

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033302**(13) **B9**

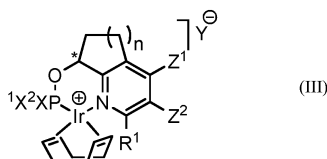
**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|---|
| <p>(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в описании: стр.11, 12
исправления в формуле: п.10, 12, 14</p> <p>(48) Дата публикации исправления
2020.01.22, Бюллетень №1'2020</p> <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.09.30</p> <p>(21) Номер заявки
201500665</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2013.12.18</p> | <p>(51) Int. Cl. C07C 41/48 (2006.01)
C07C 43/303 (2006.01)
C07C 45/62 (2006.01)
C07C 45/67 (2006.01)
C07C 45/82 (2006.01)
C07C 49/04 (2006.01)
C07C 49/203 (2006.01)
C07C 29/42 (2006.01)
C07C 29/17 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)</p> |
|--|---|

**(54) (6R,10R)-6,10,14-ТРИМЕТИЛПЕНТАДЕКАН-2-ОН, ПОЛУЧАЕМЫЙ ИЗ
6,10,14-ТРИМЕТИЛПЕНТАДЕКА-5,9,13-ТРИЕН-2-ОНА ИЛИ 6,10,14-
ТРИМЕТИЛПЕНТАДЕКА-5,9-ДИЕН-2-ОНА**

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 12197812.6</p> <p>(32) 2012.12.18</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2015.12.30</p> <p>(86) PCT/EP2013/077233</p> <p>(87) WO 2014/096098 2014.06.26</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДСМ АйПи АССТЕС Б.В. (NL)</p> <p>(72) Изобретатель:
Бонрат Вернер, Нечер Томас, Медлок
Джонатан Алан, Штемлер Рене
Тобиас, Чуми Йоганнес, Верзейл</p> | <p>Герардус Карел Мария, Врис Де
Андреас Хендрикус Мария (CH)</p> <p>(74) Представитель:
Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)</p> <p>(56) US-A-5600015
WO-A1-2006066863
JUSTICIA J. ET AL.: "Palladium mediated
C-H activation in the field of terpenoids: synthesis
of rostratone", TETRAHEDRON LETTERS,
ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 22,
24 May 2004 (2004-05-24), pages 4293-4296,
XP004506345, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/
J.TETLET.2004.04.005, scheme 3, compound 17
US-A-4028385
FR-A1-2302992</p> |
|--|--|

- (57) Изобретение относится к способу получения конкретного изомера (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она многостадийным синтезом из смеси изомеров (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)- и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)- и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она путем ассиметричной гидрогенизации молекулярным водородом в присутствии хирального комплекса иридия формулы (III), где группы и символы в формуле (III) имеют значения, которые определены в описании. Способ обладает большим полезным эффектом, поскольку предлагает эффективный путь получения желательного хирального продукта из смеси стереоизомеров исходного продукта.

**B9****033302****033302****B9**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она и его реакционных продуктов.

Предшествующий уровень техники

(6R,10R)-6,10,14-Триметилпентадекан-2-он является важным интермедиатом, в частности, для синтеза (R,R)-изофитола [$=$ (3RS,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол], (R,R)-фитола и токоферолов.

Изофитол, фитол и токоферолы представляют собой хиральные соединения, последние два из которых встречаются в природе в форме "all-R" стереоизомера. Фитол содержит 2 стереоцентра и, кроме того, трехзамещенную углерод-углеродную двойную связь, результатом чего оказывается образование E/Z-стереоизомеров, в то время как изофитол и токоферолы имеют 3 стереоцентра. Поэтому существует множество изомеров.

Было показано, что из естественно встречающихся стереоизомеров токоферолов (2R,4'R,8'R)-токоферолы, в частности (2R,4'R,8'R)- α -токоферол, обладают самой высокой биологической активностью (биопотенцией).

Однако, поскольку природные источники (2R,4'R,8'R)-токоферолов и (R,R)-фитола весьма ограничены, на рынке имеется настоятельная потребность в эффективном синтезе (2R,4'R,8'R)-токоферолов и (R,R)-изофитола, а также в (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-оне, исходном материале для этих продуктов, являющемся подходящим для применения в промышленных масштабах.

Поскольку, кроме того, было показано (например, H. Weiser и др. в J. Nutr. 1996, 126 (10), 2539-49) наличие повышенной биологической активности (биопотенции) в целом у токоферолов, имеющих R-конфигурацию при хиральном центре, расположенном рядом с эфирным атомом кислорода в кольце молекулы (то есть 2R-конфигурация), по сравнению с соответствующими изомерами, имеющими S-конфигурацию, есть значительная потребность в эффективном синтезе в промышленном масштабе (2R,4'R,8'R)-токоферолов, в частности (2R,4'R,8'R)- α -токоферола.

Сущность изобретения

Поэтому проблема, решаемая настоящим изобретением, состоит в том, чтобы предложить способ для производства (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

Неожиданно было обнаружено, что способы по пп.1 и 2 в состоянии решить эту проблему. Была показана возможность получения одного определенного интересующего изомера из смеси изомеров исходного материала, то есть смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/ (5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

Предпочтительные воплощения изобретения с помощью цис/транс-изомеризации делают возможным применение нежелательных изомеров. Асимметричная гидрогенизация, которая является одним из ключевых элементов этого изобретения, может быть улучшена в отношении ее эффективности и скорости посредством кетализации кетонов, предназначенных для асимметричной гидрогенизации, а также благодаря применению определенных добавок.

Способ изобретения делает возможным эффективное получение из изомерных смесей целевых молекул с высоким качеством, обеспечивая возможность их применения в промышленном производстве. Данный способ обладает большим полезным эффектом в связи с тем, что он обеспечивает получение желательного хирального продукта из смеси стереоизомеров исходного продукта эффективным способом.

Дальнейшие объекты изобретения подчиняются дальнейшим независимым пунктам формулы изобретения. Конкретные предпочтительные воплощения подчинены зависимым пунктам формулы изобретения.

Осуществление изобретения

В первом объекте настоящее изобретение относится к способу получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она многостадийным синтезом из 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, содержащему этапы:

- обеспечения смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она;
- индивидуального выделения (5E,9E)- и/или (5Z,9Z)-изомера 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она из смеси этапа а);
- асимметричной гидрогенизации с помощью молекулярного водорода в присутствии хирального комплекса иридия с получением (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

при этом этапы а)-с) выполняются в порядке а, б, в.

Выражение "независимым друг от друга образом" в данном документе в отношении заместителей, функциональных групп или групп означает, что в одной и той же молекуле могут одновременно встречаться идентично определенные заместители, функциональные группы или группы, имеющие различные значения.

C_{x-y} Алкильная группа является алкильной группой, содержащей от x до y атомов углерода, то есть,

например, C_{1-3} алкильная группа является алкильной группой, содержащей от 1 до 3 атомов углерода. Алкильная группа может быть линейной или разветвленной. Например, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ рассматривается в качестве C_4 алкильной группы.

Алкиленовая C_{x-y} группа является алкиленовой группой, содержащей от x до y атомов углерода, то есть, например, алкиленовая группа C_{2-6} является алкиленовой группой, содержащей от 2 до 6 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть линейной или разветвленной. Например, группа $-CH(CH_3)-CH_2-$ рассматривается как C_3 алкиленовая группа.

"Фенолоспирт" в данном документе обозначает спирт, который имеет гидроксильную группу, которая непосредственно присоединена к ароматической группе.

Используемый в этом документе термин "(R,R)-изофитол" обозначает (3R,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол.

Термин "(R,R)-фитол", используемый в этом документе, обозначает (2E,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметил-2-гексадец-1-ол.

Названия соединений, начинающиеся с "поли", такие как политиол, при использовании в настоящем документе относятся к веществам, формальным содержащим две или большее количество соответствующих функциональных групп в молекуле.

Термин "стереогенный центр" при его использовании в этом документе относится к атому, несущему группы таким образом, что взаимная перестановка любых двух из этих групп приводит к стереоизомеру. Стереоизомеры являются изомерными молекулами, которые имеют одинаковую молекулярную формулу и последовательность связывания атомов (структура), но которые отличаются трехмерной ориентации их атомов в пространстве.

Конфигурация в стереогенном центре определяется как R либо как S. R/S-принцип и правила определения абсолютной конфигурации в стереохимии известны специалистам в данной области.

В настоящем документе углерод-углеродная двойная связь определена как являющаяся "прохиральной", если добавление молекулярного водорода к указанной углерод-углеродной двойной связи приводит к образованию стереогенного углеродного центра.

цис/транс-Изомеры представляют собой конфигурационные изомеры, имеющие различную ориентацию при двойной связи. В этом документе термин "цис" используется эквивалентно с обозначением "Z" и наоборот, а "транс" - с "E" и наоборот. Поэтому, например, термин "катализатор цис/транс-изомеризации" является эквивалентным термину "катализатор E/Z-изомеризации".

Катализатор цис/транс-изомеризации является катализатором, который способен изомеризовать цис-изомер (Z-изомер) в цис/транс-изомерную смесь (E/Z изомерная смесь) или изомеризовать транс-изомер (E-изомер) в цис/транс-изомер (E/Z изомерная смесь).

Термины "E/Z", "цис/транс" и "R/S" обозначают смеси E и Z, цис и транс и R и S соответственно.

В случае, если в нескольких формулах для символов или групп присутствуют одинаковые идентификаторы, в настоящем документе определение указанной группы или символа, сделанное в контексте одной конкретной формулы, также применимо и к другим формулам, который содержат тот же самый указанный идентификатор.

В настоящем документе любая одинарная пунктирная линия представляет связь, посредством которой заместитель связан с остальной частью молекулы.

"Выход эксперимента" асимметричной гидрогенизации в настоящей заявке представлен мольным отношением числа молекул полностью насыщенных кетонов, или альдегидов, или кеталей, или ацеталей к числу молекул ненасыщенных кетонов, или альдегидов, или кеталей или ацеталей, подвергавшихся гидрогенизации.

6,10,14-Триметилпентадека-5,9-диен-2-он коммерчески доступен и является смесью из смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

6,10,14-Триметилпентадека-5,9-диен-2-он может быть приготовлен согласно примеру 1, соответственно 2, патента США 6329554 и является смесью (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

Этап b) относится к индивидуальному выделению (5E,9E)- и/или (5Z,9Z)-изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она из смеси этапа a).

Это разделение изомеров на этапе b) может быть осуществлено различными способами. Первая возможность - разделение с помощью хроматографии. Следующий и предпочтительный способ разделения состоит в выполнении разделения изомеров на этапе b) дистилляцией. Такое разделение возможно вследствие того, что данные изомеры имеют различные точки кипения. Чтобы минимизировать термическую деградацию изомеров, желательнее выполнение дистилляции под пониженным давлением и с использованием дистилляционной колонны.

Поскольку предназначенные для разделения изомеры имеют различные точки кипения (см. табл. 1), такие изомеры могут быть разделены дистилляцией. Используя специальные методики дистилляции и оборудование, возможно выделение из смеси, в частности, EE- и ZZ-изомеров.

Таблица 1

Точки кипения изомеров

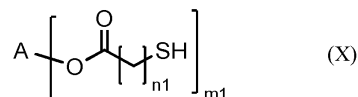
Вещество	Температура кипения
(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он	152°C при 3 мбар
(5E,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он	149°C при 3 мбар
(5Z,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он	149°C при 3 мбар
(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он	146°C при 3 мбар
(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	140°C при 2 мбар
(5E,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	137°C при 2 мбар
(5Z,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	137°C при 2 мбар
(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	134°C при 2 мбар

При выделении (5Z,9E)- и/или (5E,9Z)-изомеров для достижения цели этого изобретения, то есть получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, предпочтительно, чтобы эти выделенные изомеры далее не применялись, или предпочтительно не подвергались цис/транс-изомеризации, подробно описанной ниже, с тем, чтобы иметь их изомеризованными в (5E,9E)- и (5Z,9Z)-изомеры.

В одном предпочтительном воплощении дистилляция выполняется в присутствии катализатора цис/транс-изомеризации.

Катализаторы цис/транс-изомеризации являются катализаторами, которые изомеризуют двойные связи углерод-углерод. Было обнаружено, что для целей данного изобретения указанными катализаторами цис/транс-изомеризации, осуществляющими цис/транс-изомеризацию двойных связей в 5 и 9 положениях, являются, в частности, монооксид азота (NO) или органическое сернистое соединение, в частности политиол.

Особенно подходящими в качестве катализаторов цис/транс-изомеризации являются политиолы с формулой (X) или ароматические политиолы



где n1 представляет целое число от 1 до 4, в частности 2, и m1 представляет целое число от 2 до 8, в частности 3 или 4, предпочтительно 4;

A представляет алифатическую m1-валентную углеводородную группу с молекулярной массой между 28 и 400 г/моль, в частности между 90 и 150 г/моль.

Было показано, что высоко предпочтительными политиолами формулы (X) являются политиолы пентаэритрит-тетра(меркаптоацетат), триметилпропан-трис-(меркаптоацетат), гликоль-димеркаптоацетат, пентаэритрит-тетра-(3-меркаптопропионат), триметилпропан-три(3-меркаптопропионат) (=2-этил-2-(((3-меркаптопропаноил)окси)метил)пропан-1,3-диил-бис-(3-меркаптопропаноат)) и гликоль-ди(3-меркаптопропионат), представляющие собой наиболее предпочтительные из всех вышеупомянутых политиолов.

Особенно предпочтительными в качестве ароматических политиолов являются 4,4'-димеркаптобифенил или 4,4'-тиодибензолтиол.

Применение политиолов формулы (X) в качестве катализаторов цис/транс-изомеризации очень выгодно в связи с тем, что политиолы в целом имеют очень низкие показатели давления пара (то есть высокую температуру кипения), допускающие их использование при повышенных температурах, например при дистилляции низкокипящего изомера. Кроме того, политиолы имеют высокую плотность тиольных функциональных групп на единицу молекулярной массы, что очень выгодно с точки зрения необходимости добавления лишь небольших количеств катализатора.

Применение политиолов в качестве катализаторов цис/транс-изомеризации также очень выгодно в связи с тем, что они делают возможной очень быструю изомеризацию.

Монооксид азота (NO) является газом и может подводиться к изомеризуемому кетону или кеталю как таковой или в форме газовой смеси, в частности, в комбинации по меньшей мере с одним инертным газом, в частности с азотом. В случае применения газовой смеси количество монооксида азота в газовой смеси предпочтительно находится в диапазоне 1-99 мас.%, в частности 5-95 мас.% от массы газовой смеси. В частности, с учетом коррозии и токсичности, количество монооксида азота в газовой смеси предпочтительно находится в диапазоне 10-60 мас.% газовой смеси.

Применение монооксида азота в качестве катализатора цис/транс-изомеризации очень выгодно тем, что такой катализатор изомеризации может быть очень легко удален из подвергаемых изомеризации кетона или кетала.

Монооксид азота предпочтительно подводится к кетону или кеталю при атмосферном давлении или при избыточном давлении вплоть до 1 МПа. Избыточное давление предпочтительно составляет от 10 до 300 кПа.

Монооксид азота (NO) или смесь монооксида азота (NO) с другими газами предпочтительно вводится непрерывным способом с помощью трубы и барботируется через подвергаемые изомеризации кетон или кеталь.

Применение цис/транс-изомеризации делает возможным превращение чистого цис- или транс-

изомера или любых смесей изомеров с получением термодинамически уравновешенной смеси цис- и транс-изомеров. В целом это делает возможным выделение дистилляцией желательного изомера и превращение (изомеризацию) не являющегося предпочтительным изомера (остаточный изомер) в желательный изомер.

Дистилляция может проводиться в присутствии катализатора цис/транс-изомеризации (однореакторная изомеризация или изомеризация *in-situ* (на месте)) так, чтобы желательный изомер преобразовывался непрерывно и мог отделяться дистилляцией.

Помимо этого, цис/транс-изомеризация может происходить в отдельной емкости, в которую к остатку дистилляции добавляется катализатор цис/транс-изомеризации. Таким образом, остаточный изомер изомеризуется с помощью катализатора цис/транс-изомеризации и после этого добавляется к соответствующей смеси изомеров, обеспечиваемой на этапе а).

Применение цис/транс-изомеризации на этапе б) обеспечивает высокий выход по желательному изомеру. В предпочтительных случаях может быть достигнуто, чтобы, по существу, весь нежелательный изомер полностью изомеризовался в желательный изомер.

Предпочтительно, в частности, в случаях, когда катализатор изомеризации не является монооксидом азота, более предпочтительно в случае полигиолов в качестве катализаторов изомеризации, чтобы изомеризация предпринималась при температурах выше 20°C, в частности при температуре между 20°C и точкой кипения желательного изомера, в частности между 50°C и точкой кипения желательного изомера. Изомеризация может происходить под давлением окружающей среды или под пониженным давлением. В случае однореакторной изомеризации предпочтительно изомеризация предпринимается при пониженном давлении.

В конкретном случае, когда катализатором цис/транс-изомеризации является монооксид азота, изомеризация проводится под давлением окружающей среды или под избыточным давлением.

Кроме того, наблюдалось, что при изомеризации с полигиолами добавление полярных растворителей, таких как амиды, пирролидоны, сульфоны, сульфоксиды, ионные жидкости, в частности N,N-диметилформамид (DMF) или N-метил-2-пирролидон (NMP), сульфолан, диметилсульфоксид и 1-бутил-3-метилимидазолий бромид оказывает ускоряющий эффект на изомеризацию.

Поэтому предпочтительно, чтобы способ цис/транс-изомеризации осуществлялся в присутствии полярного растворителя, в частности полярного растворителя, который выбирается из группы, состоящей из ионных жидкостей, в частности 1-бутил-3-метилимидазолий бромида, N,N-диметилформамида (DMF), N-метил-2-пирролидона (NMP), сульфолана и диметилсульфоксида (DMSO).

Более предпочтительно, чтобы способ цис/транс-изомеризации осуществлялся в присутствии полярного растворителя, в частности полярного растворителя, который выбирается из группы, состоящей из ионных жидкостей, в частности 1-бутил-3-метилимидазолий бромида, N,N-диметилформамида (DMF), N-метил-2-пирролидона (NMP) и диметилсульфоксида (DMSO).

Количество катализатора цис/транс-изомеризации предпочтительно находится между 1 и 20 мас.% относительно количества изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

Образование кетала.

В следующем воплощении перед этапом с) проводится этап с₀) образование кетала изомера 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, выделенных на этапе б); и на этапе с) кеталь 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она асимметрично гидрогенизируется, а затем после асимметричной гидрогенизации гидрогенизированный кеталь гидролизуется в кетон, давая (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он.

Образование кетала из кетона *per se* (как таковое) известно специалистам в данной области.

Кеталь ненасыщенного кетона может быть предпочтительно образован из упомянутого выше ненасыщенного кетона и спирта.

Специалистам в данной области известны альтернативные пути синтеза кеталей. В принципе, кеталь также может быть образован обработкой кетона орто-эфирами или транс-кетализацией, как раскрывается, например, в Perio и др., *Tetrahedron Letters* 1997, 38 (45), 7867-7870, или в Lorette и Howard, *J. Org. Chem.* 1960, 25, 521-525, содержание которых во всей их полноте включено здесь посредством ссылки.

Предпочтительно кеталь образуется из вышеупомянутых ненасыщенного кетона и спирта.

Спирт может содержать одну или несколько гидроксильных групп. Спирт может быть фенолоспиртом, или алифатическим, или циклоалифатическим спиртом. Предпочтительно спирт имеет одну или две гидроксильных группы.

В случае, если спирт содержит одну гидроксильную группу, такой спирт предпочтительно является спиртом, имеющим от 1 до 12 атомов углерода. В частности, спирт, содержащий одну гидроксильную группу, выбирается из группы, состоящей из метанола, этанола, пропан-1-ола, пропан-2-ола, бутан-1-ола, 2-метилпропан-1-ола, бутан-2-ола, пентан-1-ола, 3-метилбутан-1-ола, 2-метилбутан-1-ола, 2,2-диметилпропан-1-ола, пентан-3-ола, пентан-2-ола, 3-метилбутан-2-ола, 2-метилбутан-2-ола, гексан-1-ола, гексан-2-ола, гексан-3-ола, 2-метилпентан-1-ола, 3-метилпентан-1-ола, 4-метилпентан-1-ола, 3-

метилпентан-2-ола, 4-метилпентан-2-ола, 2-метилпентан-3-ола, 2,2-диметилбутан-1-ола, 2,3-диметилбутан-1-ола, 3,3-диметилбутан-1-ола, 3,3-диметилбутан-2-ола, 2-этилбутан-1-ола и всех структурных изомеров гептанола, октанола и галоидированных алкильных спиртов C_1-C_8 , в частности 2,2,2-трифторэтанола. Особенно подходящими являются первичные или вторичные спирты. Предпочтительно применяются первичные спирты в форме спиртов с одной гидроксильной группой. В частности, как спирты с одной гидроксильной группой, применяются метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, бутан-2-ол или 2,2,2-трифторэтанол, предпочтительно метанол, этанол, пропан-1-ол, бутан-1-ол или 2,2,2-трифторэтанол.

В другом воплощении спирт является диолом, то есть имеет две гидроксильные группы. Предпочтительно диол выбирается из группы, состоящей из этан-1,2-диола, пропан-1,2-диола, пропан-1,3-диола, бутан-1,4-диола, бутан-1,3-диола, бутан-1,2-диола, бутан-2,3-диола, 2-метилпропан-1,2-диола, 2,2-диметилпропан-1,3-диола, 1,2-диметилпропан-1,3-диола, бензол-1,2-диола и циклогексан-1,2-диолов. Из двух циклогексан-1,2-диолов предпочтительным стереоизомером является син-циклогексан-1,2-диол (=цис-циклогексан-1,2-диол).

Две гидроксильные группы в одном воплощении присоединены к двум соседним атомам углерода, следовательно, эти диолы являются вицинальными диолами. Вицинальные диолы образуют в кетале или ацетале 5-членное кольцо.

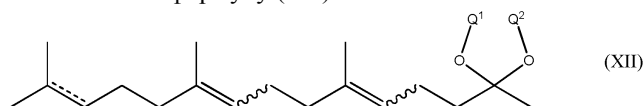
Особенно подходящими являются вицинальные диолы, которые выбираются из группы, состоящей из этан-1,2-диола, пропан-1,2-диола, бутан-1,2-диола, бутан-2,3-диола, 2-метилпропан-1,2-диола, бензол-1,2-диола и син-циклогексан-1,2-диола, в частности этан-1,2-диол.

Другими особенно подходящими спиртами являются диолы, у которых гидроксильные группы разделены 3 атомами углерода и которые, следовательно, образуют очень устойчивые 6-членные кольца в кетале или ацетале. Особенно подходящие диолы этого типа представлены пропан-1,3-диолом, бутан-1,3-диолом, 2-метилпропан-1,3-диолом, 2-метилбутан-1,3-диолом, 2,2-диметилпропан-1,3-диолом, 1,2-диметилпропан-1,3-диолом, 3-метилпентан-2,4-диолом и 2-(гидроксиметил)циклогексанолом.

Предпочтительно первичные спирты применяются в виде диолов.

Условия реакции и стехиометрия, применяемые для образования кетала, известны специалистам в данной области.

Предпочтительные кетали имеют формулу (XII)



в которой волнистая линия представляет углерод-углеродную связь, которая связана с соседней углерод-углеродной двойной связью таким образом, что указанная углерод-углеродная двойная связь имеется в *Z*- либо в *E*-конфигурации;

двойная связь, имеющая пунктирную линию ----- в формуле, представляет либо одинарную углерод-углеродную связь, либо двойную углерод-углеродную связь;

Q^1 и Q^2 , индивидуально или оба, вместе отображают алкильную группу C_1-C_{10} или галоидированную алкильную группу C_1-C_{10} или же вместе образуют алкиленовую группу C_2-C_6 или циклоалкиленовую группу C_6-C_8 ; Q^1 и Q^2 обозначают, в частности, линейную алкильную группу C_1-C_{10} или фторированную линейную алкильную группу C_1-C_{10} , предпочтительно линейную алкильную группу C_1-C_4 или группу $-CH_2CF_3$.

В одном воплощении изобретения кеталь с формулой (XII) выбирается из группы, состоящей из 2,2-диметокси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диена, 2,2-диэтоккси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диена, 6,10,14-триметил-2,2-дипропоксипентадека-5,9-диена, 2,2-диизобутоккси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диена, 2,2-ди-втор-бутоккси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диена, 2,2-диизопропоккси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диена, 2,2-бис-(гексан-2-илокси)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диена, 6,10,14-триметил-2,2-бис-((4-метилпентил)окси)пентадека-5,9-диена, 6,10,14-триметил-2,2-бис-(пентилокси)пентадека-5,9-диена, 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксолана, 2,4-диметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксолана, 2,4,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксолана, 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,5-диметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,5-диметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксана, 6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтоккси)пентадека-5,9-диена и всех их (*E,E*) и (*Z,Z*) изомеров, и/или из группы, состоящей из 14,14-диметокси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триена, 14,14-диэтоккси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триена, 2,6,10-триметил-14,14-дипропоксипентадека-2,6,10-триена, 14,14-диизобутоккси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триена, 14,14-ди-втор-бутоккси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триена, 14,14-диизопропоккси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триена, 14,14-бис-(гексан-2-илокси)-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триена, 2,6,10-триметил-14,14-бис-((4-метилпентил)окси)пентадека-2,6,10-триена, 2,6,10-триметил-14,14-бис-(пентилокси)пентадека-2,6,10-триена, 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолана, 2,4-диметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолана, 2,4,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-

триен-1-ил)-1,3-диоксолана, 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,5-диметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,6,10-триметил-14,14-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-2,6,10-триена и всех их (E,E)- и (Z,Z)-изомеров.

В частности, Q¹ и Q², оба, обозначают фторированную линейную алкильную группу C₁-C₁₀, группу -CH₂CF₃ или вместе образуют алкиленовую группу CH₂-C(CH₃)₂-CH₂.

Отсюда предпочтительные кетали, которые асимметрично гидрогенизируются, выбираются из группы, состоящей из 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,6,10-триметил-14,14-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-2,6,10-триена, 6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-5,9-диена и всех их (E,E) и (Z,Z) изомеров.

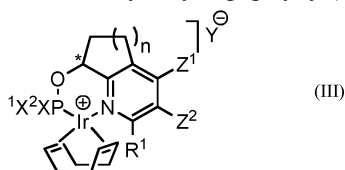
Гидролиз гидрогенизированного кетала в соответствующий кетон известен специалистам в данной области. Особенно подходящим является гидролиз с применением кислоты и выделением полученного кетона, в частности, посредством экстракции.

Асимметричная гидрогенизация.

Этап с) включает асимметричную гидрогенизацию молекулярным водородом в присутствии хирального комплексного соединения иридия.

Хиральные комплексные соединения иридия являются соединениями, имеющими органические лиганды, координированные вокруг центрального атома иридия. Хиральность хиральных комплексных соединений иридия обуславливается либо хиральностью лигандов, либо благодаря пространственному расположению лигандов. Данная концепция хиральности известна из химии комплексных соединений. Лиганды могут быть монодентатными или полидентатными. Предпочтительно лиганды, связанные с центральным атомом иридия, являются хелатирующими лигандами. Было показано, что для настоящего изобретения весьма подходящим является хиральный комплекс иридия с несущим стереогенный центр органическим лигандом.

Предпочтительно, чтобы хиральный комплекс иридия был присоединен к хелатирующему органическому лиганду, имеющему в качестве координационных атомов N и P, и либо к двум олефинам, либо к имеющему две углерод-углеродные двойные связи диену, и чтобы в результате хиральное комплексное соединение иридия предпочтительно имело следующую формулу (III):



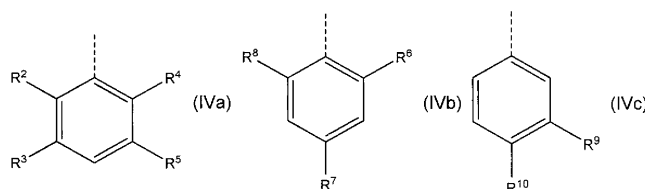
в которой n равен 1, или 2, или 3, предпочтительно 1 или 2;

X¹ и X² независимым друг от друга образом представлены водородными атомами, алкилом C₁₋₄, циклоалкилом C₅₋₇, адамантилом, фенилом (необязательно замещенным одной-тремя алкильными C₁₋₅, алкоксильными C₁₋₄, перфторалкильными C₁₋₄ группами и/или одним-пятью атомами галогена), бензилом, 1-нафтилом, 2-нафтилом, 2-фурилом или ферроценилом;

Z¹ и Z² независимым друг от друга образом являются водородными атомами, алкильными C₁₋₅ или алкоксильными C₁₋₅ группами или же Z¹ и Z² вместе обозначают мостиковую группу, образующую 5-6-членное кольцо;

Y⁻ является анионом, выбранным, в частности, из группы, состоящей из галогенида, PF₆⁻, SbF₆⁻, тетра(3,5-бис-(трифторметил)фенил)бората (BAF₄⁻), BF₄⁻, перфторированных сульфатов, предпочтительно F₃C-SO₃⁻ или F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂⁻ N(SO₂C₄F₉)₂⁻ и B(C₆F₅)₄⁻;

R¹ представляет либо фенильную, либо о-толильную, либо м-толильную, либо п-толильную, либо группу с формулой (IVa), или (IVb), или (IVc)



где R² и R³, оба, представляют или H, или алкильную C₁-C₄ группу, или галоидированную алкильную C₁-C₄ группу, или представляют двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁-C₄ группами, или алкоксильными C₁-C₄ группами;

R⁴ и R⁵, оба, представляют или H, или алкильную C₁-C₄ группу, или галоидированную алкильную C₁-C₄ группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁-C₄ группами,

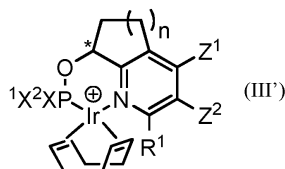
или алкоксильными C_1 - C_4 группами;

каждый из R^6 , R^7 и R^8 представляет алкильную C_1 - C_4 группу или галоидированную алкильную C_1 - C_4 группу;

R^9 и R^{10} , оба, представляют или H, или алкильную C_1 - C_4 группу, или галоидированную алкильную C_1 - C_4 группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C_1 - C_4 группами, или алкоксильными C_1 - C_4 группами;

значок * обозначает стереогенный центр комплексного соединения с формулой (III).

Комплексное соединение с формулой (III) является нейтральным, то есть комплексное соединение состоит из комплексного катиона с формулой (III') и определенного выше аниона Y.



Специалистам в данной области известно, что анионы и катионы могут быть диссоциированными.

X^1 и/или X^2 предпочтительно представляют водородные атомы, метильную, этильную, n-пропильную, изопропильную, n-бутильную, изобутильную, трет-бутильную, n-пентильную, изопентильную, неопентильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную, адамантильную, фенильную, бензильную, o-толильную, m-толильную, p-толильную, 4-метоксифенильную, 4-трифторметилфенильную, 3,5-ди-трет-бутилфенильную, 3,5-диметоксифенильную, 1-нафтильную, нафтильную, 2-фурильную, ферроценильную или фенильную группу, замещенную одним-пятью атомами галогена.

В случае X^1 и/или X^2 , представляющих группы фенила, замещенные одним-пятью атомами галогена, подходящими для применения, являются, в частности, фенильные группы, замещенные атомами фтора, то есть C_6H_4F , $C_6H_3F_2$, $C_6H_2F_3$, C_6HF_4 или C_6F_5 .

В случае X^1 и/или X^2 , представляющих группы фенила, замещенные одним-тремя алкилами C_{1-4} , подходящими для применения, являются фенильные группы, замещенные метильной группой(ми), в частности ортотолильная и паратолильная группы.

Предпочтительно и X^1 и X^2 представляют один и тот же заместитель.

Наиболее предпочтительно и X^1 , и X^2 являются ортотолильными или фенильными группами.

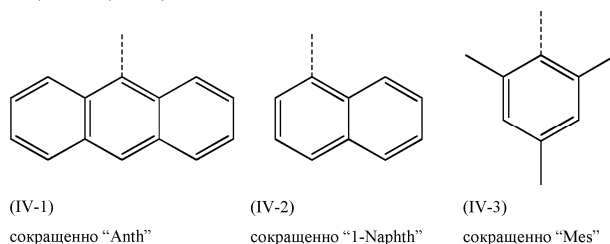
Предпочтительно, чтобы C_1 - C_4 алкильные или алкоксильные группы, используемые в приведенном выше определении R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} , являлись бы первичными или вторичными, предпочтительно первичными алкильными или алкоксильными группами.

Особенно подходящим заместителем R^1 в формуле (IVa) являются группы 9-антрила или 1-нафтила.

Следующим особенно подходящим заместителем R^1 в формуле (IVb) является группа мезитила.

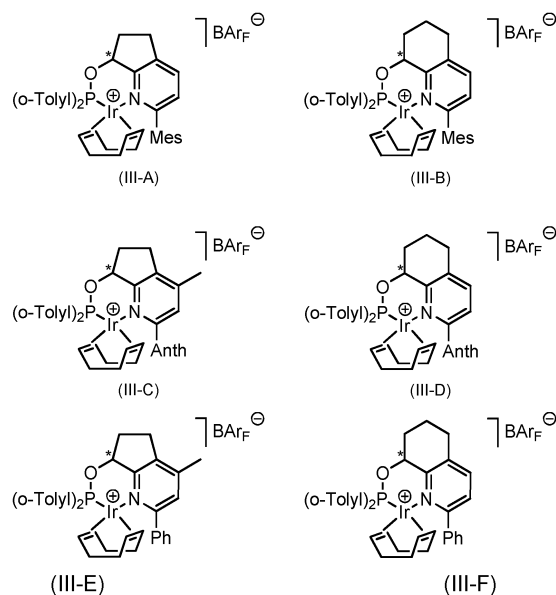
В формуле (IVc) следующим особенно подходящим заместителем R^1 является группа 2-нафтила.

Предпочтительно R^1 представлена фенилом (сокращенно "Ph"), или структурой (IV-1), или (IV-2), или (IV-3), в частности (IV-1) или (IV-3).



Было обнаружено, что наиболее предпочтительным заместителем R является или 9-антрил, или фенил.

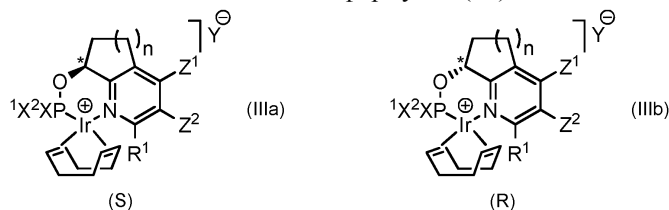
Предпочтительными хиральными комплексными соединениями иридия с формулой (III) являются комплексные соединения со структурами (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E) и (III-F).



Наиболее предпочтительными в качестве хиральных комплексных соединений иридия с формулой (III) являются комплексные соединения со структурами (III-C), (III-D) и (III-F), в частности со структурами (III-C) или (III-F).

Хиральные комплексные соединения иридия с формулой (III) могут синтезироваться в соответствии с подробным описанием в публикации Chem. Sci., 2010, 1, 72-78, содержание которой во всей его полноте включено здесь посредством ссылки.

Комплексное соединение иридия с формулой (III) является хиральным. Хиральность при указанном хиральном центре, отмеченном звездочкой, является или S, или R, то есть существуют два энантиомера (IIIa) и (IIIb) хирального комплексного соединения с формулой (III)



Индивидуальные энантиомеры комплексного соединения с формулой (III) могут быть в основном выделены после этапа комплексообразования из рацемической смеси. Однако, как раскрывается в Chem. Sci., 2010, 1, 72-78, синтез комплексного соединения с формулой (III), содержит реакцию, вовлекающую нерацемический хиральный спирт. Как известно, дальнейшие стадии реакции не изменяют хиральность комплексного соединения, поэтому его изомерная чистота (S:R-соотношение) обуславливается энантиомерной чистотой указанного спирта. Поскольку указанный соответствующий спирт может быть получен с соотношением R/S более 99%, соответственно менее 1% комплексного соединения формулы (III) может быть получено с чрезвычайно высокой энантиомерной чистотой, в частности, при соотношении R/S, превышающем 99%, менее 1%.

Хиральное комплексное соединение иридия предпочтительно применяется при избытке одного из энантиомеров.

В частности, предпочтительно, чтобы соотношение молярных количеств индивидуальных энантиомеров R:S хирального комплексного соединения иридия формулы (III) составляло более 90:10 или менее 10:90, предпочтительно в диапазоне от 100:0 до 98:2 или от 0:100 до 2:98. Наиболее предпочтительно, чтобы это соотношение составляло около 100:0, соответственно около 0:100. В конечном счете предпочтительное соотношение составляет 100:0, соответственно 0:100.

В одном воплощении стереогенный центр, обозначенный значком *, имеет R-конфигурацию.

В одном воплощении обозначенный значком * стереогенный центр имеет S-конфигурацию.

Гидрогенизирующий агент представлен молекулярным водородом (H_2).

Количество хирального комплекса иридия предпочтительно составляет от около 0,0001 до около 5 моль.%, предпочтительно от около 0,001 до около 2 моль.%, более предпочтительно от около 0,01 до около 1 моль.% по отношению к количеству кетона, соответственно кетала.

Гидрогенизация может быть выполнена в самом веществе или в инертном носителе, в частности в инертном растворителе или в смеси инертных растворителей. Гидрогенизация предпочтительно выполняется в (беспримесном) веществе.

Подходящими предпочтительными растворителями являются углеводороды, галоидированные уг-

леводороды, карбонаты, эфиры и галоидированные спирты.

Особенно предпочтительными растворителями являются углеводороды, фторированные спирты и галоидированные углеводороды, в частности галоидированные алифатические углеводороды.

Предпочтительные примеры углеводородов представляют гексан, гептан, толуол, ксилол и бензол, особенно толуол и гептан.

Предпочтительными эфирами являются диалкильные эфиры. В частности, подходящими для применения эфирами являются диалкильные эфиры, имеющие менее 8 атомов углерода. Наиболее предпочтительный эфир представлен метил-трет-бутиловым эфиром ($\text{CH}_3\text{-D-C}(\text{CH}_3)_3$).

Предпочтительными галоидированными спиртами являются фторированные спирты. Особенно предпочтительный фторированный спирт - 2,2,2-трифторэтанол.

Одна предпочтительная группа галоидированных углеводородов представлена галоидированными ароматическими соединениями, в частности хлорбензолом.

Предпочтительные примеры галоидированных алифатических углеводородов представлены моно- или полигалоидированными линейными, или разветвленными, или циклическими алканами от C_1 до C_{15} . Особенно предпочтительные примеры представляют моно-, или полихлорированные, или бромированные линейные, или разветвленные, или циклические алканы от C_1 до C_{15} . Более предпочтительными являются моно- или полихлорированные линейные, или разветвленные, или циклические алканы от C_1 до C_{15} . Наиболее предпочтительными являются дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, 1,1,1-трихлорэтан, хлороформ и метиленбромид.

Наиболее предпочтительным растворителем для гидрогенизации является дихлорметан.

Количество используемого растворителя критическим не является. Однако показано, что концентрация подвергаемых гидрогенизации кетона или кетала предпочтительно находится между 0,05 и 1 М, в частности между 0,2 и 0,7 М.

Реакцию гидрогенизации удобно проводить при абсолютном давлении молекулярного водорода от около 1 до около 100 бар, предпочтительно при абсолютном давлении молекулярного водорода от около 20 до около 75 бар. Температуру реакции удобно поддерживать между около 0 до около 100°C , предпочтительно между около 10 до около 60°C .

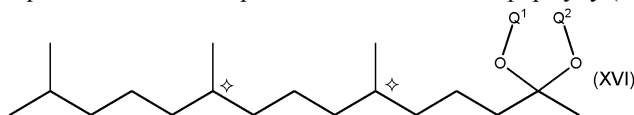
Порядок добавления реагентов и растворителей критического значения не имеет.

Методика и оборудование, подходящие для осуществления гидрогенизации, в основном известны специалистам в данной области.

При асимметричной гидрогенизации прохиральная углерод-углеродная двойная связь гидрогенизируется с образованием хирального стереоцентра при одном или обоих атомах углерода.

На этапе с) гидрогенизируется 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он, либо кеталь 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

В случае асимметричной гидрогенизации кетала, после проведения асимметричной гидрогенизации асимметрично гидрогенизированный кеталь предпочтительно имеет формулу (XVI)



в которой значок ◇ представляет стереоцентр и Q^1 и Q^2 являются такими, как определено для формулы (XII).

Следовательно, предпочтительные кетали, предназначенные для асимметричной гидрогенизации, предпочтительно выбираются из группы, состоящей из 6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтокси)пентадекана, 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-1,3-диоксана, 2,5,5-триметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)-1,3-диоксана и (6R,10R)-6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтокси)пентадекана.

Когда эти кетали гидролизуются в соответствующий кетон, это приводит к получению 6,10,14-триметилпентадекан-2-она или (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она соответственно.

Несмотря на то что асимметричная гидрогенизация 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она с помощью молекулярного водорода в присутствии хирального комплексного соединения иридия, в частности, такого, как представлен формулой (III), уже является довольно быстрой и эффективной и демонстрирующей высокую степень конверсии, а также превосходную селективность, было отмечено, что асимметричная гидрогенизация может быть улучшена еще больше, когда асимметричной гидрогенизации подвергаются кетали соответствующих кетонов.

Наблюдалось, что хиральное комплексное соединение иридия с определенной хиральностью (R или S) преобразует исходный материал в продукт, несущий специфический стереоцентр, который образуется в результате такой асимметричной гидрогенизации.

Поскольку в настоящем изобретении желательным является получение с помощью асимметричной гидрогенизации продуктов, несущих стереоцентры с R-конфигурацией, то есть (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она на этапе с), хиральность хирального комплексного соединения иридия долж-

на выбираться в зависимости от того, имеют ли изомеры олефина, выделяемые на этапе с), ZZ- или EE-конфигурацию.

Показано, что, когда для гидрогенизации E-изомеров, то есть (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или (5E, 9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, применяются хиральные комплексные соединения иридия формулы (III), имеющие S-конфигурацию при стереоцентре, обозначенном значком *, на этапе с) получаются соответствующие продукты, то есть (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он, несущий R-конфигурацию при недавно образовавшемся стереоцентре. Соответственно гидрогенизация Z-изомеров, то есть (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, в присутствии хирального комплексного соединения иридия формулы (III), имеющего R-конфигурацию при стереоцентре, обозначенном *, на этапе с) дает те же самые продукты, то есть (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он, которые образуются с R-конфигурацией при недавно образовавшихся стереоцентрах.

С удивлением было обнаружено, что это происходит вне зависимости от того, применяется ли на этапе с) кетон или кеталь.

Поэтому хиральное комплексное соединение иридия формулы (III), применяемое на этапе с) для асимметричной гидрогенизации, предпочтительно имеет S-конфигурацию при стереоцентре, обозначенном значком *, в случае, если гидрогенизации подвергается (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он, или их кетали; или имеет R-конфигурацию при стереоцентре, обозначенном значком *, в случае, если гидрогенизации подвергается (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он или (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он, или их кетали;

В одном предпочтительном воплощении изобретения асимметричная гидрогенизация на этапе с) происходит в присутствии добавки, которая выбирается из группы, состоящей из органических сульфокислот, солей переходных металлов органических сульфокислот, алкоксидов металлов, алюмоксанов, алкилов алюмоксанов и $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; где v отвечает 0, 1, 2 или 3, R обозначает F, алкил C_{1-6} , галоидированный алкил C_{1-6} , арил или галоидированную арильную группу и Z обозначает алкил C_{1-6} , галоидированный алкил C_{1-6} , арил или галоидированную арильную группу.

Особенно подходящие добавки выбираются из группы, состоящей из трифторметансульфоновой кислоты, алкилалюмоксанов, в частности метилалюмоксана, этилалюмоксана, тетраалкоксититанатов, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; в частности триизопропилбората, триэтилборана и BF_3 , предпочтительно в форме эфира BF_3 .

Особенно подходящими для применения в качестве солей переходного металла органических сульфокислот являются скандиевые, индиевые, иттриевые и циркониевые соли органических сульфокислот.

Алкоксиды металлов известны специалистам в данной области. Этот термин, в частности, относится к алкоксидам элементов 4 и 13 групп Периодической системы элементов. Специалистам в данной области также известно, что алкоксиды металлов часто не образуют четких структур. В типичном случае алкоксиды металлов имеют алкильную группу, присоединенную атомом кислорода к металлическому центру. Алкоксид металла может также иметь различные металлческие центры, которые присоединены кислородом или содержащей кислород группой, являясь такими, как, например, (многоядерные) оксоалкоксиды алюминия.

Особенно подходящими в качестве алкоксида металла являются алкоксиды титана (также называемые алкоксититанатами), алкоксиды циркония (также называемый алкоксидцирконатами) или алкоксиды алюминия.

Особенно предпочтительный класс алкоксидов металлов имеет тип многоядерного оксоалкоксида алюминия, такого, как раскрывается в J. Chem. Soc., Dalton Trans, 2002, 259-266 или в 1993 Organometallics, 12, 2429-2431.

Алкилалюмоксаны являются известными продуктами, особенно подходящими в качестве сокаталитаторов для полимеризации олефинов по типу Циглера-Натта. Они готовятся контролируемым гидролизом соединения триалкилалюминия, в частности триметилалюминия или триэтилалюминия. Гидролиз может быть обеспечен с помощью, например, гидратированных солей металлов (соли металла, содержащие кристаллизационную воду).

Предпочтительно добавки выбираются из группы, состоящей из трифторметансульфоновой кислоты, алкилалюмоксанов, в частности метилалюмоксана, этилалюмоксана, тетраалкоксититанатов, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; в частности триизопропилбората, триэтилборана и BF_3 , предпочтительно в форме эфира BF_3 .

Более предпочтительной является трифторметансульфоновая кислота, алкилалюмоксаны, в частности метилалюмоксан, этилалюмоксан, тетраалкоксититанаты, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; в частности триизопропилборат и триэтилборан.

Особенно хорошие результаты были получены с добавкой триметилалюмоксана и 2,2,2-трифторэтанола или триалкилалюминия и 2,2,2-трифторэтанола.

Было обнаружено, что качество и скорость асимметричной гидрогенизации молекулярным водородом в присутствии хирального комплексного соединения иридия значительно возрастают в случае при-

менения упомянутых выше добавок.

Кроме того, наблюдалось, что наиболее значительно эффективность асимметричной гидрогенизации максимизируется, когда упомянутые выше добавки применяются с соответствующим кеталем подвергаемого асимметричной гидрогенизации кетона, то есть 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

Увеличенная эффективность проявляется в том, что количество хирального комплексного соединения иридия может быть заметно снижено при использовании кетала 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она и/или при добавлении упомянутой добавки(ок), в частности, в комбинации со фторированными спиртами, в частности 2,2,2-трифторэтанолом, с достижением при этом заданного выхода и стереоспецифической гидрогенизации при асимметричной гидрогенизации по сравнению с соответствующей асимметричной гидрогенизацией 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она как таковых.

Когда способ содержит этапы цис/транс-изомеризации, что подробно обсуждалось выше, способ данного изобретения оказывается чрезвычайно интересным, поскольку для оптимального применения всего исходного материала не возникает необходимости в разветвлении двух параллельных производственных линии для отдельной асимметричной гидрогенизации каждого изомера с использованием гидрогенизирующих комплексных соединений противоположной хиральности. Поэтому изомеризация *in situ*, как уже указывалось выше, более предпочтительна.

Как упоминалось ранее, (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он представляет собой важный интермедиат и является особенно подходящим для синтеза (R,R)-изофитола, (2-амбо)- α -токоферола или (2R,4'R,8'R)- α -токоферола.

Поэтому в следующем объекте изобретение относится к способу получения (R,R)-изофитола ((3RS,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол), который содержит способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, подробно описанный выше;

сопровождается этапами либо g) этилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она при использовании ацетилена в присутствии основания с выходом (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола;

h) гидрогенизации (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара с выходом (R,R)-изофитола, либо h') винилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она посредством добавления винилового реактива Гриньяра для получения (R,R)-изофитола.

Подробная информация о реакциях этого типа и условиях осуществления варианта с использованием этапа g) раскрывается в EP 1532092 B1, в частности в примере 2, или в WO 2003/029175 A1 (с применением основной анионообменной смолы), содержание которых во всей их полноте включено здесь посредством ссылки. Гидрогенизация молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара на этапе h) известна специалистам в данной области. Ofner и др., в публикации Chim. Acta 1959, 42, 2577-2584 раскрывают комбинацию этапов g) и h), содержание которой во всей ее полноте включено здесь посредством ссылки.

Патент США 4028385, содержание которого во всей его полноте включено здесь посредством ссылки, раскрывает, например, подробные сведения о типе реакции и условиях варианта, применяющего как этап h'), так и последовательность этапов g) и h).

В следующем объекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (V), содержащему способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, подробно описанный выше;

вслед за которым следуют этапы либо:

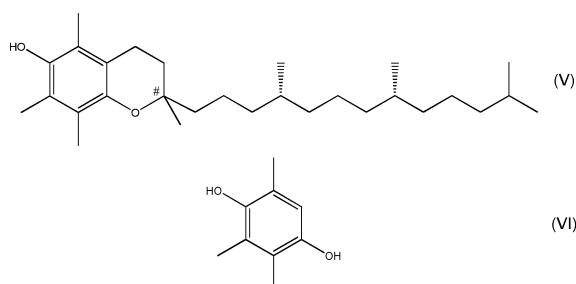
g) этилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она с помощью ацетилена в присутствии основного вещества с получением (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола;

h) гидрогенизации (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара с выходом (R,R)-изофитола; либо

h') винилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она посредством добавления винилового реактива Гриньяра для получения (R,R)-изофитола;

что сопровождается этапами:

m) конденсации (R,R)-изофитола с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (V), являющегося изомерной смесью с точки зрения хиральности при центре, обозначенном значком #;



где значок # представляет стереогенный центр.

Условия выполнения этапов g), и h), и h') были обсуждены выше. Реакция конденсации (R,R)-изофитола и соединения формулы (VI), описанная в качестве этапа m), известна специалистами в данной области. Для этой конденсации может использоваться ряд катализаторов, таких как $ZnCl_2$ /неорганическая кислота, $BF_3/AlCl_3$, Fe/HCl , трифторуксусная кислота или борная кислота/карбоновая кислота, а также соли индия(III) или скандия(III), как раскрывается в WO 2005/12115 A1. Кроме того, подходящими катализаторами являются гетерополикислоты, в частности 12-вольфрамфосфорная кислота или 12-вольфрамкремниевая кислота, такие как раскрываются в EP 0970953 A1.

Соединения формулы (V) представляют собой (2-амбо)- α -токоферол, то есть смесь соответствующих (2R,4'R,8'R)- α -токоферола и (2S,4'R,8'R)- α -токоферола.

В следующем объекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (V-A), содержащему способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, подробно описанный выше; сопровождаемый этапами либо:

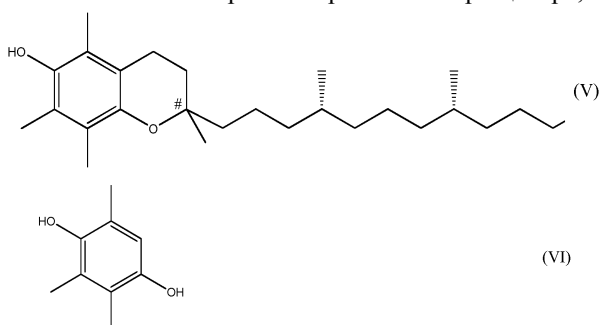
g) этилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она с помощью ацетилена в присутствии основного вещества с получением (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола;

h) гидрогенизации (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара с выходом (R,R)-изофитола; либо

h') винилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она посредством добавления винилового реактива Гриньяра для получения (R,R)-изофитола;

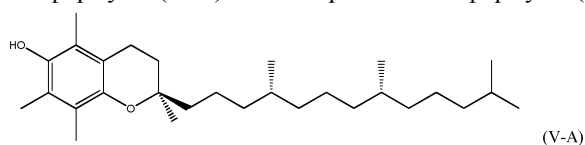
что сопровождается этапами:

m) конденсации (R,R)-изофитола с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (V), являющегося изомерной смесью с точки зрения хиральности при центре, обозначенном значком #;



где значок # представляет стереогенный центр;

n) выделения соединения формулы (V-A) из изомерной смеси формулы (V)



Данный способ получения соединения формулы (V-A) аналогичен способу получения соединения формулы (V) за исключением дополнительного этапа n).

Выделение (2R,4'R,8'R)- α -токоферола из соответствующего (2-амбо)- α -токоферола может быть обеспечено хроматографическим разделением с помощью хиральной фазы, как описано, в частности, в WO2012/152779 A1. Также предпочтительно повышение выхода (2R,4'R,8'R)- α -токоферола посредством эпитермизации фракций, обогащенных (2S,4'R,8'R)- α -токоферолом, раскрываемой в качестве этапа с) в WO2012/152779 A1. Содержание WO2012/152779 A1 во всей его полноте включено здесь посредством ссылки.

Вещества (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он и (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он; кетали (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, кетали (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и

(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она; (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, кетали (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, (7R)-3,7,11-триметилдодец-1-ен-3-ола и (R,R)-изофитол представляют собой важные интермедиаты синтеза токоферолов, витамина K1, а также для создания вкусовых и ароматических композиций или для фармацевтических продуктов. Большинство из них имеет типичный аромат, который делает их очень привлекательными для применения в качестве ингредиентов в продуктах промышленности вкусов и ароматов, таких как духи.

Соответственно в следующем объекте данное изобретение относится к применению вышеупомянутых способов получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она или (R,R)-изофитола для синтеза продуктов или интермедиатов в области вкусов и ароматов или фармацевтических продуктов, витаминов и пищевых продуктов или в производстве кормов.

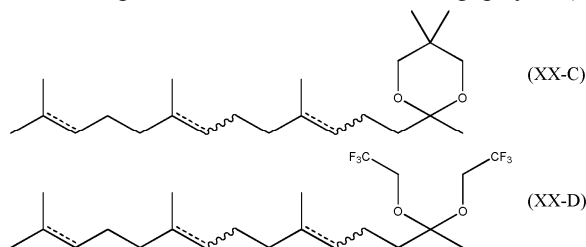
В следующем объекте изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один кеталь формулы (XII) и по меньшей мере одно хиральное комплексное соединение иридия.

Кеталь формулы (XII) и хиральное комплексное соединение иридия, их соотношения, а также их предпочтительные воплощения, свойства и эффекты подробно обсуждены в этом документе.

В следующем объекте изобретение относится к кетало формулы (XII), за исключением 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолана.

Кеталь формулы (XII), а также его предпочтительные воплощения, свойства и эффекты подробно обсуждаются в данном документе.

В заключительном объекте изобретение относится к кеталам формулы (XX-C) или (XX-D)



где в вышеприведенных формулах двойная связь, имеющая пунктирную линию ----- , представляет либо одинарную углерод-углеродную связь, либо двойную углерод-углеродную связь; и

волнистая линия представляет углерод-углеродную связь, которая связана с соседней одинарной углеродной связью (----- , представляющая -----) или с соседней углерод-углеродной двойной связью (----- , представляющая =====), таким образом, что указанная углерод-углеродная двойная связь имеется в Z- либо в E-конфигурации.

Наиболее предпочтительными являются кетали с формулой (XX-D). Предпочтительные кетали выбираются из группы, состоящей из 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксана, 2,6,10-триметил-14,14-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-2,6,10-триена, 6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-5,9-диена; и их всех возможных E/Z изомеров; и/или выбирается из группы, состоящей из 6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадекана, 2,5,5-триметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-1,3-диоксана, 2,5,5-триметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)-1,3-диоксана и (6R,10R)-6,10,14-триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадекана. Все эти кетали являются особенно подходящими для асимметричной гидрогенизации, подробно описанной выше, или же представляют собой продукт указанной асимметричной гидрогенизации. Как упоминалось ранее, кетали ненасыщенных кетонов обладают существенно более предпочтительными свойствами по сравнению с соответствующими кетонами.

Краткое описание чертежей

В следующих абзацах с помощью схематических фиг. 4-6 дополнительно обсуждаются некоторые предпочтительные воплощения изобретения. Это, однако, не должно восприниматься как ограничение данного изобретения воплощениями, иллюстрируемыми здесь на этих чертежах.

Ссылочные позиции в круглых скобках на чертежах, такие как (R-VI), применяются в целях идентификации, как описано ниже, и не должны смешиваться с обозначениями формул, такими как (VI), используемыми в остальной части этого документа.

Фиг. 4 показывает этапы перехода от 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она к (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-ону.

Фиг. 4 и 5 показывают этапы перехода от 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она к (R,R)-изофитолу, (2-амбо)- α -токоферолу и (2R,4'R,8'R)- α -токоферолу соответственно.

На фиг. 4 схематично показаны три различных возможных пути синтеза (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (R-IV) (фиг. 4а)-4с)). При этом существует большее количество возможностей, описанных в этом документе ранее. В качестве первого этапа а) для всех показанных на фиг. 4 возможностей обеспечивается смесь (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-

триен-2-она или смесь (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (EE/EZ/ZE/ZZ-R-III). На фиг. 4а) показано, как EE-изомер (EE-R-III) (то есть (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он, или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он и соответствующий ZZ-изомер (ZZ-R-III) (то есть (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он, или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он) отделяются на этапе b) от смеси, обеспечиваемой на этапе a). Осуществляемое на этапе b) разделение предпочтительно выполняется дистилляцией на колонне. На этапе c) ZZ-изомер асимметрично гидрогенизируется с определенным хиральным комплексным соединением иридия, тогда как EE-изомер асимметрично гидрогенизируется с соответствующим энантиомерным хиральным комплексным соединением иридия. Предпочтительное хиральное комплексное соединение иридия является соединением с формулой (III). EE-изомер (EE-R-III) асимметрично гидрогенизируется молекулярным водородом в присутствии хирального комплексного соединения иридия формулы (IIIa) (S-Ir-комплекс), имеющего S-конфигурацию при стереоцентре, обозначенном в формуле (III) значком *. С другой стороны, EE-изомер (EE-R-III) асимметрично гидрогенизируется молекулярным водородом в присутствии хирального комплексного соединения иридия формулы (IIIa) (R-Ir-комплекс), имеющего R-конфигурацию при стереоцентре, обозначенном в формуле (III) значком *. Оба эти пути асимметричной гидрогенизации дают один и тот же продукт, то есть (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он (R-IV). Остальная часть от разделения на этапе b) предпочтительно изомеризуется в смесь изомеров (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z).

На фиг. 4b) только один из изомеров (EE-изомер (EE-R-III)) (здесь: желательный изомер) асимметрично гидрогенизируется, как описано выше для фиг. 4а). Другой изомер (ZZ-изомер (ZZ-R-III)) (здесь: нежелательный изомер) подвергается цис/транс-изомеризации на этапе g) добавлением катализатора цис/транс-изомеризации (c/t-cat) и нагреванием. Предпочтительно применяемым катализатором цис/транс-изомеризации является политиол, в частности, с формулой (X). Под действием катализатора цис/транс-изомеризации (ZZ-изомер (ZZ-R-III)) изомеризуется в смесь EE/ZE/EZ/ZE-изомеров (EE/EZ/ZE/ZZ-R-III), которая может быть добавлена на этапе d) к смеси, обеспечиваемой на этапе a). На фиг. 4b) демонстрируются способы случая, когда желательным изомером является EE-изомер, то есть тот, который асимметрично гидрогенизируется. Очевидно, что в случае, если ZZ-изомер является желательным изомером, то есть тем, который асимметрично гидрогенизируется, применяемый способ изомеризации будет аналогичным способу для EE-изомера. Остальная часть от разделения на этапе b) предпочтительно изомеризуется в смесь изомеров (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z). Это может происходить на том же самом этапе (g), что и изомеризация ZZ-изомера, или на отдельном этапе изомеризации.

На фиг. 4c) только один из изомеров (ZZ-изомер (ZZ-R-III)) (здесь: желательный изомер), асимметрично гидрогенизируется, как описано выше для фиг. 4а). К смеси EE/ZE/EZ/ZE-изомеров (EE/EZ/ZE/ZZ-R-III), обеспечиваемой на этапе a), добавляется катализатор цис/транс-изомеризации (c/t-cat). На этапе b) выделение (желательного) изомера (ZZ-изомер (ZZ-R-III)) выполняется дистилляцией в присутствии катализатора цис/транс-изомеризации (однореакторная изомеризация или изомеризация *in situ*). При отделении желательного изомера дистилляцией остальная часть, обогащенная высококипящим изомером, изомеризуется так, чтобы в дистилляционном сосуде непрерывно наблюдалось термодинамическое равновесие между EE/ZE/EZ/ZE-изомерами. Эта методика позволяет весь нежелательный изомер, который присутствовал в изомерной смеси изначально на этапе a), преобразовать в желательный изомер. Как уже упоминалось, фиг. 4c) показывает ZZ-изомер в качестве желательного изомера (то есть выделенного и асимметрично гидрогенизованного), при этом очевидно, что вышеприведенное обсуждение аналогичным образом применимо и к случаю, когда EE-изомер будет самым низкокипящим желательным изомером.

Фиг. 5 показывает последовательность этапов перехода от (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она к (R,R)-изофитолу, (2-амбо)- α -токоферолу и (2R,4'R,8'R)- α -токоферолу соответственно.

Фиг. 5 иллюстрирует два варианта преобразования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она в (R,R)-изофитол. В первом варианте (R,R)-изофитол (R-V) образуется из (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (R-IV) реакцией на первом этапе, то есть этапе g), (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (R-IV) с этином (ацетилен) в присутствии основания (показан KOH), приводя к интермедиату (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ол (R-IVa), и затем на втором этапе, то есть на этапе h), реагированием с молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара.

В другом показанном варианте (R,R)-изофитол (R-V) образуется из (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (R-IV) посредством реакции с реактивом Гриньяра. На фиг. 5 в качестве реактива Гриньяра представлен винилмагнийхлорид.

(R,R)-Изофитол (R-V) может, кроме того, конденсироваться на этапе m) с 2,3,5-триметилбензол-1,4-диолом, давая (2-амбо)- α -токоферол (R/S-VI)).

На следующем этапе n) (2R,4'R,8'R)- α -токоферол (R-VI) отделяется от соответствующего (2-амбо)- α -токоферола (R/S-VI). Такое выделение предпочтительно выполняется хроматографическим разделением с помощью хиральной фазы.

На фиг. 6 показаны предпочтительные воплощения асимметричной гидрогенизации. Фиг. 6 отно-

сится к этапам способа, иллюстрируемого на фиг. 4.

В левой части фиг. 6 показано образование на этапе с₀) кеталей (EE-R-IIIK) (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (EE-R-III), получаемых после разделения изомера на этапе b) с использованием спирта (на фиг. 6 показан этиленгликоль) в присутствии кислоты. Кеталь (EE-R-IIIK) после этого асимметрично гидрогенизируется на этапе с), как уже было показано на фиг. 4. Прямым продуктом этой асимметричной гидрогенизации является асимметрично гидрогенизированный кеталь, то есть 2-метил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)-1,3-диоксолан (R-IVK), который после кислотного гидролиза на этапе с') дает (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он (R-IV). В правой части фиг. 6 показана соответствующая схема реакции для ZZ-изомера, то есть (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (ZZ-R-III), обеспечивающей через интермедиат кетала предпочтительно то же самое соединение (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он (R-IV).

Примеры

Далее настоящее изобретение иллюстрируется с помощью нижеследующих примеров.

Аналитические определения.

Газово-хроматографическое определение чистоты (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

Agilent 6850, колонка DB-5HT (30 м, диаметр 0,25 мм, толщина пленки 0,10 мкм), газ-носитель гелий, 115 кПа). Образцы вводились как растворы в гексане, отношение сброса 300:1, температура инжектора 200°C, температура детектора 350°C. Программа температуры печи: 120°C (5 мин), 14°C/мин до 260°C (2 мин), 20°C/мин до 280°C (4 мин), время выполнения 22 мин.

Газово-хроматографическое определение чистоты (3RS,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ола ((R,R)-изофитол).

Установка Agilent 6850, оснащенная FID (пламенно-ионизационный детектор). Agilent-5, колонка DB-5 (30 м, диаметр 0,32 мм, толщина пленки 0,25 мкм), газ-носитель молекулярный водород под давлением 25 фунт/кв.дюйм). Образцы вводились в виде растворов в ацетонитриле с отношением сброса 50:1. Температура инжектора: 250°C, температура детектора: 350°C. Программа температуры печи: 100°C, 4°C/мин до 250°C.

Газово-хроматографическое определение соотношения E/Z и/или чистоты 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и кеталей.

Установка Agilent 6850, колонка Agilent DB-5 (123-5032E, 30 м×0,32 мм, пленка 0,25 мкм), образцы вводились в виде растворов в ацетонитриле, отношение сброса 50:1, инжектор 250°C, детектор 350°C. Программа температуры печи: 100°C, 4°C/мин до 250°C, общее время выполнения 37,5 мин.

Время удерживания (t _R)	Мин
(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он (EE-FA)	22,2
EE-FA-DM	Разл. ²
EE-FA-tfe	23,1, ч.р. ¹
(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он (ZZ-FA)	21,0
ZZ-FA-DM	23,0, ч.р. ¹
ZZ-FA-neo	27,9
(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он (EE-DHFA)	21,2
EE-DHFA-DM	24,6, ч.р. ¹
EE-DHFA-neo	29,5
EE-DHFA-tfe	22,4
(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он (ZZ-DHFA)	20,0
ZZ-DHFA-DM	23,0, ч.р. ¹
ZZ-DHFA-neo	27,9
RR-C18-DM	Разл. ²
RR-C18-neo	28,5
RR-C18-tfe	21,4

¹ч.р.=Частичное разложение,

²desomp.=разложение в течение газово-хроматографического анализа.

Анализ асимметрично гидрогенизированных продуктов реакции.

Соответствующие диметил-, этиленгликоль-, неопентил- и бис-(трифторэтил)кетали были гидролизированы до кетонов в присутствии водного раствора кислоты и подвергнуты анализу на степень прохождения преобразования и их соотношения стереоизомеров с применением нижеследующих способов для кетонов.

Степень преобразования реакции гидрогенизации определялась газовой хроматографией с использованием ахиральной колонки.

Способ оценки степени преобразования.

Газовый хроматограф Agilent 7890A, оснащенный FID. Колонка Agilent HP-5 (30 м, диаметр 0,32 мм, толщина пленки 0,25 мкм), газ-носитель молекулярный водород, 25 фунт/кв.дюйм). Образцы вводились в виде растворов в дихлорметане с отношением сброса 10:1. Температура инжектора: 250°C, температура детектора: 300°C. Программа температуры печи: 50°C (2 мин), затем 15°C/мин до 300°C, удержание 5 мин.

Для определения соотношения изомеров гидрогенизированные кетоны могут быть введены в реак-

цию либо с (+)-диизопропил-О,О'-бис-(триметилсилил)-L-тарtrateм или (-)-диизопропил-О,О'-бис-(триметилсилил)-D-тарtrateм в присутствии триметилсилитрифлата $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3(\text{OSO}_2\text{CF}_3)]$ с образованием диастереоизомерных кеталей, как описано в A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, R.K. Muller, T. Nesch, *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 1087-1107. Кетали могут быть проанализированы газовой хроматографией с применением ахиральной колонки для определения соотношения изомеров. Для гидрогенизованного кетона 6,10-диметилундекан-2-она может применяться либо D-(-), либо L-(+)-диизопропилтарtrate. В случае 6,10,14-триметилпентадекан-2-она для измерения количества присутствовавшего (6R,10R)-изомера может применяться L-(+)-диизопропилтарtrate. Для определения количества изомера (6S,10S) может применяться D-(-)-диизопропилтарtrate. Таким образом может быть косвенно определена избирательность стереоселективной гидрогенизации.

Способ определения изомеров.

Газовый хроматограф Agilent 6890N с FID. Agilent CP-Sil88 для колонки FAME (60 м, диаметр 0,25 мм, толщина пленки 0,25 мкм), газ-носитель молекулярный водород, 16 фунт/кв.дюйм. Образцы вводились в виде растворов в этилацетате с отношением сброса 5:1. Температура инжектора: 250°C, температура FID детектора: 250°C. Программа температуры печи: 165°C (изотермические условия, 240 мин).

Комплексные соединения Ir, упоминаемые в следующих экспериментах, готовились согласно раскрытию в *Chem. Sci*, 2010, 1, 72-78.

Эксперимент E1. Разделение EE/ZZ/(EZ+ZE) смесей изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она (этап b).

Товарный образец 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, являющийся смесью (5E,9E)/(5E,9Z)/(5Z,-)/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, разделялся фракционной перегонкой на низкокипящую фракцию изомера (5Z,9Z) и высококипящую фракцию изомера (5E,9E), а также фракцию со средней температурой кипения, содержащей как изомеры (5E,9Z), так и (5Z,9E).

Был изолирован высококипящий EE-изомер, как имеющий содержание 97,9% (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, 0% (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и 0,5% суммарного содержания (5E,9Z)- и (5Z,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она (всего 98,4% изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она по данным измерений газовой хроматографией (далее обозначается как "EE-изомер" или "EE-FA").

Был изолирован низкокипящий ZZ-изомер, как имеющий содержание 88,6% (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, 0% (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и 4,0% суммарного содержания (5E,9Z)- и (5Z,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она (всего 92,6% изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она по данным измерений газовой хроматографией (далее обозначается как "ZZ-изомер" или "ZZ-FA").

Эксперимент E2. Изомеризация (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она.

К ZZ-изомеру из эксперимента E1 было добавлено 5 мас.% пентаэритрит-тетраakis(3-меркаптопропионата). Далее смесь была перемешана и нагревалась вплоть до 105°C под аргоном, что обеспечивало условия протекания изомеризации. Количество индивидуальных изомеров измерялось газовой хроматографией на регулярной основе по истечении некоторых определенных периодов времени реакции.

Фиг. 1a)-с) представляют результаты этого эксперимента по изомеризации. По оси X отложено время нагревания, то есть время изомеризации при 105°C, ось Y представляет на фиг. 1a) массовое соотношение ZZ/(ZZ+EZ+ZE+EE). Ось Y представляет на фиг. 1b) массовое соотношение (EZ+ZE)/(ZZ+EZ+ZE+EE). Ось Y представляет на фиг. 1c) массовое соотношение EE/(ZZ+EZ+ZE+EE). Фиг. 1a)-с) показывают, что все изомеры изомеризуются, давая соотношение изомеров около 40% ZZ/(ZZ+EZ+ZE+EE), около 46% (EZ+ZE)/(ZZ+EZ+ZE+EE) и около 14% EE/(ZZ+EZ+ZE+EE).

Эта смесь могла добавляться к остатку и к среднекипящей смешанной фракции из (5E,9Z)/(5Z,9E)-изомеров и могла быть направлена на повторную переработку.

Эксперимент E3. Асимметричная гидрогенизация (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она.

Обе фракции EE-изомера и ZZ-изомера из эксперимента 1 гидрогенизировались асимметрично, отдельно друг от друга следующим образом.

В автоклав были помещены соответственно 0,25 ммоль соответствующего изомера (EE-изомера или ZZ-изомера) 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и 0,5 или 1 моль.% комплексного соединения Ir с формулой, представленной в табл. 2, и 1,25 мл абсолютного (сухого) дихлорметана (DCM) или 2,2,2-трифторэтанол (TFE). Автоклав закрывался и прикладывалось давление водорода 50 бар. Реакционный раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем давление снималось и удалялся растворитель. Для определения степени преобразования сырой продукт анализировался ахиральной газовой хроматографией без дальнейшей очистки. Количество изомеров определялось с помощью указанного выше способа и было представлено в табл. 2 в виде примеров 1-6.

Таблица 2
Гидрогенизация 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она

Изомер ²	1	2	3	4	5	6
Изомер ²	EE	EE	EE	EE	ZZ	ZZ
Формула Ir-катализатора	III-E	III-A	III-C	III-C	III-F	III-D
Конфигурация при *	S	S	S	S	R	R
Количества катализатора (моль.%)	1,0	0,5	0,5	1,0	1	1
Растворитель	DCM	DCM	DCM	DCM	TFE	TFE
Степень преобразования (%)	100	100	100	100	100	100
Изомерное распределение ¹						
(RR) (%)	84,0	96,1	98,3	98,5	94,4	95,1
((SS)+(RS)) (%)	14,2	2,9	0,3	0,2	2,2	1,8
(SR) (%)	1,8	1,0	1,4	1,3	3,4	3,1

¹ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

² EE обозначает EE-изомер и ZZ обозначает ZZ-изомер из эксперимента E1.

Эксперимент E4. Разделение EE/ZZ/(EZ+ZE) смесей изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (этап b).

Образец 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, являющийся смесью (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, был разделен фракционной дистилляцией на низкокипящую фракцию изомера (5Z,9Z) (маркированную далее как "ZZ-изомер" или "ZZ-DHFA") и высококипящую фракцию изомера (5E,9E) (маркированную далее как "EE-изомер" или "EE-DHFA") и среднекипящую фракцию, содержащую оба изомера (5E,9Z) и (5Z,9E) (маркированную далее как "EZ/ZE-изомер").

Была выделена среднекипящая смесь EZ/ZE-изомер из EZ- и ZE-изомеров, как имеющая равное 93,3% суммарное содержание (5E,9Z)- и (5Z,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, 3,0% (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она и 1,0% (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (общее содержание изомеров 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, составляющее по данным измерений газовой хроматографией 97,3%).

Эксперимент E5. Изомеризация (EZ/ZE)-изомера 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

К EZ/ZE-изомеру из эксперимента E4 было добавлено 5 мас.% пентаэритрит-тетраakis(3-меркаптопропионата). Затем смесь была перемешана и нагревалась вплоть до 90°C под аргоном, что обеспечивало условия протекания изомеризации. Количество индивидуальных изомеров измерялось газовой хроматографией на регулярной основе по истечении некоторых определенных периодов времени реакции.

Фиг. 2а)-с) представляют результаты этого эксперимента по изомеризации. По оси X отложено время нагревания, то есть время изомеризации при 90°C, ось Y представляет на фиг. 2а) массовое соотношение EE/(ZZ+EZ+ZE+EE). Ось Y представляет на фиг. 2б) массовое соотношение (EZ+ZE)/(ZZ+EZ+ZE+EE). Ось Y представляет на фиг. 2с) массовое соотношение ZZ/(ZZ+EZ+ZE+EE). Фиг. 2а)-с) показывают, что все изомеры изомеризуются и равновесие достигается при около 15% ZZ/(ZZ+EZ+ZE+EE), около 54% (EZ+ZE)/(ZZ+EZ+ZE+EE) и около 31% EE/(ZZ+EZ+ZE+EE).

Эксперимент E6. Асимметричная гидрогенизация (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она.

Обе фракции EE-изомера и ZZ-изомера из эксперимента E4 были гидрогенизированы асимметрично, отдельно друг от друга следующим образом.

В автоклав были помещены соответственно 0,25 ммоль соответствующего изомера (EE-изомера или ZZ-изомера) 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, 1 моль.% комплексного соединения Ir с формулой, представленной в табл. 3, и 1,25 мл абсолютного (сухого) дихлорметана (DCM) или 2,2,2-трифторэтанол (TFE). Автоклав закрывался и прикладывалось давление водорода 50 бар. Реакционный раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 12-18 ч. Затем давление снималось и удалялся растворитель. Для определения степени преобразования сырой продукт анализировался ахиральной газовой хроматографией без дальнейшей очистки. Количество изомеров определялось с помощью указанного выше способа и было представлено в табл. 3 в виде примеров 7-11.

Таблица 3
Гидрогенизация 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она

Изомер ²	7	8	9	10	11
Изомер ²	EE	ZZ	ZZ	ZZ	ZZ
Формула Ir-катализатора	III-C	III-F	III-D	III-F	III-D
Конфигурация при *	S	R	R	R	R
Количества катализатора (моль.%)	1	1	1	1	1

Растворитель	DCM	DCM	DCM	TFE	TFE
Степень преобразования (%)	100	100	100	100	100
Распределение изомеров ¹					
(RR) [%]	94,5	96,0	96,6	96,3	97,2
((SS)+(RS)) [%]	4,7	1,8	1,2	1,7	1,3
(SR) [%]	0,9	2,2	2,2	2,0	1,6

¹ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

² EE обозначает EE-изомер и ZZ обозначает ZZ-изомер из эксперимента E4.

В дальнейших экспериментах в автоклав помещались 0,25 ммоль EE-FA, или ZZ-FA, или EE-DHFA, или ZZ-DHFA, 1 моль.% комплексного соединения Ir с формулой, представленной в табл. 3', или 3'', или 3''', или 3''', и 1,25 мл абсолютного (сухого) растворителя, как показано в табл. 3', или 3'', или 3''', или 3'''. Автоклав закрывался и прикладывалось давление молекулярного водорода 50 бар. Реакционный раствор при перемешивании выдерживался при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем давление снималось и удалялся растворитель. Для определения степени преобразования сырой продукт анализировался ахиральной газовой хроматографией без дальнейшей очистки. Количество изомеров определялось с помощью описанного выше способа.

Таблица 3'

Асимметричная гидрогенизация EE-FA или ZZ-FA

	12	13	14
	EE-FA	EE-FA	ZZ-FA
Формула комплекса Ir	III-D	III-C	III-D
Конфигурация хирального комплекса Ir при *	R	S	R
Количество хирального комплекса Ir [моль.%]	1	1	1
Растворитель	TFE	TFE	TFE
Степень преобразования [%]	>99	>99	>99
Распределение изомеров ^{2,3}			
(RR) [%]		98,0	95,1
((SS)+(RS)) [%]		0,5	1,8
(SR) [%]		1,5	3,1
(SS) [%]	99,1		
((RRS)+(SR)) [%]	0,1		
(RS) [%]	0,8		

Условия: 0,5 ммоль кетала, 4 г растворителя, давление p(H₂)=50 бар, перемешивание 16 ч при комнатной температуре.

¹ TFE=2,2,2-трифторэтанол;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер соответствующего кетала 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

³ определено в виде кетона после гидролиза кетала.

Таблица 3''

Асимметричная гидрогенизация EE-DHFA

	15	16	17
	EE-DHFA	EE-DHFA	EE-DHFA
Формула комплекса Ir	III-D	III-C	III-A' ⁴
Конфигурация хирального комплекса Ir при *	R	S	S
Количество хирального комплекса Ir [моль.%]	1	1	1
Растворитель ¹	DCM	DCM	DCM
Степень преобразования [%]	>99	>99	>99
Распределение изомеров ^{2,3}			
(RR) [%]		94,5	87,4
((SS)+(RS)) [%]		4,6	10,4
(SR) [%]		0,9	2,2
(SS) [%]	94,6		
((RRS)+(SR)) [%]	4,4		
(RS) [%]	1,0		

Условия: 0,5 ммоль кетала, 4 г растворителя, давление p(H₂)=50 бар, перемешивание 16 ч при комнатной температуре.

¹ DCM=дихлорметан;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер соответствующего кетала 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

³ определено в виде кетона после гидролиза кетала.

Хиральное комплексное соединение Ir формулы (III-A')

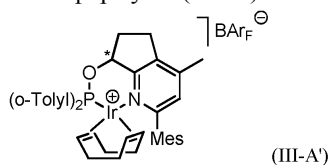


Таблица 3'''

Асимметричная гидрогенизация ZZ-DHFA

	18	19	20	21
	ZZ-DHFA	ZZ-DHFA	ZZ-DHFA	ZZ-DHFA
Формула комплекса Ir	III-D	III-C	III-D	III-C
Конфигурация хирального комплекса Ir при *	R	S	R	S
Количество хирального комплекса Ir [моль.%]	1	1	1	1
Растворитель ¹	TFE	TFE	DCM	DCM
Conversion [%]	>99	>99	>99	>99
Распределение изомеров ^{2,3}				
(RR) [%]	97,2		96,6	
((SS)+(RS)) [%]	1,3		1,2	
(SR) [%]	1,5		2,2	
(SS) [%]		97,1		96,5
((RRS)+(SR)) [%]		1,3		1,3
(RS) [%]		1,6		2,2

Условия: 0,5 ммоль кетала, 4 г растворителя, давление p(H₂)=50 бар, перемешивание 16 ч при комнатной температуре.

¹ TFE=2,2,2-трифторэтанол; DCM=дихлорметан;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер соответствующего кетала 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

³ определено в виде кетона после гидролиза кетала.

Таблица 3''''

Асимметричная гидрогенизация EE-FA с различными комплексами Ir

	22	23	24	25	26
	EE-FA	EE-FA	EE-FA	EE-FA	EE-FA
X ¹ =X ² в формуле комплекса Ir ¹					
Конфигурация хирального комплекса Ir при *	S	S	S	S	S
Количество хирального комплекса Ir [моль.%]	1	1	1	1	1
Растворитель ²	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM
Степень преобразования [%]	>99	>99	>99	>99	>99
Распределение изомеров ^{2,3}					
(RR) [%]	89,0	89,4	90,5	89,7	89,7
((SS)+(RS)) [%]	2,1	2,3	2,3	2,9	2,3
(SR) [%]	8,9	8,3	7,2	7,4	8,0

¹ Хиральное комплексное соединение Ir с формулой

² TFE=2,2,2-трифторэтанол; DCM=дихлорметан;

³ определено в виде кетона после гидролиза кетала.

Эксперимент E7. Образование кеталей 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (этап с₀).

а) Приготовление диметилкеталей.

6,10,14-Триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он (170,5

ммоль) были добавлены к триметилортоформату (50,8 мл, 49,2 г, 451 ммоль, 2,65 экв.) и охлаждены до 5°C. В течение 5 мин была добавлена серная кислота (96%, 32,3 мг, 0,29 ммоль, 0,2 моль.%) в MeOH (16 мл). Вслед за этим реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником (65°C) в течение 3 ч. После охлаждения анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) показал прохождение полного преобразования. Был добавлен NaOMe (0,24 мл 25%-ного раствора в MeOH) для нейтрализации кислоты. Смесь была сконцентрирована под вакуумом и затем разбавлена гексаном (50 мл). Выпавший осадок был отфильтрован, а фильтрат сконцентрирован. Сырой продукт был очищен дистилляцией с выходом желаемого диметилкетала, исследование которого подробно представляется далее.

Таблица 4а

Приготовление диметилкеталей 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она
и 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она

	<i>EE-FA-DM</i>	<i>EE-DHFA-DM</i>	<i>ZZ-DHFA-DM</i>
Кетон	(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он	(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он
Кеталь	(6E,10E)-14,14-диметокси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триен	(5E,9E)-2,2-диметокси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен	(5Z,9Z)-2,2-диметокси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен
Выход [%]	95	90	56
Чистота ¹	95,1	99,0	96,5

Чистота определялась методом количественного ¹H-ЯМР.

Характеристики.

(5E,9E)-6,10,14-Триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он (EE-FA-DM).

¹H-NMR (300.1 МГц, CDCl₃): δ=1,28 (s, 2-CH₃), 1,56-1,70 (m, 4 CH₃ + CH₂), 1,92-2,12 (m, 10 H), 3,18 (s, 2 OCH₃), 5,05-5,17 (m, 3 H_{олефин}).

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

ИК (НПВО, см⁻¹): 2924s, 2856w, 2828w, 1668m, 1450s, 1376s, 1346w, 1302m, 1261m, 1222m, 1196m, 1172m, 1153w, 1123s, 1053s, 985w, 929w, 854s, 744m, 620w.

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

(5E,9E)-6,10,14-Триметилпентадека-5,9-диен-2-он (EE-DHFA-DM).

¹H NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 0,87 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,06-1,17 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,53 (tq, J=6,6, 6,6, 6,6 Гц, 1H), с наложением 1,58 (s, 3H), с наложением 1,58-1,65 (m, 2H), с наложением 1,62 (s, 3H), 1,90-2,11 (m, 8H), 3,18 (s, 6H), 5,06-5,15 (m, 2H) ч./млн.

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 16,3 (1 C), 16,4 (1 C), 21,3 (1 C), 23,0 (2 C), 23,3 (1 C), 26,2 (1 C), 27,0 (1 C), 28,3 (1 C), 36,9 (1 C), 39,0 (1 C), 40,1 (1 C), 40,3 (1 C), 48,4 (2 C), 101,9 (1 C), 124,25 (1 C), 124,31 (1 C), 135,66 (1 C), 135,71 (1 C) ч./млн.

МС (электронным ударом, m/z): данных по ГХ-МС получено не было вследствие разложения на колонке.

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

(5Z,9Z)-6,10,14-Триметилпентадека-5,9-диен-2-он (ZZ-DHFA-DM).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,11-1,21 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,30-1,43 (m, 2H), 1,54 (qq, J=6,6 Гц, 1H), с наложением 1,57-1,66 (m, 2H), 1,67 (br s, 3H), 1,69 (q, J=1,3 Гц, 3H), 1,94-2,10 (m, 8H), 3,18 (s, 6H), 5,12 (t, J=6,4 Гц, 2H) ч./млн.

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 20,9 (1 C), 22,3 (1 C), 22,6 (1 C), 22,7 (1 C), 23,39 (1 C), 23,40 (1 C), 25,8 (1 C), 26,3 (1 C), 27,9 (1 C), 31,9 (1 C), 32,2 (1 C), 36,7 (1 C), 38,9 (1 C), 48,0 (2 C), 101,4 (1 C), 124,6 (1 C), 124,7 (1 C), 135,4 (1 C), 135,8 (1 C) ч./млн.

МС (электронным ударом, m/z): данных по ГХ-МС получено не было вследствие разложения на колонке.

ИК (см⁻¹): 2953 (m), 2870 (m), 2828 (w), 1454 (m), 137 (m), 1302 (w), 1261 (m), 1201 (m), 1172 (m), 1152 (m), 1098 (m), 1054 (s), 854 (s), 749 (w), 622 (w).

b) Приготовление этиленгликолькеталей.

В атмосфере азота в реакционную емкость был загружен гликоль (112 мл, 125 г, 2,1 моль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,150 г, 0,5774 ммоль) и 0,5 моль (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она. Смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды и пониженном давлении (0,39 мбар) на 5 ч. При поддержании пониженного давления температура медленно поднималась до 40°C. При преобразовании более 95% кетона температура была дополнительно увеличена, делая возможной спокойную дистилляцию гликоля, и выдерживалась до тех пор, пока не достигалась степень преобразования более 99%.

Продукт экстрагировался при комнатной температуре раствором триэтиламина в гептане (2 мл три-

этиламина/1 л гептана). Фаза гликоля была отделена и слой гептана промыт раствором NaHCO_3 в воде. Отделение фазы гептана, сушка над безводным Na_2SO_4 , фильтрация и удаление растворителя в вакууме давали сырой кеталь. Кеталь был далее очищен посредством дистилляции. Соответствующий кеталь был идентифицирован методом ^1H -ЯМР.

Таблица 4б

Приготовление этиленгликолькеталей 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она

	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-DHFA-en</i>	<i>ZZ-DHFA-en</i>
Кетон	(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он	(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он
Кеталь	2-метил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолан	2-метил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксолан	2-метил-2-((3Z,7Z)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксолан
Выход [%]	85	99	Не определено

Характеристики.

2-Метил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолан (EE-FA-en).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,12 (m, 3H), 3,95 (m, 4H), 2,16-1,92 (m, 10H), 1,73-1,56 (m, 14H), 1,34 (s, 3H) ч./млн.

2-Метил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксолан (EE-DHFA-en).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,18-5,08 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 4H), 2,16-1,05 (m, 24H), 0,95-0,80 (d, 6H) ч./млн.

2-Метил-2-((3Z,7Z)-4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолан (ZZ-DHFA-en).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,13 (m, 3H), 3,94 (m, 4H), 2,2-1,9 (m, 10H), 1,73-1,5 (m, 14H), 1,33 (s, 3H) ч./млн.

с) Приготовление неопентилгликолькеталей.

6,10,14-Триметилпентадека-5,9-диен-2-он (90,7 ммоль), 2,2-диметил-1,3-пропандиол (неопентилгликоль, 32,4 г, 283 ммоль, 3,4 экв.) и моногидрат п-толуолсульфокислоты (60 мг, 0,31 ммоль, 0,3 моль.%) были суспендированы в толуоле (300 мл). Реакционная смесь нагревалась до 90°C , при которых образовывался гомогенный раствор. Затем при 75°C осторожно прикладывался вакуум (вначале 63 мбар, далее 24 мбар) для медленной отгонки толуола (приблизительно 100 мл более чем за 4 ч). Спустя 4 ч анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) показал полное преобразование кетона. Реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры и разбавлялась гептаном (300 мл), что приводило к осаждению избытка неопентилгликоля. Осадок был отфильтрован (17,4 г во влажном состоянии). Фильтрат был обработан Et_3N (1 мл), затем промыт водным раствором NaHCO_3 (2,4 мас.%, 2×300 мл), высушен над MgSO_4 и сконцентрирован под вакуумом. Сырой продукт был очищен дистилляцией с выходом желаемого неопентилкетала, исследование которого подробно представляется далее.

Таблица 4с

Приготовление неопентилгликолькеталей 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она

	<i>EE-DHFA-neo</i>	<i>ZZ-DHFA-neo</i>
Кетон	(5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он	(5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он
Кеталь	2,5,5-триметил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксан	2,5,5-триметил-2-((3Z,7Z)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксан
Выход [%]	81	70
EE / (ZE+ZE) / ZZ	97,0 / 3,0 / 0,0	0,0 / 2,5 / 97,5

Характеристики.

2,5,5-Триметил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксан (EE-DHFA-neo).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,86 (d, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,05-1,22 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), с наложением 1,31-1,42 (m, 2H), 1,52 (tq, $J=6,6$, 6,6, 6,6 Гц, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,88-2,16 (m, 8H), АВ сигнал ($\delta_A=3,45$, $\delta_B=3,52$, $J_{AB}=11,3$ Гц, 4H), 5,05-5,17 (m, 2H) ч./млн.

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 15,85 (1 C), 15,92 (1 C), 20,9 (1 C), 22,0 (1 C), 22,55 (1 C), 22,62 (2 C), 22,68 (1 C), 25,7 (1 C), 26,5 (1 C), 27,8 (1 C), 29,9 (1 C), 37,3 (1 C), 38,6 (1 C), 39,7 (1 C), 39,9 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 123,9 (1 C), 124,1 (1 C), 135,1 (1 C), 135,2 (1 C) ч./млн.

МС (электронным ударом, m/z): 350 (M^+ , 4), 335 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 11], 246 (10), 206 (10), 161 (9), 129 (100), 107 (13), 69 (38), 43 (32).

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

2,5,5-Триметил-2-((3E,7E)-4,8,12-триметилтридека-3,7-диен-1-ил)-1,3-диоксан (ZZ-DHFA-neo).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,87 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,10-1,21 (m, 2H), 1,29-

1,42 (m, 2H), с наложением 1,36 (s, 3H), 1,53 (qqt, J=6,7, 6,7, 6,7 Гц, 1H), 1,66 (br, s, 3H), 1,68 (q, J=1,4 Гц, 3H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,99 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,02-2,16 (m, 6H), AB signal ($\delta_A=3,45$, $\delta_B=3,52$, $J_{AB}=11,5$ Гц, 4 H), 5,02-5,22 (m, 2H) ч./млн.

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 20,9 (1 C), 21,9 (1 C), 22,6 (3 C), 22,7 (1 C), 23,38 (1 C), 23,42 (1 C), 25,8 (1 C), 26,3 (1 C), 27,9 (1 C), 29,9 (1 C), 31,9 (1 C), 32,1 (1 C), 37,4 (1 C), 38,9 (1 C), 70,3 (2 C), 98,8 (1 C), 124,7 (1 C), 125,0 (1 C), 135,2 (1 C), 135,6 (1 C) ч./млн.

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

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

d) Приготовление бис-(трифторэтил)кеталей.

Трехгорлая колба на 250 мл с магнитной мешалкой была высушена под высоким вакуумом (струйная воздушная сушилка при 250°C), затем оставлена для охлаждения, промыта аргоном и заполнена 1,1,1-трифторэтанолом (TFE) (40 мл) под аргоном. Колба охлаждалась в бане со льдом при добавлении по каплям триметилалюминия (2 М в гептане, 20,0 мл, 40,0 ммоль, 1,95 экв.) в течение 60 мин с поддержанием температуры ниже 22°C. Двухфазная смесь (TFE/гептан) становилась вновь прозрачной спустя несколько минут и перемешивалась в течение дополнительных 20 мин при комнатной температуре. По каплям в течение 5 мин при комнатной температуре было добавлено 20,7 ммоль диметилкетала соответствующего (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, приготовленного как показано выше. После 1,5 ч анализ методом газовой хроматографии показал полное преобразование исходного материала. Реакция была остановлена полунасыщенным раствором тартрата натрия-калия в воде (100 мл), смесь перемешивалась в течение 2 ч при комнатной температуре и в конце разбавлялась н-гексаном (200 мл). Органическая фаза была отделена, экстрагирована н-гексаном (2×100 мл), высушена над MgSO_4 и сконцентрирована. Сырой продукт был очищен хроматографией на колонках (нейтральная окись алюминия, элюент - н-гексан). Далее представлены результаты подробного исследования кетала.

Таблица 4d

Приготовление бис-(трифторэтил)кеталей (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она

	<i>EE-FA-tfe</i>	<i>EE-DHFA-tfe</i>
Диметилкеталь (реагент)	(6E,10E)-14,14-диметокси-2,6,10-триметилпентадека-2,6,10-триен	(5E,9E)-2,2-диметокси-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен
Кеталь	(6E,10E)-2,6,10-триметил-14,14-бис(2,2,2-трифторэтоксипентадека-2,6,10-триен	(5E,9E)-6,10,14-триметил-2,2-бис(2,2,2-трифторэтоксипентадека-5,9-диен
Выход [%]	71	83
EE / (ZE+ZE+ZZ)	99/1	95/5

Характеристики.

(6E,10E)-2,6,10-Триметил-14,14-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-2,6,10-триен (EE-FA-tfe).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,41 (s, 3H), 1,61 (br s, 6H), 1,63 (br s, 3H), 1,67-1,75 (m, 2H), с наложением 1,69 (br q, J=0,9 Гц, 3H), 1,93-2,16 (m, 10H), 3,74-3,95 (m, 4H), 5,11 (br t, J=6,5 Гц, 3H) ч./млн.

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 15,94 (1 C), 15,98 (1 C), 17,6 (1 C), 21,3 (1 C), 22,6 (1 C), 25,6 (1 C), 26,5 (1 C), 26,8 (1 C), 37,0 (1 C), 39,6 (1 C), 39,7 (1 C), 59,3 (q, $J_{C,F}=34,9$ Гц, 2 C), 103,4 (1 C), 124,0 (q, $J_{C,F}=275,8$ Гц, 2 C), 122,7 (1 C), 124,0 (1 C), 124,3 (1 C), 131,3 (1 C), 135,1 (1 C), 136,2 (1 C) ч./млн.

МС (электронным ударом, m/z): 444 (M^+ , 5), 429 [(M-CH₃)⁺, 1], 344 [(M-TFE)⁺, 4], 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 54], 175 (33), 136 (28), 107 (48), 81 (53), 69 (100), 41 (34).

ИК (cm^{-1}): 2922 (w), 2858 (w), 1457 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1282 (s), 1223 (w), 1157 (s), 1133 (s), 1111 (m), 1081 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 678 (w), 663 (m).

(5E,9E)-6,10,14-Триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтоксипентадека-5,9-диен (EE-DHFA-tfe).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,88 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,32-1,44 (m, 2H), с наложением 1,41 (s, 3H), 1,54 (tq, J=6,6, 6,6, 6,6 Гц, 1H), 1,60 (br s, 3H), 1,63 (br s, 3H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,89-2,17 (m, 8H), 3,73-3,97 (m, 4H), 5,04-5,17 (m, 2H) ч./млн.

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 15,89 (1 C), 15,95 (1 C), 21,4 (1 C), 22,60 (1 C), 22,61 (2 C), 25,8 (1 C), 26,5 (1 C), 27,9 (1 C), 37,0 (1 C), 38,6 (1 C), 39,7 (1 C), 39,9 (1 C), 59,3 (q, $J_{C,F}=35,5$ Гц, 2 C), 103,4 (1 C), 124,0 (q, $J_{C,F}=276,0$ Гц, 2 C), 122,7 (1 C), 123,7 (1 C), 135,5 (1 C), 136,2 (1 C) ч./млн.

МС (электронным ударом, m/z): 431 [(M-CH₃)⁺, 1], 346 [(M-TFE)⁺, 13], 262 (9), 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 93], 206 (43), 153 (17), 127 (24), 107 (45), 83 (CF₃CH₂)⁺, 100), 69 (51), 55 (43), 43 (28).

ИК (cm^{-1}): 2955 (w), 2931 (w), 2871 (w), 1462 (w), 1419 (w), 1385 (m), 1282 (s), 1223 (w), 1157 (s), 1133 (s), 1080 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 679 (w), 663 (m).

Эксперимент E8. Асимметричная гидрогенизация кеталей.

Кетали подвергались асимметричной гидрогенизации следующим образом.

В емкость автоклава под азотом было помещено хиральное комплексное соединение иридия с представленной в табл. 5а-с формулой и имеющее конфигурацию при помеченном значком * хиральном центре, как показано в табл. 5 а-с, кеталь 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она (концентрированный), как показано в табл. 5а-с, и растворитель, как показано в табл. 5а-с. Реакционная емкость была закрыта и с использованием молекулярного водорода в ней создано давление ($p(H_2)$), показанное в табл. 5а-с. Реакционная смесь перемешивалась в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение времени (t), показанного в табл. 5а-с. Далее давление было сброшено и определен экспериментальный выход и распределение стереоизомеров полностью гидрогенизированного продукта. Загрузка катализатора (S/C) определялась как ммоль кетала ("субстрат")/ммоль хирального комплексного соединения иридия.

Далее представлены результаты исследования гидрогенизированных кеталей.

Таблица 5а

Асимметричная гидрогенизация различных кеталей E,E-FA

	27	28	29
Гидрогенизуемый кеталь	<i>E,E-FA-DM</i>	<i>E,E-FA-DM</i>	<i>E,E-FA-tfe</i>
Формула комплекса Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Конфигурация хирального комплекса Ir при *	(S)	(S)	(S)
Количество хирального комплекса Ir [моль. %]	0,25	0,25	0,5
Растворитель ¹	DCM	TFE	TFE
Степень преобразования [%]	>99	>99	>99
Распределение изомеров ^{2,3}			
(RR) [%]	97,1	96,4	96,5
((SS)+(RS)) [%]	1,3	1,3	1,5
(SR) [%]	1,6	2,3	2,0

Условия: 0,5 ммоль кетала, 4 г растворителя, давление $p(H_2)=30$ бар, перемешивание 16 ч при комнатной температуре.

¹ TFE=2,2,2-трифторэтанол; DCM=дихлорметан;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер соответствующего кетала 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

³ определено в виде кетона после гидролиза кетала.

Таблица 5b

Асимметричная гидрогенизация различных кеталей E,E-FA и ZZ-DHFA

	30	31	32	33	34
Гидрогенизуемый Кеталь	<i>E,E-DHFA-DM</i>	<i>E,E-DHFA-neo</i>	<i>E,E-DHFA-neo</i>	<i>ZZ-DHFA-DM</i>	<i>ZZ-DHFA-DM</i>
Формула комплекса Ir	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
Конфигурация хирального комплекса Ir при *	(S)	(S)	(S)	(R)	(R)
Количество хирального Комплекса Ir [моль. %]	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
Растворитель ¹	DCM	DCM	TFE	DCM	TFE
Степень преобразования [%]	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
Распределение изомеров ^{2,3}					
(RR) [%]	93,0	94,5	92,8	96,8	96,8
((SS)+(RS)) [%]	5,5	5,5	5,9	1,4	1,6
(SR) [%]	1,5	0,0	1,3	1,7	1,6

Условия: 0,5 ммоль кетала, 4 г растворителя, давление $p(H_2)=30$ бар, перемешивание 16 ч при комнатной температуре.

¹ TFE=2,2,2-трифторэтанол; DCM=дихлорметан;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер соответствующего кетала 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

³ определено в виде кетона после гидролиза кетала.

Таблица 5с

Гидрогенизация ЕЕ-FA и ЕЕ-FA-ен, эффект кетализации							
	35	36	37	38	39	40	41
Гидрогенизуемый кеталь	ЕЕ-FA	ЕЕ-FA				ЕЕ-FA	
Гидрогенизуемый кеталь			ЕЕ-FA-ен	ЕЕ-FA-ен	ЕЕ-FA-ен		ЕЕ-FA-ен
Концентрация ¹ [моль/л]	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
pH ₂ [бар]	50	25	25	25	25	25	50
t [час]	21	21	24	24	24	24	20
S/C	500	1'000	2'000	5'000	10'000	2'000	2'000
Растворитель	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM	TFE	TFE
Выход эксперимента [% площади]	96	27	98	37	1	56	97
Распределение изомеров ^{3,4}							
(SS) [%]	n.d. ²	n.d. ²	96,3	96,3	n.d. ²	94,4	96,5
((RR)+(SR)) [%]	n.d. ²	n.d. ²	1,5	1,6	n.d. ²	1,7	1,7
(RS) [%]	n.d. ²	n.d. ²	2,2	2,1	n.d. ²	3,9	1,8

¹ Концентрация=моль кетона или кеталья/л растворителя (DCM=дихлорметан);

² n.d.=не определено;

³ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает этиленгликолькеталь (6R,10S)-изомера 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

⁴ определено в виде кетона после гидролиза кеталья.

Характеристики.

(6R,10R)-2,2-Диметокси-6,10,14-триметилпентадекан (RR18-DM).

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

¹³C ЯМР (75 МГц, 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) ч./млн.

ИК (см⁻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-Триметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)-1,3-диоксан (RR18-нео).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,78-0,95 (m, 15 H), 0,95-1,61 (m, 19 H), с наложением 1,01 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,63-1,74 (m, 2H), АВ сигнал (δ_A=3,44, δ_B=3,55, J_{AB}=11,7 Гц, 4H) ч./млн.

¹³C ЯМР (75 МГц, 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) ч./млн.

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

ИК (см⁻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-Триметил-2,2-бис-(2,2,2-трифторэтокси)пентадекан (RR18-tfe).

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 0,86 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,879 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,882 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,884 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,03-1,46 (m, 18 H), с наложением 1,40 (s, 3H), 1,54 (qqt, J=6,6, 6,6, 6,6 Гц, 1H), 1,60-1,70 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 4 H) ч./млн.

¹³C ЯМР (151 МГц, 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 Гц, 2 C), 103,6 (1 C), 124,0 (q, ²J_{C,F}=277,0 Гц, 2 C) ч./млн.

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

ИК (см⁻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).

Эксперимент Е9. Гидролиз гидрогенизированных кеталей.

После асимметричной гидрогенизации кеталей, описанной в эксперименте Е8, полученные гидрогенизированные кетали были гидролизированы до кетона.

Способ 1. Неопентилкетали, диметилкетали, полученные реакциями асимметричной гидрогенизации в дихлорметане.

Образец реакционной смеси после реакции асимметричной гидрогенизации (1-2 мл) был перемешан в течение 1 ч с равным объемом 1 М водного раствора соляной кислоты при комнатной температуре. Был добавлен дихлорметан (2 мл) с разделением образовавшихся слоев. Водный слой был дважды промыт дихлорметаном (2 мл). Объединенные органические слои подвергнуты испарению под пониженным давлением с получением кетона, имевшего вид от бесцветного до светло-желтого масла. Сырой кетон был

затем проанализирован на соотношение изомеров и чистоту.

Способ 2. Этиленгликолькетали, бис-(трифторэтанол)кетали и диметилкетали, получаемые реакциями асимметричной гидрогенизации в трифторэтаноле.

Образец реакционной смеси после реакции асимметричной гидрогенизации (1-2 мл) был перемешан в течение 1 ч при 40°C с 0,5 мл раствора 9:1:0,2 (по объему) метанол/вода/трифторуксусная кислота. Были добавлены дихлорметан (2 мл) и вода (2 мл) и отделены образовавшиеся слои. Водный слой был дважды промыт дихлорметаном (2 мл). Объединенные органические слои подвергнуты испарению под пониженным давлением с получением кетона, имевшего вид от бесцветного до светло-желтого масла. Сырой кетон был затем проанализирован на соотношение изомеров и чистоту.

Эксперимент E10. Асимметричная гидрогенизация кетонов и их кеталей в присутствии добавок.

В емкость автоклава под азотом было помещено хиральное комплексное соединение иридия формулы (III-F) и R-конфигурации при помеченном значком * хиральном центре, 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он, или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он, или их кеталь (концентрированный) в указанных в табл. 6а-6г количествах, растворитель, как показано в табл. 6а-6г, и добавка, как показано в табл. 6а-6г. Реакционная емкость была закрыта и с помощью молекулярного водорода в ней создано давление (pH₂), как показано в табл. 6а-6г. Реакционная смесь перемешивалась в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение времени (t), показанного в табл. 6а-6г. Далее давление было сброшено и определен экспериментальный выход и распределение стереоизомеров полностью гидрогенизированного продукта. В случае кеталей экспериментальный выход и распределение стереоизомеров были определены после гидролиза кетала кислотой, как указывалось в эксперименте E9. Загрузка катализатора (S/C) определялась как 1 ммоль кетона или кетала ("субстрат")/ммоль хирального комплексного соединения иридия.

Приготовление добавок.

MAO/TFE: 1,6 М MAO (раствор метилалюмоксана в толуоле (0,64 мл)) подавлялся 2,2,2-трифторэтанолом (TFE) (3,1 ммоль), приводя к небольшому избытку свободного TFE.

EAO/TFE: 10 мас.% EAO (раствор этилалюмоксана в толуоле (1 ммоль)) подавлялся 2,2,2-трифторэтанолом (TFE) (3,2 ммоль), приводя к небольшому избытку свободного TFE.

TMA/TFE: раствор 2 М TMA (триметилалюминий (Al(CH₃)₃)) в гептане (1 ммоль)) подавлялся TFE (3,1 ммоль), приводя к небольшому избытку свободного TFE.

TEA/TFE: раствор 2 М TEA (триэтилалюминий (Al(CH₂CH₃)₃)) в гептане (1 ммоль) подавлялся TFE (3,1 ммоль), приводя к небольшому избытку свободного TFE.

TMA/BHT/TFE: 2 М раствор TMA в гептане (1 ммоль) подавлялся 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолом (BHT) (2 ммоль) и затем TFE (3,1 ммоль), приводя к небольшому избытку свободного TFE.

Ti(OCH₂CF₃)₄: тетраизопропилортотитанат (8,1 ммоль) был растворен при 50°C в 2,2,2-трифторэтанол. Удаление растворителя дало Ti(OCH₂CF₃)₄ в виде белого осадка, который был выделен и идентифицирован как представляющий собой Ti(OCH₂CF₃)₄.

Эти добавки были свежеприготовленными и использовались либо в виде гетерогенной смеси при комнатной температуре, либо в гомогенной форме при нагревании до температуры между 50 и 70°C.

Добавки тетраизопропилортотитаната (Ti(OiPr)₄), триизопроксида алюминия (Al(OiPr)₃) и триэтилборана (TEB) (1 М раствор в гексане) являются коммерчески доступными и применялись в том виде, в котором были получены.

Трифторметансульфоновая кислота применялась в экспериментах по гидрогенизации в форме свежеприготовленного 0,1 М раствора в дихлорметане.

Таблица 6а

Гидрогенизация EE-FA (0,2 М в 2,2,2-трифторэтанол (TFE) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч), эффект добавок

	42	43	44	45	46
Гидрогенизуемый кеталь	EE-FA	EE-FA	EE-FA	EE-FA	EE-FA
S/C	1000	1000	2000	2000	2000
Растворитель	TFE	TFE	TFE	TFE	TFE
Добавка	-	Трифторметансульфоновая кислота	Al(OiPr) ₃	TEA	Ti(OiPr) ₄
Концентрация добавки [моль.%] ¹	-	1	10	10	7
Давление H ₂ [бар]	25	25	25	25	25
Выход эксперимента [% площади]	21	98	94	72	93
Распределение изомеров ²					
(RS) [%]	8,4	2,3	4,1	2,1	2,4
((RR)+(SR)) [%]	4,1	1,6	1,5	1,3	1,5
(SS) [%]	87,5	96,1	94,4	96,6	96,1

¹ Относительно молярного количества EE-FA;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер 6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

Таблица 6b

Гидрогенизация EE-FA (0,2 М в 2,2,2-трифторэтанол (TFE) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч), эффект добавок

	47	48	49	50	51
Гидрогенизуемый кетон	EE-FA	EE-FA	EE-FA	EE-FA	EE-FA
S/C	2000	2000	2000	2000	2000
Растворитель	TFE	TFE	TFE	TFE	TFE
Добавка	Y(OTf) ₃	Sc(OTf) ₃	Ti(OCH ₂ CF ₃) ₄	MAO/TFE	TMA/TFE
Концентрация добавки [моль. %] ¹	0,25	0,1	14	10	5
Давление H ₂ [бар]	25	25	25	50	50
Выход эксперимента [% площади]	84	79	90	78	92
Распределение изомеров ²					
(RS) [%]	3,5	3,2	2,6	2,8	3,1
((RR)+(SR)) [%]	2,5	1,9	1,6	2,2	2,1
(SS) [%]	94,0	94,9	95,8	95,0	94,8

¹ Относительно молярного количества EE-FA;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер 6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

Таблица 6c

Гидрогенизация ZZ-FA (0,2 М в 2,2,2-трифторэтанол (TFE) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч), эффект добавок

	52	53	54
Гидрогенизуемый кетон	ZZ-FA	ZZ-FA	ZZ-FA
S/C	2000	2000	2000
Растворитель	TFE	TFE	TFE
Добавка	-	Y(OTf) ₃	Ti(OiPr) ₄
Концентрация добавки [моль. %] ¹	-	0,2	14
Давление H ₂ [бар]	50	50	50
Выход эксперимента [% площади]	9	76	53
Распределение изомеров ²			
(RR) [%]	89,9	92,8	91,8
((SS)+(RS)) [%]	5,0	3,4	3,9
(SR) [%]	5,1	3,8	4,3

¹ Относительно молярного количества ZZ-FA;

² (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер 6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

Таблица 6d

Гидрогенизация EE-FA-en, перемешивание при комнатной температуре, эффект добавок

	55	56	57	58	59
Гидрогенизуемый кеталь	EE-FA-en	EE-FA-en	EE-FA-en	EE-FA-en	EE-FA-en
Концентрация ¹ [моль/л]	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
S/C	5'000	5'000	5'000	5'000	5'000
Растворитель	DCM	DCM	TFE	TFE	TFE
Добавка	-	TMA/TFE	-	Трифторметансульфонная кислота	Ti(OiPr) ₄
Концентрация добавки [моль. %] ²	-	10	-	0,12	13
Давление H ₂ [бар]	25	25	25	25	25
Время гидрогенизации t [час]	24	24	20	20	24
Выход эксперимента [% площади]	37	72	2	85	94
Распределение изомеров ^{3,4}					
(RS) [%]	2,1	4	n.d. ⁵	4	2
((RR)+(SR)) [%]	1,6	2	n.d. ⁵	3	2
(SS) [%]	96,3	94	n.d. ⁵	93	96

¹ Концентрация=моль кетала/л растворителя;

² относительно молярного количества EE-FA-en;

³ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает этиленгликолькеталь (6R,10S)-изомера 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;

⁴ определено в виде кетона после гидролиза кетала;

⁵ n.d.=не определено.

Таблица 6e

Гидрогенизация EE-FA-en, перемешивание при комнатной температуре, эффект добавок

	60	61	62	63	64
Гидрогенизуемый кеталь	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>
Концентрация ¹ [моль/л]	беспримесный	беспримесный	Беспримесный	2	1
S/C	10'000	20'000	30'000	20'000	20'000
Растворитель	-	-	-	гептан	гептан
Добавка	-	MAO/TFE	MAO/TFE	EAO/TFE	MAO/TFE
Концентрация добавки [моль.%] ²	-	10	10	10	10
Давление H ₂ [бар]	50	50	50	50	50
Время гидрогенизации t [час]	20	20	20	20	20
Выход эксперимента [% площади]	3	99	92	95	99
Распределение изомеров ^{3,4}					
(RS) [%]	n.d. ⁵	2,6	2,7	n.d. ⁵	2,5
((RR)+(SR)) [%]	n.d. ⁵	1,7	1,7	n.d. ⁵	1,4
(SS) [%]	n.d. ⁵	95,7	95,6	n.d. ⁵	96,1

¹ Концентрация=моль кеталья/л растворителя;² относительно молярного количества EE-FA-en;³ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает этиленгликолькеталь (6R,10S)-изомера 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;⁴ определено в виде кетона после гидролиза кеталья;⁵ n.d.=не определено.

Таблица 6f

Гидрогенизация EE-FA-en, перемешивание при комнатной температуре, эффект добавок

	65	66	67	68
Гидрогенизуемый кеталь	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>	<i>EE-FA-en</i>
Концентрация ¹ [моль/л]	4	2,5	2,5	1,8
S/C	10'000	10'000	10'000	10'000
Растворитель	гептан	гептан	гептан	гептан
Добавка	TMA/BHT/TFE	TMA/TFE	TEA/TFE	TEB
Концентрация добавки [моль.%] ²	5	2	2	10
Давление H ₂ [бар]	50	50	50	50
Время гидрогенизации t [час]	20	20	20	20
Выход эксперимента [% площади]	97	99	95	98
Распределение изомеров ^{3,4}				
(RS) [%]	3,0	2,8	2,6	2,6
((RR)+(SR)) [%]	1,7	1,6	1,5	1,5
(SS) [%]	95,3	95,6	95,9	95,9

¹ Концентрация=моль кеталья/л растворителя;² относительно молярного количества EE-FA-en;³ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер этиленгликолькеталья 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;⁴ определено в виде кетона после гидролиза кеталья.

Таблица 6g

Гидрогенизация EE-DHFA-en при давлении молекулярного водорода (pH₂) 50 бар и перемешивании при комнатной температуре в течение 20 ч, эффект добавок

	69	70	71
Гидрогенизуемый кеталь	<i>EE-DHFA-en</i>	<i>EE-DHFA-en</i>	<i>EE-DHFA-en</i>
Концентрация ¹ [моль/л]	беспримесный	1,8	беспримесный
S/C	10'000	10'000	30'000
Растворитель	-	гептан	-
Добавка	-	TMA/TFE	MAO/TFE
Концентрация добавки [моль.%] ²	-	2	10
Выход эксперимента [% площади]	27	85	97
Распределение изомеров ^{3,4}			
(RS) [%]	2,3	2,3	2,3
((RR)+(SR)) [%]	6,1	5,9	6
(SS) [%]	91,6	91,8	91,7

¹ Концентрация=моль кеталья/л растворителя;² относительно молярного количества EE-DHFA-en;³ (SS) обозначает (6S,10S)-изомер, (RR) обозначает (6R,10R)-изомер, (SR) обозначает (6S,10R)-изомер, (RS) обозначает (6R,10S)-изомер этиленгликолькеталья 6,10,14-триметилпентадекан-2-она;⁴ определено в виде кетона после гидролиза кеталья.

Образование (R,R)-изофитола.

Эксперимент C1a. Этилирование (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (этап g).

В автоклав, оборудованный термостатом, дозирующим насосом, впуском для ацетилена и выпуском аммиака, был добавлен (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-ОН (35,0 г, 129 ммоль, 1,0 экв., 98,8%). Реактор был герметизирован, вакуумирован, затем продут азотом и охлажден до 15°C. Аммиак (715 г, 45,0 моль, 326 экв., 99,8%) конденсировался в реакторе и охлаждался до 15°C, приводя к давлению 8-9 бар. Вводился ацетилен до достижения 12 бар, вслед за чем выполнялось дозированное добавление КОН (40 мас.% в воде, 5,0 г, 35,6 ммоль, 28 моль.%) при 15°C. Протекание реакции отслеживалось газовой хроматографией. При достижении желательной степени преобразования (спустя приблизительно 2 ч) реакционная смесь нейтрализовалась уксусной кислотой и затем из реактора удалялись газы при 25°C. Реакционная смесь была промыта и сконцентрирована под вакуумом, а затем после очистки перегонкой было получено 26,9 г (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола с чистотой 98,8% (выход 70%).

Эксперимент С1b. Гидрогенизация (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она в присутствии катализатора Линдлара (этап h).

В автоклав были помещены (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ол (10 г, 33,4 ммоль, чистота 98,4%), растворенный в гептане (40 г), и катализатор Линдлара (850 мг). Реактор был герметизирован, продут азотом и затем нагрет до 85°C. После достижения желательной температуры реакция была поддержана повышением давления с помощью водорода до 2 бар. Реакционная смесь перемешивалась в течение приблизительно 22 ч при этой температуре до тех пор, пока не расходовалось необходимое количество газообразного водорода. После фильтрации сырой продукт был объединен со второй загрузкой реакции. 11,9 г сырого материала было очищено перегонкой с получением 11,1 г (R,R)-изофитола (чистота по данным газовой хроматографии 97,6%, общий выход 88%).

Эксперимент С1с. Винилирование (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (этап h').

Высушенная четырехгорлая колба на 100 мл, оснащенная верхней мешалкой, термометром, конденсатором и впуском для аргона, была вакуумирована и продута аргоном. При комнатной температуре был добавлен винилмагнийхлорид (18,3 мл 1,6 М раствора в ТГФ, 29,0 ммоль, 1,59 экв.). В течение 25 мин медленно добавлялся раствор (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она (5,00 г, 18,3 ммоль, 98,2%, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (20 мл). Экзотермическая реакция поддерживалась при внутренней температуре между 25 и 30°C охлаждением в бане со льдом. После полного добавления всех компонентов реакции перемешивание продолжалось при комнатной температуре в течение 1 ч. Для подавления избытков реактива Гриньяра осторожно добавлялся насыщенный раствор NH₄Cl (10 мл). Были добавлены пентан (150 мл), вода (150 мл) и соляной раствор (150 мл). Органическая фаза экстрагировалась соляным раствором (2×150 мл), а водная фаза подвергалась обратной экстракции с пентаном (2×150 мл). Объединенная органическая фаза была осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме, приводя к бесцветному маслу (5,58 г). Сырой продукт был очищен перегонкой в вакууме в приборе Kugelrohr. Основная фракция отгонялась при 143°C/3,5×10⁻² мбар, давая (R,R)-изофитол ((7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол) в виде бесцветного масла с чистотой 99,3% (5,271 г, выход 96%).

Эксперимент С2. Образование (2-амбо)-α-токоферола (этап m).

(R,R)-Изофитол ((7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол) конденсировался с 2,3,5-триметилбензол-1,4-диолом (2,3,5-триметилгидрохинон) в присутствии катализатора конденсации в (2-амбо)-α-токоферол согласно методике, раскрытой в WO 2005/121115 A1.

Эксперимент С3. Образование (2R,4'R,8'R)-α-токоферола (этап n).

(2-Амбо)-α-токоферол был выделен посредством хроматографического разделения с использованием хиральной фазы. Препаративная хроматография дала (2R,4'R,8'R)-α-токоферол и (2S,4'R,8'R)-α-токоферол.

2-Амбо-α-токоферол из эксперимента С2 был проанализирован методом ВЭЖХ (колонка Daicel Chiracel® OD-H, 250×4,6 мм; элюент: 0,5% этанол в н-гептане; поток 1 мл/мин; детектирование на 220 нм, инъекция 2 мкл. Эта хроматограмма показана на фиг. 3b) (время удерживания 7,2 соотв. 8,2 мин, 50,2:49,2).

Был введен раствор 140 мг (2-амбо)-α-токоферола в гептане и препаративной ВЭЖХ были выделены два пика с временами удерживания в максимуме 13,4 мин (1) (50,1%) и 15,0 мин (2) (49,9%). Фиг. 3a) представляет хроматограмму разделения препаративной ВЭЖХ.

После испарения досуха и растворения две собранные фракции были повторно проанализированы на аналитической колонке (Daicel Chiracel® OD-H, 250×4,6 мм; элюент: 0,5% этанол в н-гептане; поток 1 мл/мин; детектирование на 220 нм, инъекция 2 мкл).

Фиг. 3с) и соответственно фиг. 3d) демонстрируют хроматограмму первой фракции и соответственно второй фракции. Изомерные отношения этих двух изомеров (время удерживания 7,2 мин, соотв. 8,2 мин) в указанных фракциях составляют 99,5:0,5 (фиг. 3с) и 0,8:99,2 (фиг. 3d) соответственно. Следовательно, эти два изомера были разделены препаративной хроматографией почти полностью.

Изомеры были идентифицированы как являющиеся (2R,4'R,8'R)-α-токоферолом (время удерживания 7,2 мин) и (2R,4'R,8'R)-α-токоферолом (время удерживания 8,2 мин).

Экспериментальные данные по хроматографии эксперимента С3.

Препаративные разделения были выполнены на ВЭЖХ-системе Agilent серии 1100, состоящей из

дегазатора Agilent 1100, препаративного насоса Agilent 1100, детектора на диодной матрице Agilent 1100, автодозатора/коллектора фракций Agilent 1100 MPS G2250A, управляемых пакетом программ Chemstation/СС-режим.

Режимы ВЭЖХ для препаративного разделения:

колонка: Daicel Chiracel® OD-H, 250×20 мм; элюент: 0,5% изопропилового спирта, 0,2% уксусной кислоты в н-гептане; поток 13 мл/мин; детектирование на 220 нм, инъекции 400 мл.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

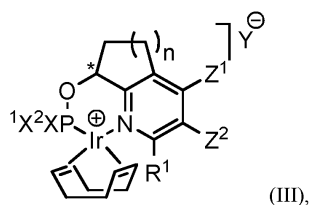
1. Способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она многостадийным синтезом из 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, содержащий стадии:

а) обеспечения смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она;

б) индивидуального выделения (5E,9E)- и/или (5Z,9Z)-изомера 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она из смеси стадии а);

с) асимметричной гидрогенизации с помощью молекулярного водорода в присутствии хирального комплекса иридия с получением (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она,

где хиральное комплексное соединение иридия на стадии с) является хиральным комплексным соединением иридия с формулой (III)



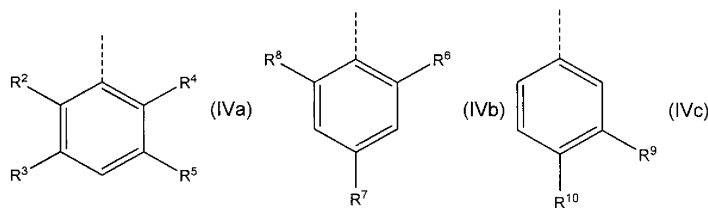
в которой n равно 1, или 2, или 3;

X¹ и X² независимым друг от друга образом представлены водородными атомами, алкилом C₁₋₄, циклоалкилом C₅₋₇, адамантилом, фенилом (необязательно замещенным одной-тремя алкильными C₁₋₅, алкоксильными C₁₋₄, перфторалкильными C₁₋₄ группами и/или одним-пятью атомами галогена), бензилом, 1-нафтилом, 2-нафтилом, 2-фурилом или ферроценилом;

Z¹ и Z² независимым друг от друга образом являются водородными атомами, алкильными C₁₋₅ или алкоксильными C₁₋₅ группами или Z¹ и Z² вместе обозначают мостиковую группу, образующую 5- или 6-членное кольцо;

Y⁻ является анионом, выбранным из группы, состоящей из галогенида, PF₆⁻, SbF₆⁻, тетра(3,5-бис(трифторметил)фенил)бората (BAgF⁻), BF₄⁻, перфторированных сульфонов F₃C-SO₃⁻ или F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂⁻ N(SO₂C₄F₉)₂⁻ и B(C₆F₅)₄⁻;

R¹ представляет H или CH₃ или группу с формулой (IVa), или (IVb), или (IVc)



где R² и R³, оба, представляют или H, или алкильную C₁₋₄ группу, или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу, или представляют двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое обязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁₋₄ группами, или алкоксильными C₁₋₄ группами;

R⁴ и R⁵, оба, представляют или H, или алкильную C₁₋₄ группу, или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое обязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁₋₄ группами, или алкоксильными C₁₋₄ группами;

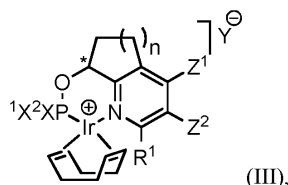
каждый из R⁶, R⁷ и R⁸ представляет алкильную C₁₋₄ группу или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу;

R⁹ и R¹⁰, оба, представляют или H, или алкильную C₁₋₄ группу, или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое обязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁₋₄ группами, или алкоксильными C₁₋₄ группами;

значок * обозначает стереогенный центр комплексного соединения с формулой (III).

2. Способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она многостадийным синтезом из 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, содержащий стадии:

- а) обеспечения смеси (5E,9E)-/(5E,9Z)-/(5Z,9E)-/ и (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она;
- б) индивидуального выделения (5E,9E)- и/или (5Z,9Z)-изомера 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она из смеси стадии а);
- в) асимметричной гидрогенизации с помощью молекулярного водорода в присутствии хирального комплекса иридия с получением (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она,
- где хиральное комплексное соединение иридия на стадии в) является хиральным комплексным соединением иридия с формулой (III)



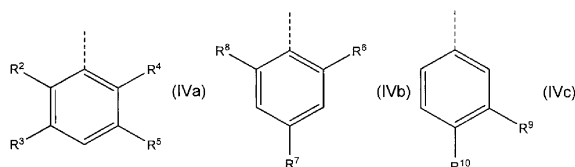
в которой n равно 1, или 2, или 3;

X¹ и X² независимым друг от друга образом представлены водородными атомами, алкилом C₁₋₄, циклоалкилом C₅₋₇, адамантилом, фенилом (необязательно замещенным одной-тремя алкильными C₁₋₅, алкоксильными C₁₋₄, перфторалкильными C₁₋₄ группами и/или одним-пятью атомами галогена), бензилом, 1-нафтилом, 2-нафтилом, 2-фурилом или ферроцином;

Z¹ и Z² независимым друг от друга образом являются водородными атомами, алкильными C₁₋₅ или алкоксильными C₁₋₅ группами или Z¹ и Z² вместе обозначают мостиковую группу, образующую 5- или 6-членное кольцо;

Y⁻ является анионом, выбранным из группы, состоящей из галогенида, PF₆⁻, SbF₆⁻, тетра(3,5-бис-(трифторметил)фенил)бората (BArF⁻), BF₄⁻, перфторированных сульфонов F₃C-SO₃⁻ или F₉C₄-SO₃⁻; ClO₄⁻, Al(OC₆F₅)₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, N(SO₂CF₃)₂⁻ N(SO₂C₄F₉)₂⁻ и B(C₆F₅)₄⁻;

R¹ представляет H или CH₃ или группу с формулой (IVa), или (IVb), или (IVc)



где R² и R³, оба, представляют или H, или алкильную C₁₋₄ группу, или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу, или представляют двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁₋₄ группами, или алкоксильными C₁₋₄ группами;

R⁴ и R⁵, оба, представляют или H, или алкильную C₁₋₄ группу, или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁₋₄ группами, или алкоксильными C₁₋₄ группами;

каждый из R⁶, R⁷ и R⁸ представляет алкильную C₁₋₄ группу или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу;

R⁹ и R¹⁰, оба, представляют или H, или алкильную C₁₋₄ группу, или галоидированную алкильную C₁₋₄ группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C₁₋₄ группами, или алкоксильными C₁₋₄ группами;

значок * обозначает стереогенный центр комплексного соединения с формулой (III).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что перед стадией в) выполняется стадия с₀) образования кетала изомера 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она, выделенных на стадии б); и на стадии с) кеталь 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она или 6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-она асимметрично гидрогенизируется, а затем после асимметричной гидрогенизации гидрогенизированный кеталь гидролизуется в кетон, давая (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-он.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что асимметричная гидрогенизация на этапе в) происходит в присутствии добавки, которая выбирается из группы, состоящей из органических сульфоновых кислот, солей переходных металлов органических сульфоновых кислот, алкоксидов металлов, алюмоксанов, алкилированных алюмоксанов и B(R)_(3-v)(OZ)_v,

где v соответствует 0, 1, 2 или 3;

R обозначает F, алкильную C₁₋₆, галоидированную алкильную C₁₋₆, арильную или галоидированную арильную группу;

Z обозначает F, алкильную C₁₋₆, галоидированную алкильную C₁₋₆, арильную или галоидированную

арильную группу.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что асимметричная гидрогенизация на этапе с) происходит в присутствии добавки, которая выбирается из группы, состоящей из трифторметансульфоновой кислоты, алкилалюмоксанов, в частности метилалюмоксана, этилалюмоксана, тетраалкоксититанатов, $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$; в частности триизопропилбората, триэтилборана и BF_3 , предпочтительно в форме эфира BF_3 .

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что разделение изомеров на стадии b) выполняется дистилляцией.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что такая дистилляция выполняется в присутствии катализатора цис/транс-изомеризации.

8. Способ по любому из предшествующих пп.1-6, отличающийся тем, что остаточный изомер изомеризуется с помощью катализатора цис/транс-изомеризации и добавляется к соответствующей смеси изомеров, получаемой на стадии а).

9. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что хиральное комплексное соединение иридия формулы (III), применяемое на стадии с) для асимметричной гидрогенизации, имеет

S-конфигурацию при стереогенном центре, обозначенном значком *, в случае, если гидрогенизации подвергается (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он или (5E,9E)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он, или их кетали; или

R-конфигурацию при стереогенном центре, обозначенном значком *, в случае, если гидрогенизации подвергается (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-он или (5Z,9Z)-6,10,14-триметилпентадека-5,9-диен-2-он, или их кетали.

10. Способ получения (R,R)-изофитола ((3RS,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол), содержащий способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, как описывается в способе согласно любому из предшествующих пп.1-9;

вслед за которым следуют стадии:

g) этинилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она с помощью ацетилен в присутствии основного вещества с получением (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола;

h) гидрогенизации (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара с выходом (R,R)-изофитола.

11. Способ получения (R,R)-изофитола ((3RS,7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ен-3-ол), содержащий способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, как описывается в способе согласно любому из предшествующих пп.1-9;

вслед за которым следует стадия:

h') винилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она посредством добавления винилового реактива Гриньяра для получения (R,R)-изофитола.

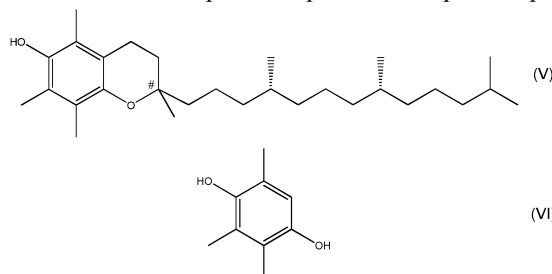
12. Способ получения соединения формулы (V), содержащий способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, как описывается в способе согласно любому из предшествующих пп.1-9;

вслед за которым следуют стадии:

g) этинилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она с помощью ацетилен в присутствии основного вещества с получением (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола;

h) гидрогенизации (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара с выходом (R,R)-изофитола;

m) конденсации (R,R)-изофитола с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (V), являющегося изомерной смесью с точки зрения хиральности при центре, обозначенном значком #;



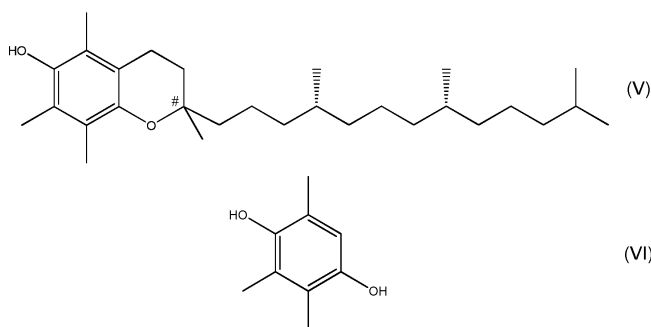
где значок # представляет стереогенный центр.

13. Способ получения соединения формулы (V), содержащий способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, как описывается в способе согласно любому из предшествующих пп.1-9;

вслед за которым следуют стадии:

h') винилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она посредством добавления винилового реактива Гриньяра для получения (R,R)-изофитола;

m) конденсации (R,R)-изофитола с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (V), являющегося изомерной смесью с точки зрения хиральности при центре, обозначенном значком #;



где значок # представляет стереогенный центр.

14. Способ получения соединения формулы (V-A), содержащий способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, как описывается в способе согласно любому из предшествующих пп.1-9;

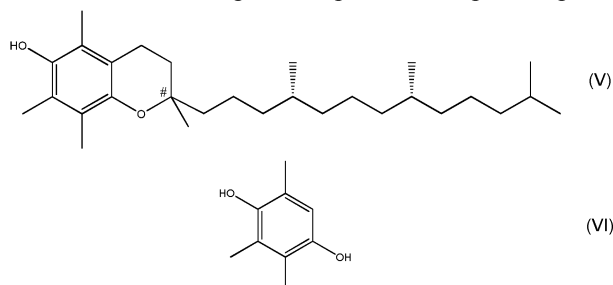
сопровождаясь стадиями:

g) этилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она с помощью ацетилена в присутствии основного вещества с получением (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола;

h) гидрогенизации (7R,11R)-3,7,11,15-тетраметилгексадец-1-ин-3-ола молекулярным водородом в присутствии катализатора Линдлара с выходом (R,R)-изофитола;

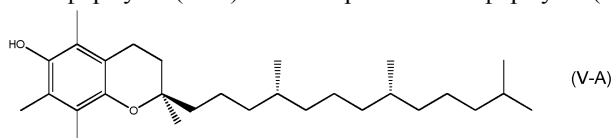
вслед за чем следуют стадии:

m) конденсации (R,R)-изофитола с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (V), являющегося изомерной смесью с точки зрения хиральности при центре, обозначенном значком #;



где значок # представляет стереогенный центр; и

n) выделения соединения формулы (V-A) из изомерной смеси формулы (V)



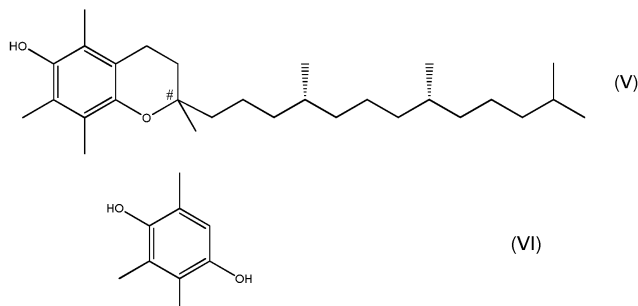
15. Способ получения соединения формулы (V-A), содержащий способ получения (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она, как описывается в способе согласно любому из предшествующих пп.1-9;

сопровождаясь стадией:

h') винилирования (6R,10R)-6,10,14-триметилпентадекан-2-она посредством добавления винилового реактива Гриньяра для получения (R,R)-изофитола;

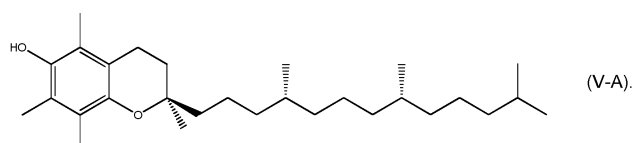
вслед за чем следуют стадии:

m) конденсации (R,R)-изофитола с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (V), являющегося изомерной смесью с точки зрения хиральности при центре, обозначенном значком #;



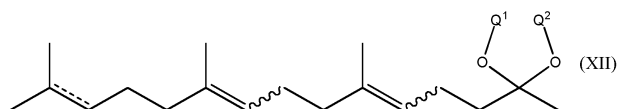
где значок # представляет стереогенный центр; и

n) выделения соединения формулы (V-A) из изомерной смеси формулы (V)

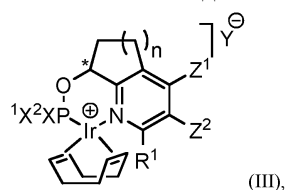


16. Применение способа согласно любому из пп.1-10 для синтеза соединений или промежуточных продуктов в области производства вкусовых добавок и ароматических веществ или фармацевтических продуктов, витаминов, пищевых продуктов или кормов.

17. Композиция для изготовления вкусовых добавок и ароматических веществ или фармацевтических продуктов, витаминов, пищевых продуктов или кормов, содержащая по меньшей мере один кеталь формулы (XII)



и по меньшей мере одно хиральное комплексное соединение иридия с формулой (III)



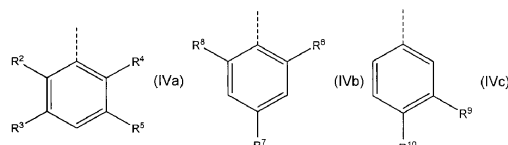
в которой n равно 1, или 2, или 3;

X^1 и X^2 независимым друг от друга образом представлены водородными атомами, алкилом C_{1-4} , циклоалкилом C_{5-7} , адамантилом, фенилом (необязательно замещенным одной-тремя алкильными C_{1-5} , алкоксильными C_{1-4} , перфторалкильными C_{1-4} группами и/или одним-пятью атомами галогена), бензилом, 1-нафтилом, 2-нафтилом, 2-фурилом или ферроценилом;

Z^1 и Z^2 независимым друг от друга образом являются водородными атомами, алкильными C_{1-5} или алкоксильными C_{1-5} группами или Z^1 и Z^2 вместе обозначают мостиковую группу, образующую 5- или 6-членное кольцо;

Y^- является анионом, выбранным из группы, состоящей из галогенида, PF_6^- , SbF_6^- , тетра(3,5-бис(трифторметил)фенил)бората (BAr_F^-), BF_4^- , перфторированных сульфонатов $F_3C-SO_3^-$ или $F_9C_4-SO_3^-$; ClO_4^- , $Al(OC_6F_5)_4^-$, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, $N(SO_2CF_3)_2^-$, $N(SO_2C_4F_9)_2^-$ и $B(C_6F_5)_4^-$;

R^1 представляет H или CH_3 или группу с формулой (IVa), или (IVb), или (IVc)



где R^2 и R^3 , оба, представляют или H, или алкильную C_{1-4} группу, или галоидированную алкильную C_{1-4} группу, или представляют двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C_{1-4} группами, или алкоксильными C_{1-4} группами;

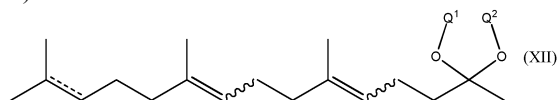
R^4 и R^5 , оба, представляют или H, или алкильную C_{1-4} группу, или галоидированную алкильную C_{1-4} группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C_{1-4} группами, или алкоксильными C_{1-4} группами;

каждый из R^6 , R^7 и R^8 представляет алкильную C_{1-4} группу или галоидированную алкильную C_{1-4} группу;

R^9 и R^{10} , оба, представляют или H, или алкильную C_{1-4} группу, или галоидированную алкильную C_{1-4} группу, или двухвалентную группу, вместе образуя 6-членное циклоалифатическое или ароматическое кольцо, которое необязательно замещается атомами галогенов, или алкильными C_{1-4} группами, или алкоксильными C_{1-4} группами;

значок * обозначает стереогенный центр комплексного соединения с формулой (III).

18. Кеталь формулы (XII)



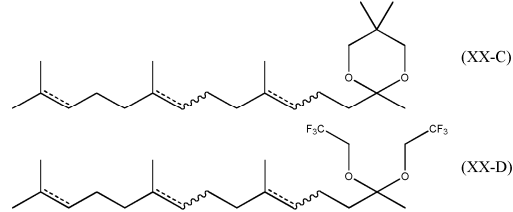
где волнистая линия представляет углерод-углеродную связь, которая связана с соседней углерод-углеродной двойной связью таким образом, что указанная углерод-углеродная двойная связь имеется в Z- либо в E-конфигурации;

двойная связь, имеющая пунктирную линию ----- в формуле, представляет либо одинарную углерод-углеродную связь, либо двойную углерод-углеродную связь;

Q^1 и Q^2 , индивидуально или оба, вместе означают алкильную группу C_1-C_{10} или галоидированную алкильную группу C_1-C_{10} или же вместе образуют алкиленовую группу C_2-C_6 или циклоалкиленовую группу C_6-C_8 ;

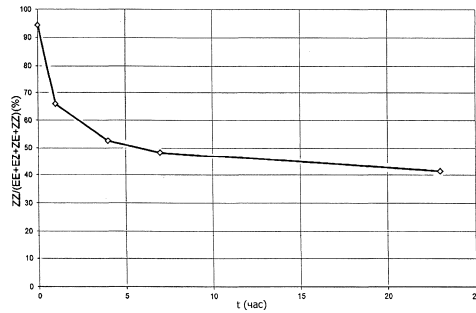
за исключением 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридека-3,7,11-триен-1-ил)-1,3-диоксолана.

19. Кеталь формулы (XX-C) или (XX-D)

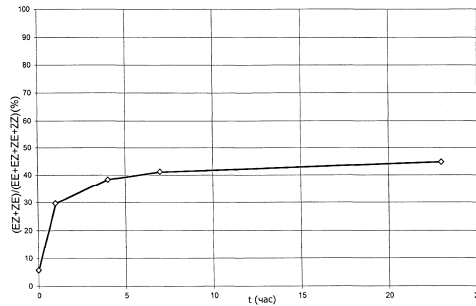


где в вышеприведенных формулах двойная связь, имеющая пунктирную линию ----- , представляет либо одинарную углерод-углеродную связь, либо двойную углерод-углеродную связь;

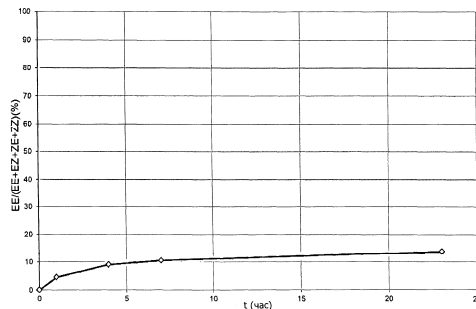
волнистая линия представляет углерод-углеродную связь, которая связана с соседней одинарной углеродной связью (----- , представляющая ---) или с соседней углерод-углеродной двойной связью (----- , представляющая =) таким образом, что указанная углерод-углеродная двойная связь имеется в Z- либо в E-конфигурации.



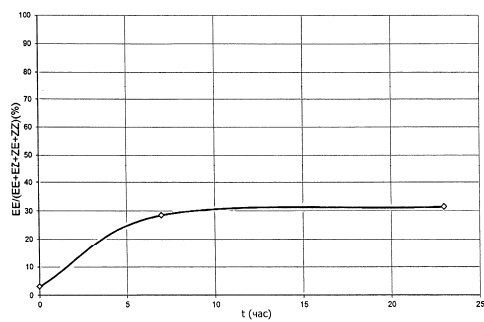
Фиг. 1а



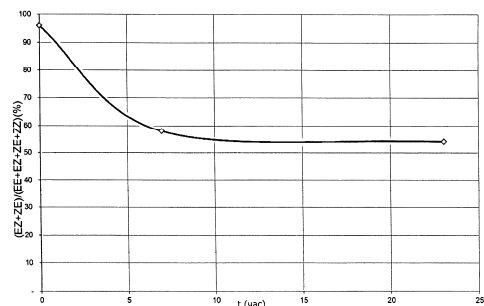
Фиг. 1б



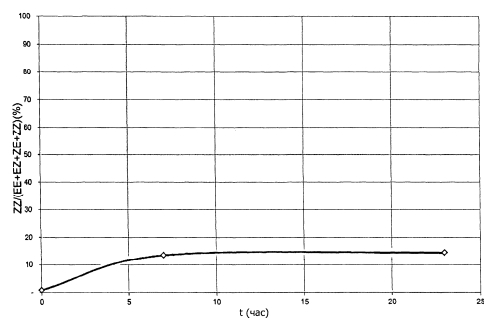
Фиг. 1с



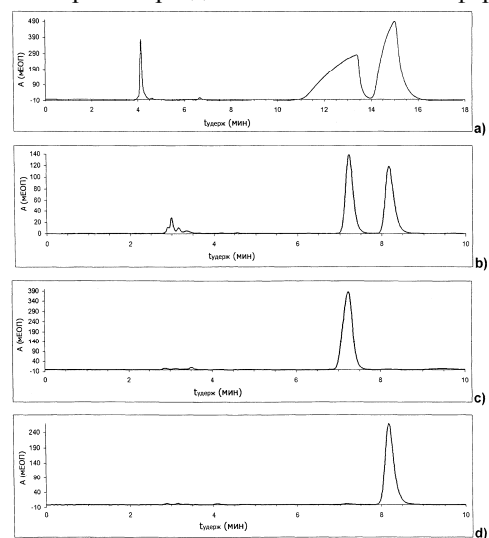
Фиг. 2а



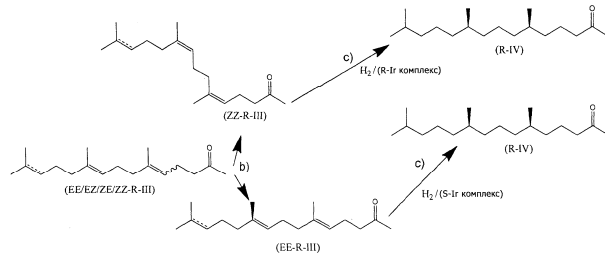
Фиг. 2b



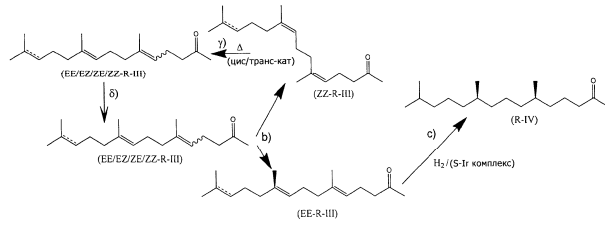
Фиг. 2с

Хроматограммы разделения 2-амбо- α -токоферола

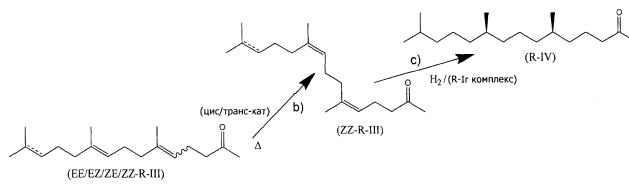
Фиг. 3



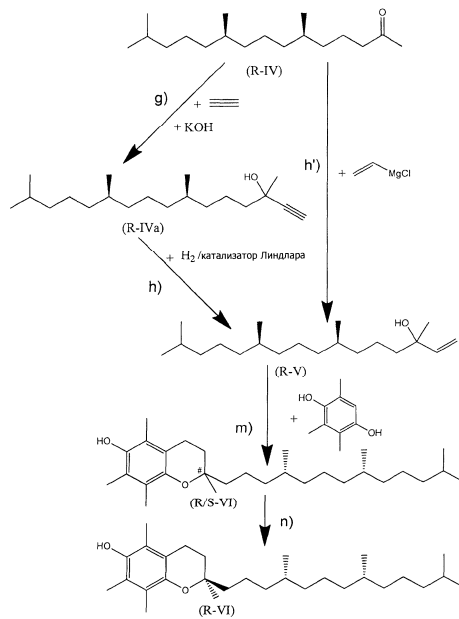
Фиг. 4а



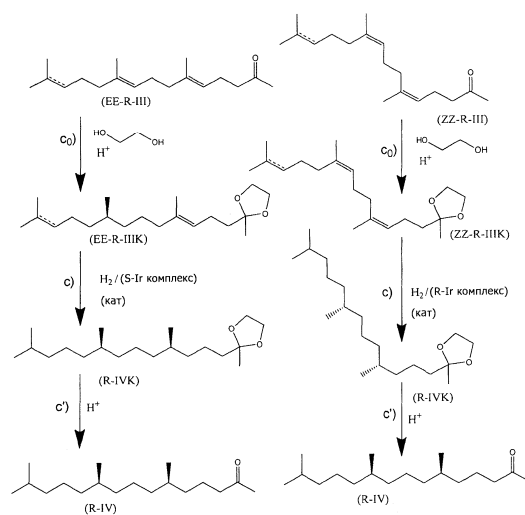
Фиг. 4б



Фиг. 4с



Фиг. 5



Фиг. 6

