

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 384**

51 Int. Cl.:

C07C 45/62 (2006.01)
C07C 47/21 (2006.01)
C07C 47/02 (2006.01)
C07C 29/17 (2006.01)
C07C 29/56 (2006.01)
C07C 35/12 (2006.01)
C07C 35/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/EP2015/080392**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097242**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15817247 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3233778**

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

30 Prioridad:

19.12.2014 EP 14199410

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2019

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHELWIES, MATHIAS;
PACIELLO, ROCCO;
HEYDRICH, GUNNAR;
WEGNER, GÜNTER;
TEBBEN, GERD-DIETER;
HAUBNER, MARTIN;
KELLER, ANDREAS;
BEY, OLIVER;
RENZ, STEPHANIE y
SEEBER, GEORG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 727 384 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

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto carbonílico ópticamente activo mediante hidrogenación asimétrica de un compuesto carbonílico α,β -insaturado proquiral con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción. La presente invención se refiere especialmente a un procedimiento para la preparación de aldehídos o cetonas ópticamente activos, principalmente citronelal, mediante hidrogenación asimétrica de los correspondientes aldehídos o cetonas α,β -insaturados proquirales.

Antecedentes de la invención

10 Muchos aldehídos y cetonas ópticamente activos representan productos intermedios valiosos en la síntesis de ingredientes activos y materiales de valor, o son ya, ellos mismos, sustancias fragantes y aromatizantes valiosas.

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

15 T.-P. Dang et al. describen en J. Mol. Cat., 1982, volumen 16, páginas 51 - 59, un procedimiento para la hidrogenación catalizada de modo homogéneo de aldehídos α,β -insaturados, así como la aplicación de este procedimiento para la preparación de citronelal ópticamente activo. Como catalizadores sirvieron en este caso compuestos complejos de un compuesto carbonílico de rodillo y una difosfina quirral.

20 También Chapuis et al. mencionan en Helv. Chim. Acta, 2001, volumen 84, páginas 230 -242, nota a pie 4, la hidrogenación asimétrica de geranial y neral en citronelal ópticamente activo en presencia de un catalizador de $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ y (R,R)-quirafos (2R, 3R)-2,3-bis(difenilfosfina)butano.

25 Un problema durante la realización de reacciones catalizadas por medio de catalizadores solubles (catalíticas homogéneas) consiste en la estabilidad frecuentemente insuficiente de los complejos catalizadores empleados y del compuesto complejo de metal o metal de transición catalíticamente activo que se forma a partir de los mismos. Por los frecuentemente altos precios de base de este tipo de catalizadores o de precursores de catalizadores, las reacciones catalíticas homogéneas con catalizadores de metales de transición complejos son aplicables de manera económica sólo en casos especiales a escala industrial.

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

35 El documento WO 2006/040096 describe un procedimiento para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, que presenta al menos un ligando de monóxido de carbono, el cual se caracteriza porque el catalizador es pretratado con una mezcla que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de monóxido de carbono introducido adicionalmente a la mezcla de reacción.

40 El documento WO 2008/132057 describe igualmente un procedimiento para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados que se basa en el procedimiento divulgados en el documento WO 2006/040096. Para el mejor control de la concentración de óxido de carbono en la mezcla de reacción durante la hidrogenación, este procedimiento incluye adicionalmente las condiciones de que el pretratamiento del precursor de catalizador se realice con una mezcla de gases que comprenda 20 a 90 % en volumen de monóxido de carbono, 10 a 80 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, donde las fracciones en volumen mencionadas sumen el 100 %, a una presión de 5 a 45 100 bares, el monóxido de carbono excesivo se separe del catalizador obtenido de esta manera antes de emplearse en la hidrogenación asimétrica y la hidrogenación asimétrica se realice en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 100 a 1200 ppm.

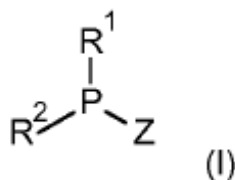
50 Principalmente, en el caso del procedimiento mencionado de último para la hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, frente al procedimiento convencional la estabilidad o la vida útil de los complejos catalizadores empleados y del compuesto complejo de metal o de metal de transición catalíticamente activo que se formó a partir del mismo pudo mejorarse esencialmente. Debido a las actividades moderadas y variables del catalizador, estos procedimientos son susceptibles de mejora con respecto a sus tasas de conversión, principalmente si estos se realizan a escala industrial.

Resumen de la invención

Fue objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la hidrogenación asimétrica, catalítica homogénea de aldehídos o cetonas α,β -insaturados, que se caracterizara por una actividad mejorada del catalizador a la vez que una selectividad más alta de enantiómeros para lograr altas tasas de conversión con una selectividad más alta del producto. Además, el sistema catalítico debía caracterizarse por una alta estabilidad y, por lo tanto, por una vida útil elevada del compuesto complejo de metal de transición catalíticamente activo a emplearse en forma ópticamente activa. Como resultado de esto, el procedimiento debería ser particularmente adecuado para aplicaciones a escala industrial.

De manera sorprendente se ha encontrado que la actividad catalítica de los catalizadores de metal de transición ópticamente activos, empleados para la hidrogenación asimétrica, catalítica homogénea de compuestos carbonílicos proquirales α,β -insaturados, que contienen rodio como metal de transición catalíticamente activo, puede incrementarse ostensiblemente adicionando un compuesto de fosfina de la fórmula general (I), tal como se define más adelante, sin afectar desventajosamente su estabilidad y selectividad de manera significativa.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto carbonílico ópticamente activo mediante hidrogenación asimétrica de un compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado con hidrógeno, en presencia de al menos un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, que presenta rodio como metal de transición catalíticamente activo y un ligando de bisfosfina bidentado, quiral, donde la mezcla de reacción durante la hidrogenación del compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado contiene adicionalmente al menos un compuesto de la fórmula general (I):



en la cual

R^1 , R^2 : son iguales o diferentes y representan arilo de C_6 a C_{10} , que no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino;

Z representa un grupo CHR^3R^4 o arilo, que no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino, donde

R^3 representa alquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 -alquilo de C_1 a C_4 , cicloalquilo de C_3 a C_6 o arilo de C_6 a C_{10} , donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes en cicloalquilo de C_3 a C_6 también pueden reemplazarse por uno o dos átomos de oxígeno;

R^4 representa alquilo de C_1 a C_4 , que no está sustituido o tiene un grupo $P(=O)R^{4a}R^{4b}$, alcoxi de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 -alquilo de C_1 a C_4 , cicloalquilo de C_3 a C_6 o arilo de C_6 a C_{10} , donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes en cicloalquilo de C_3 a C_6 también pueden estar reemplazados por un átomo de oxígeno y donde cicloalquilo de C_3 a C_6 y arilo de C_6 a C_{10} no están sustituidos y tienen uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, sustituyentes, que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 y amino;

o

R^3 , R^4 : conjuntamente con el átomo de C, al cual están enlazados, representan cicloalquilo de C_4 a C_8 , donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes en cicloalquilo de C_3 a C_6 también pueden estar reemplazados por uno o dos átomos de oxígeno y donde cicloalquilo de C_3 a C_6 no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 y $A-P(=O)R^{4a}R^{4b}$, donde A representa un enlace químico o representa alqueno de C_1 a C_4 ; y

R^{4a} , R^{4b} son iguales o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino.

La presente invención se refiere especialmente a un procedimiento para la preparación de aldehídos o cetonas ópticamente activos, principalmente citronelal, mediante hidrogenación asimétrica de los aldehídos o cetonas correspondientes proquirales α,β -insaturados.

Descripción detallada de la invención

El procedimiento según la invención es adecuado para la preparación de compuestos carbonílicos ópticamente activos, tales como aldehídos, cetonas, ésteres, lactonas o lactamas mediante hidrogenación asimétrica, es decir

5 enantioselectiva, de los correspondientes compuestos carbonílicos que presentan un enlace doble etilénico en posición α,β con respecto al grupo de carbonilo. Según la invención, se hidrogena el enlace doble etilénico que está en posición α,β con respecto al grupo carbonilo en presencia de un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, que contiene rodio como metal de transición catalíticamente activo, así como de un compuesto de fosfina de la fórmula general (I) para dar lugar a un enlace sencillo carbono-carbono, donde el átomo de carbono tetraédrico recién creado de esta manera en posición β tiene cuatro sustituyentes diferentes y se obtiene en forma no racémica. En el contexto de la presente invención, por el concepto hidrogenación asimétrica ha de entenderse, por consiguiente, una hidrogenación en la cual las dos formas enantioméricas del producto de hidrogenación no se obtienen en partes iguales.

10 En las definiciones de las variables indicadas en el caso de las fórmulas anteriores y subsiguientes se usan términos colectivos que son representativos en general de los respectivos sustituyentes. El significado C_n - a C_m - indica la cantidad posible respectiva de átomos de carbono en el respectivo sustituyente o parte del sustituyente.

15 En el contexto de la presente invención, la expresión "alquilo" comprende grupos alquilo no ramificados o ramificados con 1 a 4, 6, 12 o 25 átomos de C. Estos incluyen, por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6 , como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo y similares. "Alquilo" son preferiblemente grupos alquilo de C_1 a C_6 no ramificados o ramificados.

20 En el contexto de la presente invención, la expresión "cicloalquilo" comprende grupos de hidrocarburos cíclicos, saturados, con 3 a 6, 12 o 25 miembros en el anillo de hidrocarburo, por ejemplo, cicloalquilo de C_3 - C_8 como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, o bicicloalquilo de C_7 - C_{12} .

25 En el contexto de la presente invención, la expresión "alcoxi" representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C, unido por un átomo de oxígeno, por ejemplo, alcoxi de C_1 a C_6 , como metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi. "Alcoxi" es preferiblemente alcoxi de C_1 a C_4 .

30 En el contexto de la presente invención, la expresión "alqueno" comprende residuos de hidrocarburo no ramificados o ramificados con 2 a 4, 6, 12 o 25 átomos de C, que contienen al menos un enlace doble, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 enlaces dobles. Estos incluyen, por ejemplo, alqueno de C_2 - C_6 como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo. "Alqueno" son preferiblemente grupos alqueno no ramificados de C_2 a C_{12} o grupos alqueno ramificados de C_3 a C_{12} respectivamente con 1 a 3 enlaces dobles, de modo particularmente preferido grupos alqueno no ramificados de C_2 a C_6 o grupos alqueno ramificados de C_3 a C_6 respectivamente con un enlace doble.

50 En el contexto de la presente invención, la expresión "alquileno" se refiere a residuos de hidrocarburo divalentes con 2 a 25 átomos de carbono. Los residuos de hidrocarburo divalentes pueden ser no ramificados o ramificados. Estos incluyen, por ejemplo, grupos alquileno de C_2 - C_{16} , como 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 2-metil-1,4-butileno, 1,6-hexileno, 2-metil-1,5-pentileno, 3-metil-1,5-pentileno, 1,7-heptileno, 2-metil-1,6-hexileno, 3-metil-1,6-hexileno, 2-etil-1,5-pentileno, 3-etil-1,5-pentileno, 2,3-dimetil-1,5-pentileno, 2,4-dimetil-1,5-pentileno, 1,8-octileno, 2-metil-1,7-heptileno, 3-metil-1,7-heptileno, 4-metil-1,7-heptileno, 2-etil-1,6-hexileno, 3-etil-1,6-hexileno, 2,3-dimetil-1,6-hexileno, 2,4-dimetil-1,6-hexileno, 1,9-nonileno, 2-metil-1,8-octileno, 3-metil-1,8-octileno, 4-metil-1,8-octileno, 2-etil-1,7-heptileno, 3-etil-1,7-heptileno, 1,10-decileno, 2-metil-1,9-nonileno, 3-metil-1,9-nonileno, 4-metil-1,9-nonileno, 5-metil-1,9-nonileno, 1,11-undecileno, 2-metil-1,10-decileno, 3-metil-1,10-decileno, 5-metil-1,10-decileno, 1,12-dodecileno, 1,13-tridecileno, 1,14-tetradecileno, 1,15-pentadecileno, 1,16-hexadecileno y similares. "Alquileno" son de modo particularmente preferido grupos alquileno no ramificados de C_2 a C_{12} o grupos alquileno ramificados de C_3 a C_{12} , principalmente grupos alquileno ramificados de C_2 a C_6 o grupos alquileno ramificados de C_3 a C_6 .

En los grupos alquileo mono- o poli-ramificados o mono- o poli-sustituídos, el átomo de carbono en el punto de ramificación, o los átomos de carbono en los respectivos puntos de ramificación o los átomos de carbono que tienen un sustituyente, independientemente entre sí, pueden tener una configuración R o una configuración S o ambas configuraciones en fracciones iguales o diferentes.

5 En el contexto de la presente invención, la expresión "alquileo" se refiere a residuos de hidrocarburo divalentes con 2 a 25 átomos de carbono, que pueden ser no ramificados o ramificados, donde la cadena principal presenta uno o varios enlaces dobles, por ejemplo, 1, 2, o 3 enlaces dobles. Estos incluyen, por ejemplo, grupos alquileo de C₂ a C₁₈, tales como etileno, propileno, 1-, 2-butileno, 1-, 2-pentileno, 1-, 2-, 3-hexileno, 1,3-hexadienileno, 1,4-hexadienileno, 1-, 2-, 3-heptileno, 1,3-heptadienileno, 1,4-heptadienileno, 2,4-heptadienileno, 1-, 2-, 3-octileno, 1,3-octadienileno, 1,4-octadienileno, 2,4-octadienileno, 1-, 2-, 3-nonileno, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-decenileno, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-undecenileno, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-dodecenileno, 2,4-dodecadienileno, 2,5-dodecadienileno, 2,6-dodecadienileno, 3-, 4-, 5-, 6-tridecenileno, 2,5-tridecadienileno, 4,7-tridecadienileno, 5,8-tridecadienileno, 4-, 5-, 6-, 7-tetradecenileno, 2,5-tetradecadienileno, 4,7-tetradecadienileno, 5,8-tetradecadienileno, 4-, 5-, 6-, 7-pentadecenileno, 2,5-pentadecadienileno, 4,7-pentadecadienileno, 5,8-pentadecadienileno, 1,4,7-pentadecatrienileno, 4,7,11-pentadecatrienileno, 4,6,8-pentadecatrienileno, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-hexadecenileno, 2,5-hexadecadienileno, 4,7-hexadecadienileno, 5,8-hexadecadienileno, 2,5,8-hexadecatrienileno, 4,8,11-hexadecatrienileno, 5,7,9-hexadecatrienileno, 5-, 6-, 7-, 8-heptadecenileno, 2,5-heptadecadienileno, 4,7-heptadecadienileno, 5,8-heptadecadienileno, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-octadecenileno, 2,5-octadecadienileno, 4,7-octadecadienileno, 5,8-octadecadienileno y similares. "Alquileo" son preferiblemente grupos alquileo no ramificados de C₃ a C₁₂ o grupos alquileo ramificados de C₄ a C₁₂ respectivamente con uno o dos enlaces dobles, principalmente grupos alquileo no ramificados de C₃ a C₈ con un enlace doble.

Los enlaces dobles en los grupos alquileo pueden estar presentes, independientemente entre sí, en la configuración E y también en la configuración Z, o como mezcla de ambas configuraciones.

25 En el contexto de la presente invención, la expresión "halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

En el contexto de la presente invención, la expresión "arilo" comprende un sistema anular aromático de tres núcleos que contiene 6 a 14 miembros en el anillo de carbono. Estos contienen, por ejemplo, arilo de C₆ a C₁₀, tal como fenilo o naftilo.

30 En el contexto de la presente invención, la expresión "hetarilo" comprende un sistema anular aromático de tres núcleos que contiene 6 a 14 miembros del anillo de carbono, donde uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono se encuentran sustituidos por un átomo de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Estos incluyen, por ejemplo, grupos de heteroarilo de C₃ a C₉, tales como 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo y similares. "Hetarilo" es preferiblemente hetarilo de C₅ a C₆.

40 En el contexto de la presente invención, la expresión "aralquilo" comprende un sistema anular aromático de dos núcleos enlazado por un grupo de alquilo de C₁ a C₆, no ramificado o ramificado, que contienen 6 a 10 miembros en el anillo de carbono. Estos incluyen, por ejemplo, aralquilo de C₇ a C₁₂, tal como fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo y similares.

45 En el contexto de la presente invención, la expresión "aralquilo" comprende un sistema anular aromático de uno a dos núcleos que contiene 6 a 10 miembros en el anillo de carbono, el cual está sustituido con uno o varios, por ejemplo, 1, 2 o 3, residuos no ramificados o ramificados de alquilo de C₁ a C₆. Este incluye, por ejemplo, alquilarilo de C₇ a C₁₂, tal como 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-ter-butilfenilo, 2-ter-butilfenilo, 3-ter-butilfenilo, 1-(1-pentilfenil)fenilo, 2-(1-pentilfenil)fenilo, 3-(1-pentilfenil)fenilo, 1-(2-pentilfenil)fenilo, 2-(2-pentilfenil)fenilo, 3-(2-pentilfenil)fenilo, 1-(3-pentilfenil)fenilo, 2-(3-pentilfenil)fenilo, 3-(3-pentilfenil)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, 1-(2,2-dimetilpropil)fenilo, 3-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 1-(1-hexenil)fenilo, 2-(1-hexenil)fenilo, 3-(1-hexenil)fenilo, 1-(2-hexenil)fenilo, 2-(2-hexenil)fenilo, 3-(2-hexenil)fenilo, 1-(3-hexenil)fenilo, 2-(3-hexenil)fenilo, 3-(3-hexenil)fenilo, 1-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(1-(2,2-dimetilbutenil)) fenilo, 2-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 1-(3-(2,2-dimetilbutenil)) fenilo, 2-(3-(2,2-

dimetilbutenil))fenilo, 3-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 1-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenil y similares.

En una forma preferida de realización del procedimiento de la invención, se emplean compuestos de la fórmula (I), en cuyo caso Z en la fórmula (I) representa un grupo CHR^3R^4 . Entre estos se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en la cual las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí y principalmente en conjunto presentan los siguientes significados:

R^1 , R^2 : son iguales o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi, donde R^1 y R^2 representan cada uno principalmente fenilo;

R^3 representa alquilo de C_1 a C_4 , principalmente metilo;

R^4 representa alquilo de C_1 a C_4 , que no está sustituido o tiene un grupo $\text{P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$, donde R^4 representa principalmente metilo o etilo o un grupo $\text{CH}_2\text{-P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$ o $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$;

o

R^3 , R^4 : conjuntamente con el átomo de C, al cual están enlazados, representan cicloalquilo de C_3 a C_8 , en el cual uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por uno o 2 átomos de oxígeno no adyacentes, y el ciclo alquilo de C_3 a C_6 no está sustituido o tiene un grupo $\text{A-P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$ y/o presentan 1, 2, 3 o 4 grupos metilo en calidad de sustituyentes, donde R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono, al cual están enlazados, representan principalmente ciclopentilo, oxolan-3-ilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o ciclohexilo, o R^3 y R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, pueden representar biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo que tiene un grupo $\text{P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$ en la posición 2;

donde

A representa un enlace químico, CH_2 o $\text{CH}(\text{CH}_3)$; y

R^{4a} , R^{4b} : son iguales o diferentes y representan arilo de C_6 a C_{10} y principalmente fenilo, que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, que se seleccionan entre metilo y metoxi, donde R^{4a} y R^{4b} representan principalmente fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi, y de modo particularmente preferido R^{4a} y R^{4b} representan respectivamente fenilo no sustituido.

En una forma particularmente preferida de realización del procedimiento según la invención se emplean compuestos de la fórmula (I) donde Z en la fórmula (I) representa un grupo CHR^3R^4 y en la cual las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí, y principalmente en conjunto tienen los siguientes significados:

R^1 , R^2 : son iguales o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi, donde R^1 y R^2 respectivamente representan principalmente fenilo no sustituido;

R^3 representa alquilo de C_1 a C_4 , principalmente metilo;

R^4 representa alquilo de C_1 a C_4 , que tiene un grupo $\text{P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$, y principalmente un grupo $\text{CH}_2\text{-P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$ o $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$;

donde

R^{4a} , R^{4b} : son iguales o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi, en cuyo caso de modo particularmente preferido R^{4a} y R^{4b} representan respectivamente fenilo no sustituido.

En esta forma particularmente preferida de realización del procedimiento según la inversión principalmente se emplea un compuesto de la fórmula (I), en la cual

R^1 , R^2 : representan fenilo no sustituido;

R^3 representa metilo;

R^4 significa un grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-P}(=\text{O})\text{R}^{4a}\text{R}^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} representan respectivamente fenilo no sustituido.

Este es el compuesto (2-(difenilfosforil)-1-metilpropil)-difenilfosfano, incluidos sus (R,R)-enantiómeros (= (R,R)-quirafosmonoóxido) y sus (S,S)-enantiómeros (= (S,S)-quirafosmonoóxido), así como su racemato (compuestos (I-1)).

Si los residuos R^3 y R^4 en la fórmula general (I) tiene un significado diferente o, en conjunto con el átomo de carbono al cual están enlazados, representan un residuo de cicloalquilo bicíclico y/o sustituido, el átomo de carbono que

porta los residuos R^3 y R^4 puede presentar una configuración (R) o (S). estos compuestos de la fórmula general (I) pueden presentarse en forma de estereoisómeros puros (R) o estereoisómeros puros (S) o en forma de mezclas de los mismos. Por lo general, en estos casos se emplearán los estereoisómeros puros (R) y (S), y también son adecuadas mezclas cualesquiera para el empleo en el presente procedimiento.

- 5 Por un estereoisómero puro se entiende aquí y en lo sucesivo sustancias quirales las cuales presentan un exceso de enantiómeros (ee) de al menos 80 % de ee, principalmente al menos 90 % de ee y especialmente al menos 95 % de ee con respecto a los estereoisómeros deseados.

10 En otra forma de realización del procedimiento según la invención, se emplean compuestos de la fórmula (I), donde Z en la fórmula (I) representa arilo que no está sustituido o uno o tiene varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_0 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino. entre estos se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general (I) en la cual las variables R^1 , R^2 , Z, independientemente entre sí y principalmente en conjunto presentan los siguientes significados:

- Z representa fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi;
- 15 R^1 , R^2 : son iguales o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi, donde R^1 y R^2 representan en cada caso principalmente fenilo no sustituido.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) son, por ejemplo:

- 20 - (2-(difenilfosforil)-1-metilpropil)-difenilfosfano, incluidos sus (R,R)-enantiómeros (= monóxido de (R,R)-quirafos) y sus (S,S)-enantiómeros (= monóxido de (S,S)-quirafos), así como sus racematos (compuestos (I-1)),
- ciclopentildifenilfosfina (compuesto (I-2),
- 2-butildifenilfosfina (compuesto (I-3),
- ciclohexildifenilfosfina (compuesto (I-4),
- isopropildifenilfosfina (compuesto (I-5),
- 25 - monóxido de [5-(difenilfosfanilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil-difenil-fosfano, incluidos sus (4S,5S)- y (4R,5R)-enantiómeros y sus racematos (compuestos (I-6),
- monóxido de [5-(1-difenilfosfaniletíl)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil-difenil-fosfano, incluidos sus (4S,5S)- y (4R,5R)-enantiómeros y sus racematos (compuestos (I-7),
- 30 - monóxido de [2-difenilfosfanilciclohexil]-difenil-fosfano, incluidos sus (1S,2S)- y (1R,2R)-enantiómeros y sus racematos (compuestos (I-8),
- monóxido de [4-difenilfosfaniltetrahidrofuran-3-il]-difenilfosfano, incluidos sus (3S,4S)- y (3R,4R)-enantiómeros y sus racematos (compuestos (I-9),
- 35 - monóxido de [2-difenilfosfanil-3-biciclo[2.2.1]hept-5-enil]-difenil-fosfano, incluidos sus (1S,2R,3R,4R)-, (1R,2S,3R,4R)-, (1S,2R,3S,4S)-, (1R,2S,3S,4S)-isómeros, y sus mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros (compuestos (I-10),
- monóxido de [1-bencil-4-difenilfosfanil-pirrolidin-3-il]-difenil-fosfano, incluidos sus (3S,4S)- y (3R,4R)-enantiómeros y sus racematos (compuestos (I-11),
- monóxido de [3-difenilfosfanil-1-metil-butíl]-difenil-fosfano, incluidos sus (1S,3S)- y (1R,3R)-enantiómeros y sus racematos (compuestos (I-12),
- 40 - y sus mezclas.

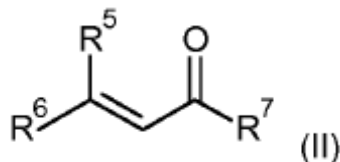
Igualmente es adecuada trifenilfosfina (compuesto (I-13)) y sus mezclas con uno o varios de los compuestos antes mencionados de la fórmula (I), por ejemplo, con uno de los compuestos (I-1) a (I-12).

45 El compuesto de la fórmula (I) se emplea en el procedimiento según la invención por lo general en una cantidad de 0,01 a 1 mol, preferiblemente de 0,02 a 0,8 moles, de modo particularmente preferido 0,03 a 0,7 moles y principalmente en una cantidad de 0,05 a 0,6 moles por mol de rodio.

Como materiales de partida en el procedimiento según la invención, por lo general son adecuados todos los tipos de compuestos carbonílicos proquirales que presentan un enlace doble en la posición 2. El compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado es cetona proquiral, α,β -insaturada o principalmente aldehídos proquirales, α,β -insaturados.

Por consiguiente, el procedimiento según la invención es adecuado preferiblemente para la preparación de aldehídos o cetonas ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas proquirales α,β -insaturados. El procedimiento según la invención es adecuado de manera particularmente preferida para la preparación de aldehídos ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de aldehídos proquirales α,β -insaturados.

En una forma preferida de realización del procedimiento según la invención, el compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado se selecciona entre compuestos de la fórmula general (II)



en la cual

10 R^5, R^6 son diferentes uno de otro y representan respectivamente un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 25 átomos de carbono, el cual es saturado o presenta uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces dobles etilénicos de preferencia no conjugados, y el cual no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre $OR^8, NR^{9a}R^{9b}$, halógeno, arilo de C_6 a C_{10} y hetarilo de C_3 a C_9 ;

15 R^7 representa hidrógeno o un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 25 átomos de carbono, el cual es saturado o presenta uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces dobles etilénicos, de preferencia no conjugados, y el cual no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre $OR^8, NR^{9a}R^{9b}$, halógeno, arilo de C_6 a C_{10} y hetarilo de C_3 a C_9 ;

20 o

$R^7,$ en conjunto con uno de los residuos R^5 o R^6 también puede significar un grupo alquileo de 3 a 25 miembros, donde 1, 2, 3 o 4 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por O o $N-R^{9c}$, en cuyo caso el grupo alquileo es saturado o presenta uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces dobles etilénicos, de preferencia no conjugados, y el grupo alquileo no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre $OR^8, NR^{9a}R^{9b}$, halógeno, alquilo de C_1 a C_4 , arilo de C_6 a C_{10} y hetarilo de C_3 a C_9 , donde dos sustituyentes también pueden representar en conjunto un grupo alquileo de 2 a 10 miembros, en cuyo caso el grupo alquileo de 2 a 10 miembros es saturado o presenta uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, enlaces dobles etilénicos no conjugados y el grupo alquileo de 2 a 10 miembros no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre $OR^8, NR^{9a}R^{9b}$, halógeno, arilo de C_6 a C_{10} y hetarilo de C_3 a C_9 ;

donde

R^8 representa hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , aralquilo de C_7 a C_{12} o alquilarilo de C_7 a C_{12} ;

35 R^{9a}, R^{9b} significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , aralquilo de C_7 a C_{12} o alquilarilo de C_7 a C_{12} o

R^{9a} y R^{9b} también pueden significar en conjunto una cadena de alquileo con 2 a 5 átomos de carbono que puede estar interrumpida por N u O; y

R^{9c} representa hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , aralquilo de C_7 a C_{12} o alquilarilo de C_7 a C_{12} .

40 Los residuos de hidrocarburo no ramificados, ramificados o cíclicos, mencionados en las definiciones de los residuos R^5, R^6 y R^7 , con 1 a 25 átomos de carbono, son por lo general grupos de alquilo ramificado de C_1 a C_{25} , grupos alquileo no ramificados de C_2 a C_{25} , grupos alcadienilo no ramificados de C_4 a C_{25} , grupos alquilo ramificados de C_3 a C_{25} , grupos alquileo ramificados de C_3 a C_{25} , grupos alcadienilo de C_5 a C_{25} , así como grupos cicloalquilo de C_3 a C_{25} o grupos cicloalquilo de C_3 a C_{24} , que están sustituidos por uno o varios, por ejemplo, por 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo de C_1 a C_4 , tal como se han definido antes. Los residuos de hidrocarburos cíclicos también incluyen aquellos

45 residuos de hidrocarburo cíclico que presentan un anillo de fenilo el cual tiene, dado el caso, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos alquilo de C_1 - C_4 , en cuyo caso el anillo de fenilo se une directamente al enlace doble etilénicamente insaturado o al grupo carbonílico en la fórmula (II), o se une mediante un grupo alquileo de C_1 - C_6 .

Por un grupo alquileo se entiende un residuo de hidrocarburo alifático lineal o ramificado que es monosaturado. Por un grupo alcadienilo se entiende un residuo de hidrocarburo alifático lineal o ramificado el cual es dos veces

insaturado. Los grupos alquileo de 3 a 25 miembros mencionados en la definición del residuo R^7 , los cuales son saturados, son por lo general grupos alquileo de C_3 a C_{25} no ramificados o ramificados tal como se han definido poco antes.

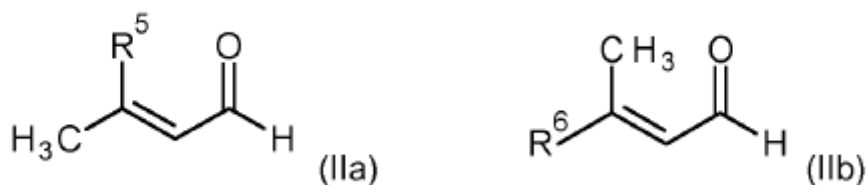
5 Los grupos alquileo de 3 a 25 miembros mencionados en la definición del residuo R^7 , que presentan uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles etilénicos no conjugados son por lo general grupos alquileo de C_3 a C_{25} no ramificados o ramificados, tal como se han definido poco antes.

10 Uno de los residuos R^5 , R^6 representa de preferencia metilo o etilo, principalmente metilo, y el otro residuo representa un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 3 a 25 átomos de carbono, el cual es saturado o presenta uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, enlaces dobles etilénicos de preferencia no conjugados, y el cual no está sustituido o tiene uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, iguales o diferentes que se seleccionan entre OR^8 , $NR^{9a}R^{9b}$, halógeno, arilo de C_6 a C_{10} y heterarilo de C_3 a C_9 .

15 Uno de los residuos R^5 , R^6 representa principalmente metilo o etilo, principalmente metilo, y el otro residuo representa un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 3 a 25 átomos de carbono, el cual está saturado o presenta uno o varios, por ejemplo, 1, 2 o 3, enlaces dobles etilénicos o de preferencia no conjugados.

R^7 representa principalmente hidrógeno.

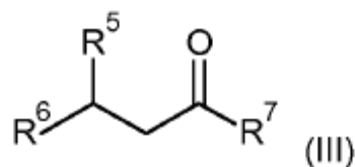
En una forma muy preferida de realización del procedimiento según la invención, el compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado se selecciona entre compuestos de la fórmula general (IIa) y (IIb)



20 donde

R^5 , R^6 representan respectivamente un residuo de hidrocarburo no ramificado o ramificado, con 2 a 25, principalmente con 3 a 20 átomos de carbono el cual es saturado o presenta 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces dobles etilénicos, no conjugados.

25 De manera correspondiente, con el procedimiento según la invención, por medio de hidrogenación asimétrica de aldehídos o cetonas proquirales α,β -insaturados de las fórmulas generales (II), (IIa) y (IIb) pueden prepararse los correspondientes aldehídos o cetonas α,β -saturados de la fórmula (III) en forma ópticamente activa, donde el átomo de carbono que porta los residuos R^5 y R^6 representa el centro de asimetría generado por la hidrogenación.

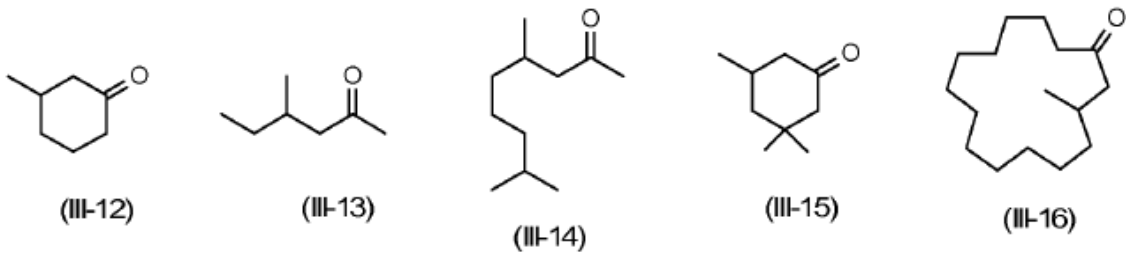
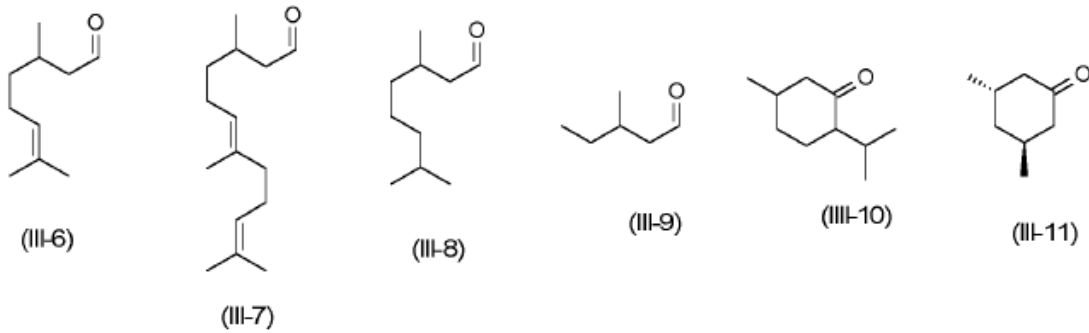
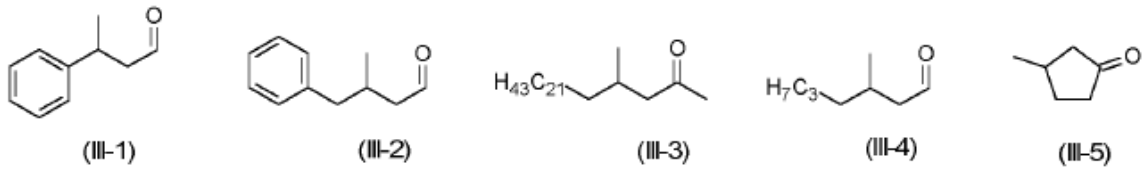


30 En la fórmula (III) R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados mencionados para las fórmulas (II), principalmente los significados mencionados para las fórmulas (IIa) y (IIb).

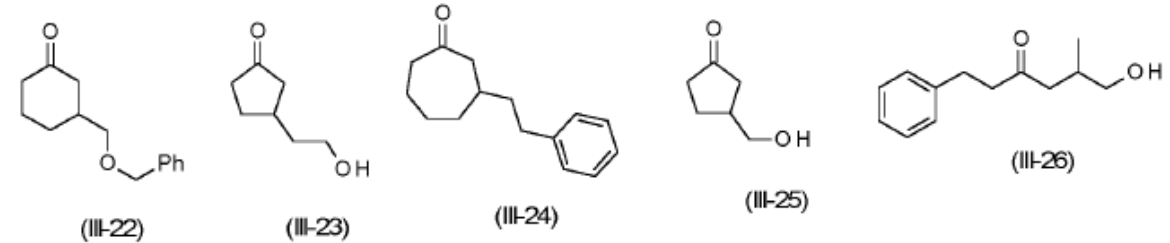
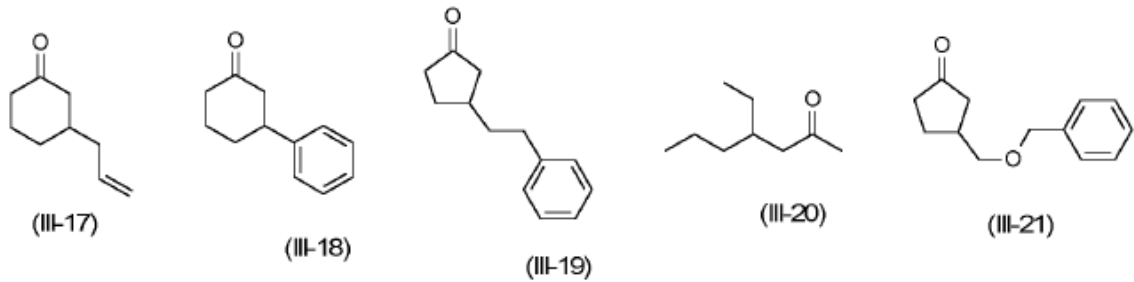
35 Mediante la hidrogenación asimétrica, es decir enantioselectiva según la invención de los aldehídos α,β -insaturados de las fórmulas (IIa) o (IIb) son accesibles los correspondientes aldehídos α,β -saturados. Los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb) representan isómeros E/Z de doble enlace entre sí. En principio, los aldehídos ópticamente activos de manera correspondientes son accesibles a partir de ambos isómeros de enlace doble de las fórmulas (IIa) y (IIb). Dependiendo de la elección de la forma enantiomérica del catalizador, es decir dependiendo de la selección del enantiómero (+) o (-) del catalizador o del enantiómero (+) o (-) del ligando quiral empleado, de una manera según la invención preferiblemente se obtiene uno de los enantiómeros del aldehído ópticamente activo a partir del isómero E o Z de enlace doble empleado. Lo mismo es válido para el sustrato y clases de producto anteriormente mencionados. En principio también pueden hacerse reaccionar mezclas de los dos isómeros de enlace doble de una manera según la invención. De esta manera se obtienen mezclas de los dos enantiómeros del compuesto objetivo deseado.

40

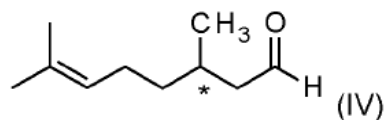
Como ejemplos de aldehídos o cetonas ópticamente activos que pueden prepararse según el procedimiento de la invención pueden mencionarse los siguientes compuestos:



5

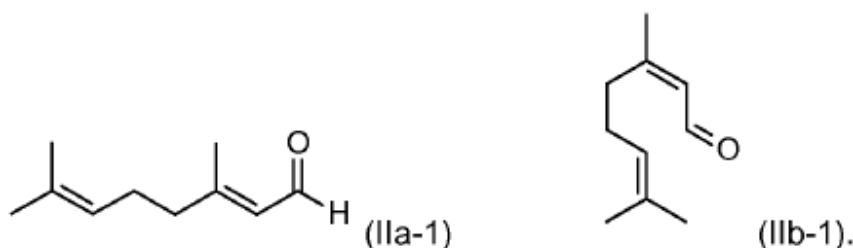


El procedimiento según la invención es adecuado de manera particularmente preferida para la preparación de citronelal ópticamente activo de la fórmula (IV)



10

en la cual * designa el centro de asimetría; mediante hidrogenación asimétrica de geranial de la fórmula (IIa-1) o de general de la fórmula (IIb-1)



5 Las mezclas de geranial y neral también pueden hacerse reaccionar del modo según la reacción, en cuyo caso, y tal como se ha descrito antes, se obtienen mezclas de citronelal D o L que son ópticamente activas, si los dos enantiómeros no se encuentran presentes allí en partes iguales.

En el contexto del procedimiento según la invención principalmente se prefiere la preparación según la invención de D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de neral o de geranial.

10 El procedimiento de preparación según la invención se realiza en presencia de un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, el cual contiene rodio como metal de transición catalíticamente activo.

15 Los catalizadores de este tipo pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de al menos un compuesto de rodillo adecuado, soluble en la mezcla de reacción, con un ligando ópticamente activo que presenta al menos un átomo de fósforo y/o de arsénico. Compuestos adecuados de rodillos son principalmente aquellos que son solubles en el medio de reacción seleccionado como, por ejemplo, sales de rodio (0), rodio (I), rodio (II) y rodio (III) como, por ejemplo, cloruro de rodio(III), bromuro de rodio(III), nitrato de rodio(III), sulfato de rodio(III), óxido de rodio(II) o rodio(III), acetato de rodio(II) o rodio(III), carboxilato de rodio(II) o rodio(III), Rh(acac)₃, [Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂]BF₄, Rh₂(OAc)₄, bis(etileno)rodio(I)acac, Rh(CO)₂acac, [Rh(cod)OH]₂, [Rh(cod)OMe]₂, Rh₄(CO)₁₂ o Rh₆(CO)₁₆, donde "acac" representa un ligando de acetilacetato, "cod" representa un ligando de ciclo octadieno y "OAc" representa un ligando acetato.

20 De preferencia, como compuesto de rodio se emplea Rh(OAc)₃, [Rh(cod)Cl]₂, acetilacetato de Rh(CO)₂, [Rh(cod)OH]₂, [Rh(cod)OMe]₂, Rh₄(CO)₁₂ o Rh₆(CO)₁₆, Rh₂(OAc)₄ y acetilacetato de bis(etileno)rodio(I). Principalmente, como compuesto de rodillo se emplea Rh(CO)₂acac, Rh₂(OAc)₄ y acetilacetato de bis(etileno)rodio(I).

25 Los compuestos de rodio o complejos de rodio mencionados y otros adecuados son conocidos y se describen de modo suficiente en la bibliografía o pueden prepararse por el especialista de manera análoga a los compuestos ya conocidos.

30 Los compuestos de rodio o complejos de rodio mencionados se emplean según la invención habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 % molar, de modo preferido de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 0,5 % molar, principalmente de alrededor de 0,005 a alrededor de 0,2 % molar (con respecto a los átomos de metal de transición contenidos) en proporción a la cantidad del sustrato que va a hidrogenarse.

35 En el caso de reacciones realizadas en condiciones continuas, la proporción de cantidad empleada de compuesto de metal de transición, como precursor del catalizador homogéneo según la invención, a la cantidad del sustrato que va a hidrogenarse se selecciona ventajosamente de modo que se mantenga una concentración de catalizador en el intervalo de aproximadamente 100 ppm a 10000 ppm, principalmente en el intervalo de aproximadamente 200 ppm a 5000 ppm.

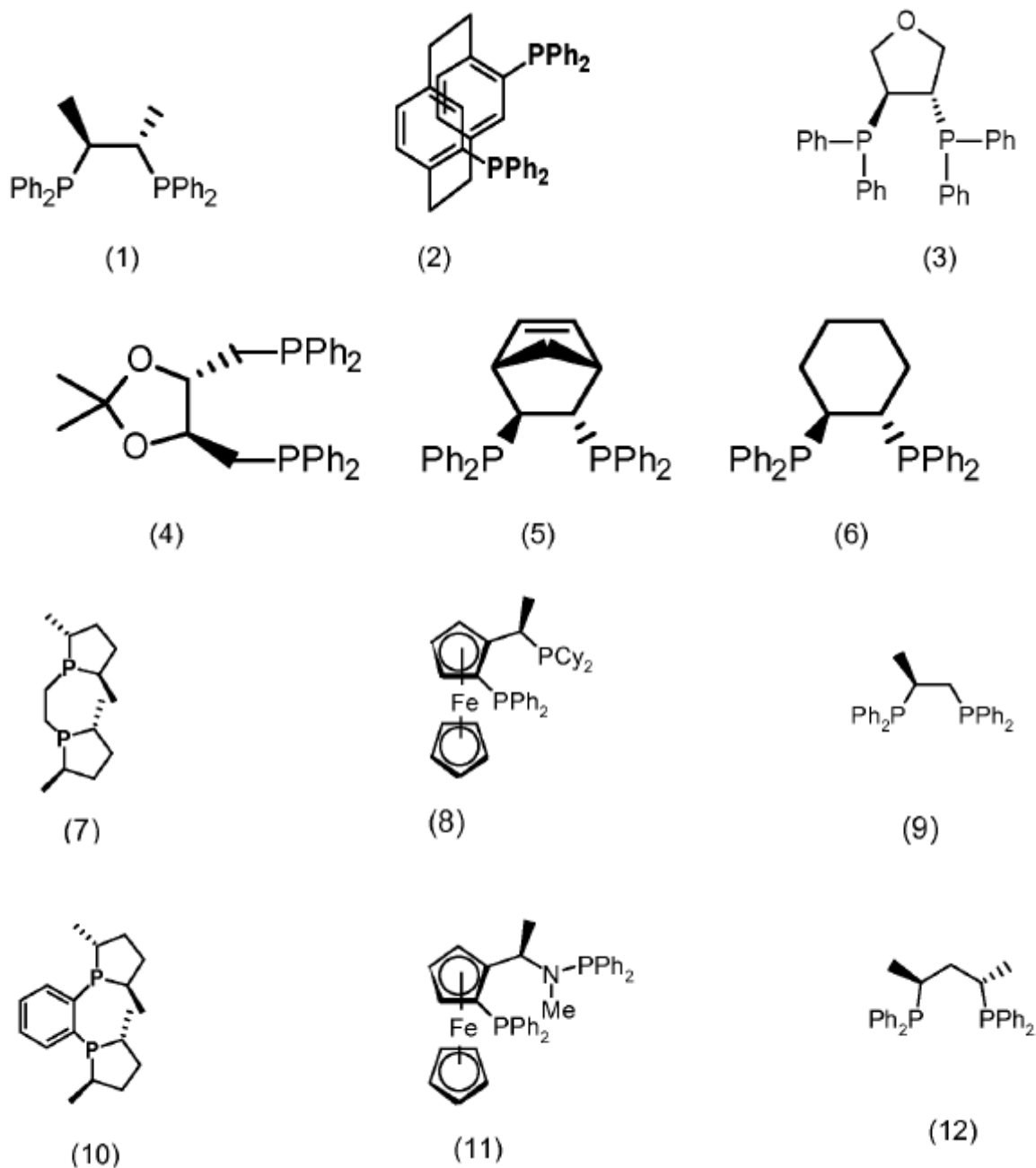
40 Los compuestos de rodio o complejos de rodio mencionados se ponen en contacto según la invención con otro compuesto que es ópticamente activo, preferiblemente es en esencia enantioméricamente puro (es decir, tiene un exceso de enantiómeros de al menos 90 % ee, principalmente de al menos 95 % ee o de al menos 98 % ee o al menos 99 % ee) y presenta dos átomos de fósforo. Este compuesto, que ha de designarse como ligando quiral, forma el catalizador de metal de transición que ha de emplearse según la invención con el compuesto de metal de transición empleado en la mezcla de reacción o en una etapa de preformación dispuesta antes de la hidrogenación.

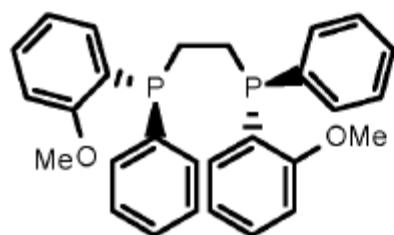
Según la invención, se emplean tales ligandos quirales que presentan dos átomos de fósforo y forman complejos quelatos con el metal de transición empleado y en lo sucesivo se denominan ligandos de bisfosfina bidentados.

45 Como ligandos quirales bidentados de bisfosfina son adecuados en el contexto de la presente invención aquellos compuestos, tal como se describen, por ejemplo, en: I. Ojima (editores), Catalytic Asymmetric Synthesis, Wiley-VCh,

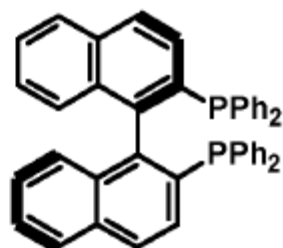
2ª edición, 2000 o en E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (editores.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2000, Springer o en W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029-3069.

A manera de ejemplo pueden listarse los siguientes compuestos como ligandos quirales (1) a (90) que pueden emplearse preferiblemente según la invención:

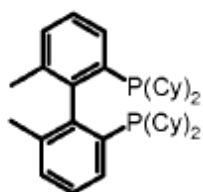




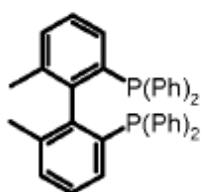
(13)



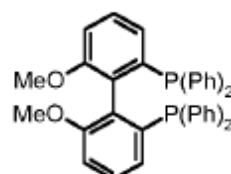
(14)



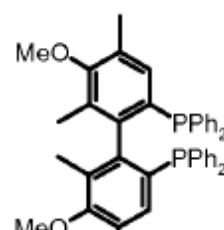
(15)



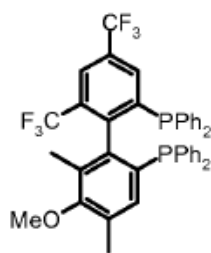
(16)



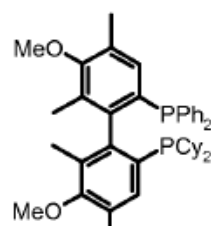
(17)



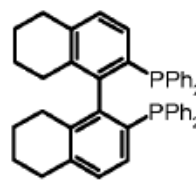
(18)



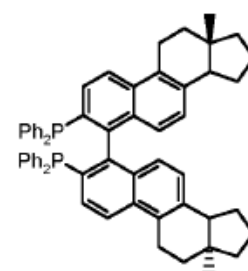
(19)



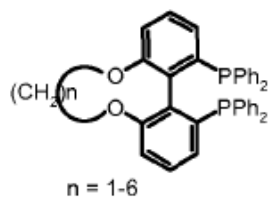
(20)



(21)

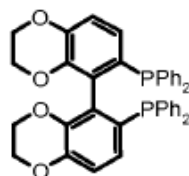


(22)

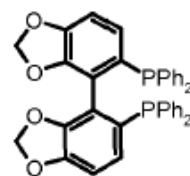


n = 1-6

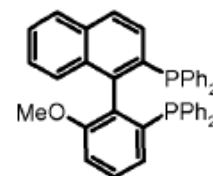
(23)



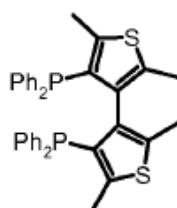
(24)



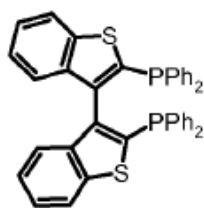
(25)



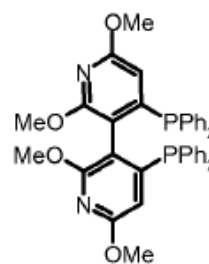
(26)



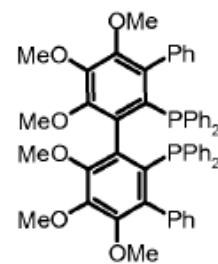
(27)



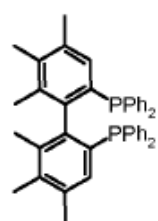
(28)



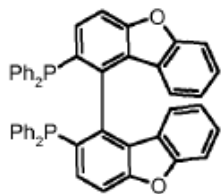
(29)



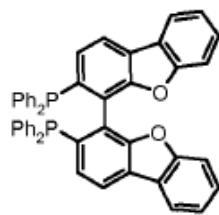
(30)



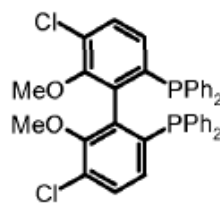
(31)



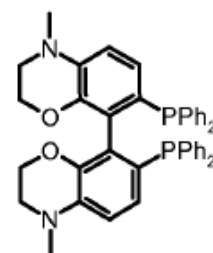
(32)



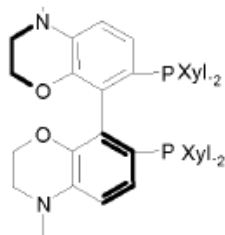
(33)



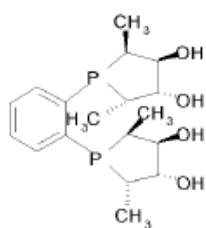
(34)



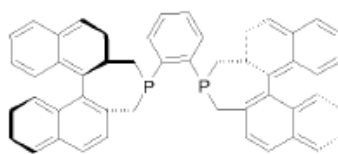
(35)



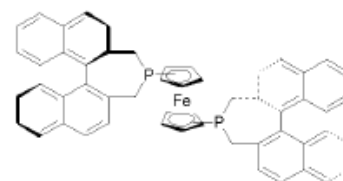
(36)



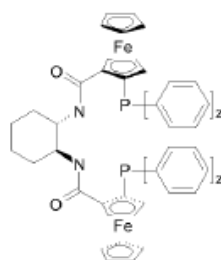
(37)



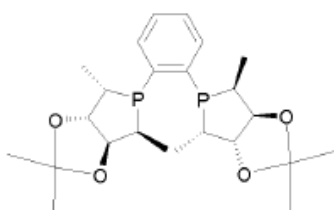
(38)



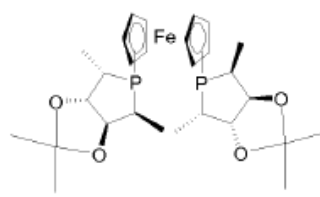
(39)



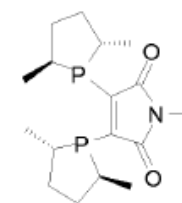
(40)



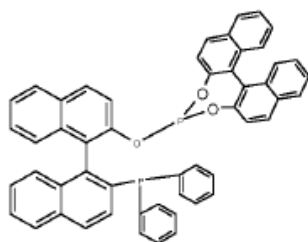
(41)



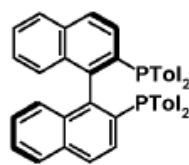
(42)



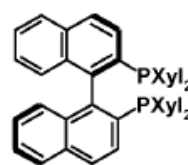
(43)



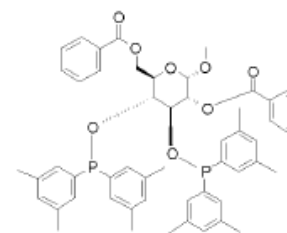
(44)



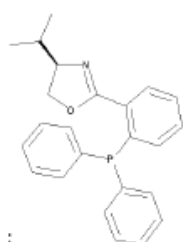
(45)



(46)

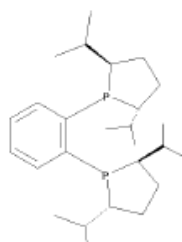


(47)

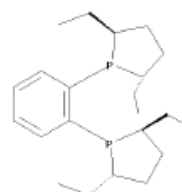


j

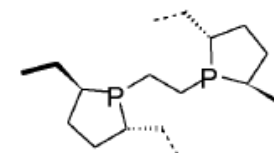
(48)



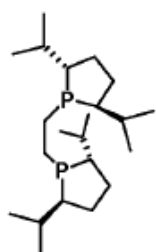
(49)



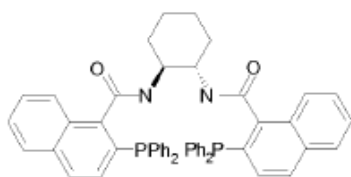
(50)



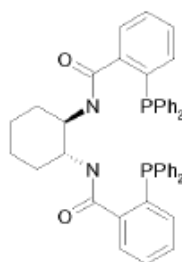
(51)



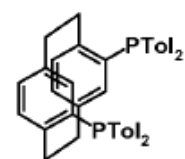
(52)



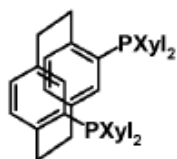
(53)



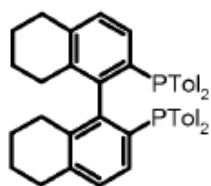
(54)



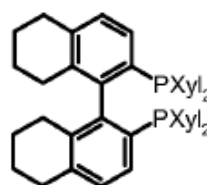
(55)



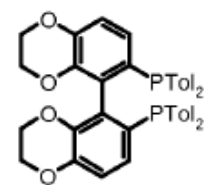
(56)



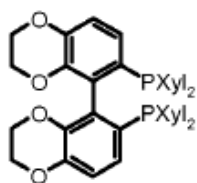
(57)



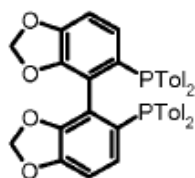
(58)



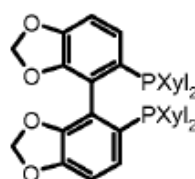
(59)



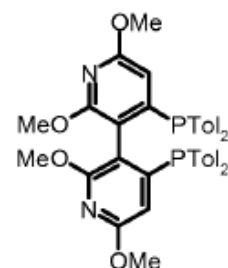
(60)



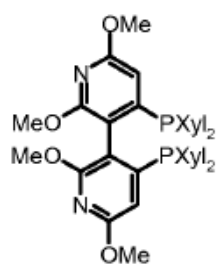
(61)



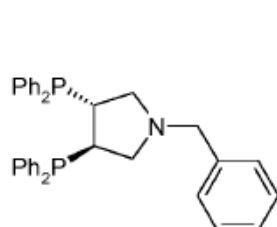
(62)



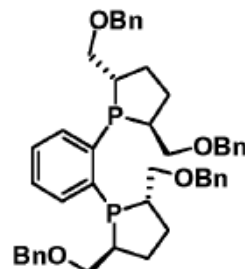
(63)



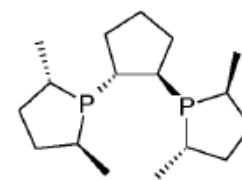
(64)



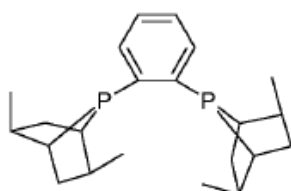
(65)



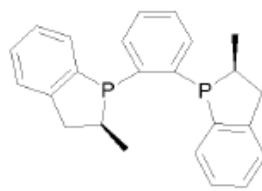
(66)



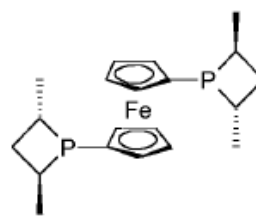
(67)



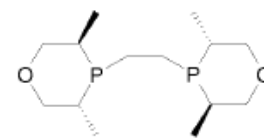
(68)



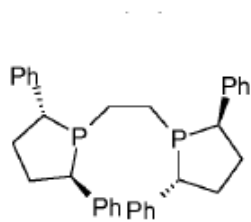
(69)



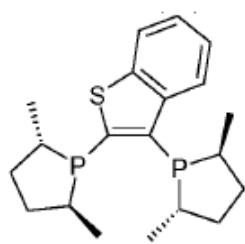
(70)



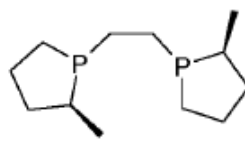
(71)



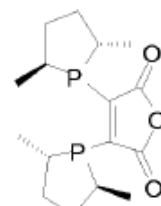
(72)



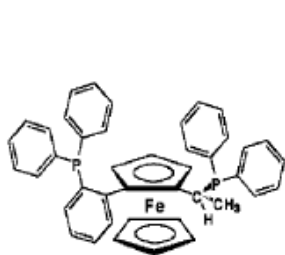
(73)



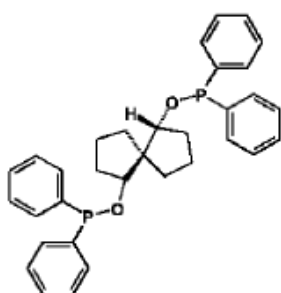
(74)



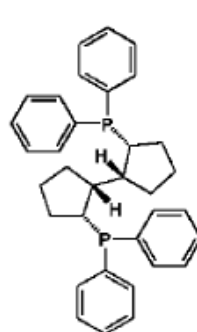
(75)



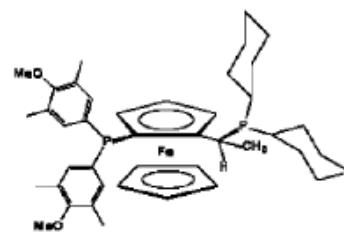
(76)



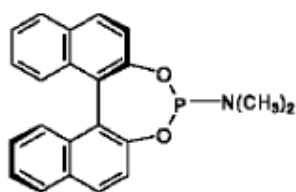
(77)



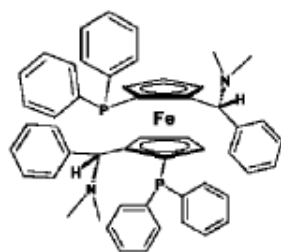
(78)



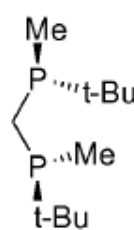
(79)



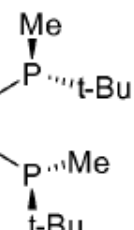
(80)



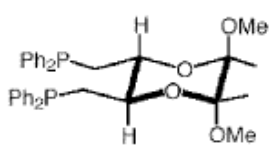
(81)



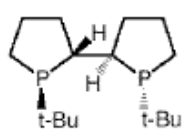
(82)



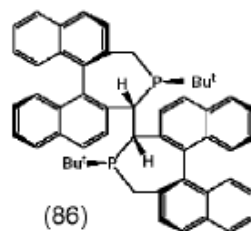
(83)



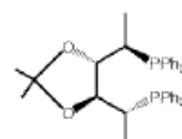
(84)



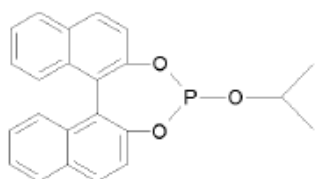
(85)



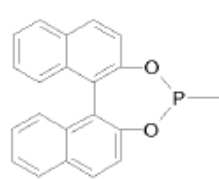
(86)



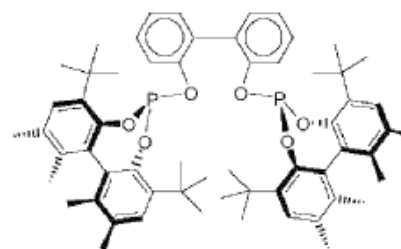
(87)



(88)



(89)



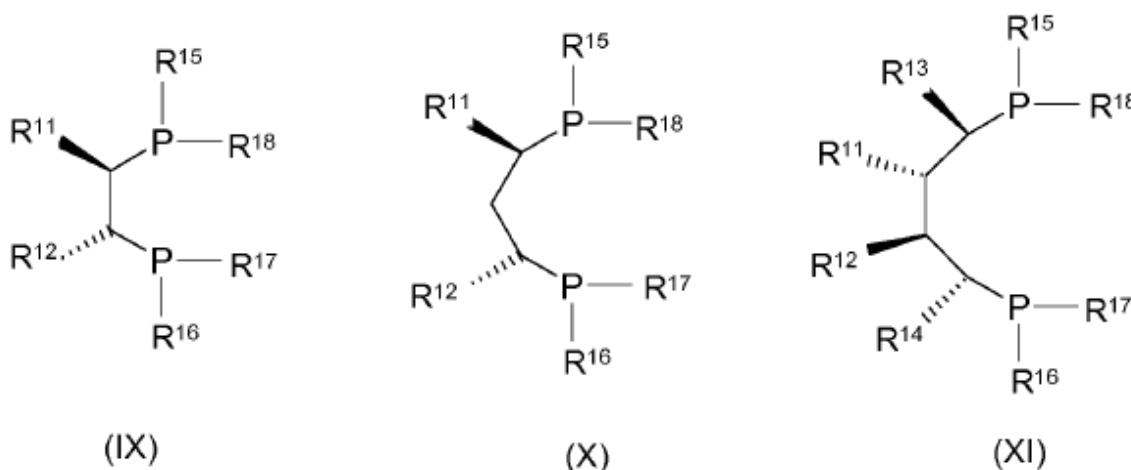
(90)

En las fórmulas (1) a (90) por "Ph" se entiende fenilo, por "Cy" se entiende ciclohexilo, por "Xyl" se entiende vililo, por "Tol" se entiende p-tolilo y por "Bn" se entiende bencilo.

Ligandos particularmente preferidos según la invención son aquellos de las fórmulas estructurales (1) a (14), 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).

5

Ligandos quirales, bidentados, principalmente preferidos son aquellos de las fórmulas generales (IX), (X) o (XI)



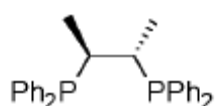
en las cuales

- 10 R¹¹, R¹²: en cada caso, independientemente entre sí, representan un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 20 átomos de carbono, el cual es saturado o puede presentar uno o varios, por lo general 1 a aproximadamente 4 enlaces dobles etilénico o, no conjugados, y el cual no está sustituido o tiene uno o varios, por lo general 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre OR¹⁹, NR²⁰R²¹, halógeno, arilo de C₆-C₁₀ y hetarilo de C₃-C₉, o
- 15 R¹¹ y R¹² también pueden significar en conjunto un grupo alquileo de 2 a 10 miembros o un grupo cicloalquileo de 3 a 10 miembros, donde 1, 2, 3 o 4 grupos CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por O o NR^{9c}, en cuyo caso el grupo alquileo y el grupo cicloalquileo son saturados o presentan uno o dos enlaces dobles etilénicos no conjugados y el grupo alquileo y el grupo cicloalquileo no son sustituidos o tienen uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre alquilo de C₁ a C₄;
- 20 R¹³, R¹⁴: significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo de C₁ a C₄ de cadena recta o ramificada, y
- 25 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸: son iguales o diferentes y representan arilo de C₆ a C₁₀ que no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo de C₃ a C₆, arilo de C₆ a C₁₀, alcoxi de C₁ a C₆ y amino;
- R¹⁹, R²⁰, R²¹: significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₂ o alquilarilo de C₇-C₁₂, donde
- R²⁰, R²¹: también pueden significar en conjunto una cadena de alquileo con 2 a 5 átomos de carbono que puede estar interrumpida por N u O.
- 30 Con respecto a las fórmulas (IX), (X) y (XI), las variables tienen principalmente el siguiente significado:
- R¹¹, R¹²: representan en cada caso, independientemente entre sí, un residuo de alquilo de C₁ a C₄ no ramificado, ramificado o
- 35 R¹¹ y R¹² representan conjuntamente un residuo de alcanodiilo de C₃ a C₇, residuo de alquendiilo de C₃ a C₇, un residuo de cicloalcanodiilo de C₅ a C₇ o un residuo de cicloalquendiilo de C₅ a C₇, donde los cuatro residuos antes mencionados no están sustituidos o tienen uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre alquilo de C₁ a C₄;

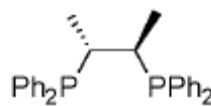
R¹³, R¹⁴: significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo de C₁ a C₄ de cadena recta o ramificado, y

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸: representan fenilo.

5 En el contexto del procedimiento según la invención, ligandos de bisfosfina, bidentados, quirales, principalmente preferidos son aquellos de la fórmula general (IX), principalmente los compuestos designados en lo sucesivo como "quirafos" de la fórmula (1) o de las fórmulas (IXa) o (IXb),

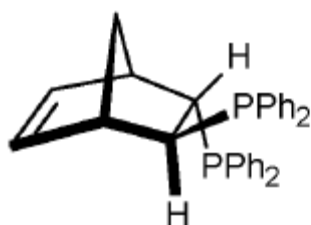


(IXa)

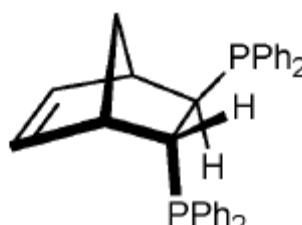


(IXb)

También es adecuado el compuesto designado como "norfos" de la fórmula (5) o de las fórmulas (IXc) o (IXd),



(IXc)



(IXd)

10 En las fórmulas (IXa) a (IXd), Ph representa fenilo.

Los ligandos quirales seleccionados se emplean según la invención respectivamente en forma de uno de sus dos enantiómeros. Los ligandos quirales presentan normalmente un exceso de enantiómeros (ee) de al menos 80 % ee, principalmente de al menos 90 % ee y especialmente de al menos 95 % ee.

15 Al emplear ligandos quirales con dos átomos de fósforo, estos se usan ventajosamente en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 4 moles por mol de compuesto de metal de transición empleado.

El catalizador de rodio ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, se genera in situ preferiblemente mediante reacción de un compuesto de rodio aquiral y con un ligando de bisfosfina quiral, bidentado, antes o durante la hidrogenación.

20 En este contexto, la expresión "in situ" significa que el catalizador se genera directamente antes o al comenzar la hidrogenación. El catalizador se genera preferiblemente antes de la hidrogenación.

En una forma preferida de realización del procedimiento según la invención, el catalizador es pretratado antes de la hidrogenación con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o la hidrogenación asimétrica se realice en presencia de monóxido de carbono introducido adicionalmente a la mezcla de reacción.

25 Esto significa que el catalizador de rodio soluble en la mezcla, es decir homogéneo, empleado es pretratado antes de la hidrogenación asimétrica con una mezcla de gases que contiene monóxido de carbono e hidrógeno (es decir que se realiza una llamada preformación), o la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de monóxido de carbono introducido adicionalmente a la mezcla de reacción o realiza una preformación y, a continuación, la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de monóxido de carbono introducido adicionalmente a la mezcla de reacción.

30 En esta forma de realización preferida, el catalizador es pretratado preferiblemente con una mezcla de gases que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de monóxido de carbono introducido adicionalmente a la mezcla de reacción.

35 Por lo tanto, los catalizadores de rodio empleados en esta forma preferida de realización, solubles en la mezcla de reacción, pueden presentar al menos un ligando de CO al menos en una forma que avanza en el ciclo de catálisis o en una pre-forma dispuesta antes del propio ciclo de catálisis, en cuyo caso no es relevante si esta forma del

catalizador que presenta al menos un ligando de CO representa la forma de catalizador real catalíticamente activa. Para estabilizar las formas de catalizador que presentan en dado caso ligandos de CO, puede ser ventajoso introducir a la mezcla de reacción adicionalmente monóxido de carbono durante la hidrogenación.

5 En esta forma preferida de realización, el pretratamiento mencionado del precursor del catalizador se realiza con una mezcla de gases que comprende 20 a 90 % en volumen de monóxido de carbono, 10 a 80 % en volumen de hidrógeno y 0 a 5 % en volumen de otros gases, en cuyo caso las fracciones en volumen mencionadas suman 100 % en volumen, a una presión de 5 a 100 bares. Del catalizador obtenido de esta manera se separa el monóxido de carbono excesivo antes de emplearse en la hidrogenación asimétrica.

10 Por el término monóxido de carbono excesivo debe entenderse en este caso aquel monóxido de carbono que se encuentra contenido en la mezcla de reacción obtenida en forma gaseosa o en forma disuelta y no está enlazado con el catalizador de metal de transición ni a sus precursores. Por consiguiente, el monóxido de carbono excesivo, no enlazado con el catalizador, es eliminado en gran medida, es decir, en una extensión que no las cantidades residuales eventuales de monóxido de carbono disuelto no hagan notable una perturbación en la siguiente hidrogenación. Esto habitualmente se garantiza si se separa aproximadamente 90 %, preferiblemente alrededor de 15 95 % o más del monóxido de carbono empleado para la preformación. El monóxido de carbono excesivo se elimina preferiblemente de manera completa del catalizador obtenido por medio de preformación.

La separación del monóxido de carbono excesivo del catalizador obtenido o de la mezcla de reacción que contiene el catalizador puede efectuarse de diferentes maneras. El catalizador, o la mezcla que contiene el catalizador, que se ha obtenido por medio de preformación, se despresuriza preferiblemente a una presión hasta de alrededor de 20 25 bares (absolutos), de preferencia, de manera especial, al realizar la preformación en el intervalo de presiones de 5 a 10 bares, a una presión de menos de 5 bares (absolutos), preferiblemente a una presión en el intervalo de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 5 bares, de preferencia 1 a menos de 5 bares, de modo particularmente preferido a una presión en el intervalo de 1 a 3 bares, de modo muy particularmente preferido a una presión en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 bares, de modo principalmente preferido a presión normal, de modo que el monóxido de carbono gaseoso, no enlazado, escapa del producto de la preformación.

La despresurización mencionada poco antes del catalizador preformado puede efectuarse, por ejemplo, empleando un separador alta presión, tal como se conoce *per se* por el especialista. Este tipo de separadores, en los cuales el líquido se encuentra en la fase continua, se describen, por ejemplo, en Perry's Chemical Engineers' Handbook, 1997, 7ª edición, McGraw-Hill, páginas 14.95 y 14.96; el impedimento de un posible arrastre de gotas se describe en las páginas 14.87 a 14.90. La despresurización del catalizador preformado puede efectuarse en una etapa U en dos etapas hasta lograr la presión deseada en el intervalo de 1 bar a aproximadamente 5 bares, en cuyo caso la temperatura habitualmente desciende a 10 a 40 °C.

De manera alternativa, la separación del monóxido de carbono excesivo puede lograrse mediante el llamado despojamiento por arrastre (strip) del catalizador o de la mezcla que contiene el catalizador con un gas inerte en condiciones de reacción. Por el término despojamiento por arrastre (strip), el especialista entiende en este caso la introducción de un gas en el catalizador o la mezcla que contiene el catalizador, tal como se describe, por ejemplo, en W. R. A. Vauck, H. A. Müller, Grundoperationen chemischer Verfahrenstechnik [Operaciones básicas de ingeniería de procedimientos químicos], editorial Deutscher Verlag für Grundstoffchemie, Leipzig, Stuttgart, 10ª edición, 1984, página 800. Como gases inertes adecuados pueden mencionarse para esto, un ejemplo: hidrógeno, helio, neón, argón, xenón, nitrógeno y/o CO₂; preferiblemente, hidrógeno, nitrógeno, argón.

La hidrogenación asimétrica se realiza a continuación preferiblemente con hidrógeno que presenta un contenido de monóxido de carbono en el intervalo de 50 a 3000 ppm, principalmente en el intervalo de 100 a 2000 ppm, especialmente en el intervalo de 200 a 1000 ppm y muy especialmente en el intervalo de 400 a 800 ppm.

Si se realiza una preformación del catalizador de rodio, habitualmente se disuelve el contenido de metal de transición seleccionado y el ligando quiral seleccionado y, si se desea, el sustrato que va a ser hidrogenado de modo asimétrico en un disolvente o medio de solución adecuado, inerte en las condiciones de reacción tal como, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, tolueno, xilenos, clorobenceno, octadecanol, éter bifenílico, texanol, Marlotherm, aceite Oxo 9N (productos de hidroformilación de octenos isoméricos, BASF Aktiengesellschaft), citranelal y similares. En calidad de medio de solución, también pueden servir: el sustrato que va a reaccionar, el producto o los productos secundarios con alto punto de ebullición que se obtienen eventualmente durante la reacción. A la solución resultante se adiciona comprimiendo una mezcla de gases que contiene hidrógeno y monóxido de carbono, ventajosamente en un reactor a presión adecuado o autoclave, a una presión habitualmente de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 350 bares, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 bares y de modo particularmente preferido desde aproximadamente 50 hasta 55 aproximadamente 100 bares. Para la preformación preferiblemente se emplea una mezcla de gases que contiene

30 a 99 % en volumen de hidrógeno,

1 a 70 % en volumen de monóxido de carbono y

0 a 5 % en volumen de otros gases,

en cuyo caso los datos en % en volumen tienen que sumar 100 % en volumen.

De modo particularmente preferido, para la preformación se emplea una mezcla de gases que contiene aproximadamente

- 5 40 a 80 % en volumen de hidrógeno,
 20 a 60 % en volumen de monóxido de carbono y
 0 a 5 % en volumen de otros gases,

en cuyo caso los datos en % en volumen tienen que sumar 100 % en volumen.

- 10 Una mezcla de gases preferida principalmente para la preformación es el llamado gas de síntesis que se compone habitualmente en alrededor de 35 a 55 % en volumen de monóxido de carbono junto a hidrógeno y trazas de otros gases.

- 15 La preformación del catalizador se realiza habitualmente a temperaturas de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C, de modo preferido a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. Si la preformación se realiza en presencia del sustrato que va a hidrogenarse de modo asimétrico, la temperatura se selecciona ventajosamente de modo que no se presente una isomerización del enlace doble a hidrogenarse a una escala que genere obstáculos. La preformación habitualmente termina después de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, frecuentemente después de alrededor de 1 a alrededor de 12 horas. Después de la preformación realizada opcionalmente, según la invención se realiza la hidrogenación asimétrica del sustrato
 20 seleccionado. Después de la preformación precedente, el sustrato seleccionado es realizado por lo general con buen éxito con o sin introducción de monóxido de carbono adicional. Sino se realiza una preformación, la hidrogenación asimétrica según la invención puede realizarse en presencia del monóxido de carbono introducido al sistema de reacción, o sin la introducción de monóxido de carbono. De manera ventajosa puede realizarse una preformación tal como se ha descrito y a la mezcla de reacción se introduce monóxido de carbono adicional durante la hidrogenación asimétrica.

- 25 Si al sistema de reacción se introduce monóxido de carbono, la introducción puede llevarse a cabo de diferentes maneras: por ejemplo, el monóxido de carbono puede mezclarse con el hidrógeno empleado para la hidrogenación asimétrica o incluso puede dosificarse directamente en forma gaseosa a la solución de reacción. Otra posibilidad consiste, por ejemplo, en agregar a la mezcla de reacción compuestos que liberan fácilmente monóxido de carbono como, por ejemplo, formiato de sodio o compuestos de oxalilo.

- 30 Preferiblemente, el monóxido de carbono puede mezclarse con el hidrógeno empleado para la hidrogenación asimétrica.

- 35 La hidrogenación asimétrica según la invención se lleva a cabo ventajosamente a una presión de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 bares, principalmente de alrededor de 10 a alrededor de 100 bares, especialmente a alrededor de 60 a alrededor de 100 bares y a una temperatura por lo general de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, de modo preferido alrededor de 0 °C a alrededor de 30 °C, principalmente a aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 30 °C.

- 40 La elección del disolvente a utilizar para la realización de la hidrogenación asimétrica según la invención es de poca importancia. En cada caso se presentan ventajas de acuerdo con la invención, incluso en diferentes disolventes. Disolventes adecuados son, por ejemplo, aquellos para la realización de la preformación según la invención. Con particular ventaja se realiza la hidrogenación asimétrica en los mismos disolventes que aquellos para la preformación realizada poco antes de manera opcional.

- 45 Como recipiente de reacción para la realización de la hidrogenación asimétrica según la invención, en principio son adecuados todos aquellos que permiten las reacciones en las condiciones mencionadas, principalmente presión y temperatura, y son adecuados para reacciones de hidrogenación como, por ejemplo, autoclave es, reactores tubulares, columnas de burbujas, etc.

- 50 Si la hidrogenación del procedimiento según la invención se realiza empleando disolventes con alto punto de ebullición, por lo general viscosos, tal como se describen antes, por ejemplo, para el empleo en el contexto del pretratamiento del catalizador (por ejemplo, los disolventes mencionados octadecanol, éter de bifenilo, Texanol, Marlotherm®, aceite Oxo 9N) o si la hidrogenación se realiza sin empleo adicional de disolventes, aunque con el aumento en el nivel de los componentes de alto punto de ebullición que surgen como subproductos en pequeña medida (tal como, por ejemplo, dímeros o trímeros que se forman por reacciones de los materiales de partida y/o productos y reacciones secundarias subsiguientes), puede ser ventajoso proporcionar una buena introducción de gas y una buena mezcla exhaustiva de la fase de gas y la fase condensada. Esto se consigue, por ejemplo, realizando la etapa de hidrogenación del procedimiento según la invención en un reactor de circulación de gas. El

especialista conoce reactores de circulación de gas que se describen, por ejemplo, en P. Trambouze, J.-p. Euzen, Chemical Reactors, Ed. Technip, 2004, páginas 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. Fundamentalmente también es posible realizar la reacción en el producto en calidad de disolvente, por ejemplo, en citronelal, si el producto de partida es neral o geranial.

Al usar un reactor de circulación de gas, como se ha mencionado antes, ha demostrado ser particularmente ventajoso que el gas o la mezcla de gases que ha de usarse (el hidrógeno que contiene monóxido de carbono) introducir en paralelo con los materiales de partida introducidos en el reactor y/o la mezcla de reacción circulante o el catalizador por medio de una boquilla sencilla o una boquilla de dos materiales en el reactor de circulación de gas. En tal caso, la boquilla de los materiales se caracteriza porque el líquido y el gas que van a introducirse al reactor llegan a través de dos tubos que se encuentran uno dentro de otro (concéntricos), por separado, a presión hasta las boquillas y allí se unen entre sí.

El procedimiento según la invención puede realizarse con buen éxito con y sin adición de aminas terciarias. El procedimiento según la invención se realiza preferiblemente en ausencia, es decir sin adición de aminas terciarias adicionales, o en presencia solamente de cantidades catalíticas de aminas terciarias adicionales. La cantidad de amina usada puede encontrarse en este caso entre 0,5 y 500 equivalentes molares con respecto a la cantidad usada de metal, pero preferiblemente 1 a 100 equivalentes molares con respecto a la cantidad de metal empleada. La elección de la amina terciaria no es crítica. Además de alquilaminas de cadena corta como, por ejemplo, trietilamina, también pueden usarse alquilaminas de cadena larga como, por ejemplo, tridodecilamina. En el contexto de una forma preferida de realización, el procedimiento de hidrogenación según la invención se realiza en presencia de una amina terciaria, preferiblemente tridodecilamina, en una cantidad de aproximadamente 2 a 30 equivalentes molares, preferiblemente alrededor de 5 a 20 equivalentes molares y de modo particularmente preferido 5 a 15 equivalentes molares con respecto a la cantidad de metal de transición empleado.

La reacción se termina ventajosamente si el compuesto objetivo se presenta en el rendimiento deseado y la actividad óptica deseada, es decir con el exceso de enantiómeros (ee) deseado en la mezcla de reacción, tal como el especialista puede establecer mediante investigaciones rutinarias, por ejemplo, mediante procedimientos cromatográficos. Habitualmente, la hidrogenación se completa después de alrededor de 1 a alrededor de 150 horas, con frecuencia después de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

Mediante el procedimiento según la invención se logra proporcionar compuestos carbonílicos ópticamente activos, principalmente aldehídos ópticamente activos con altos rendimientos y excesos de enantiómeros. Habitualmente los compuestos hidrogenados asimétricamente deseados se obtienen en un exceso de enantiómeros de al menos 80 % ee, a menudo con un exceso de enantiómeros de alrededor de 85 a alrededor de 99 % ee. En tal caso ha de tenerse en cuenta que el máximo exceso de enantiómeros que puede lograrse puede depender de la pureza del sustrato empleado, principalmente con respecto a la pureza de isómeros del enlace doble que ha de hidrogenarse.

Por consiguiente, como sustancias de partida son adecuadas principalmente aquellas que presentan una proporción de isómeros de al menos alrededor de 90:10, preferiblemente de al menos alrededor de 95:5 con respecto de los isómeros E/Z de enlace doble.

Mediante la preformación y/o mediante el monóxido de carbono introducido adicionalmente al sistema de reacción, los catalizadores homogéneos empleados pueden estabilizarse, por lo cual, por una parte, se incrementa ostensiblemente el tiempo de vida útil de los catalizadores y, por otra parte, se hace posible la capacidad de los catalizadores homogéneos de reutilizarse.

De esta manera, por ejemplo, el producto de reacción obtenido puede retirarse de la mezcla de reacción mediante procedimientos conocidos per se por el especialista como, por ejemplo, mediante destilación y en el contexto de otras reacciones utilizar el catalizador restante, dado el caso, después de preformación reiterada.

Por consiguiente, el procedimiento según el procedimiento puede operarse tanto de manera discontinua o semicontinua, como también continua y es adecuado principalmente para reacciones a escala industrial.

En el contexto de una forma particularmente preferida de procedimiento según la invención se hace reaccionar neral o geranial que contienen hasta aproximadamente 5 % molar, preferiblemente hasta alrededor de 2 % molar del respectivo isómero de enlace doble en citronelal ópticamente activo. Para la formación del catalizador preferiblemente se emplea un compuesto de rodio, soluble en la mezcla de reacción, principalmente $\text{Rh}(\text{OAc})_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, acetilacetato de bis(etileno)rodio(I) o $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ y en calidad de ligando quirral (R,R)-quirafos o (S,S)-quirafos ((2R, 3R)-(+)-2,3-bis(difenilfosfino)butano o (2S, 3S)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)butano) en proporción molar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, donde la mezcla de reacción durante la hidrogenación de neral o geranial contiene adicionalmente al menos un compuesto de la fórmula general (I) que se selecciona principalmente entre uno de los compuestos (I-1) a (I-12) antes mencionados y especialmente entre monóxido de (R,R)-quirafos, monóxido de (S,S)-quirafos, ciclohexildifenilfosfina, ciclopentildifenilfosfina, 2-butildifenilfosfina o isopropildifenilfosfina, en cuyo caso el

compuesto de la fórmula (I) se emplea principalmente en una cantidad preferentemente de 0,03 a 0,6 moles por mol de rodio.

En una forma principalmente preferida de realización del procedimiento según la invención, se hace reaccionar neral que contiene hasta aproximadamente 5 % molar, preferiblemente hasta alrededor de 2 % molar de geranial, en presencia de un compuesto de rodio soluble en la mezcla de reacción, tal como $\text{Rh}(\text{OAc})_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, acetilacetato de bis(etileno)rodio(I) o $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ y (R,R)-quirafos en D-citronelal, donde la mezcla de reacción durante la hidrogenación contiene adicionalmente al menos un compuesto de la fórmula general (I) que se selecciona principalmente entre uno de los compuestos (I-1) a (I-12) antes mencionados y especialmente entre monóxido de (R,R)-quirafos, monóxido de (S,S)-quirafos, ciclohexildifenilfosfina, ciclopentildifenilfosfina, 2-butildifenilfosfina o isopropildifenilfosfina, en cuyo caso el compuesto de la fórmula (I) se emplea principalmente en una cantidad de 0,03 a 0,6 moles por mol de rodio. En otra forma de realización, igualmente de modo particularmente preferida, del procedimiento según la invención se hace reaccionar neral que contiene hasta aproximadamente 5 % molar, de preferencia hasta aproximadamente 2 % molar de geranial en presencia de un compuesto de rodio soluble en la mezcla de reacción, tal como $\text{Rh}(\text{OAc})_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, acetilacetato de bis(etileno)rodio(I) o $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ y (S,S)-quirafos en L-citronelal, en cuyo caso la mezcla de reacción durante la hidrogenación contiene adicionalmente al menos un compuesto de la fórmula general (I) que se selecciona principalmente entre uno de los compuestos (I-1) a (I-12) antes mencionados y especialmente entre (R,R)-quirafosmonóxido, (S,S)-quirafosmonóxido, ciclohexildifenilfosfina, ciclopentildifenilfosfina, 2-butildifenilfosfina o isopropildifenilfosfina, en cuyo caso el compuesto de la fórmula (I) se emplea principalmente en una cantidad de 0,03 a 0,6 moles por mol de rodio. El catalizador es preformado preferiblemente en las condiciones antes mencionadas, a continuación, se realiza la hidrogenación asimétrica en presencia de hidrógeno que contiene principalmente 50 a 3000 ppm de monóxido de carbono. En el contexto de la forma preferida de realización, ventajosamente se prescinde de la adición de disolventes y las reacciones mencionadas se realizan en el sustrato reactante o en el producto y, dado el caso, en subproductos con alto punto de ebullición en calidad de medio de disolución. Principalmente se prefiere conducir la reacción de manera continua, reutilizando o reciclando el catalizador homogéneo estabilizado según la invención.

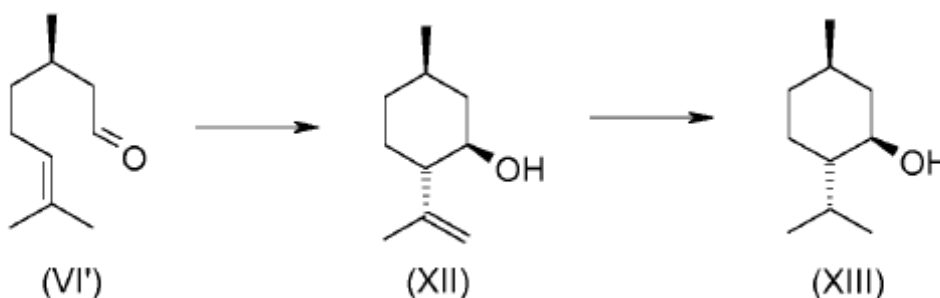
Fundamentalmente es posible reemplazar (R,R)-quirafos por (R,R)-norfos ((2R,3R)-2,3-bis(difenilfosfino)biciclo[2.2.1]hept-4-eno) o (S,S)-quirafos por (S,S)-norfos ((2S,3S)-2,3-bis(difenilfosfino)biciclo[2.2.1]hept-4-eno).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo usando citronelal ópticamente activo, preparado según el procedimiento de la invención. La preparación de mentol ópticamente activo a partir de citronelal ópticamente activo es conocida. Una etapa clave aquí es la ciclización de citronelal ópticamente activo en isopulegol ópticamente activo como se describe, por ejemplo, en el documento EP-A 1 225 163.

El procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo comprende las siguientes etapas:

- i) preparación de citronelal ópticamente activo mediante hidrogenación asimétrica de geranial de la fórmula (IIa-1) o de general de la fórmula (IIb-1) según el procedimiento de la invención,
- ii) ciclización del citronelal ópticamente activo preparado de esta manera en isopulegol ópticamente activo en presencia de un ácido de Lewis, y
- iii) hidrogenación del isopulegol ópticamente activo preparado de esta manera en mentol ópticamente activo.

El citronelal ópticamente activo preparado según la invención, tal como se representa esquemáticamente después para la preparación de N-mentol de la fórmula (XIII), puede ciclizarse y, a continuación, hidrogenarse en L-isopulegol de la fórmula (XII) en presencia de un ácido adecuado, principalmente un ácido de Lewis, para dar lugar a continuación a L-mentol.



Otro aspecto de la presente invención se refiere, porque consiguiente, al uso de citronelal ópticamente activo, preparado según el procedimiento de la invención, para la preparación de mentol ópticamente activo. La invención se refiere principalmente al uso del D- citronelal preparados según el procedimiento de la invención para la preparación de L-mentol ópticamente activo.

5 Los siguientes ejemplos sirven para aclarar la invención sin disminuirla de ninguna manera:

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1: Hidrogenación asimétrica de neral en presencia de monóxido de carbono

10 Rh(CO)₂acac (43 mg, 0,17 mmol) y (R,R)-quirafos (105 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en Texanol (28 ml, 2,2,4-trimetil-1,3-pentandiol monoisobutirato, Sigma-Aldrich) y se agitaron en una autoclave de acero de 100 ml (acero V2A, fabricante Premex, agitador de dispersión de gas magnéticamente acoplado, 1000 revoluciones/minuto) a 80 bares de gas de síntesis (H₂/CO = 1:1, vol./vol.) y 70 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a 25 °C y durante dos horas se hizo pasar nitrógeno a través de la solución (8 l/h). Después de purgar con nitrógeno, se agregó neral (16,2 g, proporción de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 98,3: 0,4; proporción molar de sustrato/catalizador = 650) a la autoclave a través de un bucle. La presión de reacción se ajustó a 80 bares mediante la inyección de gas de hidrógeno que comprendía 1000 ppm de monóxido de carbono. El tiempo/conversión se determinó por cromatografía de gases. Después de un tiempo de reacción de 4 horas, se alcanzó una conversión de 39 % y un rendimiento de 39 % de citronelal. Después de 20 h, la conversión de citral fue > 99 % y el rendimiento de D-citronelal fue igualmente > 99 %, y la pureza óptica se determinó como 85 % ee.

20 Ejemplos 2a - 2o: Hidrogenación asimétrica de neral en presencia de monóxido de carbono adicionando promotor (tabla 1) a c(Rh) = 400 ppm

25 Rh(CO)₂acac (43 mg, 0,17 mmol), (R,R)-quirafos (105 mg, 0,24 mmol) y un aditivo (véase tabla 1) se disolvieron en Texanol (28 ml, monoisobutirato de 2,2,4-trimetil-1,3-pentandiol, Sigma-Aldrich) y se agitaron en una autoclave de acero de 100 ml (acero V2A, fabricante Premex, agitador de dispersión de gas magnéticamente acoplado, 1000 revoluciones/minuto) a 80 bares de gas de síntesis (H₂/CO = 1:1, vol./vol.) y 70 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a 25 °C y se hizo pasar nitrógeno a través de la solución durante dos horas (8 l/h). Después de purgar con nitrógeno, se agregaron 16,2 g de neral (proporción de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 98,3:0,4; proporción sustrato/catalizador = 650) por medio de un bucle a la autoclave. La presión de reacción se ajustó a 80 bares inyectando gas de hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. El tiempo/conversión fue determinado mediante cromatografía de gases. Conversiones/enantioselectividades/aditivos se indican en la tabla 1.

30 Ejemplos 2p-q: Hidrogenación asimétrica de neral en presencia de monóxido de carbono con la adición de un promotor (tabla 1) a c(Rh) = 700 ppm

35 Rh(CO)₂acac (75 mg, 0,29 mmol), (R,R)-quirafos (186 mg, 0,44 mmol) y un aditivo (véase tabla 1) se disolvieron en Texanol (28 ml, monoisobutirato de 2,2,4-trimetil-1,3-pentandiol, Sigma-Aldrich) y se agitaron en una autoclave de acero de 100 ml (acero V2A, fabricante Premex, agitador de dispersión de gas magnéticamente acoplado, 1000 revoluciones/minuto) a 80 bares de gas de síntesis (H₂/CO = 1:1, vol./vol.) y 70 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a 25 °C y se hizo pasar nitrógeno a través de la solución durante dos horas (8 l/h). Después de purgar con nitrógeno, se agregaron 16,2 g de neral (proporción de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 98,3:0,4; proporción sustrato/catalizador = 365) por medio de un bucle a la autoclave. La presión de reacción se ajustó a 80 bares inyectando gas de hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. El tiempo/conversión fue determinado mediante cromatografía de gases. Conversiones/enantioselectividades/aditivos se indican en la tabla 1.

Ejemplos comparativos 2r-s: Hidrogenación asimétrica de neral en presencia de monóxido de carbono en caso de adicionar el promotor sin ligando bidentado (tabla 1) a c(Rh) = 400 ppm

45 Rh(CO)₂acac (43 mg, 0,17 mmol) y el ligando fosfina (0,17 mmoles, véase tabla 1) se disolvieron en Texanol (28 ml, monoisobutirato de 2,2,4-trimetil-1,3-pentandiol, Sigma-Aldrich) y se agitaron en una autoclave de acero de 100 ml (acero V2A, fabricante Premex, agitador de dispersión de gas magnéticamente acoplado, 1000 revoluciones/minuto) a 80 bar de gas de síntesis (H₂/CO = 1:1, vol./vol.) y 70 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a 25 °C y durante dos horas se hizo pasar nitrógeno a través de la solución (8 l/h). Después de purgar con nitrógeno, se agregaron 16,2 g de neral (proporción de los isómeros de doble enlace neral/geranial = 98,3:0,4; proporción sustrato/catalizador = 650) a través de un bucle a la autoclave. La presión de reacción fue ajustada a 80 bares inyectando gas de hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. El tiempo/conversión fue determinado mediante cromatografía de gases. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 2t

55 La reacción se realizó según la instrucción descrita para el ejemplo 2b, en cuyo caso el disolvente Texanol fue reemplazado por la misma cantidad de D-citronelal (88 % ee) y a la mezcla de reacción no se agregó monóxido de (R,R)-quirafos en calidad de aditivo. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

Ejemplo 2u:

La reacción se realizó según el instructivo descrito para el ejemplo 2b, en cuyo caso el disolvente Texanol fue reemplazado por la misma cantidad de D-citronelal (88 % ee). Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

5 Ejemplo comparativo 2v

La reacción se realizó según el instructivo descrito para el ejemplo 2b, en cuyo caso (R,R)-quirafos fue reemplazado por la misma cantidad de (R,R)-norfos y a la mezcla de reacción no se agregó monóxido de (R,R)-quirafos en calidad de aditivo. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

Ejemplo 2w:

10 La reacción se realizó según el instructivo descrito para el ejemplo 2b, en cuyo caso (R,R)-quirafos fue reemplazado por la misma cantidad de (R,R)-norfos. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

Ejemplo 2x:

La reacción se realizó según el instructivo descrito para el ejemplo 2b, donde en lugar del hidrógeno que contiene monóxido de carbono fue empleado hidrógeno puro. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

15 Ejemplo comparativo 2y

La reacción fue realizada según el instructivo descrito para el ejemplo 2a, donde a la mezcla de reacción se agregó 1,05 mmol de tridodecilamina en calidad de aditivo. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

Ejemplo 2z:

20 La reacción se realizó según el instructivo descrito para el ejemplo 2y, donde a la mezcla de reacción se agregó, adicionalmente a la tridodecilamina, monóxido de (R,R)-quirafos en calidad de aditivo. Conversiones y enantioselectividades se indican en la tabla 1.

Ejemplo 3: Preparación de monóxido de (R,R)-quirafos (CPMO) mediante oxidación de (R,R)-quirafos con peróxido de hidrógeno

25 (R,R)-quirafos (230 g, 0,54 mol) se disuelve en un recipiente con agitación de camisa doble de 5 l a 25 °C agitando en tolueno (3500 mL) y durante 8 horas se mezcla continuamente con peróxido de hidrógeno (al 15 % en agua, 9 g, 0,26 moles) a través de una bomba de inyección. La temperatura se mantiene a 25 °C (la cual es mínima por el incremento de temperatura causado por la exotermia). La reacción es agitada todavía durante una noche, por 10 horas a 25 °C. La descarga de reacción es concentrada en el evaporador de rotación a 150 milibares y 75 °C hasta 900 ml (solución amarillenta clara). 100 ml de la solución concentrada se concentran completamente a 75 °C/5 milibares y se purifican en una caja de manipulación con guantes a través de una columna de gel de sílice de 10*10 cm. Para la separación del quirafos no convertido, primero se eluye con tolueno (1500 ml), después con metanol (600 mL), los controles de las fracciones por medio de GC (columna: 30m/0,32mm HP-5; inyector: 280 °C, detector: FID; 320 °C, programa: 100 °C → 20 °C/min → 300 °C). Se obtienen 3,1 g de una mezcla de CPMO:CPDO = 76:24 (a base de RMN-³¹P). RMN-³¹P (C₆D₆, 500 MHz): 33,5 ppm (CPDO), 33,0 ppm (d, 30 Hz), -8,1 ppm (d, 30 Hz)

35 Tabla 1: Resumen de los resultados de los ejemplos 1 y 2a-s

Ejemplo	Compuesto (l)a [mmol]	% molar respecto a quirafos	c (Rh, total) [ppm]	4 h [%] e	20 h [%] f	% ee
1*)	-	-	400	39	>99	85
2a	CPMOb) (0,066)	26 %	400	93	>99	87
2b	CPMOb) (0,075)	30 %	400	97	>99	87
2c*)	TPP (0,028)	10 %	400	45	98	85
2d*)	TPP (0,081)	30 %	400	44	>99	87
2e	CyDPP (0,026)	10 %	400	68	>99	85
2f	CyDPP (0,077)	30 %	400	98	>99	87
2g	iPrDPP (0,028)	10 %	400	57	97	84
2h	iPrDPP (0,076)	30 %	400	95	>99	87
2i*)	HexDPP (0,025)	10 %	400	34	99	83
2j*)	HexDPP (0,076)	30 %	400	33	>99	87
2k	CPMOb) (0,024)	10 %	400	55	>99	87
2l	CPMOb) (0,034)	15 %	400	84	>99	87
2m*)	DPPE-O	10 %	400	28	98	83
2n*)	DPPE-O	30 %	400	26	98	85
2o*)	CPDO	30 %	400	23	>99	84

(continuación)

Ejemplo	Compuesto (l)a [mmol]	% molar respecto a quirafos	c (Rh, total) [ppm]	4 h [%] e	20 h [%] f	% ee
2p*)	-	-	700	75	>99	87
2q	CPMOb) (0,130)	30 %	700	>99	>99	87
2r*)	solo CPMOb)	CMPO:Rh = 1:1	400	1	1	n.b.d)
2s*)	solo iPrDPP	iPrDPP:Rh = 1:1	400	4	6	n.b.d)
2t*)g)	-	-	400	68	>99	89
2ug)	CPMOb) (0,075)	30 %	400	79	>99	89
2v*)h)	-	-	400	14	70	83
2wh)	CPMOb) (0,075)	30 %	400	41	95	84
2xi)	CPMOb) (0,075)	30 %	400	88	98	87
2y*)	Tridodecilamina (1,05)	400 %	400	54	99	86
2z	Tridodecilamina (1,05) CPMOb) (0,075)	400 % 30 %	400	97	99	86

*) Los ejemplos marcados con asterisco son ejemplos comparativos.

a) véase tabla 2;

b) CPMO se adicionó como mezcla de CPMO de 75 % con CPDO de 23 % (preparación de modo correspondiente al ejemplo 3);

la cantidad adicionada se refiere a la cantidad adicionada de CPMO puro en esta mezcla;

d) no determinado, conversión demasiado baja;

e) conversión después de 4h;

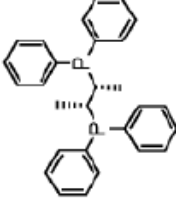
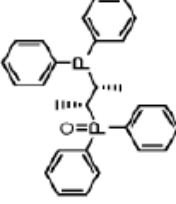
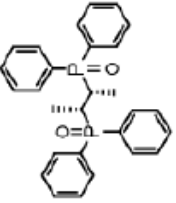
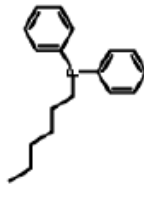
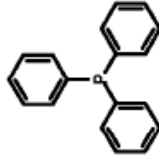
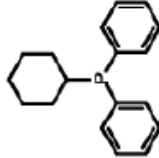
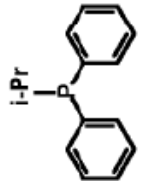
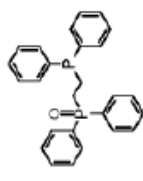

f) conversión después de 20 h;

g) el disolvente Texanol fue reemplazado por D-citronelal (88 % ee);

h) (R,R)-quirafos fue reemplazado por (R,R)-norfos;

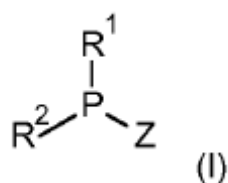
i) hidrógeno introducido no contiene CO.

Tabla 2: Estructuras de ligandos

 <p>(<i>R,R</i>)-Quiracats (CAS 74839-84-2)</p>	 <p>Monóxido de (<i>R,R</i>)-quiracatos (CPMO, sin CAS adjudicado)</p>	 <p>Dióxido de (<i>R,R</i>)-quiracatos (CPDO, CAS 192449-15-3)</p>	 <p>Hexil-difenilfosfina (HexilDPP, CAS 18298-00-5)</p>
 <p>Trifenilfosfina (TPP, CAS 603-35-0)</p>	 <p>Ciclonexilidionenilfosfina (CyDPP, CAS 6372-42-5)</p>	 <p>Isopropilidifenilfosfina (IPDPP, CAS 6372-40-3)</p>	 <p>Monóxido de 1,2-bis(difenilfosfin)-etano (DPPE-O, CAS 984-43-0, Sigma-Aldrich)</p>
 <p><i>R,R</i>)-Norfos CAS 71042-55-2</p>			

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto carbonílico ópticamente activo mediante hidrogenación asimétrica de un compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de metal de transición ópticamente activo, soluble en la mezcla de reacción, el cual contiene rodio como metal de transición catalíticamente activo y un ligando de bisfosfina bidentado, quiral, donde la mezcla de reacción durante la hidrogenación del compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado contiene adicionalmente al menos un compuesto de la fórmula general (I):



en la cual

- 10 R^1, R^2 : son iguales o diferentes y representan arilo de C_6 a C_{10} , que no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino;

Z representa un grupo CHR^3R^4 o arilo, que no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes, que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino,

15 en donde

R^3 representa alquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 -alquilo de C_1 a C_4 , cicloalquilo de C_3 a C_6 o arilo de C_6 a C_{10} , donde uno o dos grupos de CH_2 no adyacentes en el cicloalquilo de C_3 a C_6 también pueden estar reemplazados por un átomo de oxígeno;

- 20 R^4 representa alquilo de C_1 a C_4 que no está sustituido o tiene un grupo $P(=O)R^{4a}R^{4b}$, alcoxi de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 -alquilo de C_1 a C_4 , cicloalquilo de C_3 a C_6 o arilo de C_6 a C_{10} , donde uno o dos grupos de CH_2 no adyacentes en el cicloalquilo de C_3 a C_6 también pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno y cicloalquilo de C_3 a C_6 y arilo de C_6 a C_{10} no están sustituidos o tienen uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 y amino;

o

- 25 R^3, R^4 : conjuntamente con el átomo de C al cual están enlazados representan cicloalquilo de C_4 a C_8 , en donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes en el cicloalquilo de C_3 a C_6 también pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno y en donde cicloalquilo de C_3 a C_6 no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 y $A-P(=O)R^{4a}R^{4b}$, donde A representa un enlace químico o alquileo de C_1 a C_4 ; y

- 30 R^{4a}, R^{4b} : son iguales o diferentes y representan fenilo, que no está sustituido, o tiene uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_6 , arilo de C_6 a C_{10} , alcoxi de C_1 a C_6 y amino.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde Z en la fórmula (I) representa un grupo CHR^3R^4 .

- 35 3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde las variables R^1, R^2, Z en la fórmula (I) tienen los siguientes significados:

R^1, R^2 : son iguales o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi;

Z representa un grupo CHR^3R^4 , donde

R^3 representa alquilo de C_1 a C_4 ;

- 40 R^4 representa alquilo de C_1 a C_4 que no está sustituido o tiene un grupo $P(=O)R^{4a}R^{4b}$;

o

R^3, R^4 : conjuntamente con el átomo de C al cual están enlazados representan cicloalquilo de C_3 a C_8 , donde uno o dos grupos de CH_2 pueden estar reemplazados por uno o dos átomos de oxígeno y el

cicloalquilo de C₃ a C₆ no está sustituido o tiene un grupo A-P(=O)R^{4a}R^{4b} y/o presenta 1, 2, 3 o 4 grupos metilo en calidad de sustituyentes;

donde A representa un enlace químico, CH₂ o CH(CH₃); y

5 R^{4a}, R^{4b}: son iguales o diferentes y representan arilo de C₆ a C₁₀ que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre metilo y metoxi.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, donde

R¹, R²: representan fenilo no sustituido;

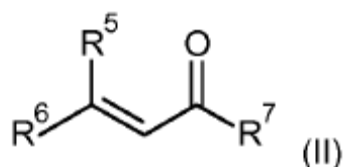
R³ representa metilo;

R⁴ significa un grupo CH(CH₃)-P(=O)R^{4a}R^{4b}, donde R^{4a} y R^{4b} representan cada uno fenilo no sustituido.

10 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto de la fórmula (I) se emplea en una cantidad de 0,001 mol a 1 mol por mol de rodio.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto carbonílico proquiral α,β-insaturado es una cetona proquiral, α,β-insaturada o un aldehído proquiral, α,β-insaturado.

15 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto carbonílico proquiral α,β-insaturado se selecciona entre compuestos de la fórmula general (II)



en la cual

20 R⁵, R⁶ son diferentes uno de otro y representan cada uno un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 25 átomos de carbono el cual es saturado o presenta uno o varios enlaces dobles etilénicos no conjugados y el cual no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre OR⁸, NR^{9a}R^{9b}, halógeno, arilo de C₆ a C₁₀ y hetarilo de C₃ a C₉;

25 R⁷ representa hidrógeno o un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 25 átomos de carbono el cual es saturado o presenta uno o varios enlaces dobles etilénicos no conjugados y el cual no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre OR⁸, NR^{9a}R^{9b}, halógeno, arilo de C₆ a C₁₀ y hetarilo de C₃ a C₉;

o

30 R⁷ también puede significar, junto con uno de los residuos R⁵ o R⁶, un grupo alquileo de 3 a 25 miembros, donde 1, 2, 3 o 4 grupos de CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por O o N-R^{9c}, donde el grupo alquileo es saturado o presenta uno o varios enlaces dobles etilénicos no conjugados, y donde el grupo alquileo no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre OR⁸, NR^{9a}R^{9b}, halógeno, alquilo de C₁ a C₄, arilo de C₆ a C₁₀ y hetarilo de C₃ a C₉, donde dos sustituyentes, en conjunto, también pueden representar un grupo alquileo de 2 a 10 miembros, donde el grupo alquileo de 2 a 10 miembros es saturado o presenta uno o varios enlaces dobles etilénicos, no conjugados, y el grupo alquileo de 2 a 10 miembros no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre OR⁸, NR^{9a}R^{9b}, halógeno, arilo de C₆ a C₁₀ y hetarilo de C₃ a C₉;

donde

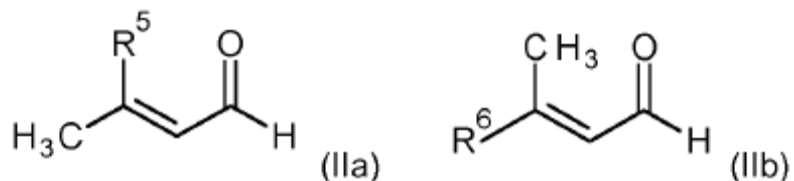
R⁸ representa hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, arilo de C₆ a C₁₀, aralquilo de C₇ a C₁₂ o alquilarilo de C₇ a C₁₂;

R^{9a}, R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, arilo de C₆ a C₁₀, aralquilo de C₇ a C₁₂ o alquilarilo de C₇ a C₁₂ o

40 R^{9a} y R^{9b} también pueden significar, conjuntamente, una cadena de alquileo con 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por N o O; y

R^{9c} representa hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, arilo de C₆ a C₁₀, aralquilo de C₇ a C₁₂ o alquilarilo de C₇ a C₁₂.

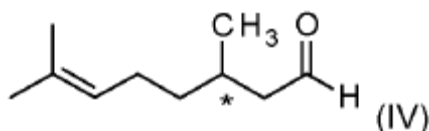
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado se selecciona entre compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb)



en las cuales

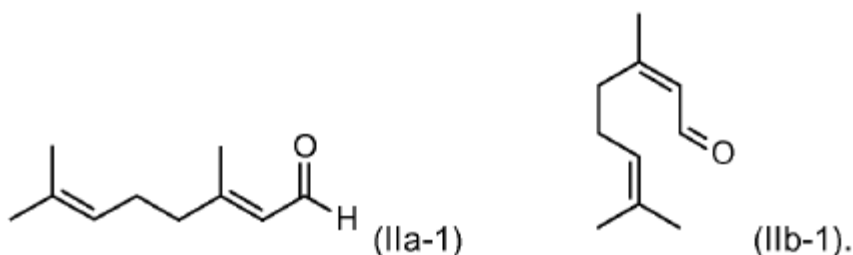
5 R^5 , R^6 representa cada uno un residuo de hidrocarburo no ramificado o ramificado, con 2 a 25 átomos de carbono el cual es saturado o presenta 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces dobles etilénicos no conjugados.

9. Procedimiento según la reivindicación 8 para la preparación de citronelal ópticamente activo de la fórmula (IV)



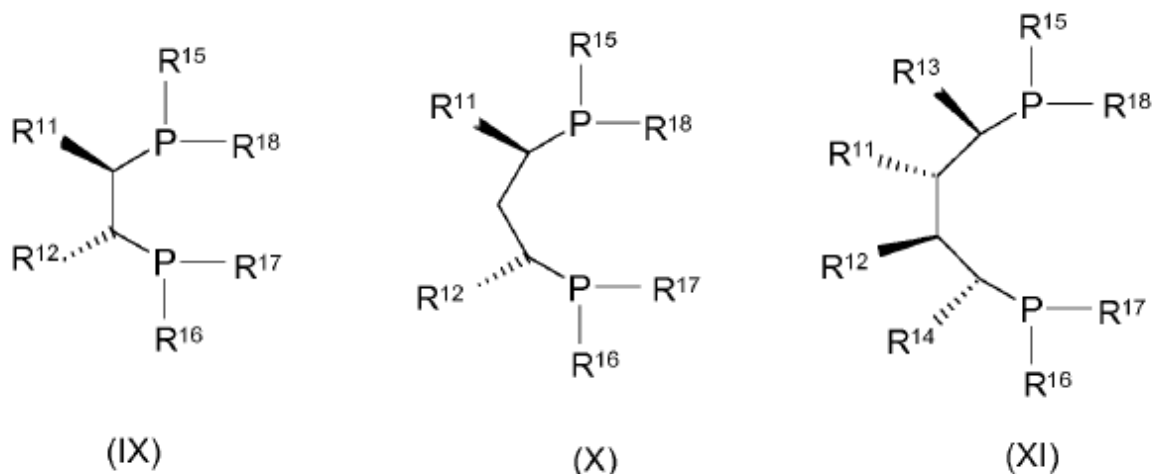
en la cual * designa el centro de asimetría;

10 mediante hidrogenación asimétrica de geranial de la fórmula (IIa-1) o de neral de la fórmula (IIb-1),



10. Procedimiento según la reivindicación 9 para la preparación de D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de neral.

15 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, donde el ligando de bisfosfina quiral, bidentado, es un compuesto de las fórmulas generales (IX), (X) o (XI):



en las cuales

5 R¹¹, R¹²: representan en cada caso, independientemente entre sí, un residuo de hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 20 átomos de carbono el cual está saturado o puede presentar uno o varios, por lo general 1 a aproximadamente 4, enlaces dobles etilénicos, no conjugados y el cual no está sustituido o tiene uno o varios, por lo general 1 a 4, sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre OR¹⁹, NR²⁰R²¹, halógeno, arilo de C₆-C₁₀ y hetarilo de C₃-C₉, o

10 R¹¹ y R¹² también pueden significar conjuntamente un grupo alquileo de 2 a 10 miembros o un grupo cicloalquileo de 3 a 10 miembros donde 1, 2, 3 o 4 grupos de CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O o N-R^{9c}, en donde el grupo alquileo y el grupo cicloalquileo son saturados y presentan uno o dos enlaces dobles etilénicos, no conjugados, y en donde el grupo alquileo y el grupo cicloalquileo no están sustituidos o tienen uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se seleccionan entre alquilo de C₁ a C₄;

R¹³, R¹⁴: significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo de C₁ a C₄ de cadena recta o ramificado y

15 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸: son iguales o diferentes y representan arilo de C₆ a C₁₀ que no está sustituido o tiene uno o varios sustituyentes que se seleccionan entre alquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo de C₃ a C₆, arilo de C₆ a C₁₀, alcoxi de C₁ a C₆ y amino;

R¹⁹, R²⁰, R²¹: significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₂ o alquilarilo de C₇-C₁₂, donde

20 R²⁰, R²¹: también pueden significar conjuntamente una cadena de alquileo con 2 a 5 átomos de carbono que puede estar interrumpida por N u O.

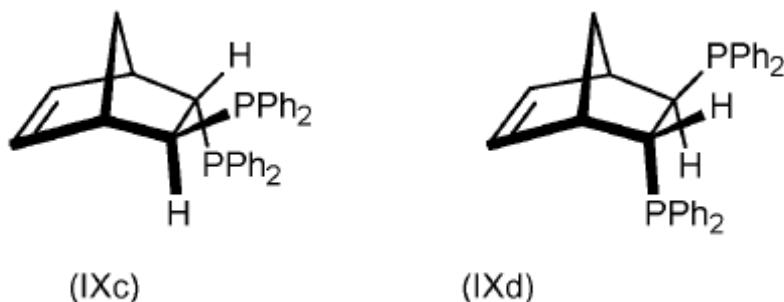
12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde el ligando de bisfosfina bidentado, quiral es un compuesto de la fórmula general (IX).

13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el ligando de bisfosfina, bidentado, quiral es el compuesto de la fórmula (IXa) o de la fórmula (IXb):



25 en la cual Ph representa fenilo.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el ligando de bisfosfina, bidentado, quiral es el compuesto de la fórmula (IXc) o de la fórmula (IXd):



30 en las cuales Ph representa fenilo.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, que presenta al menos una o todas las siguientes características a - g:

a) Realización de la hidrogenación asimétrica a una presión de hidrógeno de 5 a 200 bares, principalmente a una presión de hidrógeno de 10 a 100 bares;

35 b) Realización continua del procedimiento;

- c) Generación in-situ del catalizador antes o durante la hidrogenación mediante reacción de un compuesto de rodio aquiral y con un ligando de bisfosfina bidentado, quiral;
 - d) Pretratamiento del catalizador antes de la hidrogenación con una mezcla gaseosa que contiene monóxido de carbono e hidrógeno;
 - 5 e) Realización de la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono introducido adicionalmente a la mezcla de reacción;
 - f) Realización de la hidrogenación asimétrica con hidrógeno que presenta un contenido de monóxido de carbono en el intervalo de 50 a 3000 ppm, principalmente en el intervalo de 100 a 2000 ppm, especialmente en el intervalo de 200 a 1000 ppm y muy especialmente en el intervalo de 400 a 800 ppm;
 - 10 g) Realización de la hidrogenación asimétrica en un reactor de circulación de gas;
 - h) Realización de la hidrogenación asimétrica en un reactor de circulación de gas, donde el compuesto carbonílico α,β -insaturado reacciona y el hidrógeno se introduce en el reactor de circulación de gas por medio de una boquilla para dos sustancias.
16. Procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo, el cual comprende las etapas de
- 15 i) Preparación de citronelal ópticamente activo mediante hidrogenación asimétrica según la reivindicación 9 de geranial de la fórmula (IIa-1) o de neral de la fórmula (IIb-1),
 - ii) Ciclización del citronelal ópticamente activo, preparado de esta manera, en isopulegol ópticamente activo en presencia de un ácido de Lewis y
 - 20 iii) Hidrogenación del isopulegol ópticamente activo, preparado de esta manera, en mentol ópticamente activo.