

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 271**

51 Int. Cl.:

C07C 29/17 (2006.01)

C07C 35/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2008 E 08786173 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2181084**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de mentol mediante hidrogenación de isopulegol**

30 Prioridad:

23.07.2007 EP 07112951

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GRALLA, GABRIELE;
HEYDRICH, GUNNAR;
BERGNER, EIKE JOHANNES y
EBEL, KLAUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 545 271 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de mentol mediante hidrogenación de isopulegol

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mentol racémico u ópticamente activo mediante hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo en presencia de hidrógeno y catalizadores que comprenden compuestos que contienen níquel, cobre, zirconio y molibdeno. La presente invención se refiere en especial a un procedimiento correspondiente para la hidrogenación catalítica continua de L-isopulegol para dar L-mentol.

10 Mentol, en especial el L-mentol que se produce de manera natural, representa, debido a su aroma mentolado así como sus propiedades refrigerantes y refrescantes, uno de los productos químicos aromáticos más importante en todo el mundo y se usa en considerable medida para aromatizar productos de consumo de todo tipo.

15 L-mentol puede obtenerse a partir de fuentes naturales, por ejemplo mediante cristalización de aceite de menta o también mediante procedimientos sintéticos. De acuerdo con el estado de la técnica, puede obtenerse mentol por ejemplo mediante hidrogenación desaromatizante de timol, debiendo aislarse habitualmente en forma de una mezcla de los diastereómeros mentol, neo-mentol, iso-mentol y neoiso-mentol, a partir del que debe aislarse mediante etapas de procedimiento adicionales.

El documento DE 577 036 da a conocer un procedimiento para la preparación de mentol sintético mediante hidrogenación de timol. Como catalizadores adecuados se describen catalizadores de níquel, níquel/cobre y cobalto.

Catalizadores de níquel especiales se usaron también para la hidrogenación catalítica de piperitol para dar mentol, tal como se describe en el documento GB 1.503.723.

20 El documento EP 1 532 091 da a conocer un procedimiento para la preparación de mentol racémico mediante hidrogenación catalítica de isopulegol, que se usó en forma de una mezcla diastereomérica del 70,1 % de isopulegol, 18,1 % de neo-isopulegol, 6,8 % de iso-isopulegol y 2,6 % de neoiso-isopulegol. Como catalizador se usó níquel Raney dopado con hierro y cromo. Se obtuvo mentol en forma de una mezcla de los posibles diastereómeros, que se componía en del 61,4 % de mentol y el 35,6 % de los otros diastereómeros del mentol.

25 Un acceso adicional a mentol lo representan procedimientos para la ciclación diastereoselectiva de citronelal para dar isopulegol, tal como se describe por ejemplo en el documento WO 2006/092433. El isopulegol así obtenido puede hidrogenarse entonces en una etapa adicional para dar mentol.

R.H. Pickard et al. describen en J. Chem. Soc. 1920, 1248 a 1263 la preparación de L-mentol mediante hidrogenación catalítica de L-isopulegol en presencia de paladio coloidal.

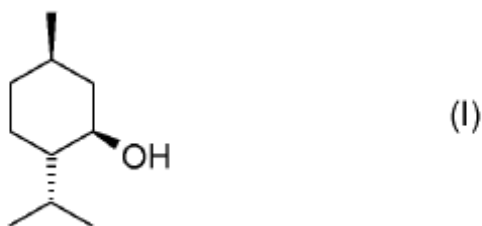
30 B. Dudley Sully et al. describen en P. & E.O.R. 1068, 235 a 366 la preparación de L-mentol mediante hidrogenación de L-isopulegol en presencia de níquel Raney a una temperatura de 120 °C.

El documento EP 1 053 974 da a conocer un procedimiento para la hidrogenación catalítica de isopulegol para dar mentol en presencia de un catalizador del 5 % de paladio sobre carbono a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa (5 bar).

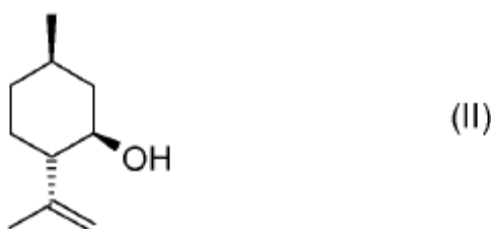
35 El documento EP 0 394 842 se refiere a catalizadores para la hidrogenación de compuestos alifáticos insaturados, que contienen níquel y cobre y se caracterizan por un contenido del 20 al 75 % en peso de óxido de níquel, del 10 al 75 % en peso de dióxido de zirconio y del 5 al 50 % en peso de óxido de cobre, en cada caso con respecto a los catalizadores oxídicos, no reducidos. Como sustratos se indican a modo de ejemplo: butino-2-diol-1,4, buteno-2-diol-1,4 y 2-etilhexen-2-al.

40 A partir de este estado de la técnica, el objetivo de la presente invención consistía en proporcionar un procedimiento que permita la preparación de mentol esencialmente puro diastereoméricamente mediante hidrogenación de isopulegol esencialmente puro diastereoméricamente. El procedimiento podrá llevarse a cabo a escala técnica de manera fácilmente manipulable desde el punto de vista de la técnica de procedimiento y llevará con altos rendimientos químicos con el uso de catalizadores o reactivos más baratos para dar el producto deseado. A este respecto, se evitará en la medida de lo posible la formación de diastereómeros del mentol. Además, se evitará en gran medida la formación de menton o isomenton e isomenton y neoiso-mentol indeseado.

45 El objetivo se consiguió de acuerdo con la invención mediante la provisión de un procedimiento para la preparación de mentol racémico u ópticamente activo de fórmula (I)

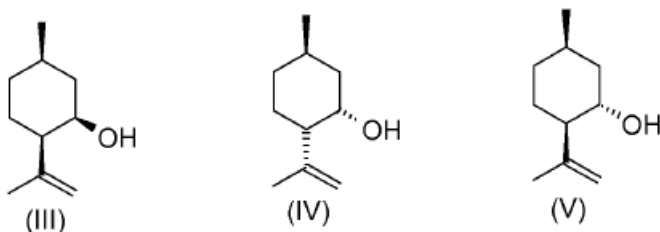


mediante hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo de fórmula (II)



en presencia de hidrógeno y un catalizador, que comprende

- 5
- del 30 al 70 % en peso de compuestos de níquel que contienen oxígeno, calculado como NiO,
 - del 15 al 45 % en peso de compuestos de zirconio que contienen oxígeno, calculado como ZrO₂,
 - del 5 al 30 % en peso de compuestos de cobre que contienen oxígeno, calculado como CuO y
 - del 0,1 al 10 % en peso de compuestos de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO₃, refiriéndose los datos en % en peso al catalizador seco, no reducido.
- 10
- Como material de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado isopulegol racémico u ópticamente activo de fórmula (II), pudiendo usarse, en principio, isopulegol en cualquier grado de pureza. El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado sin embargo preferentemente para la conversión de isopulegol de alta pureza, es decir de isopulegol con una pureza del 80 % en peso o superior, preferentemente del 90 % en peso o superior. En particular, como material de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con
- 15
- la invención es adecuado aquel isopulegol con una pureza química del 97 % en peso o superior, preferentemente del 98 al 100 % en peso, de manera especialmente preferente del 98,5 al 99,9 % en peso, de manera muy especialmente preferente de al menos el 99 al 99,9 % en peso. A este respecto la expresión pureza química abarca también la unidad diastereomérica del isopulegol usado con respecto a los diastereómeros neoiso-isopulegol de fórmula (III), neo-isopulegol de fórmula (IV) e iso-isopulegol de fórmula (V).



20

De manera correspondiente, un isopulegol especialmente preferido como material de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención presenta una pureza diastereomérica tal como se describió anteriormente del 97 % en peso o superior, preferentemente del 98 al 100 % en peso, de manera especialmente preferente del 98,5 al 99,9 % en peso y de manera muy especialmente preferente de al menos el 99 al 99,9 % en peso. A este respecto, las fórmulas mencionadas, como todas las fórmulas representadas en el contexto de la

25

presente invención representan en cada caso ambos enantiómeros (o mezclas de los mismos) y sirven para ilustrar la configuración relativa de los centros estereogénicos.

30

Isopulegol puede usarse, de acuerdo con la invención, en forma racémica o no racémica, es decir en forma ópticamente activa. En el caso del uso de isopulegol racémico de fórmula (II) se obtiene de acuerdo con la invención mentol racémico de fórmula (I). En el caso del uso de isopulegol ópticamente activo de fórmula (II) se obtiene de manera correspondiente mentol ópticamente activo de fórmula (I). Si se usa isopulegol en forma ópticamente activa, se prefieren, de acuerdo con la invención, aquellas mezclas que contienen predominantemente el enantiómero L-isopulegol, tal como está indicado en su configuración absoluta a modo de ejemplo en la fórmula (II). De acuerdo con la invención se usa preferentemente isopulegol, es decir D- o preferentemente L-isopulegol con un exceso enantiomérico (ee) del 80 % de ee o superior, preferentemente del 85 o más adecuadamente del 90 % de ee o

35

superior, de manera especialmente preferente del 95 al 100 % de ee, de manera muy especialmente preferente del 96 al 99,9 % de ee, además preferentemente del 97 al 99,8 % de ee, aún más preferentemente del 98 al 99,7 % de ee y en particular preferentemente del 98,5 al 99,6 % de ee. Partiendo de L-isopulegol en forma ópticamente activa se obtiene, de acuerdo con la invención, L-mentol en forma ópticamente activa.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de hidrógeno y en presencia de un catalizador heterogéneo, conteniendo el catalizador heterogéneo que va a usarse del 30 al 70 % en peso, preferentemente del 40 al 60 % en peso de compuestos de níquel que contienen oxígeno, calculado como NiO, del 15 al 45 % en peso, preferentemente del 20 al 40 % en peso de compuestos zirconio que contienen oxígeno, calculado como ZrO₂, del 5 al 30 % en peso, preferentemente del 10 al 25 % en peso de compuestos de cobre que contienen oxígeno, calculado como CuO y del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 al 5 % en peso de compuestos de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO₃ opcionalmente junto a componentes adicionales en una cantidad del 0 al 10 % en peso, preferentemente del 0 al 5 % en peso tal como por ejemplo grafito. A este respecto, los datos en % en peso se refieren al catalizador seco, no reducido.

10 Dado que todos los datos de concentración se refieren en cada caso, siempre que no se indique lo contrario, a la masa catalíticamente activa del catalizador, la masa catalíticamente activa del catalizador se define a continuación como la suma de las masas de los constituyentes catalíticamente activos zirconio, níquel, cobre y molibdeno en el catalizador, en cada caso calculado como ZrO₂, NiO, CuO o MoO₃, después de su último tratamiento térmico y antes de su reducción con hidrógeno.

15 En el contexto de una forma de realización preferida, para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se usan aquellos catalizadores que comprenden

- del 45 al 55 % en peso de compuestos de níquel que contienen oxígeno, calculado como NiO,
- del 25 al 35 % en peso de compuestos de zirconio que contienen oxígeno, calculado como ZrO₂,
- del 5 al 20 % en peso de compuestos de cobre que contienen oxígeno, calculado como CuO,
- del 1 al 3 % en peso de compuestos de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO₃ y
- 25 - del 0 al 5 % en peso de componentes adicionales,

completándose los datos en % en peso hasta el 100 % en peso y refiriéndose al catalizador seco, no reducido. De acuerdo con la invención se prefieren en particular aquellos catalizadores que se componen de los componentes mencionados anteriormente en los porcentajes en peso mencionados así mismo anteriormente.

30 Un catalizador particularmente preferido para su uso en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención se componen en del 49 al 53 % en peso de NiO, en del 15 al 19 % en peso de CuO, en del 28 al 32 % en peso de ZrO₂ y en del 1 al 2 % en peso de MoO₃ así como opcionalmente en del 0 al 3 % en peso de otros componentes tal como por ejemplo grafito, refiriéndose los porcentajes en peso seleccionados en cada caso de los componentes individuales al catalizador seco, no reducido y completando hasta el 100 % en peso. Los catalizadores de este tipo son conocidos y pueden prepararse por ejemplo tal como se describe en el documento EP 0 696 572.

35 Los catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden producirse por ejemplo mediante el uso de procedimientos de precipitación. De este modo, pueden obtenerse por ejemplo mediante una precipitación conjunta de los componentes de níquel y de cobre a partir de uno de estos elementos, solución salina acuosa por medio de bases minerales en presencia de un lodo de un compuesto de zirconio que contiene oxígeno, escasamente soluble y lavado, secado y calcinación posterior del precipitado obtenido. Como compuestos de zirconio que contienen oxígeno, escasamente solubles, pueden usarse por ejemplo dióxido de zirconio, óxido de zirconio hidratado, fosfatos, boratos y silicatos de zirconio. Los lodos de los compuestos de zirconio escasamente solubles pueden producirse mediante suspensión de polvos de grano fino de estos compuestos en agua con agitación vigorosa. De manera ventajosa, estos lodos se obtienen mediante precipitación de los compuestos de zirconio escasamente solubles a partir de soluciones salinas acuosas de zirconio por medio de bases minerales.

45 Preferentemente, los catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención se producen a través de una precipitación conjunta (precipitación mixta) de todos sus componentes. Para ello se mezcla convenientemente una solución salina acuosa, que contiene los componentes de catalizador, al calor y con agitación con una base mineral acuosa, en particular una base de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio, hasta que la precipitación sea completa. El tipo de las sales usadas no es crítico en general, dado que en este modo de proceder, depende principalmente de la solubilidad en agua de las sales, es un criterio su adecuada solubilidad en agua, necesaria para la preparación de estas soluciones salinas relativamente muy concentradas. Se considera evidente que en la elección de las sales de los componentes individuales se seleccionen naturalmente sólo sales con aquellos aniones que no llevan a perturbaciones, ya sea provocando precipitaciones indeseadas o dificultando o impidiendo mediante formación de complejo la precipitación.

50 Catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención con propiedades especialmente ventajosas pueden obtenerse porque se precipita una parte del componente de zirconio del catalizador, convenientemente a partir de una solución salina acuosa de zirconio, por separado en un aparato de precipitación mediante la adición de bases minerales acuosas. Sobre el óxido de zirconio hidratado, así obtenido, preferentemente recién precipitado, puede

- precipitarse entonces la parte restante del componente de zirconio del catalizador junto con los otros componentes catalíticamente activos en una precipitación mixta, tal como se describió anteriormente. A este respecto resulta por regla general especialmente conveniente precipitar previamente del 10 al 80 % en peso, preferentemente del 30 al 70 % en peso y en particular del 40 al 60 % en peso de la cantidad de zirconio total de la masa catalíticamente activa.
- Los precipitados obtenidos en estas reacciones de precipitación son en general químicamente irregulares y se componen, entre otros, de mezclas de los óxidos, oxihidratos, hidróxidos, carbonatos y sales insolubles y básicas de los metales mencionados. Puede resultar favorable para la capacidad de filtración de los precipitados cuando se envejecen, es decir cuando se dejan aún algún tiempo después de la precipitación, opcionalmente al calor o con conducción de aire.
- Los precipitados obtenidos de acuerdo con estos procedimientos de precipitación pueden tratarse tal como es habitual para dar los catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención. Después del lavado se secan en general a de 80 a 200 °C, preferentemente a de 100 a 150 °C, y después se calcinan. La calcinación se realiza en general a temperaturas entre 300 y 800 °C, preferentemente a de 400 a 600 °C, en particular a de 450 a 550 °C.
- Después de la calcinación se acondiciona el catalizador convenientemente, ya sea ajustándolo mediante molienda a un tamaño de grano determinado o mezclándolo después de su molienda con agentes auxiliares de moldeo tal como grafito o ácido esteárico, prensándose por medio de una prensa de comprimido para dar piezas en bruto y atemperándose. Las temperaturas corresponden a este respecto en general a las temperaturas durante la calcinación.
- Los catalizadores producidos de esta manera contienen los metales catalíticamente activos en forma de una mezcla de sus compuestos que contienen oxígeno, es decir en particular como óxidos y óxidos mixtos.
- Los catalizadores producidos de esta manera pueden almacenarse como tal y usarse. Antes de su uso como catalizadores en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención se reducen previamente de manera habitual. Pueden usarse sin embargo también sin reducción previa, reduciéndose entonces en las condiciones de la hidrogenación de acuerdo con la invención por el hidrógeno presente en el reactor. Para la reducción previa se exponen los catalizadores en general en primer lugar a de 150 a 200 °C a lo largo de un periodo de tiempo de 12 a 20 horas a una atmósfera de nitrógeno-hidrógeno y a continuación se trata aún durante hasta aproximadamente 24 horas a de 200 a 300 °C en una atmósfera de hidrógeno. Durante esta reducción previa se reduce una parte de los compuestos de metal que contienen oxígeno presentes en los catalizadores habitualmente para dar los metales correspondientes, de modo que éstos se encuentran, junto con los compuestos de oxígeno de distintos tipos, en la forma activa del catalizador.
- En general, los catalizadores de acuerdo con la invención se usan preferentemente en forma de catalizadores completos. Con la expresión "catalizador completo" se designa un catalizador que, a diferencia de un catalizador de soporte, se compone sólo de masa catalíticamente activa. Los catalizadores completos pueden usarse de tal manera que se aporta la masa catalíticamente activa, molida en polvo, al recipiente de reacción o, que se dispone en el reactor la masa catalíticamente activa después de molienda, mezclado con agentes auxiliares de moldeo, conformado y atemperado como cuerpo de catalizador, por ejemplo como esferas, cilindros, comprimidos, anillos, espirales, barras y otros similares.
- En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención se usa el catalizador heterogéneo seleccionado en forma de un catalizador de lecho sólido.
- Para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se pone en contacto el material de partida descrito tal como anteriormente isopulegol con hidrógeno y el catalizador seleccionado. El hidrógeno puede usarse a este respecto en forma no diluida, habitualmente con una pureza de aproximadamente el 99,9 % en volumen o en forma diluida, es decir en forma de mezclas con gases inertes tal como por ejemplo nitrógeno o argón. Preferentemente se usa hidrógeno en forma no diluida.
- La reacción puede llevarse a cabo con un éxito adecuado sin adición de disolventes o en presencia de disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, tal como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, hexano, heptano, ciclohexano y otros similares. Preferentemente la reacción se lleva a cabo sin adición de disolventes.
- La hidrogenación de acuerdo con la invención de isopulegol puede llevarse a cabo a una presión de hidrógeno (de presión absoluta) en el intervalo de 0,1 a 20 MPa (1 a 200 bar), preferentemente de 2 o más adecuadamente de 0,3 a 20 MPa (3 a 200 bar), de manera especialmente preferente de 0,4 o 0,5 a 15 MPa (4 o 5 a 150 bar), de manera especialmente preferente de 0,5 a 10 MPa (5 a 100 bar) y de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 0,5 a 5 MPa (5 a 50 bar). Como temperatura de reacción para llevar a cabo la hidrogenación de acuerdo con la invención se selecciona de manera ventajosa una temperatura en el intervalo de 20 a 150 °C, preferentemente de 40 a 130 °C, de manera especialmente preferente de 60 a 110 °C y de manera muy especialmente preferente de 70 a 100 °C.

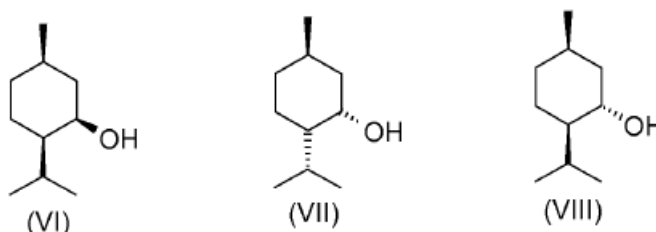
Prácticamente, en la realización se procede en general de modo que se alimenta el isopulegol que va a hacerse reaccionar al catalizador, que se encuentra habitualmente en un reactor de lecho sólido preferentemente calentado desde el exterior tal como por ejemplo un reactor tubular, autoclave o reactor de haz de tubos, a la temperatura de reacción deseada y la presión deseada. A este respecto se carga el catalizador en general con 0,1 a 1,0, preferentemente con 0,1 a 0,6 y de manera especialmente preferente con 0,2 a 0,4 kg de isopulegol por kg de catalizador y por hora. En este sentido puede ser conveniente calentar el isopulegol que va a usarse ya antes de la alimentación al recipiente de reacción o calentar el reactor, en concreto, preferentemente hasta la temperatura de reacción.

El reactor puede hacerse funcionar tanto en el modo de proceder de flujo ascendente como descendente, es decir los materiales de partida pueden conducirse tanto de abajo arriba como también de arriba abajo a través del reactor. El procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo tanto de manera discontinua como de manera continua. En ambos casos, el educto sin reaccionar puede conducirse junto con el hidrógeno en el circuito.

La hidrogenación de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo también por etapas en una cascada de varios reactores conectados entre sí, es decir de 2 a, por regla general, 4, preferentemente 2 o 3 y en particular preferentemente en dos reactores conectados entre sí, preferentemente reactores de lecho sólido. A este respecto en el primer reactor, denominado habitualmente reactor principal, en las condiciones de reacción descritas anteriormente, se consigue la conversión principal de la reacción y el producto bruto obtenido se alimenta a un segundo reactor, habitualmente denominado reactor posterior, en el que el material de partida aún sin reaccionar se convierte, de acuerdo con la invención, al menos en su mayor parte, en L-mentol. A este respecto las condiciones de reacción pueden seleccionarse independientemente entre sí preferentemente en los intervalos mencionados anteriormente.

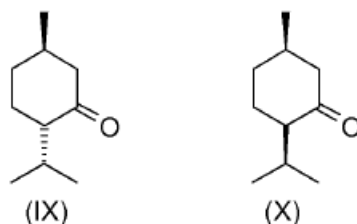
El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo de manera discontinua, semicontinua o completamente continua. Preferentemente el procedimiento se realiza de manera continua, en particular de manera completamente continua, introduciéndose los materiales de partida de manera continua en el reactor y descargándose la mezcla de reacción obtenida o el producto de reacción obtenido de manera continua a partir del reactor. Ha resultado ser ventajoso además, debido a la posición del punto de fusión del producto de reacción de acuerdo con la invención, proporcionar mentol, en especial L-mentol para un calentamiento de las conducciones de transporte usadas.

El procedimiento de acuerdo con la invención permite la preparación de mentol mediante hidrogenación catalítica de isopulegol, produciéndose habitualmente sólo en pequeña medida para la formación de diastereómeros indeseados del mentol. El procedimiento de acuerdo con la invención proporciona de manera correspondiente, con el uso de isopulegol con una pureza correspondiente, mentol de fórmula (I) con una pureza química del 97 % en peso o superior, preferentemente del 98 al 100 % en peso, de manera especialmente preferente del 98,5 al 99,9 % en peso, de manera muy especialmente preferente de al menos el 99 al 99,9 % en peso. A este respecto la expresión pureza química abarca también la pureza diastereomérica del mentol obtenido con respecto a los diastereómeros neoisomentol de fórmula (VI), neo-mentol de fórmula (VII) e iso-mentol de fórmula (VIII). De manera correspondiente el procedimiento de acuerdo con la invención, proporciona en el contexto preferentemente mentol con una pureza diastereomérica del 97 % en peso o superior, preferentemente del 98 al 100 % en peso, de manera especialmente preferente del 98,5 al 99,9 % en peso y de manera muy especialmente preferente de al menos el 99 al 99,9 % en peso.



Si se usa isopulegol en forma ópticamente activa, de acuerdo con la invención preferentemente aquellas mezclas que contienen predominantemente el enantiómero L-isopulegol, se obtiene como producto de procedimiento de acuerdo con la invención, por regla general, mentol en forma ópticamente activa, preferentemente en forma del (-)- o L-mentol. La hidrogenación de acuerdo con la invención transcurre habitualmente sin racemización destacable del material usado. Por lo tanto se obtiene, en función del exceso enantiomérico del isopulegol ópticamente activo usado, ópticamente activo, preferentemente con el uso de L-isopulegol, L-mentol con un exceso enantiomérico (ee) del 80 % de ee o superior, preferentemente del 85 o el 90 % de ee o superior, de manera especialmente preferente del 95 al 100 % de ee, de manera especialmente preferente del 96 al 99,9 % de ee, de manera muy especialmente preferente del 97 al 99,8 % de ee, aún más preferentemente del 98 al 99,7 % de ee y en particular preferentemente del 98,5 al 99,6 % de ee.

El mentol obtenido de acuerdo con la invención se caracteriza además por un contenido especialmente bajo de los productos secundarios indeseados mentona de fórmula (IX) e isomentona de fórmula (X) y neoiso-mentol de fórmula (VI).



- 5 Estos productos secundarios se obtienen generalmente en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención sólo en un porcentaje referido a la cantidad de mentol obtenido, de hasta el 0,5 % en peso, preferentemente del 0,4 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,3 % en peso, en particular del 0,2 % en peso y de manera muy especialmente preferente del 0,1 al 0 % en peso.

Ejemplos:

- 10 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla en modo alguno:
Los análisis de cromatografía de gases se llevaron a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento:
- 50 m CP-WAX, DI.: 0,32 mm, FD.: 1,2 μm ; 80 °C, 3 °C/min -200 °C, 10 °C/min hasta 230 °C; t_R (mentona): 26,9; t_R (mentona): 28,1; t_R (isopulegol): 30,7; t_R (neo-mentol): 31,2; t_R (neoiso-mentol): 32,6; t_R (mentol): 32,7; t_R (isomentol): 34,1.
- 15 El isopulegol usado se analizó mediante cromatografía de gases de la siguiente manera: 50 m CP-WAX, DI.: 0,32 mm, FD.: 1,2 μm ; 80 °C, 3 °C/min -200 °C, 15 °C/min hasta 250 °C; t_R (citronelal): 21,6; t_R (isómero de isopulegol): 25,4; t_R (isopulegol): 25,9; t_R (citronelol): 32,7.

Ejemplo 1:

- 20 Se usó un aparato de hidrogenación compuesto por un reactor principal (HR) y un reactor posterior (NR). El reactor principal presentaba 5 tubos conectados en serie con un diámetro interior de 5 mm y una longitud de 1,3 m, que estaban cargado con 61 g (127 ml) de un catalizador de lecho sólido que contenía el 50 % en peso de NiO, el 17 % en peso de CuO, el 30,5 % en peso de ZrO₂, el 1,5 % en peso de MoO₃ y el 1 % en peso de grafito en forma de comprimidos con un diámetro y una altura de en cada caso 3 mm. El reactor posterior (doble camisa) consistía en un tubo con un diámetro interior de 5 mm y una longitud de 2,05 m, que estaba cargado con 19 g del mismo catalizador.
- 25 El catalizador de lecho sólido incorporado en el reactor principal y el reactor posterior que contenía el 50 % en peso de NiO, el 17 % en peso de CuO, el 30,5 % en peso de ZrO₂, el 1,5 % en peso de MoO₃ y el 1 % en peso de grafito se activó de acuerdo con las siguientes instrucciones. Los reactores se calentaron con 42 NI/h de nitrógeno y 1,2 NI/h de hidrógeno sin presión hasta 180 °C y se mantuvieron 19 h en estas condiciones. El hidrógeno se aumentó desde 1,2 hasta 6,5 NI/h y se mantuvo durante 7,5 h más a una temperatura de 180 °C. La alimentación de nitrógeno se cerró y la activación se continuó con 6,5 NI/h de hidrógeno durante 12 h a 180 °C. A continuación se cerró la alimentación de hidrógeno y se ajustó la alimentación de nitrógeno a 6 NI/h. Los reactores se enfriaron hasta una temperatura de 60 °C. La alimentación de hidrógeno se redujo hasta 1,6 NI/h y se inició con la alimentación de isopulegol.
- 30 Por medio de una bomba centrífuga se bombeó un circuito de circulación a través del reactor principal con una tasa de aproximadamente 500 g/h en el caso de una alimentación de L-isopulegol de 24,5 g/h (cantidad total 588 g) con una pureza del 99,9 % en peso y el 99,8 % de ee. La presión de hidrógeno se mantuvo constante a 4 MPa (40 bar). El reactor principal se hizo funcionar con una temperatura de 85 °C y el reactor posterior con 75 °C. Todas las conducciones de tubo, para evitar la separación por cristalización del L-mentol enantioméricamente puro (p.f. 44 °C), se dotó con un calentamiento eléctrico accesorio. Se obtuvo L-mentol en una cantidad de 597 g de manera correspondiente a una tasa de 24,9 g/h. El L-mentol así obtenido (99,8 % de ee) se analizó por cromatografía de gases. La pureza química de la descarga de L-mentol está resumida en la Tabla 1.
- 40

Tabla 1: Analítica por CG de la descarga de L-mentol (% de superficie de CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neo-mentol	Neoiso-mentol	Iso-mentol	L-isopulegol
0	99,6	0,19	0	0	0,19

Ejemplo 2:

Se repitió el Ejemplo 1 usando L-isopulegol con una pureza del 99,9 % en peso y el 99,8 % de ee, que se introdujo con una tasa de 12,6 g/h (cantidad total 303 g) en el reactor a una presión de hidrógeno de 4 MPa (4 bar). El reactor principal (HR) se atemperó a 80 °C, el reactor posterior a 75 °C. Se obtuvo L-mentol (99,8 % de ee) en una cantidad de 306 g de manera correspondiente a una tasa de 12,8 g/h. La pureza química de la descarga de L-mentol está resumida en la Tabla 2.

Tabla 2: Analítica por CG de la descarga de L-mentol (% de superficie de CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neo-mentol	Neoiso-mentol	Iso-mentol	L-isopulegol
0	99,7	0,25	0	0	0

Ejemplo 3:

Se repitió el Ejemplo 1 usando L-isopulegol con una pureza del 97,1 % y el 84 % de ee, que se introdujo con una tasa de 24,5 g/h (cantidad total 466 g) en el reactor a una presión de hidrógeno de 4 MPa (4 bar). El reactor principal (HR) se atemperó a 80 °C, el reactor posterior a 70 °C. El L-isopulegol usado presentaba la siguiente composición: L-isopulegol: 97,1 % en peso por CG, citronelol: 0,05 % en peso por CG, citronelal: 0,40 % en peso por CG, isómero de isopulegol 0,45 % en peso por CG, componente secundario: 0,34 % en peso por CG. Se obtuvo L-mentol (84 % de ee) en una cantidad de 468 g de manera correspondiente a una tasa de 24,6 g/h. La pureza química de la descarga de L-mentol está representada en la Tabla 3.

Tabla 3: Analítica por CG de la descarga de L-mentol (% de superficie de CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neo-mentol	Neoiso-mentol	Iso-mentol	L-isopulegol	Comp. secundario
0,08/0	97,3	1,0	0,29	0,20	0,29	0,33

Ejemplo comparativo 1:

Se usó un aparato de hidrogenación compuesto por un reactor principal (HR) y un reactor posterior (NR). El reactor principal presentaba 5 tubos conectados en serie con un diámetro interior de 5 mm y una longitud de 1,3 m, que estaban cargados con 104 g (127 ml) de un catalizador de lecho sólido compuesto por el 0,47 % en peso de paladio sobre un soporte de γ -Al₂O₃ en forma de barras con una longitud de 4 mm. El reactor posterior (doble camisa) consistía en un tubo con un diámetro interior de 5 mm y una longitud de 1,9 m, que estaba cargado con 27 g (35 ml) del mismo catalizador.

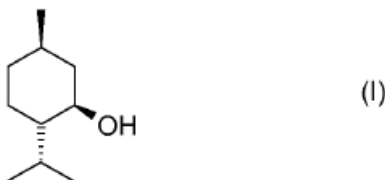
Por medio de una bomba centrífuga se hizo funcionar un circuito de circulación a través del reactor principal con una tasa de aproximadamente 500 g/h con una alimentación de L-isopulegol de 24,5 g/h (cantidad total 588 g) con una pureza del 99,8 % y el 99,8 % de ee a una presión de hidrógeno constante de 3 MPa (30 bar). El reactor principal se hizo funcionar con una temperatura de 50 °C y el reactor posterior con 60 °C. Todas las conducciones tubulares, para evitar la separación por cristalización del L-mentol enantioméricamente puro (p.f. 44 °C), se dotó con un calentamiento eléctrico accesorio. Se obtuvo L-mentol (99,8 % de ee) en una cantidad de 597 g de manera correspondiente a una tasa de 24,9 g/h. El producto así obtenido se analizó por cromatografía de gases. Los resultados están resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4: Analítica por CG del L-mentol obtenido (% de superficie de CG)

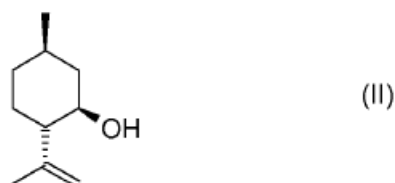
Mentona / isomentona	L-mentol	Neo-mentol	Neoiso-mentol	Iso-mentol	L-isopulegol	Comp. secundario
0,64 / 0,56	97,5	0	0,66	0	0,29	0,10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de mentol racémico u ópticamente activo de fórmula (I)



mediante hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo de fórmula (II)



5

en presencia de hidrógeno y un catalizador, que comprende

- del 30 al 70 % en peso de compuestos de níquel que contienen oxígeno, calculado como NiO,
- del 15 al 45 % en peso de compuestos de zirconio que contienen oxígeno, calculado como ZrO₂,
- del 5 al 30 % en peso de compuestos de cobre que contienen oxígeno, calculado como CuO y
- 10 - del 0,1 al 10 % en peso de compuestos de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO₃,

refiriéndose los datos en % en peso al catalizador seco, no reducido.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de L-mentol a partir de L-isopulegol.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** se usa un catalizador, que comprende

- 15 - del 45 al 55 % en peso de compuestos de níquel que contienen oxígeno, calculado como NiO,
- del 25 al 35 % en peso de compuestos de zirconio que contienen oxígeno, calculado como ZrO₂,
- del 5 al 20 % en peso de compuestos de cobre que contienen oxígeno, calculado como CuO,
- del 1 al 3 % en peso de compuestos de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO₃ y
- del 0 al 5 % en peso de componentes adicionales,

20 completándose los datos en % en peso hasta el 100 % en peso y refiriéndose al catalizador seco, no reducido.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el catalizador se usa en forma de un catalizador completo.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el catalizador se usa en forma de un catalizador de lecho sólido.

25 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se obtiene mentol de fórmula (I) con una pureza de al menos el 99 % en peso.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** se usa isopulegol de fórmula (II) con una pureza de al menos el 99 % en peso.

30 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de hidrógeno en el intervalo de 0,5 a 20 MPa (5 a 200 bar) de presión absoluta.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 a 130 °C.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** la hidrogenación se lleva a cabo por etapas en una cascada de reactores.

35 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** la hidrogenación se lleva a cabo de manera continua.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** se lleva a cabo sin adición de disolventes.

13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** el catalizador se carga con 0,1 a 1,0 kg de isopulegol por kg de catalizador y por hora.