

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 010**

51 Int. Cl.:

C07D 311/94 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008** **E 08853740 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 2217586**

54 Título: **Método para convertir trans-cis nepetalactona en cis-trans nepetalactona utilizando tamices moleculares**

30 Prioridad:

26.11.2007 US 990117 P

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

07.02.2014

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DE 19898, US**

72 Inventor/es:

**GONZALEZ, YAMAIRA y
CORBIN, DAVID RICHARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 442 010 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona utilizando tamices moleculares

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un método para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona.

5 Antecedentes de la invención

La dihidronepetalactona ("DHN") es un compuesto químico útil que ha puesto de manifiesto que posee una diversidad de propiedades tales como repelencia de insectos [véase, por ejemplo, la publicación de Jafson et al., (J. Chemical Ecology [1983] 9:159-180), o el documento WO 03/79786 (Hallahan)]. Puede obtenerse dihidronepetalactona poniendo en contacto nepetalactonas purificadas, o mezclas que comprenden varias nepetalactonas, con hidrógeno, en presencia de un catalizador, como ha sido descrito, por ejemplo, por Regnier et al., [Phytochemistry (1967) 6:1281-1289]; Waller y Johnson [Proc. Oklahoma Acad. Sci. (1984) 64:49-56]; y la patente de EE.UU. No. 7.067.677 (Manzer).

Puede usarse aceite de nébeda (planta conocida también como hierba gatera o menta de gato) que contiene una mezcla de estereoisómeros de nepetalactona (que incluyen *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona), como origen de nepetalactona para realizar la reacción de hidrogenación descrita. La hidrogenación de *trans-cis* nepetalactona a temperaturas altas puede conducir, sin embargo, a la formación de productos finales indeseados tales como el ácido pulegánico. Por tanto, es deseable llevar a cabo la reacción de hidrogenación principalmente sobre el isómero *cis-trans* y, preferiblemente, sobre el isómero *cis-trans* solo.

El documento U.S. 06/121.134 describe un método de separación de ZE-nepetalactona y EZ-nepetalactona a partir de aceite de nébeda disolviendo el aceite de nébeda en al menos un disolvente no halogenado, inmisible con agua, y mezclando esta disolución con una disolución acuosa que comprende al menos una base inorgánica. En presencia de la base acuosa, la ZE-nepetalactona se hidroliza a ácido ZE-nepetálico. La fase acuosa que contiene el ácido ZE-nepetálico puede separarse de la fase orgánica que contiene la EZ-nepetalactona. La fase acuosa, opcionalmente, puede acidificarse después y añadirse a al menos un disolvente orgánico para lactonizar el ácido ZE-nepetálico, en presencia, por ejemplo, de ácido p-toluenosulfónico, a ZE-nepetalactona. Por tanto, este enfoque requiere la hidrólisis de ZE-nepetalactona y puede implicar la regeneración de ZE-nepetalactona partiendo del ácido ZE-nepetálico.

Alternativamente, Liblikas et al., [J. Nat. Prod. (2005) 68:886-890] han utilizado la base 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno para convertir una *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona por calentamiento a reflujo en el seno de xileno, seguido de separación empleando cromatografía líquida. Sakan et al., [Tetrahedron Letters (1965) 6:4097-4102] han transformado también *trans-cis* nepetalactona en nepetalactona por calentamiento con carbonato potásico (K₂CO₃) en el seno de xileno. Enfoques tales como los anteriores se basan en el uso de un disolvente tal como xileno.

Por consiguiente, subsiste la necesidad de un método para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona, que tenga un mínimo de etapas y que elimine etapas tales como la adición de un disolvente complementario o el uso de una etapa de extracción o regeneración.

Compendio

En una realización, esta invención se refiere a un método para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona por puesta en contacto de un compuesto de *trans-cis* nepetalactona, o una mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona, con al menos un tamiz molecular, en donde el compuesto de *trans-cis* nepetalactona, o la mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona, está contenida en aceite de nébeda, y el aceite de nébeda se pone en contacto con al menos un tamiza molecular a una temperatura que es menor o igual que el punto de inflamabilidad del aceite de nébeda.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra la distribución de los isómeros *trans-cis* y *cis-trans* de nepetalactona después de incubar aceite de nébeda con tamices moleculares.

La Figura 2 muestra la distribución de los isómeros *trans-cis* y *cis-trans* de nepetalactona después de incubar aceite de nébeda con tamices moleculares activados a 250°C, 350°C o 500°C.

La Figura 3 muestra el efecto de variación de la cantidad de tamices moleculares sobre la conversión de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona.

La Figura 4 muestra el efecto de un gas de almacenamiento (aire o nitrógeno) sobre la conversión de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona

La Figura 5 muestra el efecto de reciclado de tamices moleculares sobre la conversión de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona.

Las Figuras 6 y 7 muestran, cada una, el efecto de diversos tamices moleculares sobre la conversión de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona.

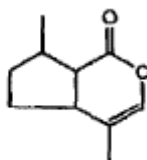
5 La Figura 8 expone el pH de diversos tamices moleculares en agua.

La Figura 9 expone el pH de diversos tamices moleculares en agua.

Descripción detallada de la invención

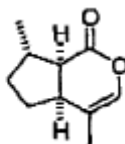
Esta invención se refiere a un método para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona mediante el empleo de tamices moleculares. Para efectuar la conversión se pone en contacto *trans-cis* nepetalactona, o una mezcla de *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona (una "mezcla T.C/C.T"), con al menos un tamiz molecular, opcionalmente con calentamiento. La *trans-cis* nepetalactona, o la mezcla T.C/C.T puede obtenerse, por ejemplo, de aceite de nébeda o estar contenida en este ácido, que a su vez puede ser obtenido de la planta *Nepeta cataria* L.(conocida también como hierba gatera o menta de gato). La *trans-cis* nepetalactona, como se trata en la presente memoria, o la mezcla tratada o el aceite de nébeda tratado, que se obtiene de la operación de conversión, es útil para producir dihidronepetalactona.

El término "nepetalactona" tal como se emplea en esta memoria, se refiere a un compuesto que tiene la fórmula

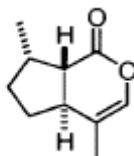


Se conocen cuatro estereoisómeros de nepetalactona existentes en la naturaleza. Tres isómeros comúnmente encontrados en el aceite de nébeda son los isómeros *cis-trans*, *trans-cis* y *cis-cis*, según se expone a continuación.

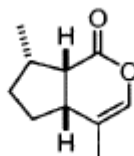
20 La *cis-trans* nepetalactona es un compuesto que tiene la fórmula



La *trans-cis* nepetalactona es un compuesto que tiene la fórmula



y la *cis-cis* nepetalactona es un compuesto que tiene la fórmula



25 La *trans-cis* nepetalactona, o una mezcla T.C/C.T, como se emplea en el método de esta invención, puede obtenerse de aceite de nébeda o estar contenida en este aceite, que a su vez puede obtenerse de la planta nébeda, *Nepeta cataria*. El aceite de nébeda puede obtenerse de las plantas *Nepeta cataria* mediante diversos procedimientos de aislamiento, que incluyen, pero que no están limitados a ellos, destilación en corriente de vapor, extracción con disolventes orgánicos, extracción con disolventes orgánicos con ayuda de microondas, extracción con fluido supercrítico, extracción mecánica y "enfleurage" (extracción inicial en frío con grasas seguido de

extracción con disolventes orgánicos). El aceite puede utilizarse en forma de crudo o las propias nepetalactonas pueden purificarse posteriormente a partir del aceite, por destilación, según se ha descrito, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. No. 60/876.569.

5 El aceite de nébada incluye, típicamente, más de un isómero de nepetalactona, y, como se expone en la Tabla 1 que figura más adelante, las concentraciones de los isómeros pueden variar según sea el origen del material vegetal y/o el método de preparación del aceite de nébada. Esta invención es aplicable a aceites de nébada que contienen *trans-cis* nepetalactona en diferentes niveles de contenido, tales como concentraciones mayores que, aproximadamente, 1%, y más particularmente, mayores que, aproximadamente, 10%, 15%, 25% ó 40%, en peso, con respecto al peso total de nepetalactona existente en el aceite.

10 Cuando se encuentra presente *trans-cis* nepetalactona en mezcla con *cis-trans* nepetalactona en niveles sumamente bajos, la *trans-cis* nepetalactona puede considerarse, esencialmente, como una impureza existente en un compuesto de *cis-trans* nepetalactona. Todavía, en otras realizaciones, la invención puede aplicarse, asimismo, a la conversión del propio compuesto de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona mediante el empleo de tamices moleculares

15 Los tamices moleculares adecuados para uso en el método de la presente invención, pueden incluir, en general, un material natural o sintético con una estructura típicamente cristalina, microporosa, con tamaños de poro que varían, típicamente, de 5 a 10 Angstroms, que pueden separar componentes de una mezcla basándose en el tamaño molecular y en diferencias de configuración. Los tamices moleculares son redes tridimensionales cristalinas o no cristalinas. Aun cuando estas redes comprenden, típicamente, retículos de óxidos que contienen cationes tetraédricos Si^{4+} y Al^{3+} (que desde el punto de vista de la composición definen un tamiz molecular de zeolita según se describe más adelante), otros cationes pueden ocupar también estos lugares.

20 Estos cationes no necesitan ocupar exclusivamente sitios tetraédricos de la estructura, sino que pueden ocupar sitios de la estructura y sitios intercambiables con compuestos no iónicos. En un tamiz molecular la coordinación puede ser tetraédrica, trigonal, trigonal bipyramidal u octaédrica, así como también variaciones distorsionadas de éstas. Más de un tipo de coordinación puede ocurrir dentro de la misma estructura

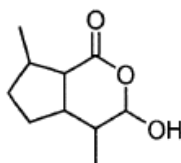
Los tamices moleculares que sirven de ejemplo, incluyen sílices, metaloaluminatos, aluminofosfatos y galogerminatos, tales como los descritos, por ejemplo, por Szostak (Molecular Sieves: Principles of Synthesis and Identification, Van Nostrand Reinhold, Nueva York, 1989). Las sílices incluyen titanosilicatos y metalosilicatos. Los metalosilicatos incluyen aluminosilicatos (zeolitas) galosilicatos, cromosilicatos, borosilicatos y ferrisilicatos. Los metaloaluminatos incluyen germanioaluminatos. Los aluminofosfatos incluyen tamices moleculares de fosfato de aluminio sustituido con silicio (SAPO); tamices moleculares de fosfato de aluminio con metales incorporados (MeAPO) (en donde el metal puede ser, por ejemplo, Li, Be, B, Mg, Si, Ga, Ge, As, Ti, Mn, Fe, Co o Zn); tamices moleculares de silicoaluminofosfato metálico (MeAPSO) así como también tamices moleculares EIAPO (tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos EP 158.976 y EP 158.349), y tamices moleculares EIAPSO (tales como los descritos, por ejemplo, en el documento EP 159.624).

Una zeolita, como se emplea en esta memoria, es, en general, un aluminosilicato cristalino con una estructura basada en una red tridimensional extensa de iones oxigenados, tal como la descrita por ejemplo en la referencia de Szostak, antes citada y de Breck (Zeolite Molecular Sieves, John Wiley and Sons, Nueva York, 1974) Situado dentro de los sitios tetraédricos formados por el oxígeno, puede estar o bien un ion Si^{4+} o un ion Al^{3+} . Los tetraedros de AlO_2^- de la estructura determinan la carga de la estructura. Ésta carga está equilibrada por cationes que ocupan posiciones no estructurales. Una fórmula empírica representativa de una zeolita puede escribirse como $\text{M}_{2/n}\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, en donde "M" representa los cationes intercambiables, generalmente iones del Grupo I o II, aun cuando pueden usarse otros cationes metálicos, no metálicos u orgánicos para equilibrar la carga de la estructura, y "n" representa la valencia del catión. Estos cationes están presentes o bien durante la síntesis o se presentan por medio de intercambio iónico después de la síntesis. El valor de "x" es igual o mayor que 2 debido a que el Al^{3+} no ocupa sitios tetraédricos adyacentes. Las aberturas de los poros o de los canales varían desde aproximadamente 3A hasta más de 7A, dependiendo de la estructura el tamaño exacto del poro. Cualesquiera moléculas de agua presentes están situadas en estos canales y cavidades, como lo están los cationes que neutralizan la carga negativa creada por la presencia del AlO_2^- tetraédrico de la estructura. Los cationes típicos incluyen cationes alcalinos tales como Na^+ , K^+ , Rb^+ y Cs^+ ; metales alcalinotérreos tales como Mg^{++} y Ca^{++} ; cationes NH_4^+ ; y cationes tetrametilamonio.

Los tamices moleculares apropiados pueden ser tamices moleculares de poro pequeño, medio o grande. o combinaciones de los mismos, y pueden incluir 3A (en donde 3A es una forma de zeolita A intercambiada con potasio), 4A o 5A, en forma de polvo, gránulos o barras (disponibles de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), silicalite (disponible de Sigma-Aldrich), ETS-4 (silicato de titanio disponible de BASF, Florham Park, NJ); y CG-180 MAP (disponible de Ineos, Joliet, IL).

Un tamiz molecular como se emplea en esta memoria para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona puede tener un pH en agua de aproximadamente 9 o mas alto, y más particularmente de aproximadamente 10 o más alto.

Ambas, la *trans-cis* nepetalactona y la *cis-trans* nepetalactona, se convierten en ácido nepetálico en presencia de agua. El ácido nepetálico es un compuesto que tiene la fórmula



5 Así pues, en una realización, los tamices moleculares como se emplea en esta memoria, incluyen los que actúan como desecantes, es decir, que separan el agua presente en la *trans-cis* nepetalactona o en una mezcla de *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona. Como ejemplos de tamices moleculares desecantes adecuados se incluyen los 3A, 4A y 5A.

10 Sin embargo, en una realización alternativa, para reducir la formación de ácido nepetálico puede proporcionarse un compuesto de *trans-cis* nepetalactona, o una mezcla *T.C/C.T*, o aceite de nébeda que les contenga, con menos que aproximadamente 0,3% en peso de agua con respecto al peso del agua y del compuesto o de la mezcla *T.C/C.T*, o el peso del agua y del aceite de nébeda. Cuando el compuesto, la mezcla *T.C/C.T*, o el aceite de nébeda contiene más que, aproximadamente, 0,3% en peso de agua, puede ser deseable seleccionar un tamiz molecular desecante de tal modo que se produzca menos que, aproximadamente, 5% en peso de ácido nepetálico, con respecto al peso inicial de ácido nepetálico existente en el compuesto, en la mezcla *T.C/C.T* o el aceite de nébeda. Además, cuando se emplea agua, etanol o alcohol isopropílico como disolvente en el método, se recomienda el uso de un tamiz molecular desecante para reducir la formación de ácido nepetálico.

Los tamices moleculares adecuados para emplear en esta invención pueden obtenerse en el comercio, o pueden prepararse empleando métodos conocidos en la técnica. Los tamices moleculares empleados en esta invención pueden utilizarse en forma de polvos, gránulos u otras formas de partículas.

20 Un tamiz molecular para emplear en esta invención puede ser uno cualquiera o más de todos los miembros del grupo total de tamices moleculares descritos en la presente memoria. Sin embargo, el tamiz molecular puede ser también una cualquiera o más de los miembros de un subgrupo del grupo total de tamices moleculares descritos en la presente memoria, donde el subgrupo se forma por exclusión de uno cualquiera o más de otros miembros del grupo total. Como resultado, el tamiz molecular en tal caso puede no solamente ser uno cualquiera o más de los tamices moleculares de cualquier subgrupo de cualquier tamaño que pueda seleccionarse del grupo total de tamices moleculares existentes en todas las diversas combinaciones diferentes de miembros individuales del grupo total, sino que también los miembros de cualquier subgrupo pueden seleccionarse así y utilizarse en ausencia de uno o más de los miembros del grupo total que hayan sido excluidos para formar el subgrupo. El subgrupo formado por exclusión de diversos miembros del grupo total de tamices moleculares, puede ser, además, un miembro individual del grupo total de tal modo que tal tamiz molecular se use en ausencia de todos los otros miembros del grupo total, excepto el miembro individual seleccionado.

35 Puede ser deseable activar por secado el tamiz o tamices moleculares que se utilizan en esta invención. La activación puede llevarse a cabo por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 200°C a aproximadamente 500°C o más, en presencia de aire, un gas inerte, o en vacío. El tamiz o tamices moleculares se emplean típicamente en el método de la invención en una cantidad tal que la razón en peso del tamiz o tamices moleculares con respecto al compuesto de *trans-cis* nepetalactona, la mezcla *T.C/C.T* o el aceite de nébeda que les contiene, está en el intervalo de aproximadamente 0,01/1 a aproximadamente 5/1, o está en el intervalo de aproximadamente 0,01/1 a aproximadamente 2/1.

40 Aun cuando no hay un período de tiempo mínimo durante el cual el tamiz o tamices moleculares aquí utilizados hayan de estar en contacto con el compuesto de *trans-cis* nepetalactona o la mezcla *T.C/C.T* – un período de una hora es, frecuentemente, suficiente- puede ser deseable emplear diferentes períodos de contacto que sean mayores o menores que una hora, con inclusión de un período de contacto extendido relativamente, tal como un período de varias horas, un período de varios días, un período de una semana o más o, incluso, un período de varias semanas. En general, cuanto más largo es el período de contacto más completa es la conversión de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona.

50 De un modo semejante, hay una libertad relativamente amplia en la elección de la temperatura a la que el compuesto de *trans-cis* nepetalactona o la mezcla *T.C/C.T* haya de ponerse en contacto con el tamiz o tamices moleculares. Una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 75°C, o en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C, se considera adecuada generalmente. Cuando la mezcla *T.C/C.T* está contenida en aceite de nébeda (como en el método de la reivindicación 1), puede emplearse una temperatura hasta la del punto de inflamabilidad del aceite de nébeda, que está, frecuentemente, en el intervalo de aproximadamente 85°C a aproximadamente 95°C, a presión atmosférica. La temperatura a la que tiene lugar el

contacto puede mantenerse constante, puede variarse según un régimen previamente seleccionado, o puede permitirse que fluctúe sin control.

El método de esta invención puede llevarse a cabo por tandas en un recipiente único abierto o sin abrir a la atmósfera, o en un recipiente bajo una capa de un gas inerte tal como argón o nitrógeno, El contacto del compuesto o de la mezcla *T.C/C.T* con el tamiz o tamices moleculares puede realizarse con agitación o sin agitación, según se desee

Mediante el método de esta invención, aproximadamente 50%, o aproximadamente 60%, o aproximadamente 70%, o aproximadamente 80%, o aproximadamente 90% o aproximadamente 99% de la *trans-cis* nepetalactona (en peso. con respecto al peso inicial de la *trans-cis* nepetalactona presente o existente en la mezcla *T.C/C.T*) se convierte en *cis-trans* nepetalactona,

Después de que la mezcla *T.C/C.T* ha sido puesta en contacto con el tamiz o tamices moleculares durante un período de tiempo y a una temperatura tales que se haya obtenido la extensión de conversión deseada, el compuesto de *trans-cis* nepetalactona o la mezcla *T.C/C.T*, o el aceite de nébada que les contiene, puede separarse opcionalmente del tamiz o tamices moleculares, y puede recuperarse el tamiz o tamices moleculares y/o los productos. Se conocen en la técnica métodos de separación adecuados, tales como decantación y filtración. Después de la separación, el tamiz o tamices moleculares pueden reciclarse para su empleo posterior en el método. Para su empleo posterior puede ser deseable reactivar primeramente por calentamiento el tamiz o tamices moleculares.

Cuando el compuesto de *trans-cis* nepetalactona tratado o la mezcla *T.C/C.T* tratada están contenidos en aceite de nébada, éste puede hidrogenarse después, opcionalmente, para producir aceite de nébada hidrogenado, tal como mediante el método descrito en la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 60/876.568, que mediante esta referencia se incorpora en su totalidad como parte de esta invención para todos los fines. Cuando el compuesto de *trans-cis* nepetalactona tratado o la mezcla *T.C/C.T* tratada no están contenidos en aceite de nébada, o cuando se recupera *cis-trans* nepetalactona partiendo de aceite de nébada tratado, la *cis-trans* nepetalactona puede ser hidrogenada después, opcionalmente, para producir dihidronepentalactona mediante un método tal como el descrito anteriormente, que incluye, particularmente, el método descrito en la patente de EE.UU. No. 7.067.677.

Los ejemplos que siguen se presentan para ilustrar las ventajas de la presente invención y para ayudar a los expertos en la técnica realizarla y usarla. Estos ejemplos no están destinados en modo alguno a limitar el alcance de la descripción o de las reivindicaciones anejas o sus equivalentes.

30 Ejemplos

Se emplean las abreviaturas siguientes: CG es cromatografía de gases; CG.EM es cromatografía de gases-espectrometría de masas. FID es detector de ionización de llama; C es Centígrado; ml es mililitro; CMO es aceite de nébada; % p, es tanto por ciento en peso; NL es nepetalactona; c,t-NL es *cis-trans* nepetalactona; t,c-NL es *trans-cis* nepetalactona; h o hr es hora; conc. es concentración; temp. es temperatura; pres, es presión; °C es grados centígrados; g es gramo; y RT es temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

SSO se refiere a Specialty Seeds of Oregon (Culver, OR); Thacker se refiere a aceite de nébada (obtenido por destilación en corriente de vapor de la planta *Nepeta cataria* L.) suministrado por George Thacker Sons (Alberta, Canadá); AMT se refiere a aceite de nébada (obtenido también por destilación en corriente de vapor) suministrado por AM Todd and Co., Kalamazoo, MI; AMT SSO es aceite de nébada obtenido de semillas SSO por AM Todd and Co.; y Thacker SSO es aceite de nébada producido a partir de semillas SSO por George Thacker Sons.

La composición de Thacker SSO y de AMT SSO se expone en la Tabla 1, en la que se determina la distribución de los isómeros de nepetalactona existentes en el aceite de nébada procedente de diversas fuentes. Los valores de tanto por ciento en peso se calcularon con respecto al peso total del CMO.

Tabla 1

Composición de aceite de nébada sin tratar					
Aceite	c,t-NL (% p)	t,c-NL (% p)	NL3 (% p)	NL total (% p)	Ácido nepetalico (% p)
Thacker SSO	17,7	47,5	1,1	66,3	3,3
AMT SSO	39,1	42,7	0.9	82,7	0,9

Los tamices moleculares que figuran seguidamente, como se emplea en estos ejemplos, se obtuvieron de los fabricantes siguientes:

Gránulos 3A: 8-12 mallas, EMO Sciences (Gibbstown, NJ);

ES 2 442 010 T3

- Polvo 3A: sin secar, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) Catálogo nº 233641;
- Gránulos 4A: 8.12 mallas, Davison Molecular Sieves (WR Grace, Columbia, MD);
- Barras 4A: Fluka (disponible de Sigma-Aldrich);
- Barras 4A-b: barras 4A, obtenidas de un origen sin identificar;
- 5 Polvo 4A: 5 micrómetros; Sigma-Aldrich;
- Gránulos 5A, 8-12 mallas, EMD Sciences;
- 13x: Dos tipos
- 13x-A: gránulos, 4-8 mallas, Sigma-Aldrich, Catálogo nº 208639
- 13x-B: gránulos, 8-12 mallas, Sigma-Aldrich, Catálogo nº 208647;
- 10 H-Mordenita: ZEOLYST ZD 96065 (CBV-30 A calcinada), Zeolyst Intl. (Valley Forge, PA);
- Na-Mordenita: CONTEKA (ahora parte de Zeolyst Intl): CBV-10 A, granulada a una malla -10/+20;
- H-ZSM-5: CU Chemie Uetikon GmbH (Hillsborough, NJ), AG PZ-2/50 H;
- Na-ZSM-5: CU Chemie Uetikon AG, PZ-2/40 Na Calcinada;
- LSX: hidratado, United Catalyst, Inc., KY (8 x 12, gránulos);
- 15 Silicalite: ABSCENTS T-3000, polvo, zeolita -Sigma-Aldrich, Catálogo nº 419095; Lote 04815PF;
- CG-180 MAP: zeolita del tipo P; Crosfield (ahora parte de INEOS Silicas (Lyndhurst, UK);
- ETS4: ETS4 es un miembro de poro pequeño de la familia Engelhard TitanoSilicato (ETS) de materiales mixtos de estructura microporosa octaédrica/tetraédrica que pueden obtenerse de BASF (Florham Park, NJ); y
- 20 EZ-500; zeolita ferrierita, Engelhard (ahora parte de BASF) EZ-500.

Se preparó Cs,Na-X como sigue; Na-X impregnada con cesio, zeolita; NaX (5 g) (Alfa Aesar, No. de catálogo 7950, -600 mallas) que se había granulado hasta -20/+40 mallas, se añadió a una solución que contenía 0,15 g de CsNO₃ (Sigma-Aldrich) en el seno de 3 g de agua destilada /desionizada (DI). Agua DI (1,9 g) se añadió lentamente a la mezcla, con agitación, hasta que se obtuvo una humedad incipiente. Después se secó la muestra a 70°C en una estufa de vacío.

- 25 Los tamices moleculares (a los que también se alude en esta memoria como "tamices") fueron calentados según se describe más adelante para activarlos. El calentamiento de los tamices moleculares se llevó a cabo utilizando el Método A, el Método B, o como se indique en un ejemplo particular. Según el Método A, la activación de los tamices moleculares se realizó por calentamiento en una estufa con vacío a 150°C, y 137,9 kPa de vacío durante 1 día, bajo una corriente constante de N₂. Después de la activación. la presión de la estufa se aumento hasta la presión ambiente y se sacaron de la estufa viales con los tamices y se taparon Los tamices moleculares se enfriaron a temperatura ambiente antes de su empleo.

- 35 Según el Método B, se insertaron tamices moleculares en un horno tubular destinado a activar tamices moleculares. Se hizo pasar una corriente de nitrógeno a través del tubo y se calentó el interior del tubo que contenía los tamices a una temperatura fijada, según se indica en los diversos ejemplos. Esta temperatura se seleccionó, generalmente, con referencia a parámetros recomendados para cada tamiz por el fabricante del mismo. El tubo se enfrió luego a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego los tamices fueron retirados del horno, colocados en viales individuales y los viales se taparon bajo aire. Los tamices moleculares se enfriaron a temperatura ambiente antes de su empleo.

Determinación de los constituyentes de aceite de nébeda:

- 40 Muestras de aceite de nébeda se diluyeron con una solución de un patrón interno y se inyectaron en una columna DB FFAP utilizando un cromatógrafo de gas HP5890 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) provisto de un detector FID. Las temperaturas de inyección y del detector fueron 250°C. La temperatura de la columna se elevó linealmente desde 50°C a 250°C durante 20 minutos, y se mantuvo en 250°C durante el tiempo que duró la operación. Se empleó una entrada de modo dividido. La identificación de los picos y los factores de respuesta relativos de los
- 45 componentes principales se determinaron utilizando patrones de calibración

Contacto de tamices moleculares con aceite de nébeda

Se prepararon mezclas de 1 g de aceite de nébeda y 0,5 g de tamiz molecular (a menos que se indique de otro modo en el ejemplo) en viales de 4 ml. Las tapas fueron cerradas bajo una atmósfera seleccionada (por ejemplo, aire o nitrógeno) según se indica en el ejemplo, y los viales se incubaron en estufas mantenidas en la temperatura indicada. Se determinó el tanto por ciento en peso de *cis-trans* nepetalactona y de *trans-cis* nepetalactona con respecto al peso total de nepetalactona.

5

Ejemplo 1: Conversión con tamices 4A (barras)

Este ejemplo pone de manifiesto el efecto de tamices moleculares (4A, barras) y del tiempo de almacenamiento (es decir, contacto e incubación), sobre la conversión de *t,c*-NL en *c,t*-NL usando Thacker SSO o AMT SSO. Los tamices moleculares (abreviado "tamiz mol." en la Tabla 2) fueron activados por el Método A y los aceites fueron mantenidos en contacto con el tamiz molecular durante una semana a 35°C ó 55°C. Se observó una conversión más completa de *t,c*-NL en *c,t*-NL por almacenamiento a 55°C. La composición de los controles se tomó de la Tabla 1. Los resultados se exponen en la Tabla 2, en donde los valores de tanto por ciento en peso se calcularon con respecto al peso total de CMO.

10

Tabla 2

Aceite		<i>c,t</i> -NL (% p)	<i>t,c</i> -NL (% p)	NL3 (% p)	NL total (% p)	Ácido nepetálico (% p)
Thacker SSO	Control	17,7	47,5	1,1	66,3	3,3
Thacker SSO	35°C + tamiz mol.	24,7	42,3	1,1	68,1	2,7
Thacker SSO	55°C + tamiz mol.	64,0	1,5	1,1	76,5	1,9
Thacker SSO	55°C sin tamiz mol.	18,8	46,7	1,1	65,9	3,9
AMT SSO	Control	39,1	42,7	0,9	82,7	3,6
AMT SSO	35°C + tamiz mol	52,3	25,8	0,9	79,0	2,0
AMT SSO	55°C + tamiz mol.	74,4	0,7	0,8	75,9	1,3

15 Ejemplo 2 : Conversión con otros tamices moleculares

Este ejemplo pone de manifiesto el efecto de otros diversos tamices moleculares y otros tiempos de almacenamiento sobre aceites AMT SSO mantenidos a 55°C. Los tamices moleculares fueron activados a 150°C utilizando la estufa de vacío (Método A). Los resultados se exponen en la Tabla 3, en donde los valores de tanto por ciento en peso se calcularon con respecto al peso total del CMO.

20

Tabla 3

Aceite	Tipo de tamiz	Días de almacenamiento	<i>c,t</i> -NL (% p)	<i>t,c</i> -NL (% p)	NL3 (% p)	NL total (% p)
AMT SSO	3 A, gránulos	2 días	38,0	39,0	0,8	77,8
AMT SSO	5 A	2 días	33,7	39,7	0,8	74,2
AMT SSO	13x-A	2 días	41,8	40,4	0,9	83,1
AMT SSO	3 A, gránulos	9 días	43,2	28,8	0,8	72,8
AMT SSO	5ª	9 días	34,0	39,2	0,8	74,0
AMT SSO	13X-A	9 días	48,0	29,2	0,8	78,0

Ejemplo 3 : Conversión activada a 250°C

Los tamices empleados en este ejemplo fueron activados a 250°C utilizando el horno tubular (Método B). Los resultados se exponen en la Tabla 4, en donde los valores de tanto por ciento en peso fueron calculados con respecto al peso total de CMO.

25

Tabla 4

Aceite	Tipo de tamiz	Días de almacenamiento	c,t-NL (% p)	t,c-NL (% p)	NL3 (% p)	NL total (% p)
AMT SSO	Control-20°C	9 días	36,2	43,0	0,9	80,1
AMT SSO	Control-55°C	9 días	35,5	42,9	0,9	79,3
AMT SSO	3A, gránulos-55°C	9 días	57,4	15,6	0,9	73,9
AMT SSO	4 A-b, barras-55°C	9 días	70,5	0,5	0,9	71,9
AMT SSO	4 A, barras-55°C	9 días	66,3	6,2	0,9	73,4
AMT SSO	4 A, gránulos-55°C	9 días	70,9	0,6	0,9	72,4
AMT SSO	5 A-55°C	9 días	35,3	41,5	0,9	77,7
AMT SSO	13x-A-55°C	9 días	49,8	29,1	0,9	79,8

Ejemplo 4: Efecto de la activación

Se empleó AMT SSO, y el contacto de los tamices y el CMO se llevó a cabo a 55°C durante 7 días. Los tamices se calentaron (es decir, se activaron) a 250°C utilizando el Método B, o no se calentaron (es decir, no se activaron). Se calculó la NL total como la suma de c,t-NL, t,c-NL y NL3. Los resultados de NL3 no se exponen debido a que estos valores no cambiaron apreciablemente con el tiempo de incubación. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 5: Efecto de la temperatura de activación

Se determinó el efecto de la temperatura de activación de los tamices moleculares (250°C, 350°C ó 500°C, durante 2 horas) sobre AMT SSO. Los viales se incubaron a 55-60°C durante 7 días- Los resultados se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 6: Efecto de la razón de tamices a aceite de nébeda

Los tamices moleculares fueron activados según el Método B. Mezclas de 1 g de aceite de nébeda (aceite AMT SSO) y cantidades crecientes de tamices (0,1 g, 0,5 g y 1 g), fueron preparadas en viales de 4 ml. Se cerraron las tapas y los viales se mantuvieron en una estufa a 55-60°C durante 7 días. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 7: Efecto del gas empleado durante el almacenamiento

Los tamices moleculares se activaron según el Método B. Mezclas de 1 g de aceite de nébeda (aceite AMT SSO) y 0,5 g de tamices, fueron preparadas en viales de 4 ml. Las tapas se cerraron y los viales se mantuvieron en una estufa mantenida en 55-60°C durante 7 días. Los viales almacenados bajo nitrógeno fueron rociados con nitrógeno antes de cerrarlos. Los resultados se muestran en la Figura 4.

Ejemplo 8: Efecto del reciclado de tamices moleculares

Se prepararon tamices moleculares de ejemplo según se describe en el Ejemplo 7, bajo aire. Después de incubar durante 7 días, se separaron los tamices del CMO por filtración. Después se calentaron los tamices en un horno tubular a 350°C para quemar el aceite de nébeda restante y regenerarlos. Se dejó que los tamices se enfriaran a temperatura ambiente. Después se prepararon mezclas de 1 g de aceite de nébeda y 0,5 g de tamices, en viales de 4 ml. Se cerraron las tapas y los viales se mantuvieron en una estufa a 55-60°C durante 7 días. Los resultados están expuestos en la Figura 5.

Ejemplo 9: Efecto de diversos tamices moleculares

Los materiales fueron tratados por calentamiento en un horno tubular, a 350°C durante 2 horas. Se prepararon mezclas de 2 g de CMO y 0,5 g de cada uno de los componentes y se mantuvieron a 55-60°C durante un período de 1 semana. Los resultados se exponen en la Figura 6.

Ejemplo 10: Efecto de diversos tamices moleculares

Se trató Cs,Na-X por calentamiento en un horno tubular, a 350°C, durante 2 horas. Todos los otros materiales se calentaron a 115°C durante 2 horas. Se prepararon mezclas de 2 g de CMO y 0,5 g de cada uno de los tamices moleculares y se mantuvieron a 55-60°C durante un período de 1 semana, Los resultados se exponen en la Figura 7.

Ejemplo 11: pH de soluciones acuosas que contenían tamices

Se determinó el pH del agua que contenía tamices moleculares. La razón de agua a tamices fue 2 a 1 (peso de agua/peso de tamiz). Con calentamiento, los tamices incrementaron ligeramente el pH del agua. Los resultados se exponen en la Figura 8.

5 Ejemplo 12: pH de soluciones acuosas que contenían tamices

Se determinó el pH de diversos tamices moleculares suspendidos en agua. La razón de agua a tamices fue 2 a 1 (peso de agua/peso de tamiz). Los resultados se exponen en la Figura 9.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para convertir *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona, que comprende poner en contacto un compuesto de *trans-cis* nepetalactona o una mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona, con al menos un tamiz molecular, en donde el compuesto de *trans-cis* nepetalactona, o la mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona está contenido en aceite de nébeda (*Nepeta cataria* L.) y el aceite de nébeda se pone en contacto con al menos un tamiz molecular a una temperatura que es menor o igual que el punto de inflamabilidad del aceite de nébeda.
- 5
- 2.- Un método según la reivindicación 1, en donde el tamiz molecular tiene un pH en agua de al menos aproximadamente 9.
- 10
- 3.- Un método según la reivindicación 1, que comprende, además, una etapa de calentamiento de un tamiz molecular antes de ponerlo en contacto con el compuesto de *trans-cis* nepetalactona o la mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona.
- 15
- 4.- Un método según la reivindicación 1, en donde al menos aproximadamente 50% en peso del peso del compuesto de *trans-cis* nepetalactona, o al menos aproximadamente 50% en peso del peso de la *trans-cis* nepetalactona, con respecto al peso inicial de la *trans-cis* nepetalactona existente en la mezcla, se convierte en *cis-trans* nepetalactona
- 5.- Un método según la reivindicación 1, en donde después de conversión en el aceite de nébeda de la *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona, se separa el aceite de nébeda del tamiz molecular y se recupera.
- 6.- Un método según la reivindicación 5, en donde el aceite de nébeda recuperado se hidrogena para producir aceite de nébeda hidrogenado.
- 20
- 7.- Un método según la reivindicación 1, en donde una mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona que ha sido convertida en *cis-trans* nepetalactona, y *trans-cis* nepetalactona que no ha sido convertida en *cis-trans* nepetalactona, se separa de un tamiz molecular y se recupera.
- 8.- Un método según la reivindicación 7. en donde la mezcla recuperada se hidrogena para producir dihidronepetalactona.
- 25
- 9.- Un método según la reivindicación 1, en donde se recupera un tamiz molecular y se recicla para su empleo subsiguiente.
- 10.- Un método según la reivindicación 1, en donde el compuesto de *trans-cis* nepetalactona o la mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona, proviene de *Nepeta cataria*.
- 30
- 11.- Un método según la reivindicación 1, en donde un compuesto de *trans-cis* nepetalactona se pone en contacto con un tamiz molecular.
- 12.- Un método según la reivindicación 1, en donde una mezcla que comprende *trans-cis* nepetalactona y *cis-trans* nepetalactona se pone en contacto con un tamiz molecular.
- 35
- 13.- Un método según la reivindicación 12, en donde (a) después de conversión en el aceite de nébeda de *trans-cis* nepetalactona en *cis-trans* nepetalactona, se separa el aceite de nébeda de un tamiz molecular y se recupera, y (b) el aceite de nébeda recuperado se hidrogena para producir aceite de nébeda hidrogenado.
- 14.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite de nébeda se pone en contacto con al menos un tamiz molecular a una temperatura en el intervalo de 20°C a 75°C.
- 15.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite de nébeda se pone en contacto con al menos un tamiz molecular a una temperatura en el intervalo de 50°C a 60°C.

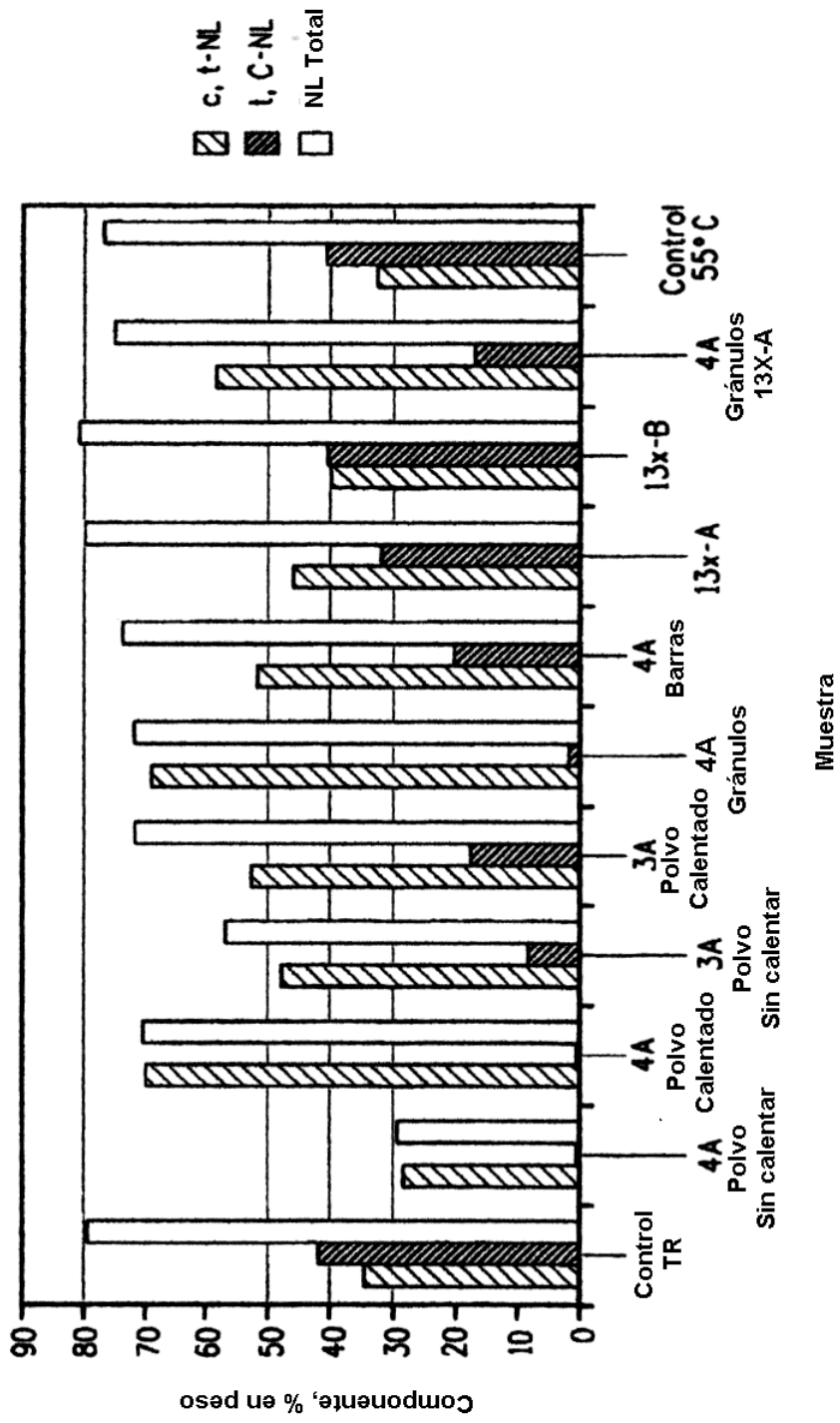


FIG. 1

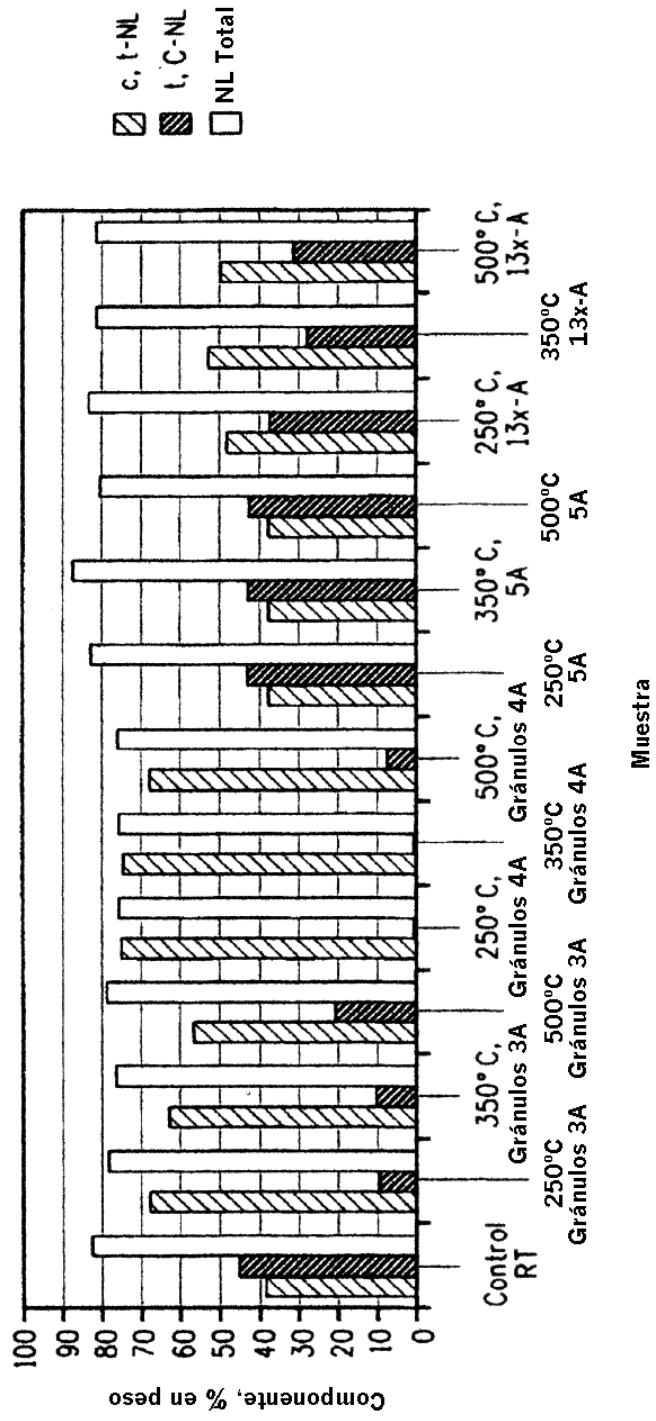
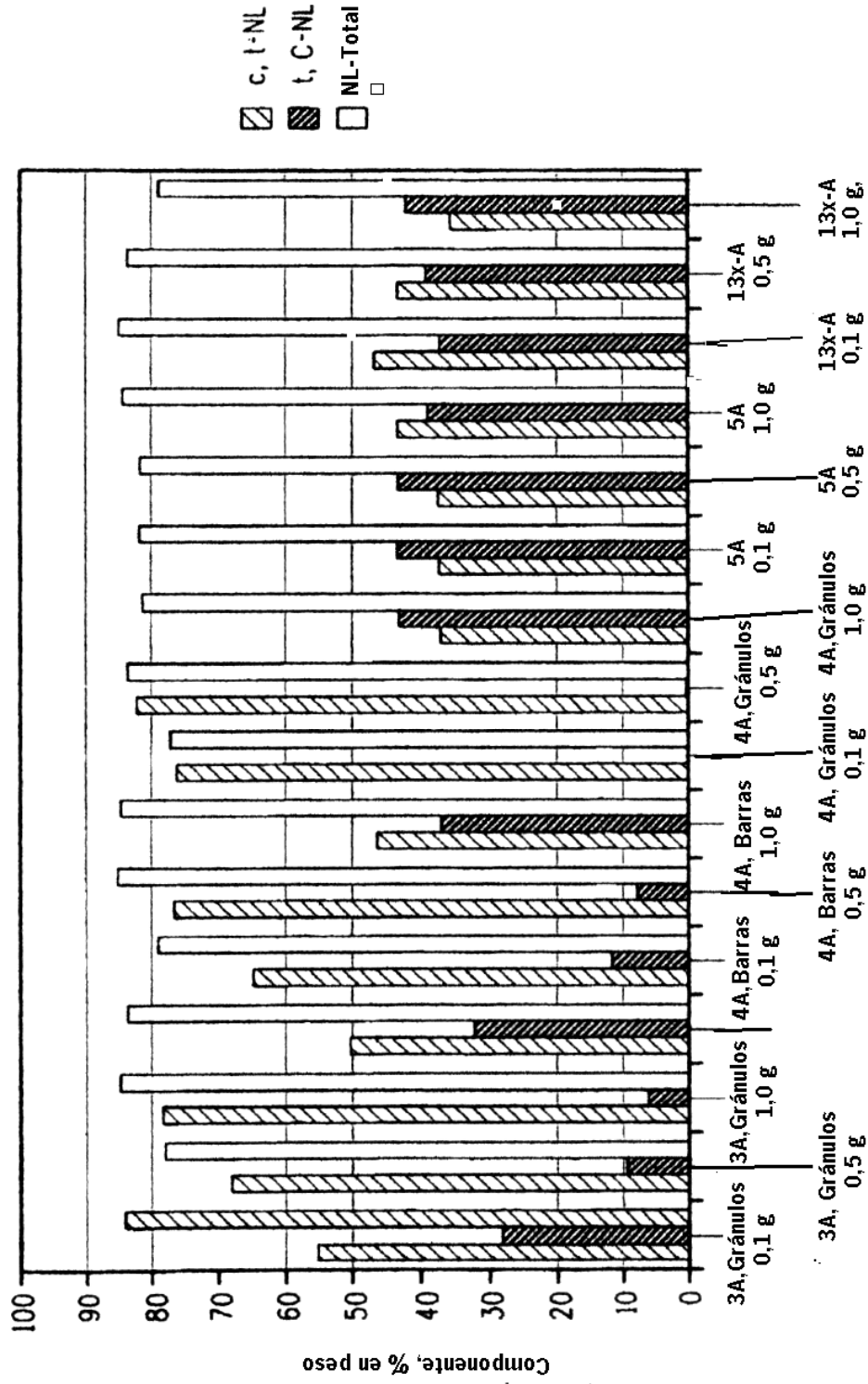
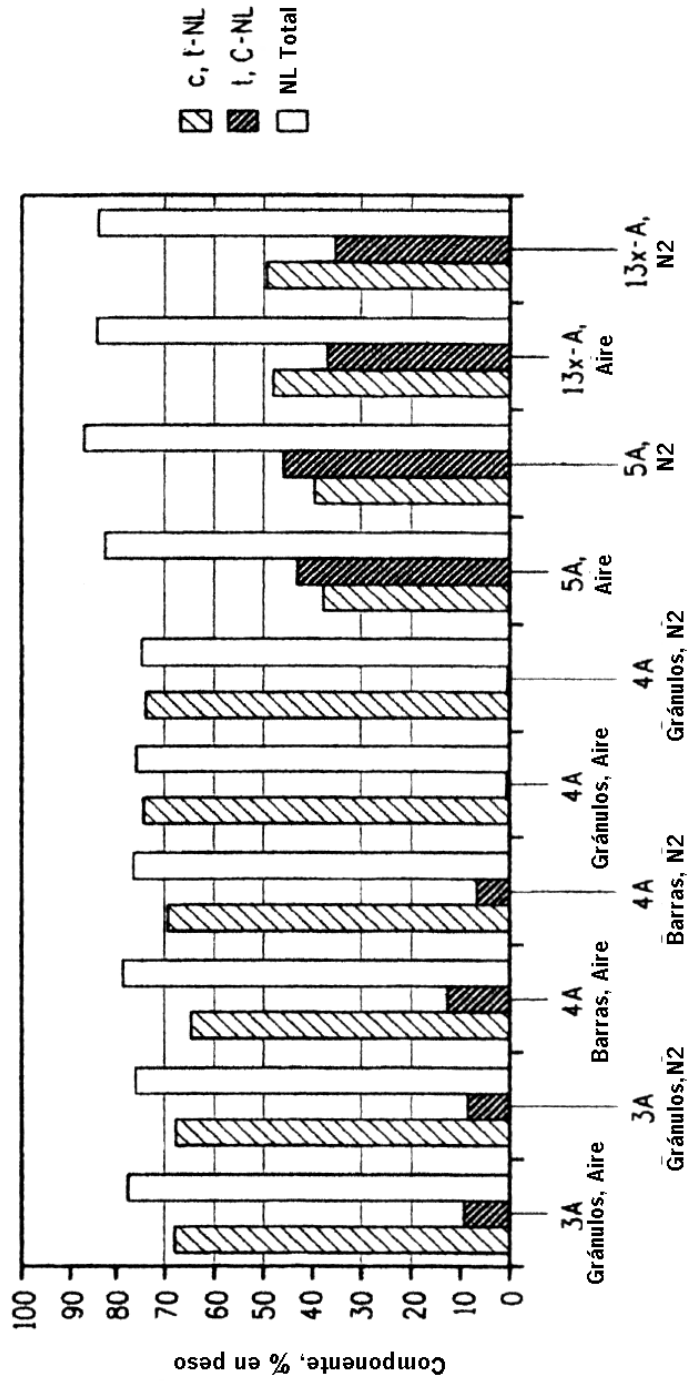


FIG. 2



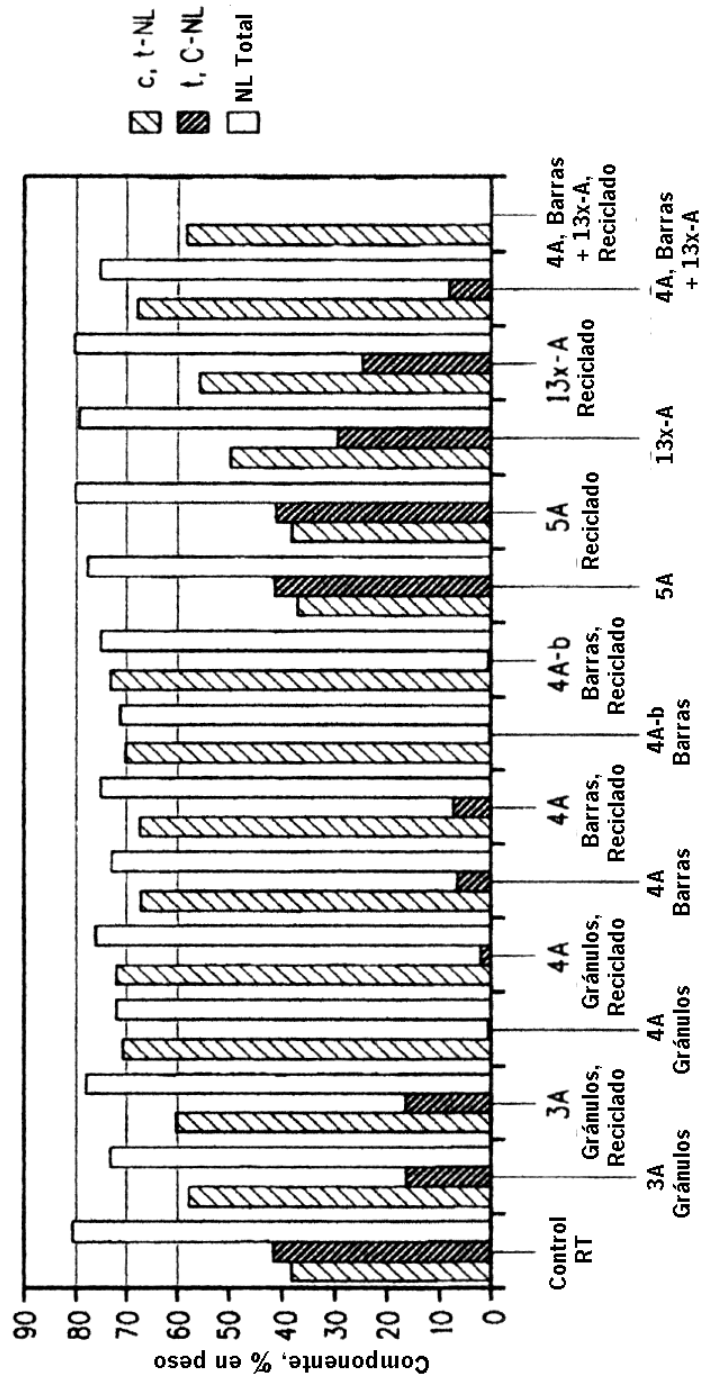
Muestra

FIG. 3



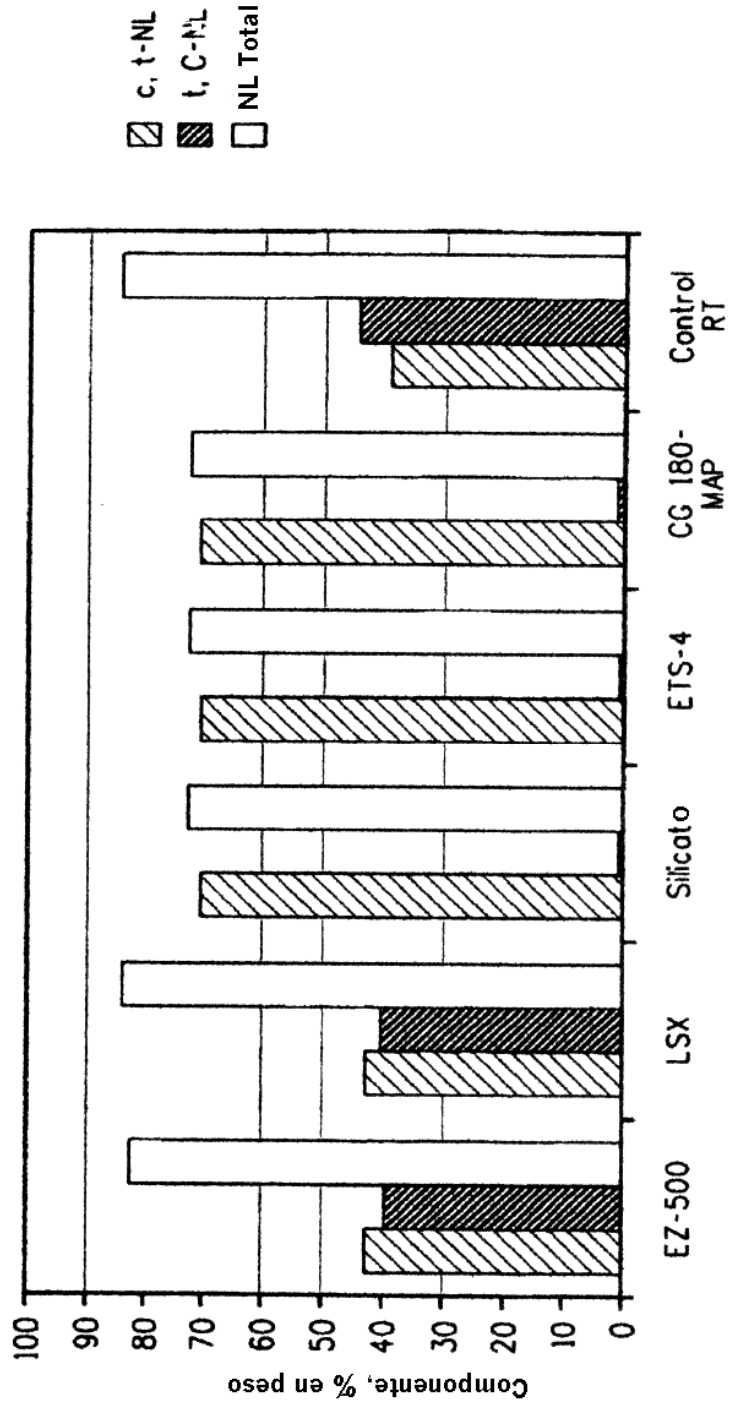
Muestra

FIG. 4



Muestra

FIG. 5



Muestra

FIG. 6

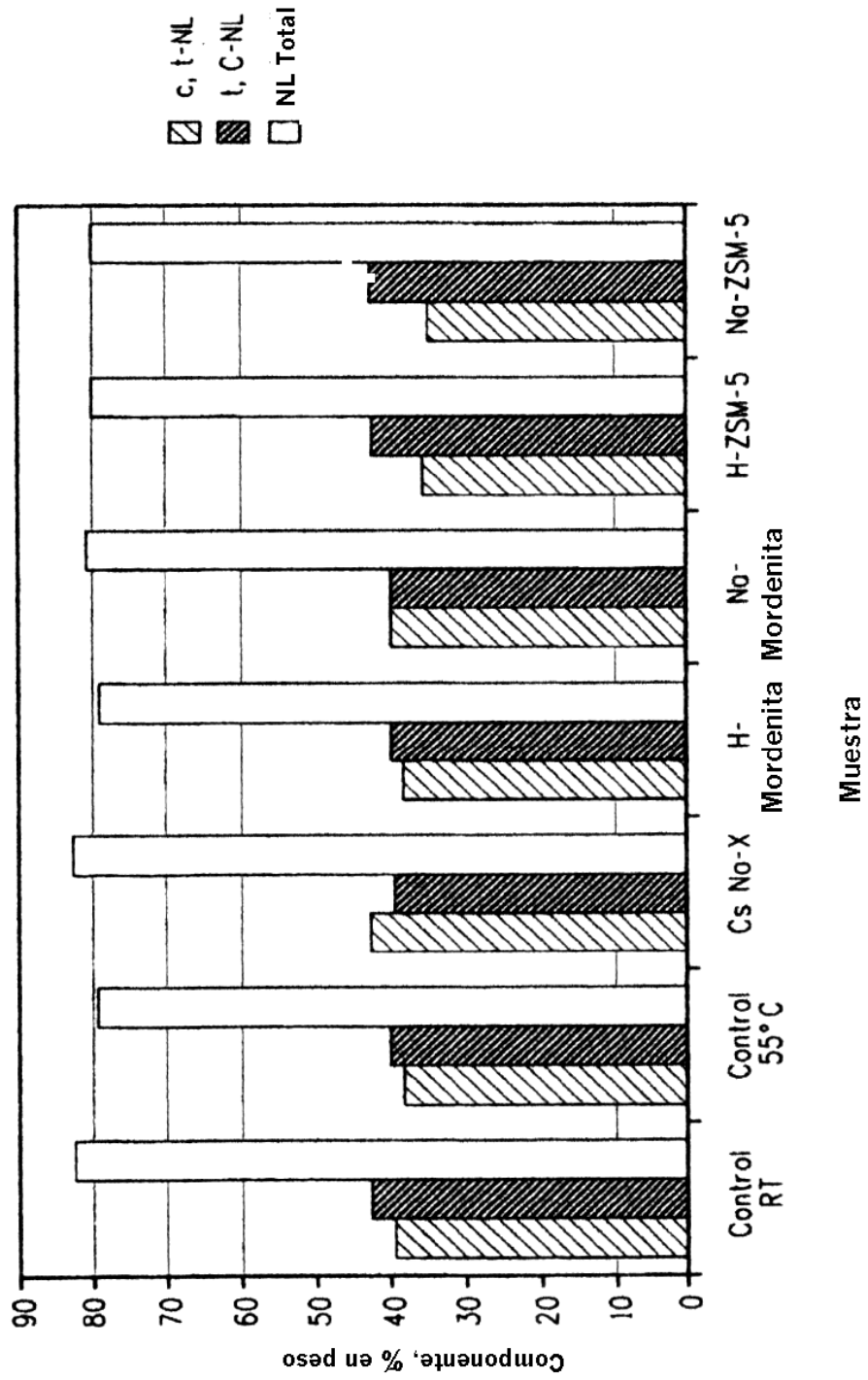


FIG. 7

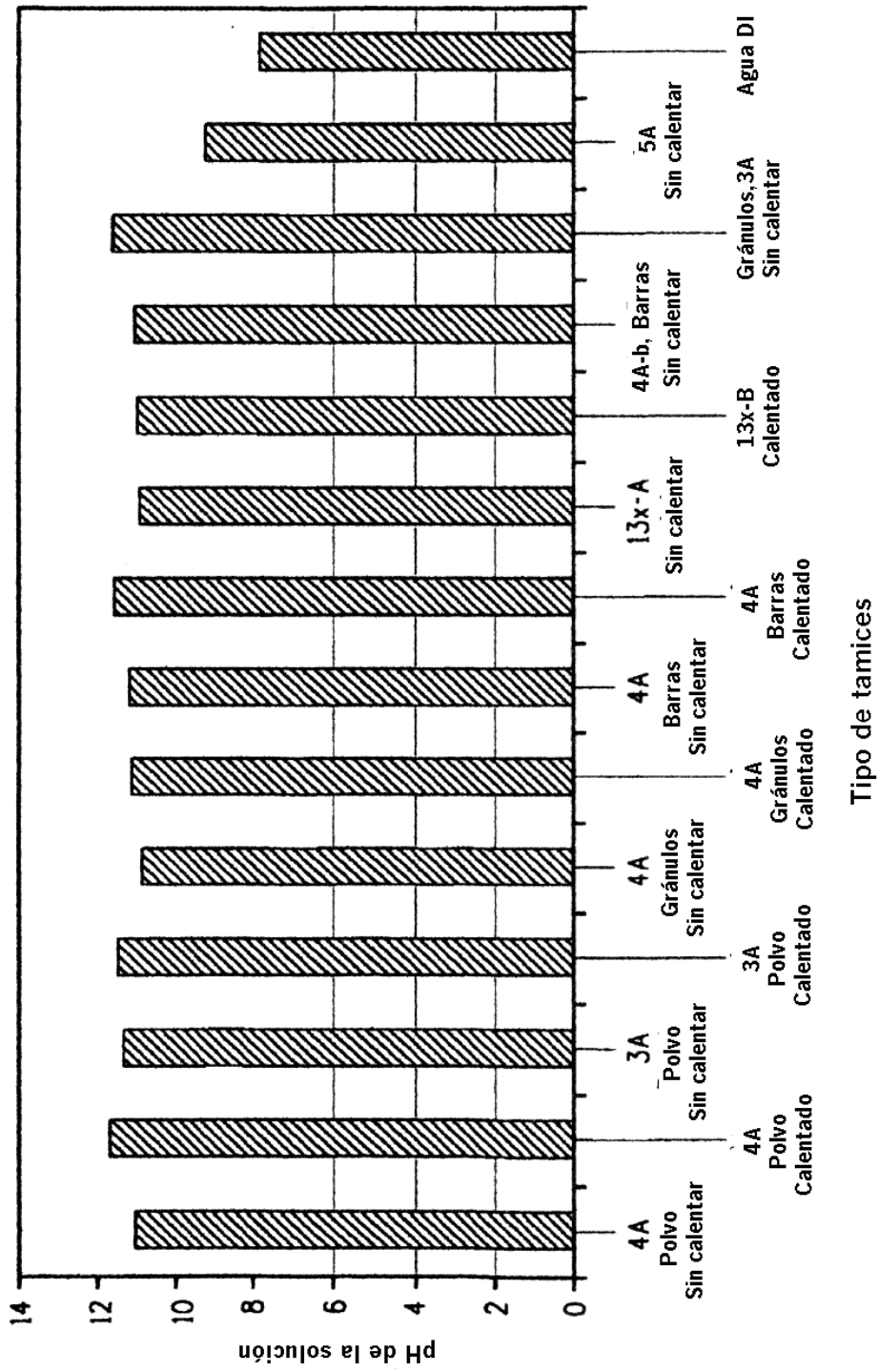
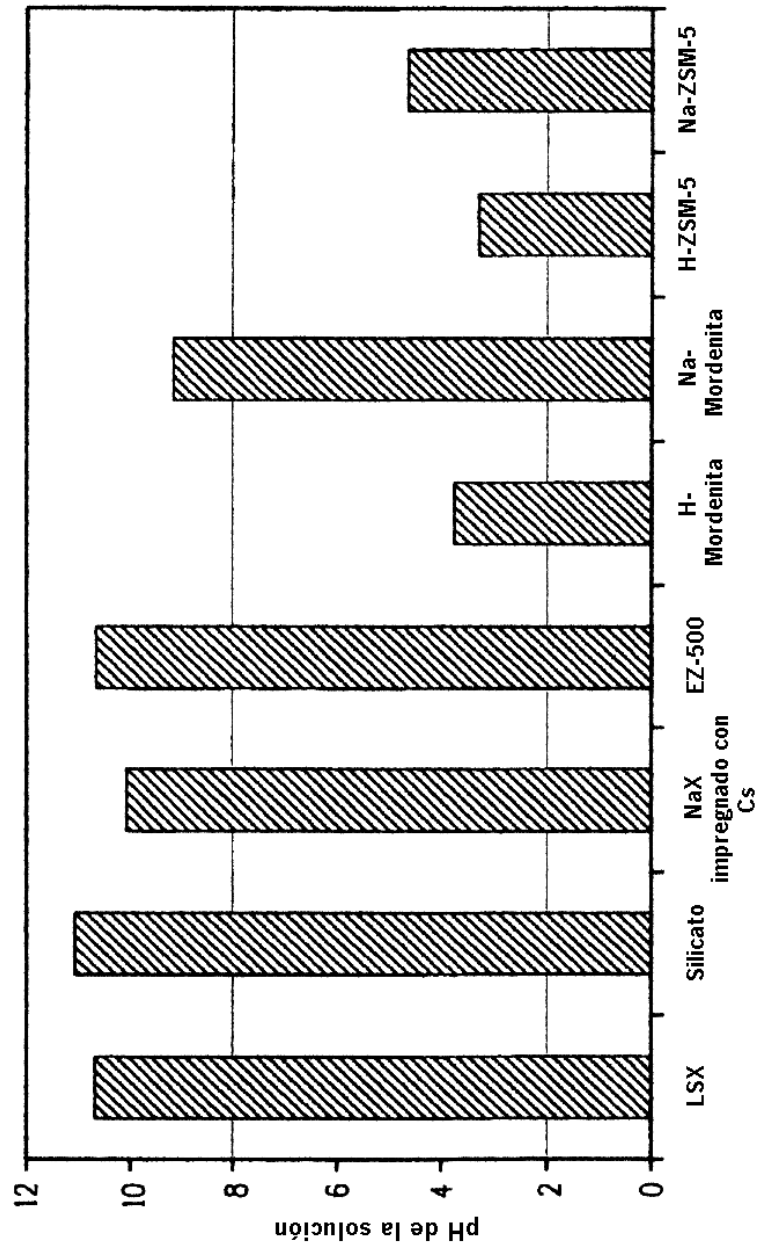


FIG. 8



Muestra

FIG. 9