



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0715096-2 B1

(22) Data do Depósito: 17/07/2007

(45) Data de Concessão: 08/11/2016



(54) Título: PREPARAÇÃO DE (S) -1,1,1-TRIFLÚOR-2-PROPANOL ENANTIOMERICAMENTE PURO POR HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA DE 1,1,1-TRIFLUORACETONA

(51) Int.Cl.: C07C 29/145; C07C 31/38

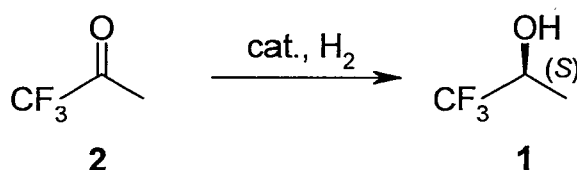
(30) Prioridade Unionista: 27/07/2006 EP 06117928.9

(73) Titular(es): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): KURT PUENTENER, PIUS WALDMEIER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"PREPARAÇÃO DE (S)-1,1,1-TRIFLÚOR-2-PROPANOL ENANTIOMERICAMENTE PURO POR HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA DE 1,1,1-TRIFLUORACETONA".

5 A presente invenção refere-se à preparação de (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol química e enantiomericamente puro por uma hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona.



O (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol enantiomericamente puro é um bloco de construção importante para a preparação de ingredientes farmacêuticos ativos isomericamente puros (APIs), usados para o tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos.

Para a preparação de APIs é absolutamente necessário usar blocos de construção isomericamente puros e/ou procedimentos altamente estereosseletivos, porque os subprodutos nos APIs podem ter efeitos adversos no tratamento de doenças. Portanto, uma alta pureza é requerida para todos os APIs.

O objetivo da presente invenção é a preparação de (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol com um alto excesso enantiomérico (ee) e alta pureza química, que pode ser usado como um bloco de construção fundamental para a preparação de APIs química e enantiomericamente puros como descrito, por exemplo, no documento WO 2005/014563. Como nem a pureza enantiomérica do bloco de construção (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol nem a pureza enantiomérica dos seus intermediários subsequentes nas sínteses para produzir os respectivos APIs pode ser enriquecida, por exemplo por cristalização, é importante usar na síntese (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol de alta pureza enantiomérica.

Surpreendentemente, foi descoberto que complexos de rutênio fosfina de fórmulas dos tipos 3 e 4 podem ter potencial para ativar a reação

de compostos de fórmula 2 para compostos de fórmula 1 de tal maneira, que os APIs desejados tenham a alta pureza isomérica requerida.

Tais complexos de rutênio fosfina são representados pela fórmula

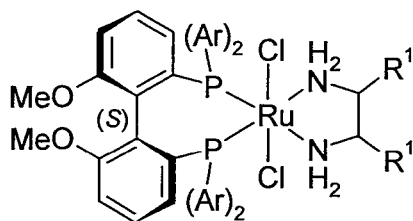


onde E e E' são ambos cloro ou E é hidrogênio e E' é BH_4 ;

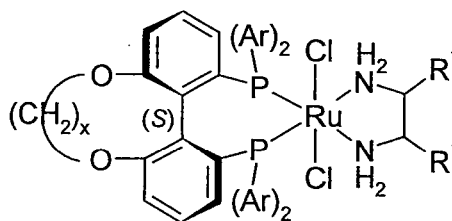
L é um ligante difosfina quirais; e

A é uma diamina opcionalmente quiral.

10 Os complexos de rutênio fosfina de fórmulas dos tipos 3 e 4 têm as seguintes estruturas:

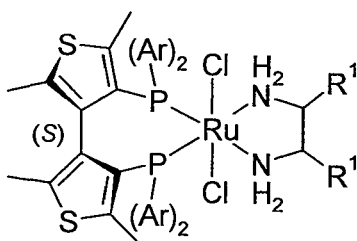


3

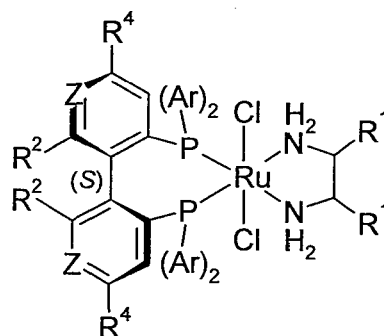


3-1

ou



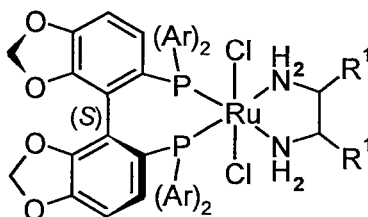
3-2



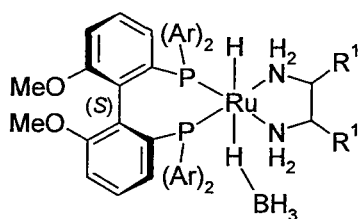
3-3

ou

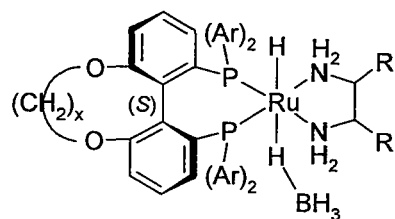
ou



3-4

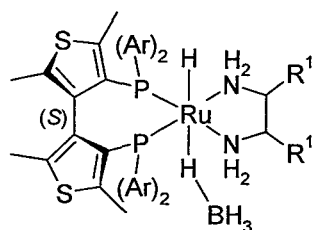


4

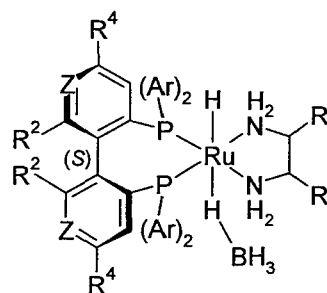


4-1

ou



4-2



4-3

ou

onde

Ar é fenila ou fenila substituída com um ou mais grupos C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, fenila, di-C₁₋₇-amino, N-morfolino ou tri-C₁₋₇-alquilsilila;

Z é N ou C-R³;

- 5 os dois R¹ podem ser independentemente um do outro hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila ou arila; ou se tomados juntos podem formar uma ponte -(CH₂)₄-;

R² é C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, hidróxi ou -OC(O)- C₁₋₇-alquila;

- 10 R³ e R⁴, independentemente um do outro, são hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, halogênio ou di-C₁₋₇-alquilamino; ou

R² e R³ ou R³ e R⁴, que estão presos ao mesmo grupo fenila, ou os dois R² presos a grupos fenila diferentes, tomados juntos, são -X-(CH₂)_n-Y-; ou -X-(CF₂)-X- onde X é O ou C(O)O, Y é O ou N(C₁₋₇-alquila) e n é um número inteiro de 1 a 6; ou

- 15 R² e R³, junto com os átomos de carbono ao quais eles estão ligados, formam um anel naftila ou tetra-hidronaftila; e

x é um número inteiro de 1 a 6.

- Fica aqui entendido que se a diamina contiver um ou dois centros quirais, todos os isômeros óticos possíveis, tais como (R,R), (S,S), (rac),
20 (meso), (R) e (S) estão compreendidos.

J. W. C. Crawford (*J. Chem. Soc.* **1967**, 2332) descreveu um método para produzir (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol, onde ácido (*rac*)-1-(trifluormetiletoxi)propionico (o aduto do álcool e ácido acrílico) foi separado em seus isômeros óticos através de seu sal de quinina, e o (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol puro foi obtido a partir do alcoxi-ácido enantiomérico puro por hidrólise alcalina e destilação. Embora este método forneça (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol de alta pureza enantiomérica (rotação ótica: $-5,6^\circ$), o método não é adequado para produção em grande escala.

T.C. Rosen et al. (*Chimica Oggi Suppl.* **2004**, 43) preparam (*R*)- e (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol por redução assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona usando álcool desidrogenases (ADHs) seja em seus hospedeiros naturais ou como enzimas recombinantes expressas em *E. coli*. Células totais em repouso ou extratos livres de células brutas podem ser usadas e no último caso é necessária a adição de um sistema regenerador de cofatores.

M. Buccierelli et al. (*Synthesis* **1983**, 11, 897) descrevem a preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol por redução de 1,1,1-trifluoracetona usando levedura de Baker (em repouso) em escala laboratorial. Embora a reação prossiga rapidamente (4 h), é necessário um excesso 300 vezes maior de levedura em relação ao substrato, a concentração de substrato é de apenas 2,5 g/kg de suspensão de levedura, e o (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol é obtido com apenas aproximadamente 80% de ee (calculado a partir da rotação ótica de $-4,5^\circ$ para o álcool isolado, em comparação com $-5,6^\circ$ para o álcool puro), um valor que é baixo demais para as presentes necessidades. Além disso, o protocolo de isolamento, baseado na extração repetitiva de solvente em combinação com destilação, não é economicamente aplicável em grande escala.

Hidrogenações assimétricas de trifluormetil (arila ou alquil) cetonas usando catalisadores à base de ródio do tipo $[\text{Rh}((\text{S})\text{-Cy,Cy-oxoProNOP})(\text{OCOCF}_3)]_2$ em tolueno com até 98% de ee foram relatadas por A. Kuroki (*Org. Lett.* **2001**, 3, 457).

Catalisadores à base de rutênio análogos a **3** e **4**, porém con-

tendo BINAP no lugar de MeOBIPHEP como ligantes quirais foram aplicados na hidrogenação assimétrica de aril alquil cetonas (principalmente acetofenona e derivados) com até 99% de ee (R. Noyori et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 40; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6508 e *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490).

Noyori também relatou recentemente com esses catalisadores do tipo Ru-BINAP (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8288) a hidrogenação assimétrica bem-sucedida de terc- butil (alquila, arila ou alquenil) cetonas. Foi relatado que catalisadores do tipo **3** sempre requerem bases fortes (tais como alcoolatos) como ativadores (R. Noyori et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490).

Além disso, Noyori também descreveu (*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490) que a presença de um solvente alcoólico, tal como 2-propanol, etanol ou metanol, é obrigatória para reatividade ótima.

Foi agora mostrado que na presença de solventes alcoólicos e de alcoolatos ou outras bases fortes a 1,1,1-trifluoracetona sofre facilmente aldolisação causando a formação de um conjunto de subprodutos indesejados. Usando as condições, propostas por Noyori (a presença de bases fortes e 2-propanol como solvente) nenhum (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol puro livre de solvente pode ser isolado, por exemplo, por simples destilação (cf. experimentos comparativos 23 e 29). Isto é especialmente importante uma vez que impurezas alcoólicas no (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol tais como, por exemplo, 2-propanol podem ser incorporados no lugar do (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol no API por causa de sua reatividade semelhante. Como resultado, a pureza química do API é diminuída. Além disso, usando bases fortes, porém sem solventes alcoólicos o rendimento do (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol puro é muito baixo e não é adequado para produção em grande escala.

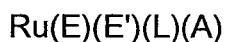
Para superar tal desvantagem, foi descoberto que no lugar de uma base forte, bases orgânicas e inorgânicas fracas, isto é bases com valores de $pK_b > 7$ (em relação à água; cf. D. R. Lide "Handbook for Chemistry and Physics", CRC press 1994, section 8 a 44 a 8 – 55, tais como por exemplo sais de amônio, metal de transição, metal alcalino e metal alcalino-

terroso de HCOO^- , AcO^- , CF_3COO^- , tBuCOO^- , HCO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HSO_3^- , H_2PO_3^- , HPO_3^{2-} e fenolatos tais como, por exemplo, 2,4-dinitrofenolato como ativadores são altamente benéficas se aplicadas em combinação com um catalisador do tipo 3. Portanto, foi possível eliminar a aldolisação indesejada da 1,1,1-trifluoracetona para produzir (S)-1,1,1-trifluorisopropanol altamente puro com carga de catalisador muito baixa (S/C 20.000) de > 95% de ee.

Ademais, contradizendo a opinião de que a presença de um solvente alcoólico é obrigatória para uma reatividade ótima, foi demonstrado com sucesso que a reação pode transcorrer de forma mais eficiente na ausência de um solvente. Além disso, foi mostrado que aditivos tais como água ou pequenas quantidades de 1,1,1-trifluorisopropanol, o que nunca foi descrito na literatura, têm uma influência benéfica na taxa de reação e na seletividade.

Além disso, foi descoberto que catalisadores do tipo 4 são ativos na ausência de uma base e na ausência de um aditivo. Portanto, este tipo de catalisador seria perfeito para a hidrogenação assimétrica de substratos altamente sensíveis a bases tais como 1,1,1-trifluoracetona. No entanto, uma etapa tecnicamente sintética adicional é necessária para preparar 4 a partir de 3.

A hidrogenação assimétrica é realizada na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



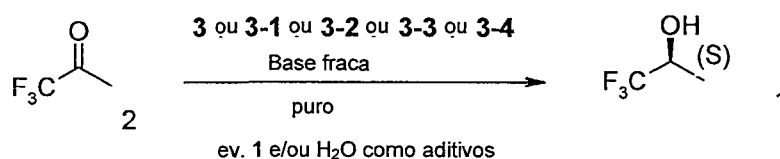
onde E e E' são ambos cloro ou E é hidrogênio e E' é BH_4 ;

L é um ligante de difosfina quiral; e

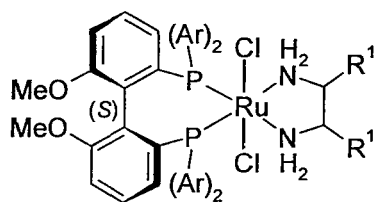
A é uma diamina opcionalmente quiral.

Hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona com catalisadores 3

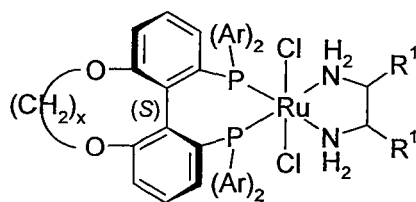
(E = E' = Cl)



onde os catalisadores são

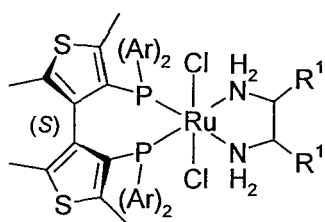


3

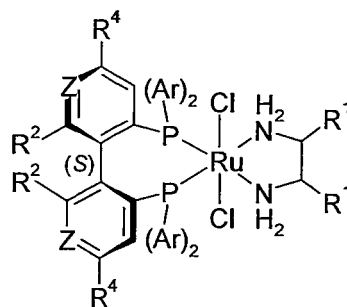


3-1

ou

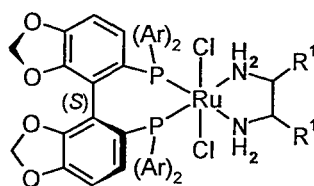


3-2



3-3

ou



3-4

onde

Ar é fenila ou fenila substituída com um ou mais grupos C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, fenila, di-C₁₋₇-alquilamino, N-morfolino ou tri-C₁₋₇-alquilsilila;

5 Z é N ou C-R³;

os dois R¹ podem ser, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila ou arila; ou se tomados juntos podem formar uma ponte -(CH₂)₄-;

R² é C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, hidróxi ou -OC(O)-C₁₋₇-alquila;

10 R³ e R⁴, independentemente um do outro, são hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, halogênio ou di-C₁₋₇-alquilamino; ou

R² e R³ ou R³ e R⁴ que estão presos ao mesmo grupo fenila, ou os dois R² presos a grupos fenila diferentes, tomados juntos, são -X-(CH₂)_n-Y-; ou -X-(CF₂)-X- onde X é O ou C(O)O, Y é O ou N(C₁₋₇-alquila) e n é um

15 número inteiro de 1 a 6; ou

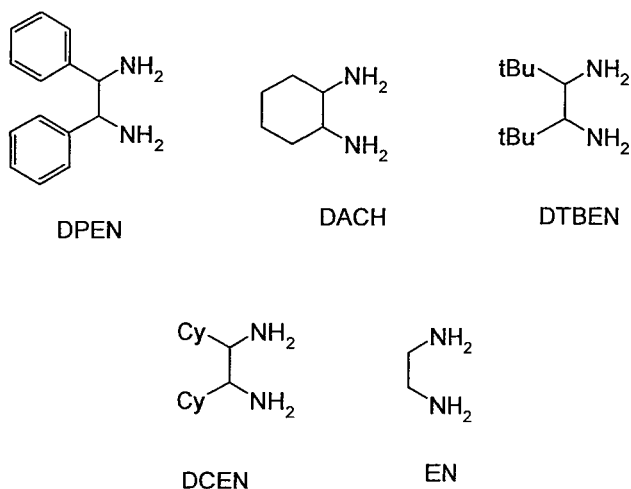
R^2 e R^3 , junto com os átomos de carbono ao quais eles estão ligados, formam um anel naftila ou tetra-hidronaftila; e

x é um número inteiro de 1 a 6.

Fica aqui entendido que se a diamina contiver um ou dois centros quirais, todos os isômeros óticos possíveis, tais como (*R,R*), (*S,S*), (*rac*), (*meso*), (*R*) e (*S*) estão compreendidos.

Os ligantes de difosfina correspondentes são conhecidos na técnica e se encontram comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados por exemplo da maneira descrita nos documentos EP 0398 132 e WO 92/16535 (MeOBIPHEP, 3,5-iPr-MEOBIPHEP), no documento EP 104375 (BIPHEMP) e no documento EP 580 331 (BINAP).

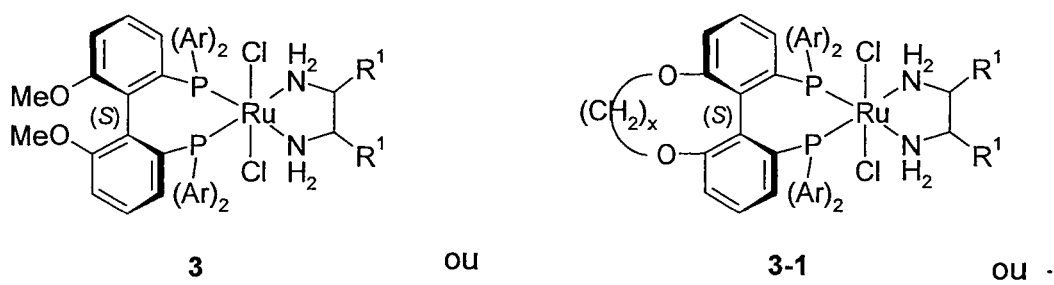
As diaminas opcionalmente quirais são, por exemplo, compostos de fórmulas

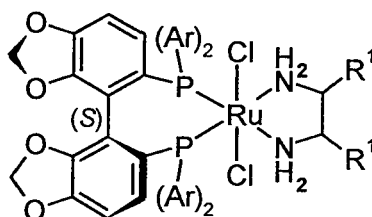


onde tBu significa terc-butila, Me é metila e Cy significa ciclo-hexila.

As diaminas se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos.

Os catalisadores preferidos são

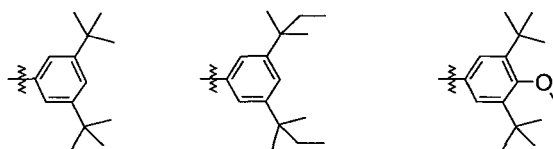




3-4

onde

Ar é



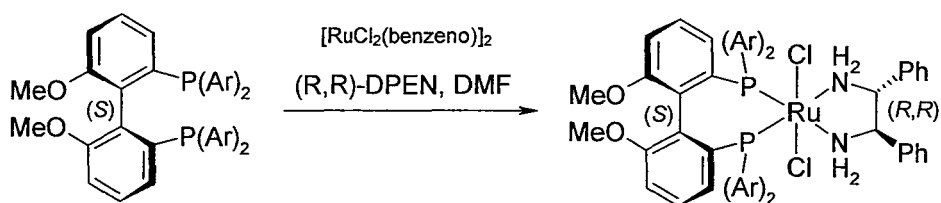
R¹ é fenila; e

x é 2 ou 3.

5 Fica aqui entendido que todos os isômeros óticos possíveis da diamina, tais como (*R,R*), (*S,S*), (*rac*) e (*meso*) estão compreendidos.

Um catalisador do tipo **3** pode ser preparado, isolado e caracterizado por analogia com os métodos descritos em *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703, ou podem ser preparados de acordo com os exemplos 30 -

10 40, por exemplo, como a seguir:



onde Ar é como descrito acima.

Um catalisador preferido é $[\text{RuCl}_2((S)\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$, que pode ser preparado da seguinte maneira:

Em analogia com R. Noyori et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675), um
15 balão de fundo redondo de 2 gargalos equipado com um condensador de refluxo é carregado em uma atmosfera de argônio com (*S*)-3,5-tBu-MeOBIPHEP, $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ e DMF. A solução é agitada a 100 °C por 10 minutos. À temperatura ambiente, (*R,R*)-DPEN é adicionado e a solução

é agitada à temperatura ambiente por 6 dias. Os voláteis são removidos por evaporação giratória (10^3 Pa, 60°C) e o resíduo é secado a vácuo (100 Pa) à temperatura ambiente por 2 horas. Hexano é adicionado ao resíduo e a suspensão formada é agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. O sobrenadante é removido por sucção com uma vela de microfiltro e o filtrado é evaporado até a secura de forma giratória.

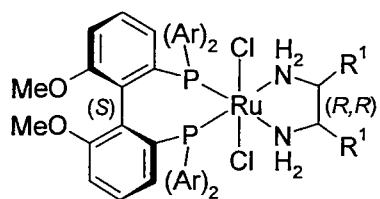
A hidrogenação assimétrica com catalisadores do tipo **3** é realizada na presença de bases fracas, tais como: sais de amônio, metal de transição, metal alcalino e metal alcalinoterroso de HCOO^- , AcO^- , CF_3COO^- , tBuCOO^- , HCO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HSO_3^- , H_2PO_3^- , HPO_3^{2-} e fenolatos tais como, por exemplo, 2,4-dinitrofenolato.

Descrição geral da hidrogenação assimétrica com catalisadores do tipo **3**:

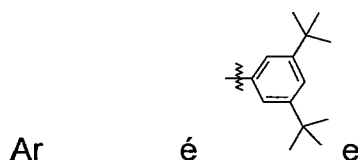
Uma autoclave de aço inoxidável é carregada ao ar com 1,1,1-trifluoracetona e com um catalisador do tipo **3**, **3-1**, **3-2**, **3-3** ou **3-4**, tal como $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ (S/C 12.500), uma base fraca (0,01 – 10% em mol em relação a **2**), tal como formiato de sódio e um aditivo (0,1 – 50% em peso em relação a **2**), tal como água ou (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol. A autoclave é vedada e a hidrogenação é efetuada com agitação a uma temperatura entre $20 - 80^\circ\text{C}$, de preferência entre 40 e 60°C , e a uma pressão entre $5 \times 10^5 - 100 \times 10^5$ Pa, de preferência entre 40×10^5 e 80×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de cerca de 20 horas, a autoclave é sangrada e aberta. O produto bruto incluindo o aditivo é isolado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C , 1 atm) deu (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol.

A proporção molar substrato para catalisador (S/C) é 1.000 - 100.000, de preferência 10.000 - 30.000.

Uma variante preferida para a preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro compreende hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



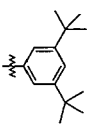
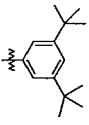
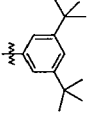
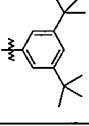
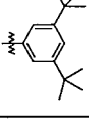
onde

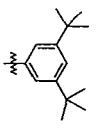
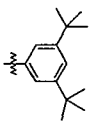
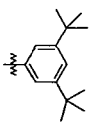
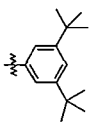
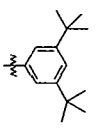
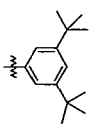
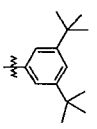
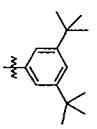
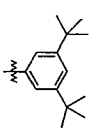
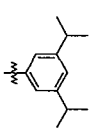
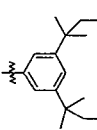


R¹ é fenila

na presença de 0,04 – 0,5 % em mol (em relação a **2**) de HCOONa e 1 – 3 % em peso (em relação a **2**) de água, por uma proporção molar substrato para catalisador (S/C) de 10.000 - 30.000, a 40 - 60°C e 40×10^5 - 80×10^5 Pa de hidrogênio.

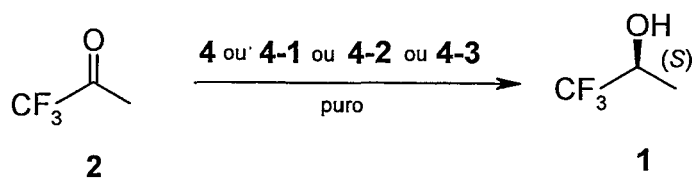
Exemplos de hidrogenação com catalisador do tipo **3**:

E- xem plo	catali- sador	Ar	R¹	confi- gura- ção da diamina	aditivo	base	% de ee	% de pure- za	% de rendi- di- men- to
1	3		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99,2	>99,9	86
1,2	3		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99,2	99,6	96
2	3-1 x = 3		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99,3	>99,9	81
3	3		fenila	(R,R)	1	HCOONa	99,0	98,2	77
4	3		fenila	(R,R)	nenhum	HCOONa	97,0	99,1	88

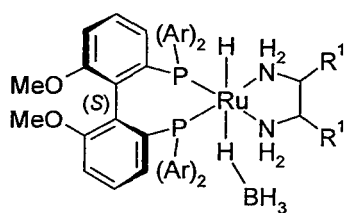
5	3		fenila	(R,R)	1	Na-OC(Me)(CF ₃)	98,9	90,2	31
6	3		fenila	(R,R)	nenhum	Et ₃ N	99,0	70,5	35
7	3		fenila	(R,R)	nenhum	KOtBu	95,8	90,4	19
8	3		fenila	(R,R)	nenhum	NaOAc	97,0	97,3	40
9	3		fenila	(R,R)	nenhum	HCOONa	97,9	97,3	50
10	3		fenila	(R,R)	nenhum	NaHCO ₃	96,5	96,6	66
11	3		fenila	(R,R)	nenhum	CsCO ₃	97,7	89,7	21
12	3		fenila	(R,R)	nenhum	NaOPh	94,8	86,5	11
13	3		fenila	(R,R)	nenhum	AgOAc	95,7	98,3	58
14	3		fenila	(R,R)	1	HCOONa	97,6	82,2	40
15	3		fenila	(R,R)	1	HCOONa	98,7	96,4	78

16	3		fenila	(R,R)	1	HCOONa	98,0	93,2	76
16,2	3-4		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	98,8	98,9	88
17	3		H	-	H ₂ O	HCOONa	95,9	97,7	33
18	3		fenila	(R,R)	nenhum	AgOAc	95,8	95,1	47
19	3		fenila	(rac)	H ₂ O	HCOONa	98,7	>99,9	98
20	3		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99,2	99,8	95
21	3		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	98,0	74,8	40
22	3-2		fenila	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	93,2	67,1	32

Hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona com catalisadores 4
(E = H e E' = BH₄)

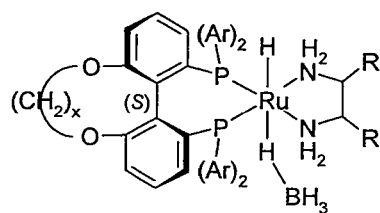


onde os catalisadores são

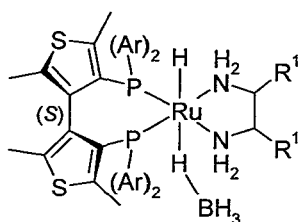


4

ou

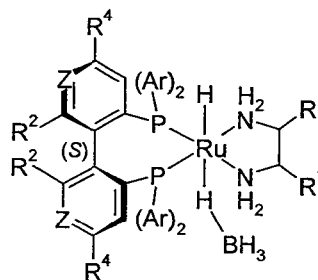


4-1



4-2

ou



4-3

onde

Ar é fenila ou fenila substituída com um ou mais grupos C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, fenila, di-C₁₋₇-alquilamino, N-morfolino ou tri-C₁₋₇-alquilsilila;

5 Z é N ou C-R³;

os dois R¹ podem ser, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila ou arila; ou se tomados juntos podem formar uma ponte -(CH₂)₄-;

R² é C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, hidróxi ou -OC(O)-C₁₋₇-alquila;

10 R³ e R⁴, independentemente um do outro, são hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, halogênio ou di-C₁₋₇-alquilamino; ou

R² e R³ ou R³ e R⁴ que estão presos ao mesmo grupo fenila, ou os dois R² presos a grupos fenila diferentes, tomados juntos, são -X-(CH₂)_n-Y-; ou -X-(CF₂)-X- onde X é O ou C(O)O, Y é O ou N(C₁₋₇-alquila) e n é um

15 número inteiro de 1 a 6; ou

R² e R³, junto com os átomos de carbono ao quais eles estão ligados, formam um anel naftila ou tetra-hidronaftila; e

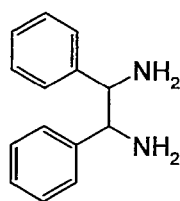
x é um número inteiro de 1 a 6.

20 Fica aqui entendido que se a diamina contiver um ou dois centros quirais, todos os isômeros óticos possíveis, tais como (R,R), (S,S), (rac),

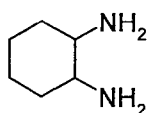
(*meso*), (*R*) e (*S*) estão compreendidos;

Os ligantes de difosfina mencionados acima são conhecidos na técnica e se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por exemplo da maneira descrita nos documentos EP 0398 132 e WO 92/16535 (MeOBIPHEP, 3,5-*i*Pr-MEOBIPHEP), no documento EP 104375 (BIPHEMP) e no documento EP 580 331 (BINAP).

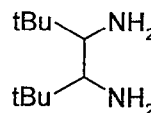
As diaminas opcionalmente quirais são, por exemplo, compostos de fórmulas



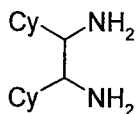
DPEN



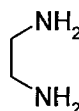
DACH



DTBEN



DCEN

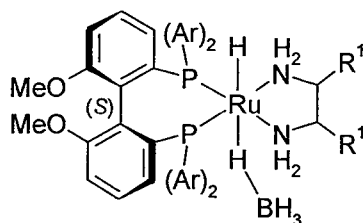


EN

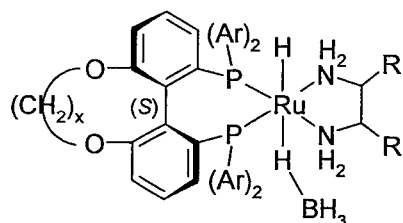
onde tBu significa terc-butila, Me é metila e Cy significa ciclo-hexila.

As diaminas se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos.

Os catalisadores preferidos são



4

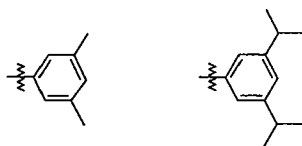


4-1

ou

onde

Ar é

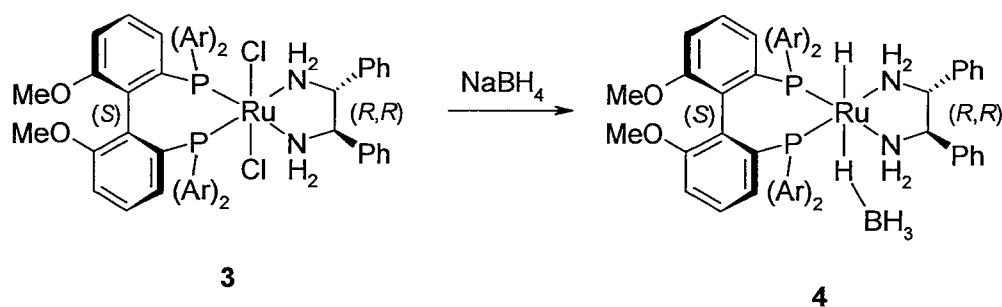


R^1 é fenila; e

x é 2 ou 3.

Fica aqui entendido que todos os isômeros óticos possíveis da diamina, tais como *(R,R)*, *(S,S)*, *(rac)* e *(meso)* estão compreendidos;

- 5 Um catalisador do tipo **4** pode ser preparado, isolado e caracterizado por analogia com os métodos descritos em *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1703, ou podem ser preparados de acordo com os exemplos 41 - 45, por exemplo, como a seguir:



onde

- 10 Ar é como descrito acima.

Um catalisador preferido é $[RuH(BH_4)((S)\text{-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$, que pode ser preparado da seguinte maneira:

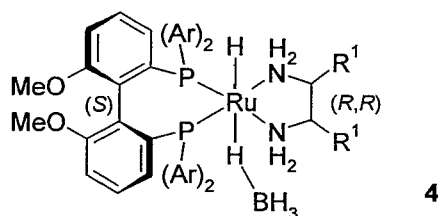
- Em analogia a R. Noyori et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6508), um balão de fundo redondo de 2 gargalos equipado com um condensador de refluxo é carregado em uma atmosfera de argônio com $[RuCl_2((S)\text{-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$, boroidreto de sódio, tolueno e etanol. A solução é agitada a 65°C por 10 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos. A suspensão é concentrada até um volume de cerca de 20 ml por evaporação giratória (2×10^3 Pa, 40°C). Tolueno é adicionado e a suspensão é filtrada através de um chumaço de Celite. O filtrado é evaporado até a secura (2×10^3 Pa, 40°C).

Descrição geral da hidrogenação assimétrica com catalisadores do tipo **4**:

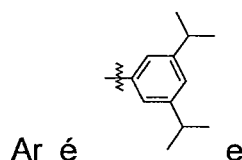
Uma autoclave de aço inoxidável é carregada ao ar com 1,1,1-trifluoracetona e com um catalisador do tipo **4**, **4-1**, **4-2** ou **4-3**, por exemplo com $[\text{RuH}(\text{BH}_4)((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ (S/C 2.000). A autoclave é vedada e a hidrogenação é efetuada com agitação a temperaturas entre 20 - 80°C, de preferência entre 40 e 60°C e a uma pressão de 5×10^5 - 100×10^5 Pa, de preferência entre 40×10^5 e 80×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de cerca de 24 horas, a autoclave é sangrada e aberta. O produto bruto é isolado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto deu (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol.

A proporção molar de substrato para catalisador (S/C) é 1.000 - 50.000, de preferência 2.000 - 20.000.

Uma variante preferida para a preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro compreende a hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



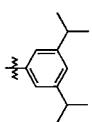
onde



R^1 é fenila

sem base ou aditivo por uma proporção molar de substrato para catalisador (S/C) de 2.000 - 20.000, entre 40 e 60°C e entre 40×10^5 e 80×10^5 Pa de hidrogênio.

Exemplos de hidrogenação com catalisador do tipo **4**:

Exem- plo	catalisa- dor	Ar	R ¹	configu- ração da diamina	% de ee	% de pureza	% de rendi- mento
24	4		fenila	(<i>R,R</i>)	94,2	>99,9	53
25	4		fenila	(<i>R,R</i>)	92,4	98,9	75
26	4		fenila	(<i>S,S</i>)	89,2	>99,9	76
27	4		fenila	(<i>R,R</i>)	97,4	>99,9	55
28	4-2		fenila	(<i>R,R</i>)	93,3	92,7	42

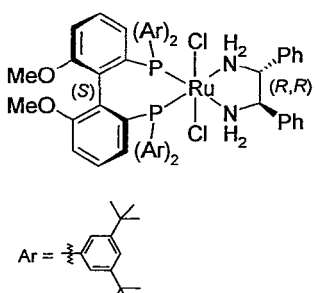
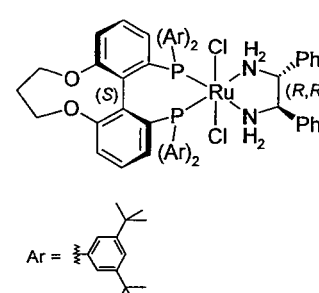
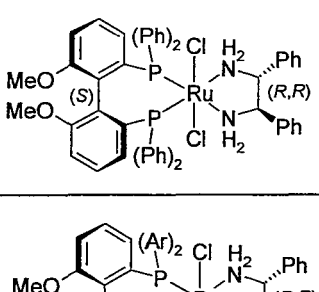
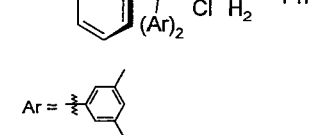
Abreviações:

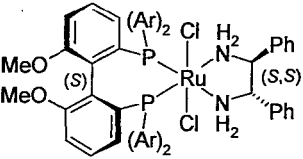
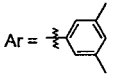
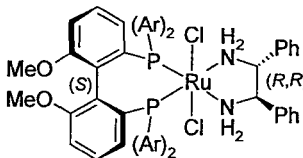
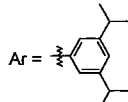
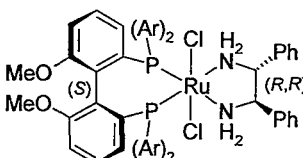
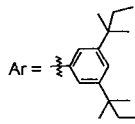
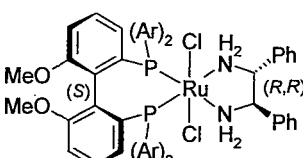
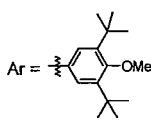
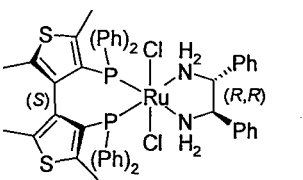
DPEN = 1,2-difeniletileno-1,2-diamina; EN = etilenodiamina; r.t. = temperatura ambiente; DMF = dimetilformamida.

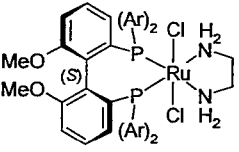
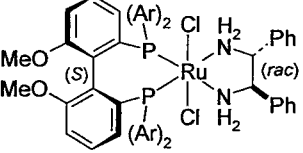
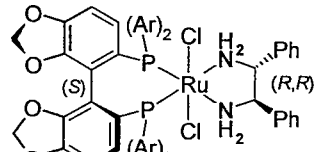
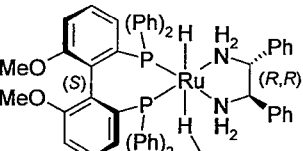
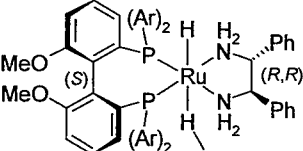
5 Acrônimos de ligantes de difosfina:

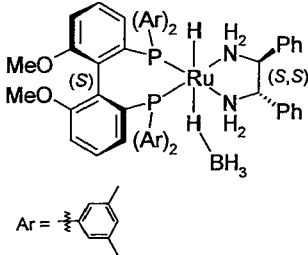
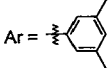
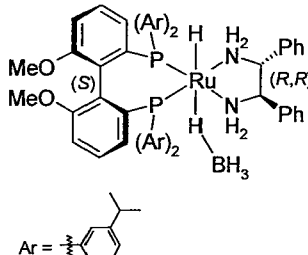
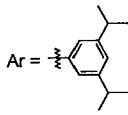
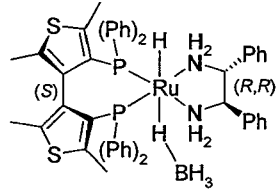
MeOBIPHEP	Fosfina, [6,6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il]bis[difenil]-
TMBTP	2,2',5,5'-Tetrametil-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bitiofeno
3,5-Xyl-MeOBIPHEP	Fosfina, [6,6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il]bis[bis(3,5-dimetilfenil)-
3,5-tBu-MeOBIPHEP	Fosfina, (6,6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il]bis[bis(3,5-di- <i>terc</i> -butil-fenil)-
3,5-tPe-MeOBIPHEP	Fosfina, (6,6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il]bis[bis(3,5-di- <i>terc</i> -pencil-fenil)-
3,5-iPr-MeOBIPHEP	Fosfina, (6,6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il]bis[bis(3,5-di-isopropil-fenil)-

3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP	Fosfina, (6,6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il)bis[bis(3,5-di- <i>terc</i> - butil-4-metoxi-fenil)-
3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP	Fosfina, (6,6'-propileno-óxi[1,1'-bifenil]-2,2'-di-il)bis[bis(3,5-di- <i>terc</i> - pentil-fenil)-
DTBM-SEGPPOS	Fosfina, 1,1'-[[4,4'-bi-1,3-benzodioxol]-5,5'-di-il]bis [1,1-bis[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenil]-

estrutura do catalisador (sintetizado)	nome químico
 The structure shows a ruthenium center coordinated by two chlorine atoms and two bidentate ligands. One ligand is (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP, where the phenyl groups on the phosphorus atoms are 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl. The other ligand is (R,R)-DPEN, a 1,2-diphenyl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine derivative. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
 The structure is similar to the first one, but the phenyl groups on the phosphorus atoms are 3,5-di-tert-butyl-4-propylenedioxyphenyl. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butyl-4-propylenedioxyphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
 The structure shows a ruthenium center coordinated by two chlorine atoms and two bidentate ligands. One ligand is (S)-MeOBIPHEP, where the phenyl groups on the phosphorus atoms are 3,5-dimethoxyphenyl. The other ligand is (R,R)-DPEN. The Ar group is defined as a 3,5-dimethoxyphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
 The structure shows a ruthenium center coordinated by two chlorine atoms and two bidentate ligands. One ligand is (S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP, where the phenyl groups on the phosphorus atoms are 3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl. The other ligand is (R,R)-DPEN. The Ar group is defined as a 3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

 Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]. The complex features a central ruthenium (Ru) atom coordinated by two chloride (Cl) ligands, a bisphosphine ligand ((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP), and a chiral diamine ligand ((S,S)-DPEN). The bisphosphine ligand consists of two 3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl groups linked by a 1,1'-bisphosphinoethane backbone. The chiral diamine ligand is 1,2-diphenylethane-1,2-diamine. The Ar group is defined as a 3,5-dimethylphenyl group. Ar = 	[RuCl ₂ ((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The complex features a central ruthenium (Ru) atom coordinated by two chloride (Cl) ligands, a bisphosphine ligand ((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP), and a chiral diamine ligand ((R,R)-DPEN). The bisphosphine ligand consists of two 3,5-diisopropyl-4-methoxyphenyl groups linked by a 1,1'-bisphosphinoethane backbone. The chiral diamine ligand is 1,2-diphenylethane-1,2-diamine. The Ar group is defined as a 3,5-diisopropylphenyl group. Ar = 	[RuCl ₂ ((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The complex features a central ruthenium (Ru) atom coordinated by two chloride (Cl) ligands, a bisphosphine ligand ((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP), and a chiral diamine ligand ((R,R)-DPEN). The bisphosphine ligand consists of two 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl groups linked by a 1,1'-bisphosphinoethane backbone. The chiral diamine ligand is 1,2-diphenylethane-1,2-diamine. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butylphenyl group. Ar = 	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The complex features a central ruthenium (Ru) atom coordinated by two chloride (Cl) ligands, a bisphosphine ligand ((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP), and a chiral diamine ligand ((R,R)-DPEN). The bisphosphine ligand consists of two 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl groups linked by a 1,1'-bisphosphinoethane backbone. The chiral diamine ligand is 1,2-diphenylethane-1,2-diamine. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl group. Ar = 	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuCl₂((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]. The complex features a central ruthenium (Ru) atom coordinated by two chloride (Cl) ligands, a bisphosphine ligand ((S)-TMBTP), and a chiral diamine ligand ((R,R)-DPEN). The bisphosphine ligand consists of two 2,6-diphenylthiophene-3,5-diyl groups linked by a 1,1'-bisphosphinoethane backbone. The chiral diamine ligand is 1,2-diphenylethane-1,2-diamine.	[RuCl ₂ ((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]

 Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]. The complex features a ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, a chiral biphenyl phosphine ligand ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP), and an ethylenediamine (EN) ligand. The biphenyl ligand has methoxy groups at the 2 and 2' positions and tert-butyl groups at the 3 and 5 positions. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butylphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]
 Chemical structure of [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)]. The complex features a ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, a chiral biphenyl phosphine ligand ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP), and a chiral 1,2-diphenylethylenediamine ((rac)-DPEN) ligand. The biphenyl ligand has methoxy groups at the 2 and 2' positions and tert-butyl groups at the 3 and 5 positions. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butylphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((<i>rac</i>)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuCl₂((S)-DTBM-SEGPHOS)((R,R)-DPEN)]. The complex features a ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, a chiral binaphthyl phosphine ligand ((S)-DTBM-SEGPHOS), and a chiral 1,2-diphenylethylenediamine ((R,R)-DPEN) ligand. The binaphthyl ligand has a spirocyclic DTBM group at the 1,1' position. The Ar group is defined as a 3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl group.	[RuCl ₂ ((S)-DTBM-SEGPHOS)((<i>R,R</i>)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The complex features a ruthenium center coordinated by a hydride ligand, a tetrahydridoborate (BH₄) ligand, a chiral biphenyl phosphine ligand ((S)-MeOBIPHEP), and a chiral 1,2-diphenylethylenediamine ((R,R)-DPEN) ligand. The biphenyl ligand has methoxy groups at the 2 and 2' positions. The Ar group is defined as a phenyl group.	[RuH(BH ₄)((S)-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]
 Chemical structure of [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]. The complex features a ruthenium center coordinated by a hydride ligand, a tetrahydridoborate (BH₄) ligand, a chiral biphenyl phosphine ligand ((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP), and a chiral 1,2-diphenylethylenediamine ((R,R)-DPEN) ligand. The biphenyl ligand has methoxy groups at the 2 and 2' positions and methyl groups at the 3 and 5 positions. The Ar group is defined as a 3,5-dimethylphenyl group.	[RuH(BH ₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]

 Ar = 	[RuH(BH ₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]
 Ar = 	[RuH(BH ₄)((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]
	[RuH(BH ₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]

Hidrogenação assimétrica de 1,1,1-Trifluoracetona usando catalisadores à base de rutênio-dicloro: Exemplos 1-22

Exemplo 1

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

- 5 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 3,16 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (2,23 x 10⁻⁶ mol, S/C 12.500), 0,80 mg de formiato de sódio (11,5 x 10⁻⁶ mol) e 0,100 g de água como aditivo. A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40
- 10 x 10⁵ Pa de hidrogênio. Depois de 20 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,970 g, incluindo aditivo) com 99,2% de ee e >99,9% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 86% (corrigido) do composto do título (2,836 g, incluindo
- 15 aditivo) como um óleo incolor com 99,2% de ee e >99,9% de pureza.

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 de GC para a determinação da pureza e ee: Coluna: BGB-174 (30m, I.D. 0,25 mm); forno: 60°C (5 min) a 160°C (3°C/min); injetor: 180°C; detector: 200°C; gás carreador: H₂ (90 kPa); proporção de separação: 1/40. Preparação da amostra: 2-4 mg da amostra foram dissolvidos em 0,5 ml acetato de etila; 1 ml foi injetado. Tempos de retenção: 13,0 min, (R)-1,1,1-trifluór-2-propanol; 13,5 min, (S)-1,1,1-trifluór-2-propanol.

Exemplo 1.2

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

Em analogia ao Exemplo 1, uma autoclave de aço inoxidável de 185 ml foi carregada no recipiente separado com 0,75 ml de água (aditivo), 14,86 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] ($10,5 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20.000), 75,00 mg de formiato de sódio (1,10 mmol) e 23,44 g de 1,1,1-trifluoracetona (209,2 mmols). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 10 horas, a temperatura reacional foi aumentada por 2 horas para 60°C. Em seguida a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (24,55 g, incluindo aditivo) com 99,2% de ee e 99,1% de pureza foi isolado. Destilação do produto bruto a 34°C/150 mbar deu 96% (corrigido) do composto do título (23,91 g, incluindo aditivo) como um óleo incolor com 99,2% de ee e 99,6% de pureza.

Exemplo 2

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 1,99 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] ($1,39 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20.000), 0,80 mg de formiato de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) e 0,100 g de água como aditivo. A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 20 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,825 g, incluindo aditivo) com 99,3% de ee e >99,9% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambien-

te a 130°C, 1 atm) deu 81% (corrigido) do composto do título (2,665 g, incluindo aditivo) como um óleo incolor com 99,3% de ee e >99,9% de pureza.

Exemplo 3

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

5 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 3,16 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (2,23 x 10⁻⁶ mol, S/C 12'500), 0,80 mg de formiato de sódio (11,5 x 10⁻⁶ mol) e 0,102 g de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol (0,89 mmol, 99,3% de ee) como aditivo. A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40 x 10⁵ Pa de hidrogênio. Depois de 20 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,974 g, incluindo aditivo) com 99,0% de ee e 88,8% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 77% (corrigido) do composto do título (2,606 g, incluindo aditivo) como um óleo incolor com 99,0% de ee e 98,2% de pureza.

Exemplo 4

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

20 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 1,97 mg de [RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (1,39 x 10⁻⁶ mol, S/C 12.500) e 0,80 mg de formiato de sódio (11,5 x 10⁻⁶ mol). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40 x 10⁵ Pa de hidrogênio. Depois de 64 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,911 g) com 97,4% de ee e 98% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 88% do composto do título (2,814 g) como um óleo incolor com 97,0% de ee e 99,1% de pureza.

Exemplo 5

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

30 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmol), 4,00 mg de [RuCl₂((S)-

3,5-tBu-MeOBIPHEP)((*R,R*)-DPEN)] ($2,82 \times 10^{-6}$ mol, S/C 10.000), 1,50 mg de (*rac*)-1,1,1-trifluor-2-propanolato de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) e 1,035 g de (*S*)-1,1,1-trifluor-2-propanol (9,06 mmols, 99,3% de ee) como aditivo. A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 20 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,770 g, incluindo aditivo) com 99,0% de ee e 75,1% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 31% do composto do título (2,128 g, incluindo aditivo) como um óleo incolor com 98,9% de ee e 90,2% de pureza.

Exemplo 6

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

Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 16,00 mg de [RuCl₂((*S*)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((*R,R*)-DPEN)] ($11,30 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2'500) e 1,56 ml de trietilamina ($11,2 \times 10^{-6}$ mol). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 24 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (1,659 g) com 99,0% de ee e 70,5% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 35% do composto do título (1,166 g) como um óleo incolor com 98,8% de ee e 94,4% de pureza.

Exemplo 7

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

De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 1,30 mg de terc-butilato de potássio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como base, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 19% de rendimento (0,681 g) com 95,8% de ee e 90,4% de pureza.

Exemplo 8

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

De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 1,00 mg de acetato de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como base,

o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 40% de rendimento (1,320 g) com 97,0% de ee e 97,3% de pureza.

Exemplo 9

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

- 5 De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 0,80 mg de formiato de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como base, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 50% de rendimento (1,626 g) com 97,9% de ee e 97,3% de pureza.

Exemplo 10

- 10 (S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 1,00 mg de carbonato ácido de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como base, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 66% de rendimento (0,737 g) com 96,5% de ee e 96,6% de pureza.

15

Exemplo 11

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

- De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 3,60 mg de carbonato de cézio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como base, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 21% de rendimento (0,737 g) com 97,7% de ee e 89,7% de pureza.

20

Exemplo 12

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

- De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 2,00 mg de tri-hidrato de fenolato de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como base, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 11% de rendimento (0,407 g) com 94,8% de ee e 86,5% de pureza.

25

Exemplo 13

- 30 (S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 6 porém na presença de 3,80 mg de acetato de prata (I) ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) no lugar de trietilamina como

base, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 58% de rendimento (1,880 g) com 95,7% de ee e 98,3% de pureza.

Exemplo 14

(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

5 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 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 12'500), 0,80 mg de formiato de sódio ($11,5 \times 10^{-6}$ mol) e 0,100 g de (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol (0,89 mmol, 99,3% de ee) como aditivo. A autoclave foi vedada e
10 a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 20 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,631 g, incluindo aditivo) com 97,9% de ee e 52,6% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 40% (corrigido)
15 do composto do título (1,667 g, incluindo aditivo) como um óleo incolor com 97,6% de ee e 82,2 % de pureza.

Exemplo 15

(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 14 porém na presença de 3,40
20 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tPe-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ ($2,22 \times 10^{-6}$ mol, S/C 12.500) no lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ como catalisador, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 78% de rendimento (corrigido) (2,679 g, incluindo aditivo) com 98,7% de ee e 96,4% de pureza.

Exemplo 16

(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 14 porém na presença 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 12.500) no lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$
30 como catalisador, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 76% de rendimento (corrigido) (2,697 g, incluindo aditivo) com 98,0% de ee e 93,2% de pureza.

Exemplo 16.2(S)-1,1,1-Trifluor-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 1,2 porém na presença de 32,7 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-DTBM-SEGPBOS})((\text{R},\text{R})\text{-DPEN})]$ ($10,5 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20.000) no lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-}t\text{Bu-MeOBIPHEP})((\text{R},\text{R})\text{-DPEN})]$ como catalisador, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 88% de rendimento (corrigido) (20,90 g, incluindo aditivo) com 98,8% de ee e 98,9% de pureza.

Exemplo 1710 (S)-1,1,1-Trifluor-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 1 porém na presença de 17,27 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-}t\text{Bu-MeOBIPHEP})(\text{EN})]$ ($13,67 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2.000) no lugar de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-}t\text{Bu-MeOBIPHEP})((\text{R},\text{R})\text{-DPEN})]$ como catalisador e 10,0 mg (0,144 mmol) no lugar de 0,8 mg de formiato de sódio, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 33% de rendimento (corrigido) (1,144 g, incluindo aditivo) com 95,9% de ee e 97,7% de pureza.

Exemplo 18(S)-1,1,1-Trifluor-2-propanol

20 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols), 2,90 mg de $[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-Xyl-MeOBIPHEP})((\text{R},\text{R})\text{-DPEN})]$ ($12,05 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2'300) e 3,80 mg de acetato de prata (I) ($22,5 \times 10^{-6}$ mol). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 24 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (1,944 g) com 59,9% de ee e 88,4% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 47% do composto do título (1,559 g) como um óleo incolor com 95,8% de ee e 95,1% de pureza.

30 Exemplo 19(S)-1,1,1-Trifluor-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 1 porém na presença de 19,35

mg de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((rac)\text{-DPEN})]$ ($13,67 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2.000) no lugar de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ como catalisador e 10,0 mg (0,144 mmol) no lugar de 0,8 mg de formiato de sódio, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 98% de rendimento (corrigido) (3,168 g, incluindo aditivo) com 98,7% de ee e >99,9% de pureza.

Exemplo 20

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

Uma autoclave de aço inoxidável de 185 ml foi carregada em uma atmosfera de argônio em um recipiente separado com 23,44 g de 1,1,1-trifluoracetona (209,2 mmols), 14,81 mg de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ ($10,46 \times 10^{-6}$ mol, S/C 20.000), 75,00 mg de formiato de sódio (1,103 mmol) e 0,750 g de água como aditivo. A autoclave foi vedada, a pressão de hidrogenação foi ajustada em 40×10^5 Pa e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C por 10 horas e a 60°C por 2 horas. Em seguida a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (24,23 g, incluindo aditivo) com 99,2% de ee e 99,5% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação do produto bruto (50°C, 15×10^4 Pa) deu 95% do composto do título (23,41 g, incluindo aditivo) como um óleo incolor com 99,2% de ee e 99,8% de pureza.

Exemplo 21

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 1 porém na presença de 14,01 mg de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-} \text{MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ ($13,67 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2.000) no lugar de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ como catalisador e 10,0 mg (0,144 mmol) no lugar de 0,8 mg de formiato de sódio, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 40% de rendimento (1,800 g, incluindo aditivo) com 98,0% de ee e 74,8% de pureza.

Exemplo 22

(S)-1,1,1-Trifluór-2-propanol

De maneira análoga ao Exemplo 1 porém na presença de 13,60 mg de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-TMBTP})((R,R)\text{-DPEN})]$ ($13,94 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2.000) no

lugar de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ como catalisador e 10,0 mg (0,144 mmol) no lugar de 0,8 mg de formiato de sódio, o composto do título foi isolado depois de destilação bulbo a bulbo com 32% de rendimento (1,602 g, incluindo aditivo) com 93,2% de ee e 67,1% de pureza.

- 5 Hidrogenação assimétrica de 1,1,1-Trifluoracetona usando o catalisador à base de rutênio-dicloro $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ nas condições de Noyori (para comparação)

Exemplo 23

(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

- 10 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 1,225 g de 1,1,1-trifluoracetona (10,93 mmols), 7,74 mg de $[\text{RuCl}_2((S)\text{-}3,5\text{-tBu-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ ($5,47 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2.000), 6,60 mg de terc- butilato de potássio ($54,7 \times 10^{-6}$ mol) e 4 ml de 2-propanol. A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40 x
- 15 10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 24 horas a autoclave foi sangrada e aberta. A solução reacional bruta continha 50,3% (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol (solvente 2-propanol não integrado, método GC como descrito no Exemplo 1) com 98,1% de ee . Por causa da pequena diferença do ponto de ebulição de aproximadamente 4-5°C entre (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol e o solvente 2-
- 20 propanol, não foi possível isolar (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol puro e livre de solvente por destilação simples.

Hidrogenação assimétrica de 1,1,1-Trifluoracetona usando catalisadores à base de rutênio-hidrido: Exemplos 24-28

Exemplo 24

- 25 (S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

- Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols) e 2,90 mg de $[\text{RuH}(\text{BH}_4)((S)\text{-MeOBIPHEP})((R,R)\text{-DPEN})]$ ($14,26 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2.000). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e
- 30 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 24 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (2,068 g) com 94,3% de ee e >99,9% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bru-

to (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 53% do composto do título (1,674 g) como um óleo incolor com 94,2% de ee e >99,9% de pureza.

Exemplo 25

5 (S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 1,240 g de 1,1,1-trifluoracetona (11,07 mmols) e 54,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] ($52,7 \times 10^{-6}$ mol, S/C 200). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 10 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 3 horas a autoclave foi sangrada e aberta. 75% de produto bruto (0,960 g) com 92,4% de ee e 98,9% de pureza foram isolados como um óleo amarelado.

Exemplo 26

(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

15 Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 1,240 g de 1,1,1-trifluoracetona (11,07 mmol) e 54,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)] ($52,7 \times 10^{-6}$ mol, S/C 200). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 3 horas, a autoclave foi san- 20 grada e aberta. 76% de produto bruto (0,980 g) com 89,2% de ee e >99,9% de pureza foram isolados como um óleo amarelado.

Exemplo 27

(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

Uma autoclave de aço inoxidável de 185 ml foi carregada ao ar 25 com 25,000 g de 1,1,1-trifluoracetona (223,1 mmols) e 139,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (0,11 mmol, S/C 2.000). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 20×10^5 Pa de hidrogênio. Depois de 20 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (23,754 g) com 97,5% de ee e >99,9% de pureza 30 foi isolado como um óleo amarelado. Destilação a vácuo do produto bruto (temperatura do forno: 55°C, 10^4 Pa) deu 86% do composto do título (21,781 g) como um óleo incolor com 97,4% de ee e >99,9% de pureza.

Exemplo 28(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 3,125 g de 1,1,1-trifluoracetona (27,89 mmols) e 10,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)] (10,9 x 10⁻⁶ mol, S/C 2.500). A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40 x 10⁵ Pa de hidrogênio. Depois de 24 horas, a autoclave foi sangrada e aberta. O produto bruto (1,976 g) com 93,2% de ee e 92,5% de pureza foi isolado como um óleo amarelado. Destilação bulbo a bulbo do produto bruto (temperatura do forno: temperatura ambiente a 130°C, 1 atm) deu 52% do composto do título (1,777 g) como um óleo incolor com 93,3% de ee e 92,7% de pureza.

Hidrogenação assimétrica de 1,1,1-Trifluoracetona usando o catalisador à base de rutênio-hidrido [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] nas condições de Noyori (para comparação)

Exemplo 29(S)-1,1,1-Triflúor-2-propanol

Uma autoclave de aço inoxidável de 35 ml foi carregada ao ar com 1,250 g de 1,1,1-trifluoracetona (11,16 mmols), 7,00 mg de [RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (5,58 x 10⁻⁶ mol, S/C 2.000) e 4 ml de 2-propanol. A autoclave foi vedada e a hidrogenação foi efetuada com agitação a 40°C e 40 x 10⁵ Pa de hidrogênio. Depois de 24 horas a autoclave foi sangrada e aberta. A solução reacional bruta continha 75,7% (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol (solvente 2-propanol não integrado, método GC como descrito no Exemplo 1) com 92,1% de ee. Por causa da pequena diferença do ponto de ebulição de aproximadamente 4-5°C entre (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol e o solvente 2-propanol, não foi possível isolar o (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol puro e livre de solvente por destilação simples.

Síntese de catalisadores à base de rutênio-dicloro: Exemplos 30-40Exemplo 30[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

Em analogia a R. Noyori et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117,

2675), um balão de fundo redondo, de 2 gargalos de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado em uma atmosfera de argônio com 1,378 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (1,336 mmol), 0,668 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})]_2$ (1,336 mmol) e 55 ml de DMF. A solução castanha foi agitada a 100°C por 10 minutos. À temperatura ambiente, 0,567 g de (R,R)-DPEN (2,671 mmol) foi adicionado e a solução castanha foi agitada à temperatura ambiente por 6 dias. Os voláteis foram removidos por evaporação giratória (10³ Pa, 60°C) e o resíduo foi secado a vácuo (100 Pa) à temperatura ambiente por 2 horas. 55 ml de hexano foram adicionados ao resíduo e a suspensão formada foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. O sobrenadante foi removido por sucção com uma vela de microfiltro e o filtrado foi evaporado até a secura por evaporação giratória (2000 Pa, 45°C). O produto bruto foi digerido em 10 ml de pentano por 30 minutos a 0°C e o sobrenadante foi removido por filtração (como descrito acima) para dar 82% do composto do título (1,558 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 49,5 ppm (s). MS: 1414,8 (M⁺).

Exemplo 30.2

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

Em analogia ao Exemplo 30, um balão de fundo redondo, de 2 gargalos e 20 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado em uma atmosfera de argônio com 700,0 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (678,6 mols), 339,4 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})]_2$ (678,6 g) e 7,7 l de DMF. A solução castanha foi agitada a 100°C por 10 minutos. À temperatura ambiente, 288,1 g de (R,R)-DPEN (1,357 mol) foram adicionados e a solução castanha foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Depois de resfriar a mistura reacional para 0-5°C, 7 l de água e 1 kg de "dicalite speedex" como adjuvante de filtro foram adicionados. A suspensão formada foi removida por filtração e a torta de filtro foi lavada com 21 l de água. Em seguida, a torta foi suspensa em 7 l de cloreto de metileno à temperatura ambiente por 1 hora. A suspensão foi removida por filtração e a torta de filtrado foi lavada com 3,5 l de cloreto de metileno. Os filtrados combinados foram concentrados até um volume total de aproximadamente 5 l. Em seguida, 15 l de meta-

nol foram adicionados e a solução resultante foi novamente concentrada para aproximadamente 5 l para dar uma suspensão laranja. A suspensão foi resfriada para 0-5°C e filtrada. A torta de filtrado foi lavada com 2 l de metanol gelado para dar depois da secagem 83% do composto do título
 5 (800,0 g) como um sólido cristalino laranja. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 49,5 ppm (s). MS: 1414,8 (M^+).

Exemplo 31

$[\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi
 10 sintetizado (tempo de reação de 2 dias) a partir de 0,300 g de (S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP (0,287 mmol) (preparado por analogia com X. Zhang et al., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6223), 0,108 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})]_2$ (0,216 mmol) e 0,092 g de (R,R)-DPEN (0,433 mmol) com um rendimento de >99% (0,422g) como um sólido cristalino amarronzado claro. ^{31}P RMN (121
 15 MHz, CDCl_3): 50,9 ppm (s). MS: 1426,3 (M^+).

Exemplo 32

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

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi
 sintetizado (tempo de reação de 6 horas) a partir de 1,000 g de (S)-
 20 MeOBIPHEP (1,716 mmol), 0,429 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})]_2$ (0,858 mmol) e 0,376 g de (R,R)-DPEN (1,716 mmol) com um rendimento de 81% (1,370g) como um sólido cristalino amarelo. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 46,4 ppm (s). MS: 931,1 (M-Cl^+).

Exemplo 33

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

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi
 sintetizado (tempo de reação de 6 horas) a partir de 0,405 g de (S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP (0,583 mmol), 0,146 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})]_2$ (0,291 mmol) e 0,128 g de (R,R)-DPEN (0,583 mmol) com um rendimento de 91% (0,587 g)
 30 como um sólido cristalino amarelo. ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3): 46,9 ppm (s). MS: 1043,3 (M-Cl^+).

Exemplo 34

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

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 6 horas) a partir de 0,800 g de (S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP (1,150 mmol), 0,288 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,576 mmol) e 0,244 g de (S,S)-DPEN (1,150 mmol) com um rendimento de 58% (0,715 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 45,3 ppm (s). MS: 1043,8 (M-Cl⁺).

Exemplo 35

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

De maneira análoga ao Exemplo 30 o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 2 dias) a partir de 0,324 g de (S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP (0,352mmol), 0,088 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,176 mmol) e 0,077 g de (R,R)-DPEN (0,352 mmol) com um rendimento de 86% (0,437 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 49,7 ppm (s). MS: 1267,5 (M-Cl⁺).

Exemplo 36

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

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 7 dias) a partir de 0,850 g de (S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP (0,743 mmol), 0,372 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,744 mmol) e 0,316 g de (R,R)-DPEN (1,488 mmol) com um rendimento de 55% (0,626 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 48,4 ppm (s). MS: 1526,8 (M⁺).

Exemplo 37

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 24 horas) a partir de 1,000 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (0,970 mmol), 0,485 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,970 mmol) e 0,131 ml de etilenodiamina (1,936 mmol) com um rendimento de 83,4 % (1,022 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 47,7 ppm (s). MS: 1262,6 (M⁺).

Exemplo 38

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 7 dias) a partir de 1,000 g de (S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP (0,893 mmol), 0,447 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,894 mmol) e 0,379 g de (R,R)-DPEN (1,785 mmol) com um rendimento de 54% (0,731 g) como um sólido cristalino amarronzado. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 46,5 ppm (s). MS: 1502,7 (M⁺).

Exemplo 38.2

[RuCl₂((S)-DTBM-SEGPHOS)((R,R)-DPEN)]

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 5 horas) a partir de 0,400 g de (S)-DTBM-Segphos (0,339 mmol), 0,170 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,340 mmol) e 0,148 g de (R,R)-DPEN (0,676 mmol) com um rendimento de 98% (0,519 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 47,4 ppm (s). MS: 1562,7 (M⁺).

Exemplo 39

[RuCl₂((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 1 hora) a partir de 2,000 g de (S)-TMBTP (3,380 mmols), 1,268 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (2,535 mmols) e 1,076 g de (R,R)-DPEN (5,070 mmols) com um rendimento de >99,9% (3,608 g) como um sólido cristalino amarelo. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 46,6 ppm (s); MS: 976,1 (M⁺).

Exemplo 40

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

De maneira análoga ao Exemplo 30, o composto do título foi sintetizado (tempo de reação de 24 horas) a partir de 0,500 g de (S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP (0,485mmol), 0,242 g de [RuCl₂(benzeno)]₂ (0,484 mmol) e 0,206 g de (rac)-DPEN (0,970 mmol) com um rendimento de 71% (0,490 g) como um sólido cristalino castanho. ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃): 49,5 ppm (s), 48,7 ppm (s). MS: 1414,7 (M⁺).

Síntese de catalisadores à base de rutênio-hidrido: Exemplos 41-45

Exemplo 41[RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

Em analogia a R. Noyori et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508), um balão de fundo redondo, de 2 gargalos e 200 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado em uma atmosfera de argônio com

5 um condensador de refluxo foi carregado em uma atmosfera de argônio com 1,500 g de [RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (1,463 mmol), 1,441 g de boroidreto de sódio (36,58 mmols), 30 ml de tolueno e 30 ml de etanol. A solução amarela foi agitada a 65°C por 10 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos. A suspensão foi concentrada até um volume de cerca de

10 20 ml por evaporação giratória (2000 Pa, 40°C). 30 ml de tolueno foram adicionados e a suspensão foi filtrada através de um chumaço de celite. O filtrado foi evaporado até a secura (2000 Pa, 40°C). O produto bruto resultante foi digerido em 80 ml de hexano à temperatura ambiente por 30 minutos. O sobrenadante foi removido por sucção com uma vela de microfiltro para

15 dar 98% do composto do título (1,388 g) como um sólido cristalino branco. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 87,5 ppm (d, J=41 Hz), 84,4 ppm (d, J=41 Hz). MS: 912,2 (M⁺).

Exemplo 42[RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

20 De maneira análoga ao Exemplo 41, o composto do título foi sintetizado a partir de 0,800 g de [RuCl₂((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (0,709 mmol) e 0,699 g de boroidreto de sódio (17,73 mmols) com um rendimento de 88% (0,638 g) como um sólido cristalino branco. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 88,1 ppm (d, J=41 Hz), 85,7 ppm (d, J=41 Hz). MS: 1009,4

25 (M-BH₄⁺).

Exemplo 43[RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]

De maneira análoga ao Exemplo 41, o composto do título foi sintetizado a partir de 1,000 g de [RuCl₂((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)] (0,834 mmol) e 0,822 g de boroidreto de sódio (20,85 mmols) com

30 um rendimento de 93% (0,795 g) como um sólido cristalino branco. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 88,0 ppm (d, J=41 Hz), 84,7 ppm (d, J=41 Hz). MS: 1009,4

(M-BH₄⁺).

Exemplo 44

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

De maneira análoga ao Exemplo 41, o composto do título foi sintetizado a partir de 0,689 g de [RuCl₂((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] (0,529 mmol) e 0,521 g de boroidreto de sódio (13,22 mmols) com um rendimento de >99% (0,690 g) como um sólido cristalino amarelado. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 89,7 ppm (d, J=42 Hz), 84,5 ppm (d, J=42 Hz). MS: 1248,4 (M⁺).

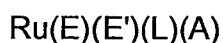
10 Exemplo 45

[RuH(BH₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]

De maneira análoga ao Exemplo 41, o composto do título foi sintetizado a partir de 1,000 g de [RuCl₂((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)] (1,030 mmol) e 1,015 g de boroidreto de sódio (25,76 mmols) com um rendimento de 96% (0,909 g) como um sólido cristalino castanho. ³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆): 86,1 ppm (d, J=40 Hz), 81,9 ppm (d, J=40 Hz). MS: 919,9 (M⁺).

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação de (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol enantiomericamente puro por uma hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona na ausência de solvente caracterizada pelo fato de que compreende a hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



onde E, E' são ambos cloro ou E é hidrogênio e E' é BH_4 ;

L é um ligante de difosfina quirais; e

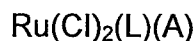
- 10 A é uma diamina opcionalmente quirais compreendendo as variantes:

a) na presença de uma base fraca com $\text{pK}_b > 7$ e com ou sem aditivo, no caso em que E e E' são ambos cloro ou

- 15 b) na ausência de base e aditivo no caso em que E e E' são hidrogênio e BH_4 ,

onde a base fraca é selecionada do grupo que consiste em sais de amônio, metal de transição, metal alcalino e metal alcalinoterroso de HCOO^- , AcO^- , CF_3COO^- , tBuCOO^- , HCO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HSO_3^- , H_2PO_3^- , HPO_3^{2-} e fenolatos selecionados do grupo que consiste em 2,4-dinitrofenolato, e o aditivo é água ou 1,1,1-triflúor-2-propanol.

- 20 2. Preparação de (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol enantiomericamente puro por uma hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende a hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula

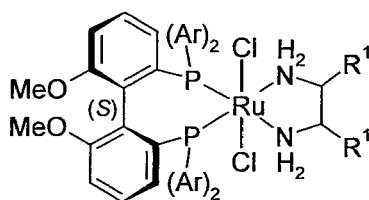


L é um ligante de difosfina quirais; e

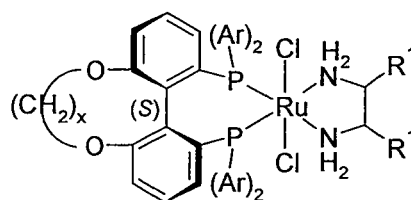
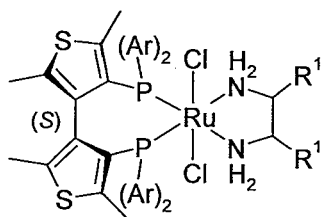
A é uma diamina opcionalmente quirais na presença de uma base fraca e com ou sem aditivo.

- 30 3. Preparação de (S)-1,1,1-triflúor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o complexo de rutênio fosfina é selecionado do grupo que consiste em cata-

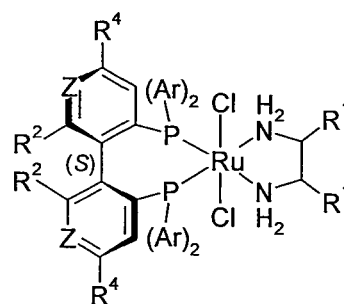
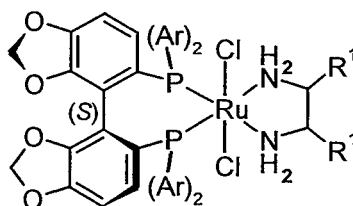
lisadores de fórmulas **3**, **3-1**, **3-2**, **3-3** ou **3-4**,

**3**

ou

**3-1****3-2**

ou

**3-3****3-4**

onde

Ar é fenila ou fenila substituída com um ou mais grupos C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, fenila, di-C₁₋₇-alquilamino, N-morfolino ou tri-C₁₋₇-alquilsilila;

Z é N ou C-R³;

os dois R¹ podem ser, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila ou arila; ou se tomados juntos podem formar uma ponte -(CH₂)₄-;

R² é C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, hidróxi ou -OC(O)-C₁₋₇-alquila;

R³ e R⁴, independentemente um do outro, são hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, halogênio ou di-C₁₋₇-alquilamino; ou

R² e R³ ou R³ e R⁴ que estão presos ao mesmo grupo fenila, ou os dois R² presos a grupos fenila diferentes, tomados juntos, são -X-(CH₂)_n-

Y-; ou -X-(CF₂)-X- onde X é O ou C(O)O, Y é O ou N(C₁₋₇-alquil) e n é um

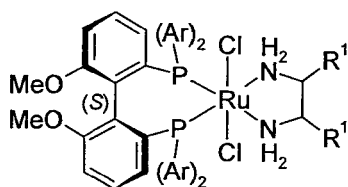
número inteiro de 1 a 6; ou

R^2 e R^3 , junto com os átomos de carbono ao quais eles estão ligados, formam um anel naftila ou tetra-hidronaftila; e

x é um número inteiro de 1 a 6

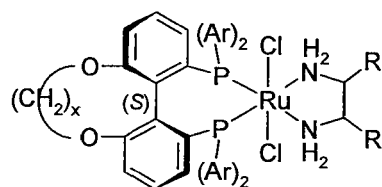
5 e se a diamina contiver um ou dois centros quirais, todos os isômeros óticos possíveis (*R,R*), (*S,S*), (*rac*), (*meso*), (*R*) e (*S*) estão compreendidos.

4. Preparação de (*S*)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o complexo de rutênio fosfina é selecionado do grupo que consiste em catalisadores de fórmulas 3, 3-1 ou 3-4,



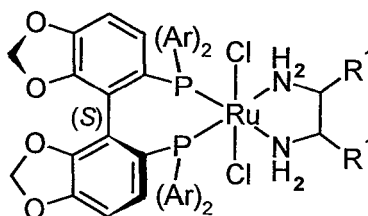
3

ou



3-1

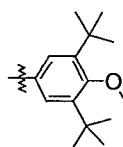
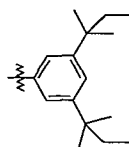
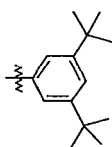
ou



3-4

onde

Ar é



e

R^1 é fenila e

x é 2 ou 3,

15 onde todos os isômeros óticos possíveis da diamina (*R,R*), (*S,S*), (*rac*) e (*meso*) estão compreendidos.

5. Preparação de (*S*)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que

a quantidade preferida da base fraca é 0,01 – 10 % em mol em relação à 1,1,1-trifluoracetona.

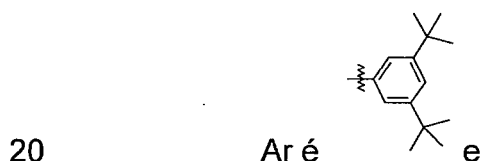
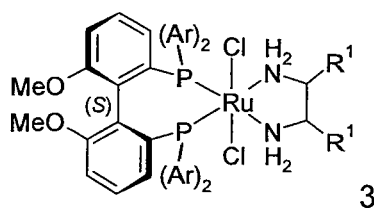
6. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade preferida do aditivo é 0,1 – 50 % em peso em relação à 1,1,1-trifluoracetona.

7. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a proporção molar de substrato para catalisador (S/C) é 1.000 - 100.000.

8. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é realizada a uma temperatura entre 20 e 80°C.

9. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é realizada a uma pressão entre 5×10^5 e 100×10^5 Pa de hidrogênio.

10. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro por uma hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o complexo de rutênio fosfina é



R^1 é fenila, inclusive os isômeros óticos possíveis (*R,R*), (*S,S*), (*rac*) e (*meso*).

11. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro por uma hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a base fraca é

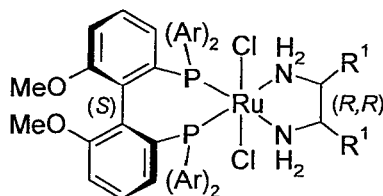
selecionada de sais de amônio, metal de transição, metal alcalino e metal alcalinoterroso de HCOO^- e HCO_3^- .

12. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a proporção molar de substrato para catalisador (S/C) é 10.000 - 30.000.

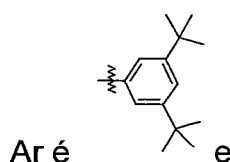
13. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que é realizada a uma temperatura entre 40 e 60°C.

14. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que é realizada a uma pressão entre 40×10^5 e 80×10^5 Pa de hidrogênio.

15. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que compreende a hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



onde



R^1 é fenila

na presença de HCOONa em uma quantidade de 0,04 – 0,5 % em mol em relação à 1,1,1-trifluoracetona e água em uma quantidade de 1-3 % em peso em relação à 1,1,1-trifluoracetona, por uma proporção molar de substrato para catalisador (S/C) de 10.000 - 30.000, a 40 - 60°C e 40×10^5 - 80×10^5 Pa de hidrogênio.

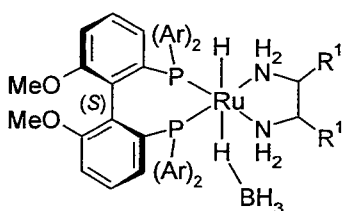
16. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 1 por uma hidrogenação assimé-

trica de 1,1,1-trifluoracetona caracterizada pelo fato de que compreende a hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



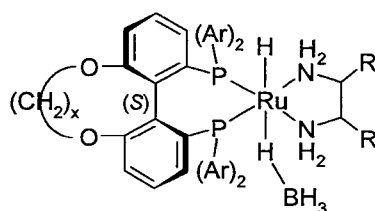
- 5 L é um ligante de difosfina quirais; e
A é uma diamina opcionalmente quiral
na ausência de uma base e um aditivo.

17. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de
10 que o complexo de rutênio fosfina é selecionado do grupo que consiste em catalisadores de fórmulas 4, 4-1, 4-2 ou 4-3,

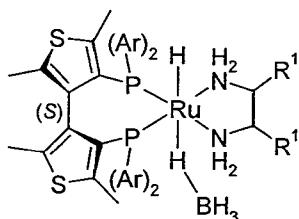


4

ou

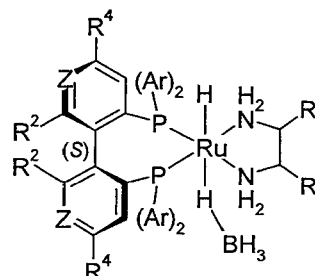


4-1



4-2

ou



4-3

onde

- Ar é fenila ou fenila substituída com um ou mais grupos C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, fenila, di-C₁₋₇-alquilamino, N-morfolino ou tri-C₁₋₇-alquilsilila;
15

Z é N ou C-R³;

os dois R¹ podem ser independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila ou arila; ou se tomados juntos podem formar uma ponte -(CH₂)₄-;

- 20 R² é C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcóxi, hidróxi ou -OC(O)-C₁₋₇-alquila;

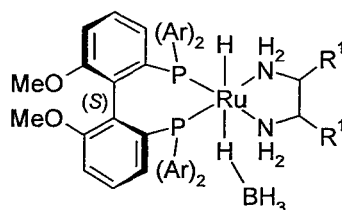
R^3 e R^4 , independentemente um do outro, são hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcóxi, halogênio ou di- C_{1-7} -alquilamino; ou

R^2 e R^3 ou R^3 e R^4 que estão presos ao mesmo grupo fenila, ou os dois R^2 presos a grupos fenila diferentes, tomados juntos, são $-X-(CH_2)_n-$ Y-; ou $-X-(CF_2)-X-$ onde X é O ou C(O)O, Y é O ou N(C_{1-7} -alquil) e n é um número inteiro de 1 a 6; e

x é um número inteiro de 1 a 6

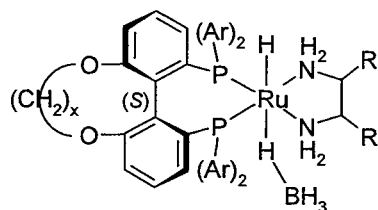
e se a diamina contiver um ou dois centros quirais, todos os isômeros óticos possíveis (*R,R*), (*S,S*), (*rac*), (*meso*), (*R*) e (*S*) estão compreendidos.

10 18. Preparação de (*S*)-1,1,1-trifluór-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o complexo de rutênio fosfina é selecionado do grupo que consiste em catalisadores de fórmulas 4 ou 4-1



4

ou

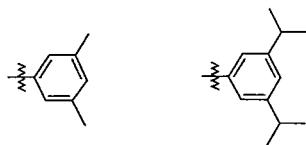


4-1

onde

15

Ar é



R^1 é fenila

x é 2 ou 3,

onde todos os isômeros óticos possíveis da diamina tais como (*R,R*), (*S,S*), (*rac*) e (*meso*) estão compreendidos.

20

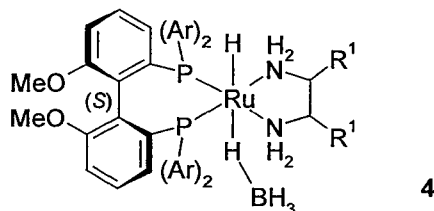
19. Preparação de (*S*)-1,1,1-trifluór-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a proporção molar de substrato para catalisador (S/C) é 1.000 - 50.000.

20. Preparação de (*S*)-1,1,1-trifluór-2-propanol enantiomericamente

mente puro de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que é realizada a uma temperatura entre 20 e 80°C.

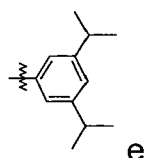
21. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de
5 que é realizada a uma pressão entre 5×10^5 e 100×10^5 Pa de hidrogênio.

22. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro por uma hidrogenação assimétrica de 1,1,1-trifluoracetona de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o complexo de rutênio fosfina é



10

Ar é



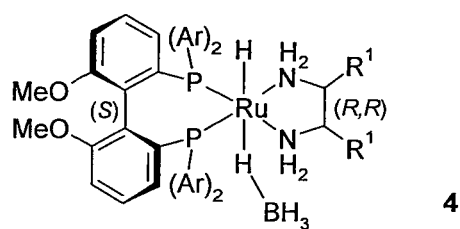
R^1 é fenila, inclusive os isômeros óticos (*R,R*), (*S,S*), (*rac*) e (*meso*).

23. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de
15 que a proporção molar de substrato para catalisador (S/C) é 2.000 - 20.000.

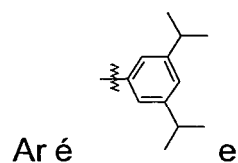
24. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que é realizada a uma temperatura entre 40 e 60°C.

25. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de
20 que é realizada a uma pressão entre 40×10^5 e 80×10^5 Pa de hidrogênio.

26. Preparação de (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol enantiomericamente puro de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que compreende a hidrogenação de 1,1,1-trifluoracetona na presença de um
25 complexo de rutênio fosfina representado pela fórmula



onde



R¹ é fenila

sem base ou aditivo por uma proporção molar de substrato para catalisador
 5 (S/C) de 2.000 - 20.000, a 40 – 60°C e 40 x 10⁵ - 80 x 10⁵ Pa de hidrogênio.