



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 837**

51 Int. Cl.:  
**C07C 45/62** (2006.01)  
**C07C 47/21** (2006.01)  
**C07C 29/17** (2006.01)  
**C07C 35/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05805158 .2**  
96 Fecha de presentación : **08.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1802561**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Método para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos.**

30 Prioridad: **11.10.2004 DE 10 2004 049 631**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.05.2011**

73 Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Jäkel, Christoph y**  
**Paciello, Rocco**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 837 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

Método para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos

5 La presente invención se refiere a un método para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos mediante la hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados en presencia de catalizadores ópticamente activos de metales de transición solubles en la mezcla de reacción, los cuales exhiben por lo menos un ligando de monóxido de carbono. Especialmente, la presente invención refiere a un método para la producción de aldehídos o cetonas ópticamente activos, en particular citronelal mediante hidrogenación asimétrica de los correspondientes aldehídos o cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados ópticamente activos

10 Muchos aldehídos y cetonas ópticamente activos representan sustancias intermedias valiosas para la síntesis de principios activos y sustancias quirales valiosas altamente refinadas y son por su parte sustancias aromáticas y odoríferas frecuentemente solicitadas.

15 La EP-A 0 000 315 se refiere a un método para la producción de citronelal ópticamente activo mediante la hidrogenación de geranial o neral en presencia de un complejo de catalizador de rodio y una fosfina quiral, disuelto en el sistema de reacción.

T.-P. Dang et al. describe en J. Mol. Cat. 1982, 16, 51 - 59 la hidrogenación catalítica homogénea de aldehídos  $\alpha$   $\beta$  insaturados así como el empleo del método para la producción de citronelal ópticamente activo. Como catalizadores sirvieron en ello compuestos complejos de carbonil-rodio y una difosfina quiral.

20 También Chapuis et al. menciona en Hev. Chim. Acta 2001, 84, 230 -242, nota de pie 4, la hidrogenación asimétrica de geranial o neral hasta citronelal en presencia de un catalizador de  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$  y (R,R)-quirafos (2R, 3R)-2,3-bis(difenilfosfin)butano.

25 Un problema en la ejecución de reacciones catalizadas por medio de catalizadores solubles (catalíticamente homogéneas) consiste en la frecuentemente insuficiente estabilidad del complejo del catalizador o bien del compuesto complejo de metal o metal de transición catalíticamente activos allí formados que son empleados. Ante el fundamento del precio frecuentemente alto de tales catalizadores o bien precursores de catalizadores, sólo en casos especiales las reacciones catalíticamente homogéneas con catalizadores complejos de metales de transición son aplicables a escala industrial de modo económico.

30 La JP-A 52078812 describe un método para la hidrogenación de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados como crotonaldehído, cinamaldehído o  $\alpha$ -metilcinamaldehído sobre catalizadores homogéneos de Rh, bajo condiciones de hidroformilación en presencia de una triarilfosfina, una amina terciaria en cantidades estequiométricas y monóxido de carbono. Fue objetivo de la presente invención poner a disposición un método para la hidrogenación asimétrica catalíticamente homogénea de aldehídos o cetonas  $\alpha\beta$ -insaturados, que se distinguió por una aumentada estabilidad y con ello una vida útil aumentada del complejo catalizador de metal de transición catalíticamente activo que va a ser empleado y que por ello es adecuado de modo particular para empleos a escala industrial.

35 De modo sorprendente el objetivo fue logrado poniendo a disposición un método para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos mediante la hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados en presencia de catalizadores ópticamente activos de metales de transición, solubles en la mezcla de reacción, los cuales exhiben por lo menos un ligando de monóxido de carbono, que se caracteriza porque se hace un pretratamiento del catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o se lleva a cabo la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción.

45 El método acorde con la invención es adecuado para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos, como aldehídos, cetonas, ésteres, lactonas o lactamas mediante la hidrogenación asimétrica, es decir enantioselectiva del correspondiente compuesto carbonílico que en la posición  $\alpha$ ,  $\beta$  al grupo carbonilo exhibe un doble enlace etilénico. De acuerdo con la invención, se hidrogena el doble enlace etilénico ubicado en la posición  $\alpha$ ,  $\beta$  al grupo carbonilo en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición soluble en la mezcla de reacción, el cual exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono o CO, para dar un enlace sencillo carbono-carbono, donde el átomo tetraédrico de carbono recientemente creado mediante ello es asimétrico en posición  $\beta$  y es obtenido en forma no racémica. En consecuencia, bajo el concepto de hidrogenación asimétrica, se entiende en el marco de la presente invención una hidrogenación en la cual ambas formas enantioméricas del producto de hidrogenación no son obtenidas en partes iguales. El método acorde con la invención se caracteriza porque el catalizador empleado, soluble en la mezcla de reacción es decir homogéneo, es tratado previamente bien sea antes de la hidrogenación asimétrica con una mezcla gaseosa, que contiene monóxido de carbono e hidrógeno

(es decir se lleva a cabo una denominada formación previa) o se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción o se ejecuta una formación previa y a continuación se lleva a cabo la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción.

5 Los catalizadores de metal de transición solubles en la mezcla de reacción que van a ser empleados de acuerdo con la invención, exhiben por lo menos en una forma que pasa en el ciclo de catálisis o en una forma previa conectada con el verdadero ciclo de catálisis, por lo menos un ligando CO donde es irrelevante si esta forma de catalizador que exhibe por lo menos un ligando CO representa la forma de catalizador activa efectivamente catalítica. En el marco del método acorde con la invención se estabiliza de manera ventajosa la forma de catalizador que exhibe por lo menos un ligando CO mediante el monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción. En ello es particularmente sorprendente que el monóxido de carbono conocido como veneno de catalizador, pueden emplearse también para promover la reacción que se va a desarrollar de acuerdo con la invención.

El método acorde con la invención es adecuado en particular medida para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos de la fórmula (I)



donde los radicales

15  $\text{R}^1, \text{R}^2$  representan en cada caso un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes  $\text{OR}^4, \text{NR}^5\text{R}^6$ , halógeno, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  y hetarilo  $\text{C}_3\text{-C}_9$  y el cual junto con  $\text{R}^3$  puede formar un anillo de 5 a 25 miembros con la condición de que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  sean diferentes,

20  $\text{R}^3$  representa hidrógeno o un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes  $\text{OR}^4, \text{NR}^5\text{R}^6$ , halógeno, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  y hetarilo  $\text{C}_3\text{-C}_9$ , o representa  $\text{OR}^7$  o  $\text{NR}^8\text{R}^9$

donde

30  $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$  son respectivamente independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ , aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  o alquiloarilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  y

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  pueden ser juntos también una cadena alquileno con 2 a 5 átomos de carbono, la cual puede estar interrumpida por N u O y

35  $\text{R}^7, \text{R}^8$  representa un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de sustituyentes  $\text{OR}^4, \text{NR}^5\text{R}^6$ , halógeno, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  y hetarilo  $\text{C}_3\text{-C}_9$  y junto con  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  pueden formar un anillo de 5 a 25 miembros y

$\text{R}^9$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ , aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  o alquilarilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$

\* define un átomo de carbono asimétrico,

40 mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas  $\alpha, \beta$  insaturados de la fórmula (II)



donde los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> poseen el significado arriba indicado.

Como ejemplo de los mencionados sustituyentes o bien radicales se indican los siguientes significados en el marco de la presente invención:

5 Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil propilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-metilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetil butilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

Arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> significa por ejemplo fenilo o naftilo.

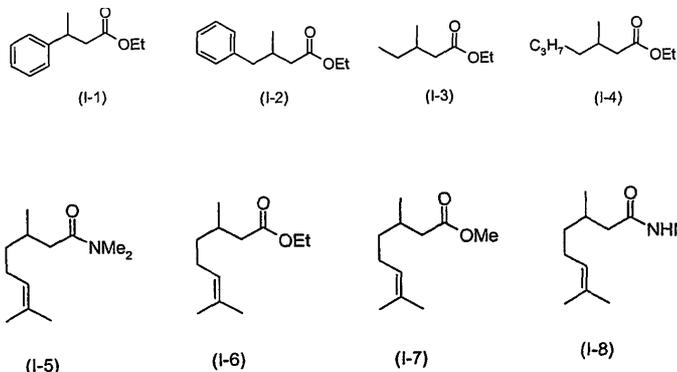
10 Aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> significa por ejemplo fenilmetilo, 1-feniletilo 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo o 3-fenilpropil.

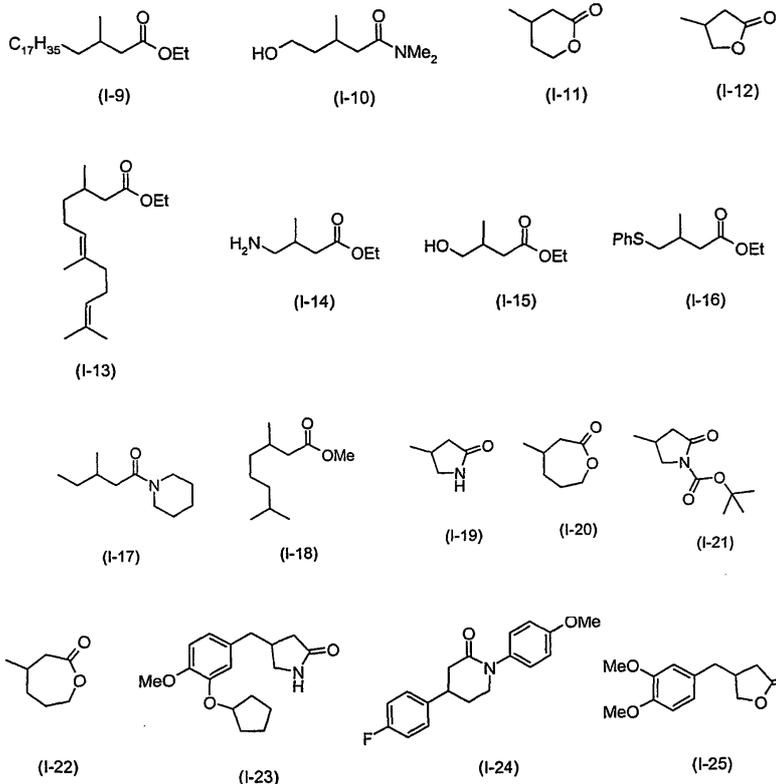
Hetarilo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> representa por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-pirroilo, 3-pirroilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo.

15 Alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> representa por ejemplo 1-metilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 1-etilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 1-propilfenilo, 2-propilfenilo, 3-propilfenilo, 1-iso-propilfenilo, 2-iso-propilfenilo, 3-iso-propilfenilo, 1-butilfenilo, 2-butilfenilo, 3-butilfenilo, 1-iso-butilfenilo, 2-iso-butilfenilo, 3-iso-butilfenilo, 1-sec-butilfenilo, 2-sec-butilfenilo, 3-sec-butilfenilo, 1-tert-butilfenilo, 2-tert-butilfenilo, 3-tert-butilfenilo, 1-(1-pentenil)fenilo, 2-(1-pentenil)fenilo, 3-(1-pentenil)fenilo, 1-(2-pentenil)fenilo, 2-(2-pentenil)fenilo, 3-(2-pentenil)fenilo, 1-(3-pentenil)fenilo, 2-(3-pentenil)fenilo, 3-(3-pentenil)fenilo, 1-(1-(2-metilbutil))fenilo, 2-(1-(2-metilbutil))fenilo, 3-(1-(2-metilbutil))fenilo, 1-(2-(2-metilbutil))fenilo, 2-(2-(2-metilbutil))fenilo, 3-(2-(2-metilbutil))fenilo, 1-(3-(2-metilbutil))fenilo, 2-(3-(2-metilbutil))fenilo, 3-(3-(2-metilbutil))fenilo, 1-(4-(2-metilbutil))fenilo, 2-(4-(2-metilbutil))fenilo, 3-(4-(2-metilbutil))fenilo, 1-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 2-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 3-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 1-(1-hexenil)fenilo, 2-(1-hexenil)fenilo, 3-(1-hexenil)fenilo, 1-(2-hexenil)fenilo, 2-(2-hexenil)fenilo, 3-(2-hexenil)fenilo, 1-(3-hexenil)fenilo, 2-(3-hexenil)fenilo, 3-(3-hexenil)fenilo, 1-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 1-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 1-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenil.

En el marco de la presente invención se entiende por halógeno flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

35 Por consiguiente el método acorde con la invención es adecuado por ejemplo para la producción de los siguientes ejemplares de compuestos mencionados en las fórmulas (I-1) a (I-25) en forma ópticamente activa:





5 En particular, el método acorde con la invención es adecuado para la producción de aldehídos o cetonas mediante la hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados. Por consiguiente es adecuado en particular para la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula (I')



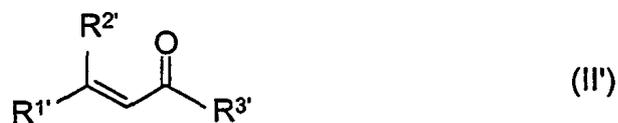
en la cual

- 10  $R^1$ ,  $R^2$  pueden tener los mismos significados como anteriormente  $R^1$  y  $R^2$  y
- $R^3$  representa hidrógeno o un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, los cuales dado el caso pueden portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes  $OR^4$ ,  $NR^5R^6$ , halógeno, arilo  $C_6-C_{10}$  y hetarilo  $C_3-C_9$ ,
- 15

donde

$R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden exhibir los significados definidos anteriormente,

mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados de la fórmula (II')



- 20 donde los radicales  $R^1$  a  $R^3$  poseen los significados arriba indicados.

Preferiblemente el método acorde con la invención es adecuado para la producción de aldehídos ópticamente activos de la fórmula (III), los cuales exhiben un grupo metilo en la posición β al grupo carbonilo



donde

5  $R^{10}$  representa un radical alquilo no ramificado o ramificado, con 2 a 25 átomos de carbono, el cual puede exhibir dado el caso 1 a 5 dobles enlaces etilénicos, y

\* define un átomo asimétrico de carbono,

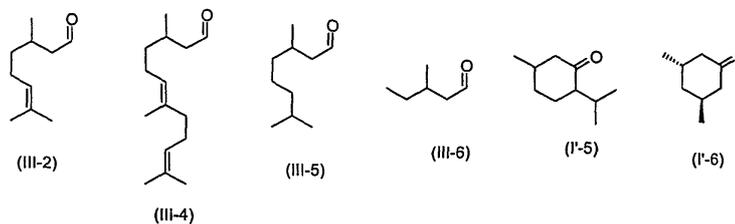
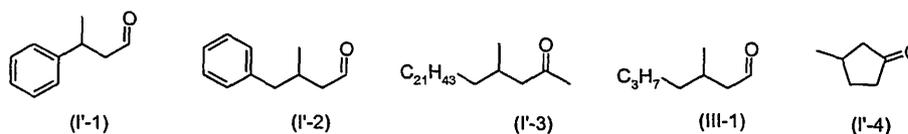
mediante la hidrogenación asimétrica de aldehídos α, β insaturados de las fórmulas (IV) o (V)



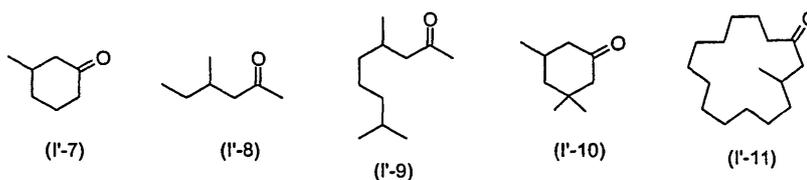
10

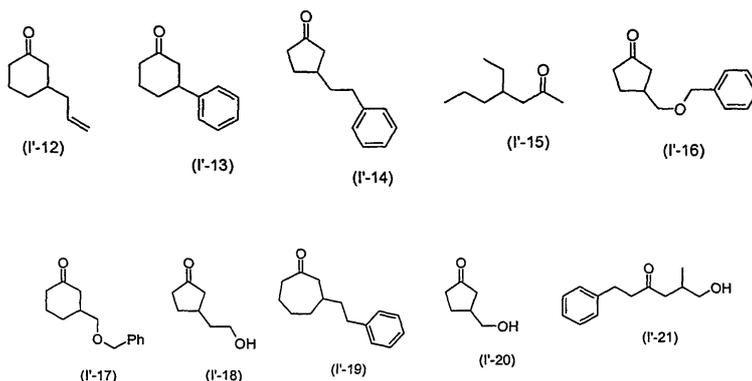
donde el radical  $R^{10}$  posee el significado arriba indicado.

Como ejemplos de aldehídos o cetonas que se pueden producir en forma ópticamente activa acorde con la invención de las fórmulas (I') o bien (III) se mencionan los siguientes compuestos:



15



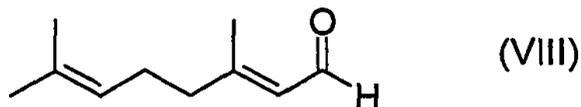
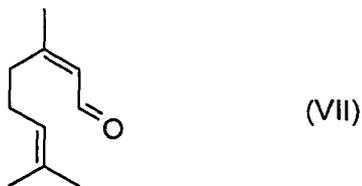


5 Los aldehídos de la fórmula (III) son accesibles de acuerdo con la invención mediante hidrogenación asimétrica, es decir enantioselectiva de los correspondientes aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados de las fórmulas (IV) o (V). Los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) representan mutuamente isómeros de doble enlace E/Z. Principalmente, los aldehídos ópticamente activos de la fórmula (III) son accesibles provenientes de ambos isómeros de doble enlace de las fórmulas (IV) y (V). Dependiendo de la elección de la forma enantiomérica del catalizador, es decir dependiendo de la elección del enantiómero (+) o bien (-) del catalizador o bien de los enantiómeros (+) o (-) del ligando quiral empleado, se obtiene de modo acorde con la invención a partir del isómero de doble enlace empleado E o Z, 10 preferiblemente uno de los enantiómeros ópticamente activos del aldehído. Lo mismo aplica para los sustratos o clases de productos previamente mencionados. En forma acorde con la invención, principalmente se hacen reaccionar también mezclas de los dos isómeros de doble enlace. De esta forma se obtienen mezclas de los dos enantiómeros del compuesto objetivo deseado.

15 De forma particularmente preferida, el método acorde con la invención es adecuado para la producción de citronelal ópticamente activo de la fórmula (VI)



mediante hidrogenación asimétrica de neral de la fórmula (VII) o geranial de la fórmula (VIII)



20 También reaccionan mezclas de geranial y neral en forma acorde con la invención, donde se obtienen como se describió previamente mezclas de D o L citronelal, las cuales son ópticamente activas, en caso de que ambos enantiómeros no estén presentes allí en iguales proporciones.

En el marco del método acorde con la invención es particularmente preferida la producción acorde con la invención de D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de neral o bien geranial.

25 El método de producción acorde con la invención es ejecutado en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición, soluble en la mezcla de reacción, el cual exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono.

Tales catalizadores son obtenibles por ejemplo mediante reacción de por lo menos un compuesto de metal de transición adecuado, soluble en la mezcla de reacción, con un ligando ópticamente activo el cual exhibe por lo menos un átomo de fósforo y/o arsénico.

- 5 Son compuestos preferidos de metales de transición aquellos de los metales del grupo secundario VIII del sistema periódico de elementos, en particular Ru, Rh, Pd, Ir y Pt. De acuerdo con la invención, son metales de transición particularmente preferidos del grupo secundario VIII del sistema periódico, Rh e Ir.

- 10 Son compuestos adecuados de los mencionados metales de transición en particular aquellos que son solubles en el medio de reacción elegido, como por ejemplo sales o compuestos complejos con ligandos adecuados como por ejemplo carbonilo, acetilacetato, hidroxilo, ciclooctadieno, norbornadieno, cicloocteno, metoxi, acetilo u otros carboxilatos alifáticos o aromáticos. En el marco del método acorde con la invención son compuestos preferidos de metales de transición compuestos de Rh(I) y Rh(III) así como Rh(0), compuestos de Ir(I), Ir(III), Ir(IV) así como Ir(0), compuestos de Ru(II), Ru(III), Ru(IV) así como Ru(0), compuestos de Pd(II), Pd(IV) así como Pd(0)- y compuestos de Pt(II), Pt(IV) así como Pt(0). Son compuestos preferidos de metales de transición aquellos que ya exhiben por lo menos un ligando CO. Aparte de ello, en el marco del método acorde con la invención como compuestos de partida para la producción de catalizadores que van a ser empleados de acuerdo con la invención, también se emplean compuestos de metales de transición que no exhiben ligandos CO. Éstos son transformados por adición de monóxido de carbono en el catalizador deseado, bajo las condiciones de la formación previa que va a ser ejecutada opcionalmente de acuerdo con la invención o bien de las condiciones de hidrogenación acordes con la invención.

- 20 Son ejemplos de compuestos de metales de transición que pueden utilizarse de acuerdo con la invención:  $\text{RhCl}_3$ ,  $\text{Rh}(\text{OAc})_3$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ ,  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ ,  $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$  o  $\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}$ ,  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , donde "acac" representa un ligando acetilacetato y "cod" representa un ligando ciclooctadieno.

Los complejos y compuestos de metales de transición adecuados mencionados y otros son conocidos y son descritos suficientemente en la literatura o pueden ser producidos por el experto de manera análoga a los compuestos ya conocidos.

- 25 Los mencionados compuestos de metales de transición se emplean de acuerdo con la invención comúnmente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% molar, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 % molar, en particular de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 % molar (referido a los átomos de metal de transición presentes) en relación con la cantidad de sustrato que va a ser hidrogenado.

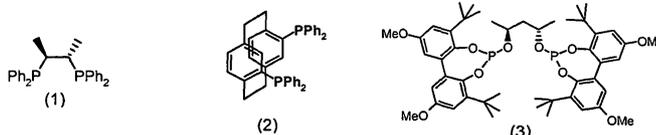
- 30 En reacciones ejecutadas bajo condiciones continuas, se elige ventajosamente la relación entre la cantidad empleada de compuestos de metal de transición como precursor del catalizador homogéneo acorde con la invención y la cantidad de sustrato que va a ser hidrogenado, de modo que se mantiene una concentración de catalizador en el rango de aproximadamente 100 ppm a 10000 ppm, en particular en el rango de aproximadamente 200 ppm a 5000 ppm.

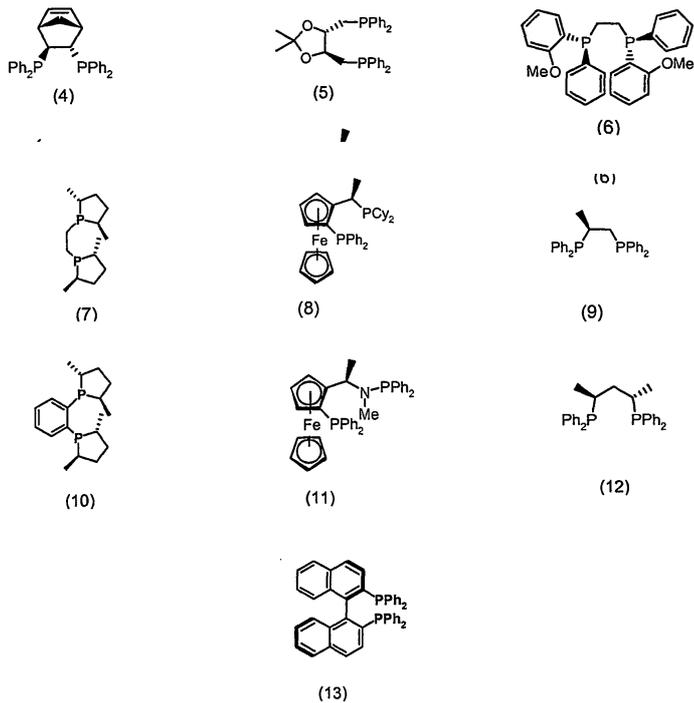
- 35 De acuerdo con la invención, los mencionados compuestos de metales de transición son puestos en contacto con otros compuestos que son ópticamente activos, preferiblemente en esencia enantiómeros puros (es decir exhiben un exceso de enantiómero de por lo menos aproximadamente 99%) y exhiben por lo menos un átomo de fósforo y/o arsénico, preferiblemente por lo menos un átomo de fósforo. Éste compuesto definido como ligando quiral forma, en la mezcla de reacción o bien en la mezcla de formación previa con el compuesto empleado de metal de transición, el catalizador de metal de transición que va a ser empleado de acuerdo con la invención.

- 40 En particular se prefieren aquellos ligandos quirales que exhiben dos átomos de fósforo y forman complejos quelatos con el metal de transición empleado.

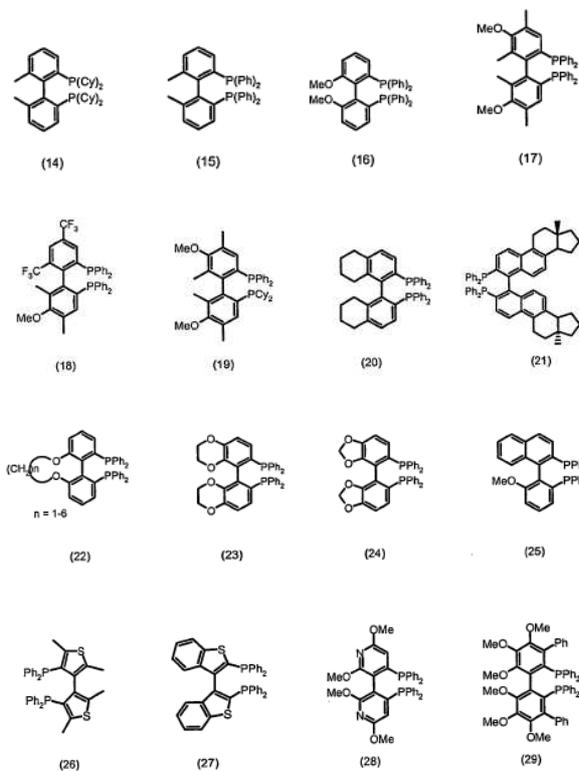
- 45 En el marco de la presente invención son adecuados como ligandos quirales aquellos compuestos como por ejemplo se describen en: I. Ojima (Hrsg.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCh, 2ª edición, 2000 o en E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Hrsg.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2000, Springer o en W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029-3069.

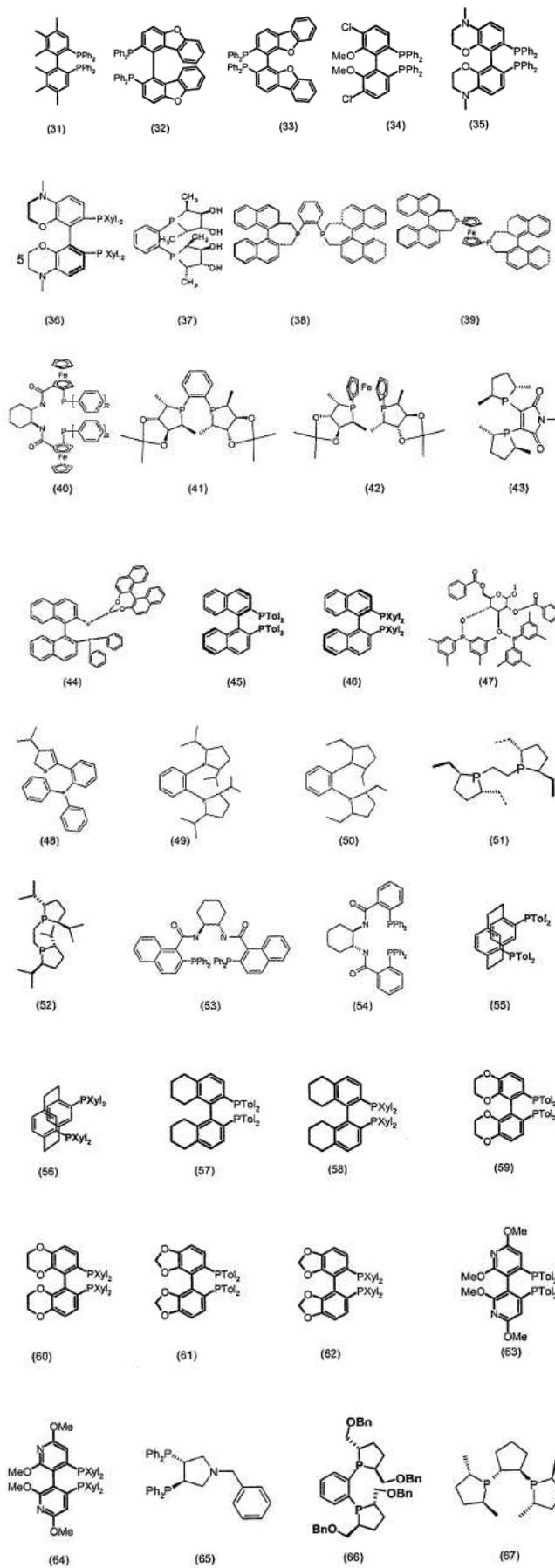
A modo de ejemplo se citan los siguientes compuestos como ligandos quirales que pueden usarse preferiblemente de acuerdo con la invención:

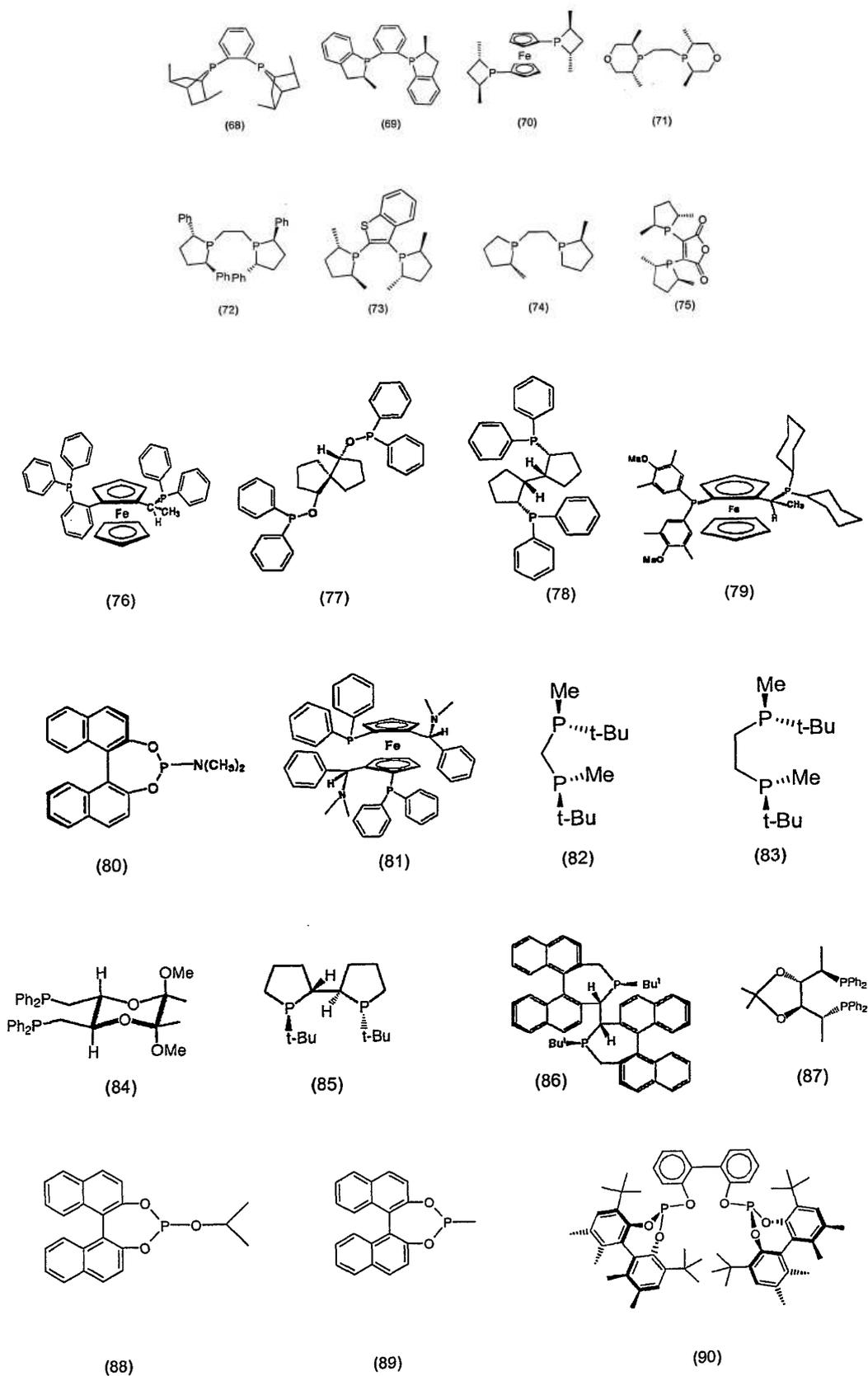




5 Además se citan a modo de ejemplo como ligandos quirales que pueden utilizarse de acuerdo con la invención, los siguientes compuestos:





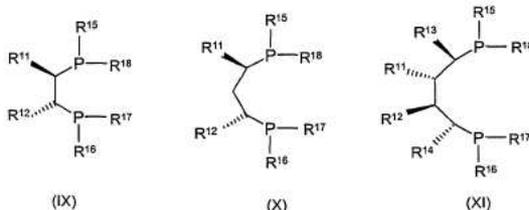


5

En ello, se entiende por "Ph" fenilo, por "Cy" ciclohexilo, "Xyl" por xililo, "Tol" por p-toluido y por "Bn" bencilo.

De acuerdo con la invención son ligandos particularmente preferidos los de las fórmulas estructurales (1) a (13) así como (37), (38), (41), (43), (49), (50), (51), (52), (65), (66), (67), (68), (69), (71), (72), (73), (74), (75), (83), (84), (85), (86), (87).

Son ligandos preferidos en particular aquellos de las fórmulas generales (IX) a (XI)



5

en las cuales

10  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ : representan en caso independientemente uno de otro un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 20 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 4, dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 4, sustituyentes iguales o diferentes y elegidos de entre el grupo de los sustituyentes  $OR^{19}$ ,  $NR^{20}R^{21}$ , halógeno, arilo  $C_6-C_{10}$  y hetarilo  $C_3-C_9$  y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  juntos pueden formar un anillo de 4 a 20 miembros, el cual puede contener uno o varios, por regla general 1 o 2 átomos de O y

15  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ : son en cada caso independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo  $C_1-$  a  $C_4$  de cadena recta o ramificada y

$R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ : representan en cada caso arilo  $C_6-$  a  $C_{10}$ , el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes elegidos de entre el grupo de sustituyentes alquilo  $C_1-$  a  $C_4$ , arilo  $C_6-$  a  $C_{10}$ , alcoxi y amino  $C_1-$  a  $C_4$  y

20  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ : son independientemente uno de otro en cada caso hidrógeno, alquilenos  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$  o alquilarilo  $C_7-C_{12}$ , donde

$R^{20}$ ,  $R^{21}$ : pueden ser juntos también una cadena alquilo con 2 a 5 átomos de carbono, que puede ser interrumpida por N u O.

En el marco del método acorde con la invención son ligandos particularmente preferidos aquellos de la fórmula general (IX), en particular los compuestos de la fórmula (1) definidos en lo que sigue como "Quirafos".

25 Los ligandos quirales elegidos pueden ser empleados de acuerdo con la invención en cada caso en forma de sus dos enantiómeros.

En el empleo de ligandos quirales con dos átomos de fósforo, se emplean estos de modo ventajoso en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mol por mol de compuesto de metal de transición empleado.

30 Mediante unión y dado el caso formación previa con una mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono, del compuesto de metal de transición elegido y del ligando quiral elegido pueden obtenerse los verdaderos precatalizadores que contienen por lo menos un ligando de monóxido de carbono.

35 El método acorde con la invención es ejecutado de modo que se hace un pretratamiento del catalizador soluble en la mezcla de reacción, es decir catalizador homogéneo, dado el caso en presencia de un sustrato asimétrico que va a ser hidrogenado, con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno (es decir se lleva a cabo una denominada formación previa el catalizador), antes de la hidrogenación asimétrica o se realiza la hidrogenación asimétrica en presencia del monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción o se ejecuta una formación previa y a continuación se lleva a cabo la hidrogenación asimétrica en presencia del monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción.

40 Preferiblemente se lleva a cabo el método acorde con la invención de modo que se trata previamente el catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno (es decir se hace una formación previa) y

se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción.

5 Si se ejecuta una formación previa, comúnmente se disuelven el compuesto elegido de metal de transición y los ligandos quirales elegidos y dado el caso del sustrato asimétrico que va a ser hidrogenado, en un solvente o medio solvente adecuado inerte bajo las condiciones de reacción, como por ejemplo éter, tetrahidrofurano, tolueno, clorobenceno, octadecanol, bifenileter, Texanol, Marlotherm, aceite Oxo 9N (productos de la hidroformilación de isómeros de octenos, BASF Aktiengesellschaft.) y similares. Como medios solventes pueden servir también el sustrato que reacciona, el producto o los subproductos de alto punto de ebullición que eventualmente se forman en la reacción. Sobre la solución resultante es forzada a presión de modo ventajoso en un reactor a presión o bien autoclave adecuados, comúnmente a una presión de aproximadamente 5 a aproximadamente 350 bar, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 bar y particularmente preferido de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 bar, una mezcla gaseosa que contiene hidrógeno y monóxido de carbono. Para la formación previa se emplea preferiblemente una mezcla gaseosa que contiene aproximadamente

30 a 99 % en volumen de hidrógeno,

15 1 a 70 % en volumen de monóxido de carbono y

0 a 5 % en volumen de otros gases,

donde los datos en % de volumen tienen que sumar 100 % de volumen.

De modo particularmente preferido, para la formación previa se emplea una mezcla gaseosa que contiene aproximadamente

20 40 a 80 % en volumen de hidrógeno,

20 a 60 % en volumen de monóxido de carbono y

0 a 5 % en volumen de otros gases,

donde los datos en % de volumen tienen que sumar 100 % de volumen.

25 Una mezcla gaseosa particularmente preferida para la formación previa es el denominado gas de síntesis, que consiste comúnmente de aproximadamente 35 a 55 % en volumen de monóxido de carbono, aparte de hidrógeno y otros gases traza.

30 La formación previa del catalizador acorde con la invención es ejecutada comúnmente a temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C. Si se ejecuta la formación previa en presencia del sustrato asimétrico que va a ser hidrogenado, es ventajoso elegir la temperatura de modo que ella no ocurra en medida perturbadora hasta una isomerización del doble enlace que va a ser hidrogenado. La formación previa es finalizada comúnmente después de aproximadamente 1 h a aproximadamente 24 h, frecuentemente después de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

35 A continuación de la formación previa que se ejecuta opcionalmente, se lleva a cabo de acuerdo con la invención la hidrogenación asimétrica del sustrato elegido. Después de la formación previa precedente, se **lleva a cabo** el sustrato elegido por regla general con buen éxito, con o sin adición de monóxido de carbono adicional. Si se obvió una formación previa precedente, se ejecuta la hidrogenación asimétrica acorde con la invención en presencia de monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción. De modo particularmente ventajoso se lleva a cabo una formación previa como se describió y durante la hidrogenación asimétrica se añade monóxido de carbono adicional a la mezcla de reacción.

40 La adición de monóxido de carbono adicional puede hacerse de diferentes formas: de este modo por ejemplo puede mezclarse el monóxido de carbono con el hidrógeno empleado para la hidrogenación asimétrica o también dosificarse de modo directo en forma de gas a la solución de reacción. Otra posibilidad consiste por ejemplo en añadir compuestos a la mezcla de reacción, los cuales liberan fácilmente monóxido de carbono, como por ejemplo compuestos de formiato u oxalilo.

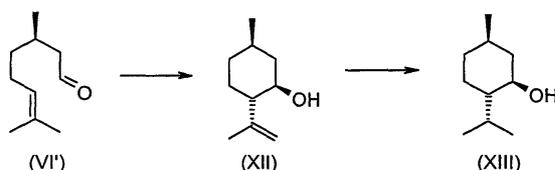
45 Preferiblemente se añade monóxido de carbono al hidrógeno empleado para la hidrogenación asimétrica. La fracción de monóxido de carbono en el hidrógeno empleado asciende comúnmente a aproximadamente 100 a aproximadamente 10000 ppm, preferiblemente aproximadamente 500 a aproximadamente 5000 ppm y de modo particularmente preferido aproximadamente 600 a aproximadamente 3000 ppm.

- 5 La hidrogenación asimétrica acorde con la invención es hecha de modo ventajoso a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 bar, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 bar, en particular a aproximadamente 50 a aproximadamente 100 bar y una temperatura de por regla general aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, en particular a aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C.
- La elección del solvente empleado para la ejecución de la hidrogenación asimétrica acorde con la invención no es crítica. Por ejemplo son solventes adecuados aquellos mencionados para la realización de la formación previa acorde con la invención. Con particular ventaja se ejecuta la hidrogenación asimétrica en el mismo solvente como la formación previa realizada, dado el caso, antes.
- 10 El método acorde con la invención puede ser realizado con buen éxito con y sin adición de aminas terciarias. Preferiblemente se ejecuta el método acorde con la invención en ausencia, es decir sin adición de aminas terciarias o adicionales o en presencia solo de cantidades catalítica de aminas terciarias adicionales.
- Como recipientes de reacción para la realización de la hidrogenación asimétrica acorde con la invención son adecuados en principio todos aquellos, que permiten las reacciones bajo las condiciones mencionadas, en particular presión y temperatura, y son adecuados para la reacción de hidrogenación como por ejemplo autoclaves, reactores de tubos, columnas de burbujas, etc.
- 15 Con ventaja se interrumpe la reacción, cuando el compuesto objetivo esta presente en el rendimiento deseado y actividad óptica deseada, es decir con el exceso deseado de enantiómero (ee) en la mezcla de reacción, como puede comprobar el experto mediante pruebas de rutina por ejemplo mediante métodos cromatográficos. Comúnmente se termina la hidrogenación después de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 h, frecuentemente después de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 h.
- Mediante el método acorde con la invención funciona bien poner a disposición compuestos carbonílicos ópticamente activos, en particular aldehídos ópticamente activos, en elevados rendimientos y excesos de enantiómero. Comúnmente se obtiene el compuesto hidrogenado asimétrico deseado en exceso de enantiómero de por lo menos 80 % ee, frecuentemente con exceso de enantiómero de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 % ee. En ello es de observar que el máximo exceso de enantiómero que se puede obtener puede depender de la pureza el sustrato empleado, en particular en vista de la pureza de isómeros del doble enlace que va a ser hidrogenado.
- 25 En consecuencia son adecuados como sustancias de partida en particular aquellas que exhiben una relación de isómeros de por lo menos aproximadamente, 90:10, preferiblemente por lo menos aproximadamente 95:5 referido a los isómeros E/Z del doble enlace.
- 30 El método acorde con la invención se distingue porque el catalizador homogéneo empleado es estabilizado mediante el monóxido de carbono adicional introducido al sistema de reacción, mediante lo cual por un lado se eleva claramente la vida del catalizador y por otro se hace posible usar nuevamente el catalizador homogéneo.
- En este modo el producto de reacción obtenido se elimina de la mezcla de reacción mediante métodos de por si conocidos por los expertos, como por ejemplo destilación y se emplea el catalizador remanente, dado el caso después de repetidas formaciones previas, en el marco de otras reacciones.
- 35 Por consiguiente el método acorde con la invención puede ser operado tanto en forma discontinua como también semicontinua y es adecuado en particular para reacciones a escala industrial.
- En el marco de una forma particularmente preferida de operar del método acorde con la invención, se hacen reaccionar neral o geranial, los cuales contienen hasta aproximadamente 5 % molar, preferiblemente hasta aproximadamente 2 % molar de los respectivos isómeros de doble enlace, hasta dar citronelal ópticamente activo. Para la formación del catalizador se emplea preferiblemente un compuesto de rodio soluble en la mezcla de reacción, en particular Rh(OAc)<sub>3</sub>, [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, Rh(CO)<sub>2</sub>acac, [Rh(cod)OH]<sub>2</sub>, [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub>, Rh<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub> o Rh<sub>6</sub>(CO)<sub>16</sub> y como ligandos quirales (R,R)-quirafos o bien (S,S)-quirafos ((2R, 3R)-(+)-2,3-bis (difenilfosfin)butano o (2S, 3S)-(-)-2,3-bis(difenilfosfin)butano) en las relaciones molares de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. En una forma particularmente preferida de operar del método acorde con la invención se hace reaccionar neral, el cual contiene hasta aproximadamente 5 % molar, preferiblemente hasta aproximadamente 2 % molar de geranial en presencia de Rh(OAc)<sub>3</sub>, [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, Rh(CO)<sub>2</sub>acac, [Rh(cod)OH]<sub>2</sub>, [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub>, Rh<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub> o Rh<sub>6</sub>(CO)<sub>16</sub> y (R,R)-quirafos hasta dar D-citronelal. Preferiblemente se hace la formación previa del catalizador bajo las condiciones antes mencionadas y se lleva acabo a continuación la hidrogenación asimétrica en presencia de hidrógeno, el cual contiene aproximadamente 600 a aproximadamente 3000 ppm de monóxido de carbono. En el marco de la forma preferida de operar se obvia de manera ventajosa la adición de solventes y se ejecutan la mencionadas reacciones en el sustrato que va a reaccionar o bien en el producto y dado el caso en subproductos de alto punto de ebullición,
- 40
- 45
- 50

como solventes. Se prefiere en particular la operación continua de reacción bajo empleo repetido o bien recirculación del catalizador homogéneo estabilizado de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para la producción de mentol ópticamente activo mediante el empleo de citronelal ópticamente activo producido según el método acorde con la invención. La producción de mentol ópticamente activo proveniente de citronelal es conocida. La etapa clave aquí es la transformación en ciclo del citronelal ópticamente activo hasta dar isopulegol ópticamente activo, como se describe por ejemplo en la EP-A 1 225 163.

El citronelal ópticamente activo producido de acuerdo con la invención se transforma en ciclo, como se representa posteriormente de manera esquemática, para la producción de L-mentol de la fórmula (XIII), en presencia de un ácido adecuado, que particular un ácido Lewis hasta dar L-isopulegol de la fórmula (XII) y a continuación ser hidrogenado hasta L-mentol.



En consecuencia, otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo de citronelal ópticamente activo producido según el método acorde con la invención, para la producción de mentol ópticamente activo. En particular, la invención se refiere al empleo de D-citronelal producido según el método acorde con la invención, para la producción de L-mentol ópticamente activo.

Los siguientes ejemplos sirven para la aclaración de la invención, sin restringirla de cualquier forma:

#### Ejemplo 1: Hidrogenación asimétrica de cis-citral en presencia de monóxido de carbono

Se disolvieron 17,9 mg de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 38,5 mg de (R,R)-quirafos bajo atmósfera de gas protector en 20 g de tolueno y se llevaron a un autoclave de 100 ml, el cual fue enjuagado previamente 3 veces con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno (1:1, vol./vol.). Se agitó a una presión de 8 bar de  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 y  $60^\circ\text{C}$  por 3 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Por medio de una esclusa de presión se comprimieron 10,94 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 99,1:0,9; relación sustrato/catalizador = 1000) con 15 bar de  $\text{H}_2$ . Se ajustó la presión de reacción mediante compresión con hidrógeno a 80 bar. Para la reducción de la presión parcial de CO se redujo la presión tres veces y después de 3 horas una vez adicional hasta 8 bar y se comprimió nuevamente con hidrógeno hasta 80 bar. Después de 18 h se determinó por medio de cromatografía de gases una conversión de 99,9% y un rendimiento en D-citronelal de 99,8% con una pureza óptica de 90% ee.

#### Ejemplo 2: Hidrogenación asimétrica de neral en presencia de monóxido de carbono

Se disolvieron 17,0 mg de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 43,8 mg de (R,R)-quirafos en 0,8 ml de THF y se agitaron en un autoclave a 80 bar de gas de síntesis ( $\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$ , vol./vol.) y  $60^\circ\text{C}$  por 8 h. A continuación se disolvieron 39,00 g de neral (relación del isómero de doble enlace neral/geranial = 95,2:4,8; relación sustrato/catalizador = 4000) y se añadieron junto con la solución de catalizador a un autoclave de 100 ml, el cual había sido enjuagado previamente 3 veces con  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 (vol./vol.). Se ajustó a 80 bar la presión de reacción mediante compresión de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. Después de 144 h se determinó por cromatografía de gases una conversión de 84,3% y un rendimiento de 80,9% en D-citronelal con una pureza óptica de 64% ee.

#### Ejemplo 3: Hidrogenación asimétrica de neral por empleo repetido del catalizador

Se disolvieron 23,7 mg de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 55,7 mg de (R,R)-quirafos bajo atmósfera de gas protector en 24 g de THF y se colocaron en un autoclave de 100 ml, el cual había sido enjuagado antes 3 veces con  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 (vol./vol.). Se agitó a una presión de 80 bar de  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 y  $60^\circ\text{C}$  por 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se alivió la presión hasta 8 bar de  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1. Por medio de una esclusa de presión se comprimieron 13,2 g de neral (relación del isómero de doble enlace neral/geranial = 99,4:0,6) con 15 bar de  $\text{H}_2$ . Se ajustó la presión de reacción a 80 bar mediante compresión de hidrógeno. Para la reducción de la presión parcial de CO se redujo la presión por 5 veces hasta 8 bar y se comprimió nuevamente con hidrógeno hasta 80 bar. El contenido de CO determinado por cromatografía de gases en el espacio de cabeza fue de 510 ppm. Después de en cada caso 20 h y 40 h se añadieron nuevamente 13,20 g o bien 19,80 g de neral. Después de 66 h se determinó por cromatografía de gases una conversión de 75,8% y un rendimiento de 72,8% D-citronelal con una pureza óptica de 87% ee.

El número total de retorno referido a la conversión en D-citronelal fue de 1030.

**Ejemplo 4: Hidrogenación asimétrica de cis-citral mediante separación del producto por destilación y empleo repetido del catalizador**

5 Se disolvieron 8,4 mg de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 21,6 mg de (R,R)-quirafos en 0,8 ml de THF y se agitaron en un autoclave a 80 bar de gas de síntesis ( $\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$ , vol./vol.) y 60°C por 8 h. Después se cargaron en el autoclave 9 g de neral (relación del isómero de doble enlace neral/geranial = 95,2:4,8). Se ajustó la presión de reacción a 80 bar mediante compresión de gas hidrógeno el cual contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. Después de 24 h se alcanzó una conversión de 99%, y el ee del D-citronelal obtenido fue de 83%.

10 Después de separación del producto por destilación se añadieron otros 8,5g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 95,2:4,8) y se hidrogenó por 48 h a 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. La conversión fue de 36%, el ee del D-citronelal obtenido fue de 54%.

Después de repetidas separaciones del producto por destilación se añadieron otros 6,8 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 95,2:4,8) y 72 h se hidrogenó a 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. La conversión fue de 13%, el ee del D-citronelal obtenido fue de 30%.

15 El número total de retorno referido a la conversión en D-citronelal fue de 2312.

**Ejemplo 5: Hidrogenación asimétrica de neral por formación previa, eliminación del producto y empleo repetido el catalizador**

20 Se disolvieron 30 mg de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 75 mg de (R,R)-quirafos en 3 ml THF y se agitaron en un autoclave 60°C en presencia de 80 bar de gas de síntesis ( $\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$ , vol./vol) por 20 h. A continuación se añadieron 37 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 96,6:3,4) y se colocó la solución en un autoclave de 100 ml, el cual había sido enjuagado antes 3 veces con  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 (vol./vol.). La presión de reacción fue ajustada a 80 bar mediante compresión de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. Después de 24 h se alcanzó una conversión de > 99%; el ee del D-citronelal obtenido fue de 87%.

25 Después de la separación del producto por destilación se disolvió el residuo de destilación con THF y se agitó en un autoclave a 60°C en presencia de gas de síntesis ( $\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$ ) a una presión de 80 bar por 20 h. Después se añadieron otros 32 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 96,6:3,4) y se hidrogenó por 24 h a una presión de 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. La conversión fue de > 99%, el ee del D-citronelal obtenido fue de 87%.

30 Después de repetidas separaciones del producto por destilación se diluyó el residuo destilación con THF y se agitó en un autoclave a 60°C en presencia de 80 bar de gas de síntesis ( $\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$ ) por 20 h. Después se añadieron otros 32,96 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 96,6:3,4) y se hidrogenó por 24 h a una presión de 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. Las conversión fue de 90%, la pureza óptica del D-citronelal obtenido fue de 88% ee.

35 Se repitió el experimento una vez más mediante adición de 33 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 96,6:3,4). Se obtuvo D-citronelal a una conversión del 17% con una pureza óptica de 89% ee.

El número total de retorno referido al rendimiento total en D-citronelal fue de 4975.

**Ejemplo 6: Operación continua de la hidrogenación asimétrica de neral**

40 Se cargaron en un equipo de laboratorio operado continuamente una solución de 2,13 g de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 6,00 g de (R, R)-quirafos en 70 g THF y 60 g de aceite Oxo 9N (BASF Aktiengesellschaft.), la cual había sido agitada previamente 20 h a 60°C y una presión de 80 bar de  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 (vol./vol.) y 170 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial aproximadamente 95:5), con lo que se había ajustado la mezcla gaseosa en el reactor de formación previa de la instalación a 10000 ppm de monóxido de carbono en hidrógeno (80 bar), la temperatura a 60°C. En el reactor de hidrogenación se ajustó una mezcla gaseosa de 1000 ppm de monóxido de carbono en hidrógeno (80 bar) y una temperatura de 25°C.

45 Se ajustó a 6 g/h la adición de reactante fresco. Se separó por destilación continua bajo vacío, una fracción que contenía el producto de modo que el contenido de la instalación permaneció casi constante. En un período de 19 días se obtuvieron 6,01 mol (927,7 g) de D-citronelal. El número total de retorno referido al rendimiento total de D-citronelal fue de 10914.

**Ejemplo 7: Hidrogenación asimétrica de 3-metil ciclopent-2-enona en presencia de monóxido de carbono**

5 Se disolvieron 0,3049 g de  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  y 0,7767 g de (R,R)-quirafos bajo atmósfera de gas protector en 15 g de tetrahidrofurano y se transfirieron a un autoclave de 100 ml, el cual había sido enjuagado previamente 3 veces con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno (1:1, vol./vol.). Se agitó a una presión de 8 bar  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1 y 60°C por 24 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de gas protector se tomaron 2,48 g de la solución madre resultante y se disolvieron en 35 ml de tetrahidrofurano. Por medio de una jeringa se añadieron 2,0 g de 3-metilciclopent-2-enona y se agitó por 21 horas a 50°C y 60 bar de gas hidrógeno que contenía 2000 ppm de monóxido de carbono. La conversión hasta 3-metilciclopentanona fue de 99 % el exceso de enantiómero fue de 87 %.

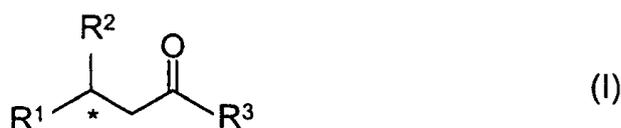
**10 Ejemplo de comparación 1: hidrogenación asimétrica de Neral**

15 Se disolvieron 12,3 mg de  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$  y 31,5 mg de (S,S)-quirafos bajo atmósfera de gas protector en 15 g de tolueno y se llevaron a un autoclave de 100 ml, el cual había sido enjuagado previamente 3 veces con  $\text{H}_2$ . Se agitó a 1,5 bar de  $\text{H}_2$  por 1,5 h, se alivió la presión hasta el nivel normal y se añadió por medio de una jeringa 1 g de neral (relación de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 98,7:1,3; relación sustrato/catalizador = 100) disuelto en 15 g de tolueno. La presión de reacción fue ajustada a 90 bar mediante compresión de hidrógeno. Los controles cromatograficos de la reacción mostraron después de 15 h total transformación y un rendimiento determinado cromatográficamente de 98% en L-citronelal con una pureza óptica de 96% ee.

## REIVINDICACIONES

5 1. Método para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados en presencia de catalizadores ópticamente activos de metales de transición, solubles en la mezcla de reacción, que exhiben por lo menos un ligando de monóxido de carbono, caracterizado porque se trata previamente el catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono agregado adicionalmente a la mezcla de reacción.

2. Método según la reivindicación 1 para la producción de compuestos carbonílicos ópticamente activos de la fórmula (I)



10

donde los radicales

15  $R^1, R^2$  representan en cada caso un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes  $OR^4$ ,  $NR^5R^6$ , halógeno, arilo  $C_6-C_{10}$  y hetarilo  $C_3-C_9$  y el cual junto con  $R^3$  puede formar un anillo de 5 a 25 miembros con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$  sean diferentes,

20  $R^3$  representa hidrógeno o un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes  $OR^4$ ,  $NR^5R^6$ , halógeno, arilo  $C_6-C_{10}$  y hetarilo  $C_3-C_9$ , o representa  $OR^7$  o  $NR^8R^9$

donde

$R^4, R^5, R^6$  son respectivamente independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$  o alquiloarilo  $C_7-C_{12}$  y

25  $R^5$  y  $R^6$  pueden ser juntos también una cadena alquileno con 2 a 5 átomos de carbono, la cual puede estar interrumpida por N o O y

30  $R^7, R^8$  representa un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios dobles enlaces etilénicos y/o uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de sustituyentes  $OR^4$ ,  $NR^5R^6$ , halógeno, arilo  $C_6-C_{10}$  y hetarilo  $C_3-C_9$  y junto con  $R^1$  o  $R^2$  pueden formar un anillo de 5 a 25 miembros y

$R^9$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ -Alquilo, arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$  o alquilarilo  $C_7-C_{12}$

\* define un átomo de carbono asimétrico,

mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados de la fórmula (II)



35 donde los radicales  $R^1$  a  $R^3$  poseen el significado arriba indicado.

3. Método según la reivindicación 1 o 2 para la producción de aldehídos o cetonas ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados.

4. Método según la reivindicación 3 para la producción de aldehídos ópticamente activos de la fórmula (III)



5 donde

$R^{10}$  representa un radical alquilo no ramificado o ramificado con 2 a 25 átomos de carbono, el cual puede exhibir dado el caso 1 a 5 dobles enlaces etilénicos, y

\* define un átomo de carbono asimétrico

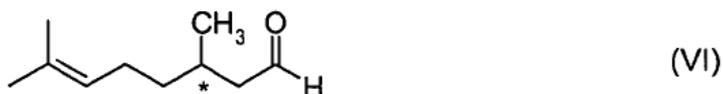
mediante la hidrogenación asimétrica de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados de las fórmulas (IV) o (V)



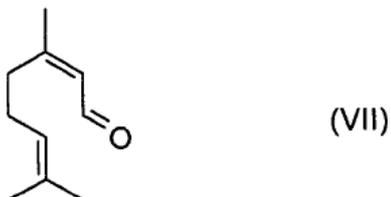
10

donde el radical  $R^{10}$  posee el significado arriba indicado.

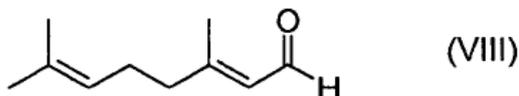
5. Método según la reivindicación 4 para la producción de citronelal ópticamente activo de la fórmula (VI)



Mediante hidrogenación asimétrica de neral de la fórmula (VII) o geranial de la fórmula (VIII)



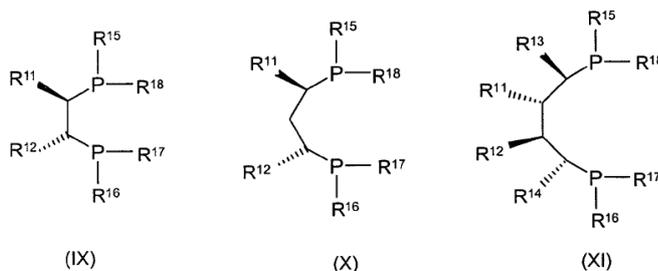
15



6. Método según la reivindicación 5 para la producción de D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de neral.

7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se emplea un catalizador de metal de transición, el cual es obtenible mediante reacción de por lo menos un compuesto de metal de transición soluble en la mezcla de reacción con un ligando ópticamente activo, el cual exhibe por lo menos un átomo de fósforo y/o arsénico.

5 8. Método según la reivindicación 7, caracterizado porque como ligandos ópticamente activos se usan compuestos de las fórmulas generales (IX), (X) o (XI)



en las cuales

10  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ : en cada caso independientemente uno de otro representan un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 20 átomos de carbono, el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 4, dobles enlaces etilénicos y/o

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ : pueden portar uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 4, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de sustituyentes  $OR^{19}$ ,  $NR^{20}R^{21}$ , halógeno, arilo  $C_6-C_{10}$  y hetarilo  $C_3-C_9$  y

15  $R^{11}$  y  $R^{12}$  pueden formar juntos un anillo de 4 a 20 miembros, el cual puede contener uno o varios, por regla general 1 o 2 átomos de O y en cada caso independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo  $C_1-$  a  $C_4$  de cadena recta o ramificada y

20  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ : representan en cada caso arilo  $C_6-$  a  $C_{10}$ , el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes elegidos de entre el grupo de sustituyentes alquilo  $C_1-$  a  $C_4$ , arilo  $C_6-$  a  $C_{10}$ , alcoxi  $C_1-$  a  $C_4$  y amino y

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ : son caso independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$  o alquilarilo  $C_7-C_{12}$ , donde

$R^{20}$ ,  $R^{21}$ : pueden ser juntos también una cadena alquileno con 2 a 5 átomos de carbono la cual puede estar interrumpida por N o O,

25 9. Método según las reivindicaciones 7 u 8, donde el compuesto del metal de transición es un compuesto de un metal del grupo auxiliar VIII del sistema periódico de elementos.

10. Método según la reivindicación 7 a 9, caracterizado porque se emplea un compuesto de los metales rodio e iridio.

30 11. Método según la reivindicación 7 a 10, caracterizado porque se emplea un ligando ópticamente activo, el cual contiene dos átomos de fósforo.

12. Método según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque se trata previamente el catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y se realiza la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono añadido adicionalmente a la mezcla de reacción.

35 13. Método según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el catalizador es tratado previamente con una mezcla gaseosa que contiene

30 a 99 % vol de hidrógeno,

1 a 70 % vol de monóxido de carbono y

0 a 5 % vol de otros gases,

donde los datos en % vol tienen que sumar 100 % vol.

14. Método según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque para la hidrogenación asimétrica se emplea hidrógeno que contiene 100 a 10.000 ppm de monóxido de carbono.

5 15. Método según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque se ejecuta la hidrogenación asimétrica a una presión de 10 a 100 bar.

16. Método según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque es ejecutado de manera continua.

17. Método para la producción de mentol ópticamente activo empleando citronelal ópticamente activo producido según una de las reivindicaciones 1 a 16.

10 18. Método según la reivindicación 17, caracterizado porque en presencia de un ácido Lewis se transforma en cíclico el citronelal ópticamente activo producido según una de las reivindicaciones 1 a 15, hasta L-isopulegol y se hidrogena a continuación.

19. Empleo de citronelal ópticamente activo producido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para la producción de mentol ópticamente activo.

15 20. Método para la producción de mentol ópticamente activo que incluye las etapas de

a) producción de citronelal ópticamente activo según una de las reivindicaciones 1 a 16,

b) transformación en ciclo del citronelal ópticamente activo obtenido en la etapa a), hasta isopulegol ópticamente activo

y

20 c) hidrogenación del isopulegol ópticamente activo obtenido en la etapa b) hasta mentol ópticamente activo.