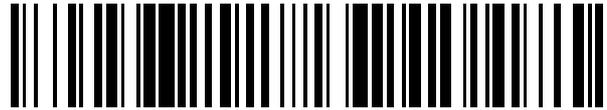


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 713**

51 Int. Cl.:

C07C 29/145 (2006.01)

C07C 31/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2007** **E 07787638 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2054363**

54 Título: **Hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona**

30 Prioridad:

27.07.2006 EP 06117928

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

08.07.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**PUENTENER, KURT y
WALDMEIER, PIUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

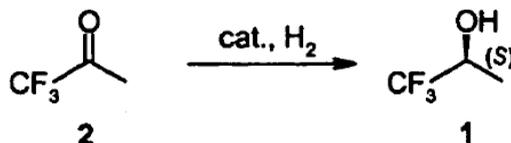
ES 2 411 713 T3

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

Hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona.

- 5 La presente invención está relacionada con la preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol químicamente y enantioméricamente puro mediante hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona.

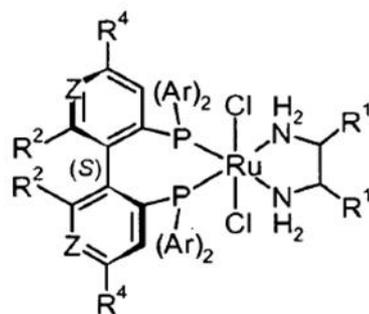
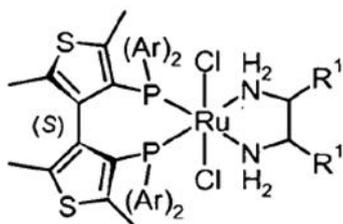
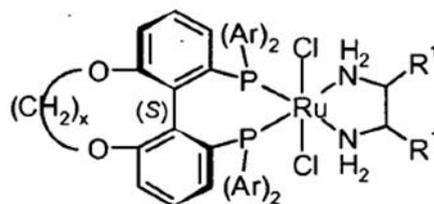
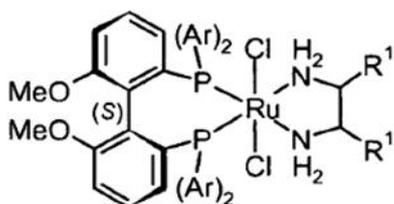


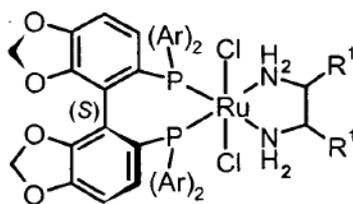
- 10 El (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro es un importante bloque de construcción para la preparación de ingredientes farmacéuticos activos puros a nivel isomérico (API), utilizados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Para la preparación de los API es absolutamente necesario utilizar bloques de construcción puros a nivel isomérico y/o procedimientos altamente estereoselectivos, ya que los subproductos en los API pueden tener efectos colaterales en el tratamiento de las enfermedades. Por lo tanto, es
- 15 necesaria una elevada pureza para todos los API.

- El objeto de la presente invención es la preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol con un elevado exceso enantiomérico (ee) y elevada pureza química, que pueda utilizarse como un bloque de construcción clave para la obtención de API químicamente y enantioméricamente puros como, por ejemplo, como se describe en la WO 2005/014563. Como no se puede enriquecer la pureza enantiomérica del bloque de construcción (S)-1,1,1-trifluoro-
- 20 2-propanol ni la de sus subsiguientes intermediarios a lo largo de la síntesis de los respectivos API, por ejemplo mediante cristalización, es vital utilizar en la síntesis (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol de elevada pureza enantiomérica.

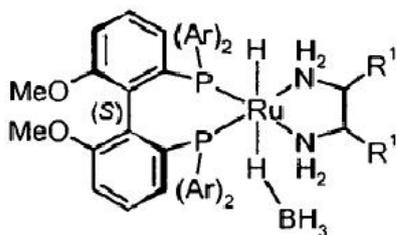
- Sorprendentemente, se ha observado que los complejos de fosfina de rutenio de las fórmulas de tipos 3 y 4 pueden tener el potencial de activar la reacción de los compuestos de fórmula 2 a compuestos de fórmula 1 de tal manera, que los API deseados posean la elevada pureza isomérica requerida.
- 25

Los complejos de fosfina de rutenio de las fórmulas de tipo 3 y 4 poseen estructuras como las siguientes:

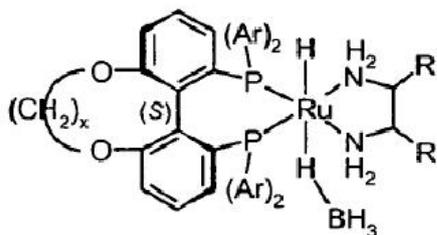




3-4

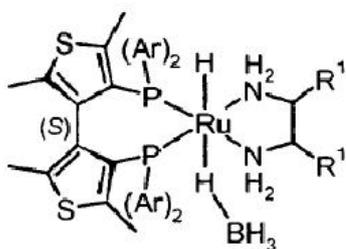


4

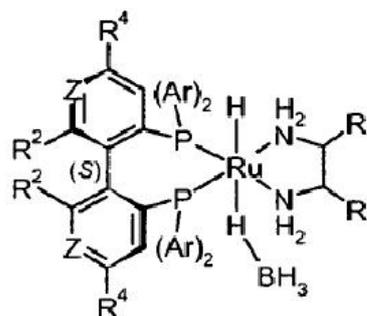


4-1

o



4-2



4-3

o

en las que

5 Ar es fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fenilo, diamino C₁₋₇, N-morfolino o tri-alquilsililo C₁₋₇;

10 Z es N o C-R³;

ambos R¹ pueden ser independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo; o pueden formar si se toman juntos un enlace -(CH₂)₄-;

15 R² es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o alquilo -OC(O)-C₁₋₇-;

R³ y R⁴ son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno o dialquilamino C₁₋₇; o

20 R² y R³ o R³ y R⁴ que están unidos al mismo grupo fenilo, o ambos R² unidos a diferentes grupos fenilo, si se toman juntos, son -X-(CH₂)_n-Y-; o -X-(CF₂)_n-X- en los que X es O o C(O)O, Y es O o N(alquilo C₁₋₇) y n es un número entero del 1 al 6; o

R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo naftilo o tetrahidronaftilo; y

25 x es un número entero del 1 al 6.

Por la presente se entenderá, que si la diamina contiene uno o dos centros quirales, están comprendidos todos los

isómeros ópticos posibles, como los (R,R), (S,S), (rac), (meso), (R) y (S).

- 5 J. W. C. Crawford (J. Chem. Soc. 1967, 2332) describió un método para producir (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol, en el que se separaba ácido (rac)-1-(trifluorometiletoxi)propiónico (el aducto del alcohol y el ácido acrílico) en sus isómeros ópticos a través de su sal de quinina, y se obtuvo (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol puro a partir del alcoxi-ácido enantioméricamente puro mediante una hidrólisis alcalina y destilación. Aunque este método consigue (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol de elevada pureza enantiomérica (rotación óptica: $-5,6^\circ$), el método no es adecuado para su producción a gran escala.
- 10 T.C. Rosen et al. (Chimica Oggi Suppl. 2004, 43) prepararon tanto (R)- como (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol mediante reducción asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona utilizando alcohol dehidrogenasas (ADH) en sus huéspedes naturales o como enzimas recombinantes expresadas en *E. coli*. Pueden utilizarse células completas en reposo o extractos brutos libres de células y en este último caso es necesaria la adición de un sistema de regeneración del cofactor.
- 15 M. Buccierelli et al. (Synthesis 1983, 11, 897) describieron la preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol mediante la reducción de 1,1,1-trifluoroacetona utilizando levaduras de Baker (en reposo) a escala de laboratorio. Aunque la reacción se produce rápidamente (4 h), es necesario un exceso de 300 veces de levadura respecto al sustrato, la concentración de sustrato es sólo de 2,5 g/kg de suspensión de levadura, y el (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol se obtiene sólo en aprox. El 80% ee (calculado a partir de la rotación óptica de $-4,5^\circ$ del alcohol aislado, comparada con la del alcohol puro de $-5,6^\circ$), un valor que es demasiado bajo para nuestras necesidades. Además, el protocolo de aislamiento, basado en repetidas extracciones de solvente en combinación con destilación, no es aplicable económicamente a gran escala.
- 20 Se han descrito hidrogenaciones asimétricas de trifluorometil(aril o alquil)etonas utilizando catalizadores de rodio de tipo $[\text{Rh}((\text{S})\text{-Cy}, \text{Cy-oxoProNOP})(\text{OCOFC}_3)_2]$ en tolueno con hasta un ee del 98%, por A. Kuroki (Org. Lett. 2001, 3, 457).
- 25 Los catalizadores análogos de rutenio de 3 y 4, pero que contienen BINAP en lugar de MeOBIPHEP como ligandos quirales se han aplicado en la hidrogenación asimétrica de cetonas de arilalquilo (principalmente acetofenona y sus derivados) con hasta un 99% ee (R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2675; Angew. Chem. 2001, 113, 40; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508 y J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490).
- 30 Noyori también ha descrito posteriormente una hidrogenación asimétrica exitosa de cetonas de terc-butilo (alquilo, arilo o alqueno) con estos catalizadores Ru-BINAP (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8288). Se ha descrito que los catalizadores de tipo 3 siempre requieren bases fuertes (como los alcoholatos) como activadores (R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490).
- 35 Además, Noyori describió (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490) también que la presencia de un disolvente alcohólico, como el 2-propanol, etanol o metanol, es obligatoria para obtener una reactividad óptima.
- 40 Ahora se ha demostrado que en presencia de solventes alcohólicos y de alcoholatos u otras bases fuertes, la 1,1,1-trifluoroacetona fácilmente sufre una aldolización que causa la formación de un conjunto de subproductos no deseados. Utilizando las condiciones, propuestas por Noyori (presencia de bases fuertes y 2-propanol como solvente) no puede aislarse (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol puro libre de solvente por ejemplo mediante una destilación simple (véanse los experimentos comparativos 23 y 29). Esto es de especial importancia ya que las impurezas alcohólicas en el (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol, como por ejemplo el 2-propanol, pueden incorporarse en lugar del (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol en el API a causa de su reactividad similar. Como resultado, se reduce la pureza química del API. Además, utilizando bases fuertes, pero sin solventes alcohólicos el rendimiento de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol puro es muy bajo y no es adecuado para la producción a gran escala.
- 45 Para superar tal desventaja, se ha detectado que en lugar de una base fuerte, como bases orgánicas e inorgánicas débiles, es decir bases con valores de pKb de > 7 (en relación al agua; véase D. R. Lide "Handbook for Chemistry and Physics", CRC press 1994, sección de 8 - 44 a 8 - 55), seleccionadas del grupo formado por sales de amonio, de metales de transición, de metales alcalinos y de metales alcalinoterreos de HCOO^- , AcO^- , CF_3COO^- , tBuCOO^- , HCO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HSO_3^- , H_2PO_3^- , HPO_3^{2-} y fenolatos como por ejemplo 2,4-dinitrofenolato como activadores son altamente beneficiosos si se aplican en combinación con un catalizador de tipo 3. De este modo, fue posible suprimir la aldolización no deseada de la 1,1,1-trifluoroacetona para dar lugar con una carga de catalizador muy baja (S/C 20.000) a (S)-1,1,1-trifluoroisopropanol altamente puro de $> 95\%$ ee.
- 50 Además, en contradicción con la opinión de que la presencia de un disolvente alcohólico es obligatorio para una reactividad óptima, hemos podido demostrar que la reacción puede llevarse a cabo más eficientemente en ausencia de un disolvente. Además, se ha demostrado que aditivos como el agua o pequeñas cantidades de 1,1,1-trifluoroisopropanol, que nunca se han descrito en la literatura, poseen una influencia beneficiosa en la tasa de reacción y selectividad.
- 55 Además, se ha encontrado que los catalizadores de tipo 4 son activos en ausencia de una base y en ausencia de

R² es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o -OC(O)-alquilo C₁₋₇;

R³ y R⁴ son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno o dialquilamino C₁₋₇; o

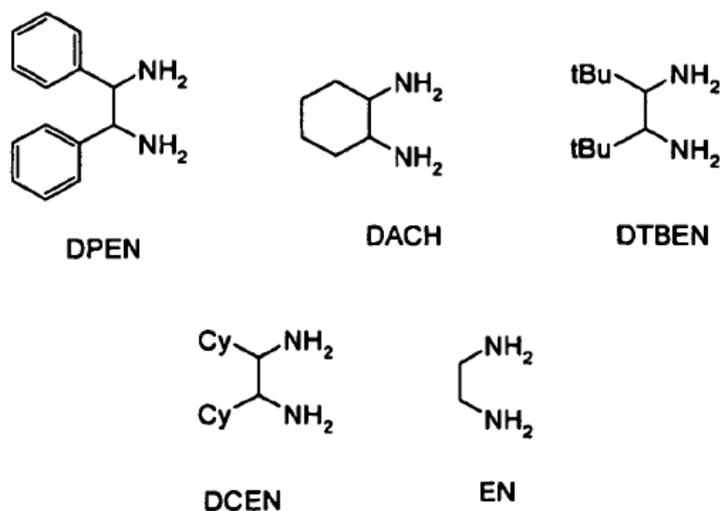
5 R² y R³ o R³ y R⁴ que están unidos al mismo grupo fenilo, o ambos R² unidos a diferentes grupos fenilo, si se toman juntos, son -X-(CH₂)_n-Y-; o -X-(CF₂)_n-X- en los que X es O o C(O)O, Y es O o N(alquilo C₁₋₇) y n es un número entero del 1 al 6; o

10 R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo naftilo o tetrahidronaftilo; y
x es un número entero del 1 al 6.

15 En la presente se entenderá que si la diamina contiene uno o dos centros quirales, están incluidos todos los posibles isómeros ópticos, como (R,R), (S,S), (rac), (meso), (R) y (S).

Los correspondientes ligandos de difosfina son conocidos en la materia y están disponibles a nivel comercial, o pueden prepararse por ejemplo como se describe en la PE 0398132 y la WO 92/16535 (MeOBIPHEP, 3,5-iPr-MEOBIPHEP), en la PE 104375 (BI PHEMP) y en la PE 0174 057 (BINAP).

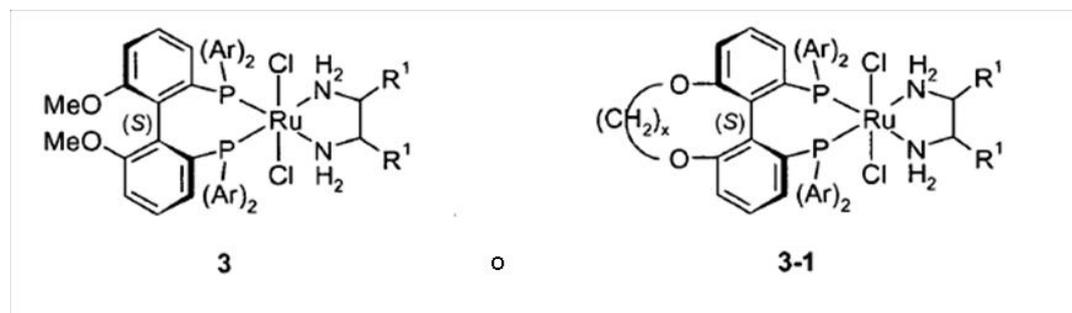
20 Las diaminas opcionalmente quirales son por ejemplo los compuestos de fórmula



25 En los que tBu significa terc-butilo, Me es metilo y Cy significa ciclohexilo.

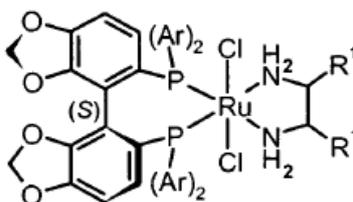
Las diaminas están disponibles a nivel comercial o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

Los catalizadores preferibles son



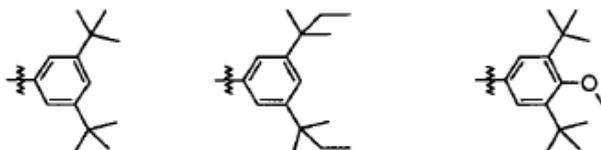
30

o



3-4

En los que Ar es



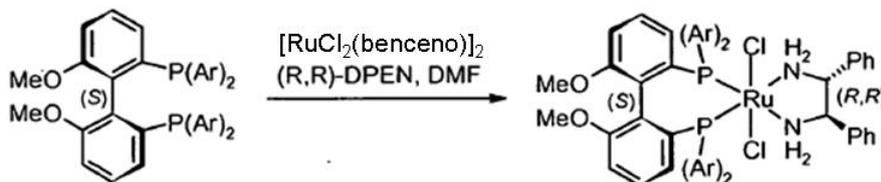
5

R¹ es fenilo; y
x es 2 o 3.

10 En el presente documento se entiende que están incluidos todos los posibles isómeros ópticos de la diamina, como (R,R), (S,S), (rac) y (meso).

Un catalizador de tipo 3 puede prepararse, aislarse y caracterizarse en analogía a los métodos descritos en Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1703, o puede prepararse de acuerdo con los ejemplos 30 - 40, por ejemplo, como sigue:

15



20

en la que Ar es como se ha descrito anteriormente.

25

Un catalizador preferible es [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)], que puede prepararse como sigue:

30

En analogía a R. Noyori et al. (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2675), en un recipiente de 2 cuellos y fondo redondeado equipado con un condensador a reflujo se introdujeron (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP, [RuCl₂(benzene)]₂ y DMF, bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó a 100 °C durante 10 min. A temperatura ambiente, se añadió (R,R)-DPEN y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotativa (10³ Pa, 60°C) y el residuo se secó al vacío (100 Pa) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió hexano al residuo y la suspensión formada se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sobrenadante se eliminó mediante succión con un microfiltro de vela y el filtrado se evaporó en un evaporador rotativo hasta su sequedad.

35

La hidrogenación asimétrica con catalizadores de tipo 3 se realiza en presencia de bases débiles, seleccionadas de entre el grupo de: sales de amonio, sales de metales de transición, de metales alcalinos y de metales alcalinoterreos de HCOO⁻, AcO⁻, CF₃COO⁻, tBuCOO⁻, HCO₃⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻, HSO₃⁻, H₂PO₃⁻, HPO₃²⁻ y fenolatos como por ejemplo 2,4-dinitrofenolato.

40

Descripción general de la hidrogenación asimétrica con catalizadores de tipo 3:

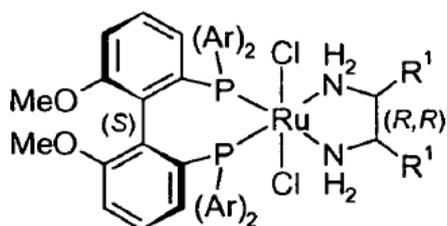
45

Un autoclave de acero inoxidable se carga en aire con 1,1,1-trifluoroacetona y con un catalizador de tipo 3, 3-1, 3-2, 3-3 o 3-4, como [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (S / C 12500), una base débil (0,01 a 10 moles en % relativo a 2), como formiato de sodio y como aditivo (0,1 a 50 % en peso relativo a 2), agua o (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol. El autoclave se sella y se pone en marcha la hidrogenación con agitación a una temperatura entre 20 - 80°C, preferiblemente entre 40 y 60°C, y a una presión entre 5 x 10⁵ y 100 x 10⁵ Pa, preferiblemente entre 40 x 10⁵ y 80 x 10⁵ Pa de hidrógeno. Después de aproximadamente 20 h, el autoclave se abre y se ventila. El producto bruto,

incluido el aditivo se aísla. La destilación bulbo a bulbo del producto en bruto (temperatura del horno: TA hasta 130°C, 1 atm.) proporcionó (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

5 La proporción molar sustrato-catalizador (S/C) es 1000 - 10000, preferiblemente 10000 - 30000.

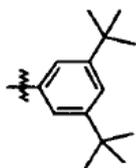
Una variante preferible para la preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro comprende la hidrogenación de 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de un complejo de fosfina de rutenio representado por la fórmula



10

en el que

15 Ar es



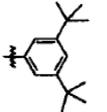
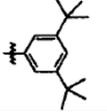
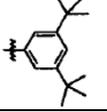
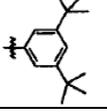
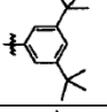
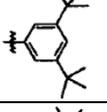
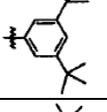
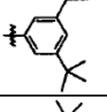
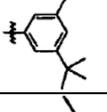
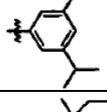
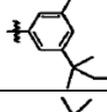
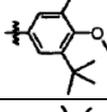
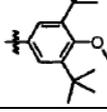
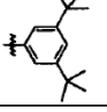
y R1 es fenilo

20 en presencia de 0,04 hasta 0,5 mol % (en relación a 2) de HCOONa y a 1 - 3% en peso (en relación a 2) de agua, mediante una proporción molar sustrato- catalizador (S / C) de 10000-30000, a 40 - 60°C y 40 x 10⁵ a 80 x 10⁵ Pa de hidrógeno.

25 Ejemplos de hidrogenación con catalizador de tipo 3:

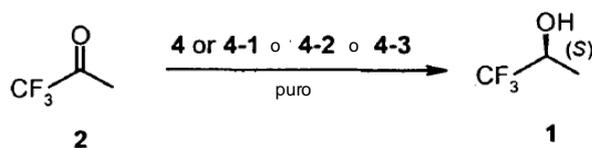
| Ej. | catalizador | Ar | R ¹ | config. diamina | aditivo | base | % ee | % pureza | % rendimiento |
|-----|-------------|----|----------------|-----------------|------------------|--------|------|----------|---------------|
| 1 | 3 | | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 99,2 | >99,9 | 86 |
| 1.2 | 3 | | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 99,2 | 99,6 | 96 |
| 2 | 3-1 x=3 | | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 99,3 | >99,9 | 81 |
| 3 | 3 | | fenilo | (R,R) | 1 | HCOONa | 99,0 | 98,2 | 77 |
| 4 | 3 | | fenilo | (R,R) | no | HCOONa | 97,0 | 99,1 | 88 |

ES 2 411 713 T3

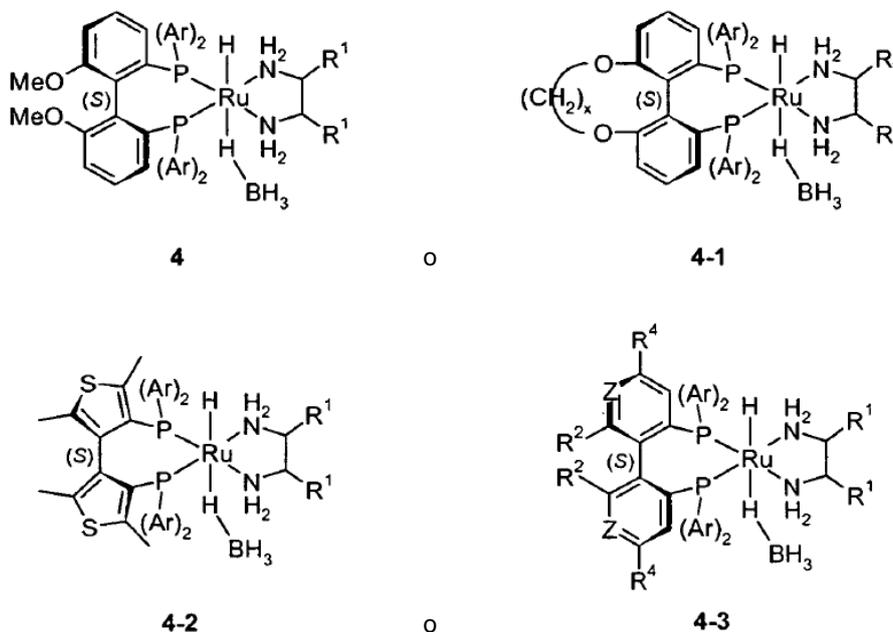
| Ej. | catalizador | Ar | R ¹ | config. diamina | aditivo | base | % ee | % pureza | % rendimiento |
|------|-------------|---|----------------|-----------------|------------------|--------------------------------|------|----------|---------------|
| 5 | 3 |  | fenilo | (R,R) | 1 | NaOC(Me) (CF ₃) | 98,9 | 90,2 | 31 |
| 6 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | Et ₃ N | 99,0 | 70,5 | 35 |
| 7 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | KOtBu | 95,8 | 90,4 | 19 |
| 8 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | NaOAc | 97,0 | 97,3 | 40 |
| 9 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | HCOONa | 97,9 | 97,3 | 50 |
| 10 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | NaHCO ₃ | 96,5 | 96,6 | 66 |
| 11 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | CsCO ₃ | 97,7 | 89,7 | 21 |
| 12 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | NaOPh | 94,8 | 86,5 | 11 |
| 13 | 3 |  | fenilo | (R,R) | no | AgOAc | 95,7 | 98,3 | 58 |
| 14 | 3 |  | fenilo | (R,R) | 1 | HCOONa | 97,6 | 82,2 | 40 |
| 15 | 3 |  | fenilo | (R,R) | 1 | HCOONa | 98,7 | 96,4 | 78 |
| 16 | 3 |  | fenilo | (R,R) | 1 | HCOONa | 98,0 | 93,2 | 76 |
| 16.2 | 3-4 |  | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 98,8 | 98,9 | 88 |
| 17 | 3 |  | H | - | H ₂ O | HCOONa | 95,9 | 97,7 | 33 |

| Ej. | catalizador | Ar | R ¹ | config. diamina | aditivo | base | % ee | % pureza | % rendimiento |
|-----|-------------|----|----------------|-----------------|------------------|--------|------|----------|---------------|
| 18 | 3 | | fenilo | (R,R) | no | AgOAc | 95,8 | 95,1 | 47 |
| 19 | 3 | | fenilo | (rac) | H ₂ O | HCOONa | 98,7 | >99,9 | 98 |
| 20 | 3 | | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 99,2 | 99,8 | 95 |
| 21 | 3 | | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 98,0 | 74,8 | 40 |
| 22 | 3-2 | | fenilo | (R,R) | H ₂ O | HCOONa | 93,2 | 67,1 | 32 |

Hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona con catalizadores 4



5 en el que los catalizadores son



en los que

10 Ar es fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupo(s) alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fenilo, dialquilamino C₁₋₇, N-morfolino o trialquilsililo C₁₋₇;

Z es N o C-R³;

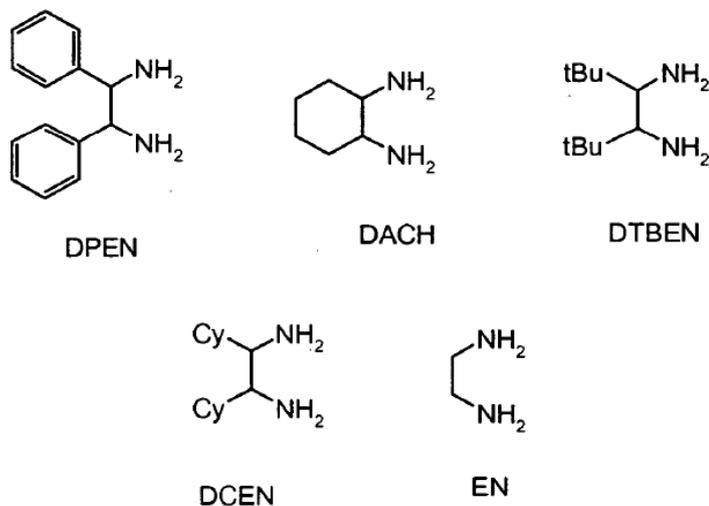
15 ambos R¹ pueden ser independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo; o pueden formar juntos un puente -(CH₂)₄;

R² es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o -OC(O)-alquilo C₁₋₇;

5 R^3 y R^4 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno o dialquilamino C_{1-7} ; o R^2 y R^3 o R^3 y R^4 que están unidos al mismo grupo fenilo, o ambos R^2 unidos a diferentes grupos fenilo, juntos, son $-X-(CH_2)_n-Y-$; o $-X-(CF_2)_x-$ en el que X es O o C(O)O, Y es O o N(alquilo C_{1-7}) y n es un número entero del 1 al 6; o R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo naftilo o tetrahidronaftilo; y x es un número entero del 1 al 6.

10 Se entiende en este documento, que si la diamina contiene uno o dos centros quirales, todos los posibles isómeros ópticos, como (R,R), (S,S), (rac), (meso), (R) y (S) están incluidos; Los ligandos de difosfina anteriormente mencionados son conocidos en la materia y están disponibles comercialmente o pueden prepararse por ejemplo como se describe en PE 0398 132 y WO 92/16535 (MeOBIPHEP, 3,5-iPr-MEOBIPHEP), en PE 104375 (BIPHEMP) y en PE 0 174 057 (BINAP).

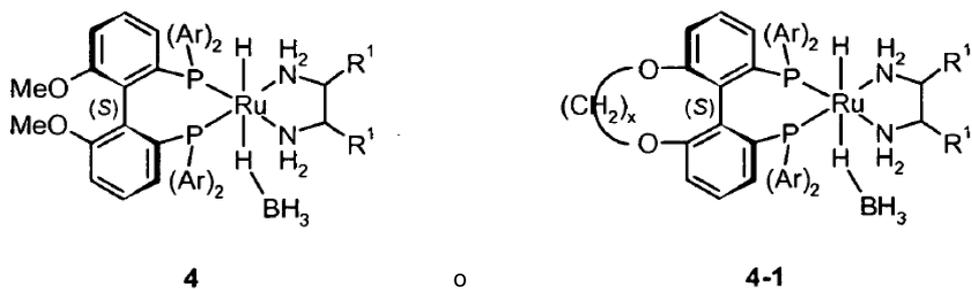
15 Las diaminas opcionalmente quirales son por ejemplo compuestos de fórmula



en los que tBu significa terc-butilo, Me es metilo y Cy significa ciclohexilo.

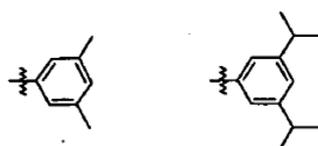
20 Las diaminas están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos.

Los catalizadores preferibles son



25 en los que

Ar es

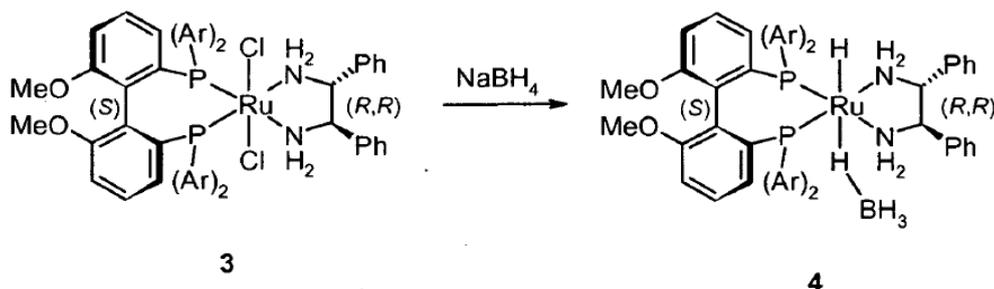


30 R^1 es fenilo; y

x es 2 o 3.

Se entiende en este documento, que todos los posibles isómeros ópticos de la diamina, como (R,R), (S,S), (rac) y (meso) están incluidos;

Puede prepararse un catalizador de tipo 4, aislarse y caracterizarse en analogía a los métodos descritos en Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 1703, o pueden prepararse de acuerdo con los ejemplos 41 - 45, por ejemplo, como sigue:



10

en el que Ar es como se ha descrito anteriormente

15

Un catalizador preferible es [RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)], que puede prepararse como sigue:

20

En analogía a R. Noyori et al. (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508), un frasco de 2 cuellos de fondo redondeado equipado con un condensador de reflujo se carga bajo una atmósfera de argón con [RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)], borhidruro sódico, tolueno y etanol. La solución se agitó a 65°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se concentró a un volumen de alrededor de 20 ml mediante evaporación rotativa (2 X 10³ Pa, 40°C). Se añadió tolueno y la suspensión se filtró a través de un filtro de Celite. El filtrado se evaporó hasta la sequedad (2 x 10³ Pa, 40°C).

25

Descripción general de la hidrogenación asimétrica con catalizadores de tipo 4:

30

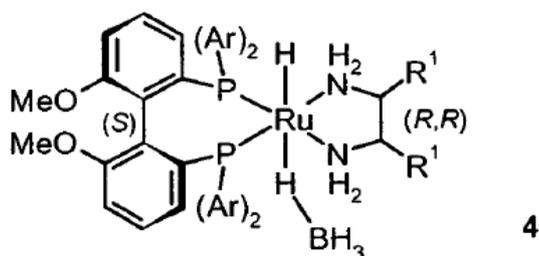
Un autoclave de acero inoxidable se carga con aire con 1,1,1-trifluoroacetona y con un catalizador de tipo 4, 4-1, 4-2 o 4-3, por ejemplo con [RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (S/C 2000). El autoclave se sella y la hidrógenoación se activa bajo agitación a temperaturas entre 20 - 80°C, preferiblemente entre 40 y 60°C y a una presión de 5 x 10⁵ - 100 x 10⁵ Pa, preferiblemente entre 40 x 10⁵ y 80 x 10⁵ Pa of hidrógeno. Tras alrededor de 24 h el autoclave se ventila y se abre. El producto bruto se aísla. La destilación bulbo a bulbo del producto crudo proporcionó (S)-1,1,1,-trifluoro-2-propanol.

35

La proporción molar (S/C) sustrato a catalizador es 1000 - 50000, preferiblemente 2000 - 20000.

40

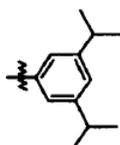
Una variante preferible para la preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro comprende la hidrogenación de 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de un complejo de fosfina de rutenio representado por la fórmula



40

en el que

Ar es

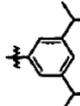


y

R¹ es fenilo

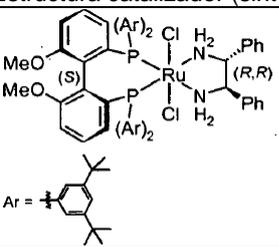
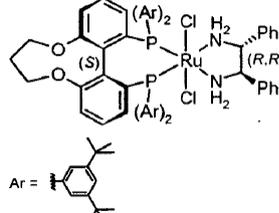
5 sin una base o aditivo mediante una proporción molar (S/C) sustrato a catalizador de 2000 - 20000, entre 40 y 60°C y entre 40 x 10⁵ y 80 x 10⁵ Pa de hidrógeno.

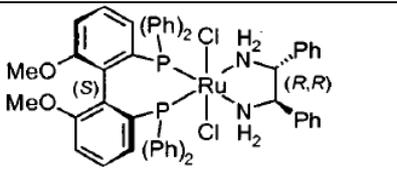
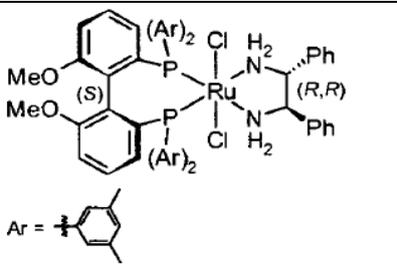
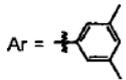
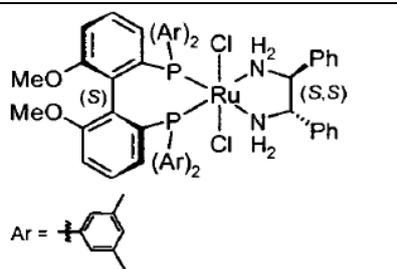
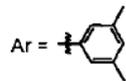
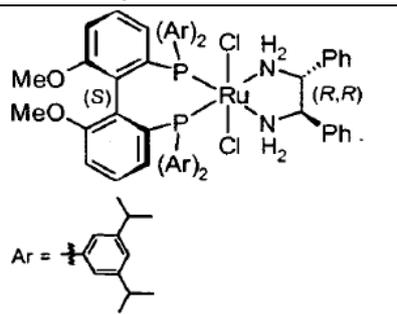
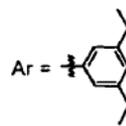
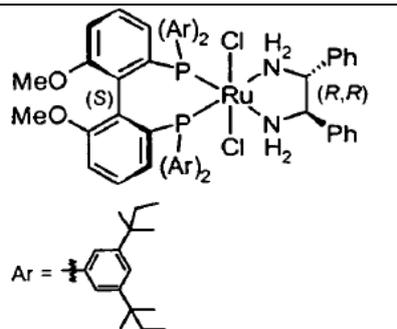
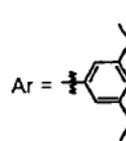
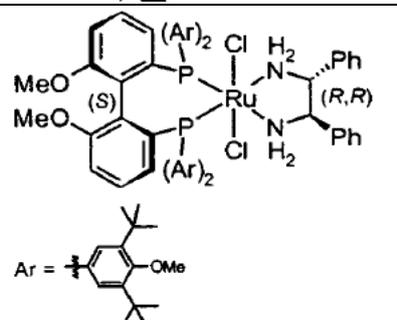
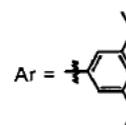
10 Ejemplos para la hidrogenación con catalizador de tipo 4:

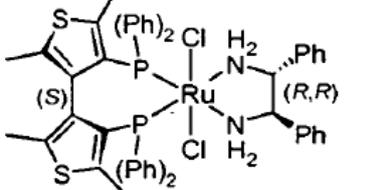
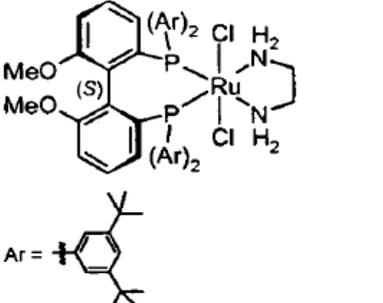
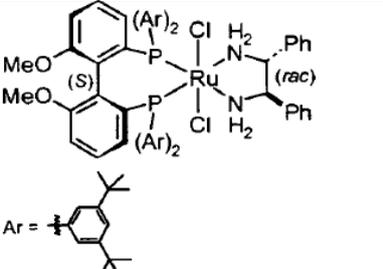
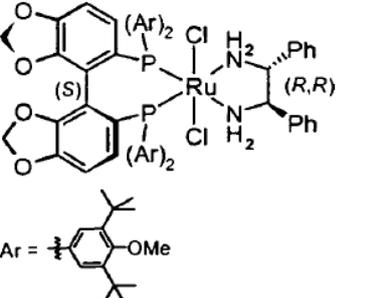
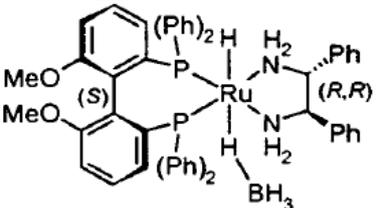
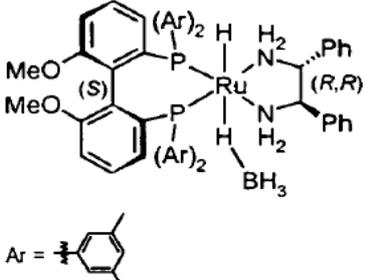
| Ej. | catalizador | Ar | R ¹ | config. diamina | % ee | % pureza | % rendimiento |
|-----|-------------|---|----------------|-----------------|------|----------|---------------|
| 24 | 4 |  | fenilo | (R,R) | 94,2 | >99,9 | 53 |
| 25 | 4 |  | fenilo | (R,R) | 92,4 | 98,9 | 75 |
| 26 | 4 |  | fenilo | (S,S) | 89,2 | >99,9 | 76 |
| 27 | 4 |  | fenilo | (R,R) | 97,4 | >99,9 | 55 |
| 28 | 4-2 |  | fenilo | (R,R) | 93,3 | 92,7 | 42 |

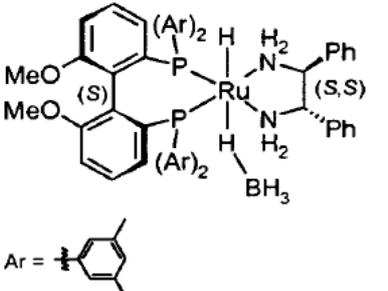
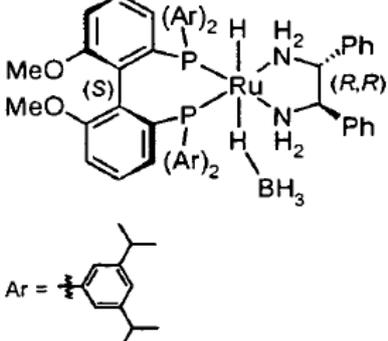
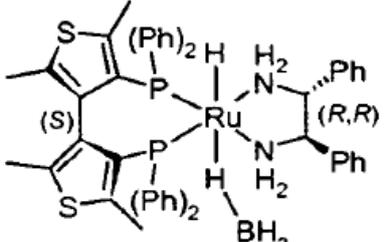
Abreviaturas:
DPEN = 1,2-difeniletilen-1,2-diamina; EN = etilendiamina; ta= temperatura ambiente; DMF = dimetilformamida.

Acónimos de ligandos de difosfina:

| | |
|---|--|
| MeOBIPHEP | Fosfina, [6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[difenil]- |
| TMBTP | 2,2',5,5'-Tetrametil-4,4'-bis(difenilfosfina)-3,3'-bitiofeno |
| 3,5-Xil-MeOBIPHEP | Fosfina, [6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[bis(3,5-dimetilfenil)- |
| 3,5-tBu-MeOBIPHEP | Fosfina, (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[bis(3,5-di-terc-butilfenil)- |
| 3,5-tPe-MeOBIPHEP | Fosfina, (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[bis(3,5-di-terc-pentilfenil)- |
| 3,5-iPr-MeOBIPHEP | Fosfina, (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[bis(3,5-di-isopropilfenil)- |
| 3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP | Fosfina, (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[bis(3,5-di-terc-butyl-4-metoxifenil)- |
| 3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP | Fosfina, (6,6'-propilen-oxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis[bis(3,5-di-terc-pentilfenil)- |
| DTBM-SEGPHOS | Fosfina, 1,1'-[[4,4'-bi-1,3-benzodioxol]-5,5'-diil]bis[1,1-bis[3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metoxifenil]- |
| Estructura catalizador (sintetizado) | nombre químico |
|  | [RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  | [RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |

| | |
|--|---|
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The (S)-MeOBIPHEP ligand consists of two 1,1'-bi-2-naphthyl (BINOL) units with methoxy groups at the 3 and 5 positions, coordinated to a central ruthenium atom via their phosphorus atoms. The DPEN ligand is a 1,2-diphenylethane-1,2-diamine derivative coordinated to the same ruthenium atom via its nitrogen atoms. Two chloride ligands are also coordinated to the ruthenium center.</p> | [RuCl ₂ ((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. Similar to the first structure, but the aryl groups on the phosphorus atoms are 3,5-xylidene groups. The structure of the aryl group is shown as Ar = .</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]. Similar to the second structure, but the DPEN ligand is in the (S,S) configuration. The structure of the aryl group is shown as Ar = .</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. Similar to the second structure, but the aryl groups on the phosphorus atoms are 3,5-isopropylidene groups. The structure of the aryl group is shown as Ar = .</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. Similar to the second structure, but the aryl groups on the phosphorus atoms are 3,5-tert-butylidene groups. The structure of the aryl group is shown as Ar = .</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. Similar to the second structure, but the aryl groups on the phosphorus atoms are 3,5-tert-butyl-4-methoxybenzylidene groups. The structure of the aryl group is shown as Ar = .</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |

| | |
|--|--|
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]. The (S)-TMBTP ligand is a binaphthyl-based phosphine with two thiomethyl groups. The ((R,R)-DPEN) ligand is a 1,2-diphenylethane-1,2-diamine derivative.</p> | [RuCl ₂ ((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]. The (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP ligand is a binaphthyl-based phosphine with methoxy and tert-butyl groups. The (EN) ligand is ethylenediamine. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butylphenyl group.</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)]. Similar to the previous structure, but the DPEN ligand is in its racemic form. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butylphenyl group.</p> | [RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuCl₂((S)-DTBM-SEGPHOS)((R,R)-DPEN)]. The (S)-DTBM-SEGPHOS ligand is a binaphthyl-based phosphine with tert-butyl and methoxy groups. The ((R,R)-DPEN) ligand is a 1,2-diphenylethane-1,2-diamine derivative. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl group.</p> | [RuCl ₂ ((S)-DTBM-SEGPHOS)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The (S)-MeOBIPHEP ligand is a binaphthyl-based phosphine with methoxy groups. The ((R,R)-DPEN) ligand is a 1,2-diphenylethane-1,2-diamine derivative. The Ru center is coordinated to a hydride and a BH₃ group.</p> | [RuH(BH ₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The (S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP ligand is a binaphthyl-based phosphine with methoxy groups. The ((R,R)-DPEN) ligand is a 1,2-diphenylethane-1,2-diamine derivative. The Ru center is coordinated to a hydride and a BH₃ group. The Ar group is defined as a 3,5-xylidene-substituted phenyl group.</p> | [RuH(BH ₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |

| | |
|--|--|
|  <p>Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]. The structure shows a ruthenium center coordinated to a hydride ligand, a BH₃ ligand, and two chiral ligands: (S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP (a binaphthyl-based phosphine with methoxy groups) and (S,S)-DPEN (a diene ligand with phenyl groups). The Ar groups are defined as 3,5-xylidene groups.</p> | [RuH(BH ₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The structure is similar to the first one, but the binaphthyl ligand has isopropyl groups instead of methoxy groups, and the diene ligand is (R,R)-DPEN.</p> | [RuH(BH ₄)((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] |
|  <p>Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]. The structure features a thienobiphenyl-based phosphine ligand (TMBTP) with phenyl groups, coordinated to the ruthenium center along with the (R,R)-DPEN diene ligand.</p> | [RuH(BH ₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)] |

Hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona utilizando catalizadores rutenio dicloro: Ejemplos 1-22

Ejemplo 1

5

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

10

Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 3,16 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (2,23 x 10⁻⁶ mol, S/C 12500), 0,80 mg de formato sódico (11,5 x 10⁻⁶ mol) y 0,100 g de agua como aditivo. El autoclave se selló y la se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40 x 10⁵ Pa de hidrógeno. Tras 20 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (2,970 g, incl. aditivo) con ee 99,2% y pureza >99,9% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 86% (corregido) del compuesto del título (2,836 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 99,2% y pureza >99,9%.

15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,12 (qd, 1H, J=6,2, 6,1 Hz); 2,05 (d, 1H, J=6,1 Hz); 1,38 (d, 3H, J=6,2 Hz). Método GC para la determinación de la pureza y ee: Columna: BGB-174 (30m, I.D. 0,25 mm); horno: 60°C (5 min) a 160°C (3°C/min); inyector: 180°C; detector: 200°C; gas transportado: H₂ (90 kPa); proporción de partición: 1/40. Preparación de muestras: 2-4 mg de la muestra se disolvió en 0,5 ml de acetato de etilo; 1 ml se inyectó. Tiempos de retención: 13,0 min, (R)-1,1,1-trifluoro-2-propanol; 13,5 min, (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

20

Ejemplo 1.2

25

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

30

En analogía a Ejemplo 1, un autoclave de 185-ml de acero inoxidable se cargó en la campana de aislamiento con 0,75 ml de agua (aditivo), 14,86 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (10,5 x 10⁻⁶ mol, S/C 20000), 75,00 mg de formato sódico (1,10 mmol) y 23,44 g de 1,1,1-trifluoroacetona (209,2 mmol). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40 x 10⁵ Pa de hidrógeno. Tras 10 h la temperatura de reacción aumentó durante 2 h a 60°C. Después el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló el producto bruto (24,55 g, incl. aditivo) con ee 99,2% y pureza del 99,1%. La destilación del producto bruto a 34°C/150 mbar proporcionó 96% (corregido) del compuesto del título (23,91 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 99,2% y pureza del 99,6%.

Ejemplo 2

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

5 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 1,99 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($1,39 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20000), 0,80 mg de formato sódico ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) y 0,100 g de agua como aditivo. El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 20 h el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló el producto bruto (2,825 g, incl. aditivo) con ee 99,3% y pureza >99,9% como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 81% (corregido) del compuesto del título (2,665 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 99,3% y pureza >99,9%.

Ejemplo 3

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

15 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g, de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 3,16 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($2,23 \times 10^{-6}$ mol, S/C 12500), 0,80 mg de formato sódico ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) y 0,102 g de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,89 mmol, ee 99,3%) como aditivo. El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 20 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (2,974 g, incl. aditivo) con ee 99,0% y pureza del 88,8% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) proporcionó 77% (corregido) del compuesto del título (2,606 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 99,0% y pureza del 98,2%.

Ejemplo 4

(S)-1,1,1-Trifluoro-2 propanol

30 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 1,97 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($1,39 \times 10^{-6}$ mol, S/C 12500) y 0,80 mg de formato sódico ($11,5 \times 10^{-6}$ mol). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 64 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (2,911 g) con ee 97,4% y pureza del 98% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 88% del compuesto del título (2,814 g) como un aceite incoloro con ee 97,0% y pureza del 99,1%.

Ejemplo 5

(S)-1,1,1- Trifluoro-2-propanol

40 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 4,00 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($2,82 \times 10^{-6}$ mol, S/C 10000), 1,50 mg de (rac)-1,1,1- trifluoro-2-propanolato de sodio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) y 1,035 g de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (9,06 mmol, ee 99,3%) como aditivo. El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 20 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (2,770 g, incl. aditivo) con ee 99,0% y pureza del 75,1% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 31% del compuesto del título (2,128 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 98,9% y pureza del 90,2%.

Ejemplo 6

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

55 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 16,00 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($11,30 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2500) y 1,56 ml de trietilamina ($11,2 \times 10^{-6}$ mol). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 24 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (1,659 g) con ee 99,0% y pureza del 70,5% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 35% del compuesto del título (1,166 g) como un aceite incoloro con ee 98,8% y pureza del 94,4%.

Ejemplo 7

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

65

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 1,30 mg de terc-butolato de potasio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 19% (0,681 g) con ee 95,8% y pureza del 90,4%.

5

Ejemplo 8

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 1,00 mg de acetato de sodio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 40% (1,320 g) con ee 97,0% y pureza del 97,3%.

Ejemplo 9

15

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 0,80 mg de formato sódico ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 50% (1,626 g) con ee 97,9% y pureza del 97,3%.

20

Ejemplo 10

25

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 1,00 mg de hidrógeno carbonato de sodio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 66% (0,737 g) con ee 96,5% y pureza del 96,6%.

Ejemplo 11

30

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 3,60 mg de carbonato de cesio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 21% (0,737 g) con ee 97,7% y pureza del 89,7%.

35

Ejemplo 12

40

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 2,00 mg de fenolato trihidrato de sodio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 11% (0,407 g) con ee 94,8% y pureza del 86,5%.

45

Ejemplo 13

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

De forma análoga al ejemplo 6 pero en presencia de 3,80 mg de acetato de plata(I) ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) en lugar de trietilamina como base, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 58% (1,880 g) con ee 95,7% y pureza del 98,3%.

50

Ejemplo 14

55

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 2,90 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-iPr-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($2,22 \times 10^{-6}$ mol, S/C 12500), 0,80 mg de formato sódico ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) y 0,100 g de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,89 mmol, ee 99,3%) como aditivo. El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 20 h el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló el producto bruto (2,631 g, incl. aditivo) con ee 97,9% y pureza del 52,6% como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 40% (corregido) del compuesto del título (1,667 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 97,6% y pureza del 82,2 %.

65

Ejemplo 15

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 5 De forma análoga al ejemplo 14 pero en presencia de 3,40 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($2,22 \times 10^{-6}$ mol, S/C 12500) en lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ como catalizador, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 78% (corregido) (2,679 g, incl. aditivo) con ee 98,7% y pureza del 96,4%.

10 Ejemplo 16

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 15 De forma análoga al ejemplo 14 pero en presencia de 3,35 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($2,23 \times 10^{-6}$ mol, S/C 12500) en lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ como catalizador, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 76% (corregido) (2,697 g, incl. aditivo) con ee 98,0% y pureza del 93,2%.

20 Ejemplo 16.2

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 25 De forma análoga al ejemplo 1.2 pero en presencia de 32,7 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-DTBM-SEGPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($10,5 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20000) en lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ como catalizador, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 88% (corregido) (20,90 g, incl. aditivo) con ee 98,8% y pureza del 98,9%.

Ejemplo 17

- 30 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 35 De forma análoga al ejemplo 1 pero en presencia de 17,27 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})(\text{EN})]$ ($13,67 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2000) en lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ como catalizador y 10,0 mg (0,144 mmol) en lugar de 0,8 mg de formato sódico, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 33% (corregido) (1,144 g, incl. aditivo) con ee 95,9% y pureza del 97,7%.

Ejemplo 18

- 40 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 45 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol), 2,90 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-Xil-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($12,05 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2300) y 3,80 mg de acetato de plata(I) ($22,5 \times 10^{-6}$ mol). El autoclave se selló y después se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 24 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (1,944 g) con ee 59,9% y pureza del 88,4% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 0°C, 1 atm) proporcionó 47% del compuesto del título (1,559 g) como un aceite incoloro con ee 95,8% y pureza del 95,1%.

Ejemplo 19

- 50 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 55 De forma análoga al ejemplo 1 pero en presencia de 19,35 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{rac})\text{-DPEN})]$ ($13,67 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2000) en lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ como catalizador y 10,0 mg (0,144 mmol) en lugar de 0,8 mg de formato sódico, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 98% (corregido) (3,168 g, incl. aditivo) con ee 98,7% y pureza > 99,9%.

Ejemplo 20

- 60 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

- 65 Un autoclave de 185-ml de acero inoxidable se cargó bajo argón en una campana de aislamiento con 23,44 g de 1,1,1-trifluoroacetona (209,2 mmol), 14,81 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($10,46 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20000), 75,00 mg de formato sódico (1,103 mmol) y 0,750 g de agua como aditivo. El autoclave se selló, la presión de hidrogenación se ajustó a 40×10^5 Pa y se realizó la hidrogenación en agitación a 40°C durante 10 h y a 60°C durante 2 h. Después el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló el producto bruto (24,23 g, incl. aditivo) con ee

99,2% y pureza del 99,5% como un aceite amarillento. La destilación del producto bruto (50°C, 15 x 10⁴ Pa) proporcionó 95% del compuesto del título (23,41 g, incl. aditivo) como un aceite incoloro con ee 99,2% y pureza del 99,8%.

5 Ejemplo 21

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

10 De forma análoga al ejemplo 1 pero en presencia de 14,01 mg de [RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (13,67 x 10⁻⁶ mol, S/C 2000) en lugar de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] como catalizador y 10,0 mg (0,144 mmol) en lugar de 0,8 mg de formato sódico, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 40% (1,800 g, incl. aditivo) con ee 98,0% y pureza del 74,8%.

15 Ejemplo 22

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

20 De forma análoga al ejemplo 1 pero en presencia de 13,60 mg de [RuCl₂((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)] (13,94 x 10⁻⁶ mol, S/C 2000) en lugar de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] como catalizador y 10,0 mg (0,144 mmol) en lugar de 0,8 mg de formato sódico, el compuesto del título se aisló tras la destilación bulbo a bulbo en un rendimiento del 32% (1,602 g, incl. aditivo) con ee 93,2% y pureza del 67,1%.

25 Hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona utilizando catalizador rutenio-dicloro [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] bajo condición de Noyori (para comparación)

Ejemplo 23

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

30 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 1,225 g de 1,1,1-trifluoroacetona (10,93 mmol), 7,74 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (5,47 x 10⁻⁶ mol, S/C 2000), 6,60 mg de terc-butolato de potasio (54,7 x 10⁻⁶ mol) y 4 ml de 2-propanol. El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40 x 10⁵ Pa de hidrógeno. Tras 24 h el autoclave se venteó y se abrió. La solución de reacción bruta contenía 50,3% de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (el disolvente 2-propanol no estaba integrado, el método GC como se describe en el Ejemplo 1) con ee 98,1%. Debido a la menor diferencia en el punto de ebullición de aprox. 4-5°C entre (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol y el disolvente 2-propanol, no se pudo aislar (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol puro libre de disolvente mediante destilación simple.

40 Hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona utilizando catalizadores rutenio-hidruro:

Ejemplos 24-28

Ejemplo 24

45 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

50 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol) y 2,90 mg de [RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (14,26 x 10⁻⁶ mol, S/C 2000). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40 x 10⁵ Pa de hidrógeno. Tras 24 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (2,068 g) con ee 94,3% y pureza >99,9% se aisló como un aceite amarillento. La destilación bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: temperatura ambiente hasta 130°C, 1 atm) proporcionó 53% del compuesto del título (1,674 g) como un aceite incoloro con ee 94,2% y pureza >99,9%.

55 Ejemplo 25

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

60 Un autoclave de 35-ml de acero inoxidable se cargó al aire con 1,240 g de 1,1,1-trifluoroacetona (11,07 mmol) y 54,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (52,7 x 10⁻⁶ mol, S/C 200). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40 x 10⁵ Pa de hidrógeno. Tras 3 h el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló el 75% del producto bruto (0,960 g) con ee 92,4% y pureza del 98,9% como un aceite amarillento.

Ejemplo 26 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

65 Un autoclave de 35 ml de acero inoxidable se cargó al aire con 1,240 g de 1,1,1-trifluoroacetona (11,07 mmol) y 54,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)] (52,7 x 10⁻⁶ mol, S/C 200). El autoclave se selló y se

realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 3 h el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló un 76% de producto bruto (0,980 g) con un 89,2% de ee y >99,9% de pureza como un aceite amarillo.

Ejemplo 27 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

5 Un autoclave de acero inoxidable de 185 ml se cargó al aire con 25.00 g de 1,1,1-trifluoroacetona (223,1 mmol) y 139,00 mg de $[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-3,5-iPr-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ (0,11 mmol, S/C 2000). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 20×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 20 h el autoclave se venteó y se abrió. Se aisló el producto bruto (23,754 g) con un ee de 97,5% y pureza >99,9% como un aceite amarillo. La
10 destilación al vacío del producto bruto (temperatura del horno: 55°C, 10^4 Pa) dio lugar a un 86% del compuesto del título (21,781 g) como un aceite incoloro con un ee de 97,4% y pureza de >99,9%.

Ejemplo 28 (S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

15 Un autoclave de 35 ml de acero inoxidable se cargó al aire con 3,125 g de 1,1,1-trifluoroacetona (27,89 mmol) y 10,00 mg de $[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-TMBTP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($10,9 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2500). El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 24 h el autoclave se venteó y se abrió. El producto bruto (1,976 g) con un 93,2% de ee y el 92,5% de pureza se aisló como un aceite amarillo. La destilación
20 bulbo a bulbo del producto bruto (temperatura del horno: de temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) dio lugar a un 52% del compuesto del título (1,777 g) como un aceite incoloro con un ee de 93,3% y pureza de 92,7%.

Hidrogenación asimétrica de la 1,1,1-trifluoroacetona utilizando un catalizador de Rutenio hidruro - $[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-3,5-Xil-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ bajo las condiciones de Noyori (como comparativa)

25 Ejemplo 29

(S)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol

30 Un autoclave de 35 ml de acero inoxidable se cargó al aire con 1,250 g de 1,1,1-trifluoroacetona (11,16 mmol), 7,00 mg de $[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-3,5-Xil-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($5,58 \times 10^{-5}$ mol, S/C 2000) y 4 ml de 2-propanol. El autoclave se selló y se realizó la hidrogenación con agitación a 40°C y 40×10^5 Pa de hidrógeno. Tras 24 h el autoclave se venteó y se abrió. La solución de reacción bruta contenía un 75,7% de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (solvente 2-propanol no integrado, método GC como se describe en el Ejemplo 1) con un 92,1% de ee. A causa de
35 la menor diferencia entre el punto de ebullición, de aprox. 4-5°C, entre el (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol y el solvente 2-propanol, no pudo aislarse, (S)- 1,1,1-trifluoro-2-propanol puro sin solvente mediante una destilación simple.

Síntesis de catalizadores diclororutenio: ejemplos 30-40

Ejemplo 30

40 $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

En analogía a R. Noyori et al. (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2675), un recipiente de fondo redondeado y de 2
45 cuellos de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó bajo una atmósfera de argón con 1,378 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (1,336 mmol), 0,668 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})_2]$ (1,336 mmol) y 55 ml de DMF. La solución marrón se agitó a 100°C durante 10 min. a temperatura ambiente, se añadieron 0,567 g de (R,R)-DPEN (2,671 mmol) y la solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria (10^3 Pa, 60°C) y el residuo se secó al vacío (100 Pa) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 55
50 ml de hexano al residuo y la suspensión formada se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sobrenadante se eliminó mediante succión con un microfiltro de vela y el filtrado se evaporó mediante rotación hasta la sequedad (2000 Pa, 45°C). El producto bruto se digirió en 10 ml de pentano durante 30 min. a 0°C y el sobrenadante se separó por filtración (como se ha descrito anteriormente) para dar lugar a un 82% del compuesto del título (1,558 g) como un sólido cristalino. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 49,5 ppm (s). EM: 1414,8 (M+).

55 Ejemplo 30.2

$[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

60 En analogía al ejemplo 30, un recipient de fondo redondeado de dos cuellos de 20 L equipado con un condensador de reflujo se cargó bajo una atmósfera de argón con 700,0 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (678,6 mol), 339,4 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})_2]$ (678,6 g) y 7,7 L de DMF. La solución marrón se agitó a 100°C durante 10 min. a temperatura ambiente, se añadieron 288,1 g de (R,R)-DPEN (1,357 mol) y la solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 0-5°C, se añadieron 7 L de agua y 1 kg de dicalite speedex como ayuda al filtrado. La suspensión formada se separó por filtración y la pastilla de filtrado se lavó con 21 L de
65 agua. Luego la pastilla se resuspendió en 7 L de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se separó por filtración y la pastilla de filtrado se lavó con 3,5 L de cloruro de metileno. Los filtrados

combinados se concentraron hasta un volumen total de aprox. 5 L. Luego, se añadieron 15 L de metanol y de nuevo la solución concentrada resultante hasta aprox. 5 L para dar lugar a una suspensión anaranjada. La suspensión se enfrió hasta 0-5°C y se filtró. La pastilla de filtrado se lavó con 2 L de metanol helado para dar lugar tras el secado a un 83% del compuesto del título (800,0 g) como un sólido cristalino anaranjado. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 49,5 ppm (s). EM: 1414,8 (M+).

Ejemplo 31

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 2 días) a partir de 0,300 g de (S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP (0,287 mmol) (preparado de forma análoga a X. Zhang et al, J. Org. Chem. 2000, 65, 6223), 0,108 g de [RuCl₂(benceno)]₂ (0,216 mmol) y 0,092 g de (R,R)-DPEN (0,433 mmol) con un rendimiento de >99% (0,422g) como un sólido cristalino ligeramente marronoso. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 50,9 ppm (s). EM: 1426,3 (M+).

Ejemplo 32

[RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 6 h) a partir de 1,000 g de (S)-MeOBIPHEP (1,716 mmol), 0,429 g de [RuCl₂(benceno)]₂ (0,858 mmol) y 0,376 g de (R,R)-DPEN (1,716 mmol) con un rendimiento del 81% (1,370g) como un sólido cristalino amarillo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 46,4 ppm (s). EM: 931,1 (M-Cl+).

Ejemplo 33

[RuCl₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 6 h) a partir de 0,405 g de (S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP (0,583 mmol), 0,146 g de [RuCl₂(benceno)]₂ (0,291 mmol) y 0,128 g de (R,R)-DPEN (0,583 mmol) con un rendimiento del 91% (0,587 g) como un sólido cristalino amarillo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 46,9 ppm (s). EM: 1043,3 (M-Cl+).

Ejemplo 34

[RuCl₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 6 h) a partir de 0,800 g de (S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP (1,150 mmol), 0,288 g de [RuCl₂(benceno)]₂ (0,576 mmol) y 0,244 g de (S,S)-DPEN (1,150 mmol) con un rendimiento del 58% (0,715 g) como un sólido cristalino amarillo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 45,3 ppm (s). EM: 1043,8 (M-Cl+).

Ejemplo 35

[RuCl₂((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 2 días) a partir de 0,324 g de (S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP (0,352mmol), 0,088 g de [RuCl₂(benceno)]₂ (0,176 mmol) y 0,077 g de (R, R)-DPEN (0,352 mmol) con un rendimiento del 86% (0,437 g) como un sólido cristalino amarillo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 49,7 ppm (s). EM: 1267,5 (M-Cl+).

Ejemplo 36

[RuCl₂((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 7 días) a partir de 0,850 g de (S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP (0,743 mmol), 0,372 g de [RuCl₂(benceno)]₂ (0,744 mmol) y 0,316 g de (R, R)-DPEN (1,488 mmol) con un rendimiento del 55% (0,626 g) como un sólido cristalino amarillo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 48,4 ppm (s). EM: 1526,8 (M+).

Ejemplo 37

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]

De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 24 h) a partir de 1,000 g

de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (0,970 mmol), 0,485 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (0,970 mmol) y 0,131 ml de etilendiamina (1,936 mmol) con un rendimiento del 83,4 % (1,022 g) como un sólido cristalino amarillo. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 47,7 ppm (s). EM: 1262,6 (M+).

5 Ejemplo 38

$[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

10 De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 7 días) a partir de 1,000 g de (S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP (0,893 mmol), 0,447 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (0,894 mmol) y 0,379 g de (R,R)-DPEN (1,785 mmol) con un rendimiento del 54% (0,731 g) como un sólido cristalino marronoso. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 46,5 ppm (s). EM: 1502,7 (M+).

Ejemplo 38.2

15

$[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-DTBM-SEGPHOS})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

20 De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 5 h) a partir de 0,400 g de (S)-DTBM-Segphos (0,339 mmol), 0,170 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (0,340 mmol) y 0,148 g de (R,R)-DPEN (0,676 mmol) con un rendimiento del 98% (0,519 g) como un sólido cristalino amarillo. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 47,4 ppm (s). EM: 1562,7 (M+).

Ejemplo 39

25

$[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-TMBTP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

30 De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 1 h) a partir de 2,000 g de (S)-TMBTP (3,380 mmol), 1,268 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (2,535 mmol) y 1,076 g de (R,R)-DPEN (5,070 mmol) con un rendimiento de >99,9% (3,608 g) como un sólido cristalino amarillo. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 46,6 ppm (s); EM: 976,1 (M+).

Ejemplo 40

35

$[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{rac})\text{-DPEN})]$

40 De forma análoga al ejemplo 30, el compuesto del título se sintetizó (tiempo de reacción de 24 h) a partir de 0,500 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (0,485 mmol), 0,242 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (0,484 mmol) y 0,206 g de (rac)-DPEN (0,970 mmol) con un rendimiento del 71% (0,490 g) como un sólido cristalino marronoso. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 49,5 ppm (s), 48,7 ppm (s). EM: 1414,7 (M+).

Síntesis de catalizadores de rutenio hidruro: Ejemplos 41-45

Ejemplo 41

45

$[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

50 En analogía a R. Noyori et al. (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508), un recipiente de 200 mL de fondo redondeado y dos cuellos equipado con un condensador de reflujo se cargó bajo una atmósfera de argón con 1,500 g de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ (1,463 mmol), 1,441 g de borhidruro sódico (36,58 mmol), 30 ml de tolueno y 30 ml de etanol. La solución amarilla se agitó a 65°C durante 10 min. y a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 mL mediante evaporación rotatoria (2000 Pa, 40°C). Se añadieron 30 ml de tolueno y la suspensión se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se evaporó hasta la sequedad (2000 Pa, 40°C). El producto bruto resultante se digirió en 80 mL de hexano a temperatura ambiente durante 30 min. El sobrenadante se eliminó mediante succión con un microfiltro de vela para dar lugar a un 98% del compuesto del título (1,388 g) como un sólido cristalino blanco. ^{31}P RMN (121 MHz, C_6D_6): 87,5 ppm (d, J=41 Hz), 84,4 ppm (d, J=41 Hz). EM: 912,2 (M+).

Ejemplo 42

60

$[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-3,5-Xil-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

65 De forma análoga al ejemplo 41, el compuesto del título se sintetizó a partir de 0,800 g de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-Xil-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ (0,709 mmol) y 0,699 g de borhidruro sódico (17,73 mmol) con un rendimiento del 88% (0,638 g) como un sólido cristalino blanco. ^{31}P RMN (121 MHz, C_6D_6): 88,1 ppm (d, J=41 Hz), 85,7 ppm (d, J=41 Hz). EM: 1009,4 (M-BH₄ +).

Ejemplo 43

[RuH(BH₄)((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]

- 5 De forma análoga al ejemplo 41, el compuesto del título se sintetizó a partir de 1,000 g de [RuCl₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)] (0,834 mmol) y 0,822 g de borhidruro sódico (20,85 mmol) con un rendimiento del 93% (0,795 g) como un sólido cristalino blanco. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 88,0 ppm (d, J=41 Hz), 84,7 ppm (d, J=4 Hz). EM: 1009,4 (M-BH₄⁺).

10 Ejemplo 44

[RuH(BH₄)((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

- 15 De forma análoga al ejemplo 41, el compuesto del título se sintetizó a partir de 0,689 g de [RuCl₂((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (0,529 mmol) y 0,521 g de borhidruro sódico (13,22 mmol) con un rendimiento de >99% (0,690 g) como un sólido cristalino amarillo. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 89,7 ppm (d, J=42 Hz), 84,5 ppm (d, J=42 Hz). EM: 1248,4 (M+).

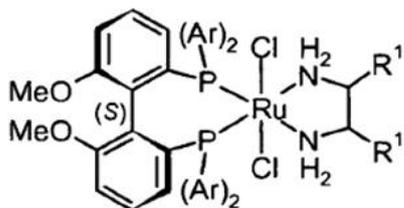
20 Ejemplo 45

[RuH(BH₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]

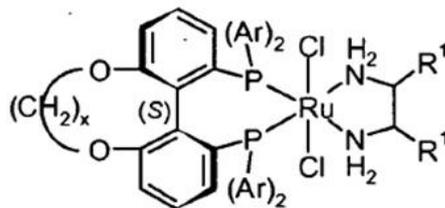
- 25 De forma análoga al ejemplo 41, el compuesto del título se sintetizó a partir de 1,000 g de [RuCl₂((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)] (1,030 mmol) y 1,015 g de borhidruro sódico (25,76 mmol) con un rendimiento del 96% (0,909 g) como un sólido cristalino marronoso. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 86,1 ppm (d, J=40 Hz), 81,9 ppm (d, J=40 Hz). EM: 919,9 (M+).

REIVINDICACIONES

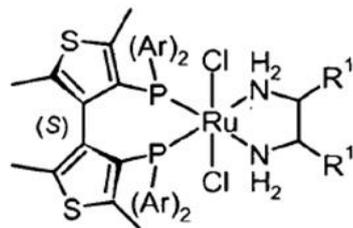
1. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro mediante una hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona en ausencia de un solvente, cuyo proceso comprende la hidrogenación de 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de un complejo de fosfina de rutenio, representado por las fórmulas 3, 3-1, 3-2, 3-3 o 3-4,



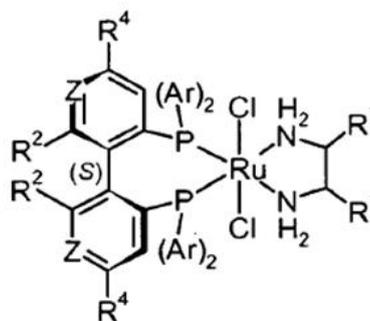
3



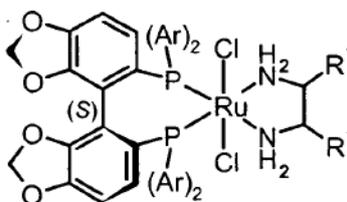
3-1



3-2



3-3



3-4

- 10 en los que
- Ar es fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fenilo, dialquilamino C₁₋₇, N-morfolino o tri- alquilsililo C₁₋₇;
- 15 Z es N o C-R³;
- ambos R¹ pueden ser independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo; o pueden formar si se toman juntos un enlace -(CH₂)₄-;
- 20 R² es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o alquilo -OC(O)-C₁₋₇;
- R³ y R⁴ son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno o dialquilamino C₁₋₇; o
- 25 R² y R³ o R³ y R⁴ que están unidos al mismo grupo fenilo, o ambos R² unidos a diferentes grupos fenilo, si se toman juntos, son -X-(CH₂)_n-Y-; o -X-(CF₂)_n-X- en los que X es O o C(O)O, Y es O o N(alquilo C₁₋₇) y n es un número entero del 1 al 6; o

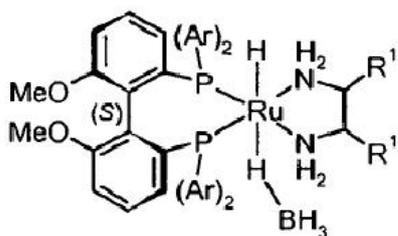
R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo naftilo o tetrahidronaftilo;

x es un número entero del 1 al 6

5 y si la diamina contiene uno o dos centros quirales, todos los posibles isómeros ópticos (R,R), (S,S), (rac), (meso), (R) y (S) están incluidos,

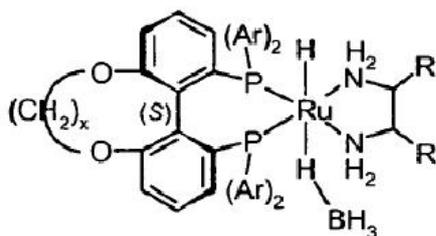
o

10 por las fórmulas 4, 4-1, 4-2 o 4-3,

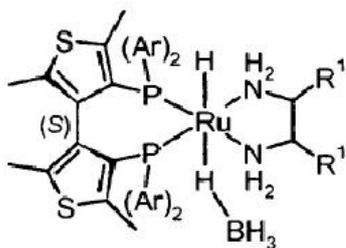


4

o

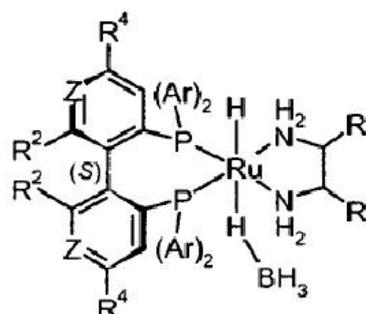


4-1



4-2

o



4-3

en los que

15 Ar es fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fenilo, dialquilamino C₁₋₇, N-morfolino o tri-alquilsililo C₁₋₇;

Z es N o C-R³;

20 ambos R¹ pueden ser independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo; o pueden formar si se toman juntos un enlace -(CH₂)₄-;

R² es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o alquilo -OC(O)-C₁₋₇-;

25 R³ y R⁴ son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno o dialquilamino C₁₋₇; o

R² y R³ o R³ y R⁴ que están unidos al mismo grupo fenilo, o ambos R² unidos a diferentes grupos fenilo, si se toman juntos, son -X-(CH₂)_n-Y-; o -X-(CF₂)_n-X- en los que X es O o C(O)O, Y es O o N(alquilo C₁₋₇) y n es un número entero del 1 al 6; y

30

x es un número entero del 1 al 6.

y si la diamina contiene uno o dos centros quirales, todos los posibles isómeros ópticos (R,R), (S,S), (rac), (meso), (R) y (S) están incluidos, lo que comprende las variantes

35

a) en presencia de una base débil con pK_b >7 y con o sin un aditivo, en el caso de que el complejo de fosfina de

rutenio es una de las fórmulas 3, 3-1, 3-2, 3-3 o 3-4 o

b) en ausencia de una base y un aditivo en el caso de que el complejo de fosfina de rutenio es una de las fórmulas 4, 4-1, 4-2 o 4-3,

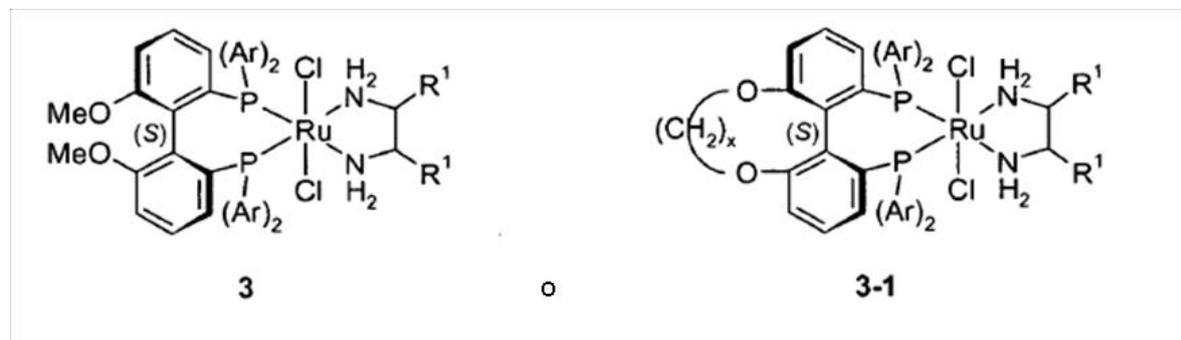
5 en la que la base débil se selecciona de entre grupo que consiste en sales de amonio, de metales de transición, de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos de HCOO^- , AcO^- , CF_3COO^- , tBuCOO^- , HCO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HSO_3^- , H_2PO_3^- , HPO_3^{2-} y los fenolatos se seleccionan de entre grupo que consiste en 2,4-dinitrofenolato, y el aditivo es agua o 1,1,1-trifluoro-2-propanol.

10 2. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro mediante una hidrogenación asimétrica de la 1,1,1-trifluoroacetona de acuerdo con la reivindicación 1,

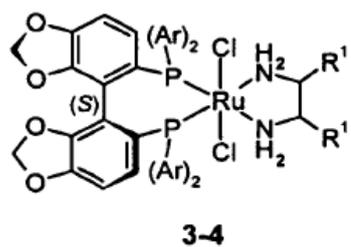
15 cuyo proceso comprende la hidrogenación de la 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de un complejo de fosfina de rutenio representado por las fórmulas 3, 3-1, 3-2, 3-3 o 3-4 como se describe en la reivindicación 1,

en presencia de una base débil y con o sin un aditivo.

20 3. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el complejo de fosfina de rutenio se selecciona de entre grupo que consiste en los catalizadores de fórmulas 3, 3-1 o 3-4

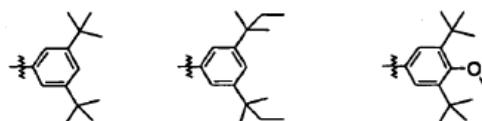


25 o



en el que

30 Ar es



35 y R^1 es fenilo y

x es 2 o 3,

en la que todos los posibles isómeros ópticos of the diamina (R,R), (S,S), (rac) y (meso) están incluidos.

4. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad preferible de base débil es 0,01 - 10 mol% en relación a 1,1,1-trifluoroacetona.

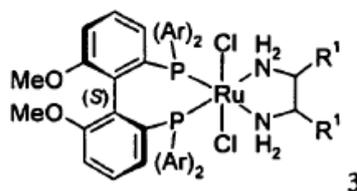
5 5. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad preferible de aditivo es 0,1 - 50 % en peso en relación a 1,1,1-trifluoroacetona.

6. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la proporción molar entre sustrato y catalizador (S/C) es 1,000 - 100,000.

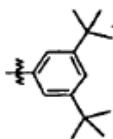
10 7. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el proceso se realiza a una temperatura entre 20 y 80°C.

8. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el proceso se realiza a una presión entre 5×10^5 y 100×10^5 Pa de hidrógeno.

15 9. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro mediante una hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el complejo de fosfina de rutenio es



20 Ar es



25 y R¹ es fenilo, incluyendo los posibles isómeros ópticos (R,R), (S,S), (rac) y (meso).

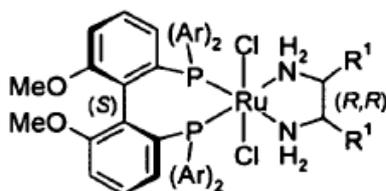
10. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro mediante una hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la base débil es una sal de amonio, de metales de transición, de metales alcalinos o metales alcalinoterreos de HCOO⁻ y HCO₃⁻.

30 11. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la proporción molar entre sustrato y catalizador (S/C) es 10,000 - 30,000.

35 12. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el proceso se realiza a una temperatura entre 40 y 60°C.

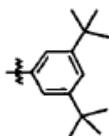
13. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el proceso se realiza a una presión entre 40×10^5 y 80×10^5 Pa de hidrógeno.

40 14. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 2, cuyo proceso comprende la hidrogenación de 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de un complejo de fosfina de rutenio representado por la fórmula



45 en el que

Ar es



5 y

R¹ es fenilo

10 en presencia de HCOONa en una cantidad de 0,04 - 0,5 mol% en relación a 1,1,1-trifluoroacetona y agua en una cantidad de 1-3 % en peso en relación a 1,1,1-trifluoroacetona, con una proporción molar entre sustrato y catalizador (S/C) de 10,000 - 30,000, a 40 - 60°C y 40 x 10⁵ - 80 x 10⁵ Pa de hidrógeno.

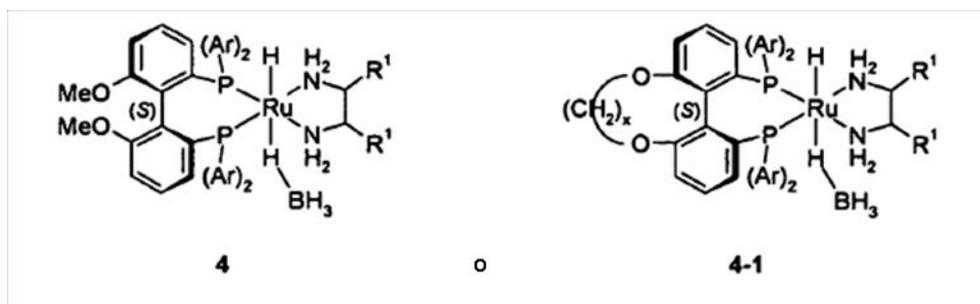
15 15. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 1 mediante una hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona cuyo proceso comprende la hidrogenación de 1,1,1-trifluoroacetona

en presencia de un complejo de fosfina de rutenio representado por las fórmulas 4, 4-1, 4-2 o 4-3 como se describe en la reivindicación 1,

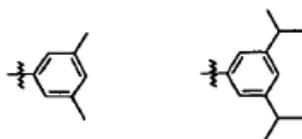
20 en ausencia de una base y un aditivo.

16. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el complejo de fosfina de rutenio se selecciona de entre el grupo que consiste en los catalizadores de fórmulas 4 o 4-1

25



en el que Ar es



30

R¹ es fenilo

x es 2 o 3,

35

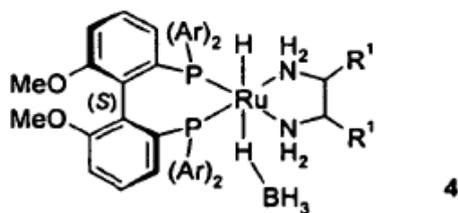
en el que están incluidos todos los posibles isómeros ópticos de la diamina como (R,R), (S,S), (rac) y (meso).

40 17. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la proporción molar entre sustrato y catalizador (S/C) es 1000 - 50,000.

18. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el proceso se realiza a una temperatura entre 20 y 80°C.

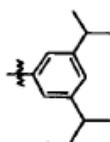
45 19. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el proceso se realiza a una presión entre 5 x 10⁵ y 100 x 10⁵ Pa de hidrógeno.

20. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro mediante una hidrogenación asimétrica de la 1,1,1-trifluoroacetona de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el complejo de fosfina de rutenio es



5

Ar es



10

y R¹ es fenilo, incluyendo los isómeros ópticos (R,R), (S,S), (rac) y (meso).

21. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la proporción molar entre sustrato y catalizador (S/C) es 2,000 - 20,000.

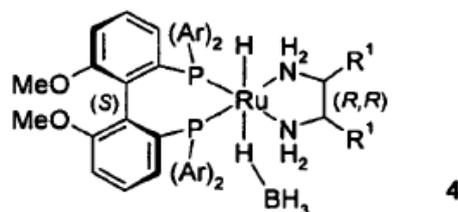
15

22. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el proceso se realiza a una temperatura de entre 40 y 60°C.

23. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el proceso se realiza a una presión entre 40 x 10⁵ y 80 x 10⁵ Pa de hidrógeno.

20

24. Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 15, cuyo proceso comprende la hidrogenación de la 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de un complejo de fosfina de rutenio representado por la fórmula

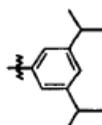


25

en el que

Ar es

30



y

35 R¹ es fenilo

sin una base o aditivo con una proporción molar entre sustrato y catalizador (S/C) de 2,000 - 20,000, a 40 - 60°C y 40 x 10⁵ - 80 x 10⁵ Pa de hidrógeno.