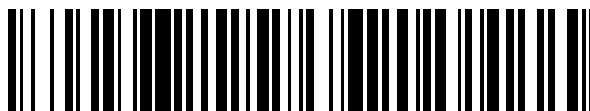


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 702**

51 Int. Cl.:

C07C 319/28 (2006.01)

C07C 321/14 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2009 PCT/EP2009/058848**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10007006**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09780449 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2315743**

54 Título: **Procedimiento para purificar sulfuros de dialquilo**

30 Prioridad:

15.07.2008 US 80868

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

18.10.2019

73 Titular/es:

**CALLERY, LLC (100.0%)
1424 Mars-Evans City Road
Evans City, PA 16033, US**

72 Inventor/es:

**BURKHARDT, ELIZABETH y
NEIGH, KEVIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 727 702 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para purificar sulfuros de dialquilo

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos procedimientos para purificar sulfuros de dialquilo y a procedimientos de uso de estos sulfuros de dialquilo. Además, la invención se refiere un procedimiento para preparar complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza y a procedimiento para reducciones enantioselectivas que emplean estos complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza en calidad de agente reductor.

Antecedentes de la invención

- 10 Los sulfuros de dialquilo son reactivos versátiles para síntesis orgánicas. Además, los sulfuros de dialquilo inferiores se emplean frecuentemente como disolventes valiosos. La mayoría de los sulfuros orgánicos con masa molecular baja tienen olores desagradables intensos que en muchos casos sigue deteriorándose por la presencia de impurezas que contienen azufre (K.-M. Roy, "Thiols and Organic Sulfides", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7ª Ed., páginas 1 a 28, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2008). Por ejemplo, el disulfuro de dimetilo (DMS) comercial contiene impurezas altamente malolientes, tales como disulfuro de carbono, sulfuro de carbonilo, metiltiol, disulfuro de dimetilo, sulfuro de hidrógeno y otros compuestos de azufre a niveles bajos. Aún cuando la concentración de estas impurezas es de menos de uno por ciento y para algunos compuestos es de menos de 200 ppm, el olor de las impurezas da al DMS un hedor pésimo de huevos y repollo podridos y de mofeta. Algunos compuestos de azufre que tienen el olor de ajo o cebolla también pueden contribuir al olor. DMS de alta pureza tiene el olor de maíz o de un campo cubierto de hierba (D. J. Rowe, Perfumer & Flavorist 1998, Vol. 23, páginas 9 a 14).

- 20 DMS se usa como un agente anti-coquización en plantas de craqueo de petróleo con vapor y como materia prima para hacer el disolvente dimetilsulfóxido (DMSO). DMS también se usa como un disolvente y para coordinación de compuestos de metal u otros ácidos de Lewis, es decir compuestos de borano. Sulfuro de dimetilo-borano (DMSB) es una forma estable concentrada (10M) de borano (BH_3), utilizada en la industria farmacéutica para la reducción de compuestos carbonilo, iminas y para la hidroboración de enlaces dobles en alquenos o alquinos. El olor desagradable de DMSB hecho a partir de DMS impuro puede notarse a muy bajos niveles en operaciones de producción y puede dejarse llevar en el viento hacia las comunidades. Las compañías responsables no quieren someter a empleados y a poblaciones vecinas al olor proveniente del uso de DMS o DMSB.

- 25 La purificación de DMS ha sido abordada en la publicación JP 49006287 mediante un procedimiento de destilación con vapor y separación de agua del sulfuro de dialquilo. Este procedimiento es inapropiado para la preparación de DMBS debido al agua residual en el DMS.

- 30 La publicación US 4,964,957 divulga el tratamiento de un sulfuro de dialquilo con hidróxido de sodio acuoso. La patente estadounidense 6,736,879 divulga un procedimiento de absorción para retirar de sulfuro de carbono del disulfuro de dimetilo. El medio de absorción es una alúmina activada, tratada con compuestos de metales alcalinos y alcalinotérreos y puede ser regenerada. Sin embargo, la absorción de las impurezas en sulfuros de dialquilo pueden retirar algunos contaminantes, pero no retirará completamente la variedad de impurezas debido a la reversibilidad del procedimiento de absorción.

- 35 Algunos fabricantes de sulfuro de dimetilo y disulfuro de dimetilo han usado compuestos enmascarantes de olor para dar un olor más agradable a la mezcla (publicaciones US 5,559,271, US 6,639,110). Los compuestos usados tienen grupos funcionales que son reactivos con borano y, por lo tanto, no pueden usarse en la aplicación de la preparación de DMSB.

- 40 El retiro de sulfuro de hidrógeno, disulfuro de carbono y de tioles (llamados colectivamente gases ácidos) de las corrientes de gas y de las mezclas de hidrocarburo ha sido intentado con una cantidad de procedimientos tales como hacer pasar el gas a través de un calcinador de lecho empacado (publicación US 6,136,144) o agua y bromo (publicación US 5,433,828), absorción con heterociclos que contienen nitrógeno (publicaciones DE 19828977, US 5,480,860) o absorbente reversibles (publicaciones US 4,173,619, US 2005/0205470). La purificación con hidrocarburo para retirar componentes de azufre y de fosfina antes de la polimerización ha usado metales alcalinos sobre soportes (publicaciones US 5,302,771, US 6,124,410) o zeolitas de intercambio iónico (4,358,297). Otros ejemplos usan aminas sobre un soporte sólido (publicación US 4,999,175), óxidos de metal de transición (US 5,157,201) o la reacción con una amina de haluro de metal del grupo 1B (publicación US 5,382,417).

- 45 El retiro de sulfuros de alquilo y tioles en efluentes de planta mediante oxidación ha sido abordado en las publicaciones US 6,015,536, US 6,277,344, US 5,439,641. La oxidación no es aplicable a la purificación de DMS debido a que el DMS también se oxidaría.

- 50 DMS de alta pureza es un producto comercial deseable que es adecuado como agente saborizante o disolvente, así como también compuestos de bajo olor hechos del mismo, es decir, DMSO o DMSB. El retiro selectivo de componentes indeseables, mientras se deja el sulfuro de dimetilo deseado, no es abordado adecuadamente por la

literatura actual. Además, los procedimientos de oxidación son destructivos para todos los componentes de la mezcla. Es altamente deseable retirar impurezas malolientes de DMS mientras se deja el DMS sin cambios.

Por lo tanto, fue objeto de la presente invención desarrollar procedimientos para la purificación de sulfuros de dialquilo para proporcionar sulfuros de dialquilo de poco olor, es decir con un olor que es menos notable en comparación con los sulfuros de dialquilo comercialmente disponibles.

Resumen de la invención

Por consiguiente, han sido desarrollados nuevos procedimientos para purificar sulfuros de dialquilo que comprenden la etapa de poner en contacto sulfuro de dialquilo con al menos una base y/o al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.

Además, se han desarrollado sulfuros de dialquilo de poco olor que carecen de impurezas malolientes principales y procedimientos de uso de estos sulfuros de dialquilo de poco olor para preparar productos de poco olor o en calidad de disolvente de poco olor.

Además, han sido desarrollados complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza conjuntamente con un procedimiento para su preparación y se ha encontrado un procedimiento mejorado para reducciones enantioselectivas que emplean estos complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza en calidad de agente reductor.

Descripción detallada de la invención

Una forma preferida de realización de la presente invención es un procedimiento para purificar sulfuros de dialquilo que comprende la etapa de poner en contacto un sulfuro de dialquilo con un alcóxido de metal y, opcionalmente, al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.

Según la invención, un sulfuro de dialquilo es un compuesto con la fórmula química R-S-R', en la cual R y R' son, independientes uno de otro, alquilo de C₁-C₁₈, cicloalquilo de C₃-C₁₄, alquilo de C₁-C₁₈ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₄ sustituido, o R y R' están conectados como una fracción de hidrocarburo divalente que puede contener átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, la cual conjuntamente con los átomos de azufre forma una estructura cíclica de sulfuro de dialquilo.

En una forma preferida de realización de la presente invención, el sulfuro de alquilo es sulfuro de dimetilo, sulfuro de dietilo, sulfuro de metil-etilo, sulfuro de metil-iso-propilo o tioxano.

Tal como se conoce en conexión con la presente invención, el término "alquilo de C₁ - C₁₈" denota un grupo de hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono; ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, amilo, isoamilo, sec-amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, 5-metilhexilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, octilo, 6-metilheptilo, 1-metilheptilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-metiloctilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-etilheptilo, 1-, 2- o 3-propilhexilo, decilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-metilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-etilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-propiloctilo, 1-, 2- o 3-butilheptilo, 1-pentilhexilo, 7-, 8- o 9-metildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-etildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-etildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-propilnonilo, 1-, 2-, 3- o 4-butiloctilo y 1-2-pentilheptilo. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, amilo, isoamilo, sec-amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo y octilo.

El término "cicloalquilo de C₃ - C₁₄" denota un grupo hidrocarburo saturado que comprende entre 3 y 14 átomos de carbono, incluida una fracción estructural mono- o policíclica. Ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Las expresiones "alquilo de C₁-C₁₈ sustituido" o "cicloquilo de de C₃-C₁₄" denotan un grupo alquilo o cicloalquilo, tal como se han definido antes, en los cuales al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de flúor.

Ejemplos de sulfuros de dialquilo cíclicos incluyen tietano, tiolano, tioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano y 2-metil-1,3-ditiano.

En una forma preferida de realización de la presente invención, el sulfuro de dialquilo utilizado como material inicial debe tener una pureza de al menos 95% en peso, preferiblemente de al menos 99% en peso.

En otra forma preferida de realización de la presente invención, el sulfuro de dialquilo y la al menos una base y/o al menos un metal alcalino o alcalinotérreo se ponen en contacto durante un tiempo en el intervalo de alrededor de 1 segundo a alrededor de 24 horas; del modo más preferido en el intervalo entre 1 minuto y 3 horas.

La invención está definida por las reivindicaciones anexas. En una forma de realización de la presente divulgación, los sulfuros de dialquilo se ponen en contacto con al menos una base, la cual es un alcóxido de metal, un óxido de metal, un hidróxido de metal o de alquilamonio, un carbonato de metal o de alquilamonio, un enolato de metal, una amida de metal o un hidruro de metal. El metal puede seleccionarse del grupo que consiste en los metales alcalinos, los metales alcalino-térreos y los metales de los grupos IIIa a Villa, Ib y IIb. Los metales alcalinos preferidos son magnesio, calcio, bario, escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre y zinc.

Un alcoholato de metal comprende al menos un grupo alcoxi que puede derivarse de cualquier alcohol alifático o ramificado o no ramificado. Ejemplos de alcóxidos de metal adecuados que pueden emplearse en la presente invención incluyen alcóxidos de potasio, alcóxidos de sodio, alcóxidos de litio, alcóxidos de magnesio, alcóxidos de zinc y alcóxidos de titanio derivados de metanol, etanol o t-butanol.

En otra forma de realización de la presente divulgación, los sulfuros de dialquilo se ponen en contacto con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo. Estos metales también pueden emplearse como mezclas unos con otros (es decir, en forma de aleaciones) o con mercurio (es decir, en forma de amalgamas). Se prefieren dispersiones de metales, así como también metales sobre medios de soporte tales como alúmina, sílice, tierras diatomeas, grafito u otras composiciones minerales comunes. El más preferido es el uso de metales alcalinos, especialmente aleaciones de sodio-potasio.

En casos donde el metal empleado no reacciona sólo con las impurezas, sino también con el sulfuro de dialquilo para purificarse, debe evitarse un gran exceso del metal porque de otra manera el rendimiento total sería reducido.

En una forma de realización de la presente invención, el sulfuro de dialquilo se pone en contacto con un alcóxido de metal y, opcionalmente, con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.

En una forma de realización de la presente invención, el sulfuro de dialquilo se pone en contacto con al menos una base y con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo consecutivamente en etapas separadas. En una forma de realización preferida de la presente invención, el sulfuro de dialquilo se pone en contacto con al menos una base y con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo simultáneamente en una etapa.

En otra forma preferida de realización de la presente invención, el sulfuro de dialquilo se pone en contacto con ter-butóxido de potasio y una aleación de sodio-potasio. Además, el procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo en la fase líquida o en la fase gaseosa. Para un procedimiento comercial, el procedimiento de elección para un alto rendimiento sería someter sulfuro de dialquilo gaseoso a lecho fijado que contiene un metal y una base sobre un medio de soporte para permitir un tiempo de contacto suficiente para retirar de manera irreversible los componentes malolientes del sulfuro de dialquilo.

Aplicando los procedimientos divulgados en esta invención a sulfuros de dialquilo crudos, esencialmente todas las impurezas malolientes se convertirán en derivados no volátiles y, tal vez, insolubles. Estos derivados pueden retirarse del sulfuro de dialquilo mediante cualquier procedimiento de separación conocido en la técnica. Por ejemplo, pueden filtrarse los precipitados de derivados insolubles. Los productos de reacción con una solubilidad considerable en el sulfuro de dialquilo pueden retirarse por destilación con métodos de extracción.

Sin embargo, la destilación de sulfuros de dialquilo puede ser problemática si debe retirarse disulfuro de carbono (CS_2). CS_2 forma una azeotropo con, por ejemplo, sulfuro de dimetilo (DMS); por lo tanto, los procedimientos de destilación pueden no retirar de manera satisfactoria este contaminante. La reacción de disulfuro de carbono con un alcóxido de metal genera una sal de xantato (Dunn, A.D.; Rudolf, W. Carbon Disulphide in Organic Chemistry; Ellis Horwood: Chichester 1989, p. 316), pero esta reacción irreversible en condiciones de reacción. Otra reacción de la sal de xantato con un electrófilo convierte la sal en éster de xantato que es estable y puede separarse fácilmente del sulfuro de dialquilo mediante destilación. Puesto que cualquier sal tioato también reaccionará con el electrófilo para producir el correspondiente (e indeseado) sulfuro de dialquilo, el electrofílico debe escogerse de modo que los productos no sean volátiles o que tengan alto punto de ebullición.

Por lo tanto, otra forma de realización de la presente invención es un procedimiento para purificar sulfuros de dialquilo, el cual comprende las etapas de

a) poner en contacto un sulfuro de dialquilo con al menos una base y/o al menos un metal alcalino o alcalinotérreo, donde la base es un alcóxido de metal, un óxido de metal, un hidróxido de metal o de alquilamonio, un carbonato de metal o de alquilamonio, un enolato de metal, una amida de metal o un hidruro de metal, donde el metal se selecciona del grupo que consiste en los metales alcalinos, los metales alcalino-térreos y los metales de los grupos IIIa a Villa, Ib y IIb, y

b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con un electrófilo seleccionado de bromuro de octilo, bromuro de bencilo y cloruro de bencilo, y

c) destilar el sulfuro de dialquilo.

En una forma preferida de realización de la presente invención, el sulfuro de dialquilo se pone en contacto en la etapa a) con un alcóxido de metal y, opcionalmente, con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.

El electrófilo para la purificación de sulfuros de dialquilo de bajo punto de ebullición se selecciona de bromuro de octilo, bromuro de bencilo y cloruro de bencilo.

- 5 Los nuevos procedimientos divulgados en esta invención proporcionan acceso fácil a sulfuros de dialquilo de poco olor, que son de gran valor para la producción de compuestos de poco olor hechos a partir de estos, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo o complejo de sulfuro de dimetilo-borano a partir de sulfuro de dimetilo.

Se divulga el sulfuro de dialquilo que puede obtenerse mediante uno de los procedimientos divulgados aquí antes.

- 10 En los sulfuros de dialquilo según la divulgación, el contenido de cada una de las impurezas (disulfuro de carbono, metanotiol y disulfuro de dimetilo) se encuentra por debajo de 0.01% en peso, respectivamente.

También se divulga el procedimiento de uso estos sulfuros de dialquilo de poco olor para preparar productos de poco olor o como disolventes de poco olor.

- 15 Una forma preferida de realización de la presente divulgación es un procedimiento de uso de sulfuros de dialquilo purificados para preparar complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza. Una forma aún más preferida de realización de la presente divulgación es un método de uso de sulfuro de dimetilo purificado para preparar sulfuro de dimetilo-borano (DMSB) de alta pureza.

Otra forma de realización de la presente invención es un procedimiento para preparar complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza que comprende las etapas de

- 20 a) poner en contacto un sulfuro de dialquilo con al menos una base y/o al menos un metal alcalino o alcalinotérreo, donde la base es un alcóxido de metal, un óxido de metal, un hidróxido de metal o de alquilamonio, un carbonato de metal o de alquilamonio, un enolato de metal, una amida de metal o un hidruro de metal, donde el metal se selecciona del grupo que consiste en los metales alcalinos, los metales alcalino-térreos y los metales de los grupos IIIa a VIIIa, Ib y IIb de la tabla periódica de elementos, y

- 25 b) opcionalmente hacer reaccionar el producto de la etapa a) con un electrófilo seleccionado de bromuro de octilo, bromuro de bencilo y cloruro de bencilo y destilar el sulfuro de dialquilo, y

c) hacer reaccionar el sulfuro de dialquilo purificados según la etapa a) y opcionalmente la etapa b) con diborano.

Una forma preferida de realización de la presente invención es un procedimiento para preparar sulfuro de dimetilo-borano (DMSB) de alta pureza mediante el procedimiento descrito anteriormente donde el sulfuro de dimetilo se emplea como sulfuro de dialquilo.

- 30 La reacción de sulfuro de dialquilo purificado con di borano según la etapa c) del procedimiento descrito anteriormente se lleva a cabo habitualmente a temperaturas entre -10 y +50°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Diborano se emplea preferiblemente en forma gaseosa y la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un envase presurizado.

También se divulga el complejo de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza obtenible mediante el procedimiento divulgado anteriormente.

- 35 En los complejos de sulfuro de dialquilo-borano según la divulgación, el contenido de cada una de las impurezas (disulfuro de carbono, metanotiol y disulfuro de dimetilo) se encuentra por debajo de 0.01% en peso, respectivamente.

- 40 Se ha encontrado que el exceso enantiomérico obtenido en las reducciones enantioselectivas con sulfuro de dialquilo-borano como agente reductor es superior con los complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza según la divulgación, en comparación con los complejos regulares de sulfuro de dialquilo-borano. Este mejoramiento se debe a la falta de impurezas como disulfuro de dimetilo (DMDS) o alquiltioles (tal como se muestra por medio de experimentos de adición, cf. Ejemplo 3) que se retiran efectivamente mediante los procedimientos de purificación divulgados aquí anteriormente.

- 45 Puesto que en para productos farmacéuticos se requiere un exceso enantioméricos de al menos 99.5% por regulaciones (Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T. Organic & Biomolecular Chemistry 2006, 4, 2337), la aplicación de los complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza según la divulgación es muy ventajosa porque ayuda impedir etapas de purificación.

Por lo tanto, otra forma de realización de la presente invención es un procedimiento para reducciones enantioselectivas el cual comprende usar como agente reductor un complejo de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza según la divulgación.

- 50 Las reducciones enantioselectivas con sulfuro de dialquilo-boranos como agente reductor se llevan a cabo habitualmente en presencia de catalizadores que contienen boro quiral, tales como tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-

1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (conocido como el reactivo de (R)- o (S)-MeCBS oxazaborolidina, véase Corey, E.J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986) o espiroboratos quirales tales como (R)- o (S)-2-[(1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) difenilmetil]pirrolidina (véase Ortiz, M.M.; Stepanenko, V.; Correa, W.; Jesus, M.D.; Sandraliz, E.; Ortiz, L. Tetrahedron Asymmetry 2006, 17, 122).

- 5 En una forma preferida de realización de la presente invención, la reducción enantioselectiva es la reducción de una cetona proquiral o imina.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitación de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1:

- 10 Para ver el efecto de diversos tratamientos con metales alcalinos y/o bases sobre el olor del sulfuro de dimetilo comercial se completaron una serie de experimentos. Sulfuro de dimetilo impuro (alrededor de 99.0 % de DMS, Chevron-Phillips) fue agitado con diversos reactivos durante 1 hora a temperatura ambiente en la fase líquida. Con base en la detección de olor por (4) voluntarios humanos, el olor después del contacto con los reactivos fue determinado y relacionado a olor conocido particular.

- 15 Tabla 1: Evaluación dolor para sulfuro de dimetilo después de diferentes tratamientos

Inscripción #	Tratamiento	Olor
1	Sin tratamiento	Fuerte olor desagradable
2	Hidróxido de sodio	Poco olor, pero aún a repollo podrido
3	ter-butóxido de potasio (KTB)	Menos olor, pero todavía a repollo podrido
4	NaK	Fuerte olor a CS ₂ (descrito como pino)
5	NaK y KTB/filtrado	Olor a maíz dulce hervido
6	NaK y KTB/destilado	Olor vestigial a CS ₂ , pino
7	NaK y OctBr/destilado	Solo olor a maíz dulce
8	NaK y BnBr/destilado	Ligero olor a moho
9	NaK y BnCl/destilado	Solo olor a maíz dulce
10	NaK, KTB y OctBr/destilado	Olor a maíz dulce hervido

- 20 La adición de hidróxido de sodio (NaOH, inscripción 2, 1 g/10 ml DMS) o ter.-butóxido de potasio (KTB, inscripción 3, 1 g/10 ml de DMS) a DMS causó un calentamiento notable de la solución debido principalmente a la disolución de la base. El olor residual de las muestras tratadas con base fue de repollo podrido debido a impurezas de disulfuro de dimetilo que permanecían en el DMS. La adición de aleación líquida de sodio-potasio (NaK, inscripción 4, 0.2 g/10 ml DMS) mostró signos visibles de reacción por evolución de gas (hidrógeno) y un sólido de color tostado formado sobre las perlas de NaK. El olor después de tratamiento con NaK todavía era fuerte a disulfuro de carbono. Se adicionó KTB a DMS tratado con NaK (inscripción 5, 1 g KTB + 0.2 g NaK/10 ml DMS) lo cual mejoró en gran medida el olor. El olor de esta muestra filtrada era de maíz dulce hervido.

- 25 La muestra tratada con NaK y KTB fue destilada de los sólidos y del NaK que permanecía sin reaccionar. El destilado de DMS (inscripción 6) todavía tenía un olor ligero a disulfuro de carbono. La destilación del DMS supera el problema de compuestos básicos disueltos, aunque debido a la naturaleza reversible de la reacción de disulfuro de carbono y de base, el olor de DMS tenía un indicio de olor a CS₂. Para retirar adecuadamente los vestigios de disulfuro de carbono fue adicionado un electrófilo (bromo-octano, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo) después de la adición de metal alcalino y/o base para formar el éster de xantato y bromuro de potasio. Después de la destilación, el DMS producido por este procedimiento también tenía un olor a maíz (inscripciones 7, 9 y 10; las cantidades de reactivos están listadas en el ejemplo 2).

El retiro de olor más satisfactorio fue poniendo en contacto DMS con una combinación de NaK y KTB.

Ejemplo 2:

- 35 Fue usado el siguiente procedimiento experimental para DMS a partir de dos fuentes diferentes de sulfuro de dimetilo, Chevron-Phillips y Gailord. Se pesó DMS (100 g) en un matraz de fondo redondo secado en estufa. Se adicionó NaK

(0.5 g, 72% en peso de K) a la muestra y se comenzó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se adicionó uno de tres agentes de alquilación (1.96 g de cloruro de bencilo, 2.65 g de bromuro de bencilo o 2.99 g de 1-bromo-octano). En cada muestra se formó algo de precipitado sólido. El sulfuro de dimetilo fue destilado de los sólidos a una temperatura en el intervalo de ebullición de 36-37.5 °C. Las muestras destiladas fueron analizadas luego por GC/MS para pureza; véase la tabla 2 para resultados.

Tabla 2: Datos analíticos (GC/MS) para sulfuros de dimetilo después de diferentes tratamientos. Todos los datos son % en peso. DMS es sulfuro de dimetilo, CS₂ es disulfuro de carbono, DMDS es disulfuro de dimetilo, MeSH es metanotiol, EtSMe es sulfuro de etil-metilo, OctBr es 1-bromooctano, BnCl es cloruro de bencilo y BnBr es bromuro de bencilo. Las trazas de acetona fueron de limpiar la jeringa entre las muestras.

Inscripción #	Tratamiento	Chevron-Phillips	Gaylord
1	Sin tratamiento	99.077 DMS 0.32 CS ₂ 0.024 MeSH 0.259 DMDS	99.751 DMS 0.018 MeSH 0.036 EtSMe 0.19 acetona
2	NaK y OctBr/destilado	99.829 DMS 0.00 CS ₂ 0.00 MeSH 0.00 DMDS	99.885 DMS 0.00 MeSH 0.017 EtSMe 0.02 acetona 0.019 octano 0.018 OctBr
3	NaK y BnBr/destilado	99.76 DMS 0.00 CS ₂ 0.00 MeSH 0.001 DMDS	99.889 DMS 0.00 MeSH 0.018 EtSMe 0.079 acetona
4	NaK y BnCl/destilado	99.077 DMS 0.00 CS ₂ 0.00 MeSH 0.002 DMDS	99.922 DMS 0.00 MeSH 0.018 EtSMe 0.042 acetona

Ejemplo 3:

Se uso el siguiente procedimiento experimental para la reducción enantioselectiva de acetofenona con DMSB de diferente pureza en presencia de un catalizador quiral:

Se preparó DMSB de alta pureza como una solución de 10M por adición de diborano gaseoso a temperatura ambiente a DMS que ácido purificado según el procedimiento divulgados en la tabla 2, inscripción #4.

Se mezclaron 3.3 ml de una solución madre de la respectiva impureza disulfuro en tolueno (0.02 eq. de impureza vs. acetofenona) con el DMSB de alta pureza (6.24 mmol, 592 µl de la solución de DMSB de 10M, 0.75 eq. vs. acetofenona), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos y luego se adicionó el catalizador quiral ((R)-MeCBS ((R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol): 167 µl, 0.167 mmol, solución de 1M en tolueno, 0.02 eq.; o (R)-DPP espiro ((R)-2-[(1,3,2-dioxaborolan-2-iloxi)difenilmetil]pirrolidina): 53.81 mg, 0.167 mmol, 0.02 eq.). La mezcla fue agitada durante 5 minutos antes de que se adicionara una solución de acetatofenona en tolueno (834.5 mg, 8.32 mmol en 3.2 ml de tolueno para dar lugar a una solución de acetofenona de 1M durante la reacción; se adicionó 1 eq.) Usando una bomba de jeringa durante 10 minutos. Cinco minutos después de haber completado la adición, se tomó una muestra de 0.3 ml y se hidrólysis o en cloruro de hidrógeno de 2M (2 ml). La capa superior fue diluida con tolueno y se investigó más adelante por medio de análisis de GC para conversión y

enantioselectividad. La reacción fue repetida usando DMSB preparado con DMS proveniente de fuentes de materia prima convencional, tal como de Chevron-Phillips o Gailord y se comparó la enantioselectividad.

Tabla 3: Resultados para la reducción enantioselectiva de acetofenona con DMSB de diferente pureza en presencia de un catalizador quiral. DMSB es sulfuro de dimetilo-borano, DMDS es disulfuro de dimetilo, EtSH es etanotiol, (R)-MeCBS es (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (R)-DPP espiro es (R)-2-[(1,3,2-dioxaborolan-2-iloxi)difenilmetil]pirrolidina

5

Inscipción #	Catalizador	Impureza adicionada	Calidad de DMSB	Conversión (%)	ee (%)
1	(R)-MeCBS	-	Chevron-Phillips	99.86	97.6
2	(R)-MeCBS	-	Gaylord	99.74	98.12
3	(R)-MeCBS	-	Alta pureza	99.6	99.04
4	(R)-MeCBS	DMDS	Alta pureza	99.4	98.16
5	(R)-MeCBS	EtSH	Alta pureza	99.86	94.67
6	(R)-DPP espiro	-	Alta pureza	99.9	99.02
7	(R)-DPP espiro	DMDS	Alta pureza	99.9	98.14
8	(R)-DPP espiro	EtSH	Alta pureza	99.8	96.46

Mientras que se han mostrado y descrito ciertas estructuras específicas que materializan la invención, para aquellos expertos en la técnica será manifiesto que pueden hacerse diversas modificaciones y redistribuciones de las partes y que la invención no se limita a las formas particulares aquí mostradas y descritas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para purificar sulfuros de dialquilo que comprende poner en contacto un sulfuro de dialquilo con un alcóxido de metal y, opcionalmente, con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.
- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el sulfuro de dialquilo es sulfuro de dimetilo, sulfuro de dietilo, sulfuro de metil-etilo, sulfuro de metil-isopropilo o tioxano.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende poner en contacto un sulfuro de dialquilo con al menos un alcóxido de metal y al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el disulfuro de dialquilo se pone en contacto con ter-butóxido de potasio y una aleación de sodio-potasio.
- 10 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el sulfuro de dialquilo se pone en contacto con al menos un alcóxido de metal y con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo simultáneamente en una etapa.
6. Un procedimiento para purificar sulfuros de dialquilo que comprende las etapas de
 - a) poner en contacto un sulfuro de dialquilo con al menos una base y/o al menos un metal alcalino o alcalinotérreo, donde la base es un alcóxido de metal, un óxido de metal, un hidróxido de metal o de alquilamonio, un carbonato de metal o de alquilamonio, un enolato de metal, una amida de metal o un hidruro de metal, donde el metal es un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un metal de los grupos IIIa a VIIIa, Ib y IIb de la tabla periódica de elementos, in
 - 15 b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con un electrófilo seleccionado de bromuro de octilo, bromuro de bencilo y cloruro de bencilo, y
 - c) destilar el sulfuro de dialquilo.
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual el sulfuro de dialquilo se pone en contacto en la etapa a) con un alcóxido de metal y, opcionalmente, con al menos un metal alcalino o alcalinotérreo.
8. Un procedimiento para preparar complejos de sulfuro de dialquilo-borano de alta pureza que comprende las etapas de
 - a) poner en contacto un sulfuro de dialquilo con al menos una base y/o al menos un metal alcalino o alcalinotérreo, donde la base es un alcóxido de metal, un óxido de metal, un hidróxido de metal o de alquilamonio, un carbonato de metal o de alquilamonio, un enolato de metal, una amida de metal o un hidruro de metal, donde el metal se selecciona del grupo que consiste en los metales alcalinos, los metales alcalino-térreos y los metales de los grupos IIIa a VIIIa, Ib y IIb de la tabla periódica de los elementos, y
 - 25 b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con un electrófilo seleccionado de bromuro de octilo, bromuro de bencilo y cloruro de bencilo, y
 - 30 c) destilar el sulfuro de dialquilo, y
 - d) hacer reaccionar el sulfuro de dialquilo purificado según las etapas a) a c) con diborano.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el cual el sulfuro de dialquilo es sulfuro de dimetilo.
10. Un procedimiento para reducciones enantioselectivas que comprende el procedimiento para preparar complejos de sulfuro de dialquilo-borano según las reivindicaciones 8 o 9, en los cuales el contenido de cada una de las impurezas disulfuro de carbono, metanotiol y disulfuro de dimetilo se encuentra por debajo de 0.01% en peso, respectivamente.
- 35 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el cual la reducción enantioselectiva es la reducción de una imina o cetona proquiral.
12. El procedimiento según la reivindicación 10 o 11, en el cual la reducción enantioselectiva se lleva a cabo en la presencia de un tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol o una 2-[(1,3,2-dioxaborolan-2-iloxi)difenilmetil]pirrolidina como un catalizador.
- 40