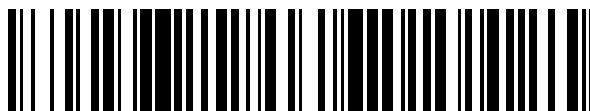


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 749**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07C 29/17 | (2006.01) | C07C 49/203 | (2006.01) |
| C07C 29/44 | (2006.01) | C07C 49/04 | (2006.01) |
| C07D 311/58 | (2006.01) | C07C 33/025 | (2006.01) |
| C07D 319/06 | (2006.01) | C07C 33/042 | (2006.01) |
| C07C 45/51 | (2006.01) | C07F 9/50 | (2006.01) |
| C07C 45/59 | (2006.01) | C07F 15/00 | (2006.01) |
| C07C 45/62 | (2006.01) | | |
| C07C 45/67 | (2006.01) | | |
| C07C 45/71 | (2006.01) | | |
| C07C 45/90 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/EP2013/077187**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096065**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13815472 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2935177**

54 Título: **(6R,10R)-6,10,14-Trimetilpentadecan-2-ona preparada a partir de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona**

30 Prioridad:

18.12.2012 EP 12197835

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2020

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;
TSCHUMI, JOHANNES;
VERZIJL, GERARDUS KAREL MARIA y
VRIES, DE, ANDREAS HENDRIKUS MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 746 749 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

(6R,10R)-6,10,14-Trimetilpentadecan-2-ona preparada a partir de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al campo de la (6R,10R)-6,10,14-trimetil-pentadecan-2-ona y los productos de reacción de la misma.

Antecedentes de la invención

La (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona es un producto intermedio importante, particularmente para la síntesis de (R,R)-isofitol [= (3RS,7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol], (R,R)-fitol y tocoferoles.

- 10 El isofitol, el fitol y los tocoferoles son sustancias quirales, produciéndose las dos últimas en la naturaleza en forma del estereoisómero "todos R". El fitol contiene 2 estereocentros y además un doble enlace carbono-carbono trisustituido que da lugar a estereoisómeros E/Z, mientras que el isofitol y los tocoferoles tienen 3 estereocentros. Por tanto, existen múltiples isómeros.

- 15 Se ha mostrado que de los estereoisómeros de tocoferoles que existen de forma natural, los (2R,4'R,8'R)-tocoferoles, particularmente (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol, tienen la mayor bioactividad (biopotencia).

Como las fuentes naturales de los (2R,4'R,8'R)-tocoferoles y el (R,R)-fitol, sin embargo, son muy limitadas, el mercado tiene una fuerte necesidad de una síntesis eficaz de (2R,4'R,8'R)-tocoferoles y (R,R)-isofitol y (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, el material de partida de estos productos, que es útil para aplicación a escala industrial.

- 20 El documento de patente US 5 955 636 A desvela un proceso para la preparación de fitona a partir de geranilacetona mediante nerolidol y farnesilacetona.

El documento de patente US 4 028 385 A desvela un proceso para la preparación de ésteres de farnesilo a partir de geranilacetona.

- 25 W. Kimel et al., en The Journal of Organic Chemistry 1957, vol. 22, no. 12, 1611-1618 desvelan la síntesis de homólogos de pseudo-ionona y productos relacionados.

V. N. Odinkov et al. en "New Approach to the Synthesis of (2RS,4'R,8'R)- α -Tocopherol (Vitamin E)", DOKLADY CHEMISTRY 2001, vol.380, no.1-3, 255-257 desvela la preparación de (2RS,4'R,8'R)- α -tocoferol a partir de fitona mediante isofitol.

El documento de patente US 5 600 015 A desvela una hidrogenación asimétrica catalizada por rodio.

- 30 El documento de patente US 2008/039638 A1 desvela una hidrogenación asimétrica catalizada por iridio.

Como, además, se ha mostrado que ocurre mayor bioactividad (biopotencia), por ejemplo por H. Weiser et al. en J. Nutr. 1996, 126(10), 2539-49, en general por tocoferoles que tienen la configuración R en el centro quiral situado a continuación del átomo de oxígeno del éter en el anillo de la molécula (es decir, configuración 2R), en comparación con los isómeros correspondientes que tienen configuración S, existe una fuerte necesidad de una síntesis eficaz y a escala industrial de (2R,4'R,8'R)-tocoferoles, particularmente (2R,4'R,8'R)-alfa-tocoferol.

- 35

Sumario de la invención

Por tanto, el problema a resolver por la presente invención es ofrecer un proceso para la fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

- 40 Sorprendentemente, se ha encontrado que el proceso según la reivindicación 1 es capaz de resolver este problema. Se ha mostrado que es posible obtener un isómero de interés específico a partir de una mezcla de isómeros de material de partida, es decir, una mezcla de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o una mezcla de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona.

- 45 Las realizaciones preferidas de las invenciones permiten hacer uso de los isómeros no deseados, usando una isomerización cis/trans. La hidrogenación asimétrica, que es uno de los elementos clave de la presente invención, se puede mejorar en calidad y velocidad por catalización de las cetonas para ser asiméricamente hidrogenadas, así como usando aditivos específicos.

El proceso de la invención permite la producción de las moléculas diana eficientemente con una alta calidad de mezclas isoméricas, permitiendo que se usen para la producción a escala industrial. El proceso es muy ventajoso en que forma el producto quiral deseado a partir de una mezcla de estereoisómeros del producto de partida de una forma eficiente.

- 50

Los aspectos adicionales de la invención son objeto de las reivindicaciones independientes adicionales. Las realizaciones particularmente preferidas son objeto de las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

5 En un primer aspecto la presente invención se refiere a un proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en una síntesis de múltiples etapas de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona que comprende las etapas

a) proporcionar una mezcla de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o una mezcla de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona;

10 b) separar un isómero de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona de la mezcla de la etapa a)

c) hidrogenación asimétrica de cualquier 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona o un cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o un cetal de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona usando hidrógeno molecular en presencia de un complejo quirral de iridio y dando (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona;

15 d) transformar químicamente (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetil-pentadec-5-en-2-ona;

e) separar un isómero de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona de la mezcla obtenida en la etapa d)

f) hidrogenación asimétrica usando hidrógeno molecular en presencia de un complejo quirral de iridio y dando (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona;

en donde las etapas a)-f) son en el orden a, b, c, d, e, f;

20 con la condición de que si en la etapa c) el cetal se hidrogena

antes de la etapa c) tenga lugar una etapa c₀)

c₀) formación de un cetal del isómero de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona separado en la etapa b)

25 y que en la etapa c) el cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona se hidrogena asimétricamente y después de la hidrogenación asimétrica el cetal hidrogenado se hidroliza dando la cetona y dando (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona.

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

30 Un grupo "alquilo C_{x-y}" es un grupo alquilo que comprende x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₃ es un grupo alquilo que comprende 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.

35 Un grupo "alquileno C_{x-y}" es un grupo alquileno que comprende x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, el grupo alquileno C_{2-C₆} es un grupo alquilo que comprende 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.

Un "alcohol fenólico" significa en este documento un alcohol que tiene un grupo hidroxilo que se une directamente a un grupo aromático.

El término "(R,R)-isofitol" usado en este documento significa (3RS,7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol.

El término "(R,R)-fitol" usado en este documento significa (2E,7R,11R)-3,7,11,15-tetrametil- 2-hexadecen-1-ol.

40 Los nombres de sustancia que empiezan con "poli" tales como politiol, como se usa en el presente documento, se refieren a sustancias que contienen formalmente dos o más de los grupos funcionales correspondientes por molécula.

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

Se define que la configuración en un centro estereogénico es o bien R o bien S. El experto en la técnica conoce el concepto R/S, y las reglas para la determinación de la configuración absoluta en estereoquímica.

En el presente documento, un doble enlace carbono-carbono se define como que es "proquiral" si la adición de hidrógeno molecular a dicho doble enlace carbono-carbono conduce a la formación de un centro de carbono estereogénico.

5 Los isómeros cis/trans son isómeros de configuración que tienen diferente orientación en el doble enlace. En este documento, el término "cis" se usa equivalentemente 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".

10 Un "catalizador de isomerización cis/trans" es un catalizador que es capaz de isomerizar un isómero cis (isómero Z) dando una mezcla de isómeros cis/trans (mezcla de isómeros E/Z) o de isomerizar un isómero trans (isómero E) dando un isómero cis/trans (mezcla de isómeros 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.

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

15 En el presente documento, cualquier línea de puntos individual representa el enlace por el que un sustituyente se une al resto de una molécula.

"Rendimiento del ensayo" de una hidrogenación asimétrica es en la presente solicitud la relación molar entre el número de moléculas de cetonas o aldehídos o cetales o acetales completamente saturados y el número de moléculas de cetonas o aldehídos o cetales o acetales insaturados que se someten a la hidrogenación.

20 La 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona es una sustancia conocida y se puede sintetizar, por ejemplo, a partir de 3,7-dimetiloct-1-en-3-ol y 2-metoxiprop-1-eno como se desvela en el documento de patente DE 1193490. El 3,7-dimetiloct-1-en-3-ol se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento desvelado en el documento de patente WO 2012/025559 A2.

25 La 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona es una mezcla de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona.

La 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona está comercialmente disponible y se puede sintetizar, por ejemplo, a partir de linalool por la transposición de Carroll, y es una mezcla de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona.

30 En una primera etapa (etapa a) del proceso se proporciona una mezcla de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o una mezcla de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona.

Separación

35 Las etapas b) y e) se refieren a la separación de uno de los isómeros de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona de la mezcla de la etapa a) y a la separación de uno de los isómeros de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona de la mezcla obtenida en la etapa d), respectivamente.

40 Esta separación de isómeros en la etapa b) y/o e) se puede hacer en diferentes formas. Una primera posibilidad es la separación por medio de cromatografía. Una forma adicional y preferida de separación es que la separación de isómeros en la etapa b) y/o e) se haga mediante destilación. La separación es posible por el hecho que los isómeros tienen diferentes puntos de ebullición. Para minimizar la degradación térmica de los isómeros es recomendable destilar a presión reducida y por medio de una columna de destilación.

Como los isómeros a separar tienen diferentes puntos de ebullición (véase la Tabla 1), los isómeros se pueden separar mediante destilación. Usando técnicas y equipo de destilación específicos es posible separar el isómero que tiene el punto de ebullición más alto o más bajo.

Tabla 1. Puntos de ebullición de isómeros.

| Sustancia | Punto de ebullición |
|---------------------------------------|----------------------------|
| (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona | 112 °C a 5 mbar |
| (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona | 109 °C a 5 mbar |
| (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona | 78 °C a 0,5 mbar |

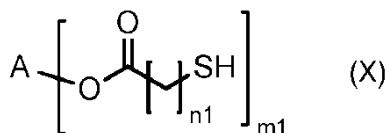
| <u>Sustancia</u> | <u>Punto de ebullición</u> |
|---|----------------------------|
| (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona | 75 °C a 0,5 mbar |
| (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona | 122 °C a 2 mbar |
| (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona | 119 °C a 2 mbar |

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

Isomerización cis/trans

5 Los catalizadores de isomerización cis/trans son catalizadores que isomerizan los dobles enlaces carbono-carbono. Se ha encontrado que con el fin de la presente invención dicha isomerización cis/trans que cataliza la isomerización cis/trans de los dobles enlaces en las posiciones 5 y 9 es particularmente monóxido de nitrógeno (NO) o un compuesto orgánico de azufre, particularmente un politiol.

Son particularmente adecuados como catalizadores de isomerización cis/trans los politioles de la fórmula (X) o politioles aromáticos



10 en donde n1 representa un número entero desde 1 hasta 4, particularmente 2,
y m1 representa un número entero desde 2 hasta 8, particularmente 3 o 4, preferentemente 4;
y A representa un grupo hidrocarburo alifático m1-valente de peso molecular de entre 28 g/mol y 400 g/mol, particularmente entre 90 y 150 g/mol.

15 Se ha mostrado que los politioles tetra(mercaptoacetato) de pentaeritritol, tris(mercaptoacetato) de trimetilolpropano, dimercaptoacetato de glicol, tetra-(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol, tri-(3-mercaptopropionato) de trimetilolpropano (=bis(3-mercaptopropanoato) de 2-etil-2-(((3-mercaptopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diílo) y di-(3-mercaptopropionato) de glicol son politioles altamente preferidos de la fórmula (X) y son los politioles preferidos de todos los politioles anteriormente mencionados.

20 Son particularmente preferidos como politioles aromáticos 4,4'-dimercaptobifenilo o 4,4'-tiodibencenotiol.

Es muy ventajoso el uso de politioles de la fórmula (X) como catalizadores de isomerización cis/trans en los que los politioles tienen presiones de vapor generalmente muy bajas (es decir, altos puntos de ebullición) que les permite usarlos a temperaturas elevadas, por ejemplo mientras que destila el isómero de bajo punto de ebullición. Además, los politioles poseen una alta densidad de funcionalidades tiol por peso molecular, que es muy ventajoso, en que solo se necesita añadir poco catalizador.

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

El monóxido de nitrógeno (NO) es un gas y se puede introducir a la cetona o cetal a isomerizar como tal o en forma de un mezcla de gases, particularmente en combinación con al menos un gas inerte, particularmente con nitrógeno. En caso de que se use una mezcla de gases, la cantidad de monóxido de nitrógeno en la mezcla de gases está preferentemente en el intervalo de 1 - 99 %, particularmente de 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 preferentemente en el intervalo de 10 - 60 % en peso de la mezcla de gases.

El uso de monóxido de nitrógeno como catalizadores de isomerización cis/trans es muy ventajoso en que el catalizador de isomerización se puede retirar muy fácilmente de la cetona o cetal a isomerizar.

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

El monóxido de nitrógeno (NO) o una mezcla de monóxido de nitrógeno (NO) con otros gases se introduce preferentemente en una forma continua por medio de un tubo y se burbujea a través de la cetona o cetal a isomerizar.

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

- 5 La destilación se puede realizar en presencia del catalizador de isomerización cis/trans (*isomerización de una etapa o isomerización in situ*), de manera que se vuelva a formar continuamente el isómero deseado y se pueda separar mediante destilación.

Además, la isomerización cis/trans puede ocurrir en un recipiente separado en el que se añade el catalizador de isomerización cis/trans al resto de la destilación. Por tanto, se isomeriza el isómero residual por medio de un catalizador de isomerización cis/trans y posteriormente se añade a la mezcla de isómeros correspondiente proporcionada en las etapas a) y d), respectivamente.

10 El uso de la isomerización cis/trans en la etapa b) y/o e) permite un alto rendimiento en el isómero deseado. En casos preferidos, se puede lograr que esencialmente todo el isómero no deseado se isomericé totalmente en el isómero deseado.

15 Preferentemente, particularmente en el caso en el que el catalizador de isomerización no sea monóxido de nitrógeno, más preferentemente en el caso de politioles como catalizadores de isomerización, la isomerización se realiza 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 ocurrir a presión ambiente o a presión reducida. En caso de la *isomerización en una etapa*, la isomerización se realiza preferentemente a presión reducida.

20 Particularmente, para el caso de monóxido de nitrógeno que es el catalizador de isomerización cis/trans, la isomerización se realiza a presión ambiente o sobrepresión.

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

25 Por tanto, se prefiere que el proceso de una isomerización cis/trans se realice 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-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), sulfolano y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

30 Es más preferido que el proceso de una isomerización cis/trans se realice 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-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

35 La cantidad de catalizador de isomerización cis/trans está preferentemente entre 1 y 20 % en peso en relación con la cantidad de los isómeros de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, respectivamente con (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona.

Formación de cetales

En una realización adicional, antes de la etapa c) tiene lugar una etapa c_o)

40 c_o) formación de un cetal del isómero de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona separado en la etapa b).

Por tanto, en la etapa c), el cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona se hidrogena asimétricamente y después de la hidrogenación asimétrica el cetal hidrogenado se hidroliza dando la cetona y dando (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona.

45 En una realización adicional, antes de la etapa f) tiene lugar una etapa f_o)

f_o) formación de un cetal del isómero de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona separado en la etapa e).

Por tanto, en la etapa f), el cetal de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona se hidrogena asimétricamente y después de la hidrogenación asimétrica el cetal hidrogenado se hidroliza dando la cetona y dando (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

50 La formación de un cetal a partir de una cetona, en sí, se conoce por el experto en la técnica.

El cetal de una cetona insaturada se puede formar preferentemente a partir de la cetona insaturada anteriormente mencionada y un alcohol.

Se conoce por el experto en la técnica que existen vías alternativas de síntesis para cetales. En principio, el cetal también se puede formar tratando una cetona con orto-ésteres o por trans-cetalización tal como se desvela, por ejemplo, en Pério et al., *Tetrahedron Letters* 1997, 38 (45), 7867-7870, o en Lorette y Howard, *J. Org. Chem.* 1960, 521-525.

Preferentemente, el cetal se forma a partir de la cetona insaturada anteriormente mencionada y un alcohol.

El alcohol puede comprender uno o más grupos hidroxilo. El alcohol puede ser un alcohol fenólico o un alcohol alifático o cicloalifático. Preferentemente, el alcohol tiene uno o dos grupos hidroxilo.

En caso de que el alcohol tenga un grupo hidroxilo, el alcohol es preferentemente un alcohol que tiene 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, pentano-1-ol, 3-metilbutano-1-ol, 2-metilbutano-1-ol, 2,2-dimetilpropano-1-ol, pentano-3-ol, pentano-2-ol, 3-metilbutano-2-ol, 2-metilbutano-2-ol, hexano-1-ol, hexano-2-ol, hexano-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 los alcoholes primarios o secundarios. Los alcoholes primarios se usan preferentemente como alcoholes con un grupo hidroxilo. Se usan particularmente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol o 2,2,2-trifluoroetanol, preferentemente metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol o 2,2,2-trifluoroetanol, como alcoholes con un grupo hidroxilo.

En otra realización, el alcohol es un diol, por tanto tiene dos grupos hidroxilo. El diol se selecciona preferentemente 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, 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, 1,2-dimetilpropano-1,3-diol, benceno-1,2-diol y ciclohexano-1,2-dioles. De los dos ciclohexano-1,2-dioles, el estereoisómero preferido es *syn*-ciclohexano-1,2-diol (= *cis*-ciclohexano-1,2-diol).

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

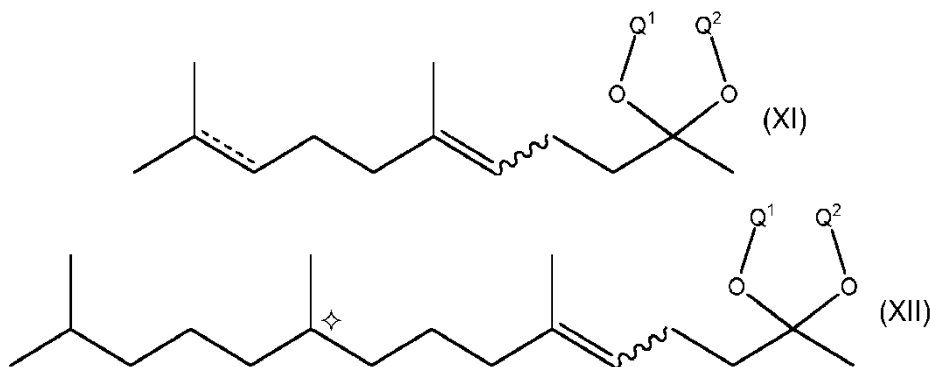
Son particularmente adecuados dioles vecinales que se seleccionan del grupo que consiste en etano-1,2-diol, propano-1,2-diol, butano-1,2-diol, butano-2,3-diol, 2-metilpropano-1,2-diol, benceno-1,2-diol y *syn*-ciclohexano-1,2-diol, particularmente etano-1,2-diol.

Otros particularmente adecuados son dioles en los que los grupos hidroxilo se separan por 3 átomos de carbono, y, por tanto, forman un anillo de 6 miembros muy estable en un cetal. Los 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.

Preferentemente se usan alcoholes primarios como dioles.

El experto en la técnica conoce las condiciones de reacción y la estequiometría usada para la formación de cetales.

Los cetales preferidos tienen la fórmula (XI) o (XII)



en donde una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que se une al doble enlace carbono-carbono adyacente tal que tenga dicho doble enlace carbono-carbono en cualquiera de la configuración Z o E;

y en donde el doble enlace que tiene líneas discontinuas (-----) en la fórmula representa cualquiera de un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

y en donde \diamond representa un centro estereogénico;

y en donde

Q^1 y Q^2

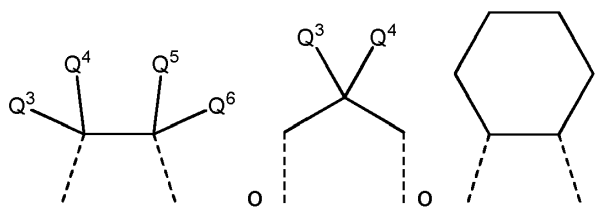
5 representan ya sea individualmente o ambos un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_{10} halogenado;

o forman juntos un grupo alquileo C_2-C_6 o un grupo cicloalquileo C_6-C_8 .

Q^1 y Q^2 representan particularmente

cualquiera de un grupo alquilo C_1-C_{10} o grupo alquilo C_1-C_{10} lineal fluorado, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o un grupo $-CH_2CF_3$

10 o un grupo de la fórmula



en la que Q^3 , Q^4 , Q^5 y Q^6 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo.

Particularmente, Q^1 y Q^2 representan ambos un grupo alquilo C_1-C_{10} lineal fluorado, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o un grupo $-CH_2CF_3$, o forman juntos el grupo alquileo $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$.

15 Por tanto, los cetales preferidos a ser asimétricamente hidrogenados se seleccionan del grupo que consiste en (E)-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, (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, (Z)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-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, (Z)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6-dieno, (Z)-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, (E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno, (Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano y (Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno; (R,E)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (R,E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno; (R,Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano y (R,Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno.

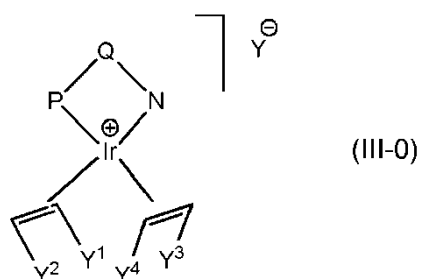
25 La hidrólisis del cetal hidrogenado a la cetona correspondiente se conoce por el experto en la técnica. Es particularmente adecuada la hidrólisis por medio de un ácido y aislamiento de la cetona formada, particularmente por medio de extracción.

Hidrogenación asimétrica

30 Las etapas c) y f) implican hidrogenaciones asimétricas por hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quirál.

Los complejos de iridio quirales son compuestos que tienen ligandos orgánicos que están coordinados con un átomo de iridio central. La quiralidad de los complejos de iridio quirales es debido a o bien la quiralidad de los ligandos o la disposiciones espaciales de los ligandos. Este concepto de quiralidad se conoce bien de la química de los complejos. Los ligandos pueden ser monodentados o polidentados. Preferentemente, los ligandos unidos al átomo central de iridio son ligandos quelantes. Para la presente invención, se ha mostrado particularmente que los complejos de iridio quirales que tienen un ligando orgánico que lleva un centro estereogénico son muy adecuados.

35 Se prefiere que el complejo quirál de iridio se una a un ligando orgánico quelante que tiene N y P como átomos de coordinación y a o bien dos olefinas o a un dieno que tiene dos dobles enlaces carbono-carbono, y que, por tanto, el complejo quirál de iridio tenga preferentemente la siguiente fórmula (III-0)



en donde

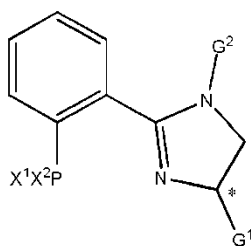
P-Q-N representa un ligando orgánico quelante que comprende un centro estereogénico o tiene quiralidad plana o axial y tiene un átomo de nitrógeno y de fósforo como sitio de unión al centro de iridio del complejo;

5 Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{5-10} , o grupo aromático; o al menos dos de ellos forman juntos al menos un grupo de unión bivalente de al menos 2 átomos de carbono; con la condición de que Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 no sean todos átomos de hidrógeno; y

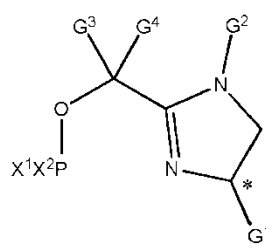
10 Y^\ominus es un anión, seleccionado particularmente del grupo que consiste en haluro, PF_6^- , SbF_6^- , tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato ($BArF^-$), BF_4^- , sulfonatos perfluorados, preferentemente $F_3C-SO_3^-$ o $F_9C_4-SO_3^-$; ClO_4^- , $Al(OC_6F_5)_4^-$, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, $N(SO_2CF_3)_2^-$, $N(SO_2C_4F_9)_2^-$ y $B(C_6F_5)_4^-$.

El átomo de nitrógeno y de fósforo se separan preferentemente por 2 a 5, preferentemente 3, átomos en la fórmula química del ligando P-Q-N.

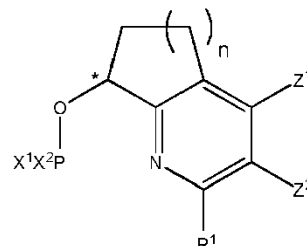
El ligando orgánico quelante P-Q-N se selecciona preferentemente de las fórmulas (III-N1), (III-N2), (III-N3), (III-N4), (III-N5), (III-N6), (III-N7), (III-N8) y (III-N9)



(III-N1)

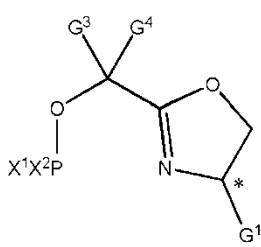


(III-N2)

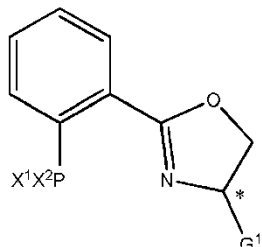


(III-N3)

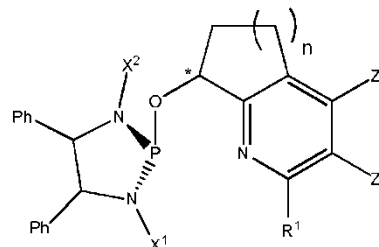
15



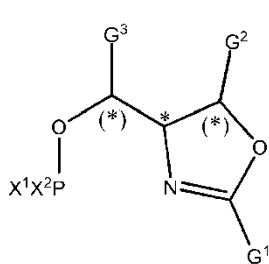
(III-N4)



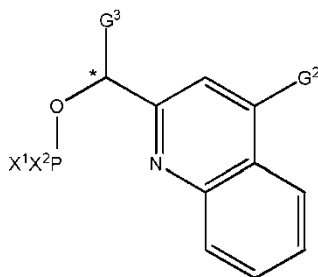
(III-N5)



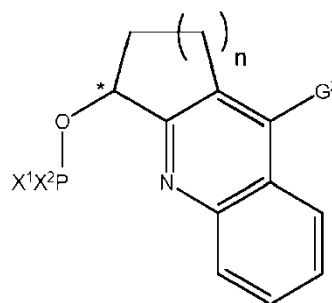
(III-N6)



(III-N7)



(III-N8)



(III-N9)

en donde G^1 representa o bien un grupo alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-7} , adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} y/o uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo;

5 G^2 , G^3 y G^4 representan independientemente entre sí átomos de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-7} , adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} y/o uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo;

X^1 y X^2 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-7} , adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} y/o uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo o ferrocenilo;

10 Ph representa fenilo;

n es 1 o 2 o 3, se prefiere 1 o 2;

y R^1 , Z^1 y Z^2 son como se definen después para la fórmula (III)

15 En caso de que Y^1 y Y^2 y/o Y^3 y Y^4 formen una olefina de la fórmula $Y^1=Y^2$ y/o de la fórmula $Y^3=Y^4$, esta olefina es o estas olefinas se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en eteno, prop-1-eno, 2-metilprop-1-eno, 2-metilbut-2-eno, 2,3-dimetilbut-2-eno, (Z)-cicloocteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopenteno y norborneno.

En caso de que Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 estén formando un dieno, es o bien cíclico (doble enlace en un ciclo) o acíclico (doble enlace no en un ciclo).

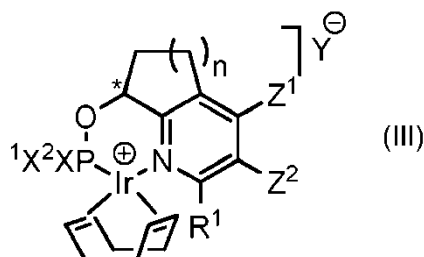
Los dos dobles enlaces carbono-carbono del dieno se unen preferentemente por dos enlaces carbono, es decir, los dienos comprenden preferentemente la subestructura $C=C-C-C=C$.

20 Los ejemplos de dienos acíclicos preferidos son hexa-1,5-dieno, hepta-1,5-dieno, octa-1,5-dieno, octa-2,6-dieno, 2,4-dialquil-2,7-octadieno, 3,6-dialquilocta-2,6-dieno, 1,2-divinilciclohexano y 1,3-butadieno.

25 Los ejemplos de dienos cíclicos son cicloocta-1,5-dieno, ciclohexa-1,4-dieno, ciclohexa-1,3-dieno, 3,4,7,8-tetraalquilocicloocta-1,5-dieno, 3,4,7-trialquilocicloocta-1,5-dieno, 3,4-di-alquilocicloocta-1,5-dieno, 3,7-di-alquilocicloocta-1,5-dieno, 3,8-di-alquilocicloocta-1,5-dieno, 3-alquilocicloocta-1,5-dieno; norbornadieno, 1-alquilorbornadieno, 2-alquilorbornadieno, 7-alquilorbornadieno, dicitlopentadieno, ciclopentadieno y (1s,4s)-biciclo[2.2.2]octa-2,5-dieno.

El dieno preferido es cicloocta-1,5-dieno.

Una clase altamente preferida de complejos de iridio quirales son los complejos de iridio quirales de la fórmula (III)



en donde

30 n es 1 o 2 o 3, se prefiere 1 o 2;

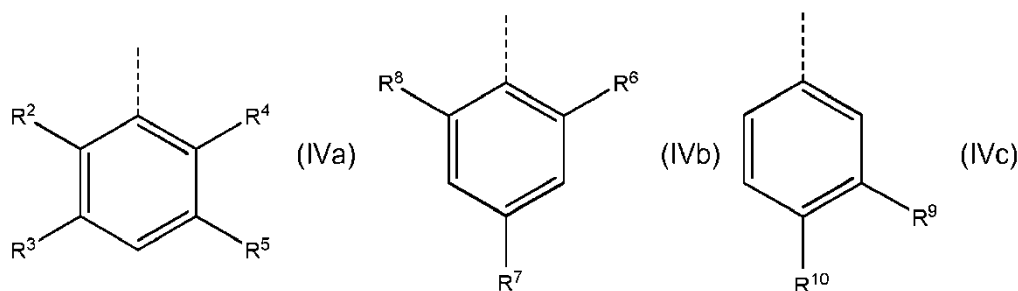
X^1 y X^2 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-7} , adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} y/o uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo o ferrocenilo;

Z^1 y Z^2 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-5} o alcoxi C_{1-5} ;

35 o Z^1 y Z^2 representan juntos un grupo de unión que forma un anillo de 5 a 6 miembros;

Y^\ominus es un anión, seleccionado particularmente del grupo que consiste en haluro, PF_6^- , SbF_6^- , tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato ($BArF^-$), BF_4^- , sulfonatos perfluorados, preferentemente $F_3C-SO_3^-$ o $F_9C_4-SO_3^-$; ClO_4^- , $Al(OC_6F_5)_4^-$, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, $N(SO_2CF_3)_2^-$, $N(SO_2C_4F_9)_2^-$ y $B(C_6F_5)_4^-$;

R^1 representa o bien fenilo u o-tolilo o m-tolilo o p-tolilo o un grupo de la fórmula (IVa) o (IVb) o (IVc)



5 en donde R^2 y R^3 representan o bien ambos H o un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo C_1-C_4 halogenado, o representan un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático o aromático de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por átomos de halógeno o por grupos alquilo C_1-C_4 o por grupos alcoxi C_1-C_4

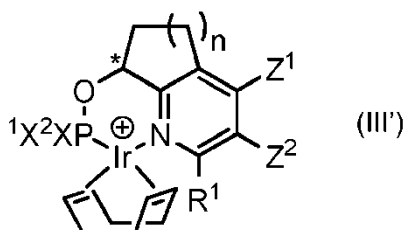
R^4 y R^5 representan o bien ambos H o un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo C_1-C_4 halogenado, o un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático o aromático de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por átomos de halógeno o por grupos alquilo C_1-C_4 o por grupos alcoxi C_1-C_4 ;

R^6 y R^7 y R^8 representan cada uno un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo C_1-C_4 halogenado;

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

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

15 El complejo de la fórmula (III) es neutro, es decir, el complejo consiste en un catión complejo de la fórmula (III') y anión Y como se define antes.



El experto en la técnica conoce que se pueden disociar los aniones y cationes.

20 X^1 y/o X^2 representan preferentemente 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 caso que X^1 y/o X^2 representen grupos fenilo que están sustituidos con de uno a cinco átomos de halógeno, son particularmente útiles los grupos fenilo sustituidos con átomos de flúor, es decir, C_6H_4F , $C_6H_3F_2$, $C_6H_2F_3$, C_6HF_4 o C_6F_5 .

25 En caso de que X^1 y/o X^2 representen grupos fenilo que están sustituidos con de uno a tres alquilo C_{1-4} , son particularmente útiles los grupos fenilo sustituidos con grupo(s) metilo, particularmente orto-tolilo y para-tolilo.

Preferentemente, ambos de X^1 y X^2 representan el mismo sustituyente.

Lo más preferido, ambos de X^1 y X^2 son grupos fenilo u orto-tolilo.

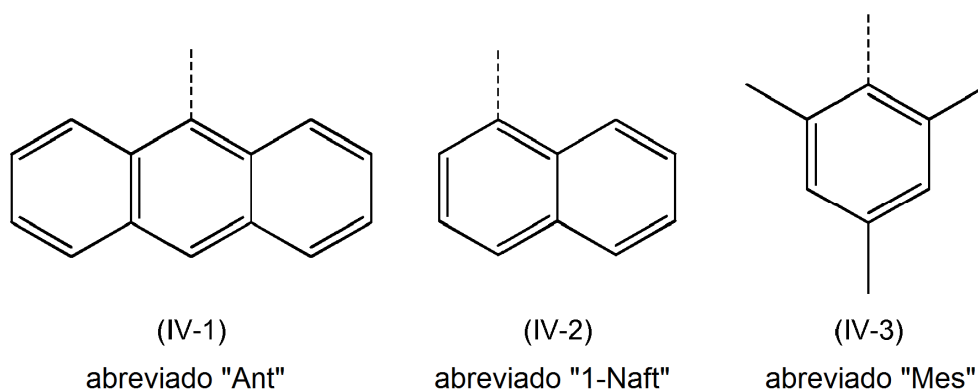
30 Se prefiere que los grupos alquilo C_1-C_4 o alcoxi usados en la definición de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} anterior sean grupos primarios o secundarios, preferentemente primarios, alquilo o alcoxi.

Un sustituyente R^1 particularmente apto de la fórmula (IVa) es el grupo 9-antrilo o 1-naftilo.

Un sustituyente R^1 particularmente apto adicional de la fórmula (IVb) es el grupo mesitilo.

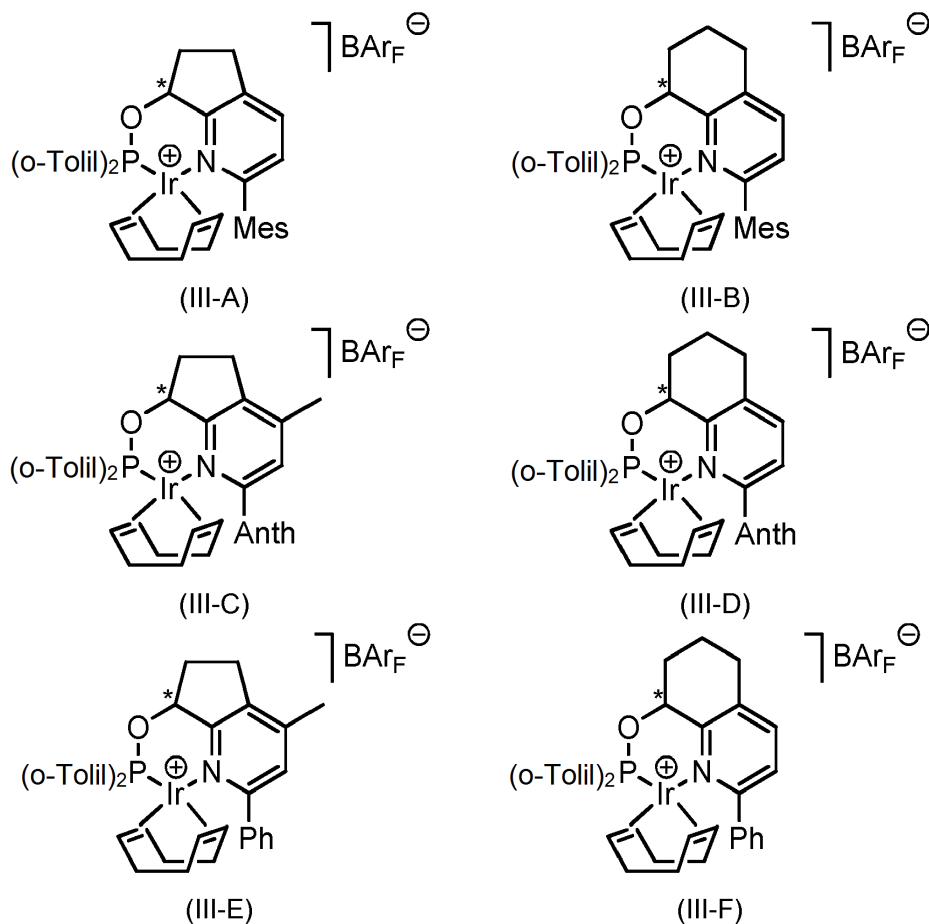
Un sustituyente R^1 particularmente apto adicional de la fórmula (IVc) es el grupo 2-naftilo.

35 Preferentemente, R^1 se representa por fenilo (abreviado "Ph") o la fórmula (IV-1) o (IV-2) o (IV-3), particularmente (IV-1) o (IV-3).



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

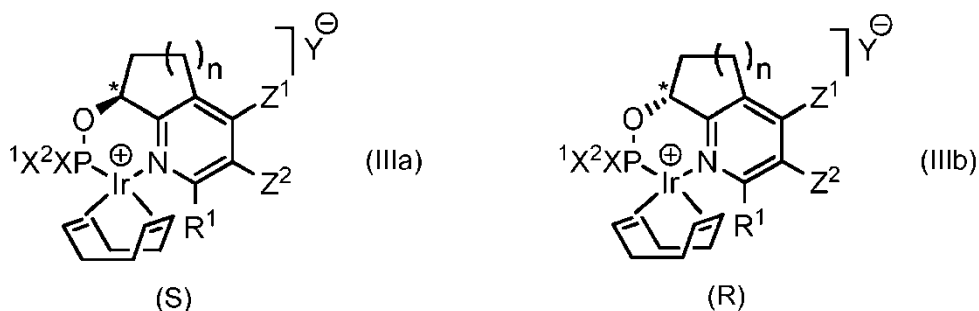
5 Los complejos de iridio quirales preferidos de la fórmula (III) son los complejos de las fórmulas (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E) y (III-F).



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

Los complejos de iridio quirales de la fórmula (III) se pueden sintetizar, por consiguiente, como se describe con detalle en Chem. Sci., 2010, 1, 72 - 78.

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



- Los enantiómeros individuales del complejo de la fórmula (III) se podrían separar principalmente después de la etapa de complejación de una mezcla racémica. Sin embargo, como desvela Chem. Sci., 2010, 1, 72 - 78, la síntesis del complejo de la fórmula (III) comprende una reacción que implica un alcohol quiral no racémico. Como 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. Como dicho alcohol correspondiente se puede obtener en una relación R/S superior a 99 % respectivamente inferior a 1 %, el complejo de la fórmula (III) se puede obtener en purezas enantioméricas extremadamente altas, particularmente en una relación R/S superior a 99 % respectivamente inferior a 1 %.
- 5 El complejo quiral de iridio se usa preferentemente en un exceso de un enantiómero.
- Particularmente, se prefiere que la relación de las cantidades molares de los enantiómeros individuales R:S del complejo quiral de iridio de la fórmula (III) sea superior a 90 : 10 o inferior a 10 : 90, preferentemente en el intervalo de 100 : 0 a 98 : 2 o 0 : 100 a 2 : 98. Lo más preferido es que esta relación sea aproximadamente 100 : 0 respectivamente aproximadamente 0 : 100. La relación por último lugar preferida es 100 : 0 respectivamente 0 : 100.
- 15 En una realización, el centro estereogénico indicado por * tiene la configuración R.
- En otra realización, el centro estereogénico indicado por * tiene la configuración S.
- El agente de hidrogenación es hidrógeno molecular (H₂).
- La cantidad de complejo quiral de iridio es preferentemente desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 5 % en moles, preferentemente desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 2 % en moles, más preferentemente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 % en moles, basado en la cantidad de la cetona respectivamente cetol.
- 20 La hidrogenación se puede llevar a cabo en sustancia o en un vehículo inerte, particularmente en un disolvente inerte, o una mezcla de disolventes inertes. Se prefiere llevar a cabo la hidrogenación en sustancia (pura).
- 25 Los disolventes adecuados preferidos son hidrocarburos halogenados, hidrocarburos, carbonatos, éteres y alcoholes halogenados.
- Los disolventes particularmente preferidos son hidrocarburos, alcoholes fluorados e hidrocarburos halogenados, particularmente hidrocarburos alifáticos halogenados.
- Los ejemplos preferidos de hidrocarburos son hexano, heptano, tolueno, xileno y benceno, particularmente tolueno y heptano.
- 30 Los éteres preferidos son dialquil éteres. Los 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).
- Los alcoholes halogenados preferidos son los alcoholes fluorados. Un alcohol fluorado particularmente preferido es 2,2,2-trifluoroetanol.
- 35 Un grupo preferido de hidrocarburo halogenado son los compuestos aromáticos halogenados, particularmente clorobenceno.
- Los ejemplos preferidos de hidrocarburos alifáticos halogenados son los alcanos C₁ a C₁₅ mono- o polihalogenados lineales o ramificados o cíclicos. Los ejemplos especialmente preferidos son los alcanos C₁ a C₁₅ mono- o policlorados o mono o poli-bromados lineales o ramificados o cíclicos. Son más preferidos los alcanos C₁ a C₁₅ mono- o policlorados lineales o ramificados o cíclicos. Los preferidos son diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, cloroformo y bromuro de metileno.
- 40 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 cetal a hidrogenar está preferentemente entre 0,05 y 1 M, particularmente entre 0,2 y 0,7 M.

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

La secuencia de adición de los reactantes y disolvente no es crítica.

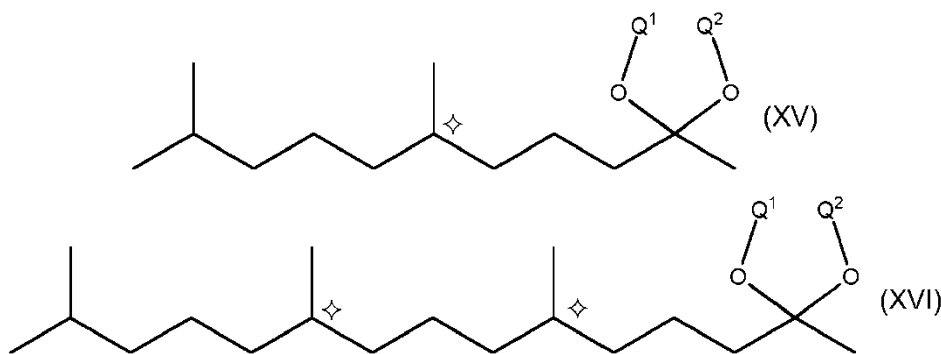
La técnica y el aparato adecuados para la hidrogenación son principalmente conocidos por el experto en la técnica.

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

En la etapa c) se hidrogena asimétricamente o bien 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, o un cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o un cetal de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona.

- 15 En la etapa f) se hidrogena o bien 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona o un cetal de 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona.

En caso de que un cetal se hidrogene asimétricamente, después de la hidrogenación asimétrica, el cetal asimétricamente hidrogenado tiene preferentemente la fórmula (XV) o (XVI).



- 20 en donde ◊ representa un centro estereogénico;

y en donde Q¹ y Q² son como se definen para la fórmula (XI) y (XII).

Por tanto, los cetales preferidos que se han hidrogenado asimétricamente se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en 2-(4,8-dimetilnonil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, 6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano, 2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-1,3-dioxano, 6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano;

- 25 (R)-2-(4,8-dimetilnonil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (R)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano, 2,5,5-trimetil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-1,3-dioxano y (6R,10R)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-pentadecano.

Cuando se hidrolizan estos cetales en la cetona correspondiente, dan 6,10-dimetilundecan-2-ona o 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, o (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona o (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, respectivamente.

- 30 A pesar del hecho de que la hidrogenación asimétrica de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpenta-dec-5-en-2-ona por medio de hidrógeno molecular en presencia de un complejo de iridio quiral, particularmente los de la fórmula (III), ya es bastante rápida y eficiente y altas velocidades de conversión, así como excelentes selectividades, se ha observado que la hidrogenación asimétrica se puede incluso mejorar cuando se hidrogenan asimétricamente cetales hidrogenados de las cetonas correspondientes.

- 35 Se ha observado que el complejo quiral de iridio de una quiralidad (R o S) específica convierte el material de partida en un producto que lleva un centro estereogénico específico, que se forma como resultado de la hidrogenación asimétrica.

- 40 Como en la presente invención se desea producir productos que lleven un estereocentro con configuración R por hidrogenación asimétrica, es decir, (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en la etapa c), y (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en la etapa f), respectivamente, se necesita seleccionar la quiralidad del complejo quiral de iridio dependiendo de si los isómeros de olefina que se separan en la etapa c) y etapa e), respectivamente, tienen la configuración Z o E.

Se ha mostrado que cuando los complejos de iridio quirales de la fórmula (III) que tienen la configuración S en el centro estereogénico indicado por * se usan para la hidrogenación de isómeros E, es decir, (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, respectivamente, se obtienen los productos correspondientes, es decir, (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en la etapa c), y (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en la etapa f), que llevan la configuración R en el centro estereogénico recién formado. Correspondientemente, la hidrogenación de isómeros Z, es decir, (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpenta-dec-5-en-2-ona, respectivamente, en presencia del complejo quiral de iridio de la fórmula (III) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado por * proporciona los mismos productos, es decir, se obtienen (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en la etapa c), y (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en la etapa f), que llevan la configuración R en el centro estereogénico recién formado

Sorprendentemente, se ha encontrado que este hallazgo es independiente de si se usa una cetona o un cetal en la etapa c) o f).

Por tanto, el complejo quiral de iridio de la fórmula (III) usado en la etapa c) y/o f) para la hidrogenación asimétrica tiene preferentemente

la configuración S en el centro estereogénico indicado por * en caso de que se vayan a hidrogenar (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, o cetales de las mismas, o (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, o un cetal de la misma;

o tiene

la configuración R en el centro estereogénico indicado por * en caso de que se vayan a hidrogenar (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, o cetales de las mismas, o (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, o un cetal de la misma.

Aditivos

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

Los aditivos particularmente adecuados se seleccionan del grupo que consiste en ácido tríflico alquilaluminóxanos, particularmente metilaluminóxano, etilaluminóxano, tetraalcoxitanatos, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; particularmente tri-*iso*-propilborato y trietilborano y BF_3 , preferentemente en forma de un eterato de BF_3 .

Como las sales de metales de transición de ácidos sulfónicos orgánicos son particularmente útiles las sales de escandio, indio, itrio y circonio de ácidos sulfónicos orgánicos.

El experto en la técnica conoce los alcóxidos metálicos. Este término se refiere particularmente a los alcóxidos de los elementos del grupo 4 y 13 del sistema periódico. También se conoce por el experto en la técnica que los alcóxidos metálicos no forman frecuentemente estructuras bien definidas. Característicamente, los alcóxidos metálicos tienen grupo hidrocarbilo unido por un átomo de oxígeno a un centro metálico. Un alcóxido metálico también puede tener diferentes centros metálicos que se unen por oxígeno o por grupos que contienen oxígeno u oxígeno, tales como, por ejemplo, oxoalcóxidos de aluminio (polinucleares).

Son particularmente útiles como alcóxidos metálicos los alcóxidos de titanio (también denominados alcoxitanatos), alcóxidos de circonio (también denominados alcoxircirconatos) o alcóxidos de aluminio.

Una clase particularmente preferida de alcóxido metálico es del tipo de oxoalcóxidos de aluminio polinucleares tal como se desvela en J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2002, 259-266 o en Organometallics 1993, 12, 2429-2431.

Los alquilaluminóxanos son productos conocidos que son particularmente útiles como co-catalizadores para las polimerizaciones de olefinas del tipo Ziegler-Natta. Se preparan por hidrólisis controlada de compuesto de trialquilaluminio, particularmente trimetilaluminio o trietilaluminio. La hidrólisis se puede lograr, por ejemplo, por sales metálicas hidratadas (sales metálicas que contienen agua cristalina).

Preferentemente, el aditivo se selecciona del grupo que consiste en ácido tríflico, alquilaluminóxanos, particularmente metilaluminóxano, etilaluminóxano, tetraalcoxitanatos, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; particularmente tri-*iso*-propilborato y trietilborano y BF_3 , preferentemente en forma de un eterato de BF_3 .

Los más preferidos son ácido tríflico, alquilaluminóxanos, particularmente metilaluminóxano, etilaluminóxano, tetraalcoxitanatos, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; particularmente tri-*iso*-propilborato y trietilborano.

Se han obtenido resultados especialmente buenos por 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.

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

- 5 Se ha observado además que, más significativamente, la eficiencia de la hidrogenación asimétrica se maximiza cuando los aditivos anteriormente mencionados se usan con el cetal correspondiente de las cetonas a ser asiméricamente hidrogenado, es decir, cetales de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona.

- 10 El aumento de la eficiencia tiene el efecto de que la cantidad de complejo quiral de iridio se puede reducir sorprendentemente usando un cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona o (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, y/o adición del (de los) aditivo(s) mencionado(s), particularmente en combinación con alcoholes fluorados, particularmente 2,2,2-trifluoroetanol, para lograr un rendimiento dado e hidrogenación estereoespecífica en la hidrogenación asimétrica en comparación con la hidrogenación asimétrica correspondiente de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona como tales.

- 15 Cuando el proceso comprende las etapas de isomerización cis/trans, como se trata anteriormente con detalle, el proceso de la invención es extremadamente interesante debido a que para un uso óptimo de todo el material de partida, no es necesario establecer dos líneas de producto paralelas para la hidrogenación asimétrica separada de cada isómero usando complejos de hidrogenación de quiralidad opuesta. Por tanto, es más preferida la *isomerización in situ*, como se trata anteriormente.

20 Transformación química

En la etapa d), se transforma químicamente la (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona;

Esta transformación química se puede hacer en diferentes formas.

- 25 En un método preferido, la transformación química de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona en la etapa d) se hace por las etapas

o bien

d1) etilación de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol;

- 30 d2) hidrogenación de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol;

o

d1') vinilación de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol;

- 35 seguido por

o bien

d3) reacción de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con 2-metoxiprop-1-eno para dar una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona;

o

- 40 d3') reacción de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con un acetoacetato de alquilo o diceteno en presencia de una base y/o un ácido para dar una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona.

- 45 Los detalles para el tipo de reacción y las condiciones de la variante usando la etapa d1) se desvela en el documento de patente EP 1 532 092 B1, particularmente en el Ejemplo 2, o el documento de patente WO 2003/029175 A1 (usando una resina básica de intercambio aniónico). La hidrogenación con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar en la etapa d2) se conoce por el experto en la técnica. Por ejemplo, A. Ofner et al, Helv. Chim. Acta 1959, 42, 2577-2584, desvelan la combinación de las etapas d1) y d2).

El documento de patente US 4.028.385, por ejemplo, desvela detalles para el tipo de reacción y las condiciones de la variante usando la etapa d1'), así como también para las etapas d1) y d2).

Los detalles para el tipo de reacción y las condiciones de la variante usando la etapa d3), que es una reacción de Saucy-Marbet, se desvelan, por ejemplo, en los documentos de patente DE 1193490 y DE 196 49 564 A1.

5 Los detalles para el tipo de reacción y las condiciones de la primera variante en la etapa d3'), que es una transposición de Carroll, se desvelan, por ejemplo, en el capítulo 8 "The Carroll Rearrangement" en Hatcher et al., The Claisen Rearrangement; Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007; 397-430. En la transposición de Carroll, la reacción ocurre con un acetoacetato de alquilo, preferentemente acetoacetato de metilo o acetoacetato de etilo, en presencia de una base, preferentemente un acetato alcalino tal como acetato sódico.

10 El tipo de reacción y las condiciones de la segunda variante en la etapa d3') se desvelan, por ejemplo, en el documento de patente US 2.795.617, o en W. Kimel et al., J. Org. Chem. 1957, 22, 1611-1618. La reacción ocurre preferentemente con diceteno en presencia de preferentemente piridina y ácido acético, respectivamente en presencia de un alcóxido.

Como se ha mencionado antes, la (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona es un producto intermedio importante y es particularmente útil para la síntesis de (R,R)-isofitol, (2-*ambo*)- α -tocoferol o de (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol.

15 Por tanto, en un aspecto adicional la invención, se refiere a un proceso de fabricación de (R,R)-isofitol ((3RS,7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol) que comprende

el proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona como se ha descrito anteriormente con detalle;

seguido por las etapas

20 o bien

g) etinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona usando etino en presencia de una base para dar (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-in-3-ol;

h) hidrogenación de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (R,R)-isofitol;

25 o

h') vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (R,R)-isofitol.

Las condiciones para las etapas g) y h) y h') corresponden a las descritas para las etapas d1) y d2) y d1') análogas en la etapa d).

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso de fabricación del compuesto de la fórmula (V) que comprende

el proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona como se ha descrito anteriormente con detalle;

seguido por las etapas

35 o bien

g) etinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol;

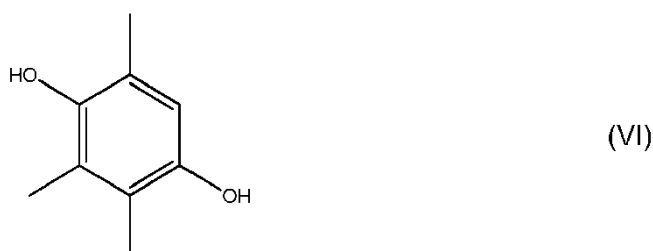
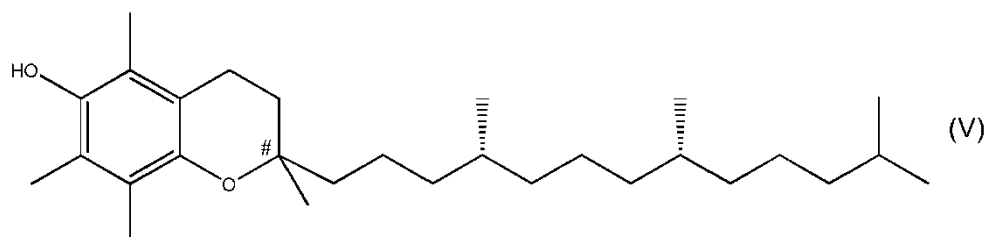
h) hidrogenación de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (R,R)-isofitol;

40 o

h') vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (R,R)-isofitol;

seguido por las etapas

45 m) condensación de (R,R)-isofitol con el compuesto de la fórmula (VI) para dar el compuesto de la fórmula (V) que es una mezcla isomérica en vista de la quiralidad en el centro indicado por #;



en donde # representa un centro estereogénico.

5 Las condiciones para las etapas g) y h) y h') corresponden a las descritas para las etapas d1) y d2) y d1') análogas en la etapa d).

El experto en la técnica conoce la reacción de condensación de (R,R)-isofitol y el compuesto de la fórmula (VI), descrito como la etapa m). Para esta condensación se puede usar una serie de catalizadores tales como ZnCl₂/ácido mineral, BF₃/AlCl₃, Fe/HCl, ácido trifluoroacético o ácido bórico/ácido carboxílico, así como sales de indio (III) o escandio (III) como se desvela en el documento de patente WO 2005/121115 A1. Además, son catalizadores adecuados los heteropoliácidos, particularmente ácido 12-tungstofosfórico o ácido 12-tungstosilícico tal como se desvela en el documento de patente EP 0 970 953 A1.

Los compuestos de la fórmula (V) representan (2-*ambo*)- α -tocoferol, es decir, una mezcla de los (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol y (2S,4'R,8'R)- α -tocoferol) correspondientes.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso de fabricación de compuesto de la fórmula (V-A) que comprende

el proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona como se ha descrito anteriormente con detalle;

seguido por las etapas

o bien

20 g) etilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol;

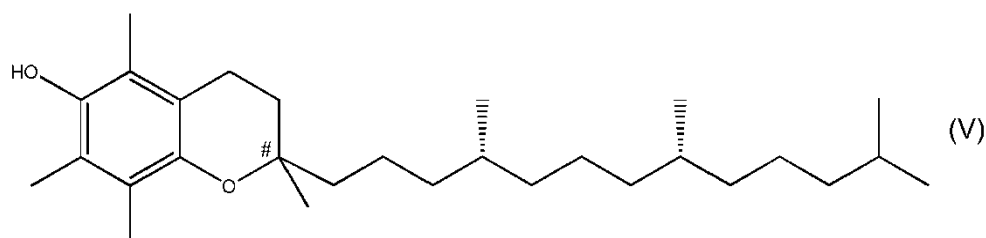
h) hidrogenación de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (R,R)-isofitol;

o

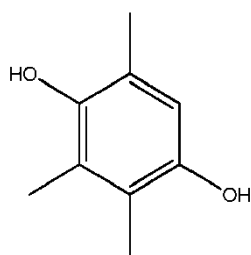
25 h') vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (R,R)-isofitol;

seguido por las etapas

m) condensación de (R,R)-isofitol con el compuesto de la fórmula (VI) para dar el compuesto de la fórmula (V) que es una mezcla isomérica en vista de la quiralidad en el centro indicado por #;



30

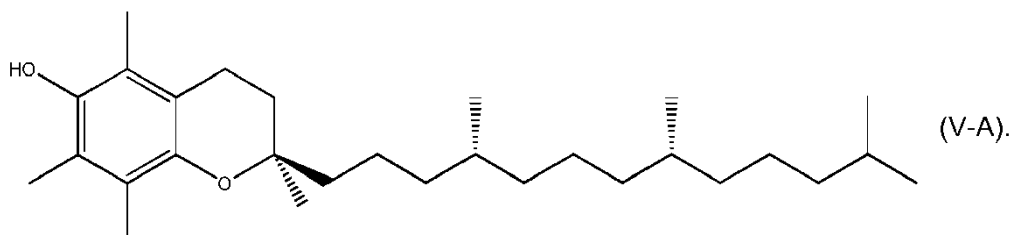


(VI)

en donde # representa un centro estereogénico;

y

n) aislamiento del compuesto de la fórmula (V-A) de la mezcla isomérica de la fórmula (V)



(V-A).

5

Este proceso de fabricación del compuesto de la fórmula (V-A) es el mismo que el proceso de fabricación del compuesto de la fórmula (V), excepto por una etapa n) adicional.

10

El aislamiento de un (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol a partir del (2-*ambo*)- α -tocoferol correspondiente se puede lograr por separación cromatográfica por medio de una fase quiral, particularmente como se describe en el documento de patente WO2012/152779 A1. También se prefiere potenciar el rendimiento en (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol por medio de epimerización de las fracciones enriquecidas en (2S,4'R,8'R)- α -tocoferol como se desvela como la etapa c) en el documento de patente WO2012/152779 A1.

15

20

Las sustancias seleccionadas del grupo (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona; cetales de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, cetales de (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona, cetales de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, cetales de (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona; (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, cetales de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, cetales de (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, cetales de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol, (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-in-3-ol y (R,R)-isofitol son productos intermedios importantes para la síntesis de tocoferoles, vitamina K1, así como para aromas y fragancias o para productos farmacéuticos. La mayoría de ellos tienen un olor típico que les hace muy atractivos que se van a usar como componentes en productos de la industria de los aromas y las fragancias tales como en perfumes.

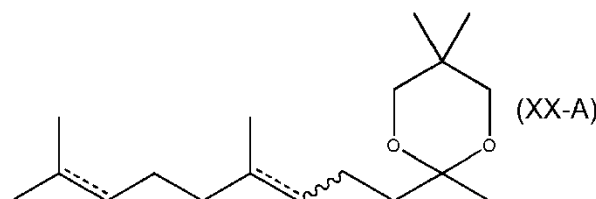
En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición que comprende

25

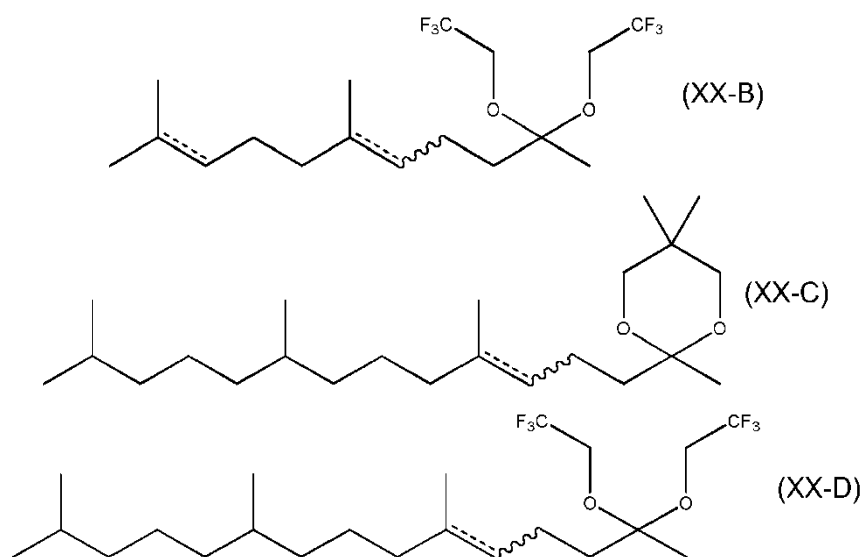
- al menos un cetal de la fórmula (XI) o (XII) y
- al menos un complejo de iridio quiral.

Ya se han tratado con gran detalle en este documento el cetal de la fórmula (XI) o (XII) y el complejo de iridio quiral, sus relaciones y también sus realizaciones preferidas, propiedades y efectos.

En un aspecto final, la invención se refiere a cetales de la fórmula (XX-A) o (XX-B) o (XX-C) o (XX-D)



(XX-A)



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

en donde una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que se une a un enlace sencillo de carbono adyacente (----- que representa ———) o a un doble enlace carbono-carbono adyacente (----- que representa =) tal que tenga dicho doble enlace carbono-carbono en cualquiera de la configuración Z o E.

10 Los preferidos son los cetales de las fórmulas (XX-B) y (XX-D).

Los cetales preferidos se seleccionan del grupo que consiste en (E)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano, (E)-2-(4,8-dimetil-non-3-en-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)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undec-5-eno, (Z)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-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, (Z)-2,6-dimetil-10,10-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undeca-2,6-dieno, (Z)-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, (E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno, (Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, y (Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno; (R,E)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano, (R,E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno; (R,Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano y (R,Z)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno; o se seleccionan del grupo que consiste en 2-(4,8-dimetilnonil)-2,5-dimetil-1,3-dioxano, 6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano, 2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-1,3-dioxano, 6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano; (R)-2-(4,8-dimetilnonil)-2,5-dimetil-1,3-dioxano, (R)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano, 2,5,5-trimetil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil)-1,3-dioxano y (6R,10R)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano.

25 Todos estos cetales son particularmente aptos para la hidrogenación asimétrica como se ha descrito anteriormente con detalle o son el producto de dicha hidrogenación asimétrica. Como también se ha mencionado antes, los cetales de cetonas insaturadas se comportan extremadamente ventajosamente en comparación con las cetonas correspondientes.

Figuras

30 En los siguientes párrafos se tratan adicionalmente algunas realizaciones preferidas de la invención por medio de las figuras esquemáticas 1 a 6. Esto, sin embargo, no se debe entender como limitante de la invención a las realizaciones descritas aquí en las figuras.

Las figuras 1 a 3 muestran las etapas posteriores de tanto 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona como 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona a (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

35 Las figuras 1 a 4 muestran las etapas posteriores de tanto 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona como 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona a (R,R)-isofitol, (2-*ambo*)- α -tocoferol y (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol, respectivamente.

Los signos de referencia entre paréntesis en las figuras, tales como (R-II), se usan para fines de identificación como se describe más adelante y no se debe confundir con la indicación de la fórmula tal como (II) usada en el resto de este documento.

En la figura 1, se muestran esquemáticamente tres posibilidades diferentes para la síntesis de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (R-II) (Figura 1a, 1b, 1c)). Como una primera etapa a) para todas las posibilidades mostradas en la figura 1, se proporciona una mezcla de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o una mezcla de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (*E/Z-I*). En la figura 1a), se separan 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) y el 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) en la etapa b) de la mezcla proporcionada en la etapa a). La separación en la etapa b) se hace preferentemente mediante destilación sobre una columna. En la etapa c), se hidrogena asimétricamente el isómero Z con un complejo de iridio quirral específico, mientras que el isómero E se hidrogena asimétricamente con el complejo de iridio quirral enantiomérico correspondiente. Un complejo quirral de iridio preferido es el de la fórmula (III). El isómero E (*E-I*) se hidrogena asimétricamente usando hidrógeno molecular en presencia del complejo quirral de iridio de la fórmula (IIIa) (*complejo S-Ir*) que tiene la configuración S en el centro estereogénico indicado por * en la fórmula (III). El isómero Z (*Z-I*), por otra parte, se hidrogena asimétricamente usando hidrógeno molecular en presencia del complejo quirral de iridio de la fórmula (IIIb) (*complejo R-Ir*) que tiene la configuración R en el centro estereogénico indicado por * en la fórmula (III). Ambas vías de hidrogenación asimétrica proporcionan el mismo producto, es decir, (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-II*). El doble enlace en la posición 9 de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona también se hidrogena durante la hidrogenación asimétrica. Sin embargo, como este doble enlace no es proquiral, no se forma centro quirral en esta posición durante la hidrogenación.

En la figura 1b) solo se hidrogena asimétricamente uno de los isómeros (isómero E (*E-I*)) (isómero deseado) como se ha descrito anteriormente para la figura 1a). El otro isómero (el isómero Z (*Z-I*)) (isómero no deseado) se somete a isomerización cis/trans en la etapa α) mediante adición de un catalizador de isomerización cis/trans (*cat c/t*) y calentamiento. El catalizador de isomerización cis/trans usado es preferentemente un poliol, particularmente de la fórmula (X). Por la acción del catalizador de isomerización cis/trans se isomeriza (el isómero Z (*Z-I*)) a una mezcla del isómero E y el isómero Z (*E/Z-I*) que se puede añadir en la etapa β) a la mezcla proporcionada en la etapa a). La figura 1b) muestra el proceso en caso de que el isómero E sea el isómero deseado, es decir, el que se hidrogena asimétricamente. Es obvio que en el caso en el que el isómero Z sea el isómero deseado, es decir, el que se hidrogena asimétricamente, el proceso de isomerización se aplicará en una forma análoga al del isómero E.

En la figura 1c) solo se hidrogena asimétricamente uno de los isómeros (el isómero Z (*Z-I*)) (isómero deseado) como se ha descrito anteriormente para la figura 1a). Se añade un catalizador de isomerización cis/trans (*cat c/t*) a la mezcla del isómero E y el isómero Z (*E/Z-I*) proporcionada en la etapa a). En la etapa b), se hace la separación del isómero (deseado) (isómero Z (*Z-I*)) mediante destilación en presencia del catalizador de isomerización cis/trans en a (*isomerización en una etapa o isomerización in situ*). Como el isómero deseado se separa mediante destilación, se isomeriza el resto, enriquecido en el isómero de mayor punto de ebullición, tal que en el recipiente de destilación se forme continuamente un equilibrio termodinámico entre los isómeros Z y E. Este procedimiento puede permitir que todo el isómero no deseado que esté presente en la mezcla de isómeros al principio proporcionada en la etapa a) se convierta en el isómero deseado. Como se menciona, la figura 1c) muestra el isómero Z que es el isómero deseado (es decir, separado y asimétricamente hidrogenado), sin embargo, es obvio que la discusión anterior también se aplica análogamente al caso donde el isómero E fuera el isómero deseado.

La figura 2 muestra la etapa d) posterior. En la etapa d), se transforma químicamente (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-II*) en una mezcla 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*). La figura 2 también muestra las variantes preferidas de dichas transformaciones químicas.

En una de las variantes mostradas en la figura 2, se forma (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (*R-IIIb*) a partir de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-II*) haciendo reaccionar en una primera etapa, es decir, la etapa d1), (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (*R-II*) con etino (acetileno) en presencia de una base (mostrada como KOH) para dar el producto intermedio (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (*R-IIIa*) y entonces en la segunda etapa, es decir, en la etapa d2), haciendo reaccionar con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar.

En otra variante se forma directamente (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (*R-IIIb*) por medio de reacción con un reactivo de Grignard. En la figura 2 se muestra cloruro de vinilmagnesio como reactivo de Grignard.

Posteriormente, se muestran dos variantes para la conversión de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (*R-III*) en la mezcla 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-IIIb*) en la figura 2. En la primera variante, se hace reaccionar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (*R-IIIb*) en una reacción de Saucy-Marbet (etapa d3)) con 2-metoxiprop-1-eno para dar una mezcla 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*). En la segunda variante, se hace reaccionar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (*R-IIIb*) con acetoacetato de alquilo, preferentemente acetoacetato de metilo, en presencia de una base, preferentemente acetato sódico, a una mezcla 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*) (transposición de Carroll).

La figura 3 muestra las etapas e) y f) posteriores. La figura 3 corresponde a la figura 1, excepto que las sustancias individuales se extienden por una unidad C5. En analogía, al menos un isómero de la mezcla 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 e) y se hidrogena asimétricamente a (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (*R-IV*) en la etapa f).

La figura 4 muestra las etapas posteriores de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona a (R,R)-isofitol, (2-*ambo*)- α -tocoferol, y (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol, respectivamente.

La figura 4 muestra dos variantes para la conversión de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en (R,R)-isofitol. En la primera variante, se forma (R,R)-isofitol (R-V) a partir de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (R-IV) haciendo reaccionar en una primera etapa, es decir, la etapa g), (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (R-IV) con etino (acetileno) en presencia de una base (mostrada como KOH) para dar el producto intermedio (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol (R-IVa) y luego en la segunda etapa, es decir, en la etapa h), haciendo reaccionar con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar.

En la otra variante mostrada, se forma (R,R)-isofitol (R-V) a partir de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (R-IV) por medio de reacción con un reactivo de Grignard. En la figura 4 se muestra cloruro de vinilmagnesio como reactivo de Grignard.

Se puede condensar además (R,R)-isofitol (R-V) en la etapa m) con 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol para dar (2-*ambo*)- α -tocoferol (R/S-VI).

En un etapa n) adicional, se aísla (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol (R-VI) del (2-*ambo*)- α -tocoferol correspondiente (R/S-VI). El aislamiento se hace preferentemente por separación cromatográfica por medio de una fase quiral.

En las figuras 5 y 6, se muestran las realizaciones preferidas de las hidrogenaciones asimétricas. La figura 5 se refiere a las etapas de proceso en la figura 1 y la figura 6 a las etapas de proceso de la figura 3.

El lado izquierdo de la figura 5 muestra en la etapa c₀) la formación de cetales (E-*IK*) de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (E-*I*), respectivamente (que se obtienen después de la separación de la mezcla de isómeros correspondiente en la etapa b)) usando un alcohol (en la figura 5 se muestra etilenglicol) en presencia de un ácido. El cetal (E-*IK*), preferentemente (E)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano o (E)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano, respectivamente, se hidrogena entonces asimétricamente en la etapa c) como se trata en la figura 1. El producto directo de esta hidrogenación asimétrica es un cetal asimétricamente hidrogenado, es decir, preferentemente (R)-2-(4,8-dimetilnonil)-2-metil-1,3-dioxolano (R-*IIK*), que después de la hidrólisis ácida en la etapa c') da (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (R-*II*). En el lado derecho de la figura 5 se muestra el esquema de reacción correspondiente para el isómero Z, es decir, (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (Z-*I*), respectivamente, que proporciona mediante el producto intermedio de cetal correspondiente, preferentemente (Z)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano o (Z)-2-(4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano (Z-*IK*), respectivamente, el mismo compuesto (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (R-*II*).

El lado izquierdo de la figura 6 muestra en la etapa f₀) la formación de cetales (E-R-*IIIK*) de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (E-R-*III*) obtenidos después de la separación de isómeros en la etapa e) usando un alcohol (en la figura 6 se muestra etilenglicol) en presencia de un ácido. El cetal (E-R-*IIIK*), preferentemente (R,E)-2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxolano, se hidrogena entonces asimétricamente en la etapa f) como se trata en la figura 3. El producto directo de esta hidrogenación asimétrica es un cetal asimétricamente hidrogenado, es decir, 2-metil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil)-1,3-dioxolano (R-*IVK*), que después de la hidrólisis ácida en la etapa f') da (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (R-*IV*). En el lado derecho de la figura 6 se muestra el esquema de reacción correspondiente para el isómero Z, es decir, (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (Z-R-*III*), que proporciona mediante el producto intermedio de cetal, preferentemente (Z,E)-2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxolano (Z-R-*IIIK*), el mismo compuesto (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (R-*IV*).

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes experimentos.

Métodos analíticos

Determinación por CG de la relación E/Z y/o 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 μ m de espesor de película), 107 kPa de gas portador de helio). Se inyectaron las muestras como disoluciones en hexano, relación de fraccionamiento 300:1, temperatura del inyector 200 °C, temperatura del detector 350 °C. Programa de temperatura del 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 por CG 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 μ m de espesor de película), 115 kPa de gas portador de helio). Se inyectaron las muestras como disoluciones en hexano, relación de fraccionamiento 300:1, temperatura del inyector 200 °C, temperatura del detector 350 °C. Programa de temperatura del 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.

ES 2 746 749 T3

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

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

Determinación por CG de la relación E/Z y/o pureza de 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 0,25 µm), se inyectaron las muestras como disoluciones en acetonitrilo, relación de fraccionamiento 50:1, inyector 250 °C, detector 350 °C. Programa de temperatura del horno: 100 °C, 4 °C/min hasta 250 °C, 37,5 min de tiempo de ejecución total.

| <i>Tiempos de retención (t_R):</i> | min |
|---|-----------------------|
| <i>(E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (E-GA)</i> | 11,0 |
| <i>E-GA-DM</i> | 14,8 |
| <i>E-GA-neo</i> | 20,5 |
| <i>E-GA-tfe</i> | 13,2, dp ¹ |
| <i>(Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (Z-GA)</i> | 10,6 |
| <i>Z-GA-DM</i> | 14,0, dp ¹ |
| <i>Z-GA-neo</i> | 19,5 |
| <i>E-DHGA-DM</i> | 14,1, dp ¹ |
| <i>E-DHGA-neo</i> | 19,6, dp ¹ |
| <i>E-DHGA-tfe</i> | 12,5 |
| <i>Z-DHGA-DM</i> | 13,0, dp ¹ |
| <i>Z-DHGA-neo</i> | 18,5, dp ¹ |
| <i>R,E-THFA-DM</i> | 24,2, dp ¹ |
| <i>R,E-THFA-neo</i> | 29,1 |
| <i>R,Z-THFA-DM</i> | 23,1, dp ¹ |
| <i>R,Z-THFA-neo</i> | 27,9 |
| <i>R-THGA-DM</i> | 13,1 |
| <i>R-THGA-neo</i> | 18,9 |
| <i>R-THGA-tfe</i> | 11,8 |
| <i>RR-C18-DM</i> | descomp. ² |
| <i>RR-C18-neo</i> | 28,5 |
| <i>RR-C18-tfe</i> | 21,4 |

¹dp = descomposición parcial

²descomp.= descomposición durante el análisis de CG

10 Análisis de los productos de reacción asimétricamente hidrogenados

Se hidrolizaron los cetales de dimetilo, etilenglicol, neopentilo y bis(trifluoroetilo) correspondientes a las cetonas en presencia de ácido acuoso y se analizaron para la conversión y su relación de estereoisómeros usando los siguientes métodos para las cetonas.

La conversión de la reacción de hidrogenación se determinó por cromatografía de gases usando una columna quiral.

Método de conversión:

5 CG Agilent 7890A equipado con FID. Columna Agilent HP-5 (30 m, 0,32 mm de diámetro, 0,25 µm de espesor de película) con 25 psi (=0,172 MPa) de gas portador de hidrógeno molecular. Se inyectaron las muestras como disoluciones en diclorometano con una relación de fraccionamiento de 10:1. Temperatura del inyector: 250 °C, temperatura del detector: 300 °C. Programa de temperatura del horno: 50 °C (2 min) luego 15 °C/min hasta 300 °C, mantener 5 min.

10 Para la determinación de la relación de isómeros, se pueden hacer reaccionar las cetonas hidrogenadas con o bien (+)-diisopropil-*O,O'*-bis(trimetilsilil)-L-tartrato o (-)-diisopropil-*O,O'*-bis(trimetilsilil)-D-tartrato en presencia de triflato de trimetilsililo [Si(CH₃)₃(OSO₂CF₃)] para formar los cetales diaestereoméricos como se describen en A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, R. K. Müller, T. Netscher, Helv. Chim. Acta 1990, 73, 1087-1107. Los cetales se pueden analizar por cromatografía de gases usando una columna quiral para determinar las relaciones de isómeros. Para la cetona hidrogenada 6,10-dimetilundecan-2-ona, se pueden usar o bien D-(-)- o L-(+)-diisopropiltartrato. Para 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona, se puede usar L-(+)-diisopropiltartrato para medir la cantidad del isómero (6*R*,10*R*) que estaba presente. Se puede usar D-(-)-diisopropiltartrato para determinar la cantidad del isómero (6*S*,10*S*). Así, se puede determinar indirectamente la selectividad de la hidrogenación estereoselectiva.

Método de determinación de isómeros:

20 CG Agilent 6890N con FID. Columna Agilent CP-Sil88 para FAME (60 m, 0,25 mm de diámetro, 0,20 µm de espesor de película) con 16 psi (=0,110 MPa) de gas portador de hidrógeno molecular. Se inyectaron las muestras como disoluciones en acetato de etilo con una relación de fraccionamiento de 5:1. Temperatura del inyector: 250 °C, temperatura del detector FID: 250 °C. Programa de temperatura del horno: 165 °C (isotérmico, 240 min)

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

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

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

30 Se destiló la mezcla usando equipo de separación que consistía en un matraz de balón (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 relleno estructurado muy eficiente (Sulzer). La mezcla se rectificó a una presión en la cabeza de aproximadamente 5 mbar y a una temperatura en la cabeza de la columna en el intervalo desde 105 hasta 112 °C y una temperatura de la parte inferior en el matraz de balón de aproximadamente 125 °C. La relación de flujo se ajustó a 20.

35 Se recogieron las fracciones que contenían (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (contenido de isómero Z = 99%, isómero E <1%), así como las fracciones que contenían (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%, el isómero Z = 0,5%) en el matraz de balón.

40 Experimento E2: Hidrogenaciones asimétricas de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (etapa c)

Se hidrogenaron asimétricamente 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), separados entre sí del siguiente modo:

45 Se cargó un autoclave de 2 L con 70 g (0,353 moles) del isómero específico, 700 mL de 2,2,2-trifluoroetanol y una disolución del complejo quiral de iridio de la fórmula (III-F) que tiene la quiralidad dada en la Tabla 2 en el centro indicado por * en dicha fórmula (570 mg, 0,356 mmoles, 0,1% en moles) en diclorometano anhidro (10 g). Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bares de hidrógeno molecular. Se calentó la mezcla de reacción hasta 30 °C mientras se agitaba durante 2 horas. Después se liberó la presión y se retiró el disolvente. El producto formado es (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona. Se determina la conversión, así como la cantidad de isómeros formados, como se indicó anteriormente, y los resultados se dan en la Tabla 2. Se han combinado los productos de las dos
50 hidrogenaciones asimétricas separadas.

Tabla 2: Hidrogenación asimétrica de *E*-DHGA y *Z*-DHGA.

| | <i>E</i> -DHGA | <i>Z</i> -DHGA |
|--|----------------|----------------|
| Fórmula de complejo de Ir | III-F | III-F |
| Configuración de complejo de Ir quirál en * | S | R |
| Cantidad de complejo de Ir quirál [% en moles] | 0,1 | 0,1 |
| Conversión [%] | >99 | >99 |
| (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 95,8 | 93,3 |
| (S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 4,2 | 6,7 |

En un experimento adicional, se dispusieron en un autoclave 0,25 mmoles de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (*E*-GA) o (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (*E*-DHGA) y 0,5 % en moles, respectivamente 1 % en moles, del complejo de Ir de la fórmula dada en la Tabla 2a y 1,25 mL de diclorometano absoluto (seco). Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bares de hidrógeno molecular. Se mantuvo con agitación la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Después se liberó la presión y se retiró el disolvente. Para determinar la conversión, se analizó el producto en bruto por cromatografía de gases quiral sin más purificación. La cantidad de isómeros se ha determinado usando el método anterior.

5

Tabla 2a: Hidrogenación asimétrica de *E*-GA o *E*-DHGA.

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------|--------------|----------------|----------------|
| | <i>E</i> -GA | <i>E</i> -GA | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA |
| Fórmula de complejo de Ir | III-F | III-C | III-D | III-C |
| Configuración de complejo de Ir quirál en * | S | S | S | S |
| Cantidad de complejo de Ir quirál [% en moles] | 0,5 | 0,5 | 1 | 1 |
| Conversión [%] | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Distribución de isómeros | | | | |
| (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 96,5 | >98 | 98,6 | 98,9 |
| (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 3,5 | <2 | 1,4 | 1,1 |

En dos experimentos adicionales en un autoclave, se dispusieron 0,25 mmoles de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (*E*-DHGA) o (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (*Z*-DHGA) y 1 % en moles del complejo de Ir de la fórmula dada en la Tabla 2b o 2c o 2d y 1,25 mL de disolvente absoluto (seco) como se indica en la Tabla 2b o 2c. Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bares de hidrógeno molecular. Se mantuvo con agitación la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. Para determinar la conversión, se analizó el producto en bruto por cromatografía de gases quiral sin más purificación. La cantidad de isómeros se ha determinado usando el método anterior.

15

Tabla 2b: Hidrogenación asimétrica de *E*-DHGA con diferentes complejos de Ir.

| | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--|----------------|----------------|----------------|---------------------|
| | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA |
| Fórmula de complejo de Ir | III-D | III-C | III-D | III-A' ² |
| Configuración de complejo de Ir quirál en * | R | S | R | S |
| Cantidad de complejo de Ir quirál [% en moles] | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Disolvente ¹ | TFE | DCM | DCM | DCM |

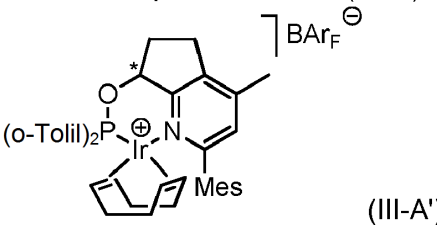
| | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA |
| Conversión [%] | >99 | >99 | >99 | >99 |
| Distribución de isómeros | | | | |
| (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 0,7 | 98,9 | 1,4 | 89,1 |
| (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 99,3 | 1,1 | 98,6 | 10,9 |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano ² complejo de Ir quiral de la fórmula (III-A'): | | | | |
|  (III-A') | | | | |

Tabla 2c: Hidrogenación asimétrica de *E*-DHGA con diferentes complejos de Ir.

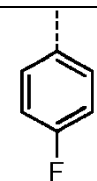
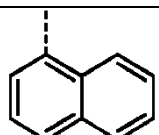
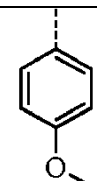
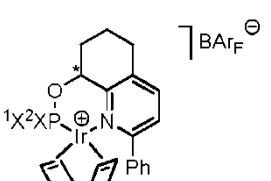
| | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|
| | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA | <i>E</i> -DHGA |
| X ¹ =X ² en la fórmula de complejo de Ir ¹ |  |  |  |
| Configuración de complejo de Ir quiral en * | (S) | (S) | (S) |
| Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles] | 1 | 1 | 1 |
| Disolvente ¹ | DCM | DCM | DCM |
| Conversión [%] | >99 | >99 | >99 |
| Distribución de isómeros | | | |
| (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 94,5 | 94,2 | 90,6 |
| (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 5,5 | 5,8 | 9,4 |
| ¹ complejo de Ir quiral de la fórmula | | | |
|  | | | |
| ² TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | |

Tabla 2d: Hidrogenación asimétrica de *Z*-DHGA con diferentes complejos de Ir.

| | 12 | 13 | 14 | 15 |
|---|----------------|----------------|----------------|---------------------|
| | <i>Z</i> -DHGA | <i>Z</i> -DHGA | <i>Z</i> -DHGA | <i>Z</i> -DHGA |
| Fórmula de complejo de Ir | III-D | III-D | III-C | III-A' ² |
| Configuración de complejo de Ir quirál en * | R | S | S | S |
| Cantidad de complejo de Ir quirál [% en moles] | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Disolvente ¹ | TFE | DCM | DCM | DCM |
| Conversión [%] | >99 | >99 | >99 | >99 |
| Distribución de isómeros | | | | |
| (6R)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 99,3 | 1,7 | 2,1 | 11,1 |
| (6S)-6,10-dimetilundecan-2-ona [%] | 0,7 | 98,3 | 97,9 | 88,9 |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | | |
| ² complejo de Ir quirál de la fórmula (III-A'): | | | | |
| | | | | |

Experimento E2a: Preparación de cetales de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (etapa c₀)

5 a) Preparación de cetales de dimetilo

Se añadió 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (170,5 mmoles) a ortoformiato de trimetilo (50,8 mL, 49,2 g, 451 mmoles, 2,65 eq.) y se enfrió hasta 5 °C. Se añadió ácido sulfúrico (96 %, 32,3 mg, 0,29 mmoles, 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. Después del enfriamiento, el análisis por cromatografía en capa fina (CCF) indica la conversión completa. Se añadió NaOMe (0,24 mL de una disolución al 25 % en MeOH) para neutralizar el ácido. La mezcla se concentró a vacío y posteriormente se diluyó con hexano (50 mL). Se separó por filtración el precipitado desarrollado y se concentró el filtrado. El producto en bruto se purificó mediante destilación, proporcionando el cetal de dimetilo deseado.

La caracterización del cetal se da con detalle posteriormente.

15 Tabla 2 d(i): Preparación de cetales de dimetilo.

| | <i>E</i> -GA-DM | <i>Z</i> -GA-DM | <i>E</i> -DHGA-DM | <i>Z</i> -DHGA-DM |
|-----------------|--|--|--|--|
| Cetona | (E)-6,10-di-metilundeca-5,9-dien-2-ona | (Z)-6,10-di-metilundeca-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 |

ES 2 746 749 T3

Datos de caracterización:

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), superpuesto por 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.

5 RMN ¹³C (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.

EM (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).

10 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)

RMN ¹H (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.

15 RMN ¹³C (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.

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

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)

20 RMN ¹H (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 por 1,53-1,63 (m, 2 H), superpuesto por 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.

RMN ¹³C (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.

25 EM (EI, m/z): No se obtuvo CG-EM debido a descomposición en la columna.

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)

30 RMN ¹H (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.

RMN ¹³C (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.

35 EM (EI, m/z): No se obtuvo CG-EM debido a descomposición en la columna.

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).

b) Preparación de cetales de etilenglicol

40 Bajo nitrógeno, se cargó un recipiente de reacción con glicol (112 mL, 125 g, 2,1 moles), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,150 g, 0,5774 mmoles) y 0,5 moles de o bien (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona. La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 5 horas a presión reducida (0,39 mbar). Mientras se mantenía a presión baja, se aumentó lentamente la temperatura hasta 40 °C. A conversión de más de 95 % de la cetona, se incrementó más la temperatura, permitiendo una suave destilación del glicol y continuó hasta que se logró una conversión de más de 99 %.

45 A temperatura ambiente, el producto se extrajo por una disolución de trietilamina en heptano (2 mL de trietilamina/L de heptano). Se separó la fase de glicol y se lavó la capa de heptano con una disolución de NaHCO₃ en agua. La separación de la fase de heptano, secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtración y retirada del disolvente a vacío dio el

cetal en bruto. El cetal se purificó adicionalmente por medio de destilación. El cetal correspondiente se identificó por RMN ¹H.

Tabla 2 d(ii): Preparación de cetales de etilenglicol.

| | <i>E-DHGA-en</i> | <i>Z-DHGA-en</i> |
|-----------------|--|--|
| 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 |

5 Datos de caracterización:(E)-2-(4,8-dimetilnon-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano (*E-DHGA-en*)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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*)

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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

15 Se suspendieron la cetona (90,7 mmoles) indicada en la Tabla 2 d(iii), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (neopentilglicol, 32,4 g, 283 mmoles, 3,4 eq.) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (60 mg, 0,31 mmoles, 0,3 % en moles) en tolueno (300 mL). La reacción se calentó hasta 90 °C, tras lo cual se formó una disolución homogénea. Posteriormente, a 75 °C, se aplicó vacío cuidadosamente (primero 63 mbar, luego 24 mbar) para separar lentamente por destilación el tolueno (aproximadamente 100 mL durante 4 h). Después de 4 h, el análisis de cromatografía en capa fina (CCF) indicó la conversión completa de la cetona. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con heptano (300 mL), tras lo cual precipitó el exceso de neopentilglicol. Se separó el precipitado por
20 filtración (17,4 g húmedos). El filtrado se trató con Et₃N (1 mL), posteriormente se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ (2,4 % p/p, 2 x 300 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Se purificó mediante destilación el producto en bruto, proporcionando el cetal de neopentilo deseado. La caracterización del cetal se da con detalle más adelante.

Tabla 2 d(iii): Preparación de cetales de neopentilglicol.

| | <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 |

25

Datos de caracterización:

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 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 (δ_A = 3,46, δ_B = 3,52, J_{AB} = 11,3 Hz, 4 H), 5,05-5,17 (m, 2 H) ppm.

30 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 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.

EM (EI, m/z): 280 (M^+ , 3), 265 [(M-CH₃)⁺, 14], 176 (21), 129 [(C₇H₁₃O₂)⁺, 100], 69 (63), 43 (43).

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).

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 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 por 1,67 (s a, 3 H), 1,99-2,18 (m, 6 H), señal AB (δ_A = 3,44, δ_B = 3,51, J_{AB} = 11,3 Hz, 4 H), 5,07-5,16 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 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.

10

EM (EI, m/z): 280 (M^+ , 3), 265 [(M-CH₃)⁺, 13], 176 (19), 129 [(C₇H₁₃O₂)⁺, 100], 107 (15), 69 (62), 43 (39).

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).

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 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 por 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 (δ_A = 3,46, δ_B = 3,54, J_{AB} = 11,4 Hz, 4 H), 5,13 (tq, J = 7,1, 1,1 Hz, 1 H) ppm.

20 RMN ¹³C (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.

EM (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).

25

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

RMN ¹H (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 por 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 por 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)

30 RMN ¹³C (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.

EM (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).

35

d) Preparación de cetales de bis(trifluoroetilo)

Se secó con alto vacío (pistola de calor a 250 °C) un matraz de tres bocas de 250 mL con barra de agitación, entonces se dejó enfriar, 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 añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en heptano, 20,0 mL, 40,0 mmoles, 1,95 eq.) en el plazo de 60 min, manteniendo la temperatura por debajo de 22 °C. La mezcla bifásica (TFE/heptano) se volvió clara nuevamente después de algunos minutos y se dejó con agitación durante 20 min adicionales a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 20,7 mmoles de (E)-10,10-dimetoxi-2,6-dimetilundeca-2,6-dieno (*E-GA-DM*) o (E)-2,2-dimetoxi-6,10-dimetilundec-5-eno (*E-DHGA-DM*), preparados como se muestra anteriormente, en el plazo de 5 min a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el análisis de CG indica la conversión completa del material de partida. La reacción se inactivó 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 en bruto por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, eluyente: n-hexano). La caracterización del cetal se da con detalle más adelante.

50

Tabla 2 d(iv): Preparación de cetales de bis(trifluoroetilo).

| | <i>E-GA-tfe</i> | <i>E-DHGA-tfe</i> |
|------------------------------|---|---|
| Cetal de dimetil (reactante) | <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 |

Datos de caracterización:

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

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 3 H), 1,62 (s a, 6 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), superpuesto por 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.

RMN ¹³C (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.

10 EM (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).

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

15 RMN ¹H (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.

20 RMN ¹³C (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.

EM (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).

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).

25 Experimento E2b: Hidrogenaciones asimétricas de cetales de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona

30 Se cargó un autoclave con 0,5 mmoles de cetales de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona o 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona como se indica en las Tablas 2e a 2h, y con 4 g del disolvente como se indica en las Tablas 2e a 2h y una disolución del complejo quirral de iridio de la fórmula (III-F) que tiene la quiralidad dada en las Tablas 2e a 2h en el centro indicado por * en dicha fórmula en la cantidad indicada en las Tablas 2e a 2h. Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 30 bares de hidrógeno molecular. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se liberó la presión y se retiró el disolvente.

La caracterización de los cetales hidrogenados se da más adelante.

Tabla 2e: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de E-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (E-GA).

| | 16 | 17 | 18 | 19 |
|---|---------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 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 en * | (S) | (S) | (S) | (S) |
| Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles] | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Disolvente ¹ | DCM | TFE | DCM | TFE |
| Cetal hidrogenado/cetona | <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 |
| Condiciones: 0,5 mmoles de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H ₂)=30 bares, 16 h de agitación a temperatura ambiente. | | | | |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | | |
| ² (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona | | | | |
| ³ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal | | | | |

Tabla 2f: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de Z-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (Z-GA).

| | 20 | 21 | 22 | 23 |
|---|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 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 en * | (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 |
| Condiciones: 0,5 mmoles de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H ₂)=30 bares, 16 h de agitación a temperatura ambiente. | | | | |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | | |
| ² (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona | | | | |
| ³ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal | | | | |

Tabla 2g: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de *E*-DHGA.

| | 24 | 25 | 26 | 27 |
|--|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Cetal | <i>E</i> -DHGA-DM | <i>E</i> -DHGA-DM | <i>E</i> -DHGA-neo | <i>E</i> -DHGA-tfe |
| 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 quirál en * | (S) | (S) | (S) | (S) |
| Cantidad de complejo de Ir quirál [% en moles] | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 0,5 |
| Disolvente ¹ | DCM | TFE | DCM | TFE |
| Cetal hidrogenado | <i>R</i> -THGA-DM | <i>R</i> -THGA-DM | <i>R</i> -THGA-neo | <i>R</i> -THGA-tfe |
| 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 |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | | |
| ² (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona | | | | |
| ³ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal | | | | |

Tabla 2h: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de *Z*-DHGA.

| | 28 | 29 | 30 | 31 |
|--|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Cetal | <i>Z</i> -DHGA-DM | <i>Z</i> -DHGA-DM | <i>Z</i> -DHGA-neo | <i>Z</i> -DHGA-neo |
| 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 quirál en * | (R) | (R) | (R) | (R) |
| Cantidad de complejo de Ir quirál [% en moles] | 0,25 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Disolvente ¹ | DCM | TFE | DCM | TFE |
| Cetal hidrogenado | <i>R</i> -THGA-DM | <i>R</i> -THGA-DM | <i>R</i> -THGA-neo | <i>R</i> -THGA-neo |
| 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 |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | | |
| ² (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal correspondiente de 6,10-dimetilundecan-2-ona | | | | |
| ³ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal | | | | |

5 Datos de caracterización:

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

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

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 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.

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

5 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)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 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 por 1,36 (s, 3 H), 1,61-1,74 (m, 2 H), señal AB ($\delta\text{A} = 3,44$, $\delta\text{B} = 3,54$, JAB = 11,7 Hz, 4 H) ppm.

10 RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 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.

EM (EI, m/z): 269 [(M- CH_3) $^+$, 65], 199 (8), 129 (100), 109 (8), 69 (32), 55 (10), 43 (25).

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).

15 (R)-6,10-dimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)undecano (R-THGA-tfe)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 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).

20 RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 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, $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 32,5$ Hz, 2 C), 103,6 (1 C), 124,1 (q, $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 279,0$ Hz, 2 C).

EM (EI, m/z): 365 [(M- CH_3) $^+$, 1], 281 (2), 225 [($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$) $_2\text{C-CH}_3$) $^+$, 100], 153 (8), 140 (6), 83 (CF_3CH_2) $^+$, 6), 43 (7).

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).

25 Experimento E2c: Hidrólisis de cetales hidrogenados de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona

Después de la hidrogenación asimétrica de cetales de (6R,10R)-6,10,14-trimetil-pentadecan-2-ona, se hidrolizaron los cetales hidrogenados obtenidos a la cetona y dieron (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona o (S)-6,10-dimetilundecan-2-ona, respectivamente.

30 Método 1 – Cetales de neopentilo, cetales de dimetilo a partir de las reacciones de hidrogenación asimétrica en diclorometano

35 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. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 mL) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida dando la cetona como un aceite de incoloro a amarillo pálido. Entonces se analizó la cetona en bruto para pureza y relación de isómeros.

Método 2 – Cetales de etilenglicol, cetales de bis(trifluoroetanol) y cetales de dimetilo a partir de reacciones de hidrogenación asimétrica en trifluoroetanol

40 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 de 9:1:0,2 (en volumen) metanol:agua:ácido trifluoroacético a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron diclorometano (2 mL) y agua (2 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 mL) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida dando la cetona como un aceite de incoloro a amarillo pálido. Entonces se analizó la cetona en bruto para pureza y relación de isómeros.

Experimento E2d: Hidrogenaciones asimétricas de cetonas y cetales de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona

45 Se cargó un recipiente de autoclave bajo nitrógeno con el complejo de iridio quirral de la fórmula (III-F) de la configuración R en el centro quirral marcado por *, la cetona o cetol (conc.) como se indica en la Tabla 2h o 2i, el disolvente como se indica en la Tabla 2h o 2i). Se cerró el recipiente de reacción y se presurizó con hidrógeno molecular hasta la presión (p_{H_2}) indicada en la Tabla 2h o 2i. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el tiempo (t) como se indica en la Tabla 2h o 2i bajo hidrógeno. Entonces se liberó la presión y se determinaron el rendimiento del ensayo y la distribución de estereoisómeros del producto completamente

50

hidrogenado. En caso de cetales, el rendimiento del ensayo y la distribución de estereoisómeros se han determinado después de la hidrólisis del cetal por ácido como se indica en el experimento E2c. La carga de catalizador (S/C) se define como mmoles de cetona o cetal ("sustrato") / mmoles de complejo de iridio quirral.

Tabla 2h: Hidrogenación de *E-DHGA* y de *E-DHGA-en*. El efecto de la cetalización.

| | 32 | 33 |
|--|-------------------|------------------|
| Cetona a hidrogenar | <i>E-DHGA</i> | |
| Cetal a hidrogenar | | <i>E-DHGA-en</i> |
| 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 del ensayo [% en área] | 1 | 97 |
| Distribución de isómeros ^{3,4} | | |
| (R) [%] | n.d. ² | 2,2 |
| (S) [%] | n.d. ² | 97,8 |
| ¹ conc. = moles de cetona o cetal / L de disolvente | | |
| ² n.d. = no determinado (debido a bajo rendimiento del ensayo) | | |
| ³ (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal de etilenglicol de 6,10-dimetilundecan-2-ona | | |
| ⁴ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal | | |

5

Tabla 2i: Hidrogenación de *Z-DHGA* y de *Z-DHGA-en* y de *Z-DHGA-neo*. El efecto de la cetalización.

| | 34 | 35 | 36 | 37 |
|--|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Cetona a hidrogenar | <i>Z-DHGA</i> | | | |
| Cetal a hidrogenar | | <i>Z-DHGA-en</i> | <i>Z-DHGA-en</i> | <i>Z-DHGA-neo</i> |
| 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 del ensayo [% en 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 |
| ¹ conc. = moles de cetona o cetal / L de disolvente (DCM=diclorometano) | | | | |
| ² n.d. = no determinado (debido al bajo rendimiento del ensayo) | | | | |

³ (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal de etilenglicol de 6,10-dimetilundecan-2-ona

⁴ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal

Experimento E2e: Hidrogenaciones asimétricas de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona o sus cetales en presencia de aditivos

5 Se realizó la hidrogenación asimétrica como en el experimento E2d con la diferencia de que los aditivos se usan para la hidrogenación. El aditivo y las cantidades usadas se indican en la Tabla 2j, 2k para la hidrogenación de cetales y en la Tabla 2l y 2m para la hidrogenación de cetonas.

Preparación de aditivos

- MAO/TFE: Se inactivó una disolución 1,6 M de MAO (MAO: metilaluminoxano) en tolueno (0,64 mL) con 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) (3,1 mmoles), que conduce a un pequeño exceso de TFE libre.

- EAO/TFE: Se inactivó una disolución al 10 % en peso de EAO (EAO: etilaluminoxano) en tolueno (1 mmol) con TFE (3,2 mmoles), que conduce a un pequeño exceso de TFE libre.

- TMA/TFE: Se inactivó una disolución 2 M de TMA (TMA: trimetilaluminio (Al(CH₃)₃)) en heptano (1 mmol) con TFE (3,1 mmoles), que conduce a un pequeño exceso de TFE libre.

- TEA/TFE: Se inactivó una disolución 2 M de TEA (TEA: trietilaluminio (Al(CH₂CH₃)₃)) en heptano (1 mmol) con TFE (3,1 mmoles), que conduce a un pequeño exceso de TFE libre.

- TMA/BHT/TFE: Se inactivó una disolución 2 M de TMA en heptano (1 mmol) con 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT) (2 mmoles) y posteriormente con TFE (3,1 mmoles), que conduce a un pequeño exceso de TFE libre.

- Ti(OCH₂CF₃)₄: Se disolvió ortotitanato (8,1 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol a 50 °C. La retirada del disolvente dio Ti(OCH₂CF₃)₄ como un residuo blanco que se aisló e identificó que era Ti(OCH₂CF₃)₄.

Estos aditivos se prepararon nuevos y se usaron o bien como una mezcla heterogénea a temperatura ambiente u homogénea calentando hasta una temperatura entre 50^o y 70 °C.

10 Los aditivos ortotitanato de tetraisopropilo (Ti(OiPr)₄), tri-*iso*-propilborato (B(OiPr)₃), tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de sodio (NaBAR_F) y trietilborano (TEB) (disolución 1 M en hexano) están comercialmente disponibles y se usaron como se recibieron.

Tabla 2j: Hidrogenación de *E-DHGA-en* a presión de hidrógeno molecular (pH₂) de 50 bares y agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El efecto de los aditivos.

| | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Cetal a hidrogenar | <i>E-DHGA-en</i> | <i>E-DHGA-en</i> | <i>E-DHGA-en</i> | <i>E-DHGA-en</i> | <i>E-DHGA-en</i> |
| conc. ¹ [mol/L] | 0,2 | 0,7 | 0,2 | 2,3 | Puro |
| S/C | 10.000 | 30.000 | 20.000 | 20.000 | 20.000 |
| Disolvente | DCM | DCM | DCM | hexano | - |
| Aditivo | - | MAO/TFE | TMA/TFE | TEB | B(OiPr) ₃ |
| Aditivo concentración [% en moles] ² | - | 10 | 2 | 5 | 10 |
| Rendimiento del ensayo [% en área] | 68 | 99 | 99 | 83 | 97 |
| Distribución de isómeros ^{3,4} | | | | | |
| (R) [%] | 5 | 3 | 2 | 3,4 | 2,6 |
| (S) [%] | 95 | 97 | 98 | 96,6 | 97,4 |

¹ conc. = moles de cetal / L de disolvente

² con respecto a la cantidad molar de *E-DHGA-en*

³ (R) representa el isómero R, (S) representa el isómero S del cetal de etilenglicol de 6,10-dimetilundecan-2-ona

⁴ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal.

Tabla 2k: Hidrogenación de diferentes cetales de *Z-DHGA* a presión de hidrógeno molecular (p_{H_2}) de 50 bares y agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El efecto de los aditivos.

| | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 |
|---|------------------|------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Cetal a hidrogenar | <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 |
| Aditivo concentración [% en moles] ² | - | - | 0,014 | 100 | - | 10 |
| Rendimiento del ensayo [% en área] | 84 | 39 | 46 | 93 | 4 | 63 |
| Distribución de isómeros ^{5,6} | | | | | | |
| (R) [%] | 98,6 | 98,4 | 97,5 | 98,1 | n.d. ⁵ | 98,8 |
| (S) [%] | 1,4 | 1,6 | 2,5 | 1,9 | n.d. ⁵ | 1,2 |

¹ conc. = moles de cetal/L de disolvente

² con respecto a la cantidad molar de cetal de *Z-DHGA*

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

⁴ Se inactiva TMA añadiendo en el disolvente TFE

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

⁶ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal.

5 Tabla 2l: Hidrogenación de *E-DHGA* a presión de hidrógeno molecular (p_{H_2}) de 50 bares y agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El efecto de los aditivos.

| | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 |
|---|-------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Cetona a hidrogenar | <i>E-DHGA</i> | <i>E-DHGA</i> | <i>E-DHGA</i> | <i>E-DHGA</i> | <i>E-DHGA</i> |
| conc. ¹ [mol/L] | 1,0 | 0,8 | 0,2 | 0,2 | 0,9 |
| S/C | 10.000 | 10.000 | 10.000 | 10.000 | 10.000 |
| Disolvente | TFE | TFE | TFE | TFE | TFE |
| Aditivo | - | TMA/TFE | TMA/TFE | MAO/TFE | Ti(OiPr) ₄ |
| Aditivo concentración [% en moles] ² | - | 5 | 5 | 10 | 10 |
| Rendimiento del ensayo [% en área] | 1 | 73 | 78 | 53 | 90 |
| Distribución de isómeros ^{5,6} | | | | | |
| (R) [%] | n.d. ³ | 2,8 | 2,3 | 4,2 | 2,2 |

| | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 |
|---|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| (S) [%] | n.d. ³ | 97,2 | 97,7 | 95,8 | 97,8 |
| ¹ conc. = moles de cetona / L de disolvente | | | | | |
| ² con respecto a la cantidad molar de <i>E</i> -DHGA. | | | | | |
| ³ n.d. = no determinado (debido al bajo rendimiento del ensayo). | | | | | |

Tabla 2m: Hidrogenación de *Z*-DHGA a presión de hidrógeno molecular (pH₂) de 50 bares y agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El efecto de los aditivos.

| | 54 | 55 |
|---|-------------------|----------------|
| Cetona a hidrogenar | <i>Z</i> -DHGA | <i>Z</i> -DHGA |
| conc. ¹ [mol/L] | 1,0 | 0,8 |
| S/C | 5.000 | 5.000 |
| Disolvente | DCM | DCM |
| Aditivo | - | TMA/TFE |
| Aditivo concentración [% en moles] ² | - | 5 |
| Rendimiento del ensayo [% en 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 |
| ¹ conc. = moles de cetona / L de disolvente | | |
| ² con respecto a la cantidad molar de <i>Z</i> -DHGA | | |
| ³ n.d. = no determinado (debido al bajo rendimiento del ensayo). | | |

5 Etapas de transformación química (etapa d)

Experimento E3a: Vinilación de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (etapa d1')

Se evacuó un matraz de cuatro bocas de 100 mL equipado con agitador superior, termómetro, condensador y entrada de argón y se purgó con argón. Se añadió cloruro de vinilmagnesio (23,63 mL de una disolución 1,6 M en THF, 37,8 mmoles, 1,56 eq.) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una disolución de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (5,01 g, 24,24 mmoles, 96,0 %, 1,0 eq.) en THF seco (20 mL) en el plazo de 20 min. Se mantuvo la reacción exotérmica entre 25 y 30 °C de temperatura interna por enfriamiento con un baño de hielo. Después de la adición completa, la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cuidadosamente disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) para extinguir el exceso de reactivo de Grignard. Se añadió pentano (150 mL), agua (150 mL) y salmuera (150 mL). Se extrajo la fase orgánica con salmuera (2 x 150 mL) y la fase acuosa se retroextrajo con pentano (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, dando como resultado un aceite incoloro (5,42 g). El producto en bruto se purificó por destilación a vacío en un aparato de tubo de bolas. La fracción principal destiló a 143 °C/3,8² mbar, proporcionando (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol como un aceite incoloro con una pureza de 94,0 % (5,15 g, 21,38 mmoles, rendimiento de 88 %).

Experimento E3b: Etilación de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (etapa d1)

Se añadió (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona (340 g, 1,70 moles, 1,0 eq., 99,0 %) a un autoclave equipado con termostato, bomba dosificadora, entrada de acetileno y entrada de amoníaco. Se cerró el reactor, se evacuó y se lavó con nitrógeno y se enfrió hasta 15 °C. Condensó amoníaco (632 g, 37,2 moles, 22,0 eq., 99,8 %) en el reactor y se enfrió hasta 15 °C, dando como resultado una presión de 8-9 bares. Se introdujo acetileno hasta que se alcanzaron 12 bares de presión, seguido por una adición dosificada de KOH (45 % en peso en agua, 6,6 g, 52,9 mmoles, 3,1 % en moles) a 15 °C. Se monitorizó el progreso de la reacción por CG. Después de 90 min, se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético, y el reactor se ventiló posteriormente a 25 °C. Se lavó la mezcla

de reacción y se concentró a vacío y se purificó mediante destilación a vacío proporcionando 325 g de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-in-3-ol con una pureza de 95 % (rendimiento de 81 %).

Experimento E3c: Hidrogenación de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-in-3-ol (etapa d2)

5 Se dispusieron (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-in-3-ol (910 g, 4,06 moles, 1,0 eq., 95 %), catalizador de Lindlar (850 mg) en un autoclave. Se cerró el reactor, se evacuó, se lavó con nitrógeno y posteriormente se calentó hasta 45 °C. El reactor se evacuó una vez más y se lavó con hidrógeno, presurizado hasta 2 bares. La reacción se agitó durante aproximadamente 2-3 horas a 45 °C hasta que se había consumido la cantidad calculada de hidrógeno molecular. Después de la filtración se obtuvieron 884 g de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con una pureza de 91,5 % (rendimiento de 88 %).

10 *Experimento E4: Reacción de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con 2-metoxiprop-1-eno (etapa d3)*

Se dispusieron (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol (640 g, 2,59 moles, 1,0 eq., 91,5 %), H₃PO₄ (20 % en peso en agua, 4,5 g, 8,2 mmoles, 0,32 % en moles) e isopropenil metil éter (600 g, 8,17 moles, 3,2 eq., 98,0 %) en un autoclave de 2 L equipado con termostato, agitador superior y columna de destilación de 1,1 m (relleno de Sulzer). Se cerró el reactor, se evacuó y se lavó con nitrógeno, y posteriormente se calentó hasta 80 °C. Se ventiló lentamente la presión que se formó. Entonces se aumentó gradualmente la presión interna hasta 160 °C en el plazo de 1 h. Se agitó la reacción durante 3 h a 160 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 30 °C, se concentró a vacío y se lavó con agua y disolución de NaHCO₃. Entonces se retiraron los compuestos de bajo punto de ebullición mediante destilación (temperatura de la camisa 150 °C, 1 mbar), proporcionando 690 g de una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona como residuo con una pureza de 85 % (rendimiento del 85 %). Se analizó por CG que la mezcla era una mezcla de 49 % de isómero E y 36 % de isómero Z.

Experimento E5: Separación de mezclas de isómero E/Z de (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (etapa e)

25 Se fraccionó 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 % de (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y 49 % de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona usando el equipo de separación que consistía en un matraz de balón (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 relleno estructurado muy eficiente (Sulzer). El proceso de rectificación operó a una presión en la cabeza de aproximadamente 2 mbar y una temperatura en la cabeza de la columna varió en el intervalo desde 95 hasta 122 °C y la temperatura de la parte inferior en el matraz de balón fue 165 °C. Se ajustó la relación de reflujo a 20. El fraccionamiento de la corriente de destilado proporcionó fracciones que contenían (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (contenido del isómero Z = 97 %). Al final se encontró que quedaba (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona en el matraz de balón (contenido de isómero E = 94 %). Ambos isómeros se purificaron adicionalmente por fraccionamiento y proporcionaron fracciones de tanto el isómero E como el isómero Z cada uno con una pureza de 99,5 %)

35 Experimento E6: 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 f)

Se hidrogenaron asimétricamente 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), separados entre sí del siguiente modo:

40 Se cargó un autoclave de 125 mL con 7,0 g (26 mmoles) del isómero específico, 50 mL de 2,2,2-trifluoroetanol y una disolución del complejo quirral de iridio de la fórmula (III-F) que tenía la quiralidad dada en la Tabla 3 en el centro indicado por * en dicha fórmula (42 mg, 0,026 mmoles, 0,1 % en moles) en diclorometano anhidro (4 g). Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 50 bares de hidrógeno molecular. Se calentó la mezcla de reacción hasta 30 °C mientras 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 formados, se da en la Tabla 3.

Se han combinado los productos de las dos hidrogenaciones asimétricas separadas.

50 En un experimento adicional, se dispusieron en un autoclave 0,25 mmoles de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (*R,E-THFA*) y 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 bares de hidrógeno molecular. Se mantuvo con agitación 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 en bruto por cromatografía de gases acquiral sin más purificación. La cantidad de isómeros se ha determinado usando el método anterior y se da en la Tabla 3.

55 En un experimento adicional, se dispusieron en un autoclave 0,5 mmoles de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (*R,E-THFA*) y 1 % en moles del complejo de Ir de la fórmula como se indica en la Tabla 3' y 4 g de disolvente como se indica en la Tabla 3'. Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 30 bares de hidrógeno molecular. Se

mantuvo con agitación la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se liberó la presión y se eliminó el disolvente. Para determinar la conversión, se analizó el producto en bruto por cromatografía de gases aquiral sin más purificación. La cantidad de isómeros se ha determinado usando el método anterior y se da en la Tabla 3'.

5

Tabla 3: Hidrogenación asimétrica de *R,E*-THFA y *R,Z*-THFA.

| | 56 | 57 | 58 |
|--|------------------|------------------|------------------|
| | <i>R,Z</i> -THFA | <i>R,E</i> -THFA | <i>R,E</i> -THFA |
| Fórmula de complejo de Ir | III-F | III-F | III-D |
| Configuración de 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 | |

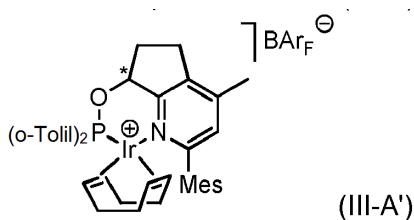
*: Isómeros (6R,10S) y (6S,10S) determinados como suma.

Tabla 3': Hidrogenación asimétrica de *R,E*-THFA y *R,Z*-THFA con diferentes complejos de Ir.

| | 59 | 60 | 61 | 62 |
|--|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| | <i>R,E</i> -THFA | <i>R,E</i> -THFA | <i>R,E</i> -THFA | <i>R,E</i> -THFA |
| Fórmula de complejo de Ir | III-C | III-D | III-D | III-A' ² |
| Configuración de complejo de Ir quiral en * | S | R | S | S |
| Cantidad de complejo de Ir quiral [% en moles] | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Disolvente ¹ | DCM | TFE | DCM | DCM |
| Conversión [%] | >99 | >99 | >99 | >99 |
| Distribución de isómeros | | | | |
| (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%] | 97,3 | 0,9 | 96,9 | 96,6 |
| (6S,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%] | 1,3 | 97,0 | 1,8 | 2,0 |
| (6R,10S)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%] | 1,4 | 0 | 1,3 | 1,4 |
| (6S,10S)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona [%] | 0 | 2,1 | 0 | 0 |

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

² complejo de Ir quiral de la fórmula (III-A'):



Experimento E6a: Preparación de cetales de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona (etapa f)

Se han obtenido los cetales de dimetilo, cetales de neopentilglicol o cetales de bis(trifluoroetilo), respectivamente, de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona en analogía al experimento E2a descrito anteriormente para 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona.

Tabla 3a: Preparación de cetales de dimetilo y neopentilglicol de 6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona.

| | <i>R-E-THFA-DM</i> | <i>R-Z-THFA-DM</i> | <i>R-E-THFA-neo</i> | <i>R-Z-THFA-neo</i> |
|-----------------|---|---|--|--|
| Cetona | (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona | (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona | (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona | (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona |
| Cetal | (R,E)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadec-5-eno | (R,Z)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadec-5-eno | (R,E)-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 |
| Rendimiento [%] | 92 | 87 | 83 | 86 |
| E/Z | 99,5/0,5 | 3,6/96,4 | 99,8/0,2 | 4/96 |

Datos de caracterización:

(R,E)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadec-5-eno (R-E-THFA-DM)

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), superpuesto por 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,99-1,44 (m, 11 H), superpuesto por 1,28 (s, 3H), 1,52 (tq, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,60-1,66 (m, 2 H), 1,90-2,05 (m, 4 H), 3,18 (s, 6 H), 5,10 (tq, J = 7,1, 1,1 Hz, 1 H) ppm.

15 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 16,3 (1 C), 20,1 (1 C), 21,3 (1 C), 23,0 (1 C), 23,1 (1 C), 23,2 (1 C), 25,2 (1 C), 25,7 (1 C), 28,4 (1 C), 33,1 (1 C), 36,9 (1 C), 37,1 (1 C), 37,7 (1 C), 39,8 (1 C), 40,3 (1 C), 48,4 (2 C), 101,9 (1 C), 124,0 (1 C), 136,0 (1 C) ppm.

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

IR (cm⁻¹): 2952 (m), 2927 (s), 2869 (m), 2828 (w), 1461 (m), 1377 (m), 1301 (w), 1262 (m), 1222 (m), 1197 (m), 1172 (m), 1120 (m), 1101 (m), 1076 (m), 1054 (s), 930 (w), 854 (m), 737 (w), 620 (w).

(R,Z)-2,2-dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadec-5-eno (R-Z-THFA-DM)

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), superpuesto por 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,01-1,27 (m, 7 H), 1,28 (s, 3 H), 1,29-1,44 (m, 4 H), 1,53 (dq, J = 6,5, 6,5 Hz, 6,5 Hz, 1 H), 1,58-1,66 (m, 2 H), 1,68 (q, J = 1,1 Hz, 3 H), 1,91-2,08 (m, 4 H), 3,18 (s, 6 H), 5,11 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) ppm.

25 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,7 (1 C), 20,9 (1 C), 22,60 (1 C), 22,69 (1 C), 22,71 (1 C), 23,4 (1 C), 24,8 (1 C), 25,5 (1 C), 28,0 (1 C), 32,0 (1 C), 32,7 (1 C), 36,8 (1 C), 37,0 (1 C), 37,3 (1 C), 39,3 (1 C), 48,0 (2 C), 101,5 (1 C), 124,3 (1 C), 135,9 (1 C) ppm.

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

IR (cm⁻¹): 2952 (m), 2927 (m), 2869 (m), 2828 (w), 1462 (m), 1376 (m), 1301 (w), 1261 (w), 1197 (w), 1172 (m), 1119 (m), 1098 (m), 1074 (m), 1054 (s), 1022 (w), 854 (m), 736 (w), 622 (w).

(R,E)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano (R-E-THFA-neo)

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), superpuesto por 0,97-1,44 (m, 11 H), superpuesto por 1,37 (s, 3 H), 1,52 (qqt, J = 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,93 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,03-2,18 (m, 2 H), señal AB (δ_A = 3,45, δ_B = 3,52, J_{AB} = 11,4 Hz, 4 H), 5,12 (tq, J = 7,2, 1,0 Hz, 1 H) ppm.

35 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 15,8 (1 C), 19,7 (1 C), 20,9 (1 C), 22,0 (1 C), 22,6 (2 C), 22,7 (2 C), 24,8 (1 C), 25,3 (1 C), 27,9 (1 C), 29,9 (1 C), 32,6 (1 C), 36,6 (1 C), 37,3 (1 C), 37,4 (1 C), 39,3 (1 C), 39,9 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 123,8 (1 C), 135,5 (1 C) ppm.

EM (EI, m/z): 352 (M⁺, 4), 337 [(M-CH₃)⁺, 8), 265 (6), 129 (100), 95 (10), 69 (25), 43 (25).

IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2926 (s), 2867 (m), 1462 (m), 1394 (w), 1369 (m), 1270 (w), 1249 (m), 1211 (m), 1187 (w), 1119 (s), 1088 (s), 1043 (m), 1021 (m), 951 (w), 925 (w), 907 (w), 862 (m), 791 (w), 738 (w), 678 (w).

(R,Z)-2,5,5-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridec-3-en-1-il)-1,3-dioxano (R-Z-THFA-neo)

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), superpuesto por 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,93 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,00-1,42 (m, 11 H), superpuesto por 1,36 (s, 3 H), 1,52 (qqt, J = 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 1,63-1,76 (m, 2 H), 1,67 (s, 3 H), 1,94-2,15 (m, 4 H), señal AB (δ_A = 3,45, δ_B = 3,51, J_{AB} = 11,1 Hz, 4 H), 5,12 (t, J = 7,1 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,6 (1 C), 21,1 (1 C), 21,9 (1 C), 22,60 (2 C), 22,67 (2 C), 22,69 (1 C), 23,4 (1 C), 24,8 (1 C), 25,4 (1 C), 27,9 (1 C), 29,9 (1 C), 32,0 (1 C), 32,7 (1 C), 36,9 (1 C), 37,3 (1 C), 39,3 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 124,6 (1 C), 135,7 (1 C) ppm.

10 EM (EI, m/z): 352 (M⁺, 3), 337 [(M-CH₃)⁺, 9), 265 (6), 129 (100), 95 (10), 69 (24), 43 (25).

IR (cm⁻¹): 2953 (s), 2926 (s), 2860 (m), 1463 (m), 1394 (w), 1371 (m), 1270 (w), 1250 (w), 1211 (m), 1188 (w), 1117 (s), 1086 (s), 1043 (m), 1022 (w), 951 (w), 925 (w), 907 (w), 855 (m), 792 (w), 737 (w), 667 (w).

Experimento E6b: Hidrogenaciones asimétricas de cetales de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona

15 Se cargó un autoclave con 0,5 mmoles de cetales de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona como se indica en las Tablas 3b y 3c, y con 4 g del disolvente como se indica en las Tablas 3b y 3c y una disolución del complejo quiral de iridio de la fórmula (III-F) que tiene la quiralidad dada en las Tablas 3b y 3c en el centro indicado por * en dicha fórmula en la cantidad indicada en las Tablas 3b y 3c. Se cerró el autoclave y se aplicó una presión de 30 bares de hidrógeno molecular. Se agitó la mezcla de reacción durante 16
20 horas a temperatura ambiente. Después se liberó la presión y se retiró el disolvente.

La hidrogenación de (R,E)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadec-5-eno dio (6R,10R)-6,10,14-trimetil-2,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)pentadecano usando el complejo de Ir de la fórmula (III-F) de la configuración S en el centro quiral marcado por *.

La caracterización de cetales hidrogenados se da más adelante.

25 Tabla 3b: 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 mmoles de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H₂)=30 bares, 16 h de agitación a temperatura ambiente

| | 63 | 64 | 65 |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| Cetal a hidrogenar | <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 en * | (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 |
| ¹ TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; DCM = diclorometano | | | |
| ² (SS) representa el isómero (6S,10S), (RR) representa el isómero (6R,10R), (SR) representa el isómero (6S,10R), (RS) representa el isómero (6R,10S) del cetal correspondiente de 6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona | | | |
| ³ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal | | | |

Tabla 3c: Hidrogenación asimétrica de diferentes cetales de (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona que conducen a (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona. Condiciones: 0,5 mmoles de cetal, 4 g de disolvente, presión p(H₂)=30 bares, 16 h de agitación a temperatura ambiente

| | 66 | 67 | 68 | 69 |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Cetal a hidrogenar | <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 en * | (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 |

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

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

³ se determina como cetona después de la hidrólisis del cetal.

5 Datos de caracterización:

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

RMN ¹H (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).

10 RMN ¹³C (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.

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)

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,78-0,95 (m, 15 H), 0,95-1,61 (m, 19 H), superpuesto por 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.

RMN ¹³C (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.

EM (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 RMN ¹H (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 por 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.

RMN ¹³C (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.

5 EM (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).

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 E6c: Hidrólisis de cetales hidrogenados de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona

10 Después de la hidrogenación asimétrica de los cetales correspondientes de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, se hidrolizaron los cetales hidrogenados obtenidos a la cetona y dio (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

Los cetales hidrogenados han sido hidrolizados como se describe en el Experimento E2c

Formación de (R,R)-isofitol

15 *Experimento E6-I: Etilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (etapa g)*

Se añadió (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (35,0 g, 129 mmoles, 1,0 eq., 98,8 %) a un autoclave equipado con termostato, bomba dosificadora, entrada de acetileno y entrada de amoniaco. Se cerró el reactor, se evacuó, luego se lavó con nitrógeno y se enfrió hasta 15 °C. Condensó amoniaco (715 g, 45,0 moles, 326 eq., 99,8 %) en el reactor y se enfrió hasta 15 °C, dando como resultado una presión de 8-9 bares. Se introdujo acetileno hasta que se alcanzaron 12 bares, seguido por una adición dosificada de KOH (40 % en peso en agua, 5,0 g, 35,6 mmoles, 28 % en moles) a 15 °C. Se monitorizó el progreso de la reacción por CG. A la conversión deseada (después de aproximadamente 2 h), se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético, y posteriormente se ventiló el reactor a 25 °C. Se lavó la mezcla de reacción y se concentró a vacío y se purificó mediante destilación a vacío proporcionando 26,9 g de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con una pureza de 98,8 % en área (rendimiento de 70 %).

Experimento E6-II: Hidrogenación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en presencia de un catalizador de Lindlar (etapa h)

30 Se dispusieron en un autoclave (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol (10 g, 33,4 mmoles, 98,4 % de pureza), disuelto en heptano (40 g), y catalizador de Lindlar (850 mg). Se cerró el reactor, se lavó con nitrógeno y posteriormente se calentó hasta 85 °C. Cuando se alcanzó la temperatura deseada, se presurizó la reacción con 2 bares de hidrógeno. Se agitó la reacción durante aproximadamente 22 horas a esta temperatura hasta que se consumió la cantidad requerida de gas hidrógeno. Después de la filtración, se combinó el producto en bruto con un segundo lote de reacción. Se purificaron 11,9 g del material en bruto mediante destilación, proporcionando 11,1 g de (R,R)-isofitol (97,6 % de pureza por CG, rendimiento global de 88 %).

35 *Experimento E6-III: Vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (etapa h')*

40 Se evacuó un matraz de cuatro bocas de 100 mL secado con agitador superior, termómetro, condensador y entrada de argón y se purgó con argón. Se añadió cloruro de vinilmagnesio (18,3 mL de una disolución 1,6 M en THF, 29,0 mmoles, 1,59 eq.) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una disolución de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona (5,00 g, 18,3 mmoles, 98,2 %, 1,0 eq.) en THF seco (20 mL) en el plazo de 25 min. La reacción exotérmica se mantuvo entre 25 y 30 °C de temperatura interna por enfriamiento con un baño de hielo. Después de la adición completa, la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cuidadosamente disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) para extinguir el exceso de reactivo de Grignard. Se añadió pentano (150 mL), agua (150 mL) y salmuera (150 mL). Se extrajo la fase orgánica con salmuera (2 x 150 mL) y se retroextrajo la fase acuosa con pentano (2 x 150 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a vacío, dando como resultado un aceite incoloro (5,58 g). El producto en bruto se purificó por destilación a vacío en un aparato de tubo de bolas. La fracción principal destiló a 143 °C/3,5x10⁻² mbar, proporcionando (R,R)-isofitol (= (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol) como un aceite incoloro con una pureza de 99,3 % (5,271 g, rendimiento de 96 %).

Experimento E7: Formación de (2-ambo)-α-tocoferol (etapa m)

50 Condensó (R,R)-isofitol (= (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol) con 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol (= 2,3,5-trimetilhidroquinona) en presencia de un catalizador de condensación a (2-ambo)-α-tocoferol según el procedimiento desvelado en el documento de patente WO 2005/121115 A1.

Experimento E8: Formación de (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol (etapa n)

Se separó (2-*ambo*)- α -tocoferol por medio de separación cromatográfica usando una fase quiral. La cromatografía preparativa dio (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol y (2S,4'R,8'R)- α -tocoferol:

- 5 Se analizó (2-*ambo*)- α -tocoferol del experimento E7 por HPLC (Columna: Daicel Chiracel® OD-H, 250 mm x 4,6 mm; eluyente 0,5 % de etanol en n-heptano; caudal 1 mL/min; detección 220 nm, 2 μ l de inyección). La Figura 7b) muestra este cromatograma (tiempo de retención 7,2 respectivamente 8,2 min, 50,2 : 49,2).

Se inyectó una disolución de 140 mg (2-*ambo*)- α -tocoferol en heptano y se separaron dos picos con tiempo de retención en el máximo de 13,4 min (1) (50,1 %) y 15,0 min (2) (49,9 %) por separación por HPLC preparativa. La Figura 7a) muestra el cromatograma de la separación por HPLC preparativa.

- 10 Después de la evaporación a sequedad y disolución, se han vuelto a analizar las dos fracciones recogidas en una columna analítica (Daicel Chiracel® OD-H, 250 mm x 4,6 mm; eluyente 0,5 % de etanol en n-heptano; caudal 1 mL/min; detección 220 nm, 2 μ l de inyección). La Figura 7c), respectivamente Figura 7d), muestran el cromatograma de la primera fracción, respectivamente la segunda fracción. Las relaciones isoméricas de los dos isómeros (tiempo de retención 7,2 min, respectivamente 8,2 min) en dichas fracciones son 99,5 : 0,5 (Figura 7c)) y
 15 0,8 : 99,2 (Figura 7d), respectivamente. Por tanto, los dos isómeros se han separado por cromatografía preparativa casi completamente.

Se ha identificado que los isómeros son (2R,4'R,8'R)- α -tocoferol (tiempo de retención 7,2 min) y (2S,4'R,8'R)- α -tocoferol (tiempo de retención 8,2 min).

Detalles experimentales para la cromatografía del experimento E8:

- 20 Se realizaron separaciones preparativas en un sistema de HPLC serie Agilent 1100 que consiste en un desgasificador Agilent 1100, bomba preparativa Agilent 1100, detector de matrices de diodos Agilent 1100, inyector automático Agilent 1100 MPS G2250A / colector de fracciones controlado por el paquete de software Chemstation/modo CC.

Condiciones de HPLC para la separación preparativa:

- 25 Columna: Daicel Chiracel® OD-H, 250 mm x 20 mm; eluyente 0,5 % de isopropanol, 0,2 % de ácido acético en n-heptano; caudal 13 mL/min; detección 220 nm, 400 μ l de inyección.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona en una síntesis de múltiples etapas a partir de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona que comprende las etapas

- 5 a) proporcionar una mezcla de (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o una mezcla de (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona y (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona;
- b) separar un isómero de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona de la mezcla de la etapa a)
- 10 c) hidrogenación asimétrica de o bien 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, o un cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o un cetal de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona usando hidrógeno molecular en presencia de un complejo quiral de iridio y dando (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona;
- d) transformar químicamente (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona;
- e) separar un isómero de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona de la mezcla obtenida en la etapa d)
- 15 f) hidrogenación asimétrica usando hidrógeno molecular en presencia de un complejo quiral de iridio y dando (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona;

en donde las etapas a)-f) son en el orden a, b, c, d, e, f;

con la condición de que si en la etapa c) se hidrogena el cetal

antes de la etapa c) tiene lugar una etapa c₀)

- 20 c₀) formación de un cetal del isómero de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona separado en la etapa b)

y que en la etapa c) el cetal de 6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o de 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona se hidrogena asimétricamente y después de la hidrogenación asimétrica el cetal hidrogenado se hidroliza dando la cetona y dando (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona.

2. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que antes de la etapa f) tiene lugar una etapa f₀)

- 25 f₀) formación de un cetal del isómero de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona separado en la etapa e)

y que en la etapa f) el cetal de (R)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona se hidrogena asimétricamente y después de la hidrogenación asimétrica el cetal hidrogenado se hidroliza dando la cetona y dando (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona.

- 30 3. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la hidrogenación asimétrica en la etapa c) y/o la etapa f) tiene lugar en presencia de un aditivo que se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos orgánicos, sales de metales de transición de ácidos sulfónicos orgánicos, alcóxidos metálicos, aluminóxanos, alquilaluminóxanos y B(R)_(3-v)(OZ)_v;

en donde v representa 0, 1, 2 o 3 y

R representa F, un grupo alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, arilo o arilo halogenado; y

- 35 Z representa un grupo alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, arilo o arilo halogenado.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la etapa d) la transformación química de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona en una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona se hace por las etapas

o bien

- 40 d1) etilación de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-in-3-ol;

d2) hidrogenación de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol;

o

d1') vinilación de (R)-6,10-dimetilundecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol;

seguido por

o bien

5 d3) reacción de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con 2-metoxiprop-1-eno para dar una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona;

o

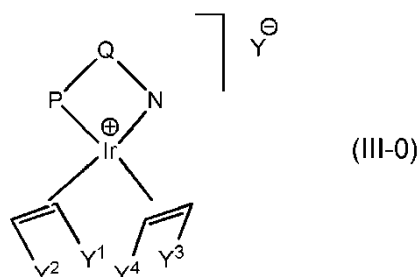
10 d3') reacción de (7R)-3,7,11-trimetildodec-1-en-3-ol con un acetoacetato de alquilo o diceteno en presencia de una base y/o un ácido para dar una mezcla de (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona y (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona.

5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la separación de isómeros en la etapa b) y/o e) se hace mediante destilación.

6. El proceso según la reivindicación 5, caracterizado por que la destilación se hace en presencia de un catalizador de isomerización cis/trans.

15 7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-5, caracterizado por que el isómero residual se isomeriza por medio de un catalizador de isomerización cis/trans y se añade a la mezcla de isómeros correspondiente proporcionada por las etapas a) respectivamente d).

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el complejo quiral de iridio en las etapas c) y/o f) es un complejo quiral de iridio de la fórmula (III-0)



20

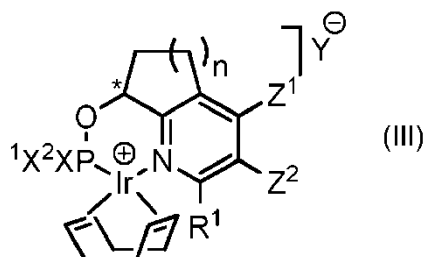
en donde

P-Q-N representa un ligando orgánico quelante que comprende un centro estereogénico o tiene quiralidad plana o axial y tiene un átomo de nitrógeno y de fósforo como sitio de unión al centro de iridio del complejo;

25 Y¹, Y², Y³ y Y⁴ son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₅₋₁₀, o grupo aromático; o al menos dos de ellos forman juntos al menos un grupo de unión bivalente de al menos 2 átomos de carbono; con la condición de que Y¹, Y², Y³ y Y⁴ no sean todos átomos de hidrógeno; y

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, preferentemente F₃C-SO₃⁻ o F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂N(SO₂C₄F₉)₂ y B(C₆F₅)₄⁻.

30 9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-7, caracterizado por que el complejo quiral de iridio en las etapas c) y/o f) es un complejo quiral de iridio de la fórmula (III)



en donde

n es 1 o 2 o 3, se prefiere 1 o 2;

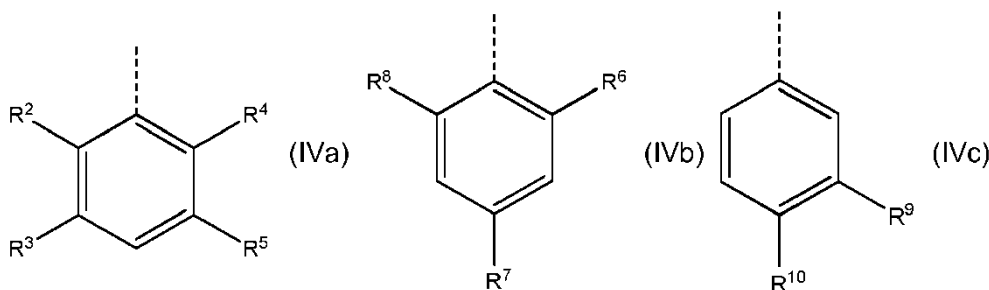
X^1 y X^2 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-7} , adamantilo, fenilo (opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} y/o uno a cinco átomos de halógeno), bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo o ferrocenilo;

Z^1 y Z^2 son independientemente entre sí átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-5} o alcoxi C_{1-5} ;

5 o Z^1 y Z^2 representan juntos un grupo de unión que forma un anillo de 5 a 6 miembros;

Y^\ominus es un anión, seleccionado particularmente del grupo que consiste en haluro, PF_6^- , SbF_6^- , tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato ($BArF^-$), BF_4^- , sulfonatos perfluorados, preferentemente $F_3C-SO_3^-$ o $F_9C_4-SO_3^-$; CIO_4^- , $Al(OC_6F_5)_4^-$, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, $N(SO_2CF_3)_2N(SO_2C_4F_9)_2^-$ y $B(C_6F_5)_4^-$;

R^1 representa o bien fenilo u o-tolilo o m-tolilo o p-tolilo o un grupo de la fórmula (IVa) o (IVb) o (IVc)



10 en donde R^2 y R^3 representan o bien ambos H o un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{1-4} halogenado o representan un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático o aromático de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por átomos de halógeno o por grupos alquilo C_{1-4} o por grupos alcoxi C_{1-4}

15 R^4 y R^5 representan o bien ambos H o un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{1-4} halogenado o un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático o aromático de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por átomos de halógeno o por grupos alquilo C_{1-4} o por grupos alcoxi C_{1-4} ;

R^6 y R^7 y R^8 representan cada uno un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{1-4} halogenado;

20 R^9 y R^{10} representan o bien ambos H o un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{1-4} halogenado o un grupo divalente formando juntos un anillo cicloalifático o aromático de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por átomos de halógeno o por grupos alquilo C_{1-4} o por grupos alcoxi C_{1-4} ;

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

10. El proceso según la reivindicación 9, caracterizado por que el complejo quiral de iridio de la fórmula (III) usado en la etapa c) y/o f) usado para la hidrogenación asimétrica tiene

25 la configuración S en el centro estereogénico indicado por * en caso de que se vayan a hidrogenar (E)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (E)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, o cetales de las mismas, o (R,E)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, o cetales de la misma;

o tiene

30 la configuración R en el centro estereogénico indicado por * en caso de que se vayan a hidrogenar (Z)-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona o (Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona, o cetales de las mismas, o (R,Z)-6,10,14-trimetilpentadec-5-en-2-ona, o cetales de la misma.

11. Un proceso de fabricación de (R,R)-isofitol ((3RS,7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol) que comprende

un proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona como se describe en el proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-10; seguido por las etapas

35 o bien

g) etinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol;

h) hidrogenación de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (R,R)-isofitol;

40 o

h') vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (R,R)-isofitol.

12. Un proceso de fabricación del compuesto de la fórmula (V) que comprende

5 un proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona como se describe en el proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-10; seguido por las etapas

o bien

g) etinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol;

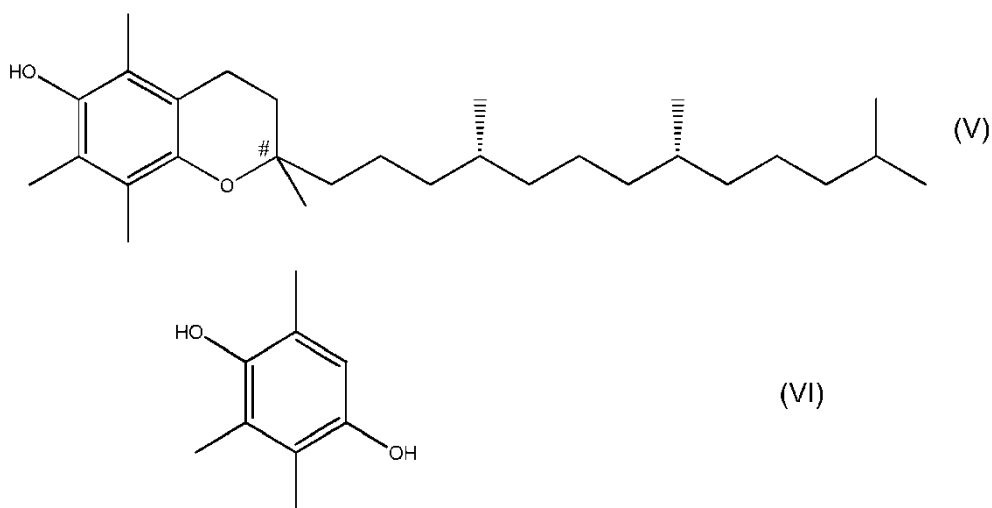
10 h) hidrogenación de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (R,R)-isofitol;

o

h') vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (R,R)-isofitol;

seguido por las etapas

15 m) condensación de (R,R)-isofitol con el compuesto de la fórmula (VI) para dar el compuesto de la fórmula (V) que es una mezcla isomérica en vista de la quiralidad en el centro indicado por #;



y en donde # representa un centro estereogénico.

20 13. Un proceso de fabricación de compuesto de la fórmula (V-A) que comprende

un proceso de fabricación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona como se describe en el proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-10; seguido por las etapas

o bien

25 g) etinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona usando etino en presencia de una sustancia básica para dar (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol;

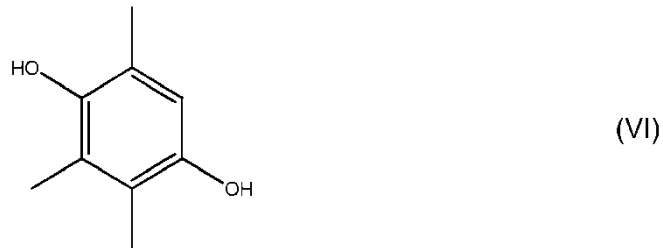
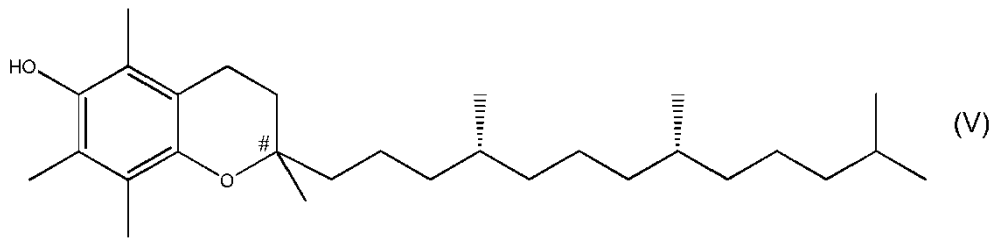
h) hidrogenación de (7R,11R)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-in-3-ol con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de Lindlar para dar (R,R)-isofitol;

o

30 h') vinilación de (6R,10R)-6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona mediante la adición de un reactivo de Grignard de vinilo para dar (R,R)-isofitol;

seguido por las etapas

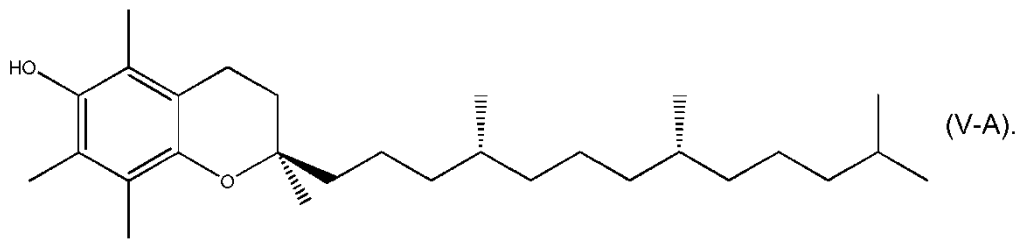
m) condensación de (R,R)-isofitol con el compuesto de la fórmula (VI) para dar el compuesto de la fórmula (V) que es una mezcla isomérica en vista de la quiralidad en el centro indicado por #;



en donde R^{11} , R^{13} y R^{14} son independientemente entre sí hidrógeno o grupos metilo
y en donde # representa un centro estereogénico;

5 y

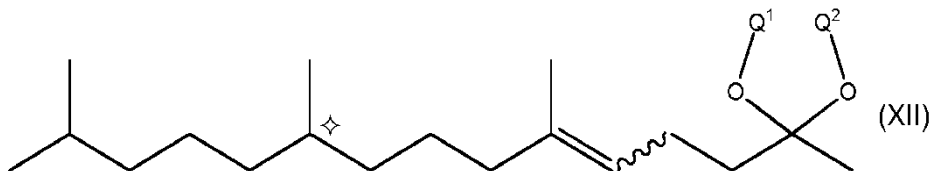
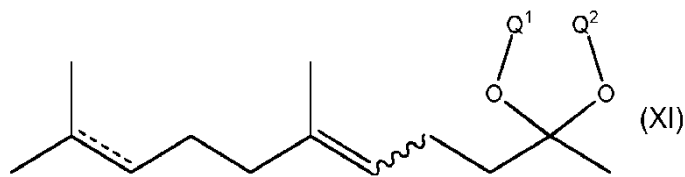
n) aislamiento del compuesto de la fórmula (V-A) de la mezcla isomérica de la fórmula (V)



14. Composición que comprende

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

10 - al menos un complejo de iridio quiral



en donde una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que se une al doble enlace carbono-carbono adyacente tal que tenga dicho doble enlace carbono-carbono en cualquiera de la configuración Z o E;

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

y en donde ◊ representa un centro estereogénico;

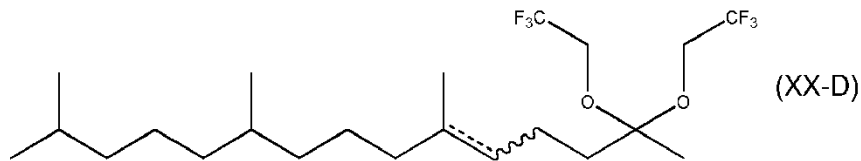
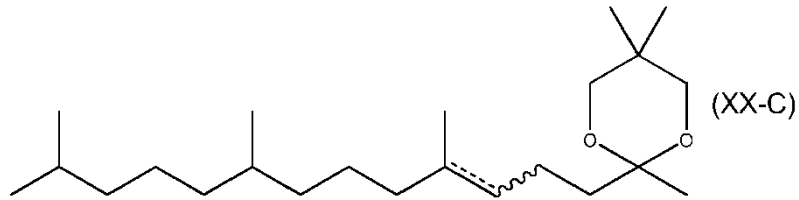
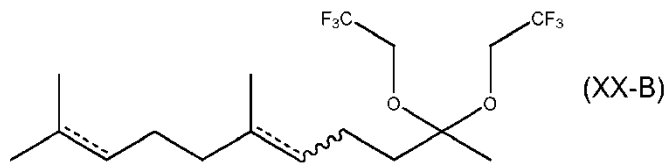
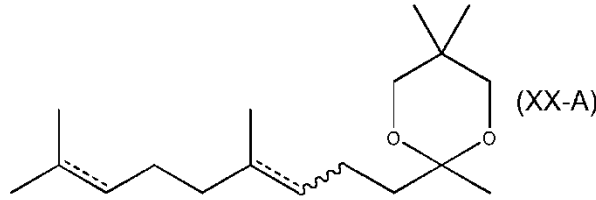
y en donde

Q^1 y Q^2

representan ya sea individualmente o ambos un grupo alquilo C₁-C₁₀ o un grupo alquilo C₁-C₁₀ halogenado; o forman juntos un grupo alquileno C₂-C₆ o un grupo cicloalquileno C₆-C₈.

15. Cetal de la fórmula (XX-A) o (XX-B) o (XX-C) o (XX-D)

5



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

10

en donde una línea ondulada representa un enlace carbono-carbono que se une a un enlace sencillo de carbono adyacente (- - - - - que representa ———) o a un doble enlace carbono-carbono adyacente (- - - - - que representa =) tal que tenga dicho doble enlace carbono-carbono en cualquiera de la configuración Z o E.

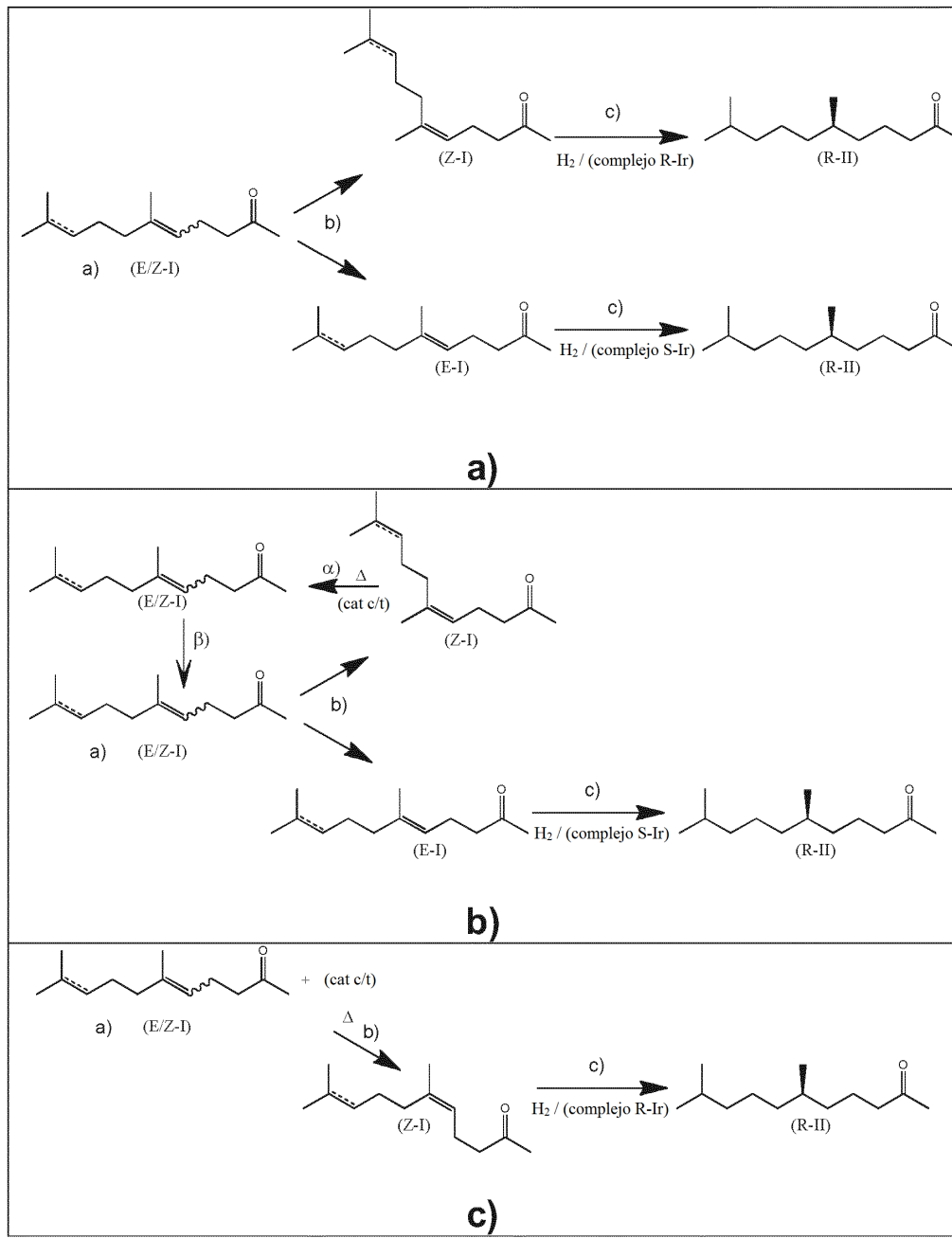


Fig.1

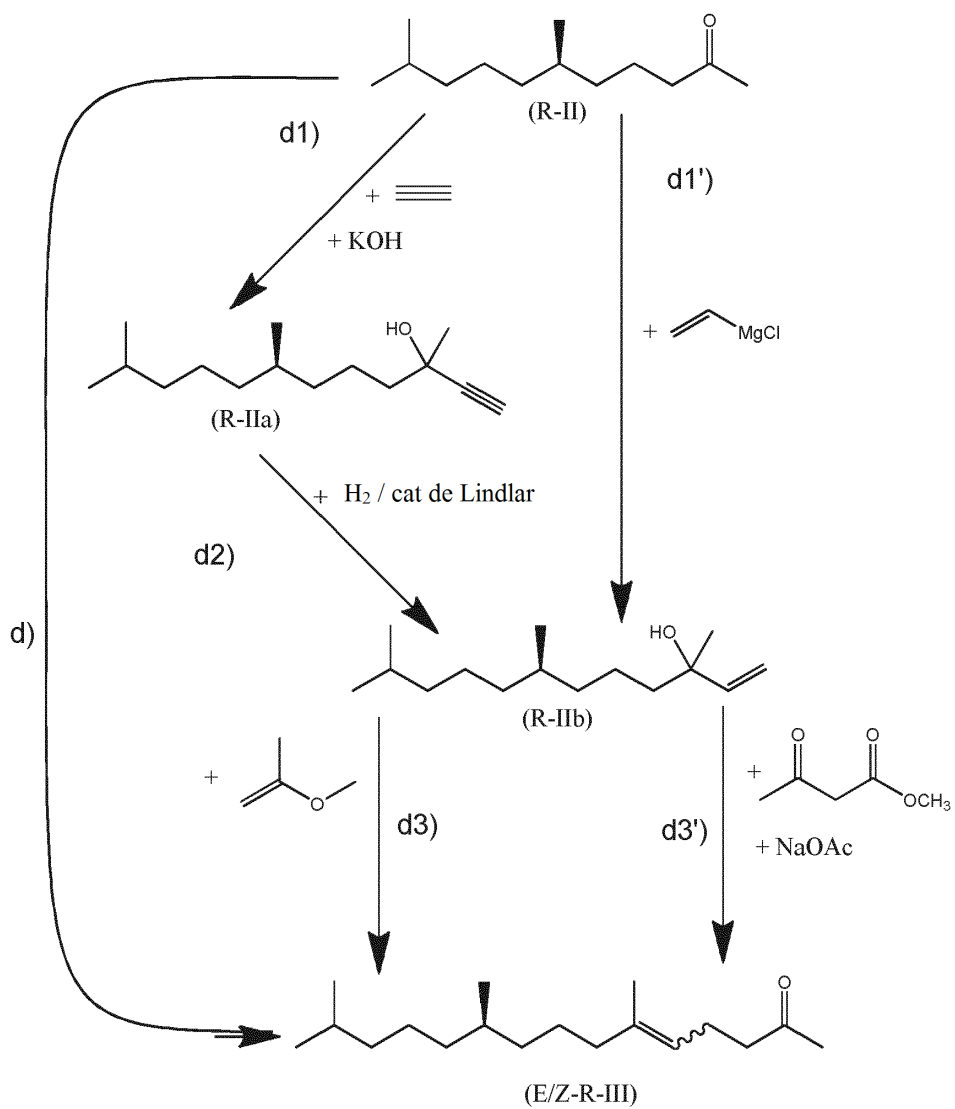


Fig.2

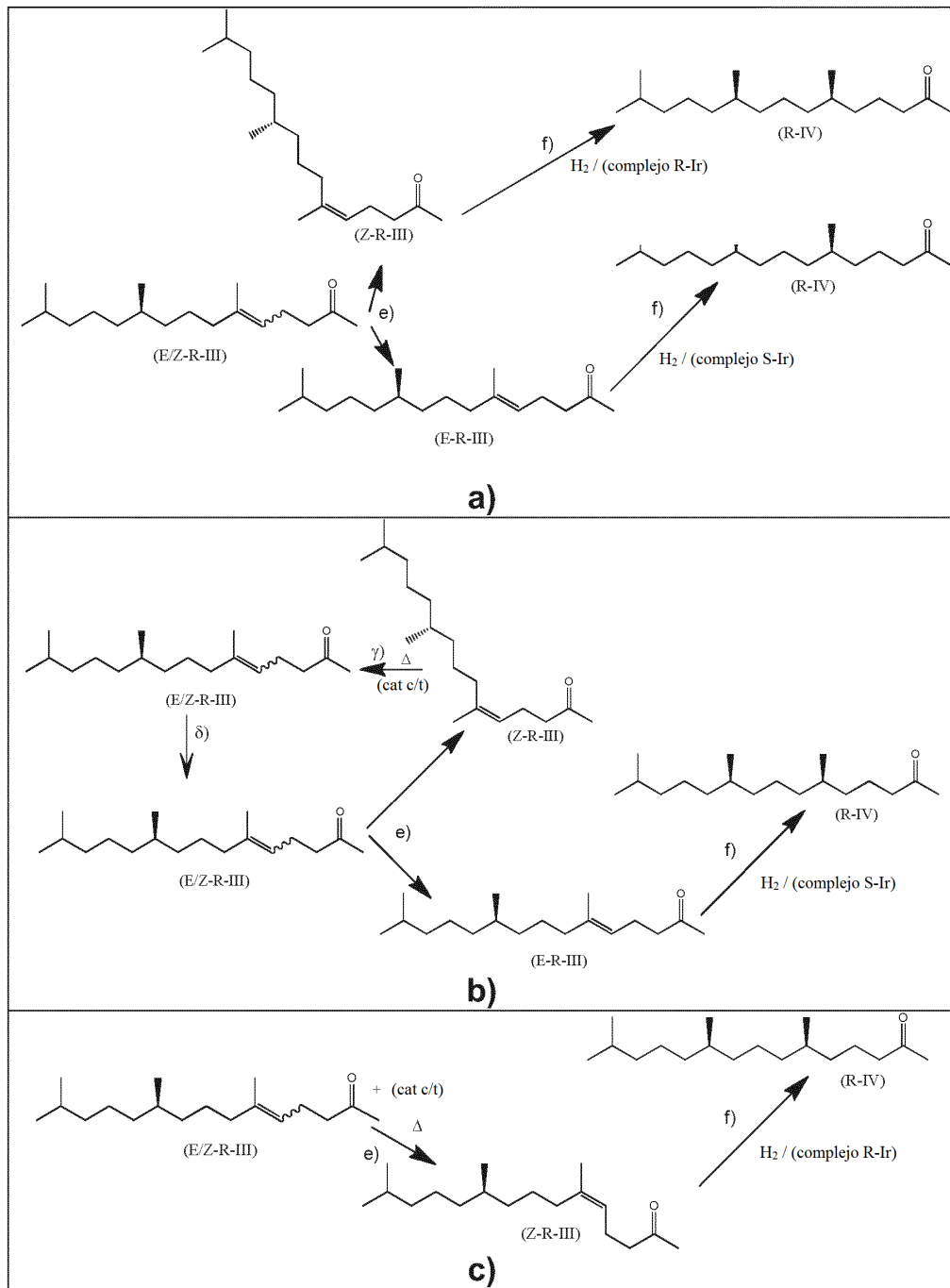


Fig.3

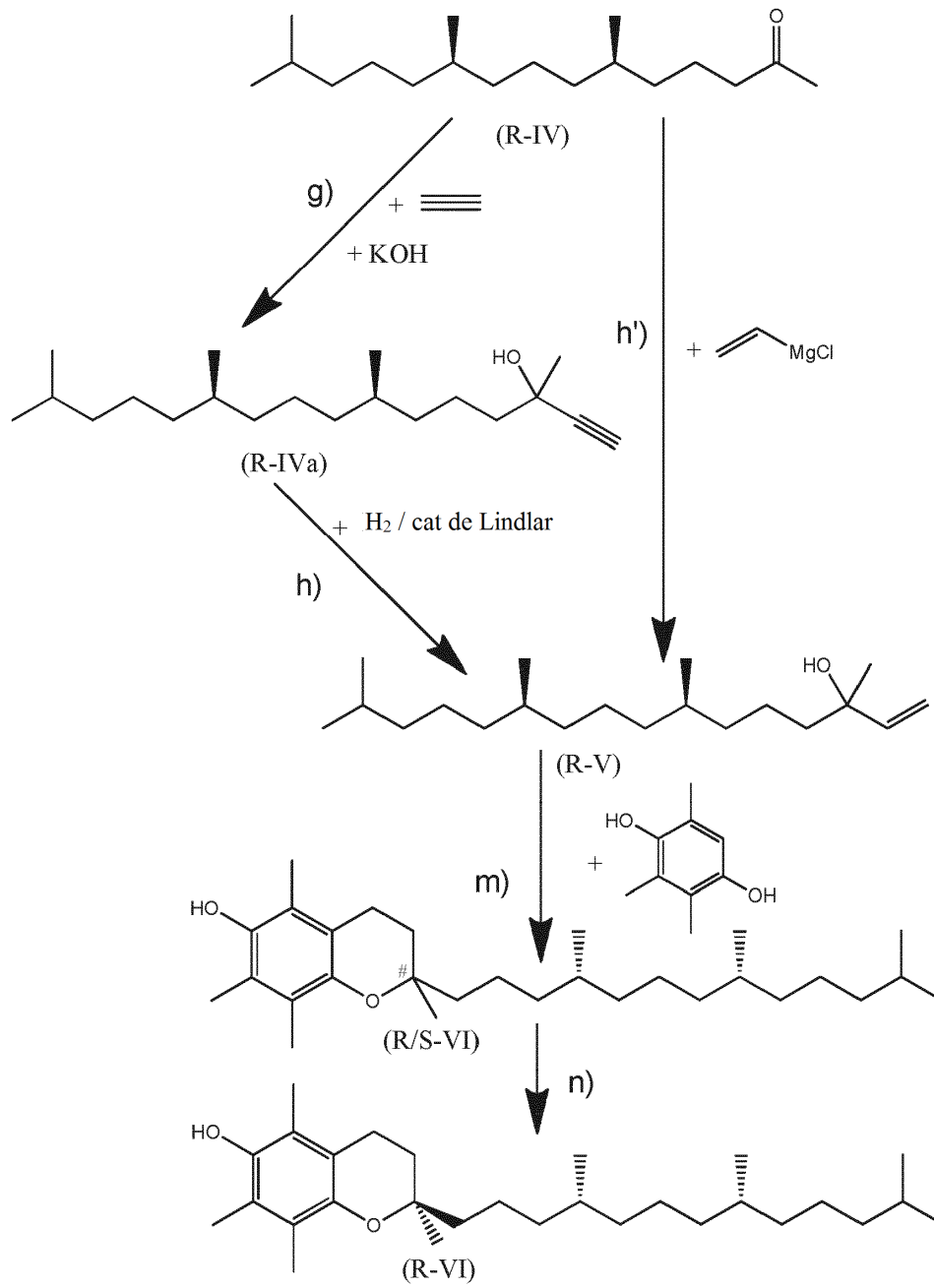


Fig.4

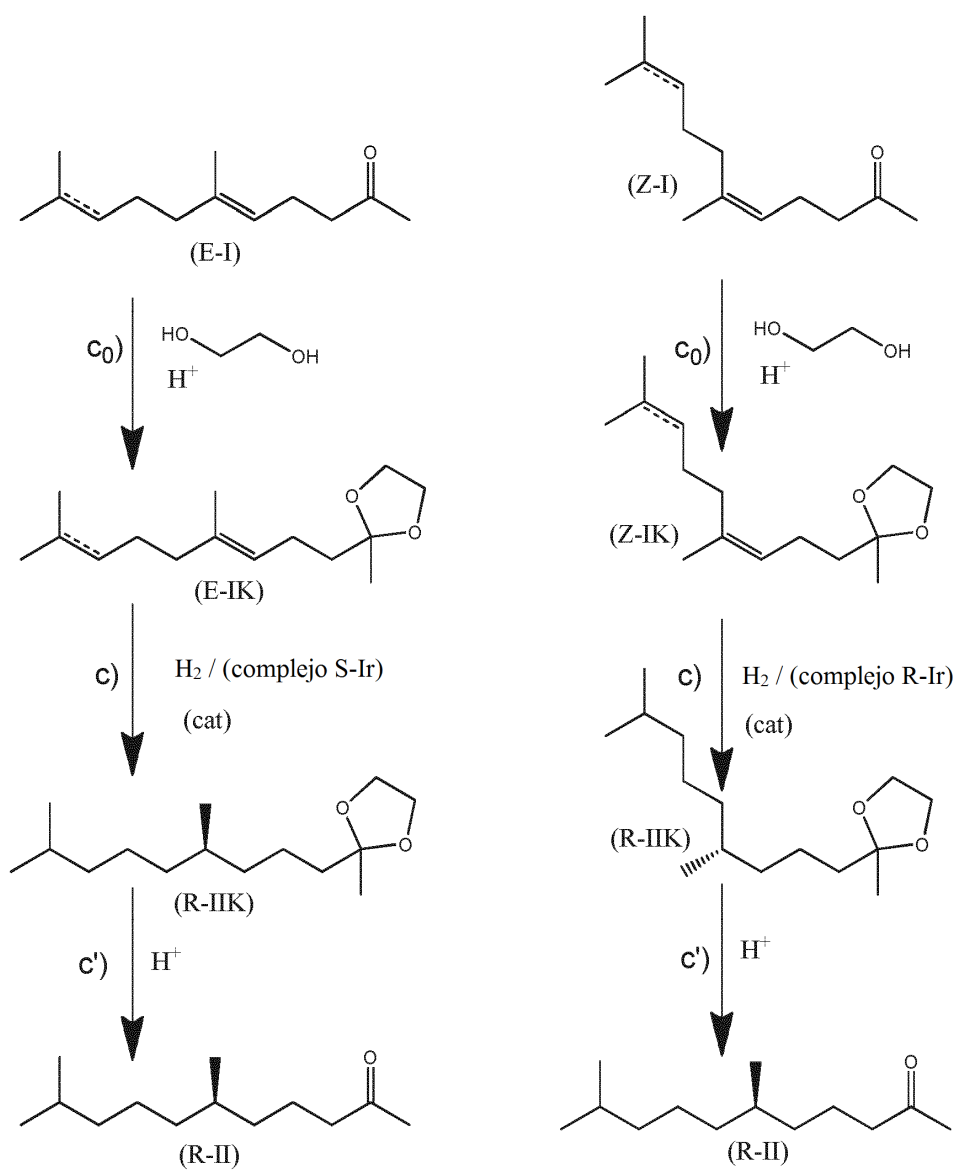


Fig.5

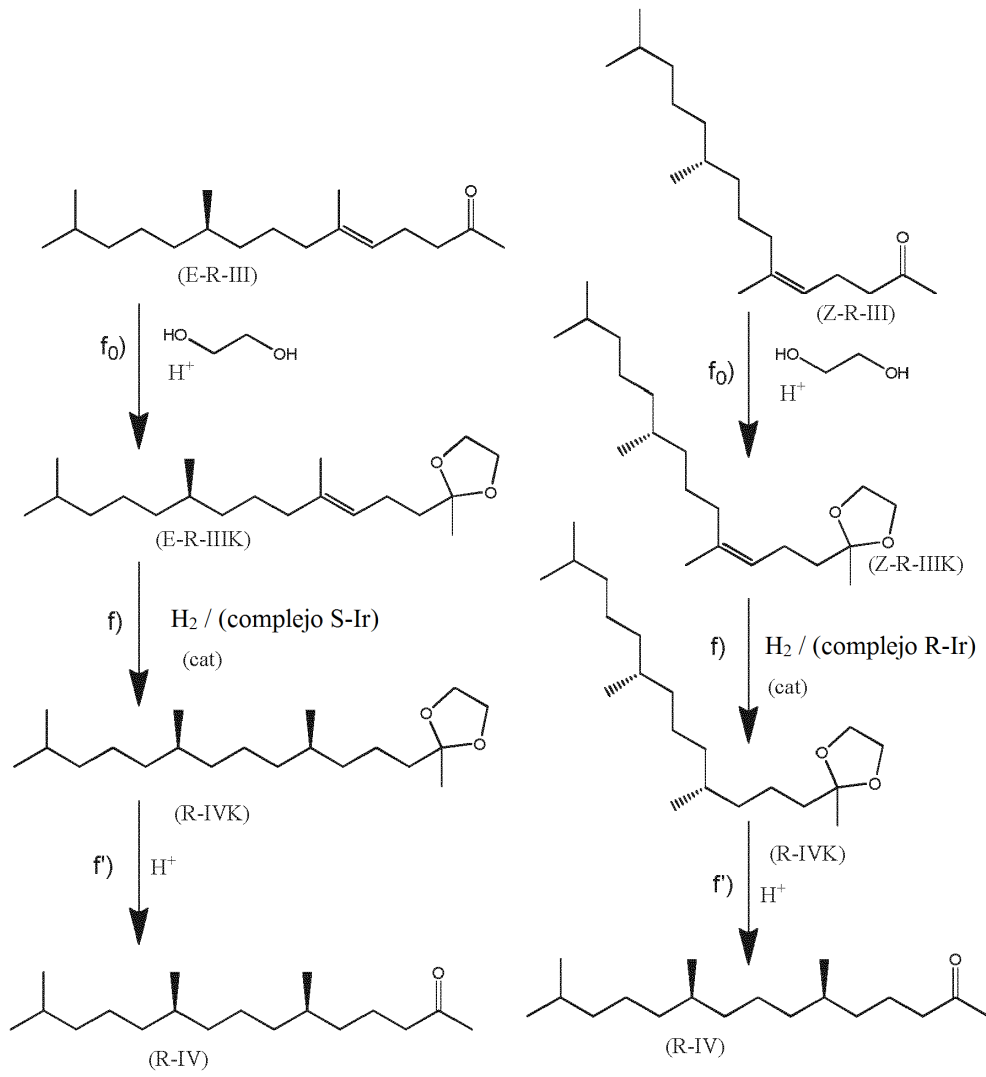


Fig.6

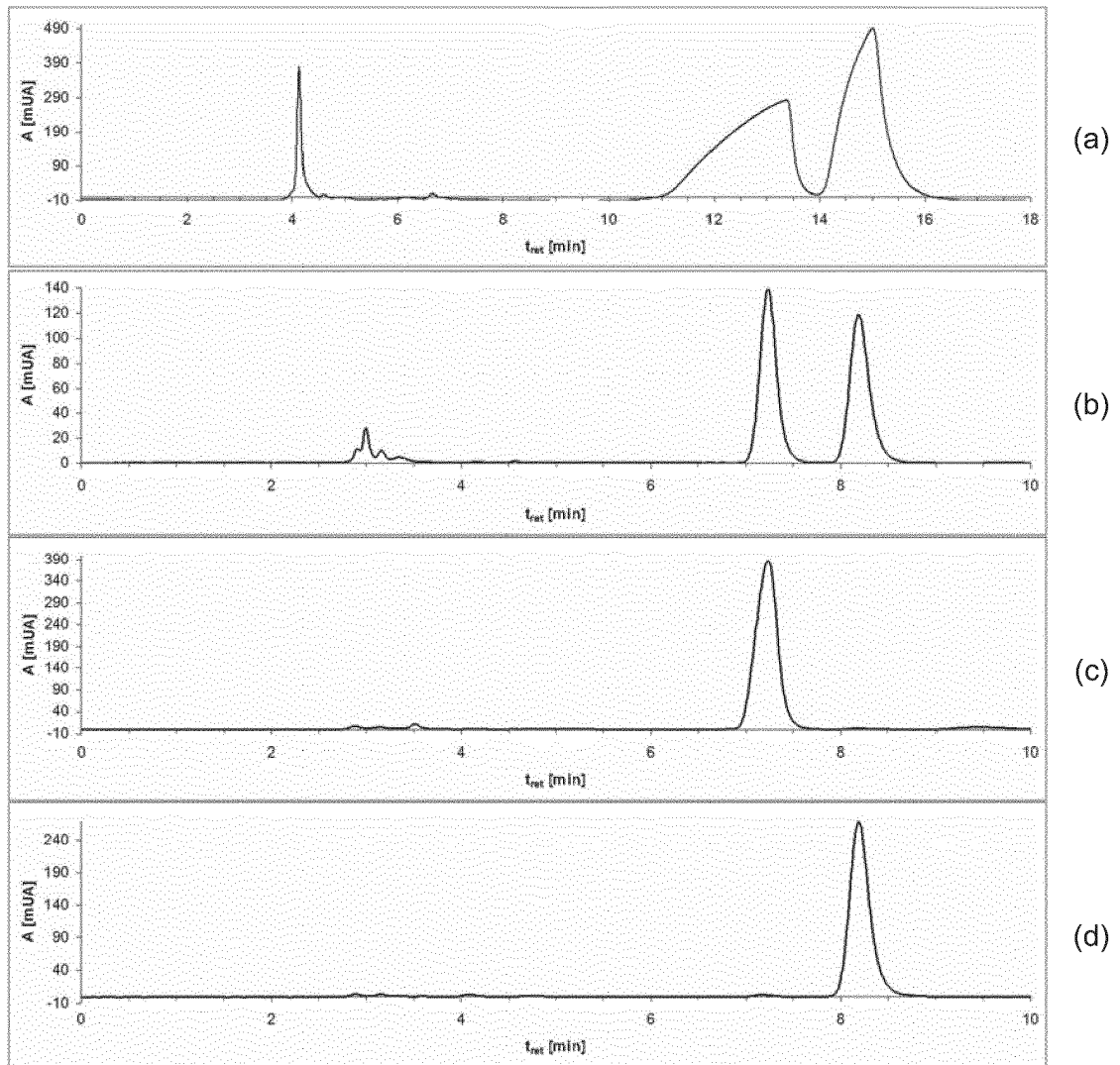


Fig. 7 Cromatogramas de separación de 2-ambo- α -tocoferol