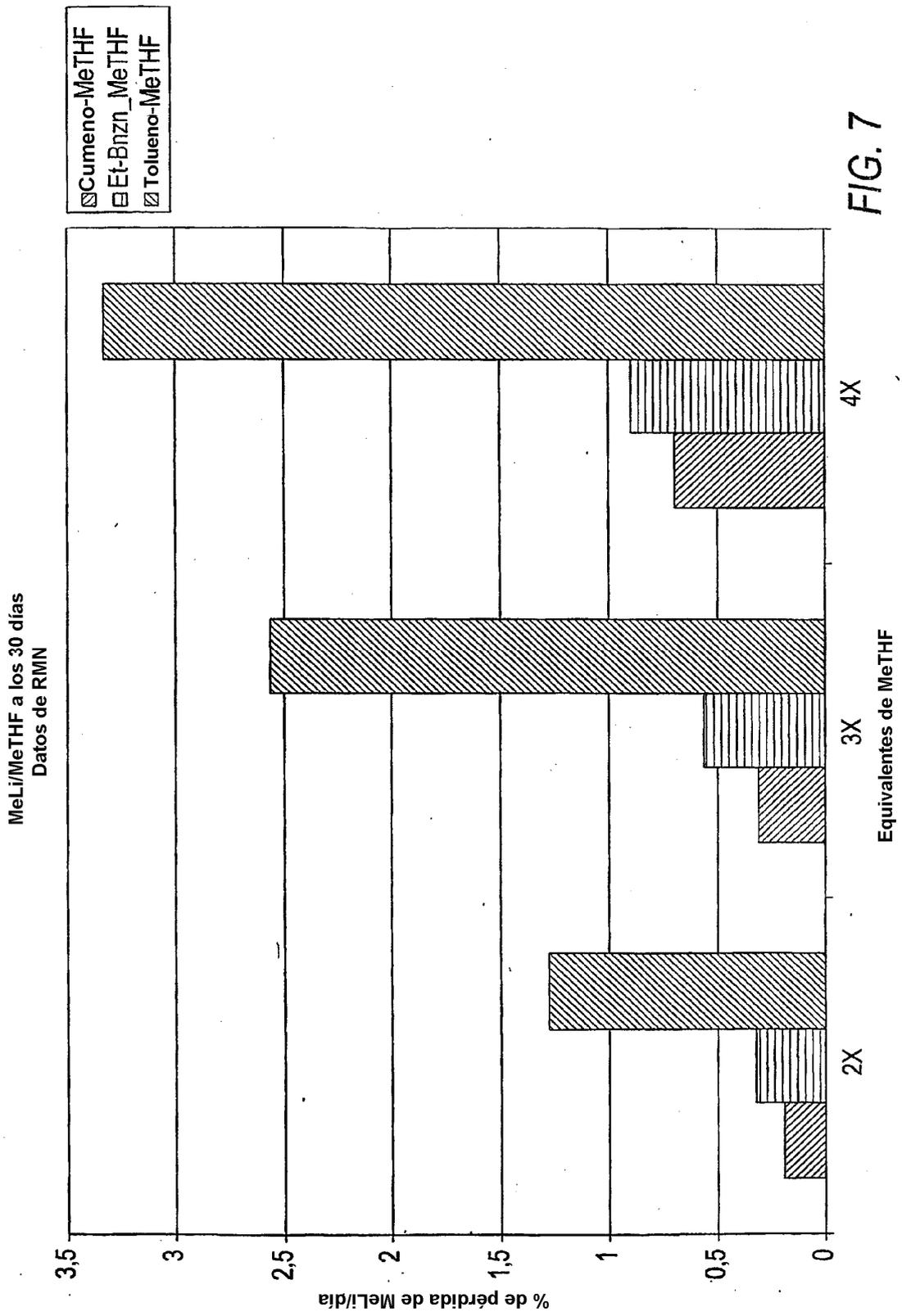


FIG. 6A



Formulaciones de MeTHF vs THF
Dos equivalentes

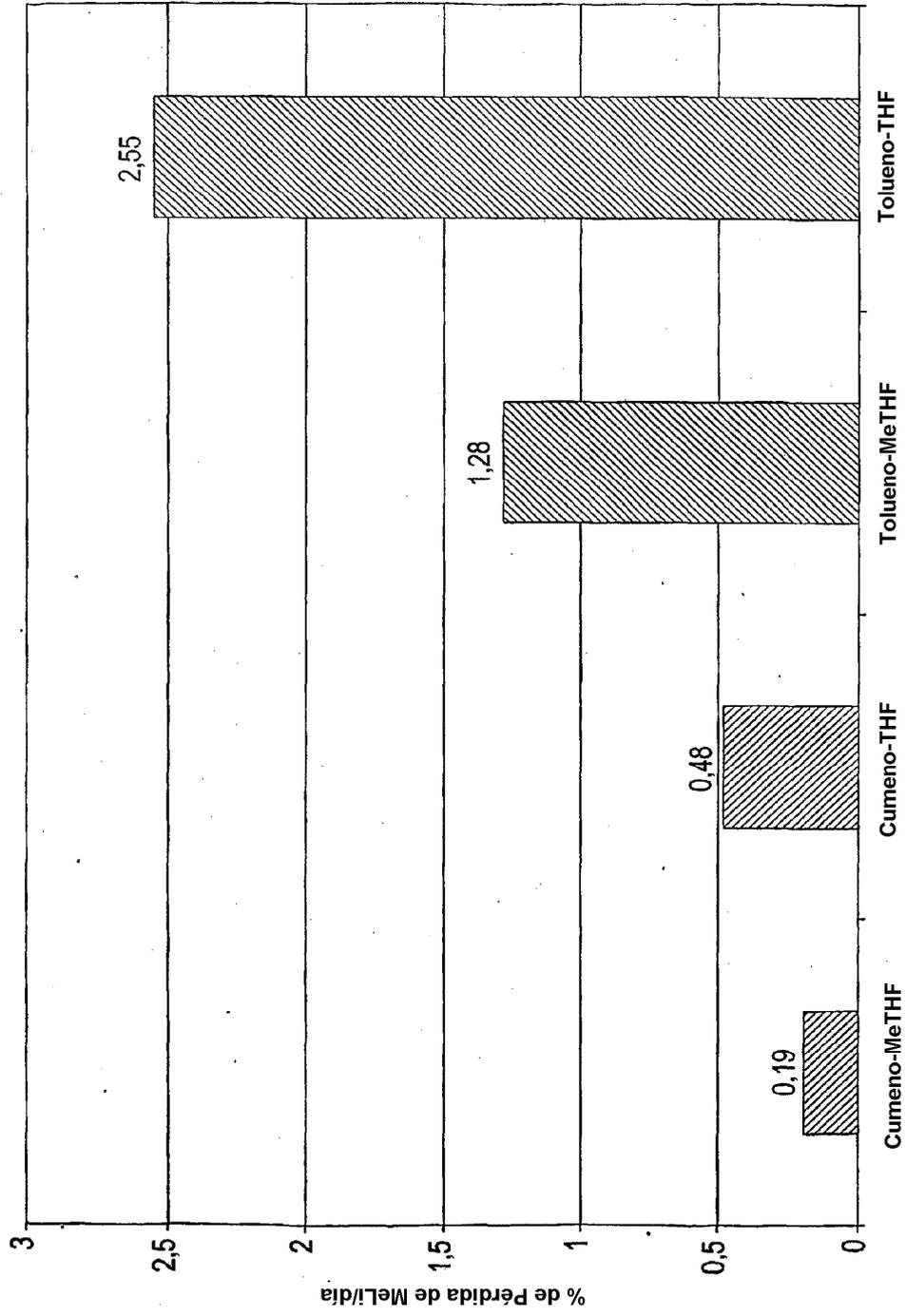


FIG. 8