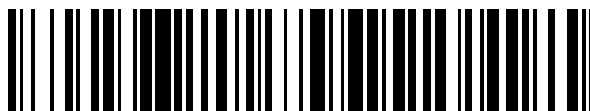


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 840**

51 Int. Cl.:

C07C 45/62 (2006.01)

C07C 47/21 (2006.01)

C07C 29/56 (2006.01)

C07C 29/17 (2006.01)

C07C 35/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2008 PCT/EP2008/054644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2008 WO08132057**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2008 E 08736312 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2139835**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos**

30 Prioridad:

25.04.2007 EP 07106922

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**SCHMIDT-LEITHOFF, JOACHIM;
JÄKEL, CHRISTOPH y
PACIELLO, ROCCO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 636 840 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos

La presente invención se refiere a un procedimiento continuo para la preparación compuestos carbonílicos ópticamente activos, mediante hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos α,β 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. En especial, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de aldehídos ópticamente activos o cetonas, en particular citronelal, mediante hidrogenación asimétrica de los correspondientes aldehídos o cetonas ópticamente activos α,β -insaturados en presencia de monóxido de carbono.

Muchos aldehídos y cetonas ópticamente activos representan productos intermedios valiosos para la síntesis de sustancias valiosas y principios activos refinados quirales superiores, y son por su parte frecuentemente sustancias odoríferas y aromáticas deseadas.

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

T.-P. Dang et al. describen en J. Mol. Cat. 1982, 16, 51 - 59 la hidrogenación catalítica homogénea de aldehídos α,β insaturados así como la aplicación del procedimiento para la preparación de citronelal ópticamente activo. Al respecto, como catalizadores sirvieron compuestos complejos de un rodicarbonilo y una difosfina quirales.

También Chapuis et al. mencionan en Helv. Chim. Acta 2001, 84, 230 -242, nota de pie 4, la hidrogenación asimétrica de geranial o neral hasta citronelal ópticamente activo en presencia de un catalizador de $Rh_4(CO)_{12}$ y (R,R)-quirafos ((2R, 3R)-2,3-bis(difenilfosfino)butano).

Un problema en la ejecución de reacciones catalizadas por medio de catalizadores solubles (catálisis homogénea) consiste en la frecuentemente insuficiente estabilidad del complejo utilizado de catalizador o de los compuestos complejos catalíticamente activos de metal de transición o de metal formados a partir de él. Ante la razón del elevado precio de tales catalizadores o precursores de catalizador, las reacciones de catálisis homogénea con catalizadores complejos de metal de transición son aplicables a escala industrial de manera económica, sólo en casos especiales.

El documento JP-A 52078812 describe un procedimiento para la hidrogenación de aldehídos α,β insaturados como crotonaldehído, cinamalaldehído o α -metilcinamalaldehído sobre catalizadores homogéneos de Rh bajo condiciones de hidroformilación en presencia de una triarilfosfina, una amina terciaria en cantidades estequiométricas y monóxido de carbono.

El documento WO 2006/040096 manifiesta un procedimiento para la fabricación de compuestos carbonílicos ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados en presencia de catalizadores ópticamente activos de metal de transición, solubles en la mezcla de reacción, que exhiben por lo menos un ligando de monóxido de carbono, caracterizado porque el catalizador es tratado previamente con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción.

Al respecto, si se ejecuta la reacción de modo que se trata previamente el catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y se ejecuta la subsiguiente hidrogenación en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción, frecuentemente es difícil controlar la concentración de monóxido de carbono de la mezcla de reacción durante la hidrogenación. Además, por regla general el tratamiento previo es ejecutado usando concentraciones claramente más altas de monóxido de carbono, comparadas con la hidrogenación asimétrica, de modo que pueden introducirse grandes cantidades de monóxido de carbono, que provienen del tratamiento previo del catalizador, a la hidrogenación y afectan allí de manera desventajosa.

Por ello, fue objetivo de la presente invención, mejorar con tal fin el procedimiento manifestado en el documento WO 2006/040096 mencionado anteriormente, de modo que puedan ejecutarse el tratamiento previo del catalizador y la realización de la hidrogenación asimétrica, mediante un procedimiento sencillo bajo las concentraciones de monóxido de carbono óptimas en cada caso para las etapas individuales. Además, el procedimiento mejorado en debería hacer posible poder ejecutar la hidrogenación asimétrica bajo concentración tan constante como fuera posible de monóxido de carbono.

El objetivo fue logrado mediante un procedimiento continuo para la preparación de compuestos carbonílicos

ópticamente activos de la fórmula (I)



en la que los radicales

5 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 enlaces dobles 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 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$ 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

10 R^3 representa hidrógeno o un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual puede portar dado el caso uno o varios enlaces dobles 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 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$, o representa OR^7 o NR^8R^9

en la que

15 R^4 , R^5 , R^6 significan en cada caso 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 alquilarilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ y

R^5 y R^6 juntos pueden ser también una cadena alquileno con 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por N u O y

20 R^7 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 enlaces dobles etilénicos y uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR^4 , NR^5R^6 , halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$, y junto con R^1 o R^2 puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

25 R^8 representa un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, que dado el caso puede portar uno o varios enlaces dobles etilénicos y uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR^4 , NR^5R^6 , halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$ y junto con R^1 , R^2 o R^9 puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

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 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o junto con R^8 puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

*define un átomo asimétrico de carbono,

mediante la hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas α , β insaturados de la fórmula (II)



en la que los radicales R^1 a R^3 poseen el significado indicado anteriormente,

35 en presencia de catalizadores ópticamente activos de metal de transición solubles en la mezcla de reacción, que exhiben por lo menos un ligando de monóxido de carbono, en el que para la preparación del catalizador ópticamente activo que se va a usar en cada caso, que exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono, se trata previamente un precursor del catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción, en el cual de acuerdo con las etapas sucesivas

40 a) se realiza el tratamiento previo del precursor de catalizador con una mezcla gaseosa que comprende 30 a 70 % en volumen de monóxido de carbono, 30 a 70 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, en las que se completan las mencionadas partes en volumen a 100 % en volumen, a una presión de 5 a 9 MPa,

b) antes del uso en la hidrogenación asimétrica, se separa el exceso de monóxido de carbono del catalizador así obtenido, en lo cual el catalizador tratado previamente según la etapa a) es sometido a una reducción de presión en el intervalo de 100 a 300 kPa y

c) se realiza la hidrogenación asimétrica en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de

100 a 1.200 ppm,

y se retira de la mezcla de reacción el producto de reacción obtenido y el catalizador remanente después del tratamiento previo según la etapa a) es usado en otras reacciones.

5 De acuerdo con la invención, se hidrogenan los enlaces dobles etilénicos ubicados en posición α,β respecto a los grupos carbonilo, en presencia de un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, el cual exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono o CO, hasta un enlace sencillo carbono-carbono, en el que mediante ello el átomo tetraédrico de carbono recientemente creado en posición β , está sustituido de manera asimétrica y es obtenido en forma no racémica. De acuerdo con ello, bajo el concepto de hidrogenación asimétrica en el marco de la presente invención se entiende por una hidrogenación, aquella en la
10 la cual las dos formas de enantiómero del producto de hidrogenación no son obtenidas en las mismas cantidades.

Para la preparación del catalizador ópticamente activos que exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono que va a ser usado en cada caso, se ejecuta un tratamiento previo de un precursor de catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno. La hidrogenación asimétrica de acuerdo con la invención es ejecutada en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de
15 reacción.

El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque el tratamiento previo mencionado del precursor de catalizador es ejecutado con una mezcla gaseosa que comprende 30 a 70 % en volumen de monóxido de carbono, 30 a 70 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, en la que se completa la cantidad mencionada de volumen a 100 % en volumen, a una presión de 5 a 9 MPa, del catalizador así obtenido
20 se separa el exceso de monóxido de carbono antes del uso en la hidrogenación asimétrica y se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 100 a 1.200 ppm.

Los catalizadores de metal de transición solubles en la mezcla de reacción que van a ser usados de acuerdo con la invención, exhiben por lo menos un ligando de CO en por lo menos una forma que pasa por el ciclo de catálisis o
25 en una forma previa que precede al verdadero ciclo de catálisis, en la que es irrelevante si esta forma de catalizador que exhibe por lo menos un ligando de CO representa la verdadera forma de catalizador catalíticamente activa. En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención, de manera ventajosa se estabiliza la forma de catalizador que exhibe por lo menos un ligando de CO, mediante monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos de la fórmula (I)



en la que los radicales

35 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, por regla general 1 a aproximadamente 5, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, enlaces dobles etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR^4 , NR^5R^6 , halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$ 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,

40 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, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, enlaces dobles etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR^4 , NR^5R^6 , halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$, o
45 representa OR^7 o NR^8R^9 ,

en la que

R^4 , R^5 , R^6 son en cada caso 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 alquilarilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ y

50 R^5 y R^6 pueden ser juntos también una cadena alquilenos con 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por N u O y

R⁷ representa un radical alquilo no ramificado, ramificado o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual

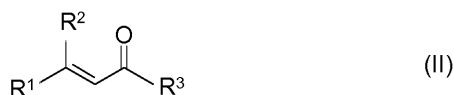
dado el caso puede portar uno o varios enlaces dobles etilénicos y uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR⁴, NR⁵R⁶, halógeno, arilo C₆-C₁₀ y hetarilo C₃-C₉ y junto con R¹ o R² puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

5 R⁸ 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, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, enlaces dobles etilénicos y uno o varios, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR⁴, NR⁵R⁶, halógeno, arilo C₆-C₁₀ y hetarilo C₃-C₉ y junto con R¹, R² o R⁹ puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

10 R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ o alquilarilo C₇-C₁₂ o junto con R⁸ puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

*define un átomo asimétrico de carbono,

mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas α, β insaturados de la fórmula (II)



15 en la que los radicales R¹ a R³ poseen el significado indicado anteriormente.

En el marco de la presente invención, a modo de ejemplo se indican para los siguientes sustituyentes o radicales, los siguientes significados:

Alquilo C₁-C₆ representa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-metilpropilo, 1-etilpropilo, hexil, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 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 C₆-C₁₀ significa por ejemplo fenilo o naftilo.

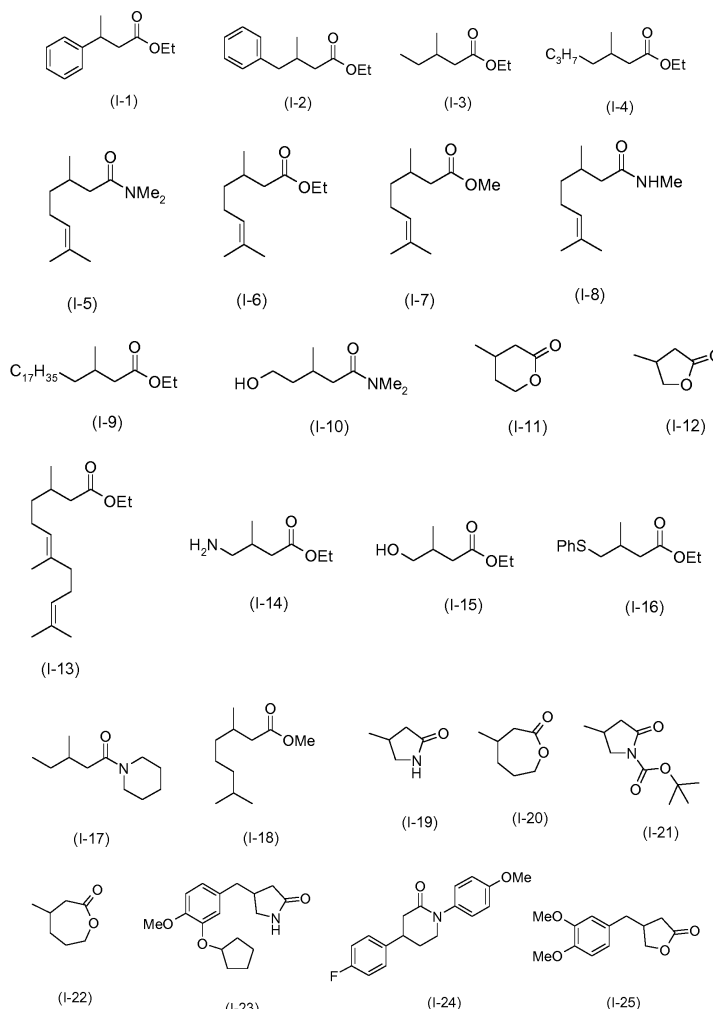
Aralquilo C₇-C₁₂ significa por ejemplo fenilmetilo, 1-feniletilo 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropil o 3-fenilpropilo.

25 Hetarilo C₃-C₉ 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.

Alquilarilo C₇-C₁₂ 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))fenilo.

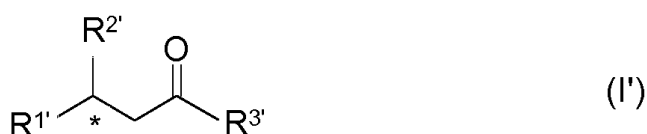
45 En el marco de la presente invención, se entiende por halógeno flúor, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

De acuerdo con ello, el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para la preparación de los siguientes compuestos de las fórmulas (I-1) a (I-25) mencionados como ejemplos, en forma ópticamente activa:



5

El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado en particular para la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula (I')



10 en la cual

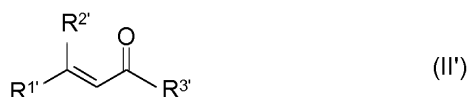
R^{1'}, R^{2'} pueden tener los mismos significados como los anteriores R¹ y R² y

15 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, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, enlaces dobles etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 5, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR⁴, NR⁵R⁶, halógeno, arilo C₆-C₁₀ y hetarilo C₃-C₉ y junto con R^{1'} o R^{2'} pueden formar un anillo de 5 a 25 miembros,

en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden tener los significados definidos previamente,

mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas α, β insaturados de la fórmula (II')

20



en la que los radicales R^{1'} a R^{3'} poseen el significado indicado anteriormente.

Preferiblemente el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para la preparación de aldehídos ópticamente activos de la fórmula (III), que en la posición β al grupo carbonilo exhiben un grupo metilo



en el que

- 5 R^{10} representa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 2 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede exhibir 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2, enlaces dobles etilénicos, y

*define un átomo asimétrico de carbono,

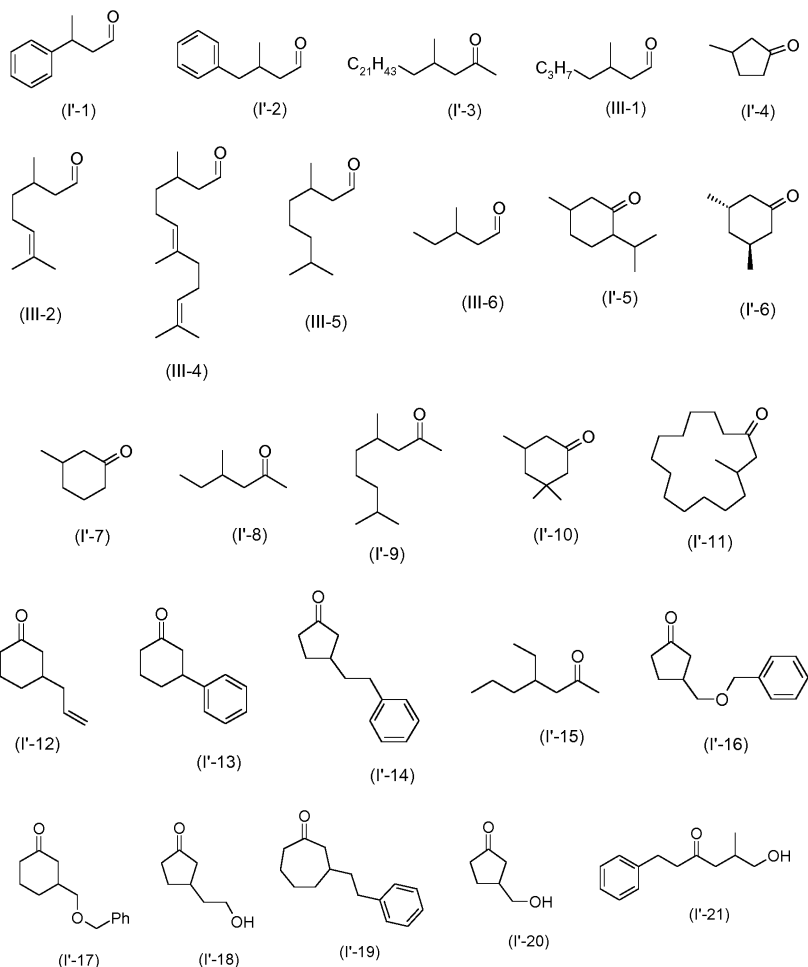
mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos α, β insaturados de la fórmula (IV) o (V)



10

en la que el radical R^{10} posee el significado indicado anteriormente.

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

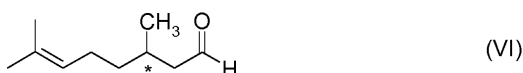


15

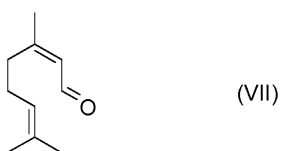
Los aldehídos de la fórmula (III) son accesibles de acuerdo con la invención mediante hidrogenación asimétrica, es

decir enantioselectiva de los correspondientes aldehídos α,β -insaturados de las fórmulas (IV) o (V). Los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) representan mutuamente isómeros E/Z de enlace doble. En principio los aldehídos de la fórmula (III) ópticamente activos están accesibles partiendo de los dos isómeros de doble enlace de las fórmulas (IV) y (V). Dependiendo de la elección de la forma enantiomérica del catalizador, es decir
 5 dependiendo de la elección del enantiómero (+)- o (-) del catalizador o del enantiómero (+)- o (-) del ligando quiral usado, se obtiene de forma acorde con la invención a partir de los isómeros E o Z de doble enlace, preferiblemente uno de los enantiómeros del aldehído ópticamente activo. Lo mismo es válido para las clases previamente mencionadas de sustrato o de producto. En principio, de manera acorde con la invención, reaccionan también
 10 mezclas de los dos isómeros de doble enlace. De esta forma se obtienen mezclas de los dos enantiómeros del producto objetivo deseado.

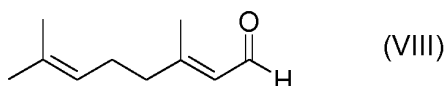
De modo particular, preferiblemente el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para la preparación de citronelal ópticamente activo de la fórmula (VI)



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



15



También reaccionan de manera acorde con la invención, mezclas de geranial y neral, en la que como se describió anteriormente, se obtienen mezclas de D- o L-citronelal que son ópticamente activas, en caso de que los dos enantiómeros no estén presentes allí en iguales cantidades.

20 En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención, se prefiere en particular la preparación de acuerdo con la invención de D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de neral o geranial.

El procedimiento de preparación de acuerdo con la invención es realizado en presencia de un catalizador ópticamente activo de metales de transición, soluble en la mezcla de reacción, el cual exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono.

25 Tales catalizadores son obtenibles por ejemplo mediante reacción de por lo menos un compuesto adecuado 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.

Los compuestos preferidos de metal de transición son 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, de los metales de transición del grupo secundario VIII el sistema periódico, se prefieren de modo particular Rh e Ir.

30 Son compuestos adecuados de los mencionados metales de transición en particular aquellos que son solubles en el medio elegido de reacción, 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 procedimiento de acuerdo con la invención, son compuestos
 35 preferidos de metales de transición, los compuestos de Rh(I) y Rh(III) así como de Rh(0), compuestos de Ir(I), Ir(III), Ir(IV) así como de Ir(0), compuestos de Ru(II), Ru(III), Ru(IV) así como de Ru(0), compuestos de Pd(II), Pd(IV) así como de Pd(0) y compuestos de Pt(II), Pt(IV) así como de Pt(0). Se prefieren aquellos compuestos de metales de transición que ya exhiben por lo menos un ligando CO. Además, en el marco del procedimiento de acuerdo con la invención se usan también compuestos de metales de transición, que no exhiben ligandos de CO,
 40 como compuestos de partida para la preparación de catalizadores que van a ser usados de acuerdo con la invención. Estos son transformados en los catalizadores deseados, bajo las condiciones de la formación previa que va a ser ejecutada opcionalmente o las condiciones de hidrogenación de acuerdo con la invención, usando monóxido de carbono.

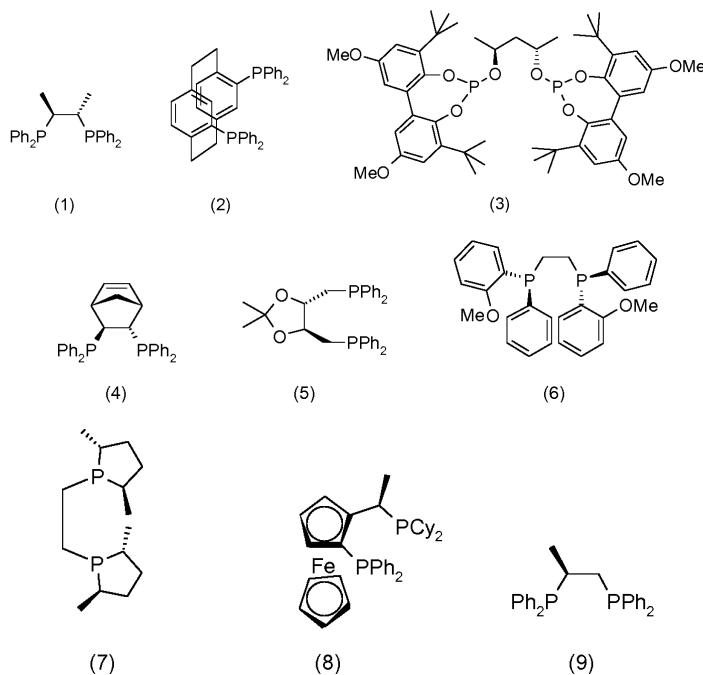
45 Son ejemplos de compuestos de metales de transición utilizables de acuerdo con la invención: RhCl_3 , $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ o $\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}$, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, en la que

"acac" representa un ligando acetilacetato y "cod" representa un ligando ciclooctadieno.

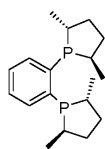
Los compuestos complejos de metales de transición mencionados y otros adecuados son conocidos y suficientemente descritos en la literatura o pueden ser preparados por los expertos de manera análoga a los compuestos ya conocidos.

- 5 Los compuestos de metales de transición mencionados son usados 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 referida a los átomos presentes de metal de transición) en relación con la cantidad de sustrato que va a ser hidrogenado.
- 10 En las reacciones ejecutadas bajo condiciones continuas, la relación de cantidad usada de compuesto de metal de transición como precursor del catalizador homogéneo de acuerdo con la invención a la cantidad de sustrato que va a ser hidrogenado, es elegida de manera ventajosa de modo que se cumple una concentración de catalizador en el intervalo de aproximadamente 100 ppm a 10.000 ppm, en particular en el intervalo de aproximadamente 200 ppm a 5.000 ppm.
- 15 Los mencionados compuestos de metal de transición son puestos en contacto de acuerdo con la invención con otro compuesto que es ópticamente activo, preferiblemente esencialmente un enantiómero puro (es decir exhibe un exceso de enantiómero de por lo menos aproximadamente 99 %) y exhibe por lo menos un átomo de fósforo y/o de arsénico, preferiblemente por lo menos un átomo de fósforo. Este compuesto que va a ser designado como ligando quiral forma en la mezcla de reacción o en la mezcla de formación previa, con el compuesto de metal de transición usado, el catalizador de metal de transición que va a ser usado de acuerdo con la invención.
- 20 En particular se prefieren aquellos ligandos quirales que exhiben dos átomos de fósforo y con el metal de transición usado, forman complejos quelatos.
- En el marco de la presente invención, como ligandos quirales son adecuados aquellos compuestos, como se describen por ejemplo en: I. Ojima (ed.), *Catalytic Asymmetry Synthesis*, Wiley-VCh, 2ª edición, 2000 o en E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (ed.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2000, Springer o en W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029-3069.
- 25

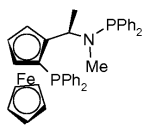
A modo de ejemplo se citan los siguientes compuestos como ligandos quirales preferidos utilizables de acuerdo con la invención:



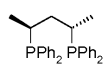
30



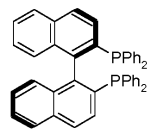
(10)



(11)

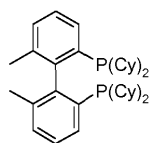


(12)

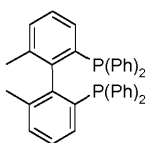


(13)

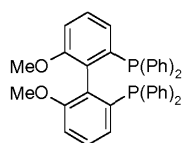
Además, a modo de ejemplo se citan los siguientes compuestos como ligandos quirales utilizables de acuerdo con la invención:



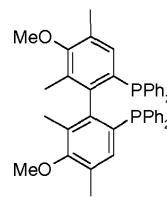
(14)



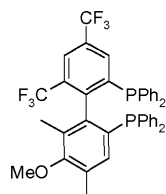
(15)



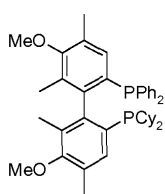
(16)



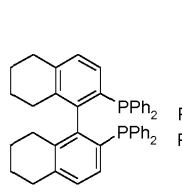
(17)



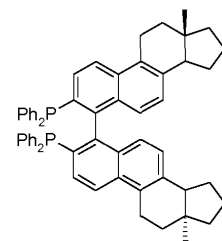
(18)



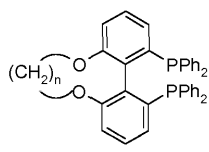
(19)



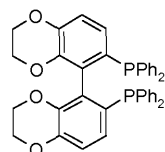
(20)



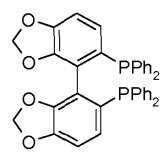
(21)



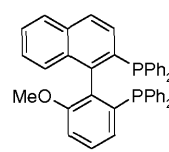
n = 1-6
(22)



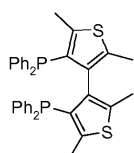
(23)



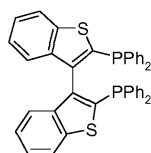
(24)



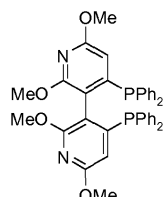
(25)



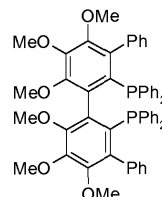
(26)



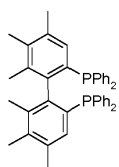
(27)



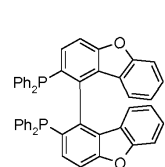
(28)



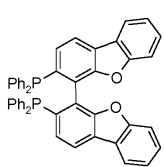
(29)



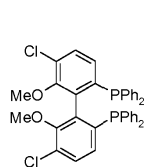
(31)



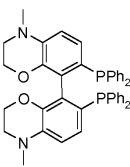
(32)



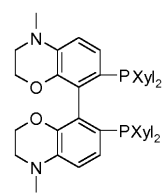
(33)



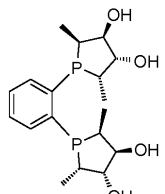
(34)



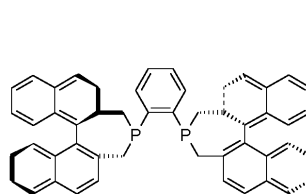
(35)



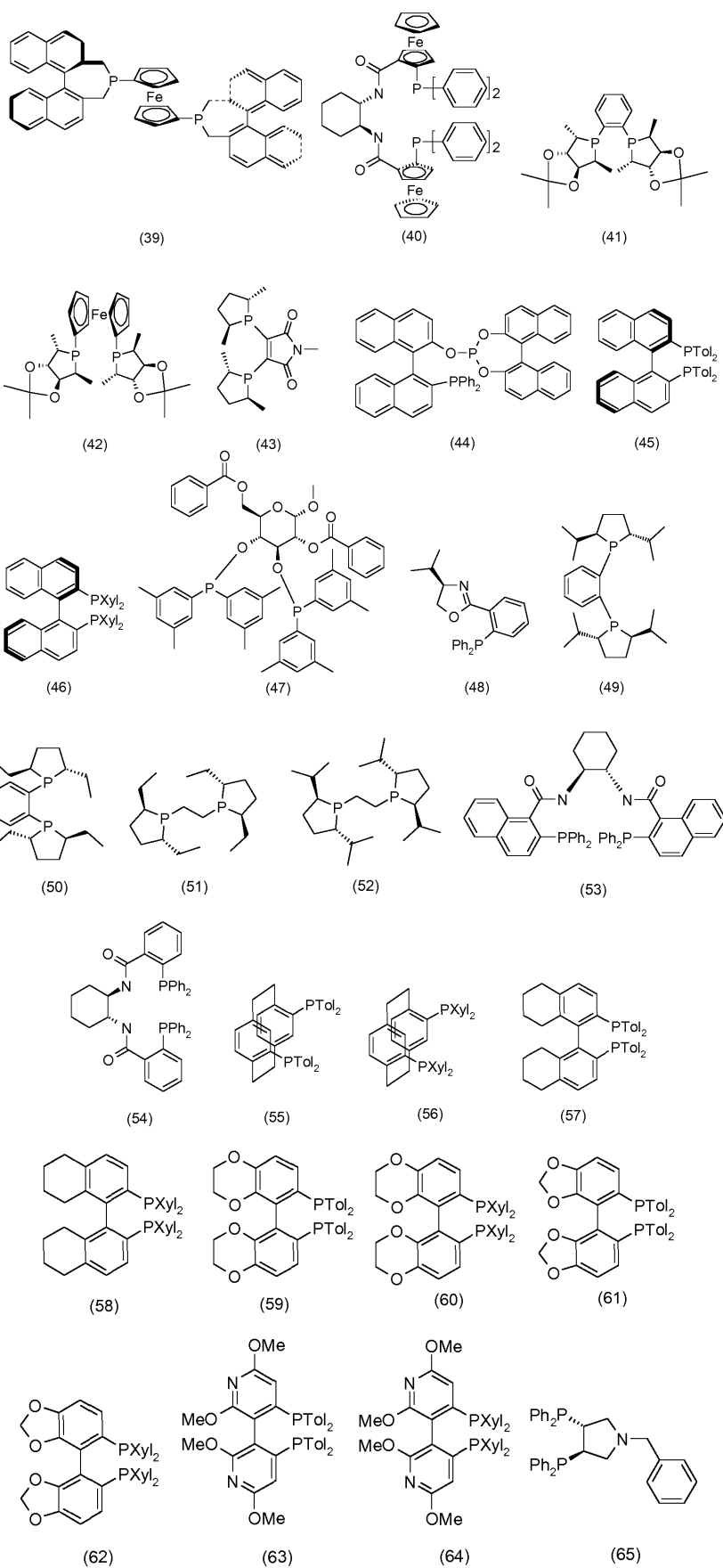
(36)

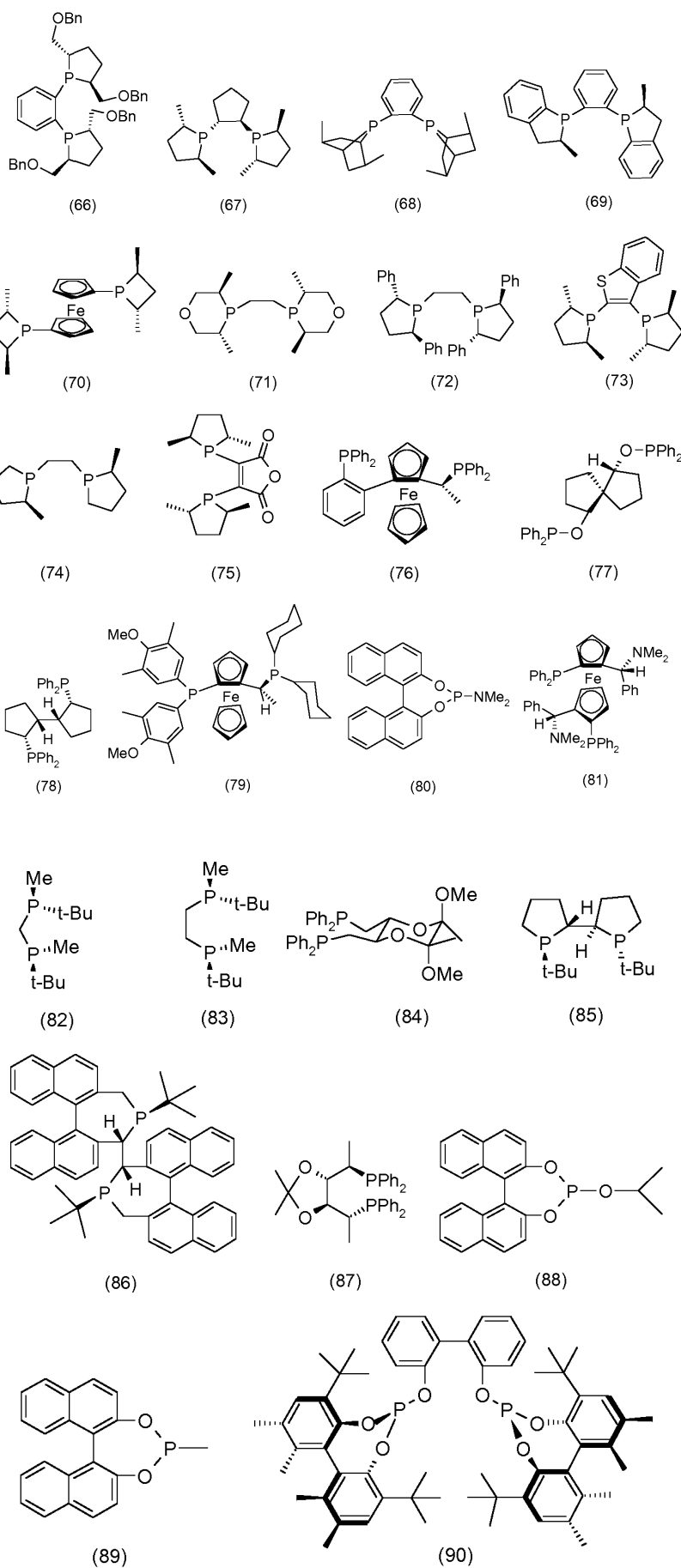


(37)



(38)

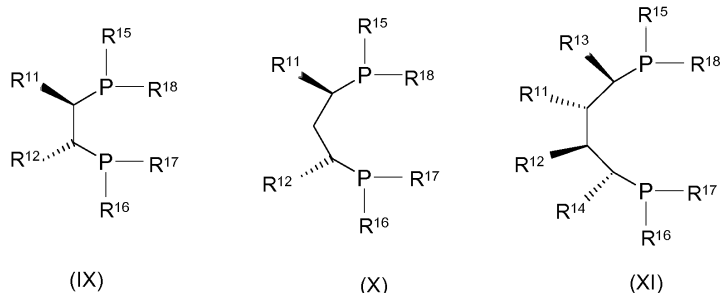




Al respecto, por "Ph" se entiende fenilo, por "Cy" se entiende ciclohexilo, por "Xil" se entiende xililo, por "Tol" se entiende p-toluido y por "Bn" se entiende bencilo.

De acuerdo con la invención, se prefieren de modo particular los ligandos 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)



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, enlaces dobles etilénicos y/o uno o varios, por regla general 1 a aproximadamente 4, sustituyentes iguales o diferentes 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 puede 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} : en cada caso independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 de cadena recta o ramificada y

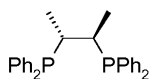
R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} : representan en cada caso arilo C_6- a C_{10} , el cual dado el caso puede portar uno o varios, por regla general 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes alquilo C_1- a C_4 , arilo C_6- a C_{10} , alcoxi C_1 a C_4 y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

20 R^{19} , R^{20} , R^{21} : significan en cada 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} , en los que

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

25 En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención, son ligandos preferidos en particular aquellos de la fórmula general (IX), en particular los compuestos de la fórmula (1) designados a continuación como "quirafos".

Los ligandos quirales elegidos pueden ser usados de acuerdo con la invención en cada caso en forma de sus dos enantiómeros. Un ligando de acuerdo con la invención preferido de modo muy particular es (R,R)-quirafos (ent-(1)).



ent-(1)

30 En el uso de ligandos quirales con dos átomos de fósforo, se usan estos de manera ventajosa en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mol, de modo muy particular preferiblemente 1 a 2 mol por equivalente molar de metal, que está presente en el compuesto usado de metal de transición.

35 A partir del compuesto elegido de metal de transición y los ligandos quirales elegidos pueden obtenerse los verdaderos precatalizadores que contienen por lo menos un ligando de monóxido de carbono, poniéndolos en contacto y a continuación por tratamiento previo, como se describe a continuación, con una mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono.

Para la preparación del catalizador ópticamente activo que va a ser usado en cada caso, que exhibe por lo menos

un ligando de monóxido de carbono, se trata previamente de acuerdo a la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención, un precursor de catalizador con una mezcla gaseosa que comprende 30 a 70 % en volumen de monóxido de carbono, 30 a 70 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, en la que las partes mencionadas de volumen se completan a 100 % en volumen, a una presión de 5 a 9 MPa. Este tratamiento
5 previo es denominado a continuación y en el marco de la totalidad de la presente invención, también como formación previa.

Al respecto, bajo el concepto de precursores de catalizador se entienden aquellos compuestos que son obtenibles mediante puesta en contacto o mediante reacción de por lo menos un compuesto de metal de transición soluble en la mezcla de reacción como se mencionó anteriormente, con un ligando ópticamente activo como se mencionó
10 anteriormente, el cual exhibe por lo menos un átomo de fósforo y o de arsénico.

Para la realización de la formación previa comúnmente se disuelve el compuesto elegido de metal de transición y los ligandos quirales elegidos y en caso de desearse el sustrato que va a ser hidrogenado de manera asimétrica, en disolvente o medio de disolución adecuado inerte bajo las condiciones de reacción, como por ejemplo éter, tetrahidrofurano, tolueno, cloro benceno, octadecanol, bifeniléter, texanol, Marlotherm®, Oxoól 9N (productos de
15 hidroformilación octenos isoméricos, BASF Aktiengesellschaft) y otros similares. Como un medio de disolución pueden servir también el sustrato que va a reaccionar, el producto o productos secundarios de alto punto de ebullición que eventualmente se forman en la reacción. La solución resultante es comprimida de manera ventajosa en un reactor a presión o autoclave adecuado, a una presión en el intervalo de 5 a 9 MPa (en cada caso absoluta), con una mezcla gaseosa que contiene como se describió anteriormente, hidrógeno y monóxido de carbono.

En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención se ejecuta la formación previa según la etapa a) con una mezcla gaseosa que comprende 30 a 70 % en volumen de monóxido de carbono, 30 a 70 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, en la que las mencionadas fracciones en volumen se completan a 100 % en volumen, de modo muy particular preferiblemente con una mezcla gaseosa que comprende 30 a 60 % en
20 volumen de monóxido de carbono, 40 a 70 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases y en particular preferiblemente con una mezcla gaseosa que comprende 40 a 60 % en volumen de monóxido de carbono, 40 a 60 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, en la que en cada caso las mencionadas fracciones de volumen se completan a 100 % en volumen.

Una mezcla gaseosa para la formación previa preferida en particular es el denominado gas de síntesis, que usualmente consiste en aproximadamente 35 a 55 % en volumen de monóxido de carbono y aproximadamente 45
30 a 65 % en volumen de hidrógeno, así como dado el caso trazas de otros gases.

La formación previa de acuerdo con la invención del catalizador es realizada comúnmente a temperaturas de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, de modo particular preferiblemente a 50-70 °C. Si la formación previa es ejecutada en presencia del sustrato que va a ser hidrogenado de manera asimétrica, de manera ventajosa la temperatura es
35 elegida de modo que no ocurre en medida perjudicial una formación de isómeros del enlace doble que va a ser hidrogenado. Usualmente, la formación previa termina después de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h, frecuentemente después de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

A continuación de la formación previa del catalizador de metal de transición que va a ser usado o su precursor, de acuerdo con la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención se separa el exceso de monóxido de carbono del catalizador obtenido mediante formación previa o tratamiento previo con la mezcla gaseosa
40 mencionada, antes del uso en la hidrogenación asimétrica.

Al respecto, bajo el concepto de exceso de monóxido de carbono se entiende aquel monóxido de carbono, que está presente en forma gaseosa o en forma disuelta en la mezcla de reacción obtenida de acuerdo con la etapa a) mediante formación previa y no está unido al catalizador de metal de transición o sus precursores. De acuerdo con
45 ello, se retira el monóxido de carbono en exceso, no unido al catalizador, por lo menos ampliamente, es decir en una extensión que eventuales cantidades residuales de monóxido de carbono disuelto, no son detectables de manera perjudicial en la siguiente hidrogenación. Comúnmente, esto se garantiza cuando se separa aproximadamente 90 %, preferiblemente aproximadamente 95 % o más del monóxido de carbono usado para la formación previa según la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención. Preferiblemente, según la etapa
50 b) del procedimiento de acuerdo con la invención, se retira completamente el exceso de monóxido de carbono del catalizador obtenido mediante formación previa.

La separación del exceso de monóxido de carbono del catalizador obtenido según la etapa a) o de la mezcla de reacción que contiene el catalizador según la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención ocurre mediante el alivio de presión del catalizador o la mezcla que contiene el catalizador obtenido mediante formación
55 previa según la etapa a), hasta una presión en el intervalo de 100 a 300 kPa, de modo muy particular

preferiblemente hasta una presión en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 kPa, en particular preferiblemente hasta presión normal, de modo que del producto de la formación previa escapa el monóxido de carbono gaseoso no unido.

5 El alivio de presión mencionado previamente del catalizador de formación previa puede ocurrir por ejemplo mediante uso de un separador de alta presión, como como es conocido de por sí por los expertos. Tales separadores, en los cuales el líquido está en la fase continua, son descritos por ejemplo en: Perry's Chemical Engineers' Handbook, 1997, 7ª edición, McGraw-Hill, pp. 14.95 y 14.96; en las páginas 14.87 a 14.90 se describe la prevención de un posible arrastre de gotas. El alivio de presión del catalizador de formación previa puede ocurrir en una etapa o en dos etapas, hasta alcanzar la presión deseada, en la que usualmente la temperatura baja a 10 a 10
40 °C.

A continuación de la formación previa según la etapa a) y la liberación del catalizador del exceso de monóxido de carbono según la etapa b), se ejecuta según la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención, la hidrogenación asimétrica del sustrato elegido en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 100 a 1.200 ppm.

15 La adición de monóxido de carbono adicional a la mezcla de reacción de la hidrogenación asimétrica puede ser efectuada de diferentes formas: así, por ejemplo el monóxido de carbono puede ser mezclado con el hidrógeno usado en la hidrogenación asimétrica o también puede ser dosificado directamente en forma gaseosa a la solución de reacción. Otra posibilidad consiste por ejemplo en añadir a la mezcla de reacción compuestos que liberan fácilmente monóxido de carbono, como por ejemplo formiatos o compuestos de oxalilo.

20 La fracción de monóxido de carbono en el hidrógeno usado es, en el marco de una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, aproximadamente 300 a 1.000 ppm, de modo particular preferiblemente 400 a 800 ppm.

25 La hidrogenación asimétrica de acuerdo con la invención es hecha ventajosamente a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 MPa, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 10 MPa, en particular a aproximadamente 5 a aproximadamente 10 MPa, de modo particular preferiblemente a aproximadamente 6 a aproximadamente 10 MPa y por regla general una temperatura de 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.

30 La elección del disolvente que va a ser usado para la ejecución de la hidrogenación asimétrica de acuerdo con la invención, no es crítica. Por ejemplo, son disolventes adecuados aquellos mencionados para la realización de la formación previa de acuerdo con la invención. Con ventaja particular, la hidrogenación asimétrica es ejecutada en el mismo disolvente que en la formación previa ejecutada dado el caso anteriormente.

35 Como recipiente de reacción para la ejecución de la hidrogenación asimétrica de acuerdo 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 las reacciones de hidrogenación, como por ejemplo por autoclaves, reactores de tubos, columnas de burbuja, etc.

40 Si se ejecuta la hidrogenación según la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención, usando disolventes de alto punto de ebullición, por regla general viscosos, como se describieron por ejemplo previamente para el uso en el marco del tratamiento previo del catalizador según la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención (por ejemplo los disolventes mencionados octadecanol, bifeniléter, Texanol, Marlotherm®, Oxoöl 9N) o si se ejecuta la hidrogenación sin uso adicional de disolvente, sin embargo bajo acumulación de los productos de alto punto de ebullición que se forman en baja extensión como productos secundarios (como por ejemplo dímeros o trímeros, que surgen por reacciones de los reactivos o productos y subsiguientes reacciones secundarias), puede ser ventajoso cuidar de una buena entrada de los gases y buena mezcla de la fase gaseosa y la fase condensada. Esto se logra por ejemplo mediante la ejecución de la etapa de hidrogenación del procedimiento de acuerdo con la invención, en un reactor de circulación de gas. Los reactores de circulación de gas son de por sí conocidos por los expertos y son descritos por ejemplo en P. Trambouze, J.-P. Euzen, Chemical Reactors, Ed. Technip, 2004, S. 280-283 y P. Zehner, R. Benfer, Chem. Eng. Sci. 1996, 51, 1735-1744 así como por ejemplo en el documento EP 1 140 349.

50 En el uso de un reactor de circulación de gas como se mencionó previamente, ha probado ser ventajoso suministrar al reactor de circulación de gas, el gas o mezcla de gas (el hidrógeno que contiene monóxido de carbono) que van a ser usados, de manera paralela a los reactivos y/o la mezcla de reacción circulante o el catalizador suministrados al reactor, mediante una tobera sencilla o una tobera para dos materiales. Al respecto, la boquilla para dos materiales se distingue porque el líquido y el gas que se introducen en el reactor alcanzan la boca de la tobera bajo presión mediante dos tubos ubicados separadamente, y allí se combinan mutuamente.

55

El procedimiento de acuerdo con la invención puede ser ejecutado con buen éxito con y sin adición de aminas terciarias. Preferiblemente, el procedimiento de acuerdo con la invención es ejecutado en ausencia, es decir sin agregar aminas terciarias adicionales o en presencia de cantidades sólo catalíticas de aminas terciarias adicionales. Al respecto, la cantidad de amina usada puede estar entre 0,5 y 500 equivalentes molares referidos a la cantidad usada de metal, pero preferiblemente 1 a 100 equivalentes molares referidos a la cantidad usada de metal. La elección de la amina terciaria no es crítica. Aparte de alquilaminas de cadena corta, como por ejemplo trietilamina pueden usarse también alquilaminas de cadena larga, como por ejemplo tridodecilamina. En el marco de una forma preferida de realización, el procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención es aplicado en presencia de una amina terciaria, preferiblemente tridodecilamina, en una cantidad de aproximadamente 2 a 30 equivalentes molares, preferiblemente aproximadamente 5 a 20 equivalentes molares y de modo particular preferiblemente 5 a 15 equivalentes molares referidos a la cantidad de metal de transición usado.

Con ventaja se interrumpe la reacción cuando el compuesto objetivo está presente en la mezcla de reacción en el rendimiento deseado y la actividad óptica deseada, es decir con el exceso deseado de enantiómero (ee), como es determinado por el experto mediante ensayos de rutina, por ejemplo por medio de métodos de cromatografía de gases. Usualmente, la hidrogenación está concluida después de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 h, frecuentemente después de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 h.

Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se tiene éxito en la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos, en particular aldehídos ópticamente activos en elevados rendimientos y exceso de enantiómero. Usualmente, se obtienen los compuestos hidrogenados asimétricos deseados en un exceso de enantiómero de por lo menos 80 % ee, frecuentemente con un exceso de enantiómero de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 % ee. Al respecto, debe considerarse que el máximo exceso obtenible de enantiómero puede depender de la pureza del sustrato usado, en particular respecto a la pureza de isómeros del enlace doble que va a ser hidrogenados.

En consecuencia, como sustancias de partida son adecuadas en particular aquellas que exhiben una relación de isómeros de por lo menos aproximadamente 90:10, preferiblemente por lo menos aproximadamente 95:5 respecto a los isómeros E/Z de enlace doble.

El procedimiento de acuerdo con la invención se distingue porque los catalizadores homogéneos usados son estabilizados por el monóxido de carbono introducido adicionalmente en el sistema de reacción, mediante lo cual por un lado se aumenta claramente el tiempo de vida de los catalizadores y por el otro se hace posible la capacidad de reutilizar el catalizador homogéneo.

De este modo, por ejemplo mediante métodos de por sí conocidos por los expertos, como por ejemplo mediante destilación, por ejemplo por medio de un evaporador de película fina, Sambay o similares, de la mezcla de reacción se retira el producto de reacción obtenido y en el marco de otras reacciones se usa el catalizador remanente, dado el caso después de nueva formación previa, como se describió previamente.

El procedimiento de acuerdo con la invención es operado continuamente y es adecuado en particular para reacciones a escala industrial.

El tratamiento previo del precursor de catalizador que va a ser ejecutado de acuerdo con la invención (formación previa) según la etapa a) y la verdadera hidrogenación asimétrica según la etapa c) son ejecutadas de manera ventajosa en recipientes separados de reacción. En la transformación del catalizador de formación previa en el verdadero reactor de hidrogenación, preferiblemente el reactor de circulación de gas como se describió previamente, puede eliminarse entonces el exceso de monóxido de carbono del catalizador, por ejemplo mediante reducción de la presión aplicada para la formación previa.

También la hidrogenación puede ocurrir en varios, preferiblemente en dos o tres, de modo particular preferiblemente en dos, reactores de hidrogenación conectados consecutivamente. Al respecto, pueden usarse reactores del mismo o diferente tipo. En una forma preferida de realización, se ejecuta la hidrogenación asimétrica por ejemplo en una cascada de dos reactores de circulación de gas, en la que uno funciona como reactor principal y el segundo como reactor posterior. Para el transporte de la mezcla de reacción del reactor principal al reactor posterior puede al respecto usarse en caso de desearse por ejemplo un gradiente de presión que se ajusta para ello.

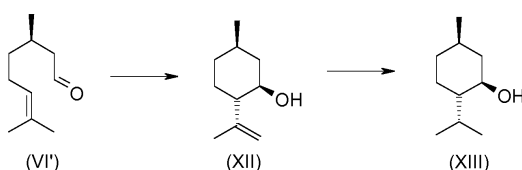
En el marco de una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención preferida de modo particular, reaccionan neral o geranial, preferiblemente neral, que contiene hasta aproximadamente 5 % molar, preferiblemente hasta aproximadamente 2 % molar del respectivo isómero de enlace doble, hasta dar citronelal ópticamente activo. Para la formación del catalizador se usa preferiblemente un reactivo de rodio soluble en la mezcla de reacción, en particular $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ o $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ y como ligandos quirales (R,R)-quirafos o (S,S)-quirafos ((2R, 3R)-(+)-2,3-bis(difenilfosfino)butano o

(2S, 3S)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)butano), en la relación molar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, referida a rodio. En una forma de realización preferida en particular del procedimiento de acuerdo con la invención, reacciona neral, que contiene hasta aproximadamente 5 % molar, preferiblemente hasta aproximadamente 2 % molar de geranial, en presencia de Rh(OAc)₃, [Rh(cod)Cl]₂, Rh(CO)₂acac, [Rh(cod)OH]₂, [Rh(cod)OMe]₂, Rh₄(CO)₁₂ o Rh₆(CO)₁₆ y (R,R)-quirafos hasta dar D-citronelal.

En el marco de la forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se renuncia a la adición de disolvente y se ejecutan las reacciones mencionadas, en el sustrato que va a reaccionar o el producto y dado el caso en productos secundarios de alto punto de ebullición, como medio de disolución. Está de acuerdo con la invención la conducción continua de la reacción bajo uso repetido o retorno del catalizador homogéneo estabilizado de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo, mediante uso del citronelal ópticamente activo preparado según el procedimiento de acuerdo con la invención. La preparación de mentol ópticamente activo partiendo de citronelal ópticamente activo es conocida. Una etapa clave es para ello la formación de ciclo de citronelal ópticamente activo hasta isopulegol ópticamente activo, como se describe por ejemplo en el documento EP-A 1 225 163.

El citronelal ópticamente activo preparado de acuerdo con la invención forma ciclo, como se representa esquemáticamente a continuación para la preparación de L-mentol de la fórmula (XIII), en presencia de un ácido adecuado, en particular un ácido Lewis hasta dar L-isopulegol de la fórmula (XII) y a continuación se hidrogena según procedimientos conocidos por los expertos, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica como se describe por ejemplo en el J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 5208-5217 o Synthesis 1991, 665-680, hasta L-mentol.



De acuerdo con ello otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo, que comprende las etapas de

- i) preparación de citronelal ópticamente activo de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención descrito previamente,
 - ii) formación de ciclo del citronelal ópticamente activo así preparado, hasta el isopulegol ópticamente activo, en presencia de un ácido Lewis e
 - iii) hidrogenación del isopulegol ópticamente activo así preparado para dar el mentol ópticamente activo.
- En el marco de una forma preferida de realización respecto a esto, se prepara R-citronelal según la etapa i) mediante hidrogenación de acuerdo con la invención de geranial o neral, preferiblemente neral, según la etapa ii) se transforma en ciclo el R-citronelal así obtenido hasta L-isopulegol y se hidrogena según la etapa iii) el L-isopulegol así obtenido hasta L-mentol.

Los siguientes ejemplos sirven para aclarar la invención, sin limitarla de ninguna manera:

35 Ejemplo 1:

Hidrogenación asimétrica de cis-citral operada continuamente, con reducción focalizada del contenido de CO después de la formación previa

En una instalación operada continuamente se depositó una solución de en total 10,4 g de Rh(CO)₂acac y en total 34,5 g de (R,R)-quirafos en tolueno (660 ml). Se ajustó la mezcla gaseosa en el reactor de formación previa a una presión de 8 MPa y una temperatura de 60 °C en una relación de hidrógeno a monóxido de carbono (H₂:CO) de 1:1. Se alivió la presión de la descarga del reactor de formación previa en un separador de alta presión hasta presión normal y a continuación se comprimió a 8 MPa en el reactor de hidrogenación. Se condujeron al reactor de hidrogenación a 20 °C, 158 l normales/h de H₂ (con 400 ppm de CO), de modo que en el gas de escape del reactor de hidrogenación se ajustó un valor de CO de 550 ppm.

Con una adición de 100 g/h de cis-citral (neral) con un contenido de 98 % en peso, se separó por destilación al vacío de manera continua una fracción que contenía producto, de modo que el contenido de la instalación

permaneció casi constante. Con estos ajustes, en un periodo de 8 días se aislaron 110,9 mol (17,1 kg) de D-citronelal. El rendimiento de D-citronelal fue de 93 %, referido al cis-citral usado.

Ejemplo de comparación:

5 Hidrogenación asimétrica de cis-citral operada de manera continua, a concentración reducida de CO en la formación previa sin reducción del contenido de CO después de la formación previa

10 En una instalación operada continuamente se depositó una solución de en total 10,4 g de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y en total 34,5 g de (R,R)-quirafos en tolueno (660 ml). Se ajustó la mezcla gaseosa en el reactor de formación previa a una presión de 10,5 MPa y una temperatura de 60 °C en una relación de 90:10 H_2 :CO (35,1 l normales/h). Se alivió la presión de la descarga del reactor de formación previa, sin reducción previa de la presión, directamente a 8 MPa en el reactor de hidrogenación. Se condujeron al reactor de hidrogenación a 20 °C, 150 l normales/h de H_2 , de modo que en el gas de escape del reactor de hidrogenación se ajustó un valor de CO de aproximadamente 800 ppm.

15 Con una adición de 77 g/h de cis-citral (neral) con un contenido de 98 % en peso, se separó por destilación al vacío de manera continua una fracción que contenía producto, de modo que el contenido de la instalación permaneció casi constante. Con estos ajustes, en un periodo de 8 días se aislaron 82,1 mol de D-citronelal.

El rendimiento de D-citronelal fue de sólo 86 %, referido al cis-citral usado.

Ejemplo 2:

Hidrogenación asimétrica de cis-citral operada de manera continua con contenido elevado de CO en el reactor de hidrogenación

20 En una instalación operada de manera continua se depositó una solución de en total 10,4 g de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y en total 25,8 g de (R,R)-quirafos en tolueno (aproximadamente 600 ml).

25 Se ajustó la relación de hidrógeno a monóxido de carbono (H_2 :CO) en el reactor de formación previa, a una presión de 8 Mpa y una temperatura de 60 °C, a 1:1. Se alivió la presión de la descarga del reactor de formación previa en un separador de alta presión hasta presión normal y a continuación se comprimió a 8 MPa en el reactor de hidrogenación. Se condujeron al reactor de hidrogenación a 20 °C, 60 l normales/h de H_2 (con 245 ppm de CO), de modo que en el gas de escape del reactor de hidrogenación se ajustó un valor de CO de aproximadamente 600 ppm.

30 Con una adición de 100 g/h de cis-citral (neral) con un contenido de 98 % en peso, se separó por destilación al vacío de manera continua una fracción que contenía producto, de modo que el contenido de la instalación permaneció casi constante. Con estos ajustes, en un periodo de 5 días se aislaron 2,88 mol (443,5 g) de D-citronelal. El rendimiento de D-citronelal fue de 92 %, referido al cis-citral usado.

Ejemplo 3:

35 Bajo los mismos ajustes básicos se cargó el reactor de hidrogenación con 60,3 l normales/h de H_2 con 265 ppm CO, en el que en el gas de escape del catalizador de hidrogenación se ajustó un valor de CO de aproximadamente 1.300 ppm. De esta forma, en un período de 5 días se aislaron 2,87 mol (441,9 g) de D-citronelal. El rendimiento de D-citronelal fue del 90 %, referido al cis-citral usado.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento continuo para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos de la fórmula (I)



en la que los radicales

5 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 enlaces dobles 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 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$ 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,

10 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 enlaces dobles 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 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$, o representa OR^7 o NR^8R^9 ,

en la que

15 R^4 , R^5 , R^6 significan en cada caso 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 alquilarilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ y

R^5 y R^6 pueden significar juntos también una cadena alquileno con 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por N u O y

20 R^7 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 enlaces dobles etilénicos y uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR^4 , NR^5R^6 , halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$ y junto con R^1 o R^2 puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

25 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 enlaces dobles etilénicos y uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes OR^4 , NR^5R^6 , halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y hetarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$ y junto con R^1 , R^2 o R^9 puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

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 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o junto con R^8 puede formar un anillo de 5 a 25 miembros y

*define un átomo asimétrico de carbono,

30 mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas α , β insaturados de la fórmula (II)



en la que los radicales R^1 a R^3 poseen el significado indicado anteriormente,

35 en presencia de catalizadores ópticamente activos de metal de transición solubles en la mezcla de reacción, que exhiben por lo menos un ligando de monóxido de carbono, en donde para la preparación del catalizador ópticamente activo que se va a usar en cada caso, que exhibe por lo menos un ligando de monóxido de carbono, se trata previamente un precursor del catalizador con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y se ejecuta la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono suministrado adicionalmente a la mezcla de reacción, realizándose de acuerdo con las etapas sucesivas

40 a) el tratamiento previo del precursor de catalizador con una mezcla gaseosa que comprende del 30 al 70 % en volumen de monóxido de carbono, del 30 al 70 % en volumen de hidrógeno y del 0 al 5 % en volumen de otros gases, completándose las mencionadas partes en volumen hasta el 100 % en volumen, a una presión de 50 a 90 bar,

b) antes del uso en la hidrogenación asimétrica, se separa el exceso de monóxido de carbono del catalizador así

obtenido, sometiéndose el catalizador tratado previamente según la etapa a) a una reducción de presión en el intervalo de 1 a 3 bar y

c) realizándose la hidrogenación asimétrica en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 100 a 1.200 ppm,

5 y se retira de la mezcla de reacción el producto de reacción obtenido y el catalizador remanente después del tratamiento previo según la etapa a) es usado en otras reacciones.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de aldehídos ópticamente activos de la fórmula (III)

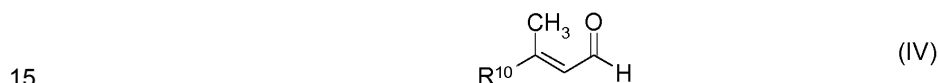


10 en la que

R¹⁰ representa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 2 a 25 átomos de carbono, el cual dado el caso puede exhibir de 1 a 5 enlaces dobles etilénicos, y

*define un átomo asimétrico de carbono,

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

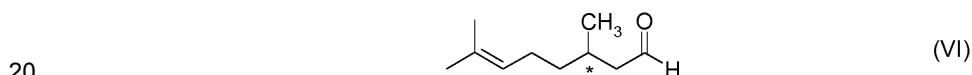


15



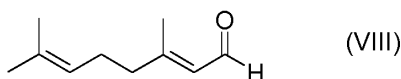
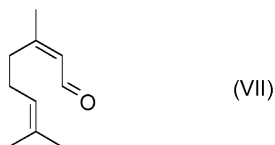
en las que el radical R¹⁰ posee el significado indicado anteriormente.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de citronelal ópticamente activo de la fórmula (VI)



20

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



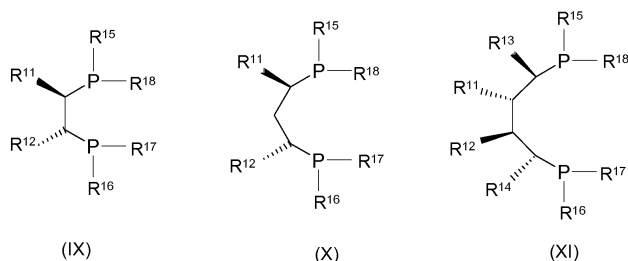
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 para la preparación de D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de neral.

25

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se usa un precursor de catalizador de metal de transición, que es obtenible por reacción de por lo menos un compuesto de metal de transición soluble en la mezcla de reacción con un ligando ópticamente activo, que exhibe por lo menos un átomo de fósforo y/o arsénico.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** como ligando ópticamente activo se usa un compuesto de las fórmulas generales (IX), (X) o (XI)

30



en las que

5 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 de 1 a aproximadamente 4, enlaces dobles etilénicos y/o uno o varios, por regla general de 1 a aproximadamente 4, sustituyentes iguales o diferentes 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

10 R^{13} , R^{14} : en cada caso independientemente uno de otro, significan 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 de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes elegidos de entre el grupo de los sustituyentes alquilo C_1- a C_4 , arilo C_6- a C_{10} , alcoxi C_1 a C_4 y amino, y

15 R^{19} , R^{20} , R^{21} : significan en cada 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} , en donde

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

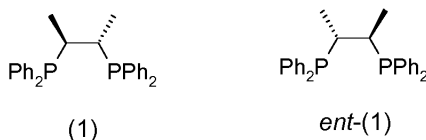
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, **caracterizado porque** el compuesto de metal de transición es un compuesto de un metal del grupo secundario VIII del sistema periódico de elementos.

20 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado porque** se usa un compuesto de los metales rodio o iridio.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 8, **caracterizado porque** el compuesto de metal de transición es un compuesto de rodio.

25 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 9, **caracterizado porque** se usa un ligando ópticamente activo de la fórmula (IX), en donde los radicales R^{11} , R^{12} y R^{15} a R^{18} corresponden a los significados previamente mencionados.

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizado porque** como ligandos ópticamente activos se usan los ligandos de la fórmula (1) (S,S-quirafos) o ent-(1) (R,R-quirafos)



30 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** la hidrogenación asimétrica es ejecutada a una presión de 10 a 100 bar.

35 13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** el tratamiento previo del precursor de catalizador según la etapa a) es ejecutado con una mezcla de gas que comprende del 40 al 60 % en volumen de monóxido de carbono, del 60 al 40 % en volumen de hidrógeno y del 0 al 5 % en volumen otros gases, en donde las fracciones en volumen mencionadas se completan hasta el 100 % en volumen.

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** la hidrogenación asimétrica según la etapa c) es realizada en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 400 a 800 ppm.

15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** la hidrogenación asimétrica según la etapa c) es ejecutada en un reactor de circulación de gas.

5 16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado porque** los aldehídos o las cetonas α,β -insaturados y el hidrógeno que reaccionan, son introducidos en el reactor de circulación de gas mediante una boquilla para dos sustancias.

17. Procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo que comprende las etapas de

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

ii) formación de ciclo del citronelal ópticamente activo así preparado hasta dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un ácido Lewis

10 iii) hidrogenación del isopulegol ópticamente activo así preparado hasta dar mentol ópticamente activo.