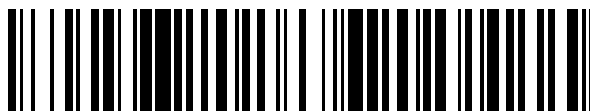


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 752**

51 Int. Cl.:

C01F 17/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2006** **E 06793139 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 1937407**

54 Título: **Soluciones de sales anhidras de lantánidos y su preparación**

30 Prioridad:

01.09.2005 EP 05019026

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

13.07.2015

73 Titular/es:

**LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(100.0%)**

**GESCHWISTER-SCHOLL-PLATZ 1
80539 MÜNCHEN, DE**

72 Inventor/es:

**KNOCHEL, PAUL;
KRASOVSKIY, ARKADY y
KOPP, FELIX**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 540 752 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

Soluciones de sales anhidras de lantánidos y su preparación

5 **[0001]** La presente solicitud se refiere a soluciones anhidras de sales de lantánidos, a su preparación y a su uso.

[0002] El documento de Estados Unidos 4.835.398 desvela un haluro de fósforo de las tierras raras activado mediante cerio que tiene la fórmula $\text{LnX}_3 \cdot a\text{M}'\text{X}' : x\text{Ce}^{3+}$ en la que Ln es al menos un elemento de las tierras raras
10 seleccionado del grupo que consiste en Y, La, Gd y Lu; M' es al menos un metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en Li, Na, K, Cs y Rb; cada uno de X y X' es al menos un halógeno seleccionado del grupo que consiste en Cl, Br y I; y a y x son números que satisfacen las condiciones $0 < a \leq y$ y $0 < x \leq 0,2$, respectivamente, así como un proceso para la preparación de dicho fósforo.

15 **[0003]** Weiping Gong y col., describen en el Journal of Alloys and Compounds, 396 (2005) 92-99 una optimización de la evaluación termodinámica del sistema cuasi-binario LiCl-NdCl_3 y LiCl-PrCl_3 por un método de mínimos cuadrados calculado mediante ordenador.

[0004] Las sales de lantánidos (III) se han utilizado exhaustivamente para activar compuestos carbonilo o
20 derivados de imina hacia la adición 1,2 de compuestos organometálicos ^[1a]. La naturaleza oxófila de las sales de lantánidos favorece la reacción de adición 1,2 en comparación con reacciones competitivas tales como la enolización o la reducción (por transferencia de β -hidruro) ^[2a]. También se puede promover la adición 1,2 de hidruros complejos a funciones carbonilo y la presencia de sales de lantánidos puede reducir drásticamente la reducción competitiva, por ejemplo, de dobles enlaces ^[2d,e]. Se han publicado otras aplicaciones en el campo de las reacciones
25 de cicloadición catalizadas por ácidos de Lewis ^[1b]. La actividad del catalizador depende enormemente de su secado ^[3] y en particular de su solubilidad ^[4]. Solo unas pocas sales de lantánidos son solubles en cantidades apreciables en disolventes orgánicos ^[5].

[0005] Hasta el momento se ha usado el método de *Imamoto* (utilizando CeCl_3) para promover la adición de
30 compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos o derivados de imina. No obstante, este método falla en el caso de la adición de reactivos de Grignard funcionalizados a derivados de carbonilo.

[0006] Por lo general, los haluros de lantánidos se calientan al vacío para eliminar el agua. Este
35 procedimiento a menudo da lugar a haluros de lantánidos poliméricos insolubles, o el agua no se puede eliminar por completo. En general, las sales de lantánidos tienden a formar una estructura polimérica. Esta sal de lantánido polimérica es insoluble, o al menos muy poco soluble.

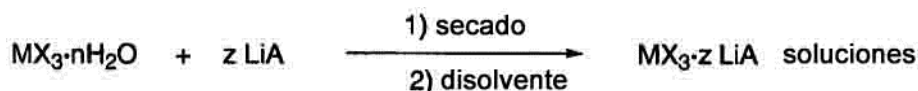
[0007] Por lo tanto, sería deseable poder preparar fácilmente soluciones anhidras de estas sales. Además,
40 sería deseable poder obtener una solución de haluros de lantánidos con actividad mejorada en reacciones de adición 1,2 de compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos o derivados de imina. Además sería beneficioso el uso de MX_3 en la reacción de reactivos de Grignard con compuestos carbonilo enolizables o estéricamente impedidos, así como iminas.

[0008] Las soluciones a estos problemas se dan con la materia objeto de las reivindicaciones independientes.
45 Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Sumario de la invención

[0009] Los inventores han comprobado que el uso de sales de litio, LiA, preferentemente LiCl, es beneficioso
50 para la preparación de soluciones anhidras de sales metálicas (MX_3 , M = Ln, Y, In).

[0010] Se puede preparar fácilmente una sal compleja anhidra de esos metales a partir de MX_3 en presencia
de sales de litio. Esta sal anhidra se puede disolver en disolventes etéreos tales como por ejemplo THF. Esto se
55 aplica a todos los elementos lantánidos, incluyendo el lantano, así como el itrio y el indio.



[0011] De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una solución anhidra de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$ en un disolvente, en la que M es itrio, indio o un lantánido, incluyendo el lantano; $z > 0$; y X y A son independientemente o ambos aniones monovalentes.

5 **[0012]** De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se prepara una solución anhidra de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$ en un disolvente mediante un método que comprende las etapas siguientes:

a) la mezcla íntima de MX_3 y z equivalentes de LiA, opcionalmente en un primer disolvente;

10 b) la eliminación del disolvente y/o el agua de la mezcla formada en la etapa a);

c) la adición de un segundo disolvente al polvo formado en la etapa b) para formar una solución;

en la que M, X, A y Z se definen como anteriormente.

15

[0013] De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona una sal anhidra de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$, en la que M, X, A y Z se definen como anteriormente, en la que $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$ está en forma de aducto con el disolvente, preferentemente en la que cada M tiene de 1 a 6 moléculas de disolvente, preferentemente de 2 a 3 moléculas de disolvente.

20

[0014] De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de una solución de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$ en una reacción química.

[0015]

De acuerdo con una realización preferida, X y A están seleccionados independientemente o ambos del grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; HalO_n , en la que $n = 3$ o 4 y Hal está seleccionado entre Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; AsF_6 ; SbF_6 ; H; un carboxilato de la fórmula general RCO_2 ; una disilazida de la fórmula general $(\text{R}_3\text{Si})_2\text{N}$; un tiolato de la fórmula general SR; $\text{RP}(\text{O})\text{O}_2$; SCOR; una amina de la fórmula general RNH; una dialquil o diarilamina de la fórmula general R_2N , en la que R se define a continuación o R_2N representa una alquilamina cíclica; una fosfina de la fórmula general PR_2 , en la que R se define a continuación o PR_2 representa una fosfina cíclica; O_nSR , en la que $n = 2$ o 3 ; o NO_n , en la que $n = 2$ o 3 ; y sus derivados;

30

en la que R es un arilo $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ o un heteroarilo $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ sustituido o no sustituido, que contiene uno o más heteroátomos tales como B, O, N, S, Se, P, o Si; un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$; o un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ sustituido o no sustituido; o sus derivados, o H.

35

[0016] Preferentemente, X y A son los mismos aniones, más preferentemente Cl.

[0017] De acuerdo con otra forma de realización preferida, $z \geq 1$. Un valor más preferido para z es $z \geq 2$, puesto que presumiblemente se forma un anión complejo estable, z es la cantidad molar de LiA en comparación con la cantidad molar de M. No obstante, incluso trazas de LiA pueden promover la solución de MX_3 en un disolvente. Por lo tanto, de acuerdo con la invención es posible cualquier relación de LiA. Se puede añadir LiA incluso a una sal anhidra de MX_3 disponible en el mercado para facilitar la disolución de la sal en un disolvente anhidro. En vista de lo anterior, en otra forma de realización preferida, z se encuentra en el intervalo de $0,5 < z < 3$, preferentemente en el intervalo de $2 \leq z < 3$.

45

[0018] La presente invención se aplica a sales metálicas. El grupo de los lantánidos comprende la mayoría de estos metales. Los términos metal y lantánidos por lo tanto se utilizan de forma intercambiable en esta solicitud. M se puede seleccionar entre itrio o indio, o los lantánidos, incluyendo el lantano, es decir, lantano, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio, y lutecio. Los lantánidos preferidos en particular son lantano (La), cerio (Ce), praseodimio (Pr) y neodimio (Nd).

50

[0019] Aunque la invención se ha descrito más arriba para el uso de aniones monovalentes que dan lugar a una fórmula estequiométrica de MX_3 , es posible el uso de aniones di- o tri- o multivalentes. En consecuencia como aniones se pueden utilizar, por ejemplo, sulfato o fosfato, dando lugar a sales como $\text{M}_2(\text{SO}_4)_3$ o MPO_4 .

55

[0020] La presente invención es aplicable a una solución de $\text{N}_4\text{X}_3 \cdot z \text{LiA}$ en un disolvente que es capaz de disolver $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$. Los disolventes preferidos se seleccionan entre mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas, y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutiléter,

dietiléter, terc-butil metil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, sulfuro de dimetilo, sulfuro de dibutilo; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados en los que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o sus combinaciones.

[0021] No obstante, el experto en la materia será capaz de determinar el disolvente sin experimentación indebida y sin actividad inventiva mediante experimentos simples de disolución de la sal anhidra.

[0022] De acuerdo con otra realización preferida adicional de la invención, la solución de acuerdo con la invención contiene M en una concentración de hasta 3 mol/l, incluyendo 1 mol/l. Preferentemente, la solución contiene M en una concentración de 0,05-2 mol/l, más preferentemente en una concentración de 0,1-1,5 mol/l, incluso más preferentemente en una concentración de 0,2-1,3 mol/l y lo más preferentemente en una concentración de 0,3-0,8 mol/l. Se prefieren en particular concentraciones de 0,1 mol/l, 0,2 mol/l, 0,25 mol/l, 0,33 mol/l, 0,5 mol/l, 1,0 mol/l y 2,0 mol/l. No obstante, la solución también se puede preparar a una concentración en el intervalo de mmol.

[0023] La solución se puede almacenar durante meses sin pérdida de actividad de los lantánidos en atmósfera de un gas inerte, preferentemente una atmósfera de un gas inerte anhidro. Además, se pueden añadir agentes de secado a la solución. Se puede utilizar cualquier agente de secado que sea insoluble en el disolvente. Ejemplos de dichos agentes de secado incluyen, pero no se limitan a tamices moleculares, hidruro sódico, hidruro de calcio, perlas de sílice, polvo de sílice, óxido de aluminio, sulfato sódico, sulfato de magnesio y fosfato sódico.

[0024] El término anhidro tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una sal o solución de contenido reducido de agua. Estas soluciones también se conocen como soluciones no acuosas. Preferentemente, el contenido de agua en relación con el contenido de M es tan bajo como sea posible. El contenido de agua restante, por ejemplo, puede perturbar la reacción de adición de un reactivo de Grignard a una cetona. Por tanto, se prefiere reducir el contenido de agua al mínimo. No obstante, si la solución todavía contiene agua restante, aún puede ser beneficioso para una reacción el uso de la solución de acuerdo con la invención, pero puede ser necesario un exceso de reactivos. En general, cuanto menor cantidad de agua esté contenida en la solución, menos reactivo organometálico será necesario para completar la reacción. El concepto de la invención permite principalmente la preparación de soluciones anhidras de MX_3 en un disolvente por medio de la adición de LiA. La adición de LiA aumenta la solubilidad de la sal de lantánido y permite una extracción más sencilla del agua restante.

[0025] Un procedimiento general para la preparación de soluciones de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$ implica la mezcla íntima de MX_3 y z equivalentes de LiA. La mezcla puede incluir la mezcla de los sólidos de MX_3 y LiA o la mezcla de los hidratos o aductos de disolventes correspondientes. La mezcla también se puede llevar a cabo en forma de solución o suspensión en agua o en un disolvente hidrófilo o una de sus mezclas. Los disolventes hidrófilos pueden incluir alcoholes, cetonas y éteres, o sus mezclas. La mezcla también puede estar en forma de suspensión o dispersión. No obstante, si se mezclan los sólidos, la mezcla se debe realizar por medio de agitación mecánica a fin de asegurar una mezcla íntima. Además, si la mezcla está en forma de solución, suspensión o dispersión, la mezcla puede comprender agitación. La mezcla de los componentes preferentemente debe ser intensa para permitir un intercambio de reactivos y iones. Este intercambio de reactivos o iones se promueve en un disolvente, pero no se limita a ello.

[0026] De la mezcla resultante, se elimina todo disolvente y/o el agua. Esto se puede conseguir con la aplicación de presión reducida. La presión reducida puede ser incluso de alto vacío con una presión tan baja como 0,01 mm de Hg (1,33 Pa). La eliminación de todo disolvente y/o el agua se puede llevar a cabo con agitación tal como agitación mecánica. En otra realización preferida, todo el disolvente y/o el agua se eliminan por liofilización.

[0027] La mezcla también se puede calentar para acelerar la eliminación. Para secar adicionalmente la mezcla, se puede calentar hasta 160 °C, o incluso hasta 200 °C, preferentemente a presión reducida. En una realización preferida, la mezcla se agita durante el calentamiento y en otra realización preferida adicional, el calentamiento se lleva a cabo paso a paso mientras se mantiene la temperatura a diferentes niveles durante varias horas. A modo de ejemplo, la mezcla se puede calentar a 40 °C durante 4 horas, a 60 °C durante 4 horas, a 80 °C durante 4 horas, a 100 °C durante 4 horas, a 120 °C durante 4 horas, a 140 °C durante 4 horas, a 160 °C durante 4 horas. Este procedimiento de incremento lento continuo y/o paso a paso de la temperatura evita la formación de

productos poliméricos, que son difíciles de disolver en un disolvente y además completamente inactivos en la reacción deseada. También es importante señalar que los sólidos se deben triturar durante los periodos entre calentamientos o mediante agitación mecánica continua con el fin de evitar la formación de polímeros.

5 **[0028]** El polvo resultante se puede almacenar en atmósfera de un gas inerte hasta su uso. Preferentemente, después de enfriar el polvo resultante a temperatura ambiente, se puede añadir un disolvente para preparar una solución de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$. Además, se pueden añadir agentes de secado antes o después de la adición de un disolvente. El agente de secado preferentemente es insoluble en el disolvente seleccionado. El agente de secado está seleccionado preferentemente del grupo de tamices moleculares, hidruro sódico, hidruro de calcio, perlas de sílice, polvo de sílice, óxido de aluminio y fosfato sódico, pero no se limita a estos. El agente de secado se puede eliminar antes de su uso.

[0029] El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente o mezcla de disolventes capaces de disolver $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$. Los disolventes preferidos se definen como anteriormente.

15 **[0030]** La solución resultante tiene un contenido de agua inferior al 15 % en comparación con el contenido de M, preferentemente inferior al 10 %, preferentemente incluso inferior al 5 % y lo más preferentemente inferior al 1 %.

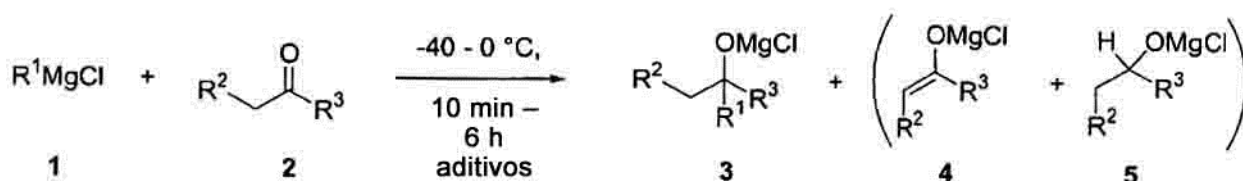
[0031] El disolvente se puede añadir en una cantidad tal que la solución resultante tenga una concentración definida. Las concentraciones preferidas son, por ejemplo, solución 0,1 M, solución 0,2 M, solución 0,25 M, solución 0,33 M, solución 0,5 M o solución 1,0 M. No obstante, el experto en la materia reconocerá que se puede preparar fácilmente cualquier concentración hasta la concentración máxima del sólido, es decir, hasta que se alcance el producto de solubilidad. Esta solución resultante se puede almacenar sin pérdida de actividad en un gas inerte tal como por ejemplo nitrógeno o gases nobles como argón, o mediante la adición de un agente de secado, como se ha mencionado anteriormente.

[0032] En una realización preferida, la cantidad restante de agua en la solución se puede reducir aún más mediante la adición de tamices moleculares u otros agentes de secado. Los tamices moleculares secos unen más agua procedente de la solución. También es posible almacenar la solución sobre tamices moleculares. Los tamices moleculares preferidos son tamices moleculares de 4 Å. Los tamices moleculares se pueden eliminar antes de su uso, por ejemplo, mediante filtración.

[0033] En otra realización preferida de la invención, la cantidad restante de agua se puede reducir aún más mediante una eliminación conjunta del disolvente y el agua restante, por ejemplo, una destilación azeotrópica de THF como disolvente, o mediante secado adicional usando por ejemplo SOCl_2 . El polvo resultante se puede volver a redissolver en cualquier disolvente mencionado anteriormente capaz de disolver $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$. El disolvente también se puede eliminar antes de su envío para reducir los costes de envío. Una solución se puede restaurar fácilmente antes de su uso. El polvo o sólido resultante contendrá $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$. Además puede contener disolvente restante en forma de aducto del disolvente a la sal. El disolvente restante facilitará la redisolución de la sal en un disolvente.

40 **[0034]** La solución de acuerdo con la invención es beneficiosa para muchas áreas de la química. A modo de ejemplo, se dan estas propiedades favorables, para determinados tipos de reacciones. No obstante, el experto en la materia apreciará que esta solución se puede usar en muchos otros campos, en los que se utilizan lantánidos. Los siguientes ejemplos por tanto no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

45 **[0035]** La solución resultante se puede aplicar de forma favorable para promover la reacción de derivados de carbonilo o derivados de ácidos carboxílicos con nucleófilos tales como reactivos de Grignard, reactivos orgánicos de litio o hidruros complejos. Esta solución en particular promueve la adición de reactivos de Grignard (1) a varios tipos de cetonas impedidas y fácilmente enolizables (2) que dan lugar a alcoholes terciarios de tipo 3, como se ilustra en el Esquema 1 a continuación.

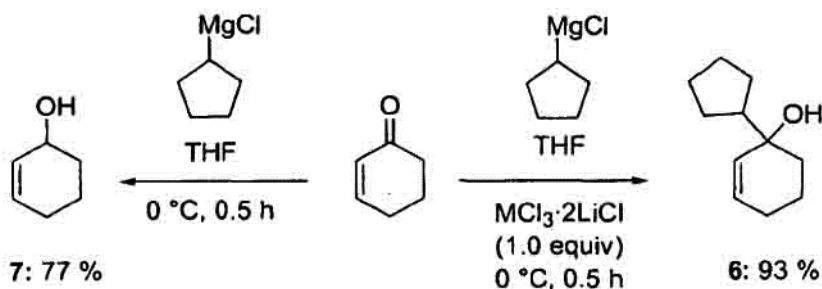


Esquema 1. Productos de la reacción de reactivos de organomagnesio con cetonas, en las que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente arilo C_4 - C_{24} o heteroarilo C_4 - C_{24} sustituido o no sustituido, que contiene uno o más heteroátomos tales como B, O, N, S, Se, P, o Si; un alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquenilo C_2 - C_{20} o un alquinilo C_2 - C_{20} ; o un cicloalquilo C_3 - C_{20} sustituido o no sustituido; o sus derivados.

[0036] Los productos secundarios obtenidos habitualmente en estas reacciones proceden de la enolización de la cetona que da lugar al enolato de magnesio 4 correspondiente y la reducción del β -hidruro que da lugar al alcohol 5. La adición de sales de lantánidos minimiza estas reacciones secundarias. Los resultados de los ejemplos comparativos se muestran en la Tabla 2 a continuación.

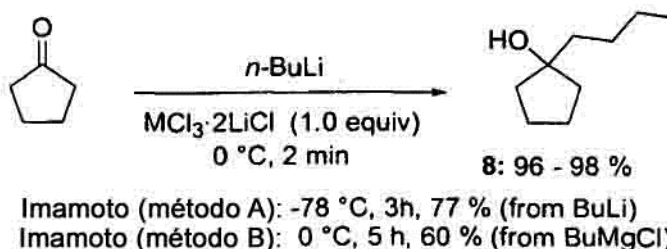
[0037] Como se puede observar en la Tabla 2 a continuación, la reacción de reactivos de Grignard impedidos o cetonas impedidas (por ejemplo, los compuestos **1g**, **1h** y **2h** en la Tabla 2) se mejora significativamente. Además, la adición de alcanfor (**2j**) es altamente diastereoselectiva.

[0038] En el caso de cetonas α,β -insaturadas tales como ciclohexenona, la adición de compuestos de alquilmagnesio secundarios, tales como cloruro de ciclopentilmagnesio prosigue exclusivamente en presencia de $MX_3 \cdot z LiA$, preferentemente $LaCl_3 \cdot 2 LiCl$ que da lugar al alcohol alílico terciario 6 deseado con un rendimiento del 93 %. En ausencia de dicha sal, el único producto observado es el alcohol alílico 7 que se puede aislar con un rendimiento del 77 % (Esquema 2).



Esquema 2. Adición 1,2 de un reactivo de Grignard a ciclohexenona, promovida por $MCl_3 \cdot 2 LiCl$ (en la que M es La).

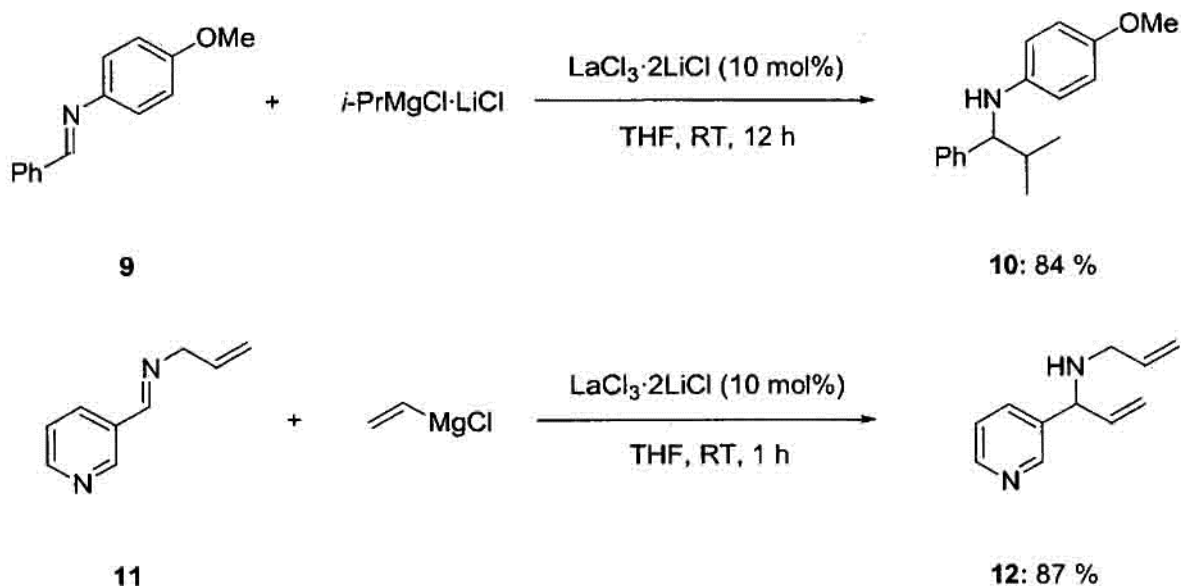
[0039] Las sales metálicas (III) también promueven la adición de compuestos orgánicos de litio a derivados de carbonilo, que se muestran de forma explícita para las cetonas en el Esquema 3. Se pueden obtener rendimientos prácticamente cuantitativos de los alcoholes deseados, mientras que otros métodos mostraron peores resultados. Por lo tanto, la adición de *n*-BuLi a ciclopentanona a 0 °C da lugar al alcohol deseado con un rendimiento del 96-98 %, mientras que usando el procedimiento de Imamoto son necesarias bajas temperaturas (-78 °C) además de tiempos de reacción más largos y los rendimientos son más bajos.



Esquema 3. Adición de *n*-BuLi a ciclopentanona, promovida por $MCl_3 \cdot 2 LiCl$ (en la que M es La).

[0040] Por último, son suficientes cantidades catalíticas de $MX_3 \cdot z LiA$ (por ejemplo, 10 % molar) para promover la adición de reactivos de Grignard a iminas no activadas tales como **9**. Sin la presencia del catalizador, se aisló la amina **10** con un rendimiento del 15 %, mientras que en presencia de $LaCl_3 \cdot 2 LiCl$ (10 % molar) se obtiene

el producto de adición **10** con un rendimiento del 84 %. De forma similar, la adición de cloruro de vinilmagnesio a la imina **11** proporciona la amina bis-alílica **12** con un rendimiento del 87 % (Esquema 4). Se vuelve posible el uso catalítico de haluros de lantánidos con la utilización de las soluciones de lantánidos de acuerdo con la invención.



Esquema 4. Adición de reactivos de Grignard a iminas catalizada por $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$

[0041] Durante la reacción de adición de cetonas o iminas con reactivos de Grignard en presencia de $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$, los disolventes utilizados son disolventes anhidros. La sal de lantánido se puede recuperar mediante diferentes metodologías. Por ejemplo, la adición de trazas de agua inicia una precipitación de la sal de lantánido que se puede extraer fácilmente de la mezcla de reacción. La sal precipitada se puede utilizar para su reciclaje.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una solución de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ en THF

[0042] En un matraz de fondo redondo disponible en el mercado se mezcló $\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,10 mol, 35,3 g) con LiCl (0,20 mol, 8,40 g) y se añadió agua (100 ml) lentamente con agitación vigorosa. La suspensión resultante se agitó en alto vacío [0,01 mm de Hg (1,33 Pa)] a temperatura ambiente durante 4 h. Se prosiguió con la agitación durante 4 horas a 40 °C, 4 horas a 60 °C, 4 horas a 80 °C, 4 horas a 100 °C, 4 horas a 120 °C, 4 horas a 140 °C y, por último, 4 h a 160 °C. Son esenciales el incremento lento de la temperatura y una agitación altamente eficiente. El sólido resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió THF hasta que se hubo alcanzado un volumen total de 333 ml. A continuación, se añadieron tamices moleculares (4 Å) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 día a temperatura ambiente. Por último, todo el material insoluble (principalmente tamices moleculares aplastados) se filtró en un sistema de filtro combinado (tamices moleculares frescos/papel) en atmósfera de argón. Mediante este procedimiento, se obtuvo una solución clara e incolora de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ que se almacenó hasta su uso a temperatura ambiente en argón.

[0043] También se prepararon con éxito soluciones de $\text{YCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$, $\text{CeCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$, $\text{NdCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$, $\text{PrCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$, $\text{DyCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ y $\text{ErCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ de acuerdo con el Ejemplo 1.

[0044] La Tabla 1 a continuación proporciona una visión general de diferentes sales de acuerdo con la invención y su solubilidad en THF. Las sales se preparan a partir de los hidratos de lantánidos correspondientes de acuerdo con el Ejemplo 1 (Método A) mediante la sustitución de $\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ con el hidrato de lantánido correspondiente y la sustitución de LiCl con la sal de litio correspondiente, donde corresponda, o, alternatively, mediante la combinación de las sales anhidras en atmósfera de nitrógeno (campana) y disolviendo la mezcla resultante en THF anhidro (Método B). En algunos casos, se aplicó calentamiento (4 h, 50 °C). Se analizó una

alícuota de cada una de las 26 soluciones por valoración con EDTA a la molaridad de la solución.

Tabla 1. Resultados de selección de solubilidad de los lantánidos.

Entrada	Fuente de lantánido	Sal de litio (equiv ¹)	Método	Molaridad ²
1	LaCl ₃	LiCl (2)	A	0,40 ³
2	LaCl ₃	LiBr (2)	A ⁴	1,11
3	LaCl ₃	LiI (3)	A ⁴	0,08
4	LaCl ₃	LiOtBu (3)	A ⁴	<0,01
5	LaCl ₃	LiOtBu (3)	B	<0,01
6	LaCl ₃	LiBr (3)	B ⁴	0,9
7	LaCl ₃	LiBF ₄ (3)	B ⁴	0,03 ⁵
8.	LaCl ₃	LiPF ₆ (3)	B ⁴	0,02
9	LaCl ₃	LiOTf (3)	B ⁴	0,05
10	LaCl ₃	LiH (3)	B ⁴	0,02
11	LaCl ₃	LiBH ₄ (3)	B ⁴	0,03
12	LaCl ₃	LiNH ₂ (3)	B ⁴	0,03
13	LaCl ₃	LiOAc (3)	B ⁴	0,07
14	LaCl ₃	Li(acac) (1)	B ⁴	0,04 ⁵
15	LaCl ₃	Li(acac) (2)	B ⁴	0,04 ⁵
16	LaBr ₃	LiBr (3)	B	0,50
17	LaBr ₃	LiCl (2)	B ⁴	0,60
18	LaBr ₃	LiCl (3)	B ⁴	1,09
19	La(OTf) ₃	LiCl (3)	B ⁴	0,02
20	La(OTf) ₃	LiBr (3)	B ⁴	0,53
21	La ₂ (SO ₄) ₃	LiCl (3)	B ⁴	0,02
23	La ₂ (SO ₄) ₃	LiBr (3)	B ⁴	0,11 ⁵
24	SmCl ₃	LiCl (1)	B	0,14
25	SmBr ₃	LiCl (3)	B ⁴	0,67
26	SmBr ₃	LiBr (3)	B ⁴	0,77

¹ Estequiometría usada para la preparación.
² El valor representa la solubilidad mínima alcanzable; pueden ser posibles concentraciones más elevadas. Concentración determinada por valoración con EDTA de una alícuota de una solución tamponada de urotropina usando azul de metiltimol como indicador.
³ Valor obtenido por colaboración industrial.
⁴ Calentamiento aplicado a 50 °C durante 4 h.
⁵ ± 0,02; Sin cambio brusco de color en la valoración con EDTA.

5

Ejemplo 2: Procedimiento general para las reacciones con cetonas e iminas (A):

[0045] En un tubo de Schlenk purgado con argón y secado a la llama equipado con un septo y una barra de agitación magnética se puso LaCl₃ · 2 LiCl en THF (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes; En el caso de iminas, solo se utilizó el 10 % molar de LaCl₃ · 2 LiCl en THF, el volumen que falta se rellenó con THF puro). La cetona (2,00 mmol) se añadió pura y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió el reactivo de Grignard (solución en THF, 2,10 mmol, 1,05 equivalentes) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura. La conversión de la reacción se siguió mediante análisis de GC de alícuotas de reacción. Después de que se hubo alcanzado una conversión completa, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (4 × 10 ml), los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía súbita en columna.

Ejemplo 3: Procedimiento general para las reacciones con cetonas (b):

20

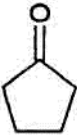
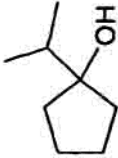
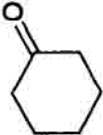
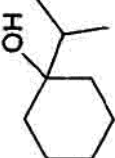
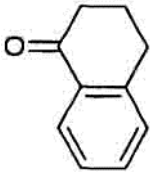
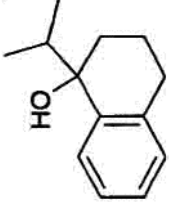
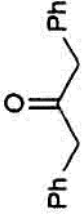
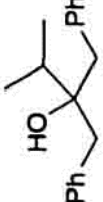
[0046] En un tubo de Schlenk purgado con argón y secado a la llama equipado con un septo y una barra de agitación magnética se puso LaCl₃ · 2 LiCl en THF (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes) a 0 °C. A continuación, se añadió el reactivo de Grignard (solución en THF, 2,10 mmol, 1,05 equivalentes) gota a gota y la mezcla se dejó en agitación a la misma temperatura durante 1 h. A continuación se añadió la cetona pura (2,00 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La conversión

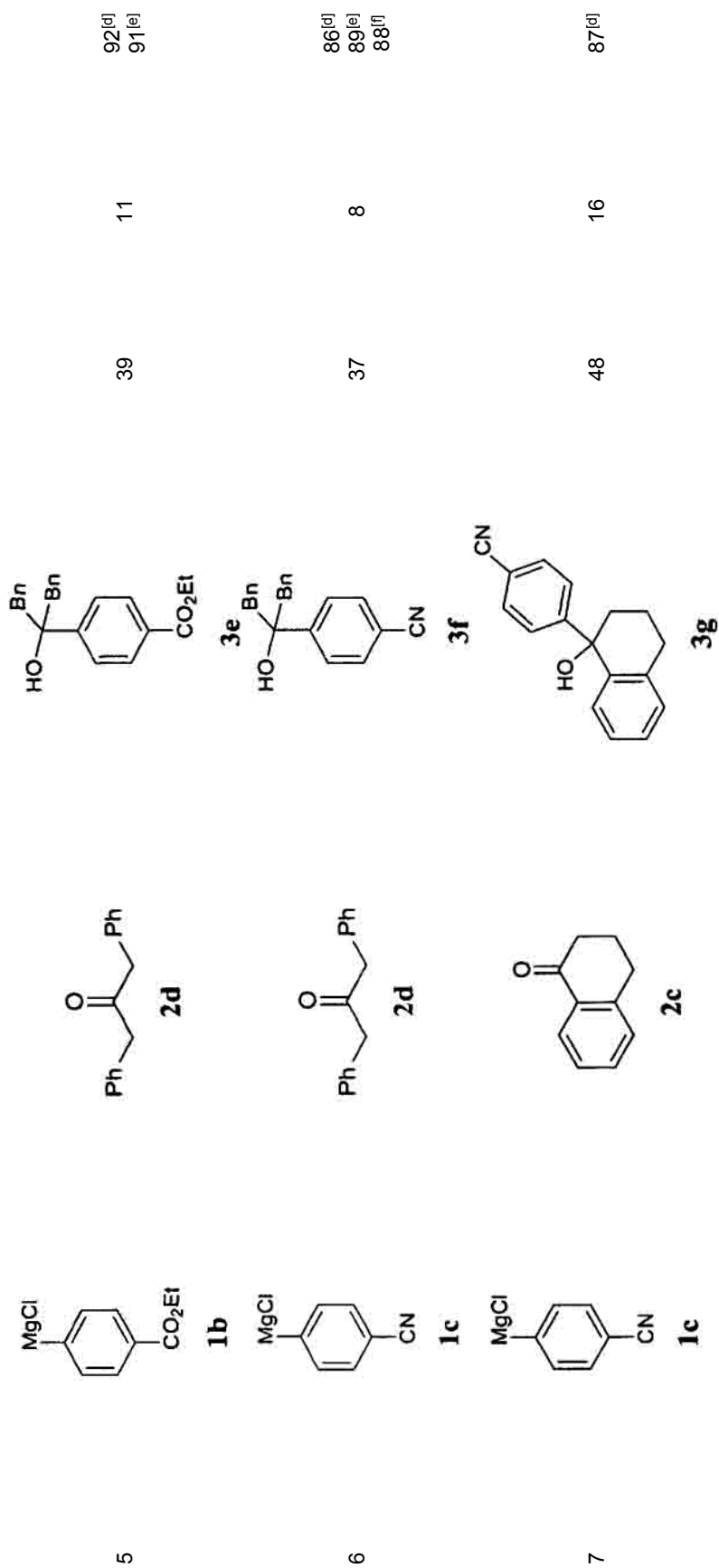
25

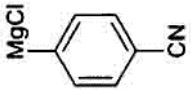
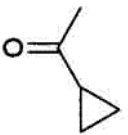
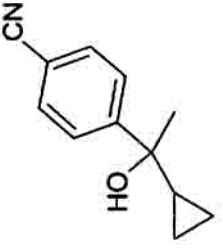
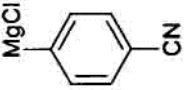
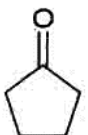
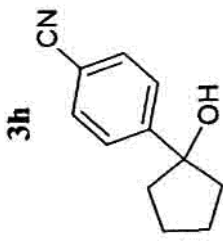
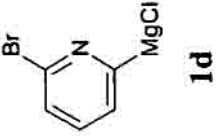
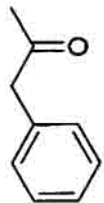
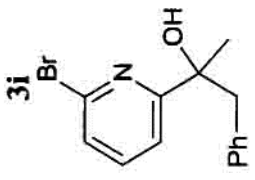
de la reacción se siguió mediante análisis de GC de alícuotas de reacción. Después de que se hubo alcanzado una conversión completa, se añadió NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) y agua (2 ml).

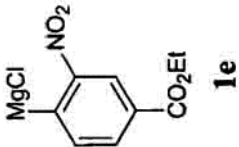
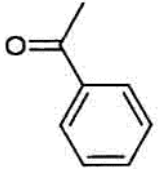
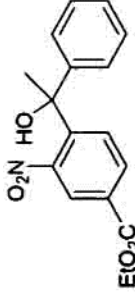
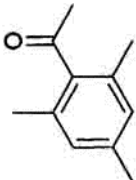
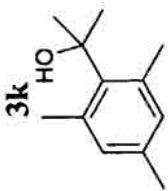
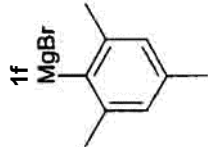
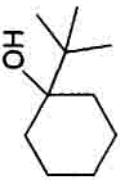
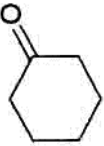
[0047] La capa acuosa se extrajo con éter (4×10 ml), los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía súbita en columna.

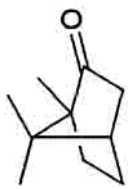
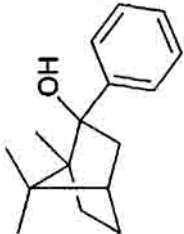
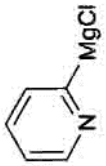
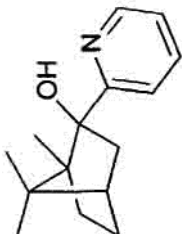
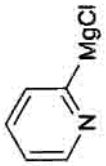
Tabla 2. Reacciones comparativas de cetonas 2 con reactivos de Grignard 1 sin aditivos y, en presencia de CeCl_3 o $\text{MCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$.

Entrada	Reactivo de Grignard 1	Cetona de tipo 2	Producto de tipo 3	Sin aditivos (%) ^[a]	CeCl ₃ (%) ^[b]	MCl ₃ 2 LiCl (%)
1	<i>i</i> -PrMgCl 1a	 2a	 3a	3-5	72 (80) ^[c]	92 ^[d] 94 ^[e]
2	<i>i</i> -PrMgCl 1a	 2b	 3b	30	80 (93) ^[c]	92 ^[f] 97 ^[d]
3	<i>i</i> -PrMgCl 1a	 2c	 3c	30	73	95 ^[d] 98 ^[e]
4	<i>i</i> -PrMgCl 1a	 2d	 3d	3	-	95 ^[e] 96 ^[d] 95 ^[e] 97 ^[f]



8	 1c	 2e		50	-	86 ^[d]
9	 1c	 2a		27	-	95 ^[d] 94 ^[e]
10	 1d	 2f	 3i	35	-	85 ^[d]
			 3j			

11	 1e	 2g		0	0	73 ^[d]
12	MeMgCl	 2h	 3l	1	47	61 ^[d]
13	 1f	 2i	 3m	22	57	65 ^[c]
14	t-BuMgCl	 2b		4	-	69 ^[d]
	1h					71 ^[e]
						92 ^[d]
						93 ^[c]

15	PhMgBr		2j		3m	21	-	92 ^[d]	
16		1i		2j		3o	17	53	92 ^[d]
		1j							

^[a] Rendimiento aislado obtenido mediante la reacción directa de la cetona con el reactivo de Grignard ^[b]. Rendimiento aislado obtenido en presencia de CeCl₃ (1,5 equivalentes) de acuerdo con el método de Imamoto ^[c]. Rendimiento aislado obtenido en presencia de CeCl₃ (1,0 equivalentes) de acuerdo con el método de Dimitrov ^[d]. Reacción realizada utilizando LaCl₃ · 2 LiCl (1,0 equivalentes) ^[e]. Reacción realizada utilizando CeCl₃ · 2 LiCl (1,0 equivalentes) ^[f]. Reacción realizada utilizando NdCl₃ · 2 LiCl (1,0 equivalentes).

Preparación de 1-isopropil-ciclopentanol (3a):

[0048] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar i-PrMgCl (3,30 ml; 3,30 mmol; 1,10 equivalentes) con
 5 ciclopentanona (252 mg; 3,00 mmol) en presencia de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ (0,33 M; 9,09 ml, 3,00 mmol, 1,00 equivalentes),
 y la conversión se completó después de 5 min (seguimiento con GC). Después de tratar y evaporar los disolventes
 con cuidado a presión reducida, se obtuvo el producto deseado en forma de aceite incoloro (353 mg, 92 %). Se
 comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía. C.S.A. Antunes, M. Biatti, O.
 Lanzalunga, M. Salamome, J. Org. Chem. 2004, 16, 5281.

Preparación de 1-isopropil-ciclohexanol (3b):

[0049] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar i-PrMgCl (3,30 ml; 3,30 mmol; 1,10 equivalentes) con
 15 ciclohexanona (294 mg; 3,00 mmol) en presencia de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ (0,33 M; 9,09 ml, 3,00 mmol, 1,00 equivalentes), y
 la conversión se completó después de 5 min (seguimiento con GC). Después de tratar y evaporar los disolventes con
 cuidado a presión reducida, se obtuvo el producto deseado en forma de aceite incoloro (418 mg, 98 %). Se
 comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

C.S.A. Antunes, M. Biatti, O. Lanzalunga, M. Salamome, J. Org. Chem. 2004, 16, 5281.

Preparación de 1-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (3c):

[0050] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar i-PrMgCl (1,10 ml; 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) con 3,4-
 25 dihidro-1(2H)-naftalenona (146 mg; 1,00 mmol) en presencia de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ (0,33 M; 3,00 ml, 1,00 mmol, 1,00
 equivalentes), y la conversión se completó después de 5 min (seguimiento con GC). Después de tratar y evaporar
 los disolventes con cuidado a presión reducida, se obtuvo el producto deseado en forma de aceite incoloro (180 mg,
 95 %). Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

T. Imamoto, Y. Sugiyura, N. Takiyama, T. Hatojima, Y. Kamiya, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4392.

Preparación de 2-bencil-3-metil-1-fenil-butan-2-ol (3d):

[0051] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar i-PrMgCl (1,10 ml; 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) con 1,3-
 35 difenilacetona (210 mg; 1,00 mmol) en presencia de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ (0,33 M; 3,0 ml, 1,00 mmol, 1,00 equivalentes), y
 la conversión se completó después de 5 min (seguimiento con GC). Después de tratar y evaporar los disolventes con
 cuidado a presión reducida, se obtuvo el producto deseado en forma de sólido blanco, $\text{pf} = 52-53^\circ\text{C}$ (241 mg, 95 %).
 Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

G. Boche, K. Buckl, D. Martens, D.R. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 1980, 7, 1135.

Preparación de éster etílico del ácido 4-(1-bencil-1-hidroxi-2-fenil-etil)-benzoico (3e)

[0052] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar el reactivo de Grignard **1b** (recién preparado mediante
 45 intercambio de yodo-magnesio ^[6] a partir de 4-yodobenzoato de etilo (607 mg, 2,20 mmol, 1,10 equivalentes) e i-
 PrMgCl·LiCl (1,0 M en THF; 2,16 ml, 2,16 mmol, 1,08 equivalentes) a -20°C con difenilacetona (420 mg; 2,00
 mmol) en presencia de $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes). El producto en bruto se
 recristalizó en heptano para dar éster etílico del ácido 4-(1-bencil-1-hidroxi-2-fenil-etil)-benzoico (3e) en forma de
 sólido incoloro cristalino (662 mg, 92 %).

50 **pf:** 126-128 $^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,94 (d, 2 H, J = 8,45 Hz); 7,34 (d, 2 H, J = 8,45 Hz); 7,15 (m, 6 H); 6,95 (m, 4
 H); 4,37 (q, J = 7,14 Hz); 3,32 (d, 2 H, J = 13,48 Hz); 3,13 (d, 2 H, J = 13,48 Hz); 1,99 (s, 1 H); 1,39 (q, J = 7,14 Hz).

55 **RMN ^{13}C** (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166,6; 150,5; 135,8; 130,6; 129,1; 128,7; 128,0; 126,7; 125,9; 77,2; 60,9; 48,7;
 14,3.

MS (EI): m/z (%) = 361 (0,4, $[\text{M} + \text{H}]^+$); 315 (5); 270 (19); 269 (100); 241 (3); 197 (6); 177 (22); 149 (6); 121 (3); 105
 (10); 91 (14); 65 (3).

HR-MS: ($C_{24}H_{24}O_3$) calculado: 361,1804 ($[M + H]^+$) obtenido: 361,1817.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3500 (m); 3061 (w); 3030 (w); 2978 (w); 2920 (w); 1700 (vs); 1607 (s); 1571 (w); 1499 (m); 1477 (m); 1454 (m); 1405 (m); 1371 (s); 1316 (m); 1283 (vs); 1245 (s); 1204 (m); 1185 (m); 1160 (m); 1132 (s); 1113 (s); 1092 (s); 1066 (w); 1038 (m); 1020 (s); 992 (m); 919 (w); 902 (w); 884 (m); 851 (m); 777 (s); 754 (m); 722 (m); 700 (s); 698 (s); 664 (w).

Preparación de 4-(1-bencil-1-hidroxi-2-fenil-etil)-benzonitrilo (3f):

[0053] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar el reactivo de Grignard **1c** (recién preparado mediante el intercambio bromo-magnesio ^[6] a partir de 4-bromo-benzonitrilo (1,00 mmol) e i-PrMgCl·LiCl (1,05 mmol, 1,05 equivalentes) a -20 °C) con difenilacetona (210 mg; 1,00 mmol) en presencia de $LaCl_3 \cdot 2 LiCl$ (1,00 equivalentes). El producto en bruto se recristalizó en heptano para dar el producto deseado en forma de sólido blanco, $pf = 153\text{ °C}$ (268 mg, 86 %). Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía. K. Fukui y col., J. Org. Chem. 1972, 37, 3176.

Preparación de 4-(1-hidroxi-ciclopentil)-benzonitrilo (3i):

[0054] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar el reactivo de Grignard **1c** (recién preparado mediante el intercambio bromo-magnesio ^[6] a partir de 4-bromo-benzonitrilo (400 mg, 2,20 mmol, 1,10 equivalentes) e i-PrMgCl·LiCl (1,00 M en THF; 2,16 ml, 2,16 mmol, 1,08 equivalentes) a -20 °C) con ciclopentanona (168 mg; 2,00 mmol) en presencia de $LaCl_3 \cdot 2 LiCl$ (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes). El producto en bruto se purificó por cromatografía súbita en columna (sílice; pentano:Et₂O, 7:3) para dar el producto deseado en forma de aceite incoloro (355 mg, 95 %).

RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,57 (s, 4 H); 2,04 (s, 1 H); 1,89 (m, 8 H)

RMN ¹³C (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 152,3; 131,9; 125,8; 118,9; 110,2; 83,1; 42,4; 24,0 MS

(EI): m/z (%) = 187 (27, M⁺); 168 (9); 159 (12); 158 (100); 154 (6); 145 (41); 140 (9); 130 (55); 116 (7); 89 (4); 76 (4); 63 (2); 55 (7); 51 (3).

HR-MS: ($C_{12}H_{13}NO$) calculado: 187,0997 obtenido: 187,0982.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3436 (a); 2964 (s); 2874 (m); 2229 (vs); 1928 (w); 1725 (w); 1608 (s); 1503 (m); 1449 (w); 1402 (m); 1323 (w); 1183 (w); 1092 (w); 1040 (w); 1010 (s); 960 (w); 906 (w); 884 (w); 837 (s); 567 (s).

Preparación de 2-(6-bromo-piridin-2-il)-1-fenil-propan-2-ol (3j):

[0055] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar el reactivo de Grignard **1d** (recién preparado mediante el intercambio bromo-magnesio ^[6] a partir de 2,5-dibromopiridina (391 mg, 1,65 mmol; 1,10 equivalentes) e i-PrMgCl·LiCl (1,00 M en THF; 1,62 ml, 1,62 mmol, 1,08 equivalentes) a -10 °C) con 1-fenil-propan-2-ona (201 mg; 1,50 mmol) en presencia de $LaCl_3 \cdot 2 LiCl$ (0,33 M; 4,55 ml, 1,50 mmol, 1,00 equivalentes). El producto en bruto se purificó por cromatografía súbita en columna (sílice; pentano:Et₂O, 9:1, 0,2 % en volumen de NEt₃) para dar el producto deseado en forma de aceite incoloro (355 mg, 81 %).

RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,47 (t, 1 H; J = 7,75 Hz); 7,34 (d, 1 H, J = 7,81 Hz); 7,23 (d, 1 H, J = 7,81 Hz); 7,19 (m, 3 H); 6,98 (m, 2 H); 3,16 (d, 1 H; J = 13,54 Hz); 3,03 (d, 1 H; J = 13,54 Hz); 1,55 (s, 3 H).

RMN ¹³C (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 166,7; 140,5; 138,8; 136,6; 130,4; 127,9; 126,5; 126,1; 118,4; 74,8; 49,5; 27,6.

MS (EI): m/z (%) = 292 (0,1, M⁺); 274 (2); 272 (2); 260 (1); 202 (95); 200 (100); 184 (15); 182 (14); 158 (6); 120 (4); 102 (12); 92 (39); 91 (39); 78 (25); 65 (13); 51 (5).

HR-MS: ($C_{14}H_{15}BrNO$) calculado: 292,0337 obtenido: 292,0325.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 4062 (w); 3444 (a); 3085 (m); 3062 (m); 3028 (m); 2977 (m); 2922 (m); 2851 (w); 1950 (w); 1885 (w); 1808 (w); 1674 (w); 1581 (s); 1555 (s); 1496 (m); 1454 (s); 1430 (s); 1400 (s); 1366 (s); 1307 (s); 1232 (m); 1198

(m); 1159 (s); 1128 (s); 1080 (m); 1055 (m); 1031 (w); 987 (m); 951 (m); 909 (w); 872 (w); 797 (s); 781 (s); 739 (s); 702 (s); 676 (m); 659 (m); 643 (m); 624 (w); 566 (m); 465 (m).

Preparación de 4-(1-hidroxi-1-metil-2-feniletil)-3-nitrobenzoato de etilo (3k):

5 **[0056]** Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar el reactivo de Grignard 1e (recién preparado mediante el intercambio de yodo-magnesio ^[6] a partir de 4-yodo-3-nitrobenzoato de etilo (353 mg, 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) y PhMgCl·LiCl (0,95 M en THF; 1,13 ml, 1,07 mmol, 1,07 equivalentes) a -50 °C) con 1-fenil-propan-2-ona (201 mg; 1,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 3,03 ml, 1,00 mmol, 1,00 equivalentes). El producto en bruto se
10 purificó por cromatografía súbita en columna (sílice; pentano:Et₂O, 19:1) para dar el producto deseado en forma de aceite amarillo (231 mg, 73 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,20 (m, 2 H); 7,80 (d, J = 8,13 Hz); 7,27 (m, 5 H); 4,40 (q, 2 H, J = 7,11 Hz); 3,66 (s, 1 H); 2,00 (s, 3 H); 1,39 (t, 2 H, J = 7,11 Hz).

15 **RMN ¹³C** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164,1; 145,7; 144,4; 132,4; 131,1; 129,2; 128,4; 127,8; 126,0; 125,3; 112,6; 75,9; 61,9; 42,0; 31,0; 14,2.

MS (EI): m/z (%) = 315 (0,4, M⁺); 300 (100); 270 (5); 238 (5); 223 (6); 222 (46); 194 (3); 178 (2); 165 (2); 152 (5); 121
20 (9); 105 (3); 103 (2); 77 (4); 43 (7).

HR-MS: (C₁₇H₁₇NO₅) calculado: 315,1107 obtenido: 315,1093

IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 2,982 (s); 1724 (vs); 1617 (m); 1542 (vs); 1494 (m); 1448 (m); 1370 (s); 1289 (vs); 1131 (s); 1019
25 (s); 912 (m); 861 (m); 837 (m); 767 (s); 735 (m); 701 (s); 671 (w).

Preparación de 2-(2,4,6-trimetil-fenil) propan-2-ol (31):

Según la entrada 12, Tabla 1:

30 **[0057]** Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar MeMgCl (2,9 M; 0,76 ml, 2,2 mmol, 1,10 equivalentes) con 1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etanona (324 mg, 2,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes). La purificación cromatográfica en columna (sílice; pentano:Et₂O 9:1) proporcionó el producto deseado en forma de sólido cristalino incoloro, pf = 106-107 °C (217 mg, 61 %).

Según la entrada 13, Tabla 1:

[0058] Según el Ejemplo 3, se puso bromuro de mesitilmagnesio (1,20 M en THF; 1,83 ml; 2,20 mmol; 1,10 equivalentes) en un matraz de Schlenk secado a la llama en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. A esta
40 temperatura, se añadió lentamente LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. A continuación, después de enfriar a 0 °C, se añadió acetona (116 mg; 2,00 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora a esta temperatura. Cuando se alcanzó el final de la reacción (seguimiento de alícuotas mediante GC), se
45 añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (4 × 10 ml), los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. La columna de purificación cromatográfica (sílice; pentano:Et₂O 9:1) proporcionó el producto deseado en forma de sólido cristalino incoloro, pf = 106-107 °C (245 mg, 69 %).

En ambos casos, se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

J.W. Timberlake, D. Pan, J. Murray, B.S. Jursic, T. Chen, J. Org. Chem. 1995, 16, 5295.

Preparación de 1-terc-butil-ciclohexanol (3m):

[0059] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar t-BuMgCl·LiCl (1,01 M en THF 2,18 ml; 2,20 mmol; 1,10 equivalentes) con ciclohexanona (178 mg; 2,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol,
55 1,00 equivalentes). La purificación en columna cromatográfica (sílice; pentano:Et₂O, 9:1) proporcionó el producto deseado en forma de aceite incoloro, que comenzó a cristalizar después de enfriar, pf = 49-50 °C (287 mg, 92 %).

Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

C.S.A. Antunes, M. Bietti, O. Lanzalunga, M. Salamome, J. Org. Chem. 2004, 16, 5281.

Preparación de 1,7,7-trimetil-2-fenil-biciclo [2.2.1] heptan-2-ol (3n):

5 **[0060]** Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar PhMgBr · LiCl (1,00 M en THF; 1,10 ml; 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) con 1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (152 mg; 1,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 3,03 ml, 1,00 mmol, 1,00 equivalentes). La purificación en columna cromatográfica (sílice; pentano:Et₂O, 9:1) proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco, pf = 41-42 °C (211 mg, 92 %).

10 Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

G. Rueedi, H.-J. Hansen, Helv. Chim. Acta, 2004, 87, 1968.

Preparación de 1,7,7-trimetil-2-piridin-2-il-biciclo [2.2.1]-heptan-2-ol (3o):

15 **[0061]** Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar 2-PyMgCl·LiCl (1,00 M en THF; 1,10 ml; 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) con 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (152 mg; 1,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 3,03 ml, 1,00 mmol, 1,00 equivalentes) a -20 °C. La purificación cromatográfica en columna (sílice; pentano:CH₂Cl₂, 5:1) proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco, pf = 60-61 °C (212 mg, 92 %). Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

W.A. Herrmann, J.J. Haider, J. Fridgen, G.M. Lobmaier, M. Spiegler, J. Organomet. Chem. 2000, 503, 69.

Preparación de 1-ciclopentil-ciclohex-2-enol (6):

25 **[0062]** Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar bromuro de ciclopentilmagnesio (1,00 M en THF, 2,10 ml; 2,10 mmol; 1,05 equivalentes) con ciclohexenona (192 mg; 2,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 6,06 ml, 2,00 mmol, 1,00 equivalentes). La filtración en gel (sílice; pentano:Et₂O 9:1, 0,5 % en volumen de NEt₃) proporcionó 1-ciclopentil-ciclohex-2-enol (7) en forma de aceite incoloro (306 mg, 93 %).

30 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5,82 (m, 1 H); 5,65 (d ancho, 1 H; J = 10,15 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 131,6; 130,4; 112,6; 71,0; 49,7; 41,7; 34,6; 26,9; 26,5; 26,0; 25,4; 18,7.

35 **MS (EI):** m/z (%) = 166 (0,1; M⁺); 149 (4); 138 (3); 97 (100); 79 (5); 77 (2); 69 (5); 67 (4).

HR-MS: (C₁₁H₁₈O) calculado: 166,1358 obtenido: 166,1363.

40 **IR (KBr):** ν/cm⁻¹ = 3430 (a); 3023 (m); 2948 (vs); 2867 (s); 2833 (m); 1647 (w); 1452 (m); 1438 (m); 1402 (w); 1321 (w); 1172 (m); 1099 (w); 1063 (m); 981 (m); 966 (m); 930 (m); 884 (w); 851 (w); 734 (m); 533 (w).

Intento de preparación de 1-ciclopentil-ciclohex-2-enol (6); y aislamiento de ciclohex-2-enol (7):

45 **[0063]** Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (1,00 M en THF, 2,10 ml; 2,10 mmol; 1,05 equivalentes) a una solución de ciclohexenona (192 mg; 2,00 mmol) en THF absoluto a 0 °C. Después de 15 min, el seguimiento por GC y GC/MS indicó la conversión completa en el producto de reducción, el ciclohexenol (7). A continuación, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y agua (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con éter (4 × 10 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron cuidadosamente a presión reducida. La filtración en gel (sílice; pentano:Et₂O, 9:1) proporcionó ciclohex-2-enol (7) en forma de aceite incoloro (151 mg, 77 %).

50 P. Saravanan, A. Dattagupta, D. Bhuniya, V.K. Singh, Tetrahedron 1997, 53, 1855.

Preparación de 1-butil-ciclopentanol (8):

55 **[0064]** Se añadió n-BuLi (1,00 ml; 1,50 mmol; 1,00 equivalentes) a una solución de ciclopentenona (84 mg; 1,0 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 3,03 ml, 1,00 mmol, 1,00 equivalentes) a 0 °C. Después de 2 minutos, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y agua (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con éter (4 × 10 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄). La evaporación cuidadosa a presión reducida proporcionó 1-butilciclopentanol (8) analíticamente limpio en forma de aceite incoloro (139 mg, 98 %). Se comprobó que los datos

analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

C. Walling, A. Padwa, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1597.

5 Preparación de (4-metoxi-fenil)-(2-metil-1-fenil-propil)-amina (9):

[0065] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar i-PrMgCl·LiCl (1,00 M en THF, 1,10 ml; 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) con 4-metoxi-N-[(E)-fenilmetiliden]anilina (9) (212 mg; 1,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 0,30 ml, 0,10 mmol, 0,10 equivalentes) a temperatura ambiente durante 12 h. La purificación cromatográfica en columna produjo el producto deseado 10 en forma de aceite incoloro (214 mg, 84 %). Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

S. Saito, K. Hatanaka, H. Yamamoto, Syn. Lett. 2001, 12, 1859.

15 Preparación de alil-(1-piridin-3-il-alil)-amina (12):

[0066] Según el Ejemplo 2, se hizo reaccionar cloruro de vinil magnesio (1,00 M en THF, 1,10 ml; 1,10 mmol; 1,10 equivalentes) con N-[(E-3-piridinilmetiliden]-2-propen-1-amina (11) (146 mg; 1,00 mmol) en presencia de LaCl₃ · 2 LiCl (0,33 M; 0,30 ml, 0,10 mmol, 0,10 equivalentes) a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación cromatográfica en columna proporcionó el producto deseado 12 en forma de aceite incoloro (151 mg, 87 %). Se comprobó que los datos analíticos concuerdan con los datos de la bibliografía.

C. Agami, F. Couty, G. Evano, Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 4639-4644.

[0067] A pesar de que la presente invención se ha descrito más arriba en detalle usando ejemplos específicos de, por ejemplo, lantánidos y concentraciones, para el experto en la materia será evidente que la presente invención se puede modificar de muchas maneras y es aplicable a un amplio espectro de reacciones. La solución de haluros de lantánidos de acuerdo con la invención se puede usar en cualquier reacción en la que se sabe que los lantánidos tienen algún efecto. Dichas reacciones pueden incluir reacciones de reducción, reacciones de Diels-Alder u otras reacciones que usen ácidos de Lewis.

Referencias

[0068]

- 35 [1] a) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. W. L. Lam, Chem. Rev. 2002, 102, 2227; b) S. Kobayashi, K. Manabe, Acc. Chem. Res. 2002, 35, 209.
- 40 [2] a) T. Imamoto, Y. Sugiyura, N. Takiyama, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 4233; b) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 4763; c) T. Imamoto, Y. Sugiyura, N. Takiyama, T. Hatojima, Y. Kamiya, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4392; d) H. Schumann, M. Glanz, J. Gottfriedsen, S. Dechert, D. Wolff, Pure and Appl. Chem. 2001, 73, 279; e) J.-L. Luche, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2226; f) A. L. Gemal, J.-L. Luche, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5454.
- 45 [3] V. Dimitrov, K. Koslova, M. Genov, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6787
- [4] a) U. Groth, M. Jeske, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 574; b) U. Groth, M. Jeske, Synlett 2001, 129; c) S. Fischer, U. Groth, M. Jeske, T. Schutz, Synlett 2002, 1922; véase también d) W.-D. Z. Li, J.-H. Yang, Org. Lett. 2004, 6, 1849; e) D. Tsvetikhovsky, D. Gelman, G. A. Molander, J. Blum, Org. Lett. 2004, 6, 1995; f) M. Shenglof, D. Gelman, G. A. Molander, J. Blum, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8593; g) P. Eckenberg, U. Groth, T. Köhler, Liebigs Ann. Chem. 1994, 673; h) M. Hatano, T. Matsuma, K. Ishikihara, Org. Lett. 2005, 7, 573; i) S. Fukuzawa, T. Fujinami, S. Yamauchi, S. Sakai, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1986, 1929; j) F. T. Edelman, D. M. M. Freckmann, H. Schumann, Chem. Rev. 2002, 102, 1851.
- 55 [5] Y. Y. Novikov, P. Sampson, Org. Lett. 2003, 3, 2263.
- [6] A. Krasovskiy, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3333.

REIVINDICACIONES

1. Solución anhidra de $\text{MX}_3 \cdot z \text{ LiA}$ en un disolvente, en la que
- 5 M está seleccionado entre itrio, indio y los lantánidos, incluyendo el lantano;
- $z > 0$; y
- X y A son independientemente o ambos aniones monovalentes.
- 10 2. Solución de acuerdo con la reivindicación 1, en la que X y A están seleccionados independientemente o ambos del grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; SCN; NCO; HalO_n , en la que $n = 3$ o 4 y Hal está seleccionado entre Cl, Br y I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; AsF_6 ; SbF_6 ; H; un carboxilato de la fórmula general RCO_2 ; una disilazida de la fórmula general $(\text{R}_3\text{Si})_2\text{N}$; un tiolato de la fórmula general SR; $\text{RP}(\text{O})\text{O}_2$; SCOR; una amina de la fórmula general RNH ; una
- 15 dialquil o diarilamina de la fórmula general R_2N , en la que R se define a continuación o R_2N representa una alquilamina cíclica; una fosfina de la fórmula general PR_2 , en la que R se define a continuación o PR_2 representa una fosfina cíclica; O_nSR , en la que $n = 2$ o 3; o NO_n , en la que $n = 2$ o 3; y sus derivados;
- en la que R es un arilo $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ o un heteroarilo $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ sustituido o no sustituido, que contiene uno o más
- 20 heteroátomos tales como B, O, N, S, Se, P, o Si; un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$; o un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ sustituido o no sustituido; o sus derivados, o H.
3. Solución de acuerdo con la reivindicación 2, en la que X y A son independientemente o ambos Cl, Br o I, y preferentemente Cl.
- 25 4. Solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que M está seleccionado entre lantano, cerio, neodimio, praseodimio.
5. Solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que z se encuentra en el
- 30 intervalo de $0,5 < z < 3$, preferentemente en el intervalo de $2 \leq z < 3$, o en la que z es mayor o igual a 2.
6. Solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente es un disolvente adecuado para disolver sales.
- 35 7. Solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente está seleccionado entre mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas, y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butil metil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, sulfuro de dimetilo, sulfuro de dibutilo; amidas cíclicas,
- 40 preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados en los que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o sus combinaciones.
- 45 8. Solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho M está contenido en la solución en una concentración de hasta 3 mol/l, preferentemente en una concentración de 0,05-2 mol/l, más preferentemente en una concentración de 0,1-1,5 mol/l, incluso más preferentemente en una concentración de 0,2-1,3 mol/l y lo más preferentemente en una concentración de 0,3-0,8 mol/l.
- 50 9. Solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la solución se almacena con la adición de un agente de secado.
10. Solución de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente de secado está seleccionado de la
- 55 lista seleccionada entre tamices moleculares, hidruro sódico, hidruro de calcio, perlas de sílice, polvo de sílice, óxido de aluminio, sulfato sódico, sulfato de magnesio y fosfato sódico.
11. Método para la preparación de una solución anhidra de $\text{MX}_3 \cdot z \text{ LiA}$ en un disolvente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

a) la mezcla íntima de MX_3 y z equivalentes de LiA, opcionalmente en un primer disolvente;

b) la eliminación de todo disolvente y/o el agua de la mezcla formada en la etapa a);

c) la adición de un segundo disolvente al polvo formado en la etapa b) para formar una solución.

12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que MX_3 está en forma de hidrato o de aducto con disolvente.

13. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que el primer disolvente está seleccionado entre agua, un disolvente hidrófilo o una de sus mezclas.

14. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que al menos una etapa se lleva a cabo con agitación.

15. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que dicha eliminación de todo disolvente y/o el agua en la etapa b) se lleva a cabo a presión reducida.

16. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en el que dicha eliminación de todo disolvente y/o el agua se lleva a cabo mientras se calienta.

17. Método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la temperatura se encuentra en el intervalo de 20-220 °C mientras se calienta.

18. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en el que la temperatura se incrementa paso a paso y/o de forma continua mientras se calienta.

19. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-18, en el que el segundo disolvente está seleccionado entre mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas, y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butil metil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, sulfuro de dimetilo, sulfuro de dibutilo; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados en los que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o sus combinaciones.

20. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-19, en la que al menos una etapa se lleva a cabo en atmósfera de un gas inerte.

21. Una sal de la fórmula $\text{Na}_3 \cdot z\text{LiA}$, en la que

M está seleccionado entre itrio, indio y los lantánidos, incluyendo el lantano;

$z > 0$; y

X y A son independientemente o ambos aniones monovalentes, en la que $\text{MX}_3 \cdot z \text{LiA}$ está en forma de aducto con un disolvente, preferentemente en la que cada M tiene de 1 a 6 moléculas de disolvente, preferentemente de 2 a 3 moléculas de disolvente.

22. Una sal de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la molécula de disolvente está seleccionada entre mono- o poli-éteres cíclicos, lineales o ramificados, tioéteres, aminas, fosfinas, y sus derivados que contienen uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, S y P, preferentemente tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dibutiléter, dietiléter, terc-butil metil éter, dimetoxietano, dioxanos, preferentemente 1,4-dioxano, trietilamina, etildiisopropilamina, sulfuro de dimetilo, sulfuro de dibutilo; amidas cíclicas, preferentemente N-metil-2-pirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); alcanos y/o alquenos cíclicos, lineales o ramificados en los que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno, preferentemente

diclorometano, 1,2-dicloroetano, CCl_4 ; derivados de urea, preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU); hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos, preferentemente benceno, tolueno, xileno, piridina, pentano, ciclohexano, hexano, heptano; hexametilfosforo triamida (HMPA), CS_2 ; o sus combinaciones.

5 23. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en la que z se encuentra en el intervalo de $0,5 < z < 3$, preferentemente en el intervalo de $2 \leq z < 3$, o en la que z es mayor o igual a 2.

24. Uso de una solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en una reacción química.

10 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la reacción química es una reacción de adición de un nucleófilo a un carbonilo y/o derivados de ácidos carboxílicos.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 24 como fuente soluble de un ácido de Lewis.