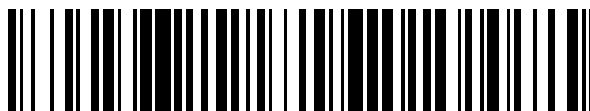


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 229**

51 Int. Cl.:

C07C 45/62 (2006.01)

C07C 45/67 (2006.01)

C07C 49/04 (2006.01)

C07C 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/EP2013/077246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13814522 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2935189**

54 Título: **Uso de mezclas de isómeros E/Z para obtener productos cuantitativamente específicos combinando hidrogenación asimétrica e isomerización**

30 Prioridad:

18.12.2012 EP 12197857

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

29.01.2020

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER;
NETSCHER, THOMAS;
MEDLOCK, JONATHAN ALAN;
STEMMLER, RENÉ TOBIAS;
VERZIJL, GERARDUS KAREL MARIA y
VRIES, DE, ANDREAS HENDRIKUS MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 739 229 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

5 Uso de mezclas de isómeros E/Z para obtener productos cuantitativamente específicos combinando hidrogenación asimétrica e isomerización

5 Campo técnico

10 La presente invención se refiere al campo de la hidrogenación asimétrica y la síntesis de cetonas quirales, aldehídos, acetales y cetales.

10 Antecedentes de la invención

15 Las cetonas quirales y los aldehídos son productos o productos intermedios muy importantes para la síntesis de compuestos en los campos de los sabores y las fragancias o los productos farmacéuticos y las vitaminas.

15 Estos productos tienen centros estereogénicos lo que hace que sus propiedades sean muy únicas.

20 Una posibilidad de crear centros de carbono estereogénicos es la adición de compuestos, particularmente de hidrógeno molecular, a dobles enlaces carbono-carbono proquirales de materiales de partida adecuados.

20 Las reacciones químicas clásicas dan como resultado principalmente mezclas de los estereoisómeros en dichos centros estereogénicos y requieren el uso de procesos de separación caros.

25 Por tanto, durante mucho tiempo ha habido una gran demanda de reacciones altamente estereoselectivas que conducen a configuraciones estereogénicas específicas.

25 El documento WO 2006/066863 A1 da a conocer una hidrogenación asimétrica de alquenos para producir configuraciones específicas de los centros estereogénicos que se forman mediante la hidrogenación.

30 Sin embargo, técnicamente, los alquenos son muy a menudo mezclas de isómeros E y Z.

35 Se sabe que pueden isomerizarse dobles enlaces carbono-carbono de alquenos. Se sabe que los derivados de metal de transición así como los compuestos de azufre tales como sulfuros o disulfuros o monomercaptanos isomerizan farnesol tal como se describe, por ejemplo, en el documento DE 25 57 837.

35 El documento US 4.028.385 da a conocer catalizadores de metal de transición así como compuestos de azufre orgánicos tales como sulfuros o disulfuros o monomercaptanos para la isomerización isomerizar de ácidos y ésteres farnesilacéticos así como la rectificación de las mezclas estereoisoméricas correspondientes.

40 Sin embargo, la divulgación de la isomerización en estos documentos no ha sido en el contexto de hidrogenaciones asimétricas.

40 Sumario de la invención

45 Por tanto, el problema que debe solucionarse mediante la presente invención es ofrecer un proceso que permita el uso de mezclas de isómeros E/Z de compuestos insaturados que tienen dobles enlaces carbono-carbono proquirales para producir un producto hidrogenado que tenga la configuración deseada en el centro estereogénico que se forma mediante la hidrogenación.

50 Sorprendentemente, se ha mostrado que este problema puede solucionarse mediante el proceso según la reivindicación 1.

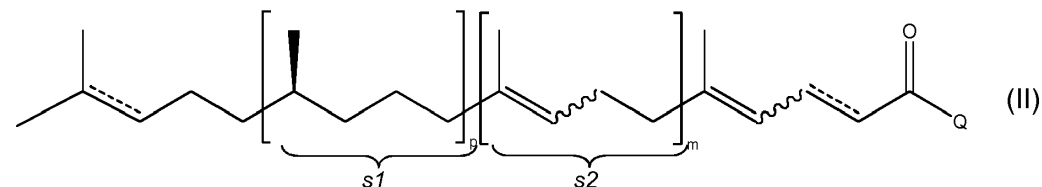
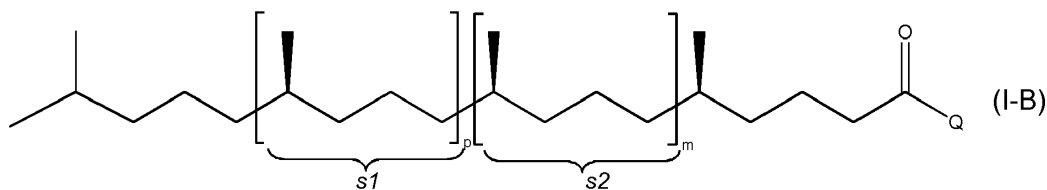
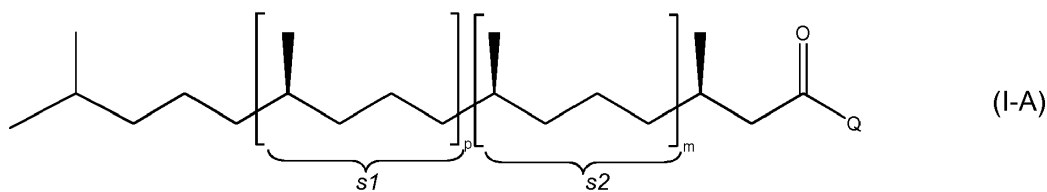
50 En este proceso pueden usarse mezclas de isómeros y convertirse todos los isómeros en el producto deseado.

55 Se ha mostrado que particularmente la hidrogenación de acetales y cetales son muy efectivas y ofrecen una eficiencia mucho mejor de los complejos quirales usados en las hidrogenaciones asimétricas.

60 Aspectos adicionales de la invención son el objeto de reivindicaciones independientes adicionales. Realizaciones particularmente preferidas son el objeto de las reivindicaciones dependientes.

60 Descripción detallada de la invención

65 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de fabricación de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) o un acetal o un cetel del mismo a partir de una mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o un acetal o un cetel del mismo



5

10

en las que Q significa H o CH₃ y m y p significan independientemente entre sí un valor de 0 a 3 con la condición de que la suma de m y p sea de 0 a 3,

15

y en las que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado al doble enlace carbono-carbono adyacente para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E y en las que las subestructuras en la fórmula (I) y (II) representadas mediante s₁ y s₂ pueden estar en cualquier secuencia;

20

que comprende las etapas de

o bien

25

a1) separar un isómero que tiene la configuración E de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

30

b1) someter los isómeros que tienen la configuración Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a isomerización cis/trans y añadir el producto de isomerización a la mezcla de isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

35

c1) someter el isómero separado que tiene la configuración E del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral de fórmula (III) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante *;

40

o bien

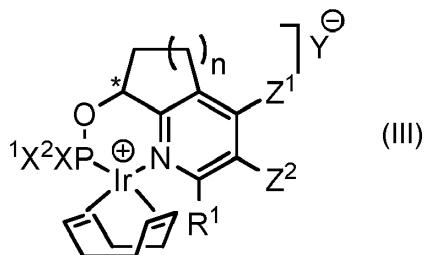
a2) separar un isómero que tiene la configuración Z de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

b2) someter los isómeros que tienen la configuración E del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a isomerización cis/trans y añadir el producto de isomerización a la mezcla de isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

c2) someter el isómero separado que tiene la configuración Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quiral de fórmula (III) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado mediante *;



en la que

n es 1 o 2 o 3, preferiblemente 1 o 2;

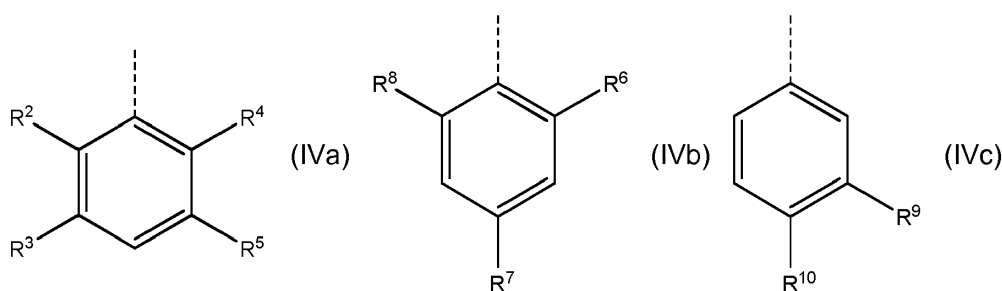
X¹ y X² son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₅₋₇, adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y/o de uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo o ferrocenilo;

Z¹ y Z² son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅;

o Z¹ y Z² significan juntos un grupo de puente que forma un anillo de 5 a 6 miembros;

Y[⊖] es un anión, seleccionado particularmente del grupo que consiste en haluro, PF₆⁻, SbF₆⁻, tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (BARF⁻), BF₄⁻, sulfonatos perfluorados, preferiblemente F₃C-SO₃⁻ o F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂⁻, N(SO₂C₄F₉)₂⁻ y B(C₆F₅)₄⁻;

R¹ representa o bien fenilo u o-tolilo o m-tolilo o p-tolilo o bien un grupo de fórmula (IVa) o (IVb) o (IVc)



en las que R² y R³ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien representan un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄

R⁴ y R⁵ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ y R⁸ representan cada uno un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado;

R⁹ y R¹⁰ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄;

y en la que * representa un centro estereogénico del complejo de fórmula (III);

5 y en la que en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) o (II) contenga más de un doble enlace carbono-carbono proquiral;

10 solo aquellos isómeros de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración E en todos los dobles enlaces carbono-carbono proquirales y solo aquellos isómeros de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración Z en todos los dobles enlaces carbono-carbono proquirales se separan para la hidrogenación asimétrica en la etapa c1) o c2);

y

15 los compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen en la misma molécula diferentes configuraciones E/Z en los dobles enlaces carbono-carbono proquirales se someten en la etapa b1) o b2) a una etapa de isomerización cis/trans de dichos dobles enlaces carbono-carbono proquirales.

La suma de m y p es preferiblemente de 0 a 2, particularmente 0 o 1.

20 El término "cetona o aldehído insaturado" o "acetal o cetal insaturado" se refiere en todo el documento a compuestos de fórmula (I) o (II) o a las realizaciones preferidas de los mismos.

25 El término "independientemente entre sí" en este documento significa, en el contexto de sustituyentes, restos o grupos, que sustituyentes, restos o grupos designados idénticamente pueden producirse simultáneamente con un significado diferente en la misma molécula.

30 Un grupo "alquilo C_{x-y}" es un grupo alquilo que comprende de x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₃ es un grupo alquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃ se considera un grupo alquilo C₄.

Un grupo "alquileno C_{x-y}" es un grupo alquileno que comprende de x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, un grupo alquileno C₂₋₆ es un grupo alquilo que comprende de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquileno puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el grupo -CH(CH₃)-CH₂- se considera un grupo alquileno C₃.

35 Un "alcohol fenólico" significa en este documento un alcohol que tiene un grupo hidroxilo que está unido directamente a un grupo aromático.

40 El término "centro estereogénico" tal como se usa en este documento es un átomo, que porta grupos de modo que el intercambio de cualquiera dos de los grupos conduce a un estereoisómero. Los estereoisómeros son moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos unidos (constitución), pero que difieren en las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio.

45 Los isómeros cis/trans son isómeros configuracionales que tienen una orientación diferente en el doble enlace. En este documento, el término "cis" se usa de manera equivalente para "Z" y viceversa así como "trans" para "E" y viceversa. Por tanto, por ejemplo, el término "catalizador de isomerización cis/trans" es equivalente al término "catalizador de isomerización E/Z".

Los términos "E/Z", "cis/trans" y "R/S" indican mezclas de E y Z, de cis y trans, y de R y S, respectivamente.

50 En el caso de que están presentes marcas idénticas para símbolos o grupos en varias fórmulas, en el presente documento, la definición de dicho grupo o símbolo realizada en el contexto de una fórmula específica es aplicable también a otras fórmulas que comprenden dicha misma marca.

55 En el presente documento, cualquier línea discontinua individual representa el enlace mediante el que un sustituyente está unido al resto de una molécula.

60 El "rendimiento de ensayo" de una hidrogenación asimétrica es en la presente solicitud la relación molar del número de moléculas de cetonas o aldehídos o cetales o acetales completamente saturados con respecto al número de moléculas de cetonas o aldehídos o cetales o acetales insaturados que se someten a la hidrogenación.

El proceso de fabricación del compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) o un acetal o un cetal del mismo usa una mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o un acetal o un cetal del mismo como material de partida.

65 El compuesto de fórmula (I) o (II) o los acetales o cetales del mismo tienen dobles enlaces carbono-carbono proquirales.

Se prefieren particularmente compuestos de (II), que se seleccionan particularmente del grupo que consiste en 6,10-dimetilundeca-3,5,9-trien-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3,5-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona así como todos sus isómeros E/Z posibles.

Lo más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona del grupo que consiste en 3,7-dimetiloct-6-enal, 3,7-dimetilocta-2,6-dienal, 3,7-dimetiloct-2-enal, 6,10-dimetilundeca-3,5,9-trien-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3,5-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona así como todos sus isómeros E/Z posibles.

Lo más preferiblemente el compuesto de fórmula (I) o (II) es una cetona.

Formación de un acetal/cetal

El experto en la técnica conoce la formación de un cetal a partir de una cetona, o de un acetal a partir de un aldehído, *per se*.

El cetal o acetal del compuesto de fórmula (I) o (II) puede formarse preferiblemente a partir del compuesto mencionado anteriormente de fórmula (I) o (II) y un alcohol.

El experto en la técnica sabe que hay rutas alternativas de síntesis para acetal o cetales. En principio, el cetal y los acetales también pueden formarse tratando una cetona o un aldehído con ortoésteres o mediante transcetalización tal como se da a conocer, por ejemplo, en Péro *et al.*, Tetrahedron Lett., 1997, 38 (45), 7867-7870, o en Lorette, J. Org. Chem. 1960, 25, 521-525.

Preferiblemente, el cetal o acetal se forma a partir del compuesto mencionado anteriormente de fórmula (I) o (II) y un alcohol.

El alcohol usado para la formación de un cetal o acetal puede ser en principio cualquier alcohol, es decir el alcohol puede comprender uno o más grupos hidroxilo. El alcohol puede ser un alcohol fenólico o un alcohol alifático o cicloalifático. Sin embargo, el alcohol tiene preferiblemente un grupo hidroxilo (=monol) o dos grupos hidroxilo (=diol).

En el caso en el que el alcohol tiene un grupo hidroxilo, el alcohol es preferiblemente un alcohol que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Particularmente, el alcohol que tiene un grupo hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-butanol, pentan-1-ol, 3-metilbutan-1-ol, 2-metilbutan-1-ol, 2,2-dimetilpropan-1-ol, pentan-3-ol, pentan-2-ol, 3-metilbutan-2-ol, 2-metilbutan-2-ol, hexan-1-ol, hexan-2-ol, hexan-3-ol, 2-metil-1-pentanol, 3-metil-1-pentanol, 4-metil-1-pentanol, 3-metil-2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-metil-3-pentanol, 2,2-dimetil-1-butanol, 2,3-dimetil-1-butanol, 3,3-dimetil-1-butanol, 3,3-dimetil-2-butanol, 2-etil-1-butanol, y todos los isómeros estructurales de heptanol, octanol y alcoholes alquílicos C₁-C₈ halogenados, particularmente 2,2,2-trifluoroetanol. Son particularmente adecuados alcoholes primarios o secundarios. Preferiblemente se usan alcoholes primarios como alcoholes con un grupo hidroxilo. Particularmente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol o 2,2,2-trifluoroetanol, preferiblemente metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol o 2,2,2-trifluoroetanol, se usan como alcoholes con un grupo hidroxilo.

En otra realización el alcohol es un diol. Preferiblemente, el diol se selecciona del grupo que consiste en etano-1,2-diol, propano-1,2-diol, propano-1,3-diol, butano-1,4-diol, butano-1,3-diol, butano-1,2-diol, butano-2,3-diol, 2-metilpropano-1,2-diol, 2-metilpropano-1,3-diol, 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, 1,2-dimetilpropano-1,3-diol, 3-metilpentano-2,4-diol y 2-(hidroximetil)-ciclohexanol, benceno-1,2-diol y ciclohexano-1,2-dioles. De dos ciclohexano-1,2-dioles, el estereoisómero preferido es *sin*-ciclohexano-1,2-diol (=cis-ciclohexano-1,2-diol).

Los dos grupos hidroxilo están en una realización unidos a dos átomos de carbono adyacentes, por tanto estos dioles son dioles vecinales. Los dioles vecinales forman un anillo de 5 miembros en un cetal o acetal.

Particularmente adecuados son dioles vecinales que se seleccionan del grupo que consiste en etano-1,2-diol, propano-1,2-diol, butano-1,2-diol, butano-2,3-diol, 2-metilpropano-1,2-diol, benceno-1,2-diol y *sin*-ciclohexano-1,2-diol, particularmente etano-1,2-diol.

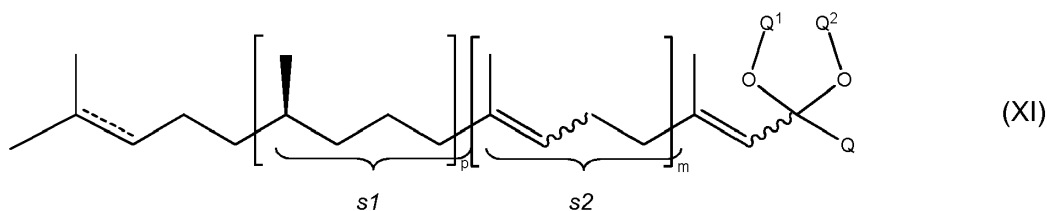
Otros particularmente adecuados son dioles, en los que los grupos hidroxilo se separan mediante 3 átomos de carbono, y, por tanto, forman un anillo de 6 miembros muy estable en un cetal o acetal. Dioles particularmente adecuados de este tipo son propano-1,3-diol, butano-1,3-diol, 2-metilpropano-1,3-diol, 2-metilbutano-1,3-diol, 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, 1,2-dimetilpropano-1,3-diol, 3-metilpentano-2,4-diol y 2-(hidroximetil)ciclohexanol.

Preferiblemente se usan alcoholes primarios como dioles.

En una realización, el acetal o cetal del compuesto de fórmula (I) o (II) se obtiene mediante la reacción del compuesto de fórmula (I) o (II) con un alcohol, particularmente un monol o un diol, preferiblemente un alcohol seleccionado del grupo que consiste en alcohol alquílico C₁-C₈ halogenado o que se selecciona del grupo que consiste en etano-1,2-diol, propano-1,2-diol, propano-1,3-diol, butano-1,4-diol, butano-1,3-diol, butano-1,2-diol, butano-2,3-diol, 2-metilpropano-1,2-diol, 2-metilpropano-1,3-diol, 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, 1,2-dimetilpropano-1,3-diol, 3-metilpentano-2,4-diol y 2-(hidroximetil)ciclohexanol, benceno-1,2-diol y ciclohexano-1,2-dioles.

El experto en la técnica conoce las condiciones de reacción y la estequiometría usadas para la formación de un acetal o cetal. Particularmente, el acetal o cetal se forma bajo la influencia de un ácido.

El cetal o acetal preferido de fórmula (I) o (II) son de fórmula (XI) o (XII)

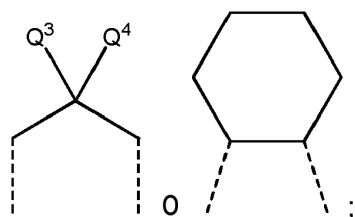


Los grupos y símbolos en la fórmula (XI) y (XII) tienen el mismo significado que se definió anteriormente en este documento para la fórmula (I) y (II).

Q¹ y Q² significan cualquiera individualmente

un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o grupo alquilo C₁-C₁₀ fluorado lineal, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o un grupo -CH₂CF₃

o un grupo de fórmula



en la que Q³ y Q⁴ son independientemente entre sí átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo.

Preferiblemente el cetal o el acetal de fórmula (XI) o (XII) son

(E)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (E)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6-dieno, (E)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (E)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undec-5-eno, (E)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (R,E)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno, (R,E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno, (Z)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (Z)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6-dieno, (Z)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (Z)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undec-5-eno, (Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (R,Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, 2,5,5-trimetil-2-((3E,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il)-1,3-dioxano, (6E,10E)-2,6,10-trimetil-14,14-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-2,6,10-trieno, 2,5,5-trimetil-2-((3E,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano, (5E,9E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-5,9-dieno, 2,5,5-trimetil-2-((3Z,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il)-1,3-dioxano, 2,5,5-trimetil-2-((3E,7Z)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il)-1,3-dioxano, 2,5,5-trimetil-2-((3Z,7Z)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il)-1,3-dioxano, (6Z,10E)-2,6,10-trimetil-14,14-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-2,6,10-trieno,

(6E,10Z)-2,6,10-trimetil-14,14-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-2,6,10-trieno, (6Z,10Z)-2,6,10-trimetil-14,14-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-2,6,10-trieno, 2,5,5-trimetil-2-((3Z,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano, 2,5,5-trimetil-2-((3E,7Z)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano, 2,5,5-trimetil-2-((3Z,7Z)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano, (5Z,9E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-5,9-dieno, (5E,9Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-5,9-dieno, (5Z,9Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-5,9-dieno, (E)-2-(2,6-dimetilhept-1-en-1-il)-5,5-dimetil-1,3-dioxano, (E)-3,7-dimetil-1,1-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)oct-2-eno, (E)-3,7-dimetil-1,1-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)octa-2,6-dieno, (Z)-2-(2,6-dimetilhept-1-en-1-il)-5,5-dimetil-1,3-dioxano, (Z)-3,7-dimetil-1,1-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)oct-2-eno, (Z)-3,7-dimetil-1,1-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)octa-2,6-dieno, 2,6-dimetil-8,8-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)oct-2-eno, (R)-2,6-dimetil-8,8-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)oct-2-eno, 2-((1Z,3E)-4,8-dimetilnona-1,3,7-trien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, 2-((1E,3Z)-4,8-dimetilnona-1,3,7-trien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, 2-((1Z,3Z)-4,8-dimetilnona-1,3,7-trien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (6Z,8E)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6,8-trieno, (6E,8Z)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6,8-trieno, (6Z,8Z)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6,8-trieno, (Z)-2,5-dimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (R,Z)-2,5-dimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno, (R,Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno.

Secuencia de etapas

20 El proceso de invención tiene dos posibilidades principales de secuencias.

En la primera realización, el proceso comprende las etapas a1) y b1) y c1):

25 a1) separar un isómero que tiene la configuración E de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

30 b1) someter los isómeros que tienen los isómeros Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a isomerización cis/trans y añadir el producto de isomerización a la mezcla de isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

35 c1) someter el isómero separado que tiene la configuración E del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral de fórmula (III) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante *.

En la segunda realización, el proceso comprende las etapas a2) y b2) y c2):

40 a2) separar un isómero que tiene la configuración Z de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

45 b2) someter los isómeros que tienen la configuración E del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a isomerización cis/trans y añadir el producto de isomerización a la mezcla de isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

50 y

c2) someter el isómero separado que tiene la configuración Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral de fórmula (III) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado mediante *.

Separación

En la etapa a1) y a2) un isómero que tiene la configuración E o que tiene la configuración Z se separa de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo.

60 Esta separación de isómeros en la etapa a1) y a2) puede realizarse de diferentes maneras. Una primera posibilidad es la separación por medio de cromatografía.

Una manera adicional y preferida de separación es que la separación de isómeros en la etapa a1) o a2) se realice mediante destilación. La separación es posible mediante el hecho de que los isómeros tienen diferentes puntos de

ebullición. Con el fin de minimizar la degradación térmica de los isómeros, es recomendable destilar a presión reducida y por medio de una columna de destilación.

5 Muy a menudo, los puntos de ebullición de los isómeros son muy similares, sin embargo, usando técnicas y equipos de destilación específicos, la separación o al menos el enriquecimiento de los isómeros deseados es no obstante posible.

10 Con el fin de optimizar la pureza de los isómeros separados de la mezcla, la destilación se hace usando técnicas de destilación específicas para garantizar que las impurezas de otros isómeros sean tan bajas como sea posible. Esto se consigue también particularmente porque solo una parte, concretamente las fracciones más puras, del isómero deseado se recoge en una destilación mientras que un resto se deja en el matraz de destilación y porque las fracciones menos puras o bien se destilan adicionalmente o bien se unen al resto de la destilación.

15 La separación de los isómeros que tienen E-configuración así como la separación de los isómeros que tienen configuración Z puede conseguirse mediante destilación fraccionada secuencial o usando técnicas o equipos de destilación adecuados. Por ejemplo, usando un punto de derivación lateral en una columna de rectificación y eventualmente una rectificación adicional del material recogido en dicha derivación lateral, tal como la técnica y el equipo que se ha dado a conocer, por ejemplo, en el documento EP 2 269 998 A2, particularmente la figura 1 y 3.

20 El isómero que se separa es preferiblemente tan puro como sea posible y contiene tan poco de los otros isómeros como sea posible.

25 En el caso en el que el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene más de un doble enlace carbono-carbono proquiral, tales compuestos pueden tener las mismas configuraciones E/Z ("todo Z" o "todo E") o tener diferentes configuraciones E/Z (por ejemplo, EZ o ZE). Para el propósito de esta invención, solo aquellos isómeros de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración E en todos los dobles enlaces carbono-carbono proquirales y solo aquellos isómeros de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración Z en todos los dobles enlaces carbono-carbono proquirales se separan para la hidrogenación asimétrica en la etapa c1) o c2). Los compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen en la misma molécula diferentes configuraciones E/Z en los dobles enlaces carbono-carbono proquirales se someten en la etapa b1) o b2) a una etapa de isomerización cis/trans de dichos dobles enlaces carbono-carbono proquirales.

Isomerización cis/trans

35 En las etapas b1) y b2) los isómeros se isomerizan en cis/trans.

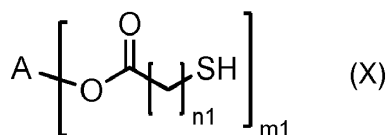
La isomerización cis/trans se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador de isomerización cis/trans.

En una realización preferida, la destilación se realiza en presencia de un catalizador de isomerización cis/trans.

40 Los catalizadores de isomerización cis/trans son catalizadores que isomerizan los dobles enlaces carbono-carbono.

Se ha encontrado que para el propósito de esta invención, dicho catalizador de isomerización cis/trans es preferiblemente monóxido de nitrógeno (NO) o un compuesto de azufre orgánico, particularmente un politiol.

45 Particularmente adecuados como catalizadores de isomerización cis/trans son los politioles de fórmula (X) o politioles aromáticos, preferiblemente politioles de fórmula (X)



50 en la que n1 representa un número entero de desde 1 hasta 4, particularmente 2,

y m1 representa un número entero de desde 2 hasta 8, particularmente 3 o 4, preferiblemente 4;

55 y A representa un grupo hidrocarbonado con valencia m1 alifático de peso molecular de entre 28 g/mol y 400 g/mol, particularmente entre 90 y 150 g/mol.

60 Los politioles tetra(mercaptoacetato) de pentaeritritol, tris(mercaptoacetato) de trimetilolpropano, dimercaptoacetato de glicol, tetra-(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol, propanotri-(3-mercaptopropionato) de trimetilol (= bis(3-mercaptopropionato) de 2-etil-2-(((3-mercaptopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo) y di-(3-mercaptopropionato) de glicol han mostrado ser politioles altamente preferidos de fórmula (X) y son los politioles preferidos de todos los politioles mencionados anteriormente.

Particularmente preferidos como politioles aromáticos son 4,4'-dimercaptobifenilo o 4,4'-tiodibencenotiol.

El uso de politioles de fórmula (X) como catalizadores de isomerización cis/trans es muy ventajoso porque los politioles tienen generalmente presiones de vapor muy bajas (es decir altos puntos de ebullición) permitiendo su uso a temperaturas elevadas, por ejemplo, al tiempo que se destila el isómero de bajo punto de ebullición. Además, los politioles portan una alta densidad de funcionalidades tiol por peso molecular, lo que es muy ventajoso, porque solo es necesario añadir poco catalizador.

El uso de politiol como catalizadores de isomerización cis/trans es muy ventajoso ya que permiten una isomerización muy rápida.

El monóxido de nitrógeno (NO) es un gas y puede introducirse en la cetona o el cetal que debe isomerizarse como tal o en forma de una mezcla de gases, particularmente en combinación con al menos un gas inerte, particularmente con nitrógeno. En el caso de que se use una mezcla de gases, la cantidad de monóxido de nitrógeno en la mezcla de gases está preferiblemente en el intervalo del 1 - 99%, particularmente del 5 - 95%, en peso de la mezcla de gases. Particularmente, en vista de la corrosión y la toxicidad, la cantidad de monóxido de nitrógeno en la mezcla de gases está preferiblemente en el intervalo del 10 - 60% en peso de la mezcla de gases.

El uso de monóxido de nitrógeno como catalizadores de isomerización cis/trans es muy ventajoso porque el catalizador de isomerización puede eliminarse muy fácilmente de la cetona o el cetal que debe isomerizarse.

El monóxido de nitrógeno se introduce preferiblemente en la cetona o el cetal a presión atmosférica o hasta 1 MPa de sobrepresión. La sobrepresión asciende preferiblemente a de 10 a 300 kPa.

El monóxido de nitrógeno (NO) o una mezcla de monóxido de nitrógeno (NO) con otros gases se introduce preferiblemente de manera continua por medio de un tubo y se burbujea a través de la cetona o el cetal que debe isomerizarse.

El uso de isomerización cis/trans permite la transformación de un isómero cis o trans puro o cualquier mezcla de los isómeros para producir una mezcla equilibrada termodinámicamente del isómero cis y trans. En general, esto posibilita la separación del isómero deseado mediante destilación y transformación (isomerización) del isómero no preferido (isómero residual) en el isómero deseado.

La destilación puede realizarse en presencia del catalizador de isomerización cis/trans (*isomerización en un solo recipiente o isomerización in situ*), de modo que el isómero deseado se reforma de manera continua y puede separarse mediante destilación.

Además, la isomerización cis/trans puede producirse en un recipiente independiente en el que el catalizador de isomerización cis/trans se añade al resto de la destilación. Por tanto, el isómero residual se isomeriza por medio de un catalizador de isomerización cis/trans y posteriormente se añade a la mezcla de partida correspondiente de isómeros.

El uso de la isomerización cis/trans en la etapa b1) o b2) permite un alto rendimiento del isómero deseado. En los casos preferidos, puede conseguirse que esencialmente todo el isómero no deseado se isomericen en general para dar el isómero deseado.

Preferiblemente, particularmente en el caso en el que el catalizador de isomerización no sea monóxido de nitrógeno, más preferiblemente en el caso de politioles como catalizadores de isomerización, la isomerización se lleva a cabo a temperaturas superiores a 20°C, particularmente a una temperatura de entre 20°C y el punto de ebullición del isómero deseado, particularmente entre 50°C y el punto de ebullición del isómero deseado. La isomerización puede producirse a presión ambiental o a presión reducida. En el caso de la *isomerización en un solo recipiente*, la isomerización se lleva a cabo preferiblemente a presión reducida.

Particularmente para el caso en el que el monóxido de nitrógeno sea el catalizador de isomerización cis/trans, la isomerización se lleva a cabo a presión ambiental o sobrepresión.

Se ha observado adicionalmente que en la isomerización con politioles la adición de disolventes polares tales como amidas, pirrolidonas, sulfonas, sulfóxidos, líquidos iónicos, particularmente N,N-dimetilformida (DMF) o N-metil-2-pirrolidona (NMP), sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio tiene un efecto de aceleración sobre la isomerización .

Por tanto, se prefiere que el proceso de una isomerización cis/trans se lleve a cabo en presencia de un disolvente polar, particularmente un disolvente polar que se selecciona del grupo que consiste en líquidos iónicos, particularmente bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio, N,N-dimetilformida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), sulfolano y dimetilsulfóxido (DMSO).

Es más preferible que el proceso de una isomerización cis/trans se lleve a cabo en presencia de un disolvente polar, particularmente un disolvente polar que se selecciona del grupo que consiste en líquidos iónicos, particularmente bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio, N,N-dimetilformida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y dimetilsulfóxido (DMSO).

La cantidad de catalizador de isomerización cis/trans es preferiblemente de entre el 1 y el 20% en peso en relación con la cantidad del compuesto de fórmula (I) o (II).

Hidrogenación asimétrica

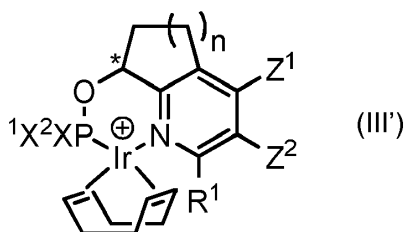
En las etapas c1) y c2), el isómero separado que tiene la configuración E o la configuración Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo se someten a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quiral de fórmula (III).

Es importante saber que se ha encontrado que los isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración E en el/los doble(s) enlace(s) carbono-carbono proquiral(es) están hidrogenados asimétricamente mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quiral de fórmula (III) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante *, formándose el/los centro(s) de carbono estereogénico(s) que tiene(n) la configuración R en el compuesto hidrogenado, es decir en el compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) (etapa c1).

Es importante saber que se ha encontrado que los isómeros de compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración E en el/los doble(s) enlace(s) carbono-carbono proquiral(es) están hidrogenados asimétricamente para dar el/los estereoisómero(s) R, es decir compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) (etapa c1), mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quiral de fórmula (III) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante *.

Se ha encontrado adicionalmente que los isómeros de compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración Z en el/los doble(s) enlace(s) carbono-carbono proquiral(es) están hidrogenados asimétricamente para dar el/los estereoisómero(s) R, es decir compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) (etapa c2), mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quiral de fórmula (III) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado mediante *.

El complejo de fórmula (III) es neutro, es decir el complejo consiste en un catión complejo de fórmula (III') y un anión Y tal como se definió anteriormente.



El experto en la técnica sabe que los aniones y cationes pueden disociarse.

X¹ y/o X² representan preferiblemente átomos de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, fenilo, bencilo, o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,5-di-terc-butilfenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 1-naftilo, naftilo, 2-furilo, ferrocenilo o un grupo fenilo que está sustituido con de uno a cinco átomos de halógeno.

En el caso de que X¹ y/o X² representen grupos fenilo que están sustituidos con de uno a cinco átomos de halógeno, los grupos fenilo sustituidos con átomos de flúor son particularmente útiles, es decir C₆H₄F, C₆H₃F₂, C₆H₂F₃, C₆H₁F₄ o C₆F₅.

En el caso de que X¹ y/o X² representen grupos fenilo que están sustituidos con de uno a tres alquilo C₁₋₄, los grupos fenilo sustituidos con grupo(s) metilo son particularmente útiles, particularmente orto-tolilo y para-tolilo.

Preferiblemente, tanto X¹ como X² representan el mismo sustituyente.

Lo más preferiblemente, tanto X¹ como X² son grupos fenilo u orto-tolilo.

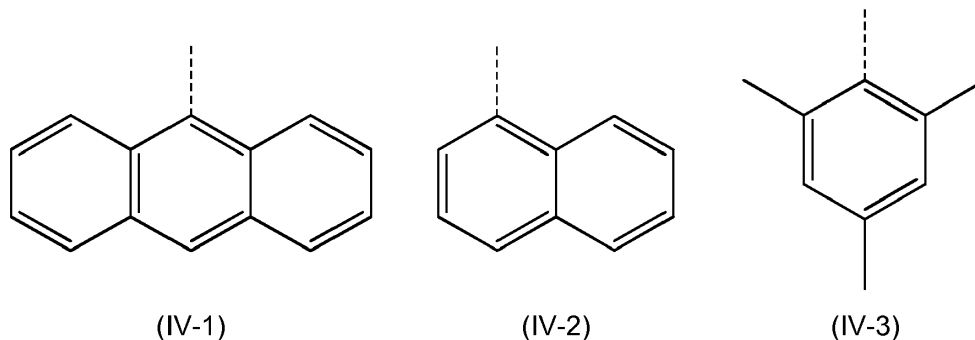
Se prefiere que los grupos alquilo C₁₋₄ o grupos usados en la definición de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ anterior sean grupos alquilo o alcoxi primarios o secundarios, preferiblemente primarios.

Un sustituyente R¹ particularmente adecuado de fórmula (IVa) es el grupo 9-antrilo o 1-naftilo.

Un sustituyente R¹ particularmente adecuado adicional de fórmula (IVb) es el grupo mesitilo.

5 Un sustituyente R¹ particularmente adecuado adicional de fórmula (IVc) es el grupo 2-naftilo.

Preferiblemente R¹ se representa mediante fenilo (abreviado como "Ph") o la fórmula (IV-1) o (IV-2) o (IV-3), particularmente (IV-1) o (IV-3).



10

(IV-1)

(IV-2)

(IV-3)

abreviado como "Anth"

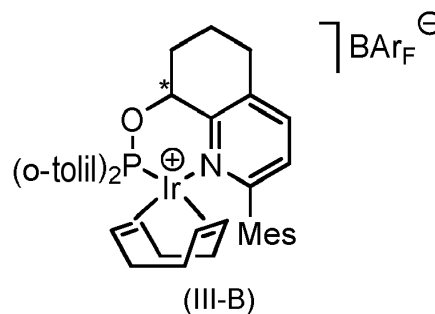
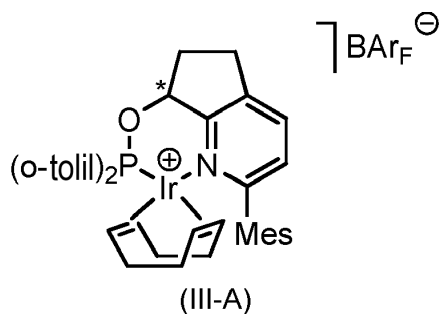
abreviado como "1-Naft"

abreviado como "Mes"

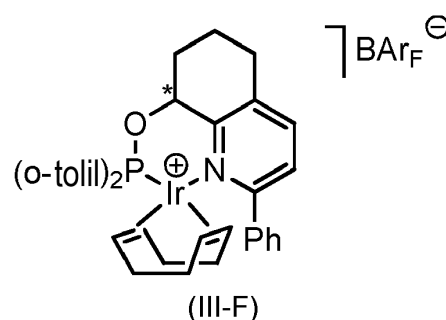
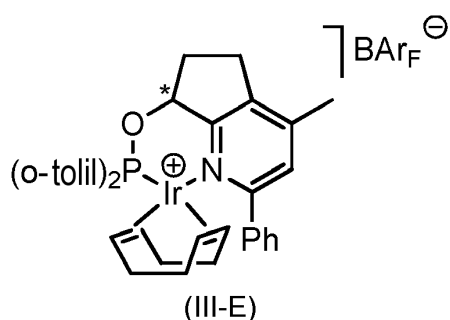
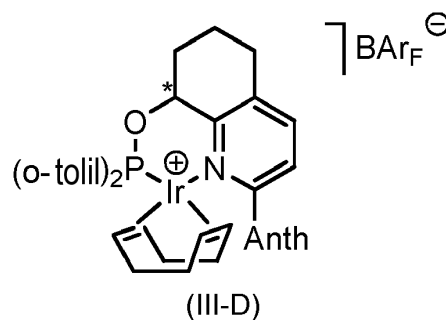
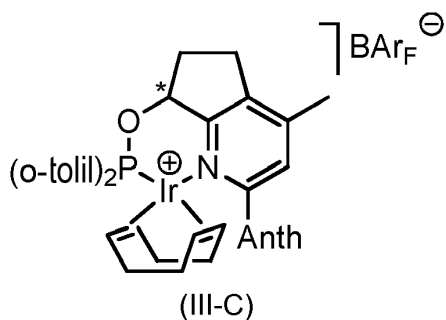
Se ha encontrado que el sustituyente R¹ más preferido es o bien 9-antrilo o bien fenilo.

15

Los complejos de iridio quirales preferidos de fórmula (III) son los complejos de fórmulas (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E) y (III-F).



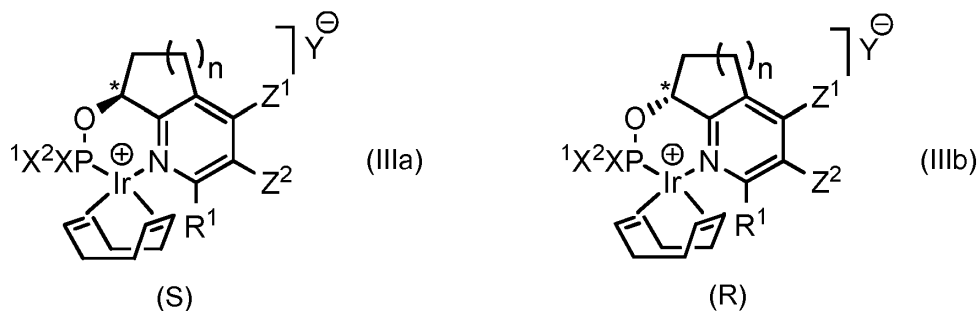
20



Los más preferidos como complejos de iridio quirales de fórmula (III) son los complejos de fórmulas (III-C) y (III-D) y (III-F), particularmente el de fórmula (III-C) o (III-F).

5 Por consiguiente, los complejos de iridio quirales de fórmula (III) pueden sintetizarse tal como se describe en detalle en Chem. Sci., 2010, 1, 72 - 78.

El complejo de iridio de fórmula (III) es quiral. La quiralidad en dicho centro quiral marcado mediante el asterisco es o bien S o bien R, es decir existen dos enantiómeros (IIIa) y (IIIb) del complejo quiral de fórmula (III):



10 Los enantiómeros individuales del complejo de fórmula (III) pueden separarse en principio tras la etapa de complejación a partir de una mezcla racémica. Sin embargo, tal como da a conocer Chem. Sci., 2010, 1, 72 - 78, la síntesis del complejo de fórmula (III) comprende una reacción que implica un alcohol quiral no racémico. Dado que se conoce que las etapas de reacción adicionales no modifican la quiralidad del complejo, su pureza isomérica (relación S:R) está gobernada por tanto por la pureza enantiomérica de dicho alcohol. Dado que dicho alcohol correspondiente puede obtenerse en una relación R/S de más del 99% con respecto a menos del 1%, el complejo de fórmula (III) puede obtenerse en purezas enantioméricas extremadamente altas, particularmente en una relación R/S de más del 99% con respecto a menos del 1%.

20 El complejo de iridio quiral se usa preferiblemente en un exceso de un enantiómero.

Particularmente, se prefiere que la relación de las cantidades molares de los enantiómeros individuales R:S del complejo de iridio quiral de fórmula (III) es más de 90:10 o menos de 10:90, preferiblemente está en el intervalo de 100:0 a 98:2 o de 0:100 a 2:98. Lo más preferido es que esta relación sea de aproximadamente 100:0 con respecto a aproximadamente 0:100. La relación preferida en última instancia es de 100:0 con respecto a 0:100.

En una realización, el centro estereogénico indicado mediante * tiene la configuración R.

30 En otra realización, el centro estereogénico indicado mediante * tiene la configuración S.

El agente de hidrogenación es hidrógeno molecular (H₂).

35 La cantidad de complejo de iridio quiral está presente preferiblemente durante la hidrogenación en una cantidad en el intervalo de desde el 0,0001 hasta el 5% en moles, preferiblemente desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 2% en moles, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 1% en moles, lo más preferiblemente desde el 0,001 hasta el 0,1% en moles, basada en la cantidad del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo.

40 La hidrogenación puede llevarse a cabo en sustancia o en un portador inerte, particularmente en un disolvente inerte, o una mezcla de disolventes inertes. La hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente en sustancia (pura).

Los disolventes adecuados preferidos son hidrocarburos halogenados, hidrocarburos, carbonatos, éteres y alcoholes halogenados.

45 Disolventes particularmente preferidos son hidrocarburos, alcoholes fluorados e hidrocarburos halogenados, particularmente hidrocarburos alifáticos halogenados.

50 Ejemplos preferidos de hidrocarburos son hexano, heptano, tolueno, xileno y benceno, particularmente tolueno y heptano.

Éteres preferidos son dialquil éteres. Éteres particularmente útiles son dialquil éteres con menos de 8 átomos de carbono. El éter más preferido es metil-*tert*-butil éter (CH₃-O-C(CH₃)₃).

55 Los alcoholes halogenados preferidos son alcoholes fluorados. Un alcohol fluorado particularmente preferido es 2,2,2-trifluoroetanol.

Un grupo preferido de hidrocarburo halogenado son compuestos aromáticos halogenados, particularmente clorobenceno.

5 Ejemplos preferidos de hidrocarburos alifáticos halogenados son alcanos C_1 a C_{15} lineales o ramificados o cíclicos, mono- o polihalogenados. Ejemplos especialmente preferidos son alcanos C_1 a C_{15} lineales o ramificados o cíclicos, mono- o policlorados o -bromados. Más preferidos son alcanos C_1 a C_{15} lineales o ramificados o cíclicos mono- o policlorados. Los más preferidos son diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, cloroformo y bromuro de metileno.

10 El disolvente más preferido para la hidrogenación es diclorometano.

La cantidad de disolvente usada no es muy crítica. Sin embargo, se ha mostrado que la concentración de la cetona o del cetal que debe hidrogenarse es preferiblemente de entre 0,05 y 1 M, particularmente de entre 0,2 y 0,7 M.

15 La reacción de hidrogenación se lleva a cabo convenientemente a una presión absoluta de hidrógeno molecular de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 bar, preferiblemente a una presión absoluta de hidrógeno molecular de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 75 bar. La temperatura de reacción es convenientemente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100°C, preferiblemente de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60°C.

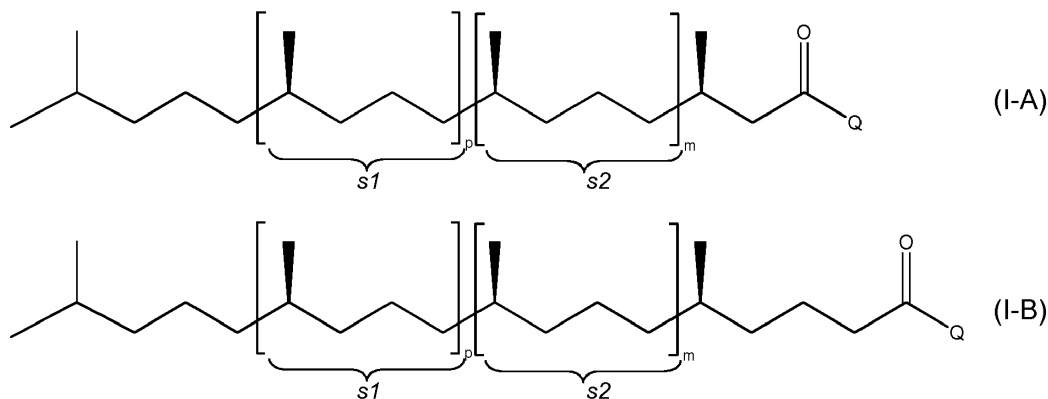
La secuencia de adición de los reactivos y el disolvente no es crítica.

El experto en la técnica conoce en principio la técnica y el aparato adecuados para la hidrogenación.

25 Mediante la hidrogenación asimétrica, un doble enlace carbono-carbono proquiral se hidrogena para formar un centro estereogénico quiral en uno o ambos de los átomos de carbono.

Compuestos hidrogenados

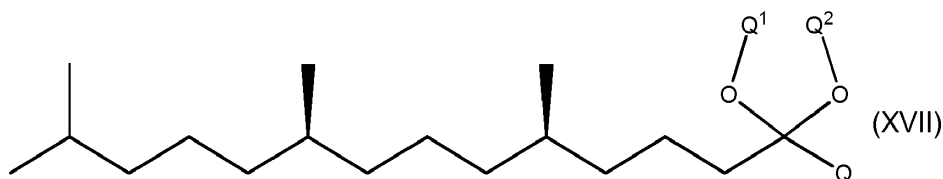
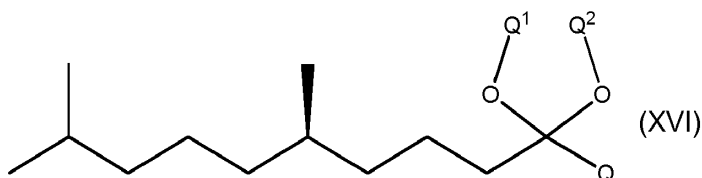
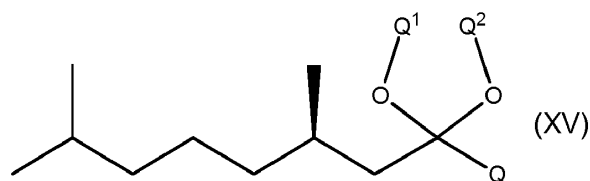
30 Como resultado de la hidrogenación asimétrica, en las etapas c1) y c2) se forma el compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) o un acetal o un cetal del mismo.



40 En el caso de que los dobles enlaces carbono-carbono del compuesto de fórmula (I) o (II) o los acetales o cetales del mismo sean proquirales, se forma un centro estereogénico en la etapa c1) y c2). Este centro estereogénico tiene la configuración R. En el caso de que los dobles enlaces carbono-carbono del compuesto de fórmula (I) o (II) o los acetales o cetales del mismo no sean proquirales, no se ha formado ningún centro estereogénico en la etapa c1) y c2).

45 Compuestos preferidos de fórmula (I-A) y (I-B) son (R)-3,7-dimetiloctanal, (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona y (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

50 En el caso de que el compuesto de fórmula (I) o (II) se haya hidrogenado asimétricamente en forma de un cetal o acetal, tras la hidrogenación asimétrica el cetal o acetal hidrogenado asimétricamente tiene preferiblemente la fórmula (XV) o (XVI) o (XVII).



5

y en las que Q es tal como se definió para la fórmula (XI) o (XII) y en las que

10

Q¹ y Q² significan cualquiera individualmente tanto un grupo alquilo C₁-C₁₀ como un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado;

o forman juntos un grupo alquileo C₂-C₆ o un grupo cicloalquileo C₆-C₈.

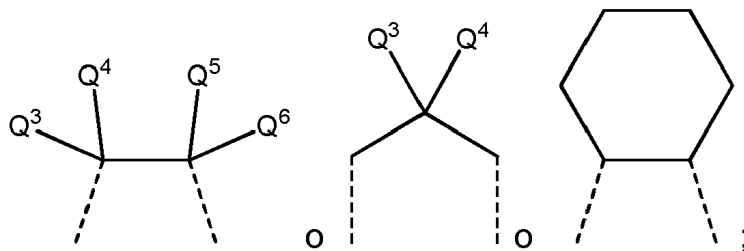
15

Q¹ y Q² significan particularmente

o bien un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal fluorado, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o un grupo -CH₂CF₃

20

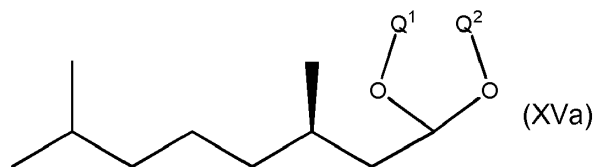
o un grupo de fórmula



en las que Q³, Q⁴, Q⁵ y Q⁶ son independientemente entre sí átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo.

25

Particularmente, el cetal o acetal de fórmula (XV) o (XVI) o (XVII) se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (XVa), (R)-2-(4,8-dimetilnonil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (R)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano y (6R,10R)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano.



30

En la fórmula (XVa), Q y Q¹ y Q² son tal como se definieron para la fórmula (XI) o (XV).

35

En una realización, el cetal o acetal de fórmula (XI) o (XV) se seleccionan del grupo que consiste en (R)-1,1-dimetoxi-3,7-dimetiloctano, (R)-1,1-dietoxi-3,7-dimetiloctano, (R)-3,7-dimetil-1,1-dipropoxioctano, (R)-1,1-dibutoxi-3,7-dimetiloctano, (R)-1,1-diisobutoxi-3,7-dimetiloctano, (R)-3,7-dimetil-1,1-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)octano, (R)-2-(2,6-dimetilheptil)-1,3-dioxolano, 2-((R)-2,6-dimetilheptil)-4-metil-1,3-dioxolano, 2-((R)-2,6-dimetilheptil)-4,5-dimetil-1,3-dioxolano, 2-((R)-2,6-dimetilheptil)hexahidro-benzo[d][1,3]dioxolano, (R)-2-(2,6-dimetilheptil)-1,3-dioxano, 2-((R)-2,6-

dimetilheptil)-5-metil-1,3-dioxano, (R)-2-(2,6-dimetilheptil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano; (R)-2-(4,8-dimetilnonil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (R)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano y (6R,10R)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano.

5 En una realización adicional, el cetal o acetal de fórmula (XI) o (XV) se seleccionan del grupo que consiste en (R)-3,7-dimetil-1,1-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)octano, (R)-2-(2,6-dimetilheptil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano; (R)-2-(4,8-dimetilnonil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (R)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano y (6R,10R)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano.

10 A pesar del hecho de que la hidrogenación asimétrica de los compuestos de fórmula (I) o (II) por medio de hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral, particularmente aquellos de fórmula (III), ya es bastante rápida y eficiente y muestra altas tasas de conversión así como selectividades excelentes, se ha observado que la hidrogenación asimétrica puede incluso mejorarse cuando los cetales o acetales de las cetonas correspondientes están hidrogenados asimétricamente.

15 En una realización preferida de la invención, la hidrogenación asimétrica en la etapa c1) y/o etapa c2) tiene lugar en presencia de un aditivo que se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos orgánicos, sales de metal de transición de ácidos sulfónicos orgánicos, alcóxidos de metal, aluminóxanos, alquilaluminóxanos y $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; en la que v significa 0, 1, 2 o 3 y R significa F, un alquilo C_{1-6} , un alquilo C_{1-6} halogenado, un grupo arilo o arilo halogenado; y Z significa un alquilo C_{1-6} , un alquilo C_{1-6} halogenado, un grupo arilo o arilo halogenado.

20 Los aditivos particularmente adecuados se seleccionan del grupo que consiste en ácido triflico, alquilaluminóxanos, particularmente metilaluminóxano, etilaluminóxano, titanatos de tetraalcoxilo, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; particularmente borato de tri-*isopropilo* y trietilborano y BF_3 , preferiblemente en forma de un eterato de BF_3 .

25 Particularmente útiles como sales de metal de transición de ácidos sulfónicos orgánicos son las sales de ácidos sulfónicos orgánicos de escandio, indio, itrio y circonio.

30 El experto en la técnica conoce alcóxidos de metal. Este término se refiere particularmente a los alcóxidos de los elementos del grupo 4 y 13 del sistema periódico. El experto en la técnica también sabe que los alcóxidos de metal a menudo no forman estructuras ampliamente definidas. De manera característica, los alcóxidos de metal tienen un grupo hidrocarbilo unido mediante un átomo de oxígeno a un centro de metal. Un alcóxido de metal puede tener también diferentes centros de metal con los que se forman puentes mediante oxígeno o grupos que contienen oxígeno, tales como, por ejemplo, oxoalcóxidos de aluminio (polinucleares).

35 Particularmente útiles como alcóxidos de metal son alcóxidos de titanio (también denominados titanatos de alcoxilo), alcóxidos de circonio (también denominados circonatos de alcoxilo) o alcóxidos de aluminio.

40 Una clase particularmente preferida de alcóxido de metal es del tipo de oxoalcóxidos de aluminio polinucleares tales como los dados a conocer en J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2002, 259-266 o en Organometallics 1993, 12, 2429-2431.

45 Los alquilaluminóxanos, son productos conocidos que son particularmente útiles como co-catalizadores para polimerizaciones de olefina del tipo Ziegler-Natta. Se preparan mediante la hidrólisis controlada de compuesto de trialquilaluminio, particularmente trimetilaluminio o trietilaluminio. La hidrólisis puede conseguirse, por ejemplo, mediante sales de metal hidratadas (sales de metal que contienen agua cristalina).

50 Preferiblemente, el aditivo se selecciona del grupo que consiste en ácido triflico, alquilaluminóxanos, particularmente metilaluminóxano, etilaluminóxano, titanatos de tetraalcoxilo, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; particularmente borato de tri-*isopropilo* y trietilborano y BF_3 , preferiblemente en forma de un eterato de BF_3 .

Más preferidos son ácido triflico, alquilaluminóxanos, particularmente metilaluminóxano, etilaluminóxano, titanatos de tetraalcoxilo, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; particularmente borato de tri-*isopropilo* y trietilborano.

55 Se han obtenido resultados especialmente buenos mediante un aditivo que se ha obtenido a partir de trimetilaluminóxano y 2,2,2-trifluoroetanol o a partir de trialquilaluminio y 2,2,2-trifluoroetanol.

60 Se ha encontrado que la calidad y la velocidad de la hidrogenación asimétrica usando hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral se potencia significativamente cuando se usan los aditivos mencionados anteriormente.

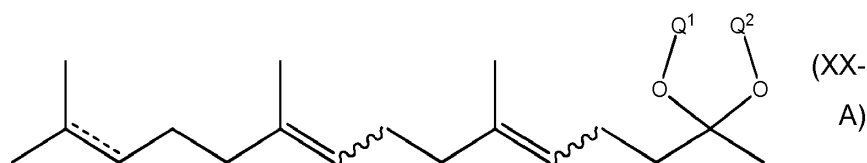
Se ha observado adicionalmente que, lo más significativamente, la eficiencia de la hidrogenación asimétrica se maximiza cuando los aditivos mencionados anteriormente se usan con el cetal o los acetales correspondientes del compuesto de fórmula (I) o (II).

65

La eficiencia aumentada tiene el efecto de que la cantidad de complejo de iridio quiral puede reducirse notablemente usando un cetal o acetal del compuesto de fórmula (I) o (II) y/o la adición del/de los aditivo(s) mencionado(s), particularmente en la combinación con alcoholes fluorados, particularmente 2,2,2-trifluoroetanol, para conseguir un rendimiento y una hidrogenación estereoespecífica dados en la hidrogenación asimétrica en comparación con la hidrogenación asimétrica correspondiente del compuesto de fórmula (I) o (II) como tal.

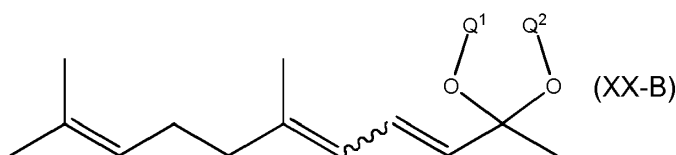
Además, en el caso de que el acetal o el cetal del compuesto de fórmula (I) o (II) se haya hidrogenado en la etapa c1) y/o c2), entonces el cetal o acetal hidrogenado puede hidrolizarse para dar la cetona o el aldehído correspondiente, es decir para dar el compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) en una etapa e) opcional. El experto en la técnica conoce la hidrólisis y las condiciones para la hidrólisis del cetal o acetal hidrogenado para dar la cetona o el aldehído correspondiente. Es particularmente adecuada la hidrólisis por medio de un ácido y el aislamiento de la cetona o el aldehído, particularmente por medio de extracción.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un cetal de fórmula (XX-A)



en la que Q¹ y Q² son tal como se definieron en detalle anteriormente para la fórmula (XI) y (XII) y en la que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble.

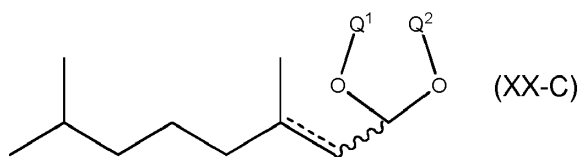
En un aspecto adicional, la invención se refiere a un cetal de fórmula (XX-B)



en la que Q¹ y Q² representan o bien individualmente o bien ambos un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado; o forman juntos un grupo alquileo C₂-C₆ o un grupo cicloalquileo C₆-C₈;

y en la que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado a los dobles enlaces carbono-carbono adyacentes para tener dichos dobles enlaces carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un acetal de fórmula (XX-C)

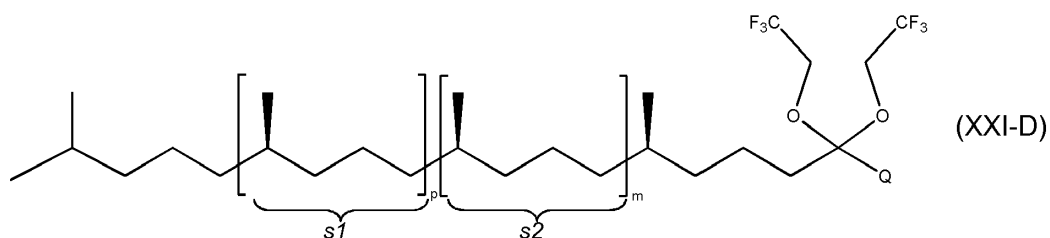
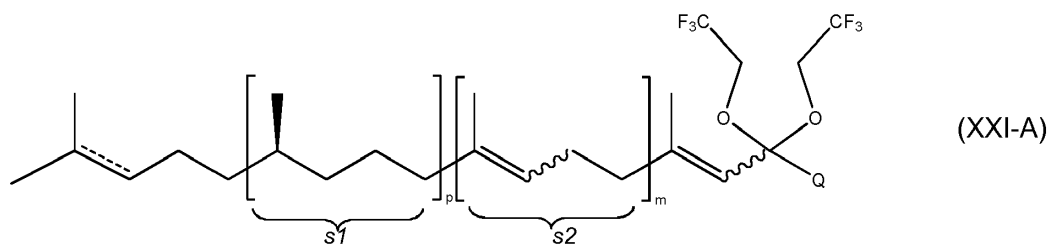


en la que Q¹ y Q² representan o bien individualmente o bien ambos un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado; o forman juntos un grupo alquileo C₂-C₆ o un grupo cicloalquileo C₆-C₈;

y en la que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble;

y en la que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado o bien a un enlace carbono sencillo adyacente (----- representa ———) o bien a un doble enlace carbono-carbono adyacente (----- _ representa =) para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un acetal de fórmula (XXI-A) o (XXI-B) o (XXI-C) o (XXI-D)



5

10

en las que Q significa H o CH₃ y m y p significan independientemente entre sí un valor de 0 a 3 con la condición de que la suma de m y p sea de 0 a 3,

en las que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) en las fórmulas anteriores representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble; y

15

en las que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado a un enlace carbono sencillo adyacente (----- representa ———) o a un doble enlace carbono-carbono adyacente (----- representa =) para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E.

20

Todos estos compuestos de fórmula (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C) o (XXI-D) son subgrupos de los acetales o cetales del compuesto de fórmula (I) o (II) o acetales o cetonas del compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) que han mostrado ser materiales de partida muy interesantes o productos del proceso de fabricación del compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) o un acetal o un cetal de mismo descritos en detalle anteriormente.

25

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición que comprende

- al menos un cetal de fórmula (XI) o (XII) y

- al menos un complejo de iridio quiral de fórmula (III).

30

El cetal de fórmula (XI) o (XII) y el complejo de iridio quiral de fórmula (III), sus relaciones así como sus realizaciones preferidas, propiedades y efectos ya se han comentado en este documento en gran detalle.

35

El compuesto de fórmula (I-A), (I-B) así como particularmente los compuestos de fórmula (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C) o (XXI-D) así como las composiciones que comprenden un cetal de fórmula (XI) o (XII) y un complejo de iridio quiral de fórmula (III) son interesantes de usar como productos intermedios para la síntesis de tocoferoles, vitamina K1, así como para la síntesis de composiciones en el campo de los sabores y las fragancias o

los productos farmacéuticos. La mayoría de los mismos tienen un olor típico que los convierte en muy atractivos para su uso como componentes en productos de la industria de los sabores y las fragancias tal como en perfumes.

Figuras

5 En los siguientes párrafos se comentan adicionalmente algunas realizaciones preferidas de las invenciones por medio de las figuras esquemáticas 1 a 3. Sin embargo, esto no debe entenderse como que limita la invención a las realizaciones descritas en este caso en las figuras.

10 Las figuras 1 a 3 muestran esquemáticamente una realización del proceso de invención en 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona como ejemplos de compuestos de fórmula (I) y (II).

15 Los signos de referencia entre paréntesis en las figuras, tal como (R-II), se usan con fines de identificación tal como se describe a continuación y no deben confundirse con la indicación de fórmula, tal como (II), usada en el resto de este documento.

20 En la figura 1 a) y b), el proceso se muestra esquemáticamente para la síntesis de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (R-II) a partir de una mezcla E/Z (E/Z-I) de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona.

25 La Figura 1 a) muestra la primera ruta. El isómero E (E-I) (es decir (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, respectivamente) se separa en la etapa a1) del isómero Z correspondiente (Z-I) (es decir (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, respectivamente) se separan de la mezcla de isómeros E/Z (E/Z-I). La separación en la etapa a1) se realiza preferiblemente mediante destilación a través de una columna.

30 El isómero E (E-I) se hidrogena asimétricamente en la etapa c1) usando hidrógeno molecular en presencia del complejo de iridio quiral de fórmula (IIIa) (*complejo de S-Ir*) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante * en la fórmula (III). El isómero Z (Z-I) se somete a isomerización cis/trans en la etapa b1) mediante la adición de un catalizador de isomerización cis/trans (*cat. c/t*) y calentamiento. El catalizador de isomerización cis/trans usado preferiblemente es NO o un politol, particularmente de fórmula (X). Mediante la acción del catalizador de isomerización cis/trans, el (isómero Z (Z-I)) se isomeriza para dar una mezcla del isómero E y el isómero Z (E/Z-I) que puede añadirse en la etapa β) a la mezcla.

35 La Figura 1 b) muestra la segunda ruta. El isómero Z (Z-I) (es decir (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, respectivamente) se separa en la etapa a2) del isómero E correspondiente (E-I) (es decir (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, respectivamente) se separan de la mezcla de isómeros E/Z (E/Z-I). La separación en la etapa a2) se realiza preferiblemente mediante destilación a través de una columna.

40 El isómero Z (Z-I) se hidrogena asimétricamente en la etapa c2) usando hidrógeno molecular en presencia del complejo de iridio quiral de fórmula (IIIa) (*complejo de R-Ir*) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado mediante * en la fórmula (III). El isómero E (E-I) se somete a isomerización cis/trans en la etapa b2) mediante la adición de un catalizador de isomerización cis/trans (*cat. c/t*) y calentamiento. El catalizador de isomerización cis/trans usado preferiblemente es NO o un politol, particularmente de fórmula (X). Mediante la acción del catalizador de isomerización cis/trans, el (isómero E (E-I)) se isomeriza para dar una mezcla del isómero E y el isómero Z (E/Z-I) que puede añadirse en la etapa β) a la mezcla.

50 En la figura 1c), el isómero (Z) (Z-I) se hidrogena asimétricamente tal como se describió anteriormente para la figura 1b) en la etapa c2). Un catalizador de isomerización cis/trans (*cat. c/t*) se añade a la mezcla del isómero E y el isómero Z (E/Z-I). En la etapa a2), la separación del isómero (isómero Z (Z-I)) se realiza mediante destilación en presencia del catalizador de isomerización cis/trans en una (*isomerización en un solo recipiente o isomerización in situ*). Dado que el isómero Z se separa mediante destilación, el resto, enriquecido en el isómero de mayor punto de ebullición, que incluye el isómero E, se isomeriza de modo que en el recipiente de destilación se forma de manera continua un equilibrio termodinámico entre los isómeros Z y E. Este procedimiento puede permitir que todo el isómero no deseado que está presente en la mezcla de isómeros al comienzo se convierta en el isómero Z. El esquema se aplicaría de manera análoga en el caso en el que el isómero E sea el isómero que va a separarse en la etapa a1), isomerizarse en la etapa b1) e hidrogenarse en la etapa c1).

60 La Figura 2 muestra esquemáticamente un ejemplo diferente. La Figura 2 corresponde a la figura 1 excepto porque las sustancias individuales están extendidas por una unidad C5. En analogía, al menos un isómero de la mezcla (E/Z-R-III) de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (E/Z-R-III) se separa en la etapa b1) o b2) y se hidrogena asimétricamente para dar (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (R-IV) en la etapa b1) o b2).

65

La Figura 3) muestra esquemáticamente el proceso preferido usando un cetal o acetal durante el proceso de hidrogenación. En el lado izquierdo se muestra la isomerización en un solo recipiente en la etapa b1) y la separación del isómero E (*E-I*) (es decir (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona de la mezcla de isómeros E/Z (*E/Z-I*). La separación en la etapa a1) se realiza preferiblemente mediante destilación a través de una columna. El isómero E (*E-I*) se convierte en el cetal correspondiente, es decir en el cetal del isómero E (*E-IK*) usando un alcohol (en la figura 3 se muestra 2,2,2-trifluoroetanol) en presencia de un ácido. El cetal del isómero E (*E-IK*) se hidrogena asimétricamente en la etapa c1) usando hidrógeno molecular en presencia del complejo de iridio quiral de fórmula (IIIa) (*complejo de S-Ir*) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante * en la fórmula (III). El cetal de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-IK*) se hidroliza mediante ácido para dar (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-II*) en la etapa e).

En el lado derecho se muestra la segunda variante. El isómero Z (*E-Z*) (es decir (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona se separa de la mezcla de isómeros E/Z (*E/Z-I*) en la etapa a2) que se realiza preferiblemente mediante destilación a través de una columna. El resto de la destilación (a2) se isomeriza mediante isomerización en un solo recipiente en la etapa b2). El isómero Z (*Z-I*) se convierte entonces en el cetal correspondiente, es decir en el cetal del isómero Z (*Z-IK*) usando un alcohol (en la figura 3 se muestra 2,2,2-trifluoroetanol) en presencia de un ácido.

El cetal del isómero Z (*Z-IK*) se hidrogena asimétricamente en la etapa c2) usando hidrógeno molecular en presencia del complejo de iridio quiral de fórmula (IIIa) (*complejo de R-Ir*) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado mediante * en la fórmula (III). El cetal de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-IK*) se hidroliza mediante ácido para dar (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-II*) en la etapa e).

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes experimentos.

Métodos analíticos

Determinación mediante GC de la relación E/Z y/o la pureza de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (DHGA), (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (THGA) y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (R-THFA):

Agilent 6850, columna DB-5HT (30 m, 0,25 mm de diámetro, 0,10 µm de grosor de película), 107 kPa de gas portador helio). Se inyectaron las muestras como disoluciones en hexano, relación de división 300:1, temperatura de inyector 200°C, temperatura de detector 350°C. Programa de temperatura de horno: 100°C (8 min), 10°C/min hasta 200°C (1 min), 20°C/min hasta 220°C (4 min), tiempo de ejecución 24 min.

Determinación mediante GC de la pureza de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona

Agilent 6850, columna DB-5HT (30 m, 0,25 mm de diámetro, 0,10 µm de grosor de película), 115 kPa de gas portador helio). Se inyectaron las muestras como disoluciones en hexano, relación de división 300:1, temperatura de inyector 200°C, temperatura de detector 350°C. Programa de temperatura de horno: 120°C (5 min), 14°C/min hasta 260°C (2 min), 20°C/min hasta 280°C (4 min), tiempo de ejecución 22 min.

Determinación mediante GC de la pureza de (3RS,7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol ((R,R)-isofitol)

Instrumento Agilent 6850 equipado con FID. Columna Agilent DB-5 (30 m, 0,32 mm de diámetro, 0,25 µm de grosor de película) con 0,172 MPa (25 psi) de gas portador hidrógeno molecular. Se inyectaron las muestras como disoluciones en acetonitrilo con una relación de división de 50:1. Temperatura de inyector: 250°C, temperatura de detector: 350°C. Programa de temperatura de horno: 100°C, 4°C/min hasta 250°C, 37,5 min de tiempo de ejecución total.

Determinación mediante GC de la relación E/Z y/o la pureza de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y cetales:

Instrumento Agilent 6850, columna Agilent DB-5 (123-5032E, 30 m x 0,32 mm, película de 0,25 µm), se inyectaron las muestras como disoluciones en acetonitrilo, relación de división 50:1, inyector 250°C, detector 350°C. Programa de temperatura de horno: 100°C, 4°C/min hasta 250°C, 37,5 min de tiempo de ejecución total.

Tiempos de retención (<i>t_R</i>):	min.
(5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (EE-FA)	22,2
EE-FA-DM	descomp. ²
EE-FA-tfe	23,1, pc ¹
(5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (ZZ-FA)	21,0

Tiempos de retención (t_R):	min.
ZZ-FA-DM	23,0, pc ¹
ZZ-FA-neo	27,9
(5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (EE-DHFA)	21,2
EE-DHFA-DM	24,6, pc ¹
EE-DHFA-neo	29,5
EE-DHFA-tfe	22,4
(5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (ZZ-DHFA)	20,0
ZZ-DHFA-DM	23,0, pc ¹
ZZ-DHFA-neo	27,9
(E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (E-GA)	11,0
E-GA-DM	14,8
E-GA-neo	20,5
E-GA-tfe	13,2, pc ¹
(Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (Z-GA)	10,6
Z-GA-DM	14,0, pc ¹
Z-GA-neo	19,5
E-DHGA-DM	14,1, pc ¹
E-DHGA-neo	19,6, pc ¹
E-DHGA-tfe	12,5
Z-DHGA-DM	13,0, pc ¹
Z-DHGA-neo	18,5, pc ¹
R,E-THFA-DM	24,2, pc ¹
R,E-THFA-neo	29,1
R,Z-THFA-DM	23,1, pc ¹
R,Z-THFA-neo	27,9
R-THGA-DM	13,1
R-THGA-neo	18,9
R-THGA-tfe	11,8
RR-C18-DM	descomp. ²
RR-C18-neo	28,5
RR-C18-tfe	21,4

¹pc = descomposición parcial

²descomp.= descomposición durante el análisis de GC

Análisis de los productos de reacción hidrogenados asimétricamente

- 5 Los dimetil, etilenglicol, neopentil y bis(trifluoroetil)cetales correspondientes se hidrolizaron para dar las cetonas en presencia de ácido acuoso y se analizaron para su conversión y su relación de estereoisómeros usando los siguientes métodos para cetonas.
- 10 La conversión de la reacción de hidrogenación se determinó mediante cromatografía de gases usando una columna aquiral.
- Método para la conversión:*
- 15 Agilent 7890A GC equipado con FID. Columna Agilent HP-5 (30 m, 0,32 mm de diámetro, 0,25 µm de grosor de película) con 0,172 MPa (25 psi) de gas portador hidrógeno molecular. Se inyectaron las muestras como

disoluciones en diclorometano con una relación de división de 10:1. Temperatura de inyector: 250°C, temperatura de detector: 300°C. Programa de temperatura de horno: 50°C (2 min) entonces 15°C/min hasta 300°C, mantener 5 min.

5 Para la determinación de la relación de isómeros, las cetonas hidrogenadas pueden hacerse reaccionar con o bien L-tartrato de (+)-diisopropil-*O,O'*-bis(trimetilsililo) o bien D-tartrato de (-)-diisopropil-*O,O'*-bis(trimetilsililo) en presencia de triflato de trimetilsililo [Si(CH₃)₃(OSO₂CF₃)] para formar los cetales diastereoméricos tal como se describe en A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, R. K. Müller, T. Netscher, Helv. Chim. Acta 1990, 73, 1087-1107. Los cetales pueden analizarse mediante cromatografía de gases usando una columna acquiral para determinar las relaciones de isómeros. Para la cetona hidrogenada 6,10-dimetilundecan-2-ona, puede usarse tartrato o bien de D-(-) o bien de L-(+) diisopropilo. Para 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, puede usarse tartrato de L-(+) diisopropilo para medir la cantidad del isómero (6*R*,10*R*) que estaba presente. Puede usarse tartrato de D-(-) diisopropilo para determinar la cantidad del isómero (6*S*,10*S*). Por tanto, la selectividad de la hidrogenación estereoselectiva puede determinarse indirectamente.

15 *Método para la determinación de isómeros:*

Agilent 6890N GC con FID. Agilent CP-Sil88 para columna FAME (60 m, 0,25 mm de diámetro, 0,20 µm de grosor de película) con 0,11 MPa (16 psi) de gas portador hidrógeno molecular. Se inyectaron las muestras como disoluciones en acetato de etilo con una relación de división de 5:1. Temperatura de inyector: 250°C, temperatura de detector FID: 250°C. Programa de temperatura de horno: 165°C (isotérmica, 240 min)

Los complejos de Ir indicados en los siguientes experimentos se preparan según la divulgación en Chem. Sci., 2010, 1, 72 - 78.

25 Experimento E1-1: Separación de mezclas de isómeros E/Z de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (etapa a1/a2)

Se prepararon 7,02 kg de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona según el ejemplo 10 del documento DE 1 193 490 y se analizó mediante el método de GC facilitado anteriormente que era una mezcla del 57%/43% de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (99% de pureza).

30 La mezcla se destiló usando un equipo de separación que consistía en un destilador (volumen: 9 litros) con un evaporador de película descendente, una columna de rectificación (70 mm de diámetro interno, altura 5 m). La columna se equipó con un empaquetamiento estructurado muy eficiente (Sulzer). La mezcla se rectificó a una presión de parte superior de aproximadamente 5 mbar y a una temperatura de parte superior de columna en el intervalo de desde 105 hasta 112°C y una temperatura inferior en el destilador de aproximadamente 125°C. La relación de reflujo se ajustó a 20.

35 Se recogieron fracciones que contienen (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (contenido de isómero Z = 99%, isómero E <1%) así como fracciones que contienen (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (contenido de isómero E 97%, isómero Z <3%). Al final se encontró que quedaba (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (contenido de isómero E = 99,5%, isómero Z = 0,5%) en el destilador.

45 Experimento E1-2: Hidrogenaciones asimétricas de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (etapa c1/c2)

Ambos isómeros (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona ("*E-DHGA*") (E/Z= 99,5/0,5) y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona ("*Z-DHGA*") (Z/E= 99/1) se hidrogenaron asimétricamente, independientemente entre sí, de la siguiente manera:

50 Se cargó un autoclave de 2 l con 70 g (0,353 mol) del isómero específico, 700 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y una disolución del complejo de iridio quirral de fórmula (III-F) que tiene la quiralidad facilitada en la tabla 1 en el centro indicado mediante * en dicha fórmula (570 mg, 0,356 mmol, 0,1% en moles) en diclorometano anhidro (10 g). Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bar de hidrógeno molecular. Se calentó la mezcla de reacción hasta 30°C al tiempo que se agitaba durante 2 horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. El producto formado es (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona. La conversión así como la cantidad de isómeros formada se determina tal como se indicó anteriormente y los resultados se facilitan en la tabla 1.

55 Los productos de las dos hidrogenaciones asimétricas independientes se han combinado.

	1	2
	<i>E-DHGA</i>	<i>Z-DHGA</i>
Fórmula del complejo de Ir	III-F	III-F
Configuración del complejo de Ir quirral a *	S	R
Cantidad de complejo de Ir quirral [% en moles]	0,1	0,1

	1	2
	<i>E-DHGA</i>	<i>Z-DHGA</i>
Conversión	>99%	>99%
(R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%]	95,8	93,3
(S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%]	4,2	6,7

Tabla 1: Hidrogenación asimétrica de *E-DHGA* y *Z-DHGA*.

Experimento E1-3: Isomerización de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (etapa b1/b2)

5 En un experimento adicional, los isómeros de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona se han separado mediante destilación. El isómero E (=E-DHGA) se ha aislado teniendo un contenido de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona del 95,5% (determinado mediante GC) y el isómero Z (=Z-DHGA) se ha aislado en una fracción enriquecida que tiene un contenido de (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona del 72,0% y un contenido de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona del 27,2% (99,2% total de isómeros, determinado mediante GC).

10 Se añadió 4,4'-tiodibencenotiol (3) en diferentes concentraciones (1% en peso, 3% en peso y 3% en peso) a *E-DHGA* o *Z-DHGA*, respectivamente. Entonces se agitó la mezcla bajo argón y se calentó hasta 140°C y se isomerizó. Se midió la cantidad de isómeros E y Z mediante GC regularmente tras un cierto tiempo de calentamiento.

15 La Figura 4) muestra el resultado de estos experimentos de isomerización. El eje de las x representa el tiempo de calentamiento, es decir el tiempo de isomerización a 140°C, y el eje de las y representa el porcentaje de isómero E de la suma de isómeros (E/(E+Z)) medido en la muestra. Por ejemplo, un valor de E/(E+Z) del 80% representa una relación E/Z de 80:20. La Figura 4) muestra el efecto de diferentes concentraciones de polioles: 1% ("3 (1%)"), 3% ("3 (3%)") y 5% ("3 (5%)"). La tasa de isomerización depende de la concentración usada. Además, la figura 4) ilustra que la relación cis/trans de equilibrio de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona está a aproximadamente al 65% E/(E+Z).

Experimento E2-1: Separación de mezclas de isómeros E/Z de 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (etapa a1/a2)

25 La mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona [1,94 kg, 36% (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y 49% (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona] se fraccionó usando el equipo de separación que consistía en un destilador (volumen: 9 litros) con un evaporador de película descendente, una columna de rectificación (70 mm de diámetro interno, altura 5 m). La columna se equipó con un empaquetamiento estructurado muy eficiente (Sulzer). El proceso de rectificación se hizo funcionar a una presión de parte superior de aproximadamente 2 mbar y a una temperatura de parte superior de columna variada en el intervalo de desde 95 hasta 122°C y la temperatura de parte inferior en el destilador era de 165°C. La relación de reflujo se ajustó a 20. El fraccionamiento de la corriente de destilado suministró fracciones que contienen (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (contenido de isómero Z = 97%). Al final se encontró que quedaba (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona en el destilador (contenido de isómero E = 94%). Ambos isómeros se purificaron adicionalmente mediante fraccionamiento y suministraron fracciones tanto de isómero E como de isómero Z cada uno con una pureza del 99,5%.

40 Experimento E2-2: Hidrogenaciones asimétricas de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (etapa c1/c2)

Ambos isómeros (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona ("*R,E-THFA*") (E/Z= 99,5/0,5, R/S= 92/8) y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona ("*R,Z-THFA*") (Z/E= 99,5/0,5, R/S= 92/8) se hidrogenaron asimétricamente, independientemente entre sí de la siguiente manera:

45 Se cargó un autoclave de 125 ml con 7,0 g (26 mmol) del isómero específico, 50 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y una disolución del complejo de iridio quirral de fórmula (III-F) que tenía la quiralidad facilitada en la tabla 2 en el centro indicado mediante * en dicha fórmula (42 mg, 0,026 mmol, 0,1% en moles) en diclorometano anhidro (4 g). Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bar de hidrógeno molecular. Se calentó la mezcla de reacción hasta 30°C al tiempo que se agitaba durante 16 horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. El producto formado es (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona. La conversión así como la cantidad de isómeros formada se facilita en la tabla 2.

Los productos de las dos hidrogenaciones asimétricas independientes se han combinado.

55 En un experimento adicional en un autoclave se pusieron 0,25 mmol de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona ("*R,E-THFA*") y el 1% en moles del complejo de Ir de la fórmula (III-D) y 1,25 ml de diclorometano absoluto (seco). Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bar de hidrógeno. Con agitación, se mantuvo la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. Para

determinar la conversión, se analizó el producto bruto mediante cromatografía de gases acquiral sin ninguna purificación adicional. La cantidad para los isómeros se ha determinado usando el método anterior y facilitado en la tabla 2.

	3	4	5
	<i>R,Z-THFA</i>	<i>R,E-THFA</i>	<i>R,E-THFA</i>
Fórmula del complejo de Ir	III-F	III-F	III-D
Configuración del complejo de Ir quiral	R	S	S
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,1	0,1	1
Conversión	>99%	>99%	100%
(6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%]	87,0	88,4	97,0
(6S,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%]	5,3	3,7	1,8
(6R,10S)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%]	7,7	7,9	1,2*
(6S,10S)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%]	0,0	0,0	

5 Tabla 2. Hidrogenación asimétrica de *R,E-THFA* y *R,Z-THFA*.
*: isómeros (6R,10S) y (6S,10S) determinados como suma.

Experimento E2-3: Isomerización de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (etapa b1/b2)

10 En un experimento adicional se han separado los isómeros de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona mediante destilación. El isómero E se ha aislado teniendo un contenido de (E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona del 96,3% (determinado mediante GC) y la (Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona se ha aislado teniendo una relación E/Z de 0,1:89,3 (al 89,4% de pureza, determinada mediante GC).

15 Se añadió el 5% en peso de tetrakis(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol al isómero E o Z seguido de un disolvente cuando se indique en la tabla 3. Entonces se agitó la mezcla y se calentó hasta 90°C bajo argón, condiciones en las que tuvo lugar la isomerización. La cantidad de los isómeros individuales se midió mediante GC regularmente tras ciertos tiempos de reacción.

Ejemplo	Disolvente	Concentración*
X	Ninguno	-
DMF (3% en volumen)	N,N-dimetilformamida	3% en volumen
DMF (10% en volumen)	N,N-dimetilformamida	10% en volumen
DMF (50% en volumen)	N,N-dimetilformamida	50% en volumen

20 Tabla 3. Efecto de disolventes polares sobre la eficiencia de isomerización de tetrakis-(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol para (E)- y (Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona en la figura 5.
* concentración de disolvente en cetona.

25 Las Figuras 5a) - c) muestran el resultado de estos experimentos de isomerización. El eje de las x representa el tiempo de calentamiento, es decir el tiempo de isomerización a 90°C, y el eje de las y representa el porcentaje de isómero E de la suma de isómeros (E/(E+Z)) medido en la muestra. Por ejemplo, un valor de E/(E+Z) del 80% representa una relación E/Z de 80:20. La Figura 5a) muestra el efecto de aceleración de DMF sobre la tasa de isomerización. La Figura 5b) muestra el efecto de aceleración de bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio, un líquido iónico, sobre la tasa de isomerización. La Figura 5c) muestra el efecto de aceleración de DMSO sobre la tasa de isomerización.

Las figuras 5a) -c) indican que la relación cis/trans de equilibrio de (E/Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona es de aproximadamente el 60-63% de E/(E+Z).

35 Experimento E3-1: Separación de mezclas de isómeros EE/ZZ/(EZ+ZE) de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (etapa a1/a2)

40 Se separó una muestra de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona que es una mezcla de (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ (5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona mediante destilación fraccionada en una fracción de bajo punto de ebullición de isómero (5Z,9Z) (marcada en lo sucesivo como "isómero ZZ" o ZZ-DHFA) y una fracción de alto punto de ebullición de isómero (5E,9E) (marcada en lo sucesivo como "isómero EE" o EE-DHFA) y una

fracción de punto de ebullición medio que contiene isómero tanto (5E,9Z) como (5ZE,9E) (marcada en lo sucesivo como "isómero EZ/ZE").

La mezcla de punto de ebullición medio (marcada en lo sucesivo como "isómero EZ/ZE") de isómeros EZ y ZE se ha aislado teniendo un contenido del 93,3% de la suma de (5E,9Z)- y (5Z,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, el 3,0% de (5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona y el 1,0% de (5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (total del 97,3% de isómeros de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, medido mediante GC).

Experimento E3-2: Isomerización del isómero (EZ/ZE) de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (b1/b2)

Se añadió el 5% en peso de tetrakis (3-mercaptopropionato) de pentaeritritol al isómero EZ/ZE del experimento E3-1 anterior. Entonces se agitó la mezcla y se calentó hasta 90°C bajo argón, condiciones en las que tuvo lugar la isomerización. La cantidad de los isómeros individuales se midió mediante GC regularmente tras ciertos tiempos de reacción.

Las Figuras 6a)-c) muestran el resultado de este experimento de isomerización. El eje de las x representa el tiempo de calentamiento, es decir el tiempo de isomerización a 90°C, y el eje de las y representa en la figura 6a) la relación en peso de EE/(ZZ+EZ+ZE+EE). El eje de las y representa en la figura 6b) la relación en peso de (EZ+ZE)/(ZZ+EZ+ZE+EE). El eje de las y representa en figura 6c) la relación en peso de ZZ/(ZZ+EZ+ZE+EE). Las Figuras 6a)-c) muestran que todos los isómeros se isomerizan y se aproxima un equilibrio de aproximadamente el 15% de ZZ/(ZZ+EZ+ZE+EE), aproximadamente el 54% de (EZ+ZE)/(ZZ+EZ+ZE+EE) y aproximadamente el 31% de EE/(ZZ+EZ+ZE+EE).

Experimento E3-3: Hidrogenaciones asimétricas de (5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona y (5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (c1/c2)

Ambas fracciones de isómero EE e isómero ZZ del experimento E3-1 anterior se hidrogenaron asimétricamente, independientemente entre sí de la siguiente manera:

Se pusieron 0,25 mmol del isómero correspondiente (isómero EE o isómero ZZ) de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, el 1% en moles del complejo de Ir de la fórmula facilitada en la tabla 2 y 1,25 ml de diclorometano absoluto (seco) (DCM) o 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) en un autoclave, respectivamente. Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bar de hidrógeno. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 12-18 horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. Para la determinación de la conversión el producto bruto se analizó mediante cromatografía de gases acquiral sin ninguna purificación adicional. La cantidad para los isómeros se ha determinado usando el método anterior y se facilita en la tabla 4 como ejemplos 7 a 11.

	6	7	8	9	10
Isómero ²	EE	ZZ	ZZ	ZZ	ZZ
Fórmula de catalizador de Ir	III-C	III-F	III-D	III-F	III-D
Configuración en *	S	R	R	R	R
Cantidad de catalizador [% en moles]	1	1	1	1	1
Disolvente	DCM	DCM	DCM	TFE	TFE
Conversión [%]	100	100	100	100	100
Distribución de isómeros ¹					
(RR) [%]	94,5	96,0	96,6	96,3	97,2
((SS)+(RS)) [%]	4,7	1,8	1,2	1,7	1,3
(SR) [%]	0,9	2,2	2,2	2,0	1,6

Tab. 4: Hidrogenación de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona

¹(SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

²EE significa isómero EE y ZZ significa isómero ZZ del experimento E3-1

Experimento E4: Preparación de cetales

a) Preparación de dimetilcetales

Se añadió la cetona correspondiente, tal como se indica en las tablas 5a o 5b, a ortoformiato de trimetilo (50,8 ml, 49,2 g, 451 mmol, 2,65 eq.) y se enfrió hasta 5°C. Se añadió ácido sulfúrico (96%, 32,3 mg, 0,29 mmol, 0,2% en moles) en MeOH (16 ml) en el plazo de 5 min. Posteriormente, se calentó la reacción hasta reflujo (65°C IT) durante 3 h. Tras el enfriamiento, el análisis de cromatografía en capa fina (TLC) indicó una conversión completa. Se añadió NaOMe (0,24 ml de una disolución al 25% en MeOH) para neutralizar el ácido. Se concentró la mezcla a vacío y posteriormente se diluyó con hexano (50 ml). Se eliminó mediante filtración el precipitado desarrollado y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante destilación, suministrando el dimetilcetal deseado.

La caracterización del cetal se facilita en detalle a continuación en el presente documento.

	<i>E-GA-DM</i>	<i>Z-GA-DM</i>	<i>E-DHGA-DM</i>	<i>Z-DHGA-DM</i>
Cetona	(E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona	(Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona	(E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona	(Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona
Cetal	(E)-10,10-dimetoxi-2,6-dimetilundeca-2,6-dieno	(Z)-10,10-dimetoxi-2,6-dimetilundeca-2,6-dieno	(E)-2,2-dimetoxi-6,10-dimetilundec-5-eno	(Z)-2,2-dimetoxi-6,10-dimetilundec-5-eno
Rendimiento [%]	87	73	91	98
E/Z	99,4/0,6	1,6/98,4	95,4/4,6	0,4/99,6

Tab. 5a: Preparación de dimetilcetales de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona.

	<i>EE-FA-DM</i>	<i>EE-DHFA-DM</i>	<i>ZZ-DHFA-DM</i>
Cetona	(5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona	(5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona	(5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona
Cetal	(6E,10E)-14,14-dimetoxi-2,6,10-trimetilpentadeca-2,6,10-trieno	(5E,9E)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dieno	(5Z,9Z)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dieno
Rendimiento [%]	95	90	56
Pureza ¹	95,1	99,0	96,5

Tab. 5b: Preparación de dimetilcetales de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona y 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona.

¹Pureza determinada mediante ¹H-RMN cuantitativa.

Datos de caracterización:

(E)-10,10-Dimetoxi-2,6-dimetilundeca-2,6-dieno (*E-GA-DM*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), superpuesto mediante 1,60-1,65 (m, 2 H), 1,66 (s a, 3 H), 1,92-2,09 (m, 6 H), 3,17 (s, 6 H), 5,02-5,14 (m, 2 H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 15,9 (1 C), 17,6 (1 C), 20,8 (1 C), 22,8 (1 C), 25,6 (1 C), 26,6 (1 C), 36,4 (1 C), 39,6 (1 C), 47,9 (2 C), 101,4 (1 C), 123,8 (1 C), 124,2 (1 C), 131,2 (1 C), 135,1 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): 240 (M⁺, <1), 225,3 [(M-CH₃)⁺, 1], 209,3 [(M-CH₃O)⁺, 20], 193,3 (8), 176,2 (18), 161,2 (16), 139,2 (20), 123,2 (14), 107,2 (75), 89,2 (100), 69,2 (65), 41,1 (56).

IR (cm⁻¹): 2928 (m), 2857 (w), 2828 (w), 1670 (w), 1452 (m), 1376 (s), 1345 (w), 1302 (w), 1262 (w), 1222 (w), 1196 (m), 1172 (m), 1123 (s), 1102 (s), 1053 (s), 985 (w), 929 (w), 854 (s), 744 (w), 619 (w).

(Z)-10,10-Dimetoxi-2,6-dimetilundeca-2,6-dieno (*Z-GA-DM*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (s, 3 H), 1,56-1,65 (m, 5 H), 1,68 (s a, 6 H), 1,96-2,09 (m, 6 H), 3,17 (s, 6 H), 5,11 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 17,6 (1 C), 20,9 (1 C), 22,7 (1 C), 23,3 (1 C), 25,7 (1 C), 26,6 (1 C), 31,9 (1 C), 36,7 (1 C), 48,0 (2 C), 101,4 (1 C), 124,2 (1 C), 124,6 (1 C), 131,5 (1 C), 135,4 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): No se obtuvo GC-MS debido a la descomposición en la columna.

ES 2 739 229 T3

IR (cm⁻¹): 2943 (m), 2858 (w), 2828 (w), 1451 (m), 1376 (m), 1348 (w), 1301 (w), 1261 (w), 1197 (m), 1172 (m), 1153 (w), 1120 (s), 1098 (m), 1053 (s), 929 (w), 854 (m), 833 (m), 745 (w), 622 (w).

(E)-2,2-Dimetoxi-6,10-dimetilundec-5-eno (*E*-DHGA-DM)

5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,02-1,13 (m, 2 H), 1,24 (s, 3 H), 1,27-1,39 (m, 2 H), 1,49 (tq, J = 6,4, 6,4, 6,4 Hz, 1 H), superpuesto mediante 1,53-1,63 (m, 2 H), superpuesto mediante 1,56 (s, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 4 H), 3,13 (s, 6 H), 5,07 (tq, J = 7,0, 1,4 Hz, 1 H) ppm.

10 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,1 (1 C), 21,2 (1 C), 23,0 (2 C), 23,2 (1 C), 26,0 (1 C), 28,2 (1 C), 36,9 (1 C), 39,0 (1 C), 40,2 (1 C), 48,3 (2 C), 101,8 (1 C), 124,0 (1 C), 135,9 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): No se obtuvo GC-MS debido a la descomposición en la columna.

15 IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2931 (s), 2870 (m), 2828 (m), 2108 (w), 1668 (w), 1460 (m), 1377 (s), 1367 (m), 1345 (w), 1301 (w), 1262 (m), 1221 (m), 1198 (m), 1172 (s), 1119 (s), 1100 (s), 1077 (s), 1053 (s), 967 (w), 927 (w), 854 (w), 796 (w), 739 (w), 620 (w).

(Z)-2,2-Dimetoxi-6,10-dimetilundec-5-eno (*Z*-DHGA-DM)

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,12-1,21 (m, 2 H), 1,28 (s, 3 H), 1,32-1,43 (m, 2 H), 1,53 (dspt, J = 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,57-1,66 (m, 2 H), 1,68 (q, J = 1,1 Hz, 3 H), 1,94-2,06 (m, 4 H), 3,18 (s, 6 H), 5,10 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) ppm.

25 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 20,9 (1 C), 22,6 (2 C), 22,7 (1 C), 23,3 (1 C), 25,8 (1 C), 27,9 (1 C), 31,9 (1 C), 36,8 (1 C), 38,9 (1 C), 48,0 (2 C), 101,5 (1 C), 124,3 (1 C), 135,9 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): No se obtuvo GC-MS debido a la descomposición en la columna.

30 IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2870 (w), 2828 (w), 1461 (w), 1376 (m), 1301 (w), 1261 (w), 1205 (m), 1172 (m), 1119 (m), 1097 (m), 1074 (m), 1053 (s), 1022 (w), 927 (w), 854 (m), 738 (w), 621 (w).

(5E,9E)-6,10,14-Trimetil-pentadeca-5,9,13-trien-2-ona (*EE*-FA-DM)

35 ¹H-RMN (300,1 MHz, CDCl₃): δ = 1,28 (s, 2-CH₃), 1,56-1,70 (m, 4 CH₃ + CH₂), 1,92-2,12 (m, 10 H), 3,18 (s, 2 OCH₃), 5,05-5,17 (m, 3 H_{olefina}).

¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 16,0 (2 C), 17,7, 20,9, 22,8, 25,7, 26,6, 26,8, 36,5, 39,67, 39,72, 48,0 (2 OCH₃), 101,5 (C-2), 123,8 y 124,2 y 124,4 (3 C_{olefina}), 131,3 y 135,0 y 135,3 (3 C_{olefina}).

40 IR (ATR, cm⁻¹): 2924s, 2856w, 2828w, 1668m, 1450s, 1376s, 1346w, 1302m, 1261m, 1222m, 1196m, 1172m, 1153w, 1123s, 1053s, 985w, 929w, 854s, 744m, 620w

45 MS (m/z): 308 (M⁺, 0,1%), 293 [(M-15)⁺, 0,2], 276 [(M-CH₃OH)⁺, 6], 244 [(M-2CH₃OH)⁺, 4], 207 [(M-CH₃OH-C₅H₉)⁺, 11], 175 [(M-2CH₃OH-C₅H₉)⁺, 19], 107 [(M-2CH₃OH-2C₅H₉+H)⁺, 71], 69 (C₅H₉⁺, 100).

(5E,9E)-6,10,14-Trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (*EE*-DHFA-DM)

50 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,06 - 1,17 (m, 2 H), 1,28 (s, 3 H), 1,31-1,42 (m, 2 H), 1,53 (tq, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), superpuesto mediante 1,58 (s, 3 H), superpuesto mediante 1,58-1,65 (m, 2 H), superpuesto mediante 1,62 (s, 3 H), 1,90-2,11 (m, 8 H), 3,18 (s, 6 H), 5,06 - 5,15 (m, 2 H) ppm.

55 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,3 (1 C), 16,4 (1 C), 21,3 (1 C), 23,0 (2 C), 23,3 (1 C), 26,2 (1 C), 27,0 (1 C), 28,3 (1 C), 36,9 (1 C), 39,0 (1 C), 40,1 (1 C), 40,3 (1 C), 48,4 (2 C), 101,9 (1 C), 124,25 (1 C), 124,31 (1 C), 135,66 (1 C), 135,71 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): No se obtuvo GC-MS debido a la descomposición en la columna.

60 IR (cm⁻¹): 2953 (m), 2930 (m), 2870 (m), 2828 (w), 1668 (w), 1457 (m), 1377 (m), 1345 (w), 1302 (w), 1262 (m), 1222 (m), 1196 (m), 1172 (m) 1123 (s), 1054 (s), 929 (w), 854 (s), 739 (w), 620 (w).

(5Z,9Z)-6,10,14-Trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona (*ZZ*-DHFA-DM)

65 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,11-1,21 (m, 2 H), 1,28 (s, 3 H), 1,30-1,43 (m, 2 H), 1,54 (qq, J = 6,6 Hz, 1 H), superpuesto mediante 1,57-1,66 (m, 2 H), 1,67 (s a, 3 H), 1,69 (q, J = 1,3 Hz, 3 H), 1,94-2,10 (m, 8 H), 3,18 (s, 6 H), 5,12 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 20,9 (1 C), 22,3 (1 C), 22,6 (1 C), 22,7 (1 C), 23,39 (1 C), 23,40 (1 C), 25,8 (1 C), 26,3 (1 C), 27,9 (1 C), 31,9 (1 C), 32,2 (1 C), 36,7 (1 C), 38,9 (1 C), 48,0 (2 C), 101,4 (1 C), 124,6 (1 C), 124,7 (1 C), 135,4 (1 C), 135,8 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): No se obtuvo GC-MS debido a la descomposición en la columna.

IR (cm^{-1}): 2953 (m), 2870 (m), 2828 (w), 1454 (m), 137 (m), 1302 (w), 1261 (m), 1201 (m), 1172 (m), 1152 (m), 1098 (m), 1054 (s), 854 (s), 749 (w), 622 (w).

b) Preparación de cetales de etilenglicol

Bajo nitrógeno, se cargó un recipiente de reacción con glicol (112 ml, 125 g, 2,1 mol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,150 g, 0,5774 mmol) y 0,5 mol de cualquiera de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona. Se permitió que se agitara la mezcla a temperatura ambiental durante 5 horas a presión reducida (0,39 mbar). Al tiempo que se mantenía la baja presión, la temperatura se aumentó lentamente hasta 40°C. A una conversión de más del 95% de la cetona, la temperatura se aumentó adicionalmente permitiendo una destilación suave de glicol y se continuó hasta que se consiguió una conversión de más del 99%.

A temperatura ambiente, se extrajo el producto mediante una disolución de trietilamina en heptano (2 ml de trietilamina/L-heptano). Se separó la fase de glicol y se lavó la fase de heptano con una disolución de NaHCO_3 en agua. La separación de la fase de heptano, el secado sobre Na_2SO_4 anhidro, la filtración y la eliminación del disolvente a vacío dieron el cetal bruto. El cetal se purificó adicionalmente por medio de destilación. El cetal correspondiente se identificó mediante ^1H -RMN.

	<i>E</i> -DHGA-en	<i>Z</i> -DHGA-en
Cetona	(E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona	(Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona
Cetal	(E)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano	(Z)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano
Rendimiento [%]	88	87

Tab. 5c: Preparación de cetales de etilenglicol.

Datos de caracterización:

(E)-2-(4,8-Dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano (*E*-DHGA-en)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,12 (t, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,2-2 (m, 2H), 1,94 (t, 2H), 1,8-1,3 (m, 11H), 1,2-1,0 (m, 2H), 0,87 (d, 6H) ppm.

(Z)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano (*Z*-DHGA-en)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,12 (t, 1H), 3,94 (m, 4H), 2,15-1,9 (m, 4H), 1,7-1,45 (m, 6H), 1,44-1,27 (m, 5H), 1,23-1,08 (m, 2H), 0,88 (d, 6H) ppm.

c) Preparación de cetales de neopentilglicol

La cetona (90,7 mmol) indicada en las tablas 5d o 5e, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (neopentilglicol, 32,4 g, 283 mmol, 3,4 eq.) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (60 mg, 0,31 mmol, 0,3% en moles) se suspendieron en tolueno (300 ml). Se calentó la reacción hasta 90°C tras lo cual se formó una disolución homogénea. Posteriormente, a 75°C, se aplicó vacío cuidadosamente (en primer lugar 63 mbar, entonces 24 mbar) con el fin de eliminar lentamente mediante destilación el tolueno (aproximadamente 100 ml a lo largo de 4 h). Tras 4 h, el análisis de cromatografía en capa fina (TLC) indicó la conversión completa de la cetona. Se permitió que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente y se diluyó con heptano (300 ml), tras lo cual precipitó el neopentilglicol en exceso. Se eliminó mediante filtración el precipitado (17,4 g en húmedo). Se trató el filtrado con Et_3N (1 ml), posteriormente se lavó con disolución de NaHCO_3 acuosa (2,4% p/p, 2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante destilación, suministrando el neopentilcetal deseado. La caracterización del cetal se facilita en detalle a continuación en el presente documento.

	<i>E-GA-neo</i>	<i>Z-GA-neo</i>	<i>E-DHGA-neo</i>	<i>Z-DHGA-neo</i>
Cetona	(E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona	(Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona	(E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona	(Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona
Cetal	(E)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano	(Z)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano	(E)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano	(Z)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano
Rendimiento [%]	78	87	89	84
E/Z	99,4/0,6	1,7/98,3	95,3/4,7	1,6/98,4

Tab. 5d): Preparación de cetales de neopentilglicol.

	<i>EE-DHFA-neo</i>	<i>ZZ-DHFA-neo</i>
Cetona	(5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona	(5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona
Cetal	2,5,5-trimetil-2-((3E,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano	2,5,5-trimetil-2-((3Z,7Z)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano
Rendimiento [%]	81	70
EE/(ZE+ZE)/ZZ	97,0/3,0/0,0	0,0/2,5/97,5

Tab. 5e): Preparación de cetales de neopentilglicol de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona.

5

Datos de caracterización:

(E)-2-(4,8-Dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (*E-GA-neo*)

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,68-1,75 (m, 2 H), 1,94-2,15 (m, 6 H), señal AB ($\delta_A = 3,46$, $\delta_B = 3,52$, $J_{AB} = 11,3$ Hz, 4 H), 5,05-5,17 (m, 2 H) ppm.

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 15,9 (1 C), 17,6 (1 C), 20,8 (1 C), 22,0 (1 C), 22,6 (1 C), 22,7 (1 C), 25,6 (1 C), 26,7 (1 C), 29,9 (1 C), 37,3 (1 C), 39,6 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 124,1 (1 C), 124,3 (1 C), 131,2 (1 C), 135,1 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): 280 (M^+ , 3), 265 [(M- CH_3) $^+$, 14], 176 (21), 129 [(C₇H₁₃O₂) $^+$, 100], 69 (63), 43 (43).

20 IR (cm^{-1}): 2954 (m), 2925 (m), 2858 (m), 2731 (w), 1720 (w), 1669 (w), 1473 (w), 1450 (m), 1394 (m), 1372 (m), 1349 (w), 1306 (w), 1271 (w), 1249 (m), 1211 (m), 1186 (m), 1123 (s), 1088 (s), 1043 (m), 1021 (m), 984 (w), 950 (w), 925 (w), 907 (w), 862 (m), 837 (w), 792 (w), 742 (w), 677 (w), 667 (w).

(Z)-2-(4,8-Dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (*Z-GA-neo*)

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,64-1,74 (m, 5 H) superpuesto mediante 1,67 (s a, 3 H), 1,99-2,18 (m, 6 H), señal AB ($\delta_A = 3,44$, $\delta_B = 3,51$, $J_{AB} = 11,3$ Hz, 4 H), 5,07-5,16 (m, 2 H) ppm.

30 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17,5 (1 C), 20,9 (1 C), 21,3 (1 C), 21,9 (1 C), 22,5 (1 C), 22,6 (1 C), 23,3 (1 C), 25,7 (1 C), 26,6 (1 C), 29,9 (1 C), 31,8 (1 C), 37,5 (1 C), 70,3 (1 C), 98,7 (1 C), 124,3 (1 C), 124,9 (1 C), 131,4 (1 C), 135,2 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): 280 (M^+ , 3), 265 [(M- CH_3) $^+$, 13], 176 (19), 129 [(C₇H₁₃O₂) $^+$, 100], 107 (15), 69 (62), 43 (39).

35 IR (cm^{-1}): 2954 (m), 2927 (m), 2858 (m), 2729 (w), 1721 (w), 1671 (w), 1473 (m), 1450 (m), 1394 (m), 1374 (m), 1349 (w), 1315 (w), 1271 (m), 1249 (m), 1211 (m), 1187 (m), 1149 (w), 1120 (s), 1086 (s), 1043 (m), 1021 (m), 985 (w), 951 (m), 925 (w), 907 (m), 857 (m), 833 (m), 792 (w), 743 (w), 677 (w), 667 (w).

(E)-2-(4,8-Dimetilnon-3-en-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (*E-DHGA-neo*)

40 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,93 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,06-1,22 (m, 2 H), 1,31-1,43 (m, 2 H) superpuesto mediante 1,38 (s, 3 H), 1,53 (tq, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,61 (s a, 3 H), 1,65-1,77 (m, 2 H), 1,94 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,05-2,17 (m, 2 H), señal AB ($\delta_A = 3,46$, $\delta_B = 3,54$, $J_{AB} = 11,4$ Hz, 4 H), 5,13 (tq, J = 7,1, 1,1 Hz, 1 H) ppm.

ES 2 739 229 T3

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 15,8 (1 C), 20,9 (1 C), 22,0 (1 C), 22,59 (1 C), 22,63 (2 C), 22,7 (1 C), 25,7 (1 C), 27,9 (1 C), 29,9 (1 C), 37,3 (1 C), 38,6 (1 C), 39,9 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 123,8 (1 C), 135,6 (1 C) ppm.

5 MS (EI, m/z): 282 (M⁺, 5), 267 [(M-CH₃)⁺, 10], 129 (100), 95 (14), 69 (36), 43 (32).

IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2929 (m), 2868 (m), 1720 (w), 1468 (m), 1394 (m), 1381 (m), 1368 (m), 1349 (w), 1306 (w), 1270 (w), 1250 (m), 1211 (m), 1187 (w), 1118 (s), 1087 (s), 1066 (m), 1044 (m), 1022 (m), 950 (m), 925 (w), 907 (m), 862 (m), 791 (w), 739 (w), 677 (w), 666 (w).

10

(Z)-2-(4,8-Dimetilnon-3-en-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (*Z-DHGA-neo*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,93 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,10-1,20 (m, 2 H), 1,34-1,41 (m, 3 H) superpuesto mediante 1,36 (s, 3 H), 1,53 (tq, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,64-1,75 (m, 2 H) superpuesto mediante 1,67 (q, J = 1,5 Hz, 3 H), 1,95-2,15 (m, 4 H), señal AB (δ_A = 3,46, δ_B = 3,51, J_{AB} = 11,1 Hz, 4 H), 5,12 (t a, J = 7,2 Hz, 1 H)

15

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 21,1 (1 C), 22,0 (1 C), 22,61 (3 C), 22,65 (1 C), 23,4 (1 C), 25,7 (1 C), 27,9 (1 C), 29,9 (1 C), 31,9 (1 C), 37,2 (1 C), 38,8 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 124,6 (1 C), 135,8 (1 C) ppm.

20

MS (EI, m/z): 282 (M⁺, 6), 267 [(M-CH₃)⁺, 11], 129 (100), 95 (14), 69 (35), 43 (32).

IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2867 (m), 1722 (w), 1468 (m), 1394 (m), 1368 (m), 1349 (w), 1306 (w), 1270 (w), 1250 (m), 1211 (m), 1189 (w), 1116 (s), 1086 (s), 1043 (m), 1022 (m), 951 (m), 925 (w), 907 (m), 856 (m), 792 (w), 739 (w), 677 (w), 667 (w).

25

2,5,5-Trimetil-2-((3E,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano (*EE-DHFA-neo*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,05-1,22 (m, 2 H), 1,37 (s, 3 H), superpuesto mediante 1,31-1,42 (m, 2 H), 1,52 (tq, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,57 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,88-2,16 (m, 8 H), señal AB (δ_A = 3,45, δ_B = 3,52, J_{AB} = 11,3 Hz, 4 H), 5,05-5,17 (m, 2 H) ppm.

30

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 15,85 (1 C), 15,92 (1 C), 20,9 (1 C), 22,0 (1 C), 22,55 (1 C), 22,62 (2 C), 22,68 (1 C), 25,7 (1 C), 26,5 (1 C), 27,8 (1 C), 29,9 (1 C), 37,3 (1 C), 38,6 (1 C), 39,7 (1 C), 39,9 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 123,9 (1 C), 124,1 (1 C), 135,1 (1 C), 135,2 (1 C) ppm.

35

MS (EI, m/z): 350 (M⁺, 4), 335 [(M-CH₃)⁺, 11], 246 (10), 206 (10), 161 (9), 129 (100), 107 (13), 69 (38), 43 (32).

IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2928 (s), 2867 (m), 1462 (m), 1394 (m), 1382 (m), 1368 (m), 1305 (w), 1271 (w), 1249 (m), 1211 (m), 1187 (m), 1123 (s), 1087 (s), 1043 (m), 1021 (m), 950 (w), 925 (w), 907 (w), 862 (m), 791 (w), 739 (w), 678 (w).

40

2,5,5-Trimetil-2-((3E,7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1,3-dioxano (*ZZ-DHFA-neo*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,10-1,21 (m, 2 H), 1,29-1,42 (m, 2 H), superpuesto mediante 1,36 (s, 3H), 1,53 (qqt, J = 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 1,66 (s a, 3 H), 1,68 (q, J = 1,4 Hz, 3 H), 1,67-1,75 (m, 2 H), 1,99 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,02-2,16 (m, 6 H), señal AB (δ_A = 3,45, δ_B = 3,52, J_{AB} = 11,5 Hz, 4 H), 5,02-5,22 (m, 2 H) ppm.

45

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 20,9 (1 C), 21,9 (1 C), 22,6 (3 C), 22,7 (1 C), 23,38 (1 C), 23,42 (1 C), 25,8 (1 C), 26,3 (1 C), 27,9 (1 C), 29,9 (1 C), 31,9 (1 C), 32,1 (1 C), 37,4 (1 C), 38,9 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 124,7 (1 C), 125,0 (1 C), 135,2 (1 C), 135,6 (1 C) ppm.

50

MS (EI, m/z): 350 (M⁺, 5), 335 [(M-CH₃)⁺, 10], 246 (8), 206 (8), 151 (7), 129 (100), 107 (10), 69 (35), 43 (27).

IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2867 (m), 1452 (m), 1394 (w), 1372 (m), 1315 (w), 1271 (w), 1249 (m), 1211 (m), 1189 (w), 1119 (s), 1087 (s), 1043 (m), 1021 (m), 951 (w), 925 (w), 907 (w), 856 (m), 792 (w), 737 (w), 668 (w).

55

d) Preparación de bis(trifluoroetil)cetales

60

Se secó un matraz de tres bocas de 250 ml con barra de agitación a alto vacío (pistola térmica a 250°C), entonces se permitió que se enfriase, se lavó con argón y se cargó con 1,1,1-trifluoroetanol (TFE) (40 ml) bajo argón. Se enfrió el matraz con un baño de hielo mientras se añadía trimetilaluminio (2 M en heptano, 20,0 ml, 40,0 mmol, 1,95 eq.) gota a gota en el plazo de 60 min, manteniendo la temperatura por debajo de 22°C. La mezcla de dos fases (TFE/heptano) se volvió clara de nuevo tras unos pocos minutos y se dejó que se agitase durante 20 min adicionales a temperatura ambiente. 20,7 mmol del dimetilcetal de la cetona correspondiente tal como se indica en las tablas 5f o 5g, preparándose tal como se mostró anteriormente, se añadió gota a gota en el plazo de 5 min a temperatura

65

ambiente. Tras 1,5 h, en análisis de GC indicó la conversión completa del material de partida. La reacción se extinguió con una disolución semisaturada de tartrato de potasio y sodio en agua (100 ml), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y finalmente se diluyó con n-hexano (200 ml). Se separó la fase orgánica, se extrajo con n-hexano (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, eluyente: n-hexano). La caracterización del cetil se facilita en detalle a continuación en el presente documento.

5

	<i>E-GA-tfe</i>	<i>E-DHGA-tfe</i>
Dimetilcetal (reactivo)	<i>E-GA-DM</i>	<i>E-DHGA-DM</i>
Cetal	(E)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6-dieno	(E)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undec-5-eno
Rendimiento [%]	85	74
E/Z	99,4/0,6	95,0/5,0

Tab. 5f: Preparación de bis(trifluoroetil)cetales de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona.

10

	<i>EE-FA-tfe</i>	<i>EE-DHFA-tfe</i>
Dimetilcetal (reactivo)	(6E,10E)-14,14-dimetoxi-2,6,10-trimetilpentadeca-2,6,10-trieno	(5E,9E)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dieno
Cetal	(6E,10E)-2,6,10-trimetil-14,14-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-pentadeca-2,6,10-trieno	(5E,9E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-5,9-dieno
Rendimiento [%]	71	83
EE/(ZE+ZE+ZZ)	99/1	95/5

Tab. 5g: Preparación de bis(trifluoroetil)cetales de (5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona y (5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona.

Datos de caracterización:

15

(E)-2,6-Dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6-dieno (*E-GA-tfe*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 3 H), 1,62 (s a, 6 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), superpuesto mediante 1,69 (q, J = 0,9 Hz, 3 H), 1,93-2,15 (m, 6 H), 3,73-3,97 (m, 4 H), 5,02-5,18 (m, 2 H) ppm.

20

¹³C-RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 15,9 (1 C), 17,6 (1 C), 21,3 (1 C), 22,6 (1 C), 25,7 (1 C), 26,6 (1 C), 36,9 (1 C), 39,6 (1 C), 59,3 (q, J_{C,F} = 35,0 Hz, 2 C), 103,4 (1 C), 124,0 (q, J_{C,F} = 275,0 Hz, 2 C), 122,7 (1 C), 124,1 (1 C), 131,5 (1 C), 136,2 (1 C) ppm.

25

MS (EI, m/z): 361 [(M-CH₃)⁺, 1], 276 [(M-TFE)⁺, 15], 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 86], 207 (20), 153 (18), 136 (58), 107 (80), 69 (100), 41 (40).

IR (cm⁻¹): 2927 (w), 2859 (w), 1459 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1281 (s), 1223 (w), 1156 (s), 1133 (s), 1081 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 678 (w), 663 (w).

30

(E)-6,10-Dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undec-5-eno (*E-DHGA-tfe*)

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,11-1,17 (m, 2 H), 1,35-1,40 (m, 2 H), 1,41 (s, 3 H), 1,54 (qqt, J = 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 1,61 (s a, 3 H), 1,69-1,73 (m, 2 H), 1,95 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,03-2,09 (m, 2 H), 3,78-3,91 (m, 4 H), 5,09 (tq, J = 7,1, 1,3 Hz, 1 H) ppm.

35

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (1 C), 15,8 (1 C), 21,3 (1 C), 22,56 (1 C), 22,61 (1 C), 25,6 (1 C), 27,9 (1 C), 37,0 (1 C), 38,6 (1 C), 39,8 (1 C), 59,2 (q, J_{C,F} = 35,0 Hz, 2 C), 103,4 (1 C), 124,0 (q, J_{C,F} = 277,0 Hz, 2 C), 122,4 (1 C), 136,7 (1 C) ppm.

40

MS (EI, m/z): 363 [(M-CH₃)⁺, 1], 278 [(M-TFE)⁺, 22], 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 60], 193 (100), 153 (13), 127 (11), 83 (CF₃CH₂)⁺, 25), 69 (13), 43 (17).

45

IR (cm⁻¹): 2956 (w), 2933 (w), 2872 (w), 1462 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1368 (w), 1281 (s), 1223 (w), 1156 (s), 1134 (s), 1081 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 679 (w), 663 (m).

ES 2 739 229 T3

(6E,10E)-2,6,10-Trimetil-14,14-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-2,6,10-trieno (*EE-FA-tfe*)

¹H-RMN (300 MHz, *CDCI*₃): δ 1,41 (s, 3 H), 1,61 (s a, 6 H), 1,63 (s a, 3 H), 1,67-1,75 (m, 2 H), superpuesto mediante 1,69 (q a, *J* = 0,9 Hz, 3 H), 1,93-2,16 (m, 10 H), 3,74-3,95 (m, 4 H), 5,11 (t a, *J* = 6,5 Hz, 3 H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, *CDCI*₃): δ 15,94 (1 C), 15,98 (1 C), 17,6 (1 C), 21,3 (1 C), 22,6 (1 C), 25,6 (1 C), 26,5 (1 C), 26,8 (1 C), 37,0 (1 C), 39,6 (1 C), 39,7 (1 C), 59,3 (q, *J*_{C,F} = 34,9 Hz, 2 C), 103,4 (1 C), 124,0 (q, *J*_{C,F} = 275,8 Hz, 2 C), 122,7 (1 C), 124,0 (1 C), 124,3 (1 C), 131,3 (1 C), 135,1 (1 C), 136,2 (1 C) ppm.

MS (EI, *m/z*): 444 (*M*⁺, 5), 429 [(*M-CH*₃)⁺, 1], 344 [(*M-TFE*)⁺, 4], 225 [(*CF*₃*CH*₂*O*)₂*C-CH*₃)⁺, 54], 175 (33), 136 (28), 107 (48), 81 (53), 69 (100), 41 (34).

IR (cm⁻¹): 2922 (w), 2858 (w), 1457 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1282 (s), 1223 (w), 1157 (s), 1133 (s), 1111 (m), 1081 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 678 (w), 663 (m).

(5E,9E)-6,10,14-Trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadeca-5,9-dieno (*EE-DHFA-tfe*)

¹H-RMN (300 MHz, *CDCI*₃): δ 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 1,08-1,20 (m, 2 H), 1,32-1,44 (m, 2 H), superpuesto mediante 1,41 (s, 3 H), 1,54 (tqq, *J* = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,60 (s a, 3 H), 1,63 (s a, 3 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,89-2,17 (m, 8 H), 3,73-3,97 (m, 4 H), 5,04-5,17 (m, 2 H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, *CDCI*₃): δ 15,89 (1 C), 15,95 (1 C), 21,4 (1 C), 22,60 (1 C), 22,61 (2 C), 25,8 (1 C), 26,5 (1 C), 27,9 (1 C), 37,0 (1 C), 38,6 (1 C), 39,7 (1 C), 39,9 (1 C), 59,3 (q, *J*_{C,F} = 35,5 Hz, 2 C), 103,4 (1 C), 124,0 (q, *J*_{C,F} = 276,0 Hz, 2 C), 122,7 (1 C), 123,7 (1 C), 135,5 (1 C), 136,2 (1 C) ppm.

MS (EI, *m/z*): 431 [(*M-CH*₃)⁺, 1], 346 [(*M-TFE*)⁺, 13], 262 (9), 225 [(*CF*₃*CH*₂*O*)₂*C-CH*₃)⁺, 93], 206 (43), 153 (17), 127 (24), 107 (45), 83 (*CF*₃*CH*₂)⁺, 100), 69 (51), 55 (43), 43 (28).

IR (cm⁻¹): 2955 (w), 2931 (w), 2871 (w), 1462 (w), 1419 (w), 1385 (m), 1282 (s), 1223 (w), 1157 (s), 1133 (s), 1080 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 679 (w), 663 (m).

Experimento E5: Hidrogenaciones asimétricas de cetales (etapa c1/c2)

Los cetales y acetales se hidrogenaron asimétricamente de la siguiente manera:

Se cargó un recipiente de autoclave bajo nitrógeno con complejo de iridio quiral de fórmula tal como se indica en las tablas 6a-k teniendo la configuración en el centro quiral marcado mediante * tal como se indica en las tablas 6a-k, el cetal o acetal (conc.) tal como se indica en las tablas 6a-k, disolvente tal como se indica en las tablas 6a-k. El recipiente de reacción se cerró y se presurizó con hidrógeno molecular hasta la presión (pH₂) indicada en las tablas 6a-k. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo (t) tal como se indica en las tablas 6a-k bajo hidrógeno. Entonces se liberó la presión y se determinaron el rendimiento de ensayo y la distribución de estereoisómeros del producto completamente hidrogenado. La carga de catalizador (S/C) se define como mmol de cetal o acetal ("sustrato")/mmol de complejo de iridio quiral.

La caracterización de los cetales/acetales hidrogenados se facilita a continuación en el presente documento.

	11	12	13	14
Cetal/cetona	<i>E-GA</i>	<i>E-GA-DM</i>	<i>E-GA-neo</i>	<i>E-GA-neo</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(S)	(S)	(S)	(S)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,5	0,5	0,5	0,5
Disolvente ¹	DCM	<i>TFE</i>	DCM	<i>TFE</i>
Cetal/cetona hidrogenado	<i>R-THGA</i>	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-neo</i>	<i>R-THGA-neo</i>
Conversión [%]	100	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}				
(R) [%]	96,5	95,3	97,5	98,4
(S) [%]	3,5	4,7	2,5	1,6

Tab. 6a: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de E-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (*E-GA*).
Condiciones: 0,5 mmol de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H₂)=30 bar, 16 h de agitación a temperatura ambiente.

¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

² (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona

³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

	15	16	17	18
Cetal	<i>Z-GA-DM</i>	<i>Z-GA-DM</i>	<i>Z-GA-neo</i>	<i>Z-GA-neo</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(R)	(R)	(R)	(R)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,5	0,25	0,25	0,25
Disolvente ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
Cetal hidrogenado	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-neo</i>	<i>R-THGA-neo</i>
Conversión [%]	>99	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}				
(R) [%]	98,2	98,5	97,9	98,6
(S) [%]	1,8	1,5	2,1	1,4

Tab. 6b: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de Z-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (*Z-GA*).
Condiciones: 0,5 mmol de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H₂)=30 bar, 16 h de agitación a temperatura ambiente.

¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

² (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona

³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

	19	20	21	22
Cetal	<i>E-DHGA-DM</i>	<i>E-DHGA-DM</i>	<i>E-DHGA-neo</i>	<i>E-DHGA-tfe</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(S)	(S)	(S)	(S)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,25	0,5	0,25	0,5
Disolvente ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
Cetal hidrogenado	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-neo</i>	<i>R-THGA-tfe</i>
Conversión [%]	>99	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}				
(R) [%]	93,8	94,3	94,7	94,8
(S) [%]	6,2	5,7	5,3	5,2

Tab. 6c: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de *E-DHGA*.

¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

² (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona

³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

	23	24	25	26
Cetal	<i>Z-DHGA-DM</i>	<i>Z-DHGA-DM</i>	<i>Z-DHGA-neo</i>	<i>Z-DHGA-neo</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(R)	(R)	(R)	(R)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,25	0,5	0,5	0,5
Disolvente ¹	DCM	TFE	DCM	TFE

	23	24	25	26
Cetal hidrogenado	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-neo</i>	<i>R-THGA-neo</i>
Conversión [%]	>99	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}				
(R) [%]	99,2	99,4	97,8	98,0
(S) [%]	0,8	0,6	2,2	2,0

Tab. 6d: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de *Z-DHGA*.¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano² (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

5

	27	28	29
Cetal que debe hidrogenarse	<i>E,E-FA-DM</i>	<i>E,E-FA-DM</i>	<i>E,E-FA-tfe</i>
Fórmula del complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración del complejo de Ir quiral at *	(S)	(S)	(S)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,25	0,25	0,5
Disolvente ¹	DCM	TFE	TFE
Conversión [%]	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}			
(RR) [%]	97,1	96,4	96,5
((SS)+(RS)) [%]	1,3	1,3	1,5
(SR) [%]	1,6	2,3	2,0

Tab. 6e: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de *E,E-FA*.Condiciones: 0,5 mmol de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H₂)=30 bar, 16 h de agitación a temperatura ambiente¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano² (SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) del cetal correspondiente de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

10

15

	30	31	32	33	34
Cetal que debe hidrogenarse	<i>E, E-DHFA-DM</i>	<i>E,E-DHFA-neo</i>	<i>E,E-DHFA-neo</i>	<i>Z,Z-DHFA-DM</i>	<i>Z,Z-DHFA-DM</i>
Fórmula del complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración del complejo de Ir quiral a *	(S)	(S)	(S)	(R)	(R)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
Disolvente ¹	DCM	DCM	TFE	DCM	TFE
Conversión [%]	>99	>99	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}					
(RR) [%]	93,0	94,5	92,8	96,8	96,8
((SS)+(RS)) [%]	5,5	5,5	5,9	1,4	1,6
(SR) [%]	1,5	0,0	1,3	1,7	1,6

Tab. 6f: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de *E,E*-DHFA y *ZZ*-DHFA. Condiciones: 0,5 mmol de cetal, 4 g de disolvente, presión $p(\text{H}_2)=30$ bar, 16 h de agitación a temperatura ambiente

¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

² (SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) del cetal correspondiente de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona

³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

	35	36	37
Cetal que debe hidrogenarse	<i>R-E-THFA-DM</i>	<i>R-E-THFA-DM</i>	<i>R-E-THFA-neo</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(S)	(S)	(S)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,25	0,25	0,5
Disolvente ¹	DCM	TFE	DCM
Conversión [%]	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}			
(RR) [%]	90,0	88,7	90,6
((SS)+(RS)) [%]	8,0	8,7	9,4
(SR) [%]	2,0	2,6	0,0

Tab. 6g: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona que conducen a (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona. Condiciones: 0,5 mmol de cetal, 4 g de disolvente, presión $p(\text{H}_2)=30$ bar, 16 h de agitación a temperatura ambiente

¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

² (SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) del cetal correspondiente de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona

³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

	38	39	40	41
Cetal que debe hidrogenarse	<i>R-Z-THFA-DM</i>	<i>R-Z-THFA-DM</i>	<i>R-Z-THFA-neo</i>	<i>R-Z-THFA-neo</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(R)	(R)	(R)	(R)
Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles]	0,5	0,5	0,5	0,5
Disolvente ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
Conversión [%]	>99	>99	>99	>99
Distribución de isómeros ^{2,3}				
(RR) [%]	86,3	87,4	86,8	85,5
((SS)+(RS)) [%]	8,2	7,5	8,2	9,4
(SR) [%]	5,5	5,1	5,0	5,1

Tab. 6h: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona que conducen (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona. Condiciones: 0,5 mmol de cetal, 4 g de disolvente, presión $p(\text{H}_2)=30$ bar, 16 h de agitación a temperatura ambiente

¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

² (SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) del cetal correspondiente de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona

³ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal.

	42	43
Cetona que debe hidrogenarse	<i>E-DHGA</i>	
Cetal que debe hidrogenarse		<i>E-DHGA-en</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>

	42	43
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(R)	(R)
Conc. ¹ [mol/l]	1,0	0,9
pH ₂ [bar]	50	50
t [h]	20	20
S/C	10.000	10.000
Disolvente	TFE	TFE
Rendimiento de ensayo [% de área]	1	97
Distribución de isómeros ^{3,4}		
(R) [%]	n.d. ²	2,2
(S) [%]	n.d. ²	97,8

Tab. 6i Hidrogenación de *E-DHGA* y de *E-DHGA-en*. El efecto de cetalización. ¹ Conc. = mol de cetona o cetal/l de disolvente ² n.d. = no determinado (debido a un rendimiento de ensayo bajo) ³ (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetal de etilenglicol de 6,10-dimetilundecan-2-ona ⁴ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal

5

	44	45	46	47
Cetona que debe hidrogenarse	<i>Z-DHGA</i>			
Cetal que debe hidrogenarse		<i>Z-DHGA-en</i>	<i>Z-DHGA-en</i>	<i>Z-DHGA-neo</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(R)	(R)	(R)	(R)
conc. ¹ [mol/l]	1,0	0,2	0,2	0,2
pH ₂ [bar]	50	25	25	25
t [h]	20	15	15	24
S/C	5.000	5.000	10.000	10.000
Disolvente	DCM	DCM	DCM	DCM
Rendimiento de ensayo [% de área]	1	84	39	22
Distribución de isómeros ^{3,4}				
(R) [%]	n.d. ²	98,6	98,4	95
(S) [%]	n.d. ²	1,4	1,6	5

Tab. 6j Hidrogenación de *Z-DHGA* y de *Z-DHGA-en* y de *Z-DHGA-neo*. El efecto de cetalización. ¹ conc. = mol de cetona o cetal/l de disolvente (DCM=diclorometano) ² n.d. = no determinado (debido a un rendimiento de ensayo bajo) ³ (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetal de etilenglicol de 6,10-dimetilundecan-2-ona ⁴ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal.

10

	48	49	50	51	52	53	54
Cetona que debe hidrogenarse	<i>EE-FA</i>	<i>EE-FA</i>				<i>EE-FA</i>	
Cetal que debe hidrogenarse			<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>		<i>EE-FA-en</i>
Fórmula de complejo de Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Configuración de complejo de Ir quiral a *	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)
Conc. ¹ [mol/l]	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
pH ₂ [bar]	50	25	25	25	25	25	50
t [h]	21	21	24	24	24	24	20
S/C	500	1.000	2.000	5.000	10.000	2.000	2.000

	48	49	50	51	52	53	54
Disolvente	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM	TFE	TFE
Rendimiento de ensayo [% de área]	96	27	98	37	1	56	97
Distribución de isómeros ^{3,4}							
(SS) [%]	n.d. ²	n.d. ²	96,3	96,3	n.d. ²	94,4	96,5
((RR)+(SR)) [%]	n.d. ²	n.d. ²	1,5	1,6	n.d. ²	1,7	1,7
(RS) [%]	n.d. ²	n.d. ²	2,2	2,1	n.d. ²	3,9	1,8

Tab. 6k

5 Hidrogenación de *EE-FA* y de *FA-en*. El efecto de cetalización.

¹ conc. = mol de cetona o cetal/l de disolvente (DCM=diclorometano)

² n.d. = no determinado

³ (SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) del cetal de etilenglicol de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona

⁴ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetal.

10 (R)-2,2-Dimetoxi-6,10-dimetilundecano (*R-THGA-DM*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,848 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) superpuesto mediante 0,852 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,01-1,41 (m, 11 H) superpuesto mediante 1,25 (s, 3 H), 1,44-1,61 (m, 3 H), 3,16 (s, 6 H) ppm.

15 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (1 C), 19,6 (1 C), 20,9 (1 C), 21,7 (1 C), 22,6 (1 C), 22,7 (1 C), 24,8 (1 C), 27,9 (1 C), 32,7 (1 C), 36,8 (1 C), 37,2 (1 C), 37,4 (1 C), 39,3 (1 C), 47,9 (1 C), 101,7 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): No se obtuvo GC-MS debido a la descomposición en la columna.

20 IR (cm⁻¹): 2951 (s), 2927 (m), 2870 (m), 2828 (m), 1723 (w), 1462 (m), 1377 (m), 1309 (w), 1256 (m), 1215 (m), 1194 (m), 1172 (m), 1111 (m), 1089 (m), 1053 (s), 972 (w), 934 (w), 920 (w), 855 (m), 815 (m), 736 (w), 618 (w).

(R)-2-(4,8-Dimetilnonil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (*R-THGA-neo*)

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 9 H), 0,91 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,04-1,61 (m, 12 H) superpuesto mediante 1,36 (s, 3 H), 1,61-1,74 (m, 2 H), señal AB (δ_A = 3,44, δ_B = 3,54, J_{AB} = 11,7 Hz, 4 H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 19,7 (1 C), 20,4 (1 C), 21,0 (1 C), 22,56 (1 C), 22,61 (1 C), 22,71 (1 C), 22,77 (1 C), 24,8 (1 C), 28,0 (1 C), 30,0 (1 C), 32,8 (1 C), 37,3 (1 C), 37,4 (1 C), 38,2 (1 C), 39,3 (1 C), 70,3 (2 C), 99,1 (1 C) ppm.

30 MS (EI, m/z): 269 [(M-CH₃)⁺, 65], 199 (8), 129 (100), 109 (8), 69 (32), 55 (10), 43 (25).

35 IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2925 (s), 2868 (m), 1722 (w), 1464 (m), 1394 (m), 1371 (m), 1316 (w), 1258 (m), 1212 (m), 1161 (m), 1141 (m), 1111 (s), 1095 (s), 1043 (m), 1020 (m), 951 (m), 925 (m), 907 (m), 870 (m), 855 (m), 801 (m), 792 (m), 737 (m), 677 (w), 667 (w).

(R)-6,10-Dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano (*R-THGA-tfe*)

40 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,03-1,23 (m, 5 H), 1,39 (s, 3 H), 1,38-1,40 (m, 6 H), 1,46-1,71 (m, 3 H), 3,73-3,94 (m, 4 H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 19,5 (1 C), 21,39 (1 C), 21,47 (1 C), 22,58 (1 C), 22,68 (1 C), 24,7 (1 C), 28,0 (1 C), 32,6 (1 C), 37,0 (1 C), 37,19 (1 C), 37,23 (1 C), 39,3 (1 C), 59,2 (q, ²J_{C,F} = 32,5 Hz, 2 C), 103,6 (1 C), 124,1 (q, ¹J_{C,F} = 279,0 Hz, 2 C).

45 MS (EI, m/z): 365 [(M-CH₃)⁺, 1], 281 (2), 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 100], 153 (8), 140 (6), 83 (CF₃CH₂⁺, 6), 43 (7).

50 IR (cm⁻¹): 2955 (w), 2929 (w), 2872 (w), 1463 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1281 (s), 1216 (w), 1156 (s), 1122 (m), 1082 (s), 972 (m), 892 (m), 861 (w), 737 (w), 679 (w), 663 (m).

(6R,10R)-2,2-Dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadecano (*RR18-DM*)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,83-0,89 (m, 12 H), 0,98-1,45 (m, 21 H), 1,46-1,65 (m, 3 H), 3,18 (s, 6 H).

ES 2 739 229 T3

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 19,68 (1 C), 19,73 (1 C), 21,0 (1 C), 21,7 (1 C), 22,6 (1 C), 22,7 (1 C), 24,5 (1 C), 24,8 (1 C), 28,0 (1 C), 32,72 (1 C), 32,78 (1 C), 36,8 (1 C), 37,28 (1 C), 37,33 (1 C), 37,36 (1 C), 37,41 (1 C), 39,4 (1 C), 48,0 (2 C), 101,7 (1 C) ppm.

5 IR (cm⁻¹): 2951 (s), 2926 (s), 2869 (s), 2828 (m), 1734 (w), 1723 (w), 1216 (w), 1463 (s), 1377 (s), 1308 (w), 1255 (m), 1215 (m), 1172 (s), 1105 (s), 1090 (s), 1054 (s), 971 (w), 933 (w), 860 (s), 815 (m), 736 (w) 618 (w).

2,5,5-Trimetil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil)-1,3-dioxano (*RR18-neo*)

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,78-0,95 (m, 15 H), 0,95-1,61 (m, 19 H), superpuesto mediante 1,01 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,63-1,74 (m, 2 H), señal AB (δ_A = 3,44, δ_B = 3,55, J_{AB} = 11,7 Hz, 4 H) ppm.

15 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 19,72 (1 C), 19,74 (1 C), 20,4 (1 C), 20,9 (1 C), 22,56 (1 C), 22,62 (1 C), 22,72 (1 C), 22,77 (1 C), 24,5 (1 C), 24,8 (1 C), 28,0 (1 C), 30,0 (1 C), 32,8 (1 C), 32,8 (1 C), 37,28 (1 C), 37,35 (1 C), 37,42 (2 C), 38,2 (1 C), 39,4 (1 C), 70,3 (2 C), 99,1 (1 C) ppm.

MS (EI, m/z): 339 [(M-CH₃)⁺, 83], 269 (5), 129 (100), 69 (21), 43 (18).

20 IR (cm⁻¹): 2952 (s), 2925 (s), 2867 (m), 1463 (m), 1394 (m), 1372 (m), 1258 (m), 1211 (m), 1189 (w), 1141 (w), 1100 (s), 1043 (m), 1020 (m), 951 (w), 925 (w), 907 (m), 858 (m), 792 (w), 737 (w), 677 (w).

(6R,10R)-6,10,14-Trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano (*RR18-tfe*)

25 ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,879 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,882 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,884 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,03-1,46 (m, 18 H), superpuesto mediante 1,40 (s, 3 H), 1,54 (qqt, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,60-1,70 (m, 2 H), 3,77-3,90 (m, 4 H) ppm.

30 ¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ 19,6 (1 C), 19,7 (1 C), 21,4 (1 C), 21,5 (1 C), 22,6 (1 C), 22,7 (1 C), 24,5 (1 C), 24,8 (1 C), 28,0 (1 C), 32,6 (1 C), 32,8 (1 C), 37,0 (1 C), 37,24 (1 C), 37,30 (1 C), 37,34 (1 C), 37,43 (1 C), 39,4 (1 C), 59,2 (q, ²J_{C,F} = 35,0 Hz, 2 C), 103,6 (1 C), 124,0 (q, ¹J_{C,F} = 277,0 Hz, 2 C) ppm.

MS (EI, m/z): 435 [(M-CH₃)⁺, 1], 351 (1), 250 (1), 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 100], 153 (7), 140 (5), 83 (CF₃CH₂⁺, 3), 43 (6).

35 IR (cm⁻¹): 2954 (m), 2927 (m), 2871 (w), 1463 (w), 1419 (w), 1384 (w), 1281 (s), 1215 (w), 1157 (s), 1123 (m), 1082 (s), 972 (s), 892 (m), 861 (w), 737 (w), 679 (w), 663 (m).

Experimento E6: Hidrólisis de cetales hidrogenados

40 Tras la hidrogenación asimétrica de cetales tal como se muestra en el experimento E5, los cetales hidrogenados obtenidos se hidrolizaron para dar (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona o (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, respectivamente.

45 *Método 1 - Neopentilcetales, dimetilcetales a partir de reacciones de hidrogenación asimétrica en diclorometano*

Se agitó una muestra de la mezcla de reacción de la reacción de hidrogenación asimétrica (1-2 ml) con un volumen igual de disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió diclorometano (2 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa con diclorometano (2 ml) dos veces. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas a presión reducida para producir la cetona como un aceite de incoloro a amarillo pálido. Entonces se analizó la cetona bruta para determinar la pureza y la relación de isómeros.

50 *Método 2 - Cetales de etilenglicol, cetales de bis(trifluoroetanol) y dimetilcetales a partir de reacciones de hidrogenación asimétrica en trifluoroetanol*

55 Se agitó una muestra de la mezcla de reacción de la reacción de hidrogenación asimétrica (1-2 ml) con 0,5 ml de una disolución 9:1:0,2 (en volumen) de metanol:agua:ácido trifluoroacético a 40°C durante 1 hora. Se añadieron diclorometano (2 ml) y agua (2 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa con diclorometano (2 ml) dos veces. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas a presión reducida para producir la cetona como un aceite de incoloro a amarillo pálido. Entonces se analizó la cetona bruta para determinar la pureza y la relación de isómeros.

60 Experimento E7: Preparación de aditivos

Los aditivos ortotitanato de tetraisopropilo (Ti(OiPr)₄), triflato de itrio (Y(OTf)₃), tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de sodio (NaBAR_F) y trimetilaluminio (TMA) están disponibles comercialmente y se usaron tal como se recibieron.

65

TMA/TFE: Se extinguió una disolución de TMA (TMA: trimetilaluminio (Al(CH₃)₃)) 2 M en heptano (1 mmol) con TFE (3,1 mmol), conduciendo a un pequeño exceso de TFE libre. Este aditivo se usa tras haberse preparado recientemente.

5 Experimento E8: Hidrogenaciones asimétricas de cetonas en presencia de aditivos (etapas c1/c2)

10 Se cargó un recipiente de autoclave bajo nitrógeno con complejo de iridio quiral de fórmula (III-F) de la configuración R en el centro quiral marcado mediante *, *Z-DHGA* o *ZZ-FA* (conc.) tal como se indica en las tablas 7a o 7b, disolvente tal como se indica en las tablas 7a o 7b y un aditivo tal como se indica en las tablas 7a o 7b. El recipiente de reacción se cerró y presurizó con hidrógeno molecular hasta la presión (pH₂) de 50 bar. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo hidrógeno. Entonces se liberó la presión y se determinaron el rendimiento de ensayo y la distribución de estereoisómeros del producto completamente hidrogenado. La carga de catalizador (S/C) se define como mmol de cetona ("sustrato")/mmol de complejo de iridio quiral.

	55	56
Cetona que debe hidrogenarse	<i>Z-DHGA</i>	<i>Z-DHGA</i>
Conc. ¹ [mol/l]	1,0	0,8
S/C	5.000	5.000
Disolvente	DCM	DCM
Aditivo	-	TMA/TFE
Concentración de aditivo [% en moles] ²	-	5
Rendimiento de ensayo [% de área]	1	40
(R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%]	n.d. ³	98,3
(S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%]	n.d. ³	1,7

15 Tab. 7a: Hidrogenación de *Z-DHGA*. El efecto de aditivos.
¹ conc. = mol de cetona/l de disolvente
² en relación con la cantidad molar de *Z-DHGA*.
³ n.d. = no determinado (debido a un rendimiento de ensayo bajo).

	57	58	59
Cetona que debe hidrogenarse	<i>ZZ-FA</i>	<i>ZZ-FA</i>	<i>ZZ-FA</i>
S/C	2000	2000	2000
Disolvente	TFE	TFE	TFE
Aditivo	-	Y(OTf) ₃	Ti(OiPr) ₄
Concentración de aditivo [% en moles] ¹	-	0,2	14
Rendimiento de ensayo [% de área]	9	76	53
Distribución de isómeros ²			
(RR) [%]	89,9	92,8	91,8
((SS)+(RS)) [%]	5,0	3,4	3,9
(SR) [%]	5,1	3,8	4,3

20 Tab. 7b: Hidrogenación de *ZZ-FA* (0,2 M en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)). El efecto de los aditivos.
¹ en relación con la cantidad molar de *ZZ-FA*
² (SS) significa el isómero (6S,10S), (RR) significa el isómero (6R,10R), (SR) significa el isómero (6S,10R), (RS) significa el isómero (6R,10S) de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

25 Experimento E9: Hidrogenaciones asimétricas de cetales en presencia de aditivos (etapas c1/c2)

30 Se cargó un recipiente de autoclave bajo nitrógeno con complejo de iridio quiral de fórmula (III-F) de la configuración R en el centro quiral marcado mediante *, el cetal *Z-DHGA-en* o *Z-DHGA-neo* en una concentración de 0,2 mol de cetal/l de disolvente (DCM o TFE) y un aditivo tal como se indica en la tabla 8. El recipiente reactivo se cerró y se presurizó con hidrógeno molecular hasta la presión 50 bar y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo hidrógeno. Entonces se liberó la presión y se determinaron el rendimiento de ensayo y la distribución de estereoisómeros del producto completamente hidrogenado. En el caso de cetales, el rendimiento de ensayo y la distribución de estereoisómeros se han determinado tras la hidrólisis del cetal mediante ácido tal como se indica en

el experimento E6. La carga de catalizador (S/C) se define como mmol de cetral ("sustrato")/mmol de complejo de iridio quiral.

	60	61	62	63	64	65
Cetal que debe hidrogenarse	<i>Z-DHGA-en</i>	<i>Z-DHGA-en</i>	<i>Z-DHGA-en</i>	<i>Z-DHGA-en</i>	<i>Z-DHGA-neo</i>	<i>Z-DHGA-neo</i>
Conc. ¹ [mol/l]	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
S/C	5.000	10.000	10.000	52.000	20.000	20.000
Disolvente ³	DCM	DCM	TFE	TFE	TFE	TFE
Aditivo	-	-	NaBAR _F	TMA ⁴	-	TMA ⁴
Concentración de aditivo [% en moles] ²	-	-	0,014	100	-	10
Rendimiento de ensayo [% de área]	84	39	46	93	4	63
Distribución de isómeros ^{5,6}						
(R) [%]	98,6	98,4	97,5	98,1	85,4	98,8
(S) [%]	1,4	1,6	2,5	1,9	14,6	1,2

Tab. 8 Hidrogenación de diferentes cetales de *Z-DHGA* a una presión de hidrógeno molecular (pH₂) de 50 bar y agitación a temperatura ambiente durante 20 horas.

5

El efecto de los aditivos. ¹ conc. = mol de cetral/l de disolvente

² en relación con la cantidad molar de cetral de *Z-DHGA*

³ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano

⁴ TMA se extingue añadiendo al disolvente TFE

10

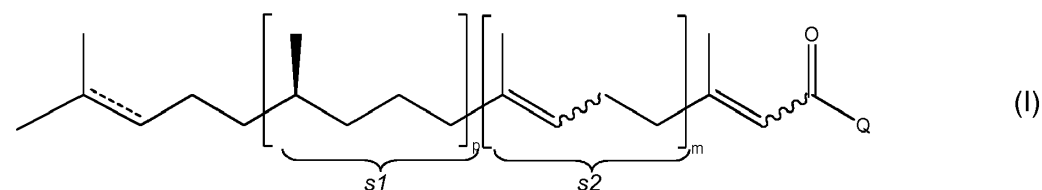
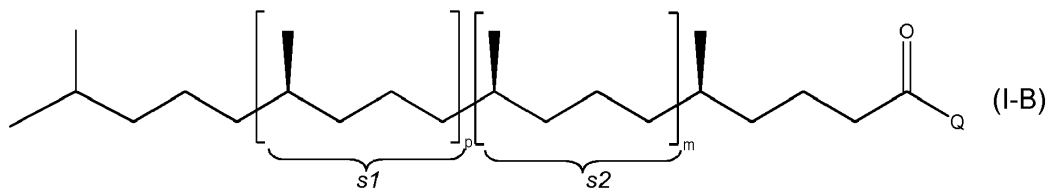
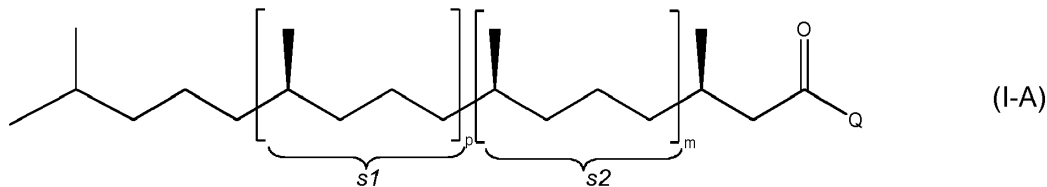
⁵ (R) significa el isómero R, (S) significa el isómero S del cetral correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona

⁶ se determina como cetona tras la hidrólisis del cetral

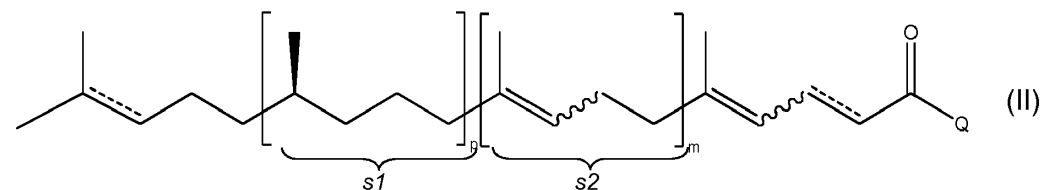
REIVINDICACIONES

1.- Un proceso de fabricación del compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) o un acetal o un cetal del mismo a partir de una mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o un acetal o un cetal del mismo

5



10



15

en las que Q significa H o CH₃ y m y p significan independientemente entre sí un valor de 0 a 3 con la condición de que la suma de m y p sea de 0 a 3,

20

y en las que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado al doble enlace carbono-carbono adyacente para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E y en las que las subestructuras en la fórmula (I) y (II) representadas mediante s₁ y s₂ pueden estar en cualquier secuencia;

25

que comprende las etapas

o bien

30

a1) separar un isómero que tiene la configuración E de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

35

b1) someter los isómeros que tienen la configuración Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a isomerización cis/trans y añadir el producto de isomerización a la mezcla de isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

40

c1) someter el isómero separado que tiene la configuración E del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral de fórmula (III) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado mediante *;

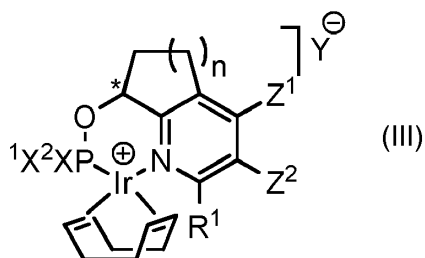
a2) separar un isómero que tiene la configuración Z de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

b2) someter los isómeros que tienen la configuración E del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a isomerización cis/trans y añadir el producto de isomerización a la mezcla de isómeros del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo;

y

c2) someter el isómero separado que tiene la configuración Z del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo a hidrogenación mediante hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirral de fórmula (III) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado mediante *;



en la que

n es 1 o 2 o 3, preferiblemente 1 o 2;

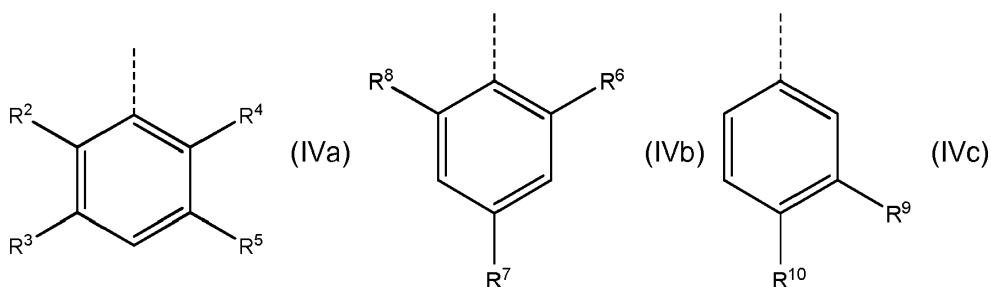
X¹ y X² son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₅₋₇, adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y/o de uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo o ferrocenilo;

Z¹ y Z² son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅;

o Z¹ y Z² significan juntos un grupo de puente que forma un anillo de 5 a 6 miembros;

Y[⊖] es un anión, seleccionado particularmente del grupo que consiste en haluro, PF₆⁻, SbF₆⁻, tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (BAr_F⁻), BF₄⁻, sulfonatos perfluorados, preferiblemente F₃C-SO₃⁻ o F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂⁻, N(SO₂C₄F₉)₂⁻ y B(C₆F₅)₄⁻;

R¹ representa o bien fenilo u o-tolilo o m-tolilo o p-tolilo o bien un grupo de fórmula (IVa) o (IVb) o (IVc)



en las que R² y R³ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien representan un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄

R⁴ y R⁵ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ y R⁸ representan cada uno un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado;

R^9 y R^{10} o bien representan ambos H o un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo C_1-C_4 halogenado o bien un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C_1-C_4 o con grupos alcoxi C_1-C_4 ;

5 y en la que * representa un centro estereogénico del complejo de fórmula (III);

y en la que en el caso de que el compuesto de fórmula (I) o (II) contenga más de un doble enlace carbono-carbono proquiral;

10 solo aquellos isómeros de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración E en todos los dobles enlaces carbono-carbono proquirales y solo aquellos isómeros de fórmula (I) o (II) que tienen la configuración Z en todos los dobles enlaces carbono-carbono proquirales se separan para la hidrogenación asimétrica en la etapa c1) o c2);

15 y

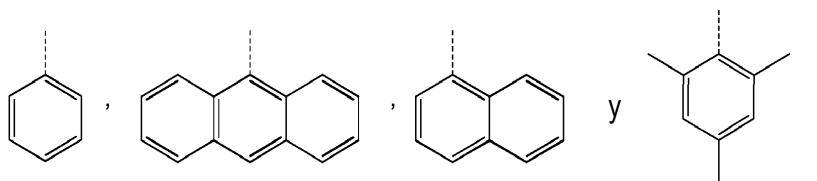
los compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen en la misma molécula diferentes configuraciones E/Z en los dobles enlaces carbono-carbono proquirales se someten en la etapa b1) o b2) a una etapa de isomerización cis/trans de dichos dobles enlaces carbono-carbono proquirales.

20 2.- El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona del grupo que consiste en 3,7-dimetiloct-6-enal, 3,7-dimetilocta-2,6-dienal, 3,7-dimetiloct-2-enal, 6,10-dimetilundeca-3,5,9-trien-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3,5-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona así como todos sus isómeros E/Z posibles .

30 3.- El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) o (II) es de fórmula (II) y se selecciona particularmente del grupo que consiste en 6,10-dimetilundeca-3,5,9-trien-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3-en-2-ona, 6,10-dimetilundec-3,5-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9-dien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona así como todos sus isómeros E/Z posibles.

35 4.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el acetal o cetal del compuesto de fórmula (I) o (II) se obtiene mediante la reacción del compuesto de fórmula (I) o (II) con un alcohol, particularmente un monol o un diol, preferiblemente un alcohol seleccionado del grupo que consiste en alcohol alquílico C_1-C_8 halogenado o que se selecciona del grupo que consiste en etano-1,2-diol, propano-1,2-diol, propano-1,3-diol, butano-1,4-diol, butano-1,3-diol, butano-1,2-diol, butano-2,3-diol, 2-metilpropano-1,2-diol, 2-metilpropano-1,3-diol, 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, 1,2-dimetilpropano-1,3-diol, 3-metilpentan-2,4-diol y 2-(hidroximetil)ciclohexanol, benceno-1,2-diol y ciclohexano-1,2-dioles.

40 5.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R^1 en la fórmula (III) del complejo de iridio quiral de la fórmula se selecciona del grupo que consiste en



6.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el complejo de iridio quiral está presente durante la hidrogenación en una cantidad en el intervalo de desde el 0,0001 hasta el 5% en moles, preferiblemente desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 2% en moles, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1% en moles, basada en la cantidad del compuesto de fórmula (I) o (II) o el acetal o cetal del mismo.

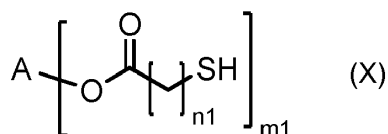
7.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la separación de isómeros en la etapa a1) o a2) se realiza mediante destilación.

8.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la isomerización cis/trans en la etapa b1) o b2) se realiza en presencia de un catalizador de isomerización cis/trans.

9.- El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador de isomerización cis/trans es monóxido de nitrógeno (NO) o un compuesto de azufre orgánico, particularmente un politiol.

60

10.- El proceso según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque el catalizador de isomerización cis/trans es un politiol de fórmula (X)

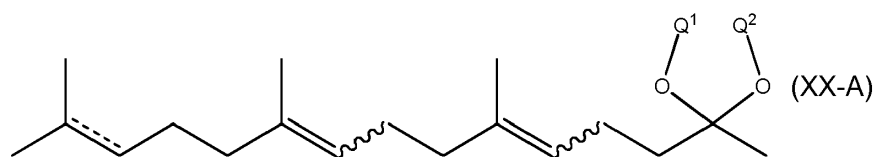


5 en la que n1 representa un número entero de desde 1 hasta 4, particularmente 2,
 10 y m1 representa un número entero de desde 2 hasta 8, particularmente 3 o 4, preferiblemente 4;
 y A representa un grupo hidrocarbonado con valencia m1 alifático de peso molecular de entre 28 g/mol y 400 g/mol, particularmente entre 90 y 150 g/mol.

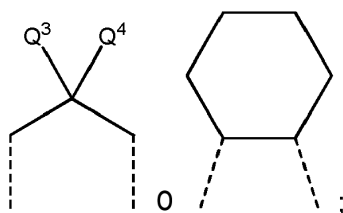
11.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidrogenación se realiza en presencia de un aditivo que se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos orgánicos, sales de metal de transición de ácidos sulfónicos orgánicos, alcóxidos de metal, aluminoxanos, alquilaluminoxanos y B(R)_(3-v)(OZ)_v;

15 en la que v significa 0, 1, 2 o 3 y
 20 R significa F, un alquilo C₁₋₆, un alquilo C₁₋₆ halogenado, un grupo arilo o arilo halogenado; y
 Z significa un alquilo C₁₋₆, un alquilo C₁₋₆ halogenado, un grupo arilo o arilo halogenado.

25 12.- Cetal de fórmula (XX-A)

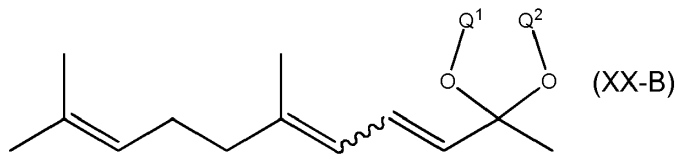


30 en la que Q¹ y Q² representan o bien individualmente o bien ambos
 un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal fluorado, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o un grupo -CH₂CF₃
 35 o un grupo de fórmula



40 en la que Q³ y Q⁴ son independientemente entre sí átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo;
 y en la que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado al doble enlace carbono-carbono adyacente para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E;
 45 y en la que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble.

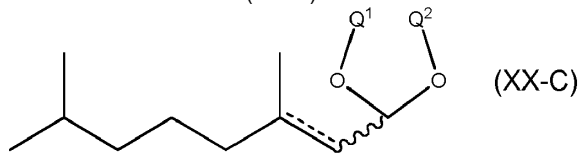
13.- Cetal de fórmula (XX-B)



en la que Q¹ y Q² representan o bien individualmente o bien ambos un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado; o forman juntos un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo cicloalqueno C₆-C₈;

5 y en la que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado al doble enlace carbono-carbono adyacente para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E.

10 14.- Acetal de fórmula (XX-C)

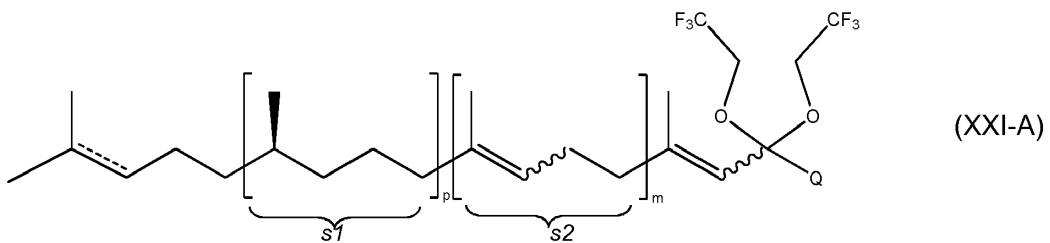


en la que Q¹ y Q² representan o bien individualmente o bien ambos un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado; o forman juntos un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo cicloalqueno C₆-C₈;

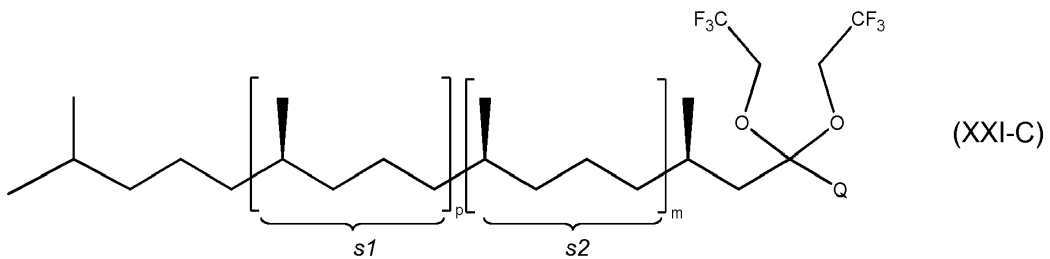
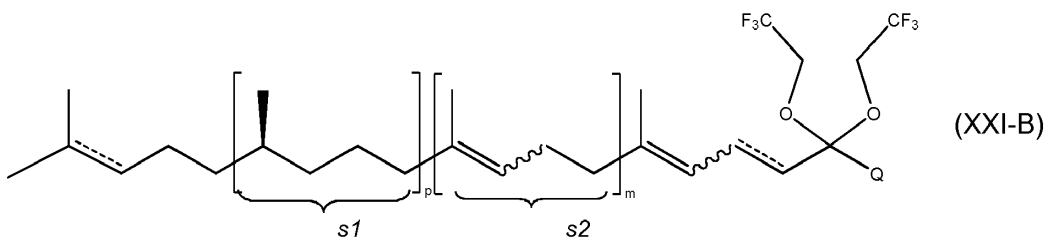
15 y en la que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble;

20 y en la que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado a un enlace carbono sencillo adyacente (----- representa —) o a un doble enlace carbono-carbono adyacente (----- representa =) para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E.

15.- Acetal o cetal de fórmula (XXI-A) o (XXI-B) o (XXI-C) o (XXI-D)



25



30



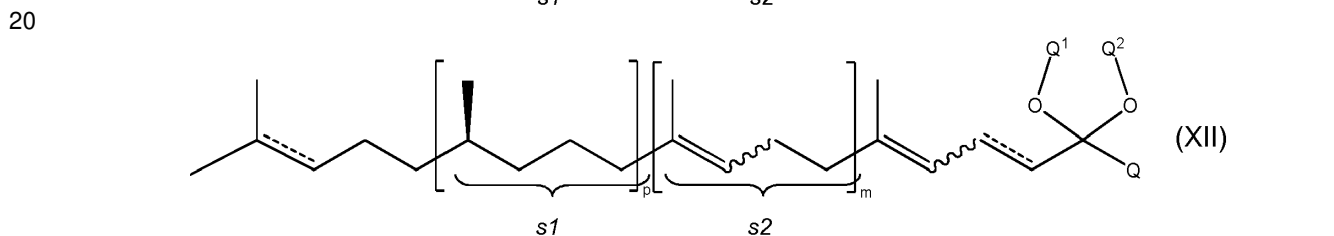
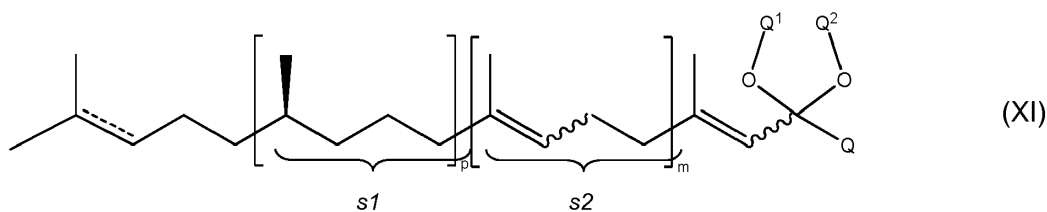
en las que Q significa H o CH₃ y m y p significan independientemente entre sí un valor de 0 a 3 con la condición de que la suma de m y p sea de 0 a 3,

5 en las que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) en las fórmulas anteriores representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble; y

10 en las que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado a un enlace carbono sencillo adyacente (----- representa ———) o a un doble enlace carbono-carbono adyacente (----- representa =) para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E.

16.- Composición que comprende

- 15 - al menos un cetal de fórmula (XI) o (XII) y
 - al menos un complejo de iridio quiral de fórmula (III)



25 en las que Q significa H o CH₃ y m y p significan independientemente entre sí un valor de 0 a 3 con la condición de que la suma de m y p sea de 0 a 3,

30 y en las que una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que está ligado al doble enlace carbono-carbono adyacente para tener dicho doble enlace carbono-carbono o bien en la configuración Z o bien en la configuración E y en las que las subestructuras en la fórmula (I) y (II) representadas mediante s1 y s2 pueden estar en cualquier secuencia;

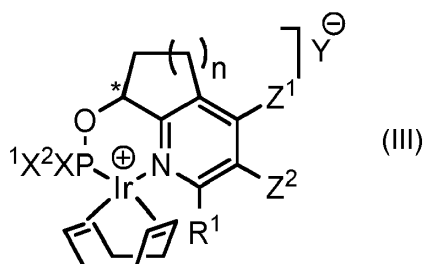
35 y en las que el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) en la fórmula (XI) o (XII) representa o bien un enlace carbono-carbono sencillo o bien un enlace carbono-carbono doble;

y en las que

Q¹ y Q²

representan o bien individualmente o bien ambos un grupo alquilo C₁-C₁₀ o un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado;

40 o forman juntos un grupo alquileno C₂-C₆ o un grupo cicloalquileno C₆-C₈



en la que

n es 1 o 2 o 3, preferiblemente 1 o 2;

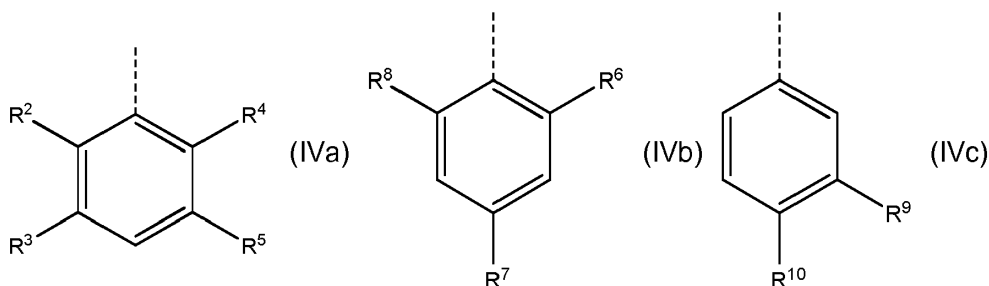
5 X¹ y X² son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₅₋₇, adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y/o de uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo o ferrocenilo;

10 Z¹ y Z² son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅;

o Z¹ y Z² significan juntos un grupo de puente que forma un anillo de 5 a 6 miembros;

15 Y[⊖] es un anión, seleccionado particularmente del grupo que consiste en haluro, PF₆⁻, SbF₆⁻, tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (BAr_F⁻), BF₄⁻, sulfonatos perfluorados, preferiblemente F₃C-SO₃⁻ o F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂⁻, N(SO₂C₄F₉)₂⁻ y B(C₆F₅)₄⁻;

R¹ representa o bien fenilo u o-tolilo o m-tolilo o p-tolilo o bien un grupo de fórmula (IVa) o (IVb) o (IVc)



20 en las que R² y R³ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien representan un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄

25 R⁴ y R⁵ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄;

30 R⁶ y R⁷ y R⁸ representan cada uno un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado;

35 R⁹ y R¹⁰ o bien representan ambos H o un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o bien un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático de 6 miembros o uno aromático que está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos alquilo C₁₋₄ o con grupos alcoxi C₁₋₄;

y en la que * representa un centro estereogénico del complejo de fórmula (III).

40 17.- Uso de un cetal según la reivindicación 12, un cetal según la reivindicación 13, un acetal según la reivindicación 14 o un acetal o un cetal según la reivindicación 14 o una composición según la reivindicación 16, como producto intermedio para la síntesis de tocoferoles, vitamina K1, así como para la síntesis de composiciones en el campo de los sabores y las fragancias o los productos farmacéuticos.

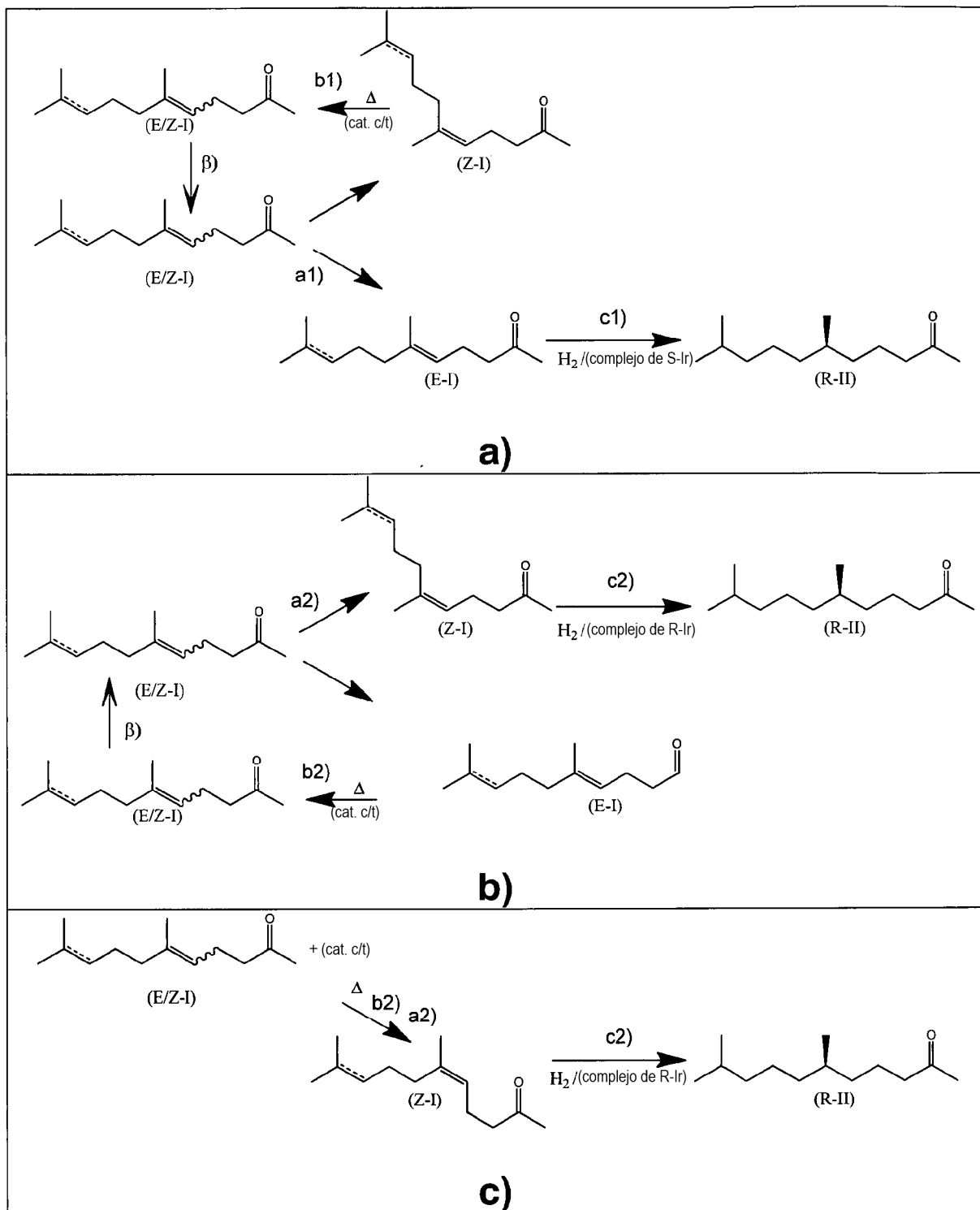


Fig.1

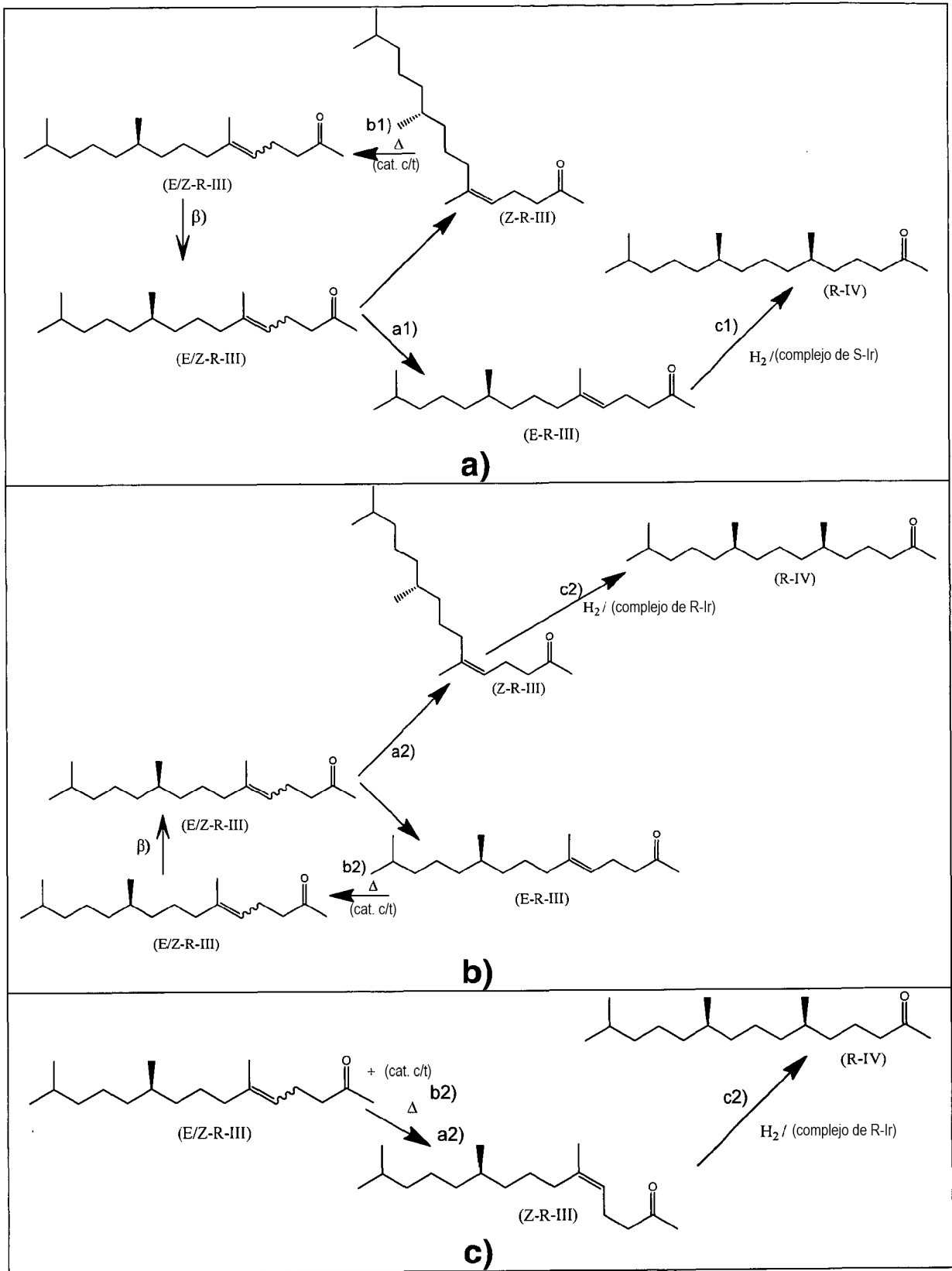


Fig.2

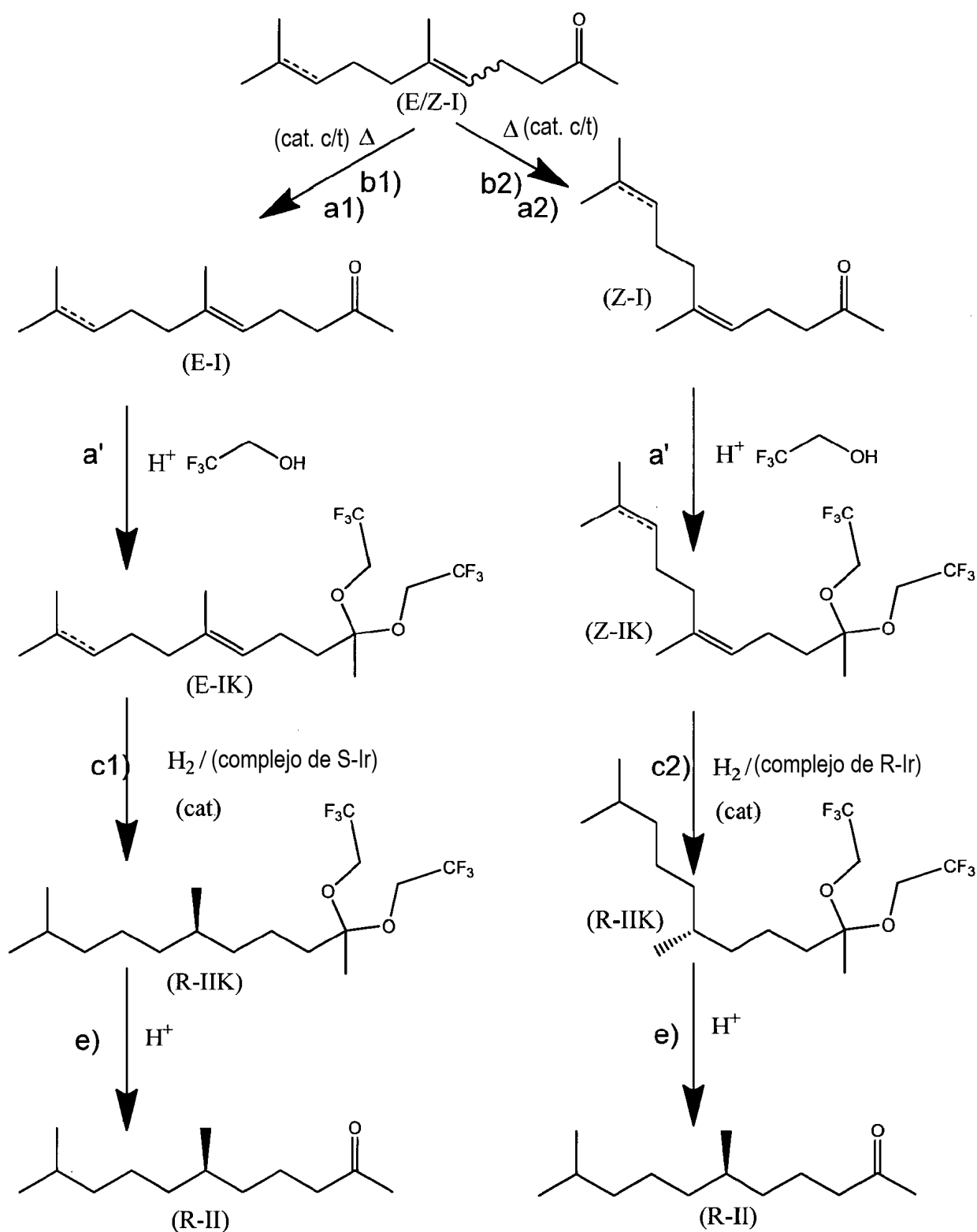


Fig.3

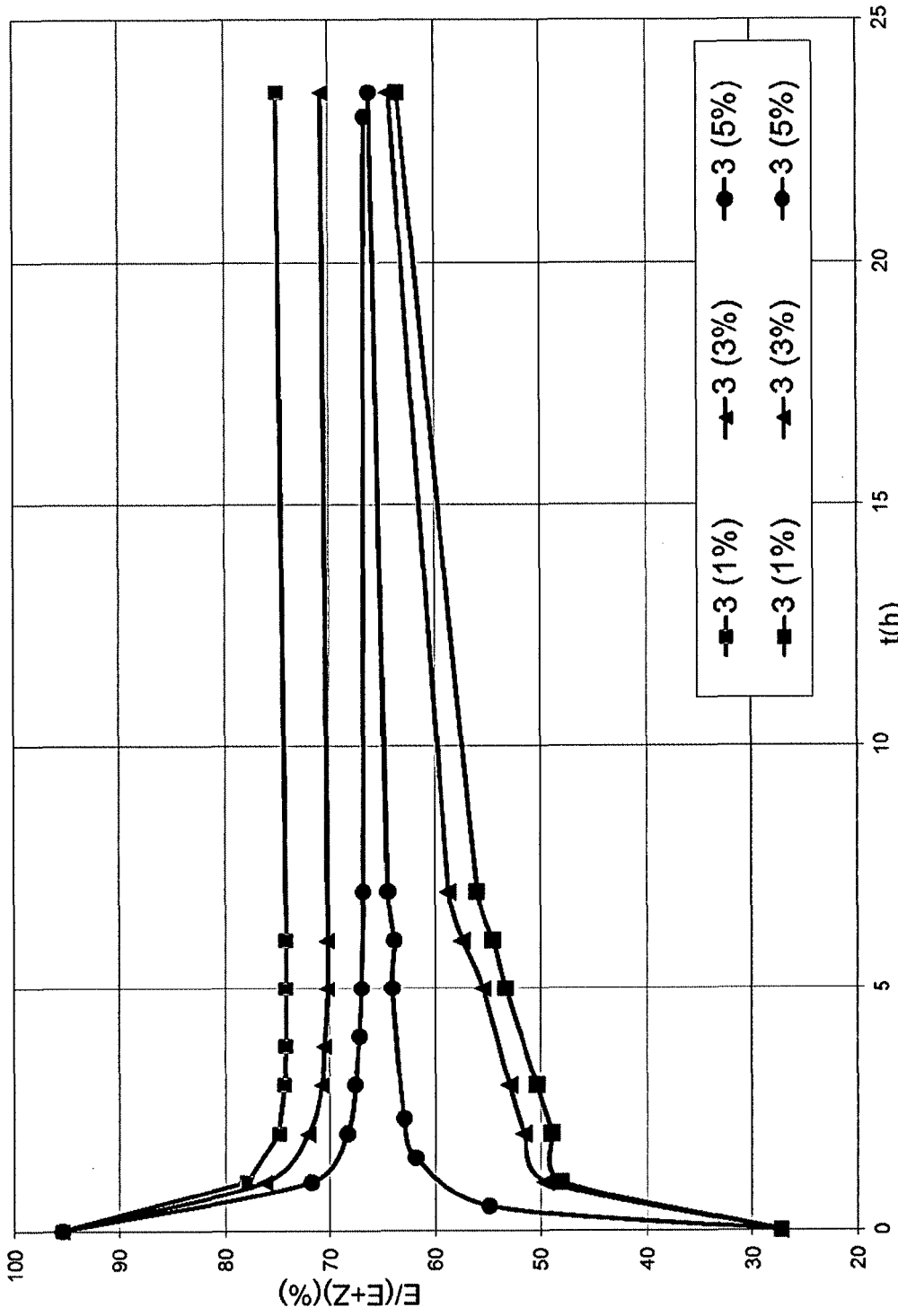


Fig. 4

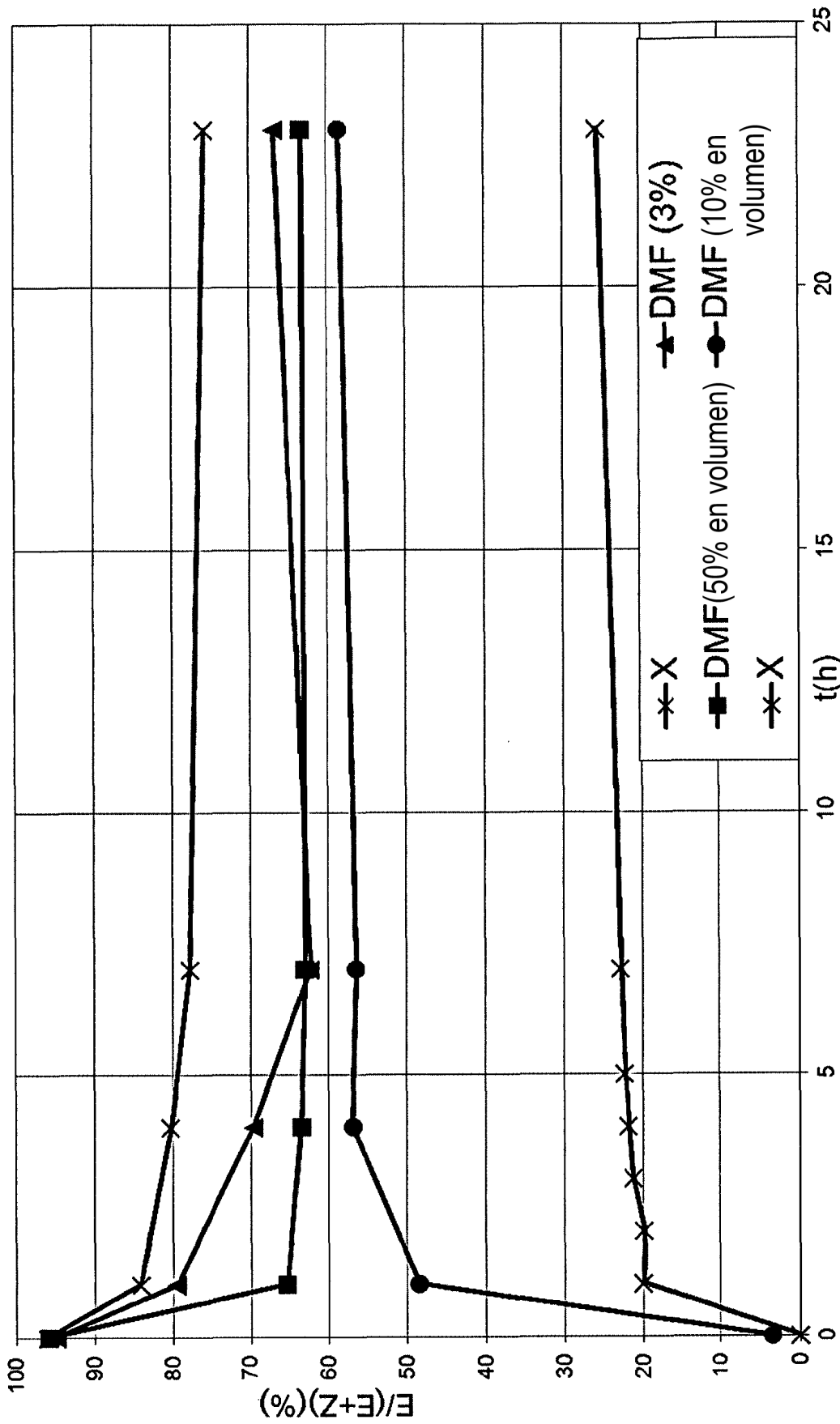


Fig. 5

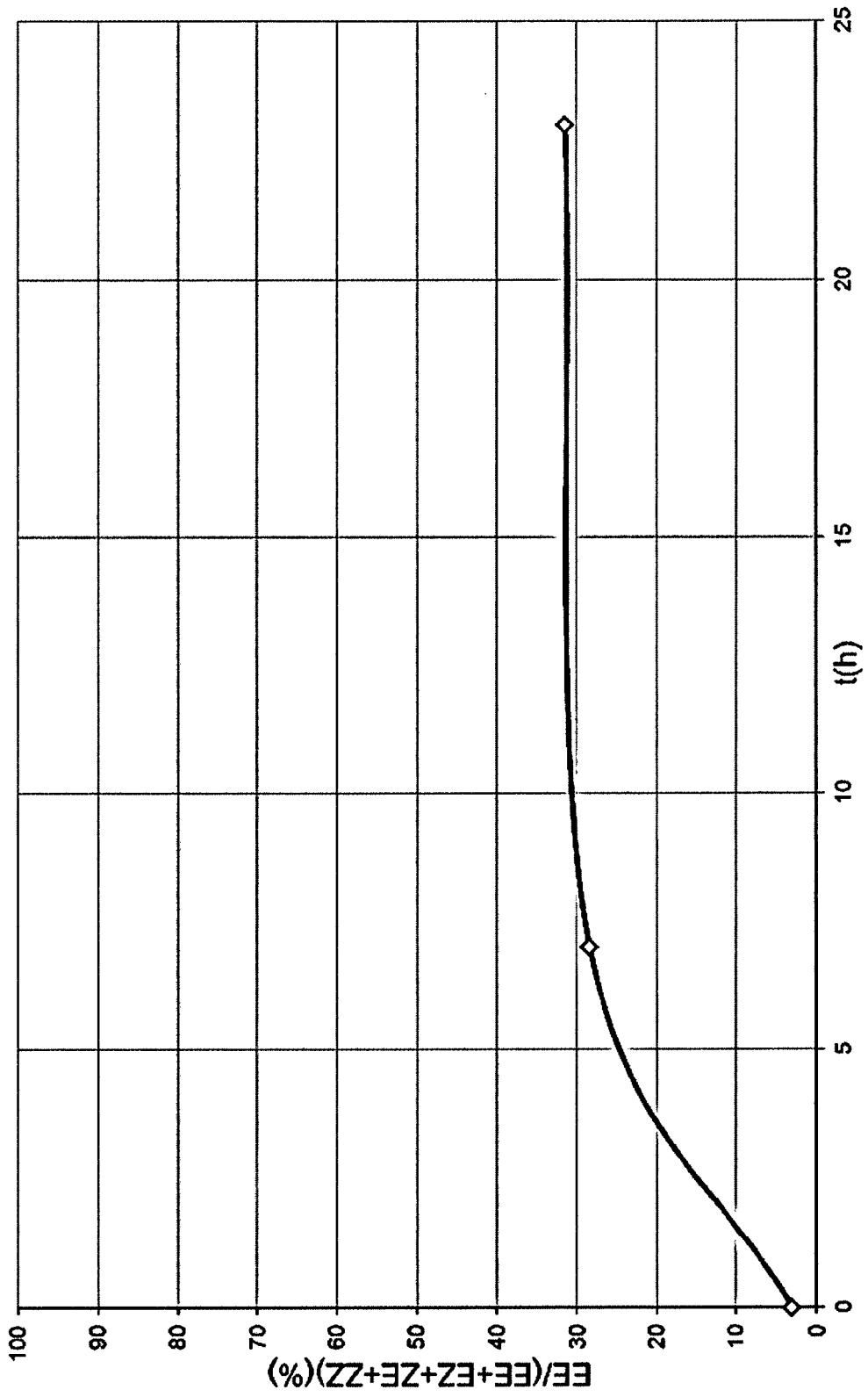


Fig.6a)

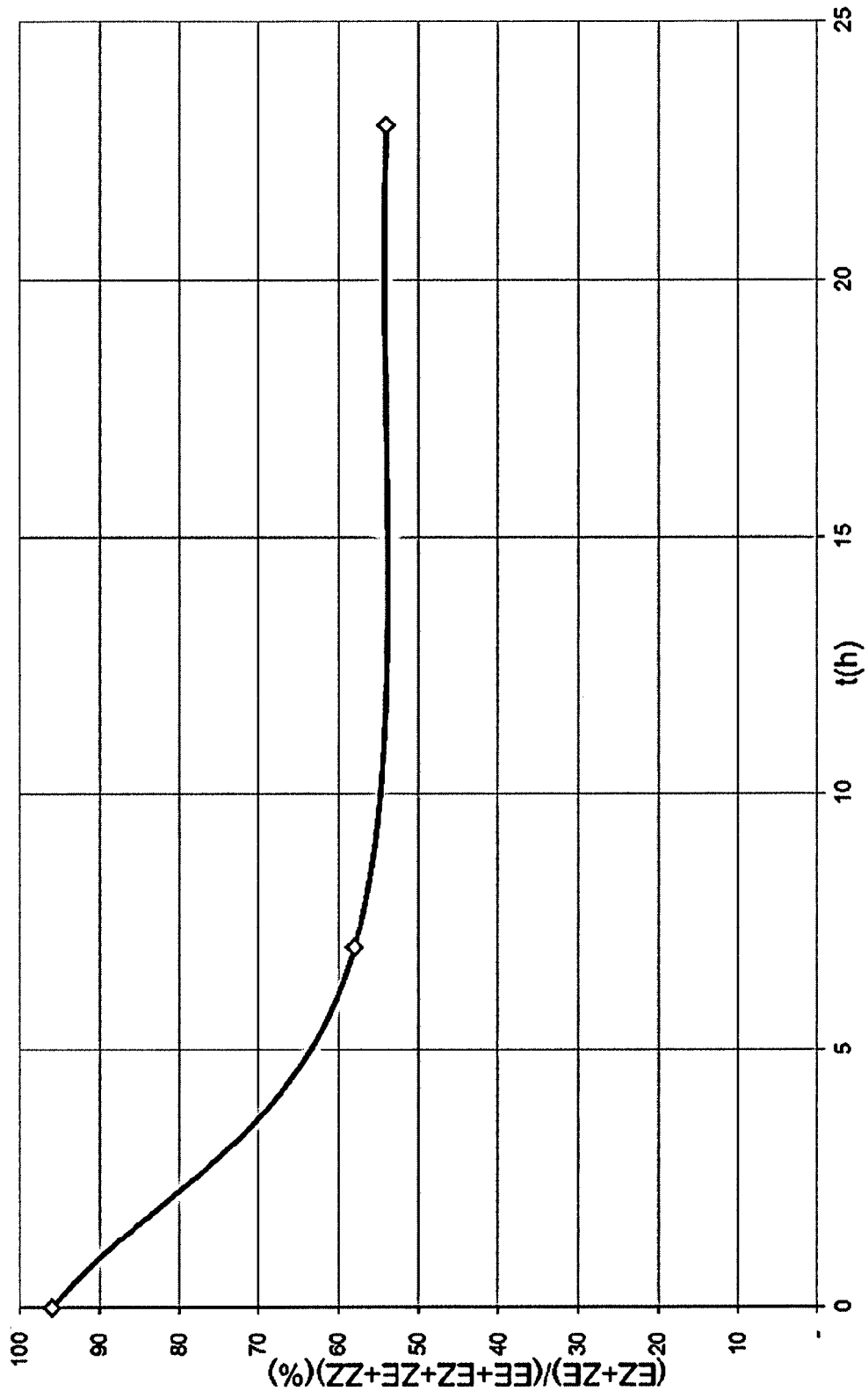


Fig.6b)

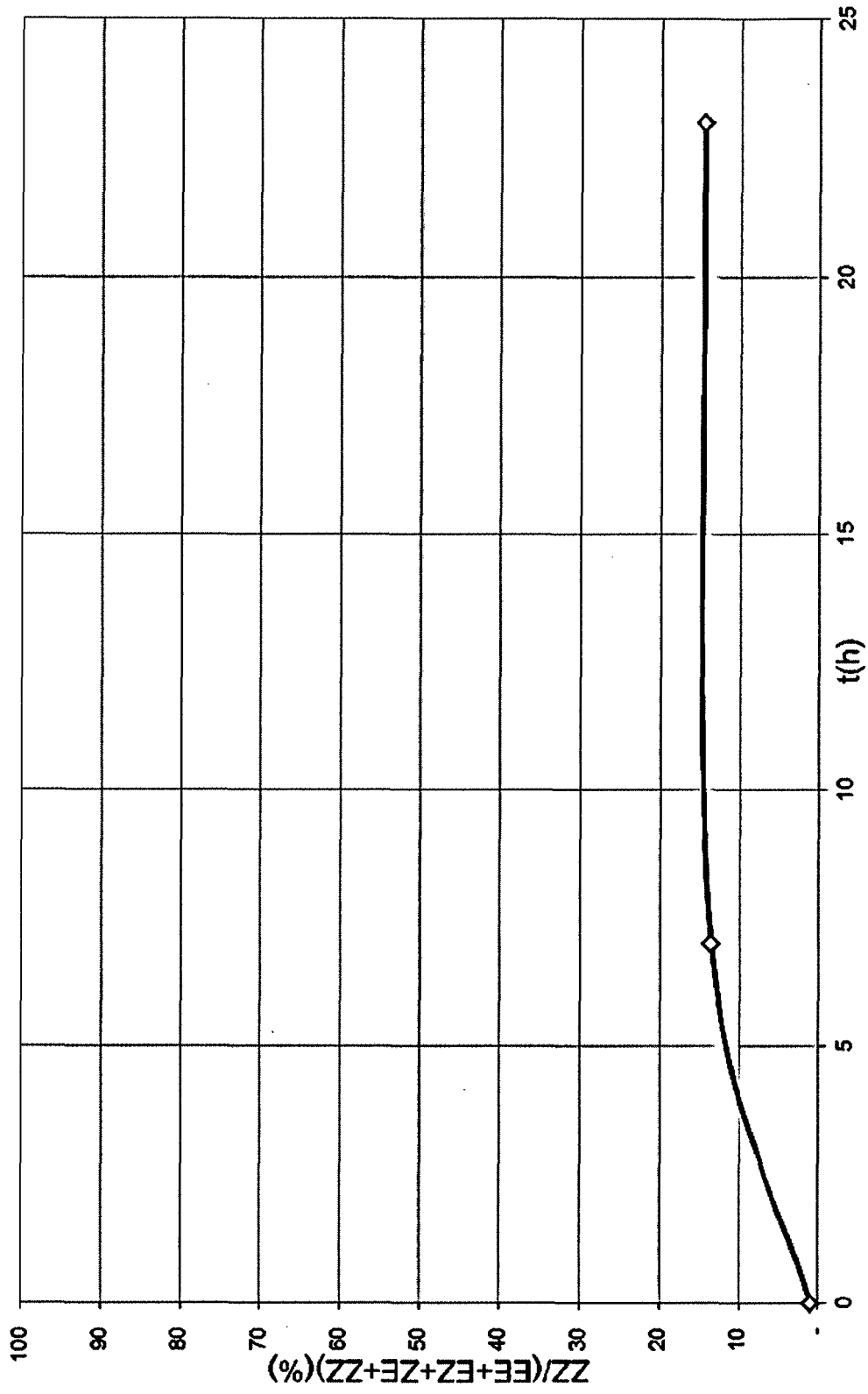


Fig.6c)