

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 653**

51 Int. Cl.:
C07D 311/72 (2006.01)
C07C 49/04 (2006.01)
C07C 29/17 (2006.01)
C07C 67/303 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05820633 .5**
96 Fecha de presentación: **20.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828159**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA DE ALQUENOS USANDO COMPLEJOS DE IRIDIO QUIRALES.**

30 Prioridad:
22.12.2004 EP 04030432

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

73 Titular/es:
DSM IP ASSETS B.V.
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL

72 Inventor/es:
BONRATH, Werner;
MENGES, Frederik;
NETSCHER, Thomas;
PFALTZ, Andreas y
WÜSTENBERG, Bettina

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 371 653 T3

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

DESCRIPCIÓN

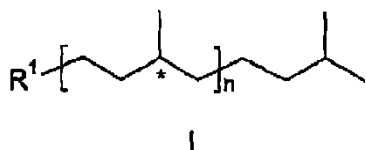
Hidrogenación asimétrica de alquenos usando complejos de iridio quirales

5 La presente invención se refiere a la hidrogenación (estereoselectiva) de un compuesto de fórmula II con al menos un doble enlace carbono-carbono, especialmente a la hidrogenación (estereoselectiva) de sesquiterpenos acíclicos, tocomonoenoles, tocodienoles, tocotrienoles o cualquiera de sus derivados, así como a la hidrogenación (estereoselectiva) de partes/extractos de aceites vegetales que contengan dichos tocotrienoles o sus derivados, en presencia de un complejo de Ir quiral, según se define más adelante, como catalizador, donde preferentemente un estereoisómero se fabrica en exceso.

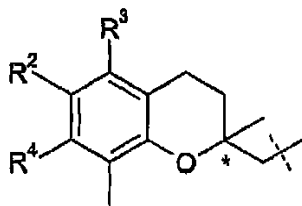
10 En el estado anterior de la técnica no existía un método general para la hidrogenación asimétrica de olefinas trisustituidas que no tuvieran ningún grupo funcional en la cercanía, es decir las olefinas en las cuales los átomos de carbono del doble enlace olefínico están separados del grupo o grupos funcionales por dos o más grupos CH₂- no podían ser hidrogenadas estereoselectivamente hasta ahora. Un "grupo funcional" se entiende como un grupo que consiste en un residuo aromático o grupos que contienen heteroátomos como O, N, S, P o análogos. Los ejemplos de los compuestos correspondientes que son útiles para la síntesis de tocoferoles ópticamente activos (vitamina E) son tocotrienoles, isoprenoides insaturados como geranilacetona o ésteres alquílicos del ácido farneseno. Por consiguiente, existe la necesidad de proveer de catalizadores para dicha hidrogenación estereoselectiva.

15 Sorprendentemente se encontró que los complejos de Ir quirales, especialmente los que contienen sistemas de ligandos P-N, son adecuados para ese fin. Dichos catalizadores eran hasta ahora conocidos únicamente para la hidrogenación estereoselectiva de compuestos aromáticos (see A. Pfaltz et al., Adv. Synth. Catal. 2003, 345 (1 + 2), 33-43; F. Menges, A. Pfaltz, Adv. Synth. Catal. 2002, 344 (1), 40-44; J. Blankenstein, A. Pfaltz, Angew. Chem. Int. Ed, 2001, 40 (23), 4445-4447; A. Pfaltz, Chimia 2004, 58 (1 + 2), 49-50).

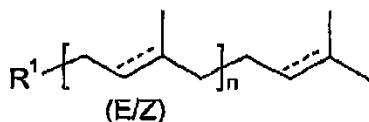
20 Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para la fabricación de al menos un compuesto de fórmula I



30 donde la posición marcada con el asterisco es un centro asimétrico y R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃-alquilo lineal, C₅₋₇-cicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo (alquilo = C₁₋₄-alquilo), oxoalquilo (alquilo = C₁₋₄-alquilo), alquilcarbonilo (alquilo = C₁₋₄-alquilo), alcocarbonilo (alcoxi = C₁₋₄-alcoxilo lineal) y un grupo de fórmula



35 donde R² es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, y R³ y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo, y n es un número entero entre 1 y 10, preferentemente entre 1 y 3, que comprende el paso de hidrogenar un compuesto de fórmula II



II

40 donde al menos hay presente un doble enlace carbono-carbono y donde las líneas punteadas representan las posiciones posibles de dichos dobles enlaces carbono-carbono facultativos; y R¹ y n son como antes, en presencia de un complejo de Ir quiral como el catalizador que se define más adelante.

Preferentemente en dicho proceso un estereoisómero del compuesto I se fabrica en exceso. Cuando se usa un compuesto de fórmula II con sólo un centro proquiral preferentemente un enantiómero se fabrica en exceso. La estereoselectividad de la hidrogenación se puede controlar mediante la elección adecuada del catalizador.

5 Material de partida

Los ejemplos de los compuestos de fórmula II son los que se presentan en la figura 4:

10 Ila1 = (E)-Dihidrogenilacetona, Ila2 = (Z)-dihidronerilacetona, Ila3 = (E)-geranilacetona, Ila4 = (Z)-nerilacetona, Iib = (todo-E)-farnesol; Iic = éster etílico del ácido (todo-E)-farneseno, (S)-XII = (2S,3'E,7'E)-tocotrienol y sus derivados, (R)-XII = (2R,3'E,7'E)-tocotrienol y sus derivados, (S)-XIII = (2S,3'E,7'E)-tocomono- y -dienoles donde las líneas punteadas indican las posiciones posibles del doble enlace o los dos dobles enlaces, (R)-XIII = (2R,3'E,7'E)-tocomono- y -dienoles donde las líneas punteadas indican las posiciones posibles del doble enlace o los dos dobles enlaces.

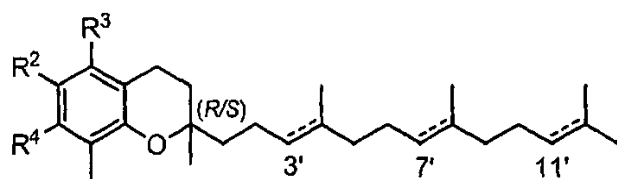
	Fórmula (S)-XII	Fórmula (R)-XII
R ³ = R ⁴ = metilo; R ² = grupo hidroxilo (protegido)	(2S,3'E,7'E)-α-tocotrienol y sus derivados	(2R,3'E,7'E)-α-tocotrienol y sus derivados
R ³ = R ⁴ = metilo; R ² = acetiloxi	acetato de (2S,3'E,7'E)-α-tocotrienilo	acetato de (2R,3'E,7'E)-α-tocotrienilo
R ³ = metilo; R ⁴ = H; R ² = grupo hidroxilo (protegido)	(2S,3'E,7'E)-β-tocotrienol y sus derivados	(2R,3'E,7'E)-β-tocotrienol y sus derivados
R ³ = metilo; R ⁴ = H; R ² =	acetato de (2S,3'E,7'E)-β-tocotrienilo	acetato de (2R,3'E,7'E)-β-tocotrienilo
R ³ = H, R ⁴ = metilo; R = grupo hidroxilo (protegido)	(2S,3'E,7'E)-γ-tocotrienol y sus derivados	(2R,3'E,7'E)-γ-tocotrienol y sus derivados
R ³ = H, R ⁴ = metilo; R ² = acetiloxi	acetato de (2S,3'E,7'E)-γ-tocotrienilo	acetato de (2R,3'E,7'E)-γ-tocotrienilo
R ³ = R ⁴ = H; R ² = grupo hidroxilo (protegido)	(2S,3'E,7'E)-δ-tocotrienol y sus derivados	(2R,3'E,7'E)-δ-tocotrienol y sus derivados
R ³ = R ⁴ = H; R ² = acetiloxi	acetato de (2S,3'E,7'E)-δ-tocotrienilo	acetato de (2R,3'E,7'E)-δ-tocotrienilo

15 Preferentemente el compuesto de fórmula II es un isoprenoide, un sesquiterpeno acíclico, un tocomonoenol, un tocodienol o un tocotrienol.

Un isoprenoide es un oligo(isopreno) o un poli(isopreno) y sus derivados que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente el doble enlace carbono-carbono tiene la configuración E.

20

El tocomonoenol, el tocodienol y/o el tocotrienol tienen la fórmula XIII,



XIII

donde los enlace punteados son opcionales y al menos uno de los enlace punteados está presente.

25 y donde R² es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido y R³ y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo.

El compuesto XIII abarca por lo tanto (3'E)-tocomonoenoles, (7'E)-tocomonoenoles, (11')-tocomonoenoles, (3'E,7'E)-tocodienoles, (3'E,11')-tocodienoles, (7'E,11')-tocodienoles, así como (3'E,7'E)-tocotrienoles.

30 Con respecto al sustituyente R² en las fórmulas I, II y XIII:

R² es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. El grupo hidroxilo puede ser protegido como un éter, éster o acetal.

Los ejemplos de éteres y acetales son el metil éter, el metoximetil éter, el metoxietil éter y el tetrahidropiraniil éter, así como los compuestos en los que R² es etoxietilo o metoxietoxietilo.

5 Los ejemplos de ésteres son el éster del ácido acético y los ésteres con otros ácidos carbónicos como el éster del ácido fórmico, el monoéster del ácido succínico (o derivados), el éster del ácido propiónico, el éster del ácido benzoico y el éster del ácido palmítico.

10 Preferentemente R² es un grupo hidroxilo protegido, donde el grupo hidroxilo está protegido como éter o éster, más preferentemente como éster, se prefiere especialmente que R² sea acetiloxi.

15 En otro aspecto la presente invención también se refiere a un proceso para la fabricación de una parte hidrogenada o un extracto hidrogenado de un aceite vegetal, preferentemente de aceite de palma, que comprende el paso de la hidrogenación de la parte o el extracto del aceite vegetal, que contiene al menos un tocotrienol o uno de sus derivados, en presencia de un complejo de Ir quiral, como los definidos más adelante, como catalizador. Eso significa en la presente invención que "una parte o un extracto del aceite vegetal que contiene al menos un tocotrienol o uno de sus derivados" también está comprendida por la expresión "compuesto de fórmula II con al menos un doble enlace carbono-carbono".

20 La expresión "parte de un aceite vegetal" abarca cualquier parte tratada o sin tratar del aceite vegetal, cualquier parte concentrada así como el aceite vegetal entero en sí mismo. "tratada" significa tratada químicamente por ejemplo destilada o extraída o tratada térmicamente.

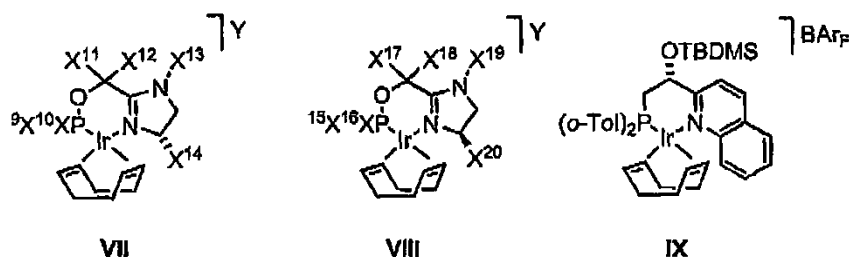
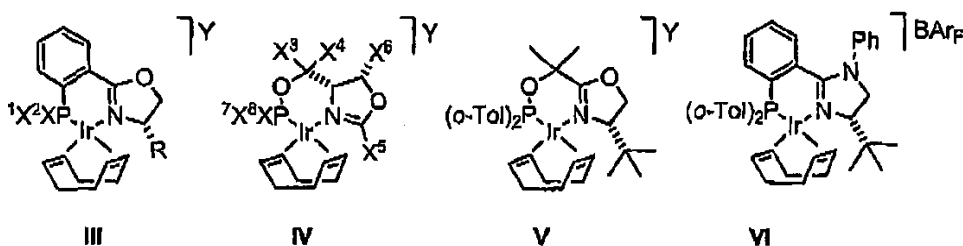
25 Preferentemente el aceite vegetal comestible se trata de tal manera que se obtiene una parte enriquecida ("concentrada") en los tocotrienoles originalmente contenidos en el aceite vegetal comestible. Esta parte del aceite vegetal comestible puede no ser ella misma comestible.

30 Los ejemplos de aceites vegetales son cualquier aceite vegetal comestible conocido por los expertos. Se prefiere especialmente el aceite de palma que contiene además de pequeñas cantidades de α - y γ -tocoferol grandes cantidades de tocotrienoles.

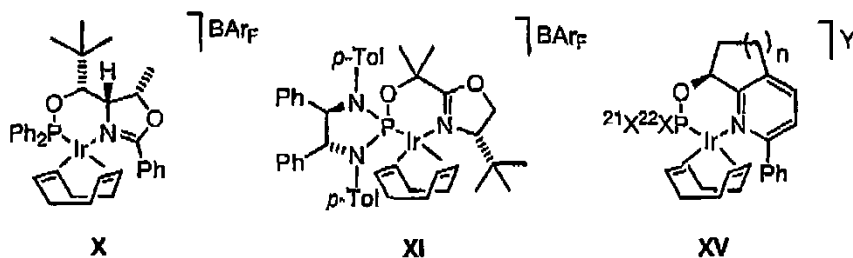
35 En una realización preferida de la invención el tocotrienol, o su derivado, es hidrogenado a tocoferol (derivado), preferentemente a un tocoferol (derivado) fuertemente enriquecido en el estereoisómero (todo-R).

Catalizador

Los catalizadores adecuados para el proceso de la presente invención son los complejos de Ir de fórmulas III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI o XV y sus enantiómeros



40



donde R, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴, X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸, X¹⁹, X²⁰, X²¹ y X²² son

independientemente uno de otro hidrógeno, C₁₋₄-alquilo, C₅₋₇-cicloalquilo, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi y/o C₁₋₄-perfluoroalquilo,

el anión Y es un anión de coordinación bajo, n es 1 o 2, y

donde "o-Tol" significa orto-tolilo, "Ph" significa fenilo, "TBDMS" significa tert-butil-dimetilsililo, "p-Tol" significa para-tolilo y "BAR_F" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)borato.

También son catalizadores adecuados los complejos de Ir correspondientes y sus enantiómeros, en los cuales el ligando ciclooctadieno es reemplazado por eteno o norbornadieno.

Los complejos de Ir quirales preferidos, adecuados para el proceso de la presente invención, son complejos de Ir de las fórmulas III a XI, donde

R, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴, X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸, X¹⁹, X²⁰, X²¹ y X²² son independientemente uno de otro hidrógeno, C₁₋₄-alquilo, C₅₋₇-cicloalquilo, fenilo (opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi y/o C₁₋₄-perfluoroalquilo), bencilo, 1-naftilo o ferrocenilo, y

el anión Y es un anión de coordinación débil como PF₆⁻, SbF₆⁻, BAR_F⁻, BF₄⁻, F₃C-SO₃⁻, ClO₄⁻, tetra(perfluoroaril)borato o tetra(perfluoroalquilo)aluminato donde el perfluoroarilo es fenilo sustituido con 1 a 5 grupos perfluoro-C₁₋₄-alquilo y el perfluoroalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Especialmente preferidos son los complejos de Ir de las fórmulas III a XI y XV, donde

R, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴, X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸, X¹⁹, X²⁰, X²¹ y X²² son independientemente uno de otro hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-tolilo, m-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,5-di-tert-butilfenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 1-naftilo o ferrocenilo, y

el anión Y es tetra(perfluoroaril)borato o tetra(perfluoroalquilo)aluminato donde el perfluoroarilo es un fenilo sustituido con 1 a 3 grupos perfluoro-C₁₋₄-alquilo y el perfluoroalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los complejos de Ir quirales más preferidos, adecuados para el proceso de la presente invención, son los complejos de Ir de las fórmulas III a XI y XV, donde

R, X⁵, X¹⁴ y X²⁰, X²¹, y X²² son independientemente uno de otro hidrógeno, iso-propilo, tert-butilo, fenilo, 3,5-di-tert-butilfenilo o ferrocenilo,

X¹ y X², así como X⁷ y X⁸, así como X⁹ y X¹⁰ y X¹⁵ y X¹⁶ son independientemente uno de otro fenilo, o-tolilo, ciclohexilo o iso-propilo, preferentemente X¹ y X² así como X⁷ y X⁸ o X⁹ y X¹⁰ o X¹⁵ y X¹⁶ son lo mismo,

X³ y X⁴ así como X¹¹ y X¹² así como X¹⁷ y X¹⁸ son independientemente uno de otro metilo, etilo, n-butilo, iso-butilo o bencilo, preferentemente X³ y X⁴, X¹¹ y X¹², X¹⁷ y X¹⁸ son lo mismo,

X⁶ es hidrógeno o metilo,

X¹³ y X¹⁹ son independientemente uno de otro fenilo, ciclohexilo, 4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, bencilo, m-tolilo o 1-naftilo,

Y es tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄] o tetra(perfluorotert-butiloxi)aluminato [Al(OC(CF₃)₃)₄] y n es el definido antes.

Los complejos de Ir quirales aún más preferidos, adecuados para el proceso de la presente invención son los complejos de Ir de las fórmulas III a XI y XV, donde

R es hidrógeno, iso-propilo o tert-butilo,

X¹ y X² son independientemente uno de otro fenilo, o-tolilo, ciclohexilo o iso-propilo, preferentemente X¹ y X² son lo mismo,

X³ y X⁴ son independientemente uno de otro bencilo o iso-butilo, preferentemente X³ y X⁴ son lo mismo,

X⁵ es fenilo, 3,5-di-tert-butilfenilo o ferrocenilo,

X⁶ es hidrógeno o metilo,

X⁷ y X⁸ son independientemente uno de otro fenilo o ciclohexilo, preferentemente X⁷ y X⁸ son lo mismo,

X⁹ y X¹⁰ son independientemente uno de otro fenilo u o-tolilo, preferentemente X⁹ y X¹⁰ son lo mismo,

X¹¹ y X¹² son independientemente uno de otro metilo, etilo o n-butilo, preferentemente X¹¹ y X¹² son lo mismo,

X¹³ es fenilo, ciclohexilo, 4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, bencilo, m-tolilo o 1-naftilo,

X^{14} es iso-propilo o tert-butilo,

X^{15} y X^{16} son independientemente uno de otro fenilo u o-tolilo, preferentemente X^{15} y X^{16} son lo mismo,

X^{17} y X^{18} son independientemente uno de otro metilo o n-butilo, preferentemente X^{17} y X^{18} son lo mismo,

X^{19} es fenilo o 1-naftilo,

5 X^{20} es iso-propilo o tert-butilo,

X^{21} y X^{22} son

Y es tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato $[B(3,5-C_6H_3(CF_3)_2)_4]$ o tetra(perfluorotert-butil)oxialuminato $[Al(OC(CF_3)_3)_4]$ y n es el definido antes.

10 Los complejos de Ir quirales que más se prefieren, adecuados para el proceso de la presente invención, son los complejos de Ir de las fórmulas III a XI presentados en las figuras 1 a 3. Las abreviaturas siguientes se usan en las fórmulas:

"Cy" = ciclohexilo, "Bn" = bencilo, "i-Bu" = iso-butilo, "n-Bu" = n-butilo, "t-Bu" = tert-butilo, "Fc" = ferrocenilo,

15 "o-Tol" = o-tolilo, "p-Tol" = p-tolilo, "i-Pr" = iso-propilo, "Me" = metilo, "Ph" = fenilo, "TBDMS" = tert-butildimetilsililo, "BArF" es tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato $[B(3,5-C_6H_3(CF_3)_2)_4]$.

La Fig. 1 muestra los complejos de Ir preferidos de las fórmulas III (A1, A2, A4, A5, G1) y IV (C1, C2, C5, C6).

La Fig. 2 muestra los complejos de Ir preferidos de la fórmula VII (E1 y E3 a E14).

20 La Fig. 3 muestra los complejos de Ir de las fórmulas V (B1), VI (D1), VIII (E2, E15), IX (F1), X (C4), XI (B2) y XV (H1).

Condiciones de reacción

25 En el proceso de hidrogenación de la presente invención la cantidad de catalizador es convenientemente entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 mol %, preferentemente entre aproximadamente 0.09 y aproximadamente 2.5 mol %, más preferentemente entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 2.0 mol %, basada en la cantidad de compuesto de fórmula II.

30 Los ejemplos preferidos de hidrocarburos alifáticos halogenados son alcanos C_{1-} a C_{15-} mono- o polihalogenados, lineales, ramificados o cíclicos. Son ejemplos especialmente preferidos los alcanos C_{1-} a C_{15-} mono- o policlorados o bromados, lineales, ramificados o cíclicos. Más preferidos son los alcanos C_{1-} a C_{15-} mono- o policlorados lineales, ramificados o cíclicos. Los que más se prefieren son diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, 1,1,1-tricloroetano, cloroformo y bromuro de metileno. Además, tolueno, benceno y diclorobenceno entran en consideración.

La reacción se puede llevar a cabo sin solventes, o en presencia de uno o más de los solvente mencionados antes. La concentración de los reactivos en la solución no es decisiva.

40 La reacción se lleva a cabo convenientemente a una presión absoluta de hidrógeno entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 bar, preferentemente a una presión absoluta de hidrógeno entre aproximadamente 20 y aproximadamente 75 bar. La temperatura de la reacción es convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100 °C, preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 °C.

45 La secuencia de adición de los reactivos y los solventes no es crucial.

Realizaciones preferidas de la invención.

50 En una primera realización preferida de la presente invención, (Z)-nerilacetona o (E)-geranilacetona o cualquiera de sus mezclas se hidrogena en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo que consiste en los catalizadores A2 (véase Fig. 1), D1 (véase Fig. 3), B1 (véase Fig. 3) y E1 (véase Fig. 2), preferentemente en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo que consiste en los catalizadores D1, B1 y E1, más preferentemente en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo que consiste en los catalizadores B1 y E1 para formar una mezcla de los enantiómeros (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona y (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona. Preferentemente la hidrogenación es estereoselectiva de modo que un enantiómero está presente en la mezcla en un exceso enantiomérico, preferentemente de al menos 84%, más preferentemente de al menos 90%.

60 En una segunda realización preferida de la presente invención se hidrogena (E)-farnesol en presencia de un complejo de Ir quiral E1 (véase Fig. 2) o B1 (véase Fig. 3) para formar una mezcla de dos pares de enantiómeros (3R,7S)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol y (3S,7R)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol así como (3R,7R)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol y (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol. Donde preferentemente el estereoisómero (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol está presente en la mezcla obtenida después de la hidrogenación en exceso, en comparación con los otros estereoisómeros, preferentemente en una cantidad de al menos 70%, más preferentemente en una cantidad de al menos 75%.

En una tercera realización preferida de la presente invención se hidrogena el éster etílico del ácido (E)-farneseno en presencia de un complejo de Ir quiral B1 (véase Fig. 3) o E1 (véase Fig. 2) para formar una mezcla de dos pares de enantiómeros éster etílico del ácido (3R,7S)-3,7,11-trimetildodecanoico y éster etílico del ácido (3S,7R)-3,7,11-trimetildodecanoico así como éster etílico del ácido (3R,7R)-3,7,11-trimetildodecanoico y éster etílico del ácido (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecanoico. Donde la hidrogenación es preferentemente estereoselectiva de modo que el estereoisómero éster etílico del ácido (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecanoico es fabricado, en comparación con los otros estereoisómeros, en exceso, preferentemente en una cantidad de al menos 55%, más preferentemente en una cantidad de al menos 70%.

En una cuarta realización preferida de la presente invención el acetato de (2R,3'E,7'E)- α -tocotrienilo se hidrogena en presencia de un complejo de Ir quiral E1 (véase Fig. 2), E2 (véase Fig. 3), E7 (véase Fig. 2) o E15 (véase Fig. 3) para formar una mezcla de los cuatro diastereoisómeros acetato de (2R,4'S,8'R)- α -tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'S)- α -tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'R)- α -tocoferilo y acetato de (2R,4'S,8'S)- α -tocoferilo, donde un diastereoisómero se fabrica en exceso.

Cuando el complejo de Ir quiral E2 o E15 (véase Fig. 3) se usa como catalizador, el estereoisómero acetato de (2R,4'R,8'R)- α -tocoferilo, en comparación con los otros diastereoisómeros, se fabrica en exceso, preferentemente en una cantidad de al menos 55%, más preferentemente en una cantidad de al menos 90%.

En una quinta realización preferida de la presente invención el acetato de (2S,3'E,7'E)- α -tocotrienilo se hidrogena en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo que consiste en E3, E4, E6, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14 (todos en Fig. 2) como catalizador, preferentemente en presencia del complejo de Ir quiral E13 o E14 como catalizador, para formar una mezcla de los cuatro diastereoisómeros acetato de (2S,4'S,8'R)- α -tocoferilo, acetato de (2S,4'R,8'S)- α -tocoferilo, acetato de (2S,4'R,8'R)- α -tocoferilo y acetato de (2S,4'S,8'S)- α -tocoferilo, donde un diastereoisómero se fabrica en exceso. Preferentemente el diastereoisómero acetato de (2S,4'S,8'S)- α -tocoferilo se fabrica en exceso, en comparación con los otros diastereoisómeros, preferentemente en una cantidad de al menos 65%, más preferentemente en una cantidad de al menos 85%.

En una sexta realización preferida de la presente invención el acetato de (2R,3'E,7'E)- γ -tocotrienilo se hidrogena en presencia de un complejo de Ir quiral C1 (véase Fig. 1), D1 (véase Fig. 3), E1 (véase Fig. 2) o F1 (véase Fig. 3) como catalizador, para formar una mezcla de los cuatro diastereoisómeros acetato de (2R,4'S,8'R)- γ -tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'S)- γ -tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'R)- γ -tocoferilo y acetato de (2R,4'S,8'S)- γ -tocoferilo, donde un diastereoisómero se fabrica en exceso. Cuando se usa el complejo de Ir quiral F1 como catalizador, el diastereoisómero acetato de (2R,4'R,8'R)- α -tocoferilo se fabrica en exceso, en comparación con los otros diastereoisómeros, preferentemente en una cantidad de al menos 45%.

Los catalizadores particulares para usar en la presente invención son los complejos quirales representados por las fórmulas E1 a E15.

Finalmente la presente invención también apunta al uso de un complejo de Ir quiral, especialmente uno de las fórmulas III a XI según se describió antes, como catalizador para la hidrogenación (estereoselectiva) de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en sesquiterpenos acíclicos, tocomonoenoles, tocodienoles y tocotrienoles.

Figuras 1 a 5

La Fig. 1 muestra los complejos de Ir preferidos de las fórmulas III (A1, A2, A4, A5, G1) y IV (C1, C2, C5, C6).

La Fig. 2 muestra los complejos de Ir preferidos de la fórmula VII (E1 y E3 a E14).

La Fig. 3 muestra los complejos de Ir de las fórmulas V (B1), VI (D1), VIII (E2, E15), IX (F1), X (C4) y XI (B2).

La Fig. 4 muestra ejemplos de los materiales de partida: IIa1 = (E)-dihidrogeranilacetona, IIa2 = (Z)-dihidronerilacetona, IIa3 = (E)-geranilacetona, IIa4 = (Z)-nerilacetona, IIb = (todo-E)-farnesol; IIc = éster etílico del ácido (todo-E)-farneseno, (S)-XII = (2S,3'E,7'E)-tocotrienol y sus derivados, (R)-XII = (2R,3'E,7'E)-tocotrienol y sus derivados, (S)-XIII = (2S,3'E,7'E)- tocomono- y -dienoles donde las líneas punteadas indican las posiciones posibles del doble enlace o los dos dobles enlaces, (R)-XIII = (2R,3'E,7'E)- tocomono- y -dienoles donde las líneas punteadas indican las posiciones posibles del doble enlace o los dos dobles enlaces.

La Fig. 5 muestra ejemplos de los productos del proceso de la presente invención, donde el asterisco indica centros de quiralidad: Ia = 6,10-dimetilundecan-2-ona, Ib = 3,7,11-trimetildodecan-1-ol, Ic = éster etílico del ácido 3,7,11-trimetildodecanoico, (2S)-XIV = (2S)-tocoferol y sus derivados, (R)-XIV = (2R)-tocoferol y sus derivados.

	Fórmula (2S)-XIV	Fórmula (2R)-XIV
$R^3 = R^4 =$ metilo; $R^2 =$ grupo hidroxilo (protegido)	(2S)- α -tocoferol y sus derivados	(2R)- α -tocoferol y sus derivados
$R^3 = R^4 =$ metilo; $R^2 =$ acetiloxi	acetato de (2S)- α -tocoferilo	acetato de (2R)- α -tocoferilo
$R^3 =$ metilo; $R^4 =$ H; $R^2 =$ grupo hidroxilo (protegido)	(2S)- β -tocoferol y sus derivados	(2R)- β -tocoferol y sus derivados
$R^3 =$ metilo; $R^4 =$ H; $R^2 =$	acetato de (2S)- β -tocoferilo	acetato de (2R)- β -tocoferilo
$R^3 =$ H, $R^4 =$ metilo; $R^2 =$ grupo hidroxilo (protegido)	(2S)- γ -tocoferol y sus derivados	(2R)- γ -tocoferol y sus derivados
$R^3 =$ H; $R^4 =$ metilo; $R^2 =$ acetiloxi	acetato de (2S)- γ -tocoferilo	acetato de (2R)- γ -tocoferilo
$R^3 = R^4 =$ H; $R^2 =$ grupo hidroxilo (protegido)	(2S)- δ -tocoferol y sus derivados	(2R)- δ -tocoferol y sus derivados
$R^3 = R^4 =$ H; $R^2 =$ acetiloxi	acetato de (2S)- δ -tocoferilo	acetato de (2R)- δ -tocoferilo

La invención se ilustra más detalladamente mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplos

- 5 Se utilizan las abreviaturas siguientes:
 "TLC" = cromatografía en capa delgada; "GC" = cromatografía gaseosa; "GC-MS" = cromatografía gaseosa - espectrometría de masas; "HPLC" = cromatografía líquida de alta presión/alto rendimiento.
- 10 El asterisco en las partes $^{13}\text{C}/^1\text{H-NMR}$ significa que los signos no pudieron ser asignados inequívocamente a un carbono/protón y los marcados con el asterisco son intercambiables.
- El exceso enantiomérico concerniente al enantiómero S se calcula de la manera siguiente
 15 $[(\text{cantidad del enantiómero S} - \text{cantidad del enantiómero R}) / (\text{cantidad del enantiómero S} + \text{cantidad del enantiómero R})] \times 100$.
- El exceso enantiomérico concerniente al enantiómero R se calcula de la manera siguiente
 20 $[(\text{cantidad del enantiómero R} - \text{cantidad del enantiómero S}) / (\text{cantidad del enantiómero R} + \text{cantidad del enantiómero S})] \times 100$.
- Comentarios generales
- 25 Todos los materiales de partida fueron preparados por DSM Nutritional Products, Lalden/Sisseln, Suiza: (E)-geranilacetona, 99.2% (GC); (Z)-nerilacetona, 97.6% (GC); (E)-dihidrogenilacetona, 99.2% (GC); (Z)-dihidronerilacetona, 98.9% (GC); (todo-E)-farnesol, 97.7% (GC); éster etílico del ácido (2E,6E)-farneseno, 99.0% (GC); éster etílico del ácido (2E,6Z)-farneseno, 78.2% (GC), contiene 1.4% del isómero (6E) y 17.6% de otro isómeros desconocido (GC-MS); acetato de (R,E,E)-alfa-tocotrienol, aproximadamente 99%; acetato de (S,E,E)-alfa-tocotrienilo, aproximadamente 99%; acetato de (R,E,E)-gamma-tocotrienilo (preparado por síntesis total) 99.7% (HPLC); acetato de (S,E,E)-gamma-tocotrienilo (preparado por síntesis total), 99.8% (HPLC). Compuestos de referencia: (todo-rac)-alfa-tocoferol, 99.6% (GC); acetato de (todo-rac)-alfa-tocoferilo, 97.7% (GC); (todo-rac)-alfa-tocoferil metil éter, 97.8% (GC); (todo-rac)-gamma-tocoferol, 96.8% (GC); acetato de (R,R,R)-gamma-tocoferilo, aproximadamente 99% (GC); (todo-rac)-gamma-tocoferil metil éter, 97.9% (GC).
- 30 A menos que se indique algo diferente, los análisis de GC se realizaron con un equipo Agilent 6890 GC FID en una columna CP-Sil-88 (Chrompack, los Países Bajos) de 50 m x 0.25 mm. El gas portador fue hidrógeno con 90 kPa. Las muestras se inyectaron como soluciones al 0.3% en diclorometano con una relación de división de 1/30. El inyector se mantuvo a 250 °C mientras que la temperatura del horno se programó de 110 °C a 200 a 0.5 °C/min, el detector estuvo a 250 °C.
- 35 En caso de conversión completa se preparó un derivado del producto hidrogenado para determinar la distribución de los estereoisómeros.
- 40

Las cetonas o los aldehídos hidrogenados por ejemplo se hicieron reaccionar con diisopropiltartrato de L- o D - trimetilsililo (abreviados "L-3" o "D-3") en presencia de triflato de trimetilsililo [Si(CH₃)₃(OSO₂CF₃)] a los cetales y acetales diastereoisoméricos, respectivamente. Valiéndose de cromatografía gaseosa aquiral se pudo determinar la relación entre los diastereoisómeros y por lo tanto la selectividad de la hidrogenación estereoselectiva se determinó indirectamente. (Véase también A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, T. Netscher, *Chimia* 1989, 43, 163-164; A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, R. K. Müller, T. Netscher, *Helvetica Chimica Acta* 1990, 73, 1087-1107).

Para la determinación de la relación entre los diastereoisómeros de los acetatos de tocoferilo preparados, éstos se redujeron primero a los tocoferol correspondientes con LiAlH₄ y después se hicieron reaccionar con sulfato de dimetilo a los tocoferil metil éteres. Se obtuvieron cuatro diastereoisómeros. La relación entre ellos se determinó mediante cromatografía gaseosa aquiral. (Véase también W. Walther, T. Netscher, *Chirality* 1996, 8, 397 - 401).

La composición estereoisomérica de los tocoferoles (derivados éter metílicos) también se verificó por HPLC quiral (Chiracel OD, 250 x 4.6 mm, solvente n-hexano, detección a 220 nm) en el caso de de los isómeros 2-(*R*).

Si los ejemplos se llevaron a cabo a "temperatura ambiente", esto indica que la reacción se llevó a cabo a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C.

Procedimiento 1

Se colocaron en un autoclave 0.25 mmol del sustrato, 1 mol % del complejo de Ir y 1.25 ml de diclorometano absoluto. Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de hidrógeno de 50 bar. La solución de reacción en agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante dos horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. Para determinar la conversión se analizó el producto crudo por GC sin ninguna purificación adicional. Si la reacción era completa, el producto se convertía en un derivado que permitía la determinación de la composición estereoisomérica según se ilustra más adelante con más detalle, por ejemplo, convirtiendo una cetona en el (+)-L-diisopropiltartrato acetal y en el (-)-D-diisopropiltartrato acetal, respectivamente.

Ejemplos 1 a 25: Preparación de 6,10-dimetilundecan-2-ona

La hidrogenación se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento 1, donde se usaron 0.25 mmol del sustrato y 1 mol % del catalizador de Ir. Se usaron los sustratos siguientes:

(*E*)-dihidrogeranilacetona [= (*E*)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona] (49.1 mg), (*Z*)-dihidronerilacetona [= (*Z*)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona] (49.1 mg), (*E*)-geranilacetona [= (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona] (48.6 mg) o (*Z*)-nerilacetona [= (*Z*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona] (48.6 mg).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃) del producto: δ = 0.85 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, -CH(CH₃-), 0.86 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, -CH(CH₃)₂), 1.10 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.26 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.39 (m, 1 H, CH), 1.54 (m, 3 H, CH₂, CH), 2.13 (s, 3 H, -C(O)-CH₃), 2.40 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -C(O)-CH₂-).- GC: Optima 5-Amin, 100 kPa He, programa de temperatura: 100 °C (3 min), 2 °C/min, 155 °C (0), 20 °C/min, 250 °C (5 min); solvente: *n*-heptano; t_R [Ia] = 27.3 min, t_R [IIa1] = 28.1 min, t_R [IIa2] = 27.0 min, t_R [IIa3] = 30.3 min, t_R [IIa4] = 29.2 min.

Los resultados se presentan en las tablas 1 a 6 siguientes:

Tabla 1: Hidrogenación de (*E*)-dihidrogeranilacetona en diclorometano

Ejemplo	Catalizador	Conversión [%]	Exceso enantiomérico [%]
1	A 1	> 99	40 (S)
2	A 2	> 99	87 (S)
3	C 1	> 99	45 (S)

Tabla 2: Hidrogenación de (*E*)-geranilacetona en diclorometano

Ejemplo	Catalizador	Conversión [%]	Exceso enantiomérico [%]
4	A 1	> 99	45 (S)
5	A 2	> 99	87 (S)
6	C 1	> 99	50 (S)

Tabla 3: Hidrogenación de (*Z*)-dihidronerilacetona en diclorometano

Ejemplo	Catalizador	Conversión [%]	Exceso enantiomérico [%]
---------	-------------	----------------	--------------------------

Ejemplo	Catalizador	Conversión [%]	Exceso enantiomérico [%]
7	A 1	> 99	41 (R)
8	A 2	> 99	85 (R)
9	C 1	> 99	51 (R)

Tabla 4: Hidrogenación de (Z)-nerilacetona en diclorometano

Ejemplo	Catalizador	Conversión [%]	Exceso enantiomérico [%]
10	A 1	> 99	37 (R)
11	A 2	> 99	84 (R)
12	C 1	> 99	48 (R)

Tabla 5: Hidrogenación de (E)-geranilacetona en diclorometano: Comparación de las reactividades del complejo de Ir B1 con diferentes aniones

Ejemplo	Catalizador	Anión Y	Cantidad de catalizador [mol%]	Tiempo [horas]	Rendimiento del producto [%]
13	B 1	BAr _F	1.0	2	> 99
14	B 1	BAr _F	0.5	2	98
15	B 1	BAr _F	0.5	24	99
16	B 1	BAr _F	0.4	24	87
17	B 1	BAr _F	0.3	24	11
18	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	1.0	2	> 99
19	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	0.5	2	35
20	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	0.5	24	49
21	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	0.4	24	24

Tabla 6: Hidrogenación de (E)-geranilacetona en diclorometano: Optimización de las condiciones de reacción.

Ejemplo	Catalizador	Anión	Cantidad de catalizador [mol%]	Tiempo [horas]	Rendimiento del producto [%]
22	B 1	BAr _F	1.0	24	> 99
23	B 1	BAr _F	0.5	24	> 99
24	B 1	BAr _F	0.4	24	> 99
25	B 1	BAr _F	0.3	24	30

Ejemplos 26 a 33: Preparación de 3,7,11-trimetildodecan-1-ol

La hidrogenación se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento 1, donde se utilizaron 55.6 mg (0.25 mmol) de (2E,6E)-farnesol [= (2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-ol] y 1 mol % de catalizador de Ir.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃) del producto: δ = 0.84 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.86 (d, ³J = 6.8 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 1.0 - 1.42 (m, 14 H, 6 CH₂, 2 CH), 1.55 (m, 3 H, CH₂, CH), 3.68 (m, 2 H, CH₂-OH).- GC: Restek Rtx-1701, 60 kPa He, programa de temperatura: 50 °C (0 min), 10 °C/min, 250 °C (10 min); solvente: n-heptano; t_R [3,7,11-trimetildodecan-1-ol] = 18.5 min, t_R [Ib] = 19.8 min.

Los resultados se presentan en la tabla 7 siguiente:

Ejemplo	26	27	28	29	30	31	32	33
Catalizador	A 2	A 4	A 5a)	B 1	C 1	C 4	E 1	F 1b)
3S,7S [%]	50	37	34	72	42	43	79	52
3R,7R [%]	5	13	15	1	10	8	0.5	2

ES 2 371 653 T3

Ejemplo	26	27	28	29	30	31	32	33
3S,7R [%]	38	36	33	23	11	8	13.5	38
3R,7S [%]	7	14	18	4	37	41	7	8
ee(3S)[%]	77	46	35	90	6	2	85	80
ee (7S) [%]	14	2	4	53	58	68	72	19

La expresión "ee (3S)" indica un valor que se calcula para cuantificar el grado de pureza enantiomérica en C-3, omitiendo la información estereoquímica en C-7 de la manera siguiente: $ee(3S) = [(3S7R + 3S7S) \text{ menos } (3R7S + 3R7R)]$ dividido entre [la suma de los cuatro estereoisómeros (3S7R + 3S7S + 3R7S + 3R7R)].

La expresión "ee (7S)" indica un valor que se calcula para cuantificar el grado de pureza enantiomérica en C-7, omitiendo la información estereoquímica en C-3 de la manera siguiente: $ee(7S) = [(3S7S + 3R7S) \text{ menos } (3R7R + 3S7R)]$ dividido entre [la suma de todos los otros cuatro estereoisómeros (3S7S + 3R7S + 3R7R + 3S7R)].

Ejemplos 34 a 39: Preparación de éster etílico del ácido 3,7,11-trimetildodecanoico

La hidrogenación se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento 1, donde se utilizaron 66.1 mg (0.25 mmol) de éster etílico del ácido (2E,6E)-farneseno [= éster etílico del ácido (2E,6E)-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trieno] y 1 mol % del catalizador de Ir.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.86 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 1.0 - 1.4 (m, 13 H, 6 CH₂, CH(CH₃)₂), 1.25 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, O-CH₂-CH₃), 1.52 (m, 1 H, *CH), 1.94 (m, 1 H, *CH), 2.07 (ddt, ²J = 14.7 Hz, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, CH₂-COOEt), 2.28 (ddt, ²J = 14.7 Hz, ³J = 6.1 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH₂-COOEt), 4.13 (q, ³J = 7.0 Hz, 2 H, O-CH₂-CH₃).- GC: Restek Rtx-1701, 60 kPa He, programa de temperatura: 50 °C (0 min), 10 °C/min, 250 °C (10 min); solvente: n-heptano; t_R [Ic] = 19.1 min, t_R [IIc] = 21.0 min.

Los resultados se presentan en la tabla 8 siguiente:

Ejemplo	34	35	36	37	38	39
Catalizador	A 2	A 4	B 1	B 2	C 5	E 1
3S,7S [%]	50	36	70	36	24	57
3R,7R [%]	6	11	2	5	24	6
3S,7R [%]	36	42	20	52	14	20
3R,7S [%]	8	11	8	7	38	17
ee C-3 [%]	71 (S)	57 (S)	80 (S)	76 (S)	24 (R)	54 (S)
ee C-7 [%]	16 (S)	6 (S)	56 (S)	13 (R)	25 (S)	49 (S)

La expresión "ee C-3 (S)" indica un valor que se calcula para cuantificar el grado de pureza enantiomérica en C-3, omitiendo la información estereoquímica en C-7 de la manera siguiente: $ee\ C-3\ (S) = [(3S7R + 3S7S) \text{ menos } (3R7S + 3R7R)]$ dividido entre [la suma de los cuatro estereoisómeros (3S7R + 3S7S + 3R7S + 3R7R)].

La expresión "ee C-3 (R)" indica un valor que se calcula para cuantificar el grado de pureza enantiomérica en C-3, omitiendo la información estereoquímica en C-7 de la manera siguiente: $ee\ C-3\ (R) = [(3R7R + 3R7S) \text{ menos } (3S7S + 3S7R)]$ dividido entre [la suma de los cuatro estereoisómeros (3R7R + 3R7S + 3S7S + 3S7R)].

La expresión "ee C-7 (S)" indica un valor que se calcula para cuantificar el grado de pureza enantiomérica en C-7, omitiendo la información estereoquímica en C-3 de la manera siguiente: $ee\ C-7\ (S) = [(3S7S + 3R7S) \text{ menos } (3R7R + 3S7R)]$ dividido entre [la suma de los cuatro estereoisómeros (3S7S + 3R7S + 3R7R + 3S7R)].

La expresión "ee C-7 (R)" indica un valor que se calcula para cuantificar el grado de pureza enantiomérica en C-7, omitiendo la información estereoquímica en C-3 de la manera siguiente: $ee\ C-7\ (R) = [(3S7R + 3R7R) \text{ menos } (3R7S + 3S7S)]$ dividido entre [la suma de los cuatro estereoisómeros (3S7R + 3R7R + 3R7S + 3S7S)].

Procedimiento 2: Conversión de un éster como el éster etílico del ácido 3,7,11-trimetil-dodecanoico en un derivado para la determinación de la composición estereoisomérica

Se disolvieron 0.25 mmol del éster aislado en 2 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezclaron con 66 mg (1.75 mmol, 7 equivalentes molares) de LiAlH_4 . La suspensión gris se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se agregaron 5 ml de agua destilada bajo enfriamiento con hielo y se continuó agitando durante otros 10 minutos. Las fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO_4 y se eliminó solvente. El alcohol aislado, p. ej., 3,7,11-trimetildodecan-1-ol se hizo reaccionar posteriormente con el aldehído correspondiente, p. ej., 3,7,11-trimetil-dodecanal sin ninguna purificación.

Oxidación de 3,7,11-trimetildodecan-1-ol a 3,7,11-trimetildodecanal

El alcohol aislado se disolvió en atmósfera de Ar en 1 ml de diclorometano absoluto. se agregaron 60 mg de clorocromato de piridinio. La suspensión marrón se agitó hasta que se completó la conversión (aproximadamente 3 horas) a temperatura ambiente. Después la suspensión se diluyó con 3 ml de éter dietílico y se filtró. Se eliminó el solvente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente: éter dietílico). Se eliminó el solvente. Cromatografía en capa delgada: material de partida: valor de $R_f = 0.22$; producto: valor de $R_f = 0.67$ (SiO_2 , n-hexano/acetato de etilo (9:1); desarrollo con solución básica de KMnO_4). Para la preparación del acetal correspondiente el aldehído crudo se hizo reaccionar inmediatamente.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, $^*\text{CH-CH}_3$), 0.86 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, $^*\text{CH-CH}_3$), 1.02 - 1.42 (m, 13 H, 6 CH_2 , CH), 1.52 (m, 1 H, $^*\text{CH}$), 1.96 (m, 1 H, $^*\text{CH}$), 2.14 (ddd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CHO}$), 2.35 (ddd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CHO}$), 9.75 (t, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, CHO).

Acetalización de 6,10-dimetilundecan-2-ona a di-(2-metil-etil)-(4R,5R)-2[4,8-dimetilnonil]-2-metil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato

A 0.25 mmol de (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona y (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona, respectivamente, se les agregaron 142 mg (0.38 mmol, 1.5 equivalentes molares) de (2R,6R)-bissilil éter (L-3) en 1 ml de diclorometano absoluto en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C . A esa temperatura se le agregaron 20 μL (0.1 mmol, 0.4 equivalentes molares) de triflato de trimetilsililo. Después de 15 minutos se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se agregó 0.14 ml (1.0 mmol) de trietilamina y se continuó agitando durante otros 10 minutos. Luego los solventes se eliminaron en alto vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, se filtró en gel de sílice y se evaporó el solvente. Para la determinación del exceso diastereoisomérico el producto crudo se analizó por GC sin ninguna purificación adicional.

TLC: valor de $R_f = 0.27$ (SiO_2 , n-hexano/acetato de etilo 9:1); valor de R_f (la) = 0.32.- GC: columna aquiral: CP-Sil-88 (50 m, 0.25 mm, 0.25 μm), 100 % cianopropilpolisiloxano; gas portador: hidrógeno (90 kPa); inyector con división (1:30), temperatura de inyección: 250°C ; detector FID, temperatura de detección: 250°C ; programa de temperatura: 147°C (isoterma); solvente: diclorometano; t_R (4R,5R,4'S-acetal) = 129.3 min, t_R (4R,5R,4'R-acetal) = 130.7 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, $^*\text{CH-CH}_3$), 0.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 - 1.57 (m, 12 H, 6 CH_2), 1.29 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 12 H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 3 H, acetal- CH_3), 1.69 (m, 2 H, CH), 4.63 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, $^*\text{CH}$ (tartrato)), 4.67 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, $^*\text{CH}$ (tartrato)), 5.13 (sept., $^3J = 6.3$ Hz, 2 H, 2 $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)-.

Acetalización de 3,7,11-trimetil-dodecan-1-carbaldehído a di-(2-metiletil)-(4R,5R/4S,5S)-[2,6,10-trimetilundecil]-1,3-di-oxolan-4,5-dicarboxilato

A 71 mg de L-3 y D-3, respectivamente, se les agregaron en atmósfera de Ar 0.5 ml de una solución de 0.25 mmol de 3,7,11-trimetil-dodecan-1-carbaldehído recién preparado y 1.0 ml de diclorometano absoluto. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C . A esa temperatura se le agregaron gota a gota 10 μL (0.05 mmol, 0.4 equivalentes molares) de triflato de trimetilsililo. El otro procedimiento corresponde al procedimiento descrito antes para la preparación del acetal de 6,10-dimetilundecano-2-ona.

TLC: valor de R_f (producto) = 0.25 (SiO_2 , n-hexano/acetato de etilo 9:1); valor de R_f (material de partida) = 0.45.- GC: columna aquiral: CP-Sil-88 (50 m, 0.25 mm, 0.25 μm), 100% cianopropilpolisiloxano; gas portador: hidrógeno (90 kPa), inyector con división (1:30), temperatura de inyección: 250°C , detector FID, temperatura de detección: 250°C ; programa de temperatura: $110^\circ\text{C} \rightarrow 200^\circ\text{C}$ con una velocidad de calentamiento de $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$; t_R (L-2'S,6'R-acetal) = 144.3 min, t_R {(L-2'R,6'S- acetal) + (L-2'S,6'S- acetal)} = 145.0 min, t_R (L-2'R,6'R- acetal) = 145.6 min, o t_R (D-2'R,6'S- acetal) = 144.3 min, t_R {(D-2'S,6'R- acetal) + (D-2'R,6'R- acetal)} = 145.0 min, t_R (D-2'S,6'S- acetal) = 145.6 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, $^*\text{CH-CH}_3$), 0.86 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, $^*\text{CH-CH}_3$), 1.00 - 1.65 (m, 16 H, 7 x CH_2 , 2 x $^*\text{CH}$), 1.28 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 12 H, 2 $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.56

(d, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, *CH (tartrato), 4.65 (d, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, *CH (tartrato), 5.11 (sept., $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.12 (sept., $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.30 (t, $^3J = 5.05$ Hz, 1 H, acetal-H)-

Ejemplos 40 a 68: Hidrogenación de acetatos de tocotrienilo

5 Hidrogenación estereoselectiva de acetato de (2R)- y (2S)- α -tocotrienilo así como de acetato de (2R)- y (2S)- γ -tocotrienilo

Ejemplos 40 a 61: Preparación de acetato de (2R)- α -tocoferilo y acetato de (2S)- α -tocoferilo

10 Hidrogenación de acuerdo con el procedimiento 1, donde se usaron 23.4 mg (0.05 mmol) de material de partida y 1 mol % de catalizador de Ir (basado en la cantidad de material de partida) en 0.5 ml de diclorometano absoluto. Materiales de partida utilizados: acetato de (2R,3'E,7'E)- α -tocotrienilo, acetato de (2S,3'E,7'E)- α -tocotrienilo.

15 Determinación de la conversión por $^1\text{H-NMR}$; acetato de (2R/2S,3'E,7'E)- α -tocotrienilo: 5.13 (m, 3 H, 3 alqueno-CH).- $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.87$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, *CH- CH_3), 0.88 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, *CH- CH_3), 0.89 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.06 - 1.63 (m, 21 H, 9 CH_2 , 3 CH), 1.26 (s, 3 H, O-*C- CH_3), 1.82 (m, 2 H, O-*C- CH_2), 1.97 (s, 3 H, Ph- CH_3), 2.01 (s, 3 H, Ph- CH_3), 2.10 (s, 3 H, Ph- CH_3), 2.31 (OC(O) CH_3), 2.62 (m, 2 H, CH_2 (cíclic.)).

20 Los resultados se presentan en las tablas 9, 10, 11 y 12 siguientes:

Tabla 9: Hidrogenación de acetato de (2S,3'E,7'E)- α -tocotrienilo

Ejemplo	catalizador	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
40	D 1	48	10	18	24	31 (S)	43 (S)
41	E 1	53	8	19	20	44 (S)	48 (S)
42	G 1	20	31	21	28	19 (R)	4 (R)

Tabla 10: Hidrogenación de acetato de (2R,3'E,7'E)- α -tocotrienilo

Ejemplo	Catalizador	2R,4'R,8'R [%]	2R,4'S,8'S [%]	2R,4'R,8'S [%]	2R,4'S,8'R [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
43	B 1	18	32	17	33	29 (S)	2 (S)
44	D 1	9	49	22	20	39 (S)	43 (S)
45	E 1	6	58	18	18	51 (S)	51 (S)
46	E 2	55	8	17	20	45 (R)	51 (R)
47	E 7	2	71	13	14	70 (S)	67 (S)

25 Tabla 11: Hidrogenación de acetato de (2S,3'E,7'E)- α -tocotrienilo

Ejemplo	Catalizador	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
48	E 1	53	8	19	20	46 (S)	46 (S)
49	E 3	68	3	16	13	67 (S)	62 (S)
50	E 4	66	5	15	14	62 (S)	61 (S)
51	E 5	53	8	19	20	46 (S)	46 (S)
52	E 6	72	2	14	12	72 (S)	68 (S)
53	E 7	57	6	19	18	52 (S)	50 (S)
54	E 8	67	4	15	14	64 (S)	62 (S)
55	E 9	74	3	12	11	72 (S)	71 (S)
56	E 10	68	4	15	13	66 (S)	64 (S)
57	E 11	68	3	15	14	66 (S)	65 (S)
58	E 12	76	2	12	10	75 (S)	72 (S)

Ejemplo	Catalizador	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
59	E 13	87	2	6	5	87 (S)	83 (S)
60	E 14	90	1	5	4	90 (S)	88 (S)

Cuando se usó el catalizador E15 (enantiómero del complejo de Ir E14) el acetato de (2R,3'E,7'E)- α -tocotrienilo se hidrogenó a acetato de (2R,4'R,8'R)-tocoferilo con un rendimiento de 90% (véase la tabla 12).

5 Tabla 12: Hidrogenación de acetato de (2R,3'E,7'E)- α -tocotrienilo

Ejemplo	Catalizador	2R,4'R,8'R [%]	2R,4'S,8'S [%]	2R,4'R,8'S [%]	2R,4'S,8'R [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
61	E 15	90	1	5	4	90 (R)	88 (R)

Ejemplos 62 a 68: acetato de (2R)- γ -tocoferilo y acetato de (2S)- γ -tocoferilo

10 Hidrogenación de acuerdo con el procedimiento 1, donde se usaron 0.05 mmol (22.7 mg) del material de partida y 1 mol % de catalizador de Ir (basado en la cantidad de material de partida) en 0.5 ml de diclorometano absoluto. Materiales de partida utilizados: acetato de (2R,3'E,7'E)- γ -tocotrienilo, acetato de (2S,3'E,7'E)- γ -tocotrienilo.

15 La conversión se determinó por $^1\text{H-NMR}$; acetato de (2R/2S,3'E,7'E)- γ -tocotrienilo: 5.13 (m, 3 H, 3 Alquen-CH), $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0.86 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.87 (d, ^3J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 1.02 - 1.68 (m, 21 H, 9 CH₂, 3 CH), 1.28 (s, 3 H, O-*C-CH₃), 1.76 (dt, ^2J = 13.5 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 1 H, O-*C-CH₂), 1.80 (dt, ^2J = 13.5 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 1 H, O-*C-CH₂), 2.01 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.12 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.27 (s, 3 H, OC(O)CH₃), 2.72 (m, 2 H, CH₂ (cycl.)), 6.56 (s, 1 H, ar. CH).

Los resultados se presentan en las tablas 13 y 14 siguientes:

20 Tabla 13: Hidrogenación de acetato de (2S,3'E,7'E)- γ -tocotrienilo

Ejemplo	Catalizador	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
62	B 1	24	25	24	27	3 (R)	2 (S)

Tabla 14: Hidrogenación de acetato de (2R,3'E,7'E)- γ -tocotrienilo

a) se usaron 4 mol % del catalizador de Ir.

Ejemplo	catalizador	2R,4'R,8'R [%]	2R,4'S,8'S [%]	2R,4'R,8'S [%]	2R,4'S,8'R [%]	"ee" (C4') [%]	"ee" (C8') [%]
63	A 2	12	43	23	22	30 (S)	31 (S)
64	C 1	8	51	20	21	43 (S)	41 (S)
65	D 1	8	52	21	19	41 (S)	46 (S)
66	E 1	8	53	20	19	44 (S)	48 (S)
67	F 1a)	46	12	21	21	34 (R)	35 (R)
68	H 1	>98	<0.5	<0.5	<0.5	>98 (R)	>98 (R)

25 Para la determinación de la composición estereoisomérica los acetatos de tocoferilo se convirtieron en tocoferoles y éteres metílicos de tocoferol de la manera siguiente:

Reducción de los acetatos de tocoferilo a los tocoferoles correspondientes

Preparación de (2R)- α -tocoferol y (2S)- α -tocoferol

30 Síntesis de acuerdo con el procedimiento 2, donde se utilizaron 23.7 mg (0.05 mmol) del material de partida y 13 mg (0.35 mmol) de LiAlH_4 en 1 ml de tetrahidrofurano absoluto. Materiales de partida utilizados: acetato de (2R)- α -tocoferilo y acetato de (2S)- α -tocoferilo.

35 $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0.86 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.87 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.88 (d, ^3J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.02 - 1.63 (m, 21 H, 9 CH₂, 3 CH), 1.23 (s, 3 H, O-*C-CH₃), 1.79 (m, 2 H, O-*C-CH₂),

2.10 (br s, 6 H, 2 Ph-CH₃), 2.14 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.60 (m, 2 H, CH₂ (cíclic.)), 4.28 (br s, 1 H, OH).

Preparación de (2*R*)- γ -tocoferol y (2*S*)- γ -tocoferol

- 5 Síntesis de acuerdo con el procedimiento 2, donde se utilizaron 22.9 mg (0.05 mmol) de material de partida y 13 mg (0.35 mmol) de LiAlH₄ en 1 ml de tetrahidrofurano absoluto. Materiales de partida utilizados: acetato de (2*R*)- γ -tocoferilo y acetato de (2*S*)- γ -tocoferilo.

10 ¹H-NMR (400.1 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.86 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.87 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.04 - 1.63 (m, 21 H, 9 CH₂, 3 CH), 1.28 (s, 3 H, O-*C-CH₃), 1.75 (m, 2 H, O-*C-CH₂), 2.09 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.11 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.67 (m, 2 H, CH₂ (cycl.)), 4.35 (br s, 1 H, OH), 6.36 (s, 1 H, ar. CH).

Procedimiento 3

- 15 Preparación del éter metílico de α y γ -tocoferol

Se disolvieron 0.25 mmol del α - o γ -tocoferol aislado (producto crudo) en atmósfera de Ar en 1 ml de dimetoxietano absoluto. Se agregaron gota a gota 0.2 ml (2.5 mmol) de una solución acuosa de KOH al 50% en peso. Después de agitar durante 10 minutos se agregaron 0.12 ml (1.25 mmol) de sulfato de dimetilo. Después la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después que se completó la conversión, se evaporó el solvente. El residuo se agitó en 5 ml de agua destilada y 10 ml de n-hexano durante 5 minutos. La fase orgánica y la fase acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de n-hexano. Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y el solvente se evaporó. El producto crudo obtenido se analizó sin purificación adicional por GC para determinar la relación entre los diastereoisómeros.

- 25 Preparación de acetato de (2*R*)- α -tocoferil metil éter y (2*S*)- α -tocoferil metil éter

30 Síntesis de acuerdo con el procedimiento 3; GC: columna aquiral: CP-Sil-88 (50 m, 0.25 mm, 0.25 μ m), 100% cianopropilpolisiloxano; gas portador: hidrógeno (90 kPa); inyector de división (1:30), temperatura de inyección: 280 °C; detector FID, temperatura de detección: 250 °C; programa de temperatura: 170 °C (isoterma); solvente: acetato de etilo; t_R de los productos: t_R (2*R*,4'*R*,8'*S*) = 144.5 min, t_R (2*R*,4'*R*,8'*R*) = 146.2 min, t_R (2*R*,4'*S*,8'*R*) = 148.4 min, t_R (2*R*,4'*S*,8'*S*) = 150.8 min bzw. t_R (2*S*,4'*S*,8'*R*) = 144.5 min, t_R (2*S*,4'*S*,8'*S*) = 146.2 min, t_R (2*S*,4'*R*,8'*S*) = 148.4 min, t_R (2*S*,4'*R*,8'*R*) = 150.8 min

35 ¹H-NMR (400.1 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.86 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.87 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.03 - 1.65 (m, 21 H, 9 CH₂, 3 CH), 1.25 (s, 3 H, O-*C-CH₃), 1.75 (m, 2 H, O-*C-CH₂), 2.09 (br s, 9 H, 3 Ph-CH₃), 2.72 (m, 2 H, CH₂ (cycl.)), 3.74 (s, 3 H, -O-CH₃).

- 40 Preparación de acetato de (2*R*)- γ -tocoferil metil éter y (2*S*)- γ -tocoferil metil éter

45 Preparación de acuerdo con el procedimiento 3; GC: columna aquiral: CP-Sil-88 (50 m, 0.25 mm, 0.25 μ m), 100% cianopropilpolisiloxano; gas portador: hidrógeno (90 kPa); inyector de división (1:30), temperatura de inyección: 280 °C; detector FID, temperatura de detección: 250 °C; programa de temperatura: 170 °C (isoterma); solvente: acetato de etilo; t_R de los productos: t_R (2*R*,4'*R*,8'*S*) = 126.0 min, t_R (2*R*,4'*R*,8'*R*) = 127.5 min, t_R (2*R*,4'*S*,8'*R*) = 129.5 min, t_R (2*R*,4'*S*,8'*S*) = 132.0 min; y t_R (2*S*,4'*S*,8'*R*) = 126.0 min, t_R (2*S*,4'*S*,8'*S*) = 127.5 min, t_R (2*S*,4'*R*,8'*S*) = 129.5 min, t_R (2*S*,4'*R*,8'*R*) = 132.0 min.

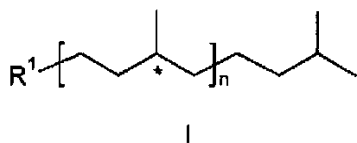
50 ¹H-NMR (400.1 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.87 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, *CH-CH₃), 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.03 - 1.65 (m, 21 H, 9 CH₂, 3 CH), 1.29 (s, 3 H, O-*C-CH₃), 1.77 (m, 2 H, O-*C-CH₂), 2.09 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.10 (s, 3 H, Ph-CH₃), 2.72 (m, 2 H, CH₂ (cycl.)), 3.74 (s, 3 H, -O-CH₃), 6.43 (s, 1 H, ar. CH).

Ejemplo 68: acetato de (2*R*)- γ -tocoferilo

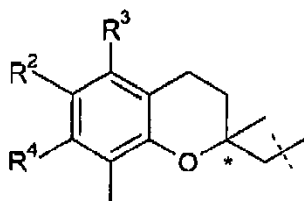
- 55 Se agregaron acetato de (2*R*,3'*E*,7'*E*)- γ -tocotrienilo (22.7 mg, 0.05 mmol), catalizador (5 x 10⁻⁷ mol, 1 mol %) y diclorometano (0.5 ml) en atmósfera de nitrógeno a un vial de vidrio de 2 ml que contenía una barra de agitación magnética y se colocó en un autoclave. El autoclave se presurizó a 50 bar con H₂ y la solución se agitó a 700 rpm durante 2 horas. Después la presión se liberó cuidadosamente y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó hexano (1 ml) y la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 0.2 μ m. Después la solución de hexano se concentró para dar 23 mg (100%) de acetato de (2*R*)- γ -tocoferilo (>98 % 2*R*,4'*R*,8'*R*; <0.5 % 2*R*,4'*R*,8'*S*; <0.5 % 2*R*,4'*S*,8'*R*; <0.5 % 2*R*,4'*S*,8'*S*) como un aceite.

REIVINDICACIONES

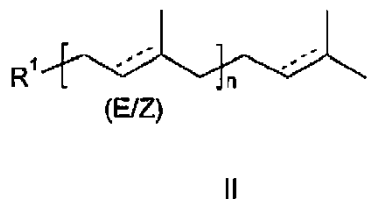
1. Un proceso para la fabricación de al menos un compuesto de fórmula I



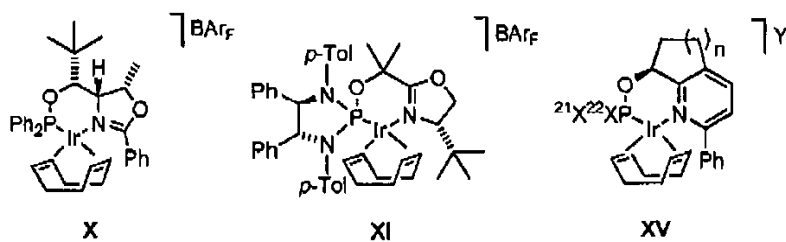
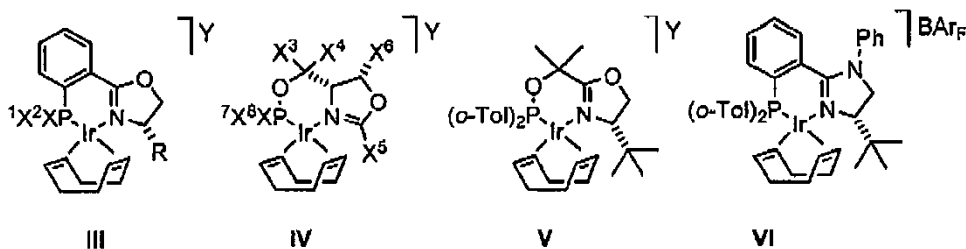
5 donde la posición marcada con el asterisco es un centro asimétrico y R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃-alquilo lineal, C₅₋₇-cicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo (alquilo = C₁₋₄-alquilo), oxoalquilo (alquilo = C₁₋₄-alquilo), alquilcarbonilo (alquilo = C₁₋₄-alquilo), alcoxicarbonilo (alcoxi = C₁₋₄-alcoxilo lineal) y un grupo de fórmula

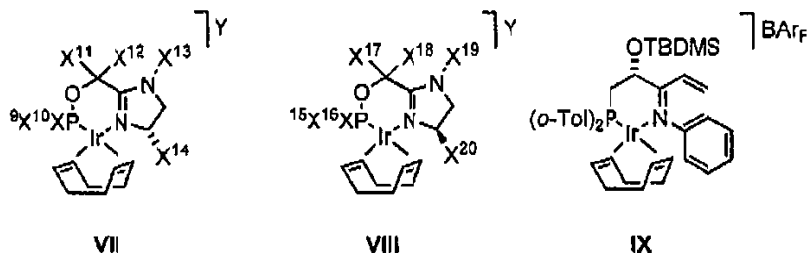


10 donde R² es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, y R³ y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo, y n es un número entero entre 1 y 10, preferentemente entre 1 y 3, que comprende el paso de hidrogenación de un compuesto de fórmula II



15 donde hay presente al menos un doble enlace carbono-carbono, y donde las líneas punteadas representan las posiciones posibles de dichos dobles enlaces carbono-carbono facultativos; y R¹ y n son los definidos antes, en presencia de un complejo de Ir quirral como catalizador, donde el complejo de Ir tiene la fórmula III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI o XV, o la fórmula enantiomérica correspondiente



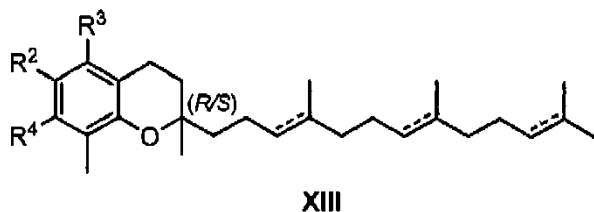


donde R, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴, X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸, X¹⁹, X²⁰, X²¹ y X²² son independientemente uno de otro hidrógeno, C₁₋₄-alquilo, C₅₋₇-cicloalquilo, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi y/o C₁₋₄-perfluoroalquilo, bencilo, 1-naftilo o ferrocenilo, el anión Y es un anión de baja coordinación, n es 1 o 2, y "o-Tol" significa orto-tolilo, "Ph" significa fenilo, "TBDMS" significa tert-butil-dimetilsililo, "p-Tol" significa para-tolilo, "BAR_F" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato, o el complejo de Ir tiene la fórmula III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI o XV, o la fórmula enantiomérica correspondiente donde el ligando ciclooctadieno es reemplazado por eteno o norbornadieno.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde un estereoisómero del compuesto I es producido en exceso.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, donde el compuesto de fórmula II es un isoprenoide, un sesquiterpeno acíclico, un tocomonoenol, un tocodienol, un tocotrienol o cualquiera de sus derivados que es hidrogenado al compuesto de fórmula I correspondiente, preferentemente a un compuesto de fórmula I correspondiente fuertemente enriquecido en uno de los estereoisómeros.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el tocomonoenol, el tocodienol, el tocotrienol y/o cualquiera de sus derivados tienen la fórmula XIII,

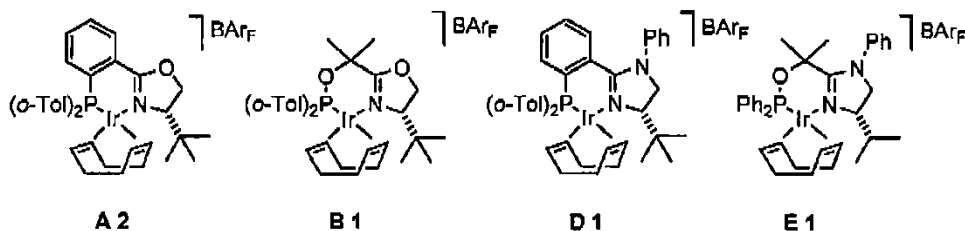


donde los enlaces punteados son opcionales y hay presente al menos uno de los enlaces punteados, y donde R² es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido y R³ y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo.

5. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de catalizador es entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 mol %, preferentemente entre aproximadamente 0.09 y aproximadamente 2.5 mol %, más preferentemente entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 2.0 mol %, basada en la cantidad de compuesto de fórmula II.

6. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula II se selecciona del grupo que consiste en (E)-geranilacetona, (E)-nerilacetona, (Z)-nerilacetona, (E)-dihidrogeranilacetona, (E)-dihidronerilacetona, (Z)-dihidronerilacetona, (todo-E)-farnesol, éster etílico del ácido (2E,6E)-farneseno, (2R,3'E,7'E)-α-tocotrienol, (2R,3'E,7'E)-β-tocotrienol, (2R,3'E,7'E)-γ-tocotrienol, (2R,3'E,7'E)-δ-tocotrienol, sus derivados y sus mezclas, así como cualquier parte o extracto de un aceite vegetal que contenga al menos un tocotrienol o uno de sus derivados.

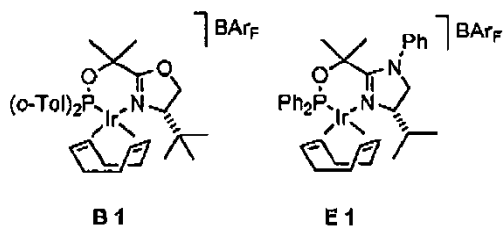
7. Un proceso para la hidrogenación de (E)-nerilacetona o (Z)-nerilacetona o (E)-geranilacetona a una mezcla de los enantiómeros (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona y (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo que consiste en los catalizadores A2, D1, B1 y E1, o sus enantiómeros



donde "o-Tol" significa orto-tolilo, "BAr_F" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)borato, y "Ph" significa fenilo, preferentemente en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo que consiste en los catalizadores D1, B1 y E1 o sus enantiómeros, más preferentemente en presencia de un complejo de Ir seleccionado del grupo que consiste en los catalizadores B1 y E1 o sus enantiómeros.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde un enantiómero está presente en la mezcla en un exceso enantiomérico, preferentemente de al menos 84%, más preferentemente de al menos 90%.

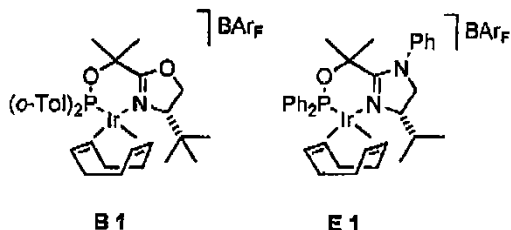
9. Un proceso para la hidrogenación de (E)-farnesol a una mezcla de dos pares de enantiómeros (3R,7S)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol y (3S,7R)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol así como (3R,7R)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol y (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol en presencia de un complejo de Ir quiral E1 o B1 o el enantiómero correspondiente,



donde "o-Tol" significa orto-tolilo, "BAr_F" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-borato y "Ph" significa fenilo.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el estereoisómero (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecan-1-ol, en comparación con los otros isómeros, está presente en la mezcla en exceso, preferentemente en una cantidad de al menos 70%, más preferentemente en una cantidad de la menos 75%.

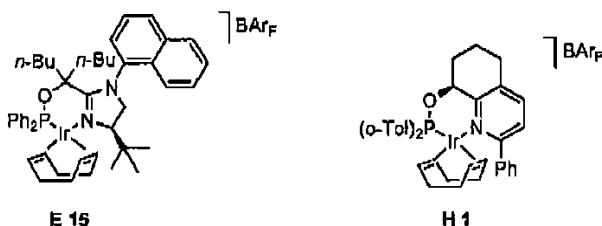
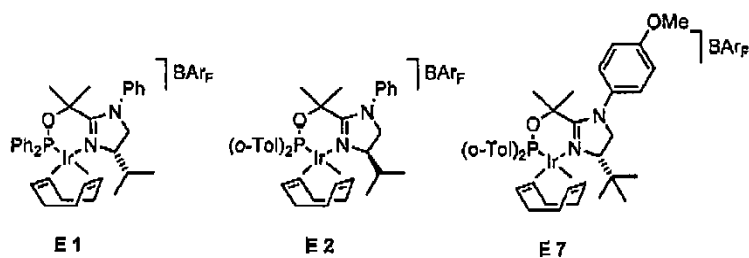
11. Un proceso para la hidrogenación del éster etílico del ácido (E)-farneseno a una mezcla de dos pares de enantiómeros éster etílico del ácido (3R,7S)-3,7,11-trimetildodecanoico y éster etílico del ácido (3S,7R)-3,7,11-trimetildodecanoico así como el éster etílico del ácido (3R,7R)-3,7,11-trimetildodecanoico y el éster etílico del ácido (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecanoico en presencia de un complejo de Ir quiral B1 o E1 o el enantiómero correspondiente,



donde "o-Tol" significa orto-tolilo, "BAr_F" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-borato y "Ph" significa fenilo.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el estereoisómero éster etílico del ácido (3S,7S)-3,7,11-trimetildodecanoico, en comparación con los otros isómeros, está presente en la mezcla en exceso, preferentemente en una cantidad de al menos 55%, más preferentemente en una cantidad de al menos 70%.

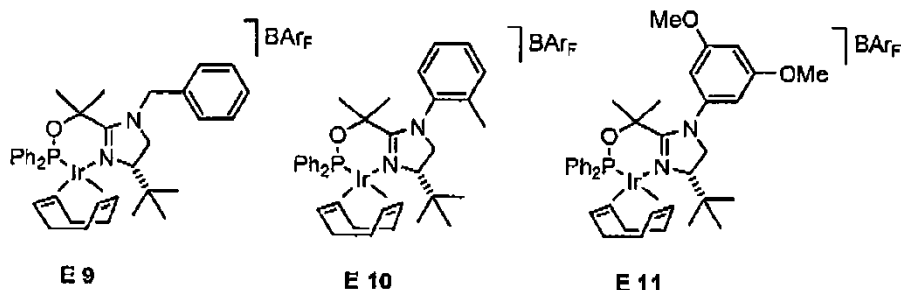
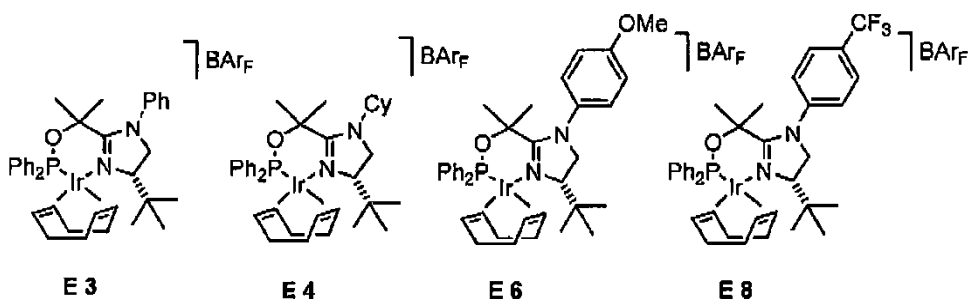
13. Un proceso para la hidrogenación de acetato de (2R,3'E,7'E)-α-tocotrienilo a una mezcla de los cuatro diastereoisómeros acetato de (2R,4'S,8'R)-α-tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'S)-α-tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'R)-α-tocoferilo y acetato de (2R,4'S,8'S)-α-tocoferilo en presencia de un complejo de Ir quiral E1, E2, E7, E15 o H1 o el enantiómero correspondiente, donde un diastereoisómero se fabrica en exceso,

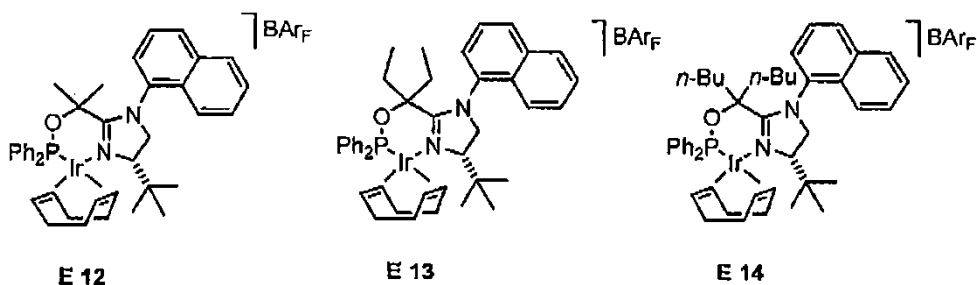


5 y "o-Tol" significa o-tolilo, "Ph" significa fenilo, "BAr_F" es tetra(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)borato, "n-Bu" significa = n-butilo y "Me" significa metilo.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde, cuando el complejo de Ir quiral E2, E15 o H1 se usa como catalizador, el estereoisómero acetato de (2R,4'R,8'R)-α-tocoferilo, en comparación con los otros diastereoisómeros, está presente en la mezcla en exceso, preferentemente en una cantidad de al menos 55%, más
10 preferentemente en una cantidad de al menos 90%.

15. Un proceso para la hidrogenación de acetato de (2S,3'E,7'E)-α-tocotrienilo a una mezcla de los cuatro diastereoisómeros acetato de (2S,4'S,8'R)-α-tocoferilo, acetato de (2S,4'R,8'S)-α-tocoferilo, acetato de (2S,4'R,8'R)-α-tocoferilo y acetato de (2S,4'S,8'S)-α-tocoferilo en presencia de un complejo de Ir quiral seleccionado del grupo
15 que consiste en E3, E4, E6, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14 o sus enantiómeros, como catalizador,

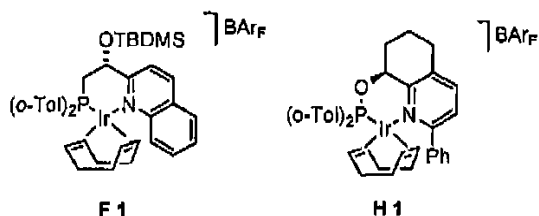
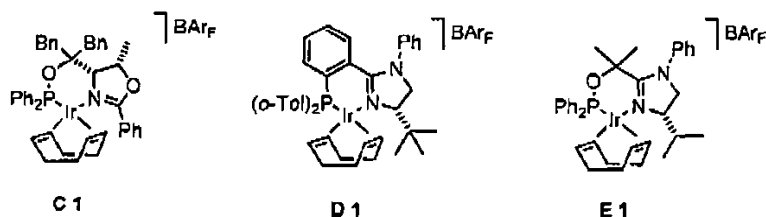




donde "Ph" significa fenilo, "BAr_F" es tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄], "Cy" significa ciclohexilo, "Me" significa metilo y "n-Bu" significa n-butilo, preferentemente en presencia del complejo de Ir quiral E13 o E14 o el enantiómero correspondiente, como catalizador, donde un diastereoisómero se fabrica en exceso.

5 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el diastereoisómero acetato de (2S,4'S,8'S)-α-tocoferilo está presente en la mezcla en exceso, en comparación con los otros diastereoisómeros, preferentemente en una cantidad de al menos 65%, más preferentemente en una cantidad de al menos 85%.

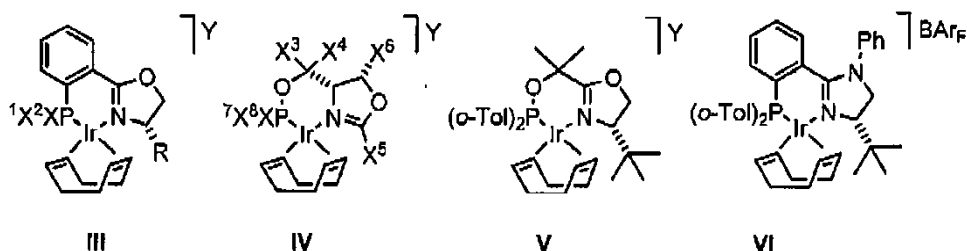
10 17. Un proceso para la hidrogenación de acetato de (2R,3'E,7'E)-γ-tocotrienilo a una mezcla de los cuatro diastereoisómeros acetato de (2R,4'S,8'R)-γ-tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'S)-γ-tocoferilo, acetato de (2R,4'R,8'R)-γ-tocoferilo y acetato de (2R,4'S,8'S)-γ-tocoferilo en presencia de un complejo de Ir quiral C1, D1, E1, F1 o H1

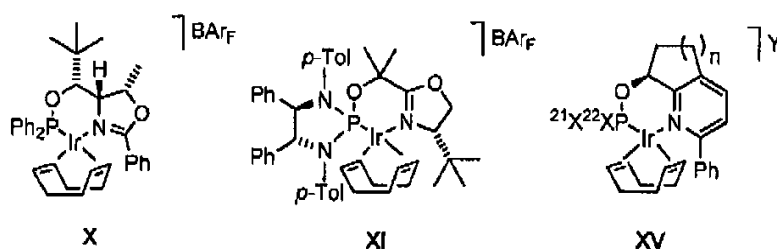
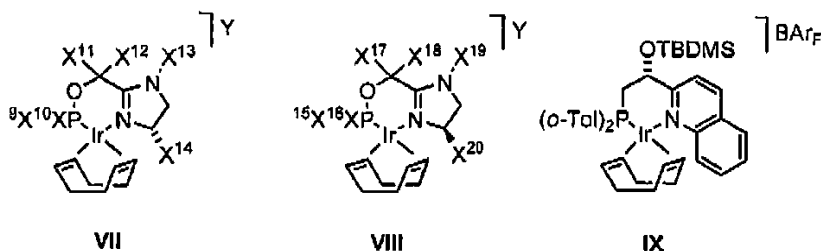


15 donde "Ph" significa fenilo, "Bn" significa bencilo, "BAr_F" es tetra(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)borato [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄], "o-Tol" significa o-tolilo y "TBDMS" significa tert-butil-dimetilsililo como catalizador, donde un diastereoisómero se fabrica en exceso.

20 18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, donde, cuando se usa el complejo de Ir quiral F1 o su enantiómero, como catalizador, el diastereoisómero acetato de (2R,4'R,8'R)-α-tocoferilo está presente en la mezcla en exceso, en comparación con los otros diastereoisómeros, preferentemente en una cantidad de al menos 45%.

25 19. Un proceso para la fabricación de una parte hidrogenada o un extracto hidrogenado del aceite vegetal, preferentemente de aceite de palma, que comprende el paso de hidrogenar la parte o el extracto del aceite vegetal que contiene al menos un tocotrienol o uno de sus derivados, en presencia de un complejo de Ir quiral como catalizador, donde el complejo de Ir quiral tiene las fórmulas III a XI y XV o los enantiómeros correspondientes

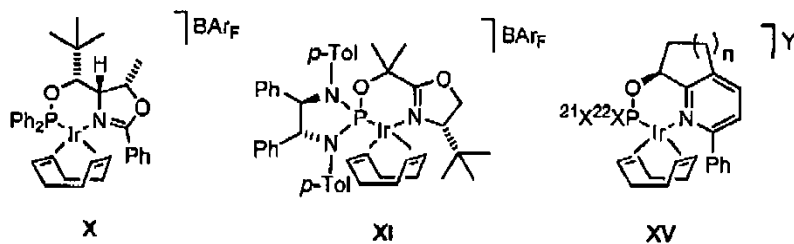
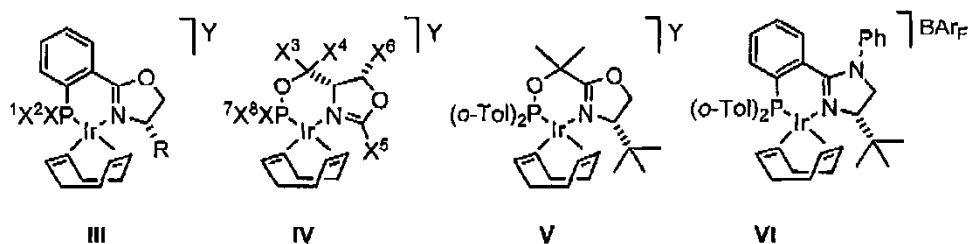


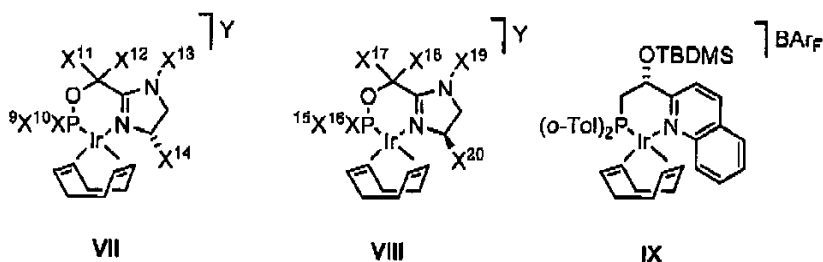


- 5 donde R, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴, X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸, X¹⁹, X²⁰, X²¹ y X²² son independientemente uno de otro hidrógeno, C₁₋₄-alquilo, C₅₋₇-cicloalquilo, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi y/o C₁₋₄-perfluoroalquilo, bencilo, 1-naftilo o ferrocenilo, el anión Y es un anión de baja coordinación, n es 1 o 2, "o-Tol" significa orto-tolilo, "Ph" significa fenilo, "TBDMS" significa tert-butil-dimetilsililo, "p-Tol" significa para-tolilo y "BAr_F" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)borato, o el complejo de Ir tiene la fórmula III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI o XV, o la fórmula enantiomérica correspondiente donde el ligando ciclooctadieno es reemplazado por eteno o norbornadieno.
- 10

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, donde el tocotrienol o su derivado es hidrogenado a tocoferol o uno de sus derivados, respectivamente, preferentemente a tocoferol fuertemente enriquecido en el estereoisómero (todo-R) o su derivado.
- 15

21. El uso de un complejo de Ir quiral como catalizador para la hidrogenación estereoselectiva o no estereoselectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en sesquiterpenos acíclicos, tocomonoenoles, tocodienoles y tocotrienoles, donde el complejo de Ir quiral tiene la fórmula III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI o XV, o la fórmula enantiomérica correspondiente
- 20





donde R, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴, X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸, X¹⁹, X²⁰, X²¹ y X²² son independientemente uno de otro hidrógeno, C₁₋₄-alquilo, C₅₋₇-cicloalquilo, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi y/o C₁₋₄-perfluoroalquilo, bencilo, 1-naftilo o ferrocenilo,

5 el anión Y es un anión de baja coordinación, n es 1 o 2, y "o-Tol" significa orto-tolilo, "Ph" significa fenilo, "TBDMS" significa tert-butil-dimetilsililo, "p-Tol" significa para-tolilo y "BArF" significa tetra(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)borato,

10 o el complejo de Ir tiene la fórmula III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI o XV, o la fórmula enantiomérica correspondiente donde el ligando ciclooctadieno es reemplazado por eteno o norbornadieno.

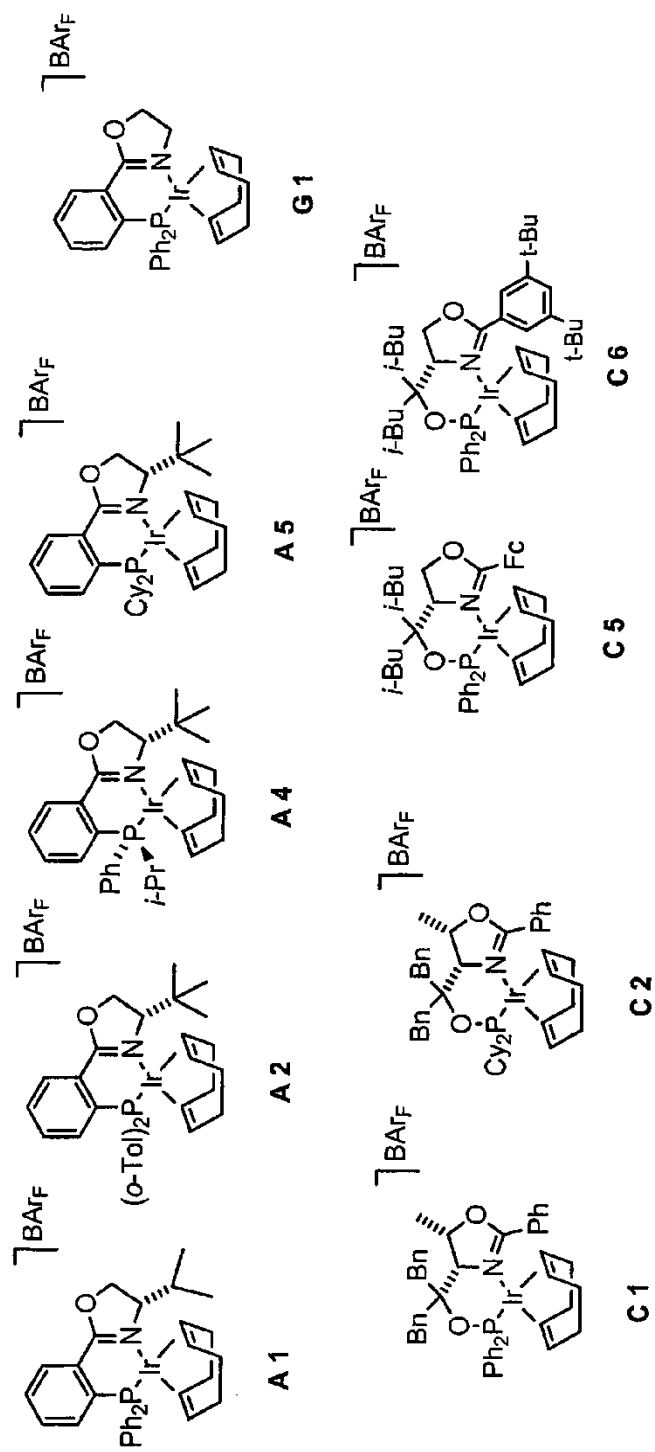


Fig. 1

Caso 24498

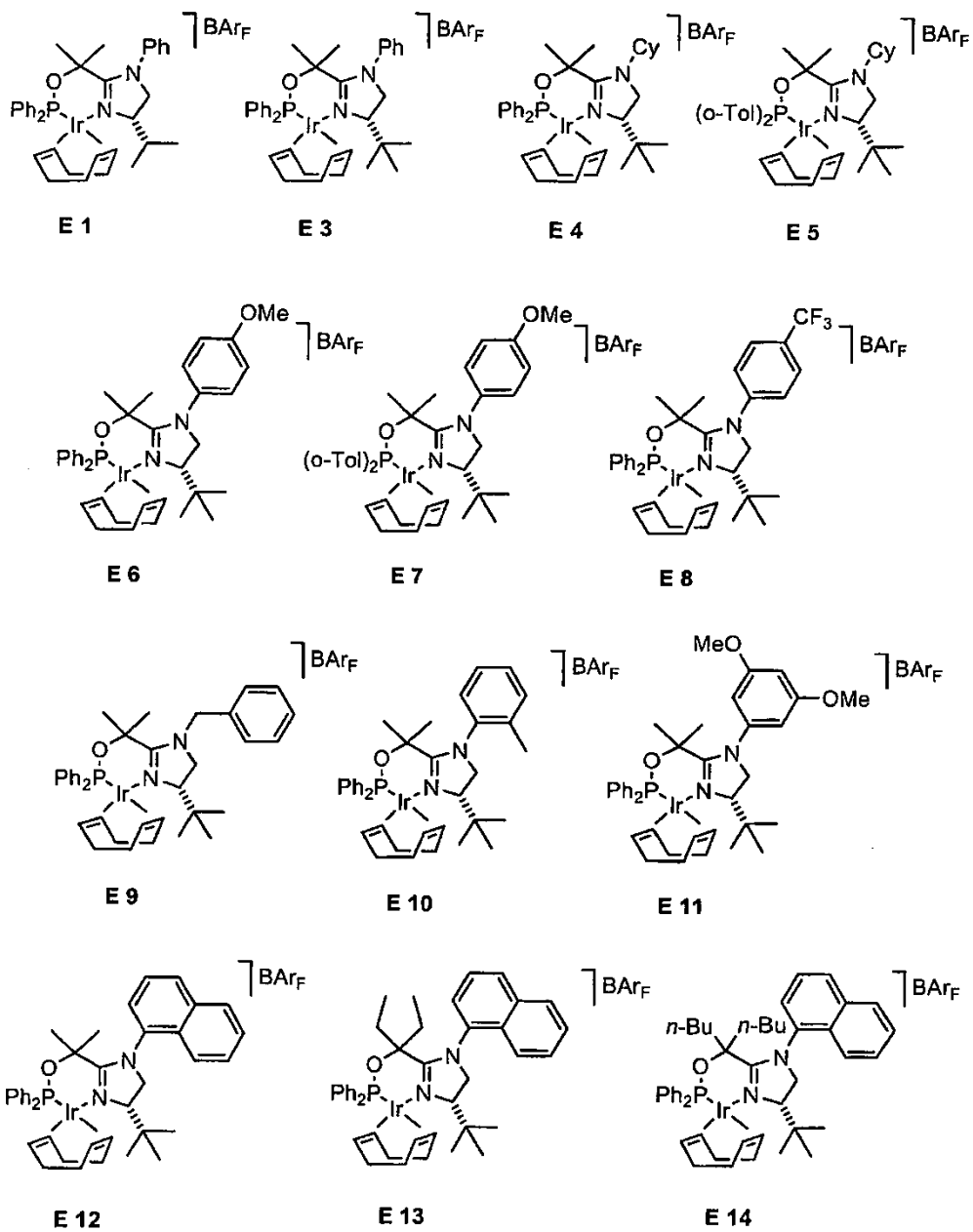


Fig. 2

Caso 24498

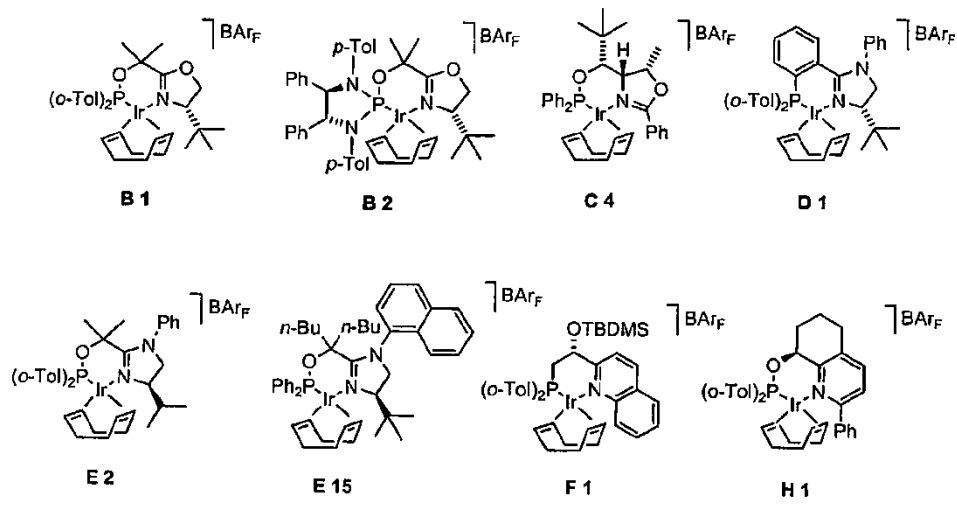


Fig. 3

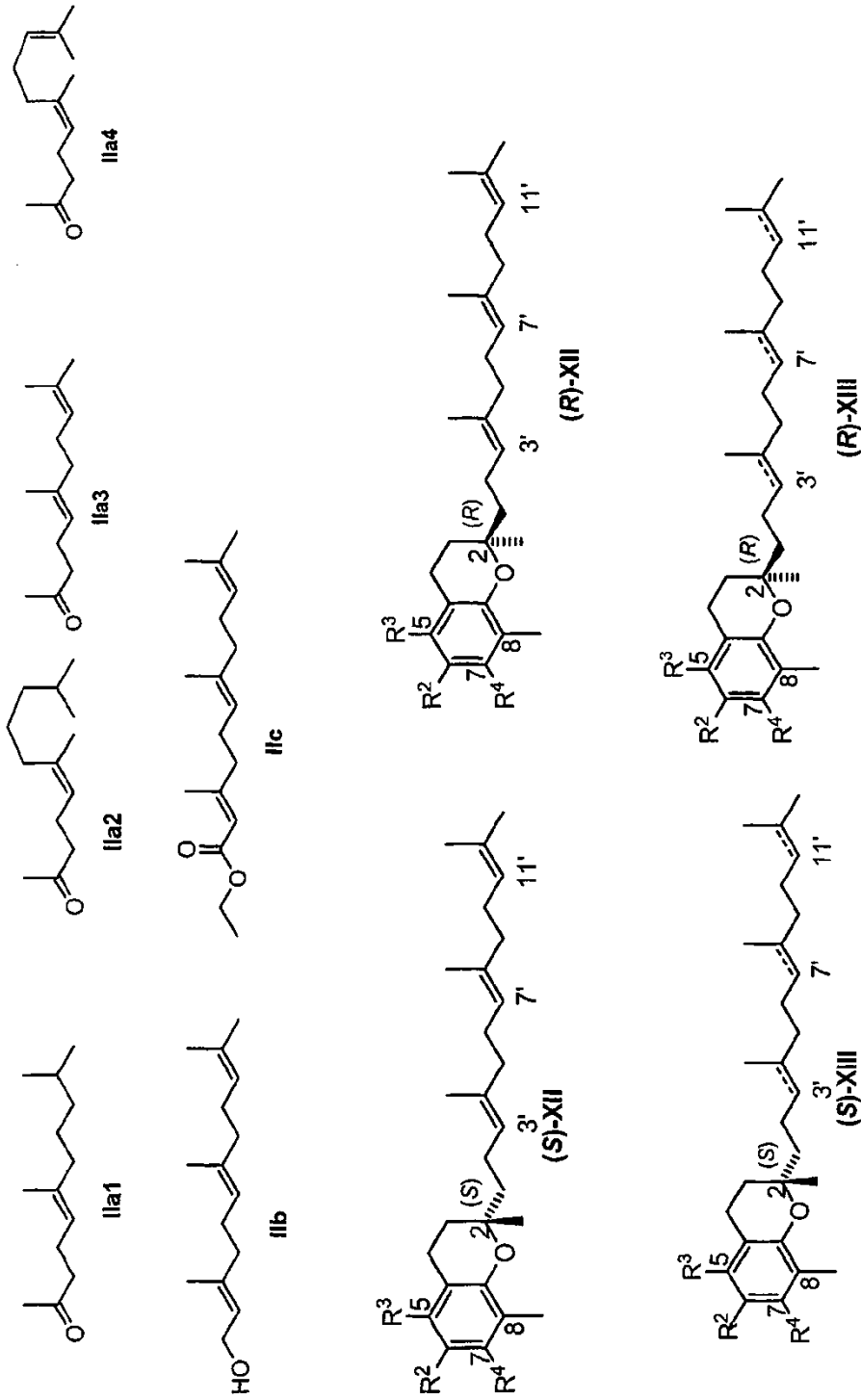


Fig. 4

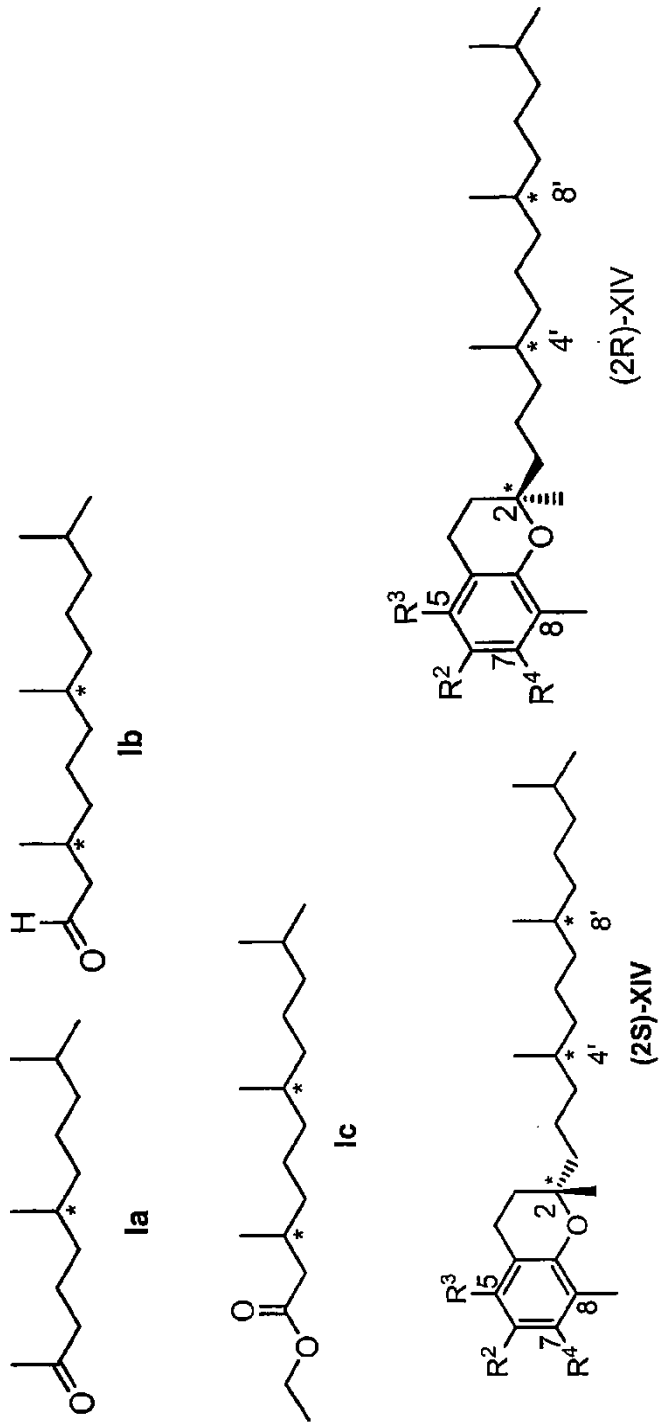


Fig. 5