

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 864**

51 Int. Cl.:

C07D 311/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2007 E 07863146 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2114911**

54 Título: **Producción de dihidronepetalactona por hidrogenación de nepetalactona**

30 Prioridad:

21.12.2006 US 876568 P

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

02.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUTCHENSON, KEITH W.;
JACKSON, SCOTT CHRISTOPHER;
MANZER, LEO ERNEST;
SCIALDONE, MARK A. y
SEAPAN, MAYIS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 864 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

Producción de dihidronepetalactona por hidrogenación de nepetalactona

Campo técnico

Esta invención se refiere a un procedimiento para producir dihidronepetalactona.

5 **Antecedentes**

La dihidronepetalactona es un compuesto útil que se ha mostrado que tiene propiedades repelentes de insectos [véase, por ejemplo, Jefson et al., *J. Chemical Ecology* (1983) 9:159-180; y el documento WO 03/79786]. Se conocen métodos de producción de dihidronepetalactona de fuentes tales como Regnier et al. [*Phytochemistry* (1967) 6:1281-1289]; Waller y Johnson [*Proc. Oklahoma Acad. Sci.* (1984) 64:49-56]; y documento US 7.067.677 (Manzer). En general, estos métodos han descrito la producción de mezclas que comprenden isómeros de dihidronepetalactona poniendo en contacto nepetalactonas purificadas con hidrógeno en presencia de un catalizador.

15 Sin embargo, sigue siendo necesario un método para convertir mezclas que comprenden trans-cis nepetalactona y cis-trans nepetalactona en dihidronepetalactona, con formación limitada del subproducto menos deseable, el ácido pulegánico.

Resumen

En una realización, esta invención implica un procedimiento para preparar dihidronepetalactona (a) poniendo en contacto en una mezcla de reacción una cantidad inicial de trans-cis nepetalactona (descrita por la estructura de la fórmula I) y una cantidad inicial de cis-trans nepetalactona (descrita por la estructura de fórmula II)



con hidrógeno y un primer catalizador de hidrogenación sólido a una primera temperatura o temperaturas, hasta que la cantidad en peso de la trans-cis nepetalactona en la mezcla de reacción no es mayor que aproximadamente 50% de su cantidad inicial, para formar una primera mezcla de productos; y (b) poner en contacto la primera mezcla de productos con hidrógeno y un segundo catalizador de hidrogenación sólido a una segunda temperatura o temperaturas, para formar una dihidronepetalactona; en donde la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 0°C a 100°C, y la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 50°C a 150°C; y en donde la segunda temperatura o temperaturas son mayores que la primera temperatura o temperaturas, caracterizado porque el primer y segundo catalizadores de hidrogenación sólidos contienen platino.

30 En otro procedimiento, esta invención implica un procedimiento para preparar dihidronepetalactona (a) poniendo en contacto una mezcla inicial que comprende trans-cis nepetalactona (descrita por la estructura de la fórmula I) y cis-trans nepetalactona (descrita por la estructura de fórmula II)



con hidrógeno y un primer catalizador de hidrogenación sólido para formar una primera mezcla de productos; y (b) poner en contacto la primera mezcla de productos con hidrógeno y un segundo catalizador de hidrogenación sólido para formar una dihidronepetalactona; en donde el primer y segundo catalizadores son diferentes.

En un procedimiento adicional, esta invención implica un procedimiento para preparar dihidronepetalactona poniendo en contacto una mezcla inicial que comprende trans-cis nepetalactona (descrita por la estructura de la

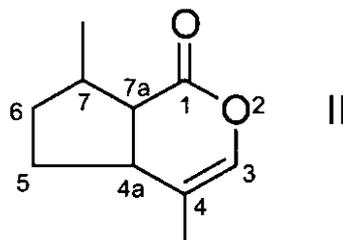
fórmula I) y cis-trans nepetalactona (descrita por la estructura de fórmula II).

Descripción detallada

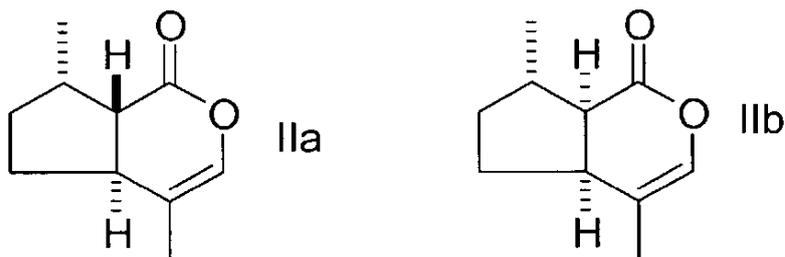
Definiciones:

5 En la descripción del procedimiento de la presente memoria, se proporciona la siguiente estructura definitoria para alguna de la terminología usada en diferentes sitios en esta memoria descriptiva:

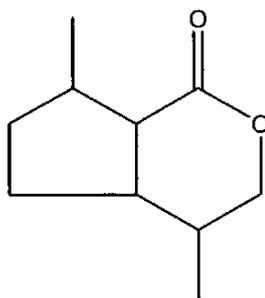
El término “nepetalactona” se refiere a un compuesto que tiene la estructura general de fórmula II:



10 Una fuente preferida de nepetalactona es el aceite de nébeda obtenido de la planta del género *Nepeta*. Se han descrito diferentes especies de *Nepeta* que tienen diferentes proporciones de los estereoisómeros de nepetalactona [Regnier et al., *Phytochemistry*, 6:1281-1289 (1967); DePooter et al., *Flavour and Fragrance Journal*, 3:155-159 (1988); Handjieva y Popov, *J. Essential Oil Res.*, 8:639-643 (1996)], dos de cuyos estereoisómeros son como sigue:



Las dihidronepetalactonas se definen por la fórmula VII:

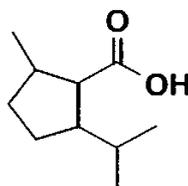


15

Fórmula II

Salvo que se indique otra cosa, el término “dihidronepetalactona” se refiere a cualquier mezcla de isómeros de dihidronepetalactona. La composición molar o en masa de cada uno de estos isómeros con respecto a la composición entera de dihidronepetalactona puede ser variable.

El término “ácido pulegánico” se refiere a un compuesto que tiene la estructura general de fórmula III:



20

Fórmula III

El término “catalizador” se refiere a una sustancia que afecta a la velocidad de reacción, pero no al equilibrio de reacción, y sale del procedimiento químicamente sin cambiar.

El término “promotor” se refiere a un elemento de la tabla periódica, o aleaciones o compuestos del mismo que se añade para potenciar la función física o química de un catalizador. Un promotor puede ser cualquier elemento de la tabla periódica que se podría añadir a un catalizador para potenciar su actividad o selectividad. Un promotor también se puede añadir para retrasar reacciones secundarias indeseables y/o para afectar a la velocidad de la reacción. Los catalizadores, promotores y su uso se describen adicionalmente en fuentes tales como “The Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis” de Shigeo Nishimuru, John Wiley (2001), ISBN: 0-471-39698-2. Un “metal promotor” es un promotor que es un compuesto metálico.

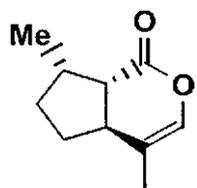
Esta invención se refiere a un procedimiento para producir dihidronepetalactona a partir de mezclas que comprenden tanto trans-cis nepetalactona como cis-trans nepetalactona. Una mezcla de reacción que comprende trans-cis nepetalactona y cis-trans nepetalactona se pone en contacto primero con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de hidrogenación, en condiciones que optimizan la conversión preferente de la trans-cis nepetalactona en dihidronepetalactona. En la segunda etapa del procedimiento, se optimiza la hidrogenación de la cis-trans nepetalactona en dihidronepetalactona.

Se ha encontrado que la trans-cis nepetalactona se reduce al producto final dihidronepetalactona deseado en condiciones de hidrogenación menos agresivas que incluyen temperaturas inferiores, mientras que en condiciones de hidrogenación más agresivas, que incluyen temperaturas superiores, la trans-cis nepetalactona se convierte en ácido pulegánico. La cis-trans nepetalactona no se convierte de forma apreciable en dihidronepetalactona en condiciones de hidrogenación menos agresivas, que incluyen temperaturas inferiores, mientras que en condiciones más agresivas, que incluyen temperaturas superiores, la cis-trans nepetalactona se convierte en dihidronepetalactona sin formación apreciable de ácido pulegánico.

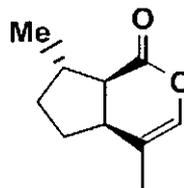
Por lo tanto, los procedimientos de la presente memoria proporcionan una primera reacción de hidrogenación y una segunda reacción de hidrogenación para preparar dihidronepetalactona a partir de una mezcla que contiene tanto trans-cis como cis-trans nepetalactona.

Primera reacción de hidrogenación:

En la primera reacción de hidrogenación, una mezcla de reacción que contiene una cantidad inicial de trans-cis nepetalactona (descrita por la estructura de la fórmula IV) y una cantidad inicial de cis-trans nepetalactona (descrita por la estructura de fórmula V)



Fórmula IV



Fórmula V

se pone en contacto, opcionalmente en presencia de un disolvente, con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de hidrogenación sólido a una primera temperatura o temperaturas hasta que la cantidad en peso de trans-cis nepetalactona en la mezcla de reacción no es mayor que aproximadamente 50% de su cantidad inicial, para formar una primera mezcla de productos. En realizaciones adicionales de la invención, la cantidad en peso de la trans-cis nepetalactona en la mezcla de reacción puede ser como máximo aproximadamente 40%, o aproximadamente 30%, o aproximadamente 20%, o aproximadamente 10%, o aproximadamente 5%, o aproximadamente 1%, de su cantidad inicial.

De forma correspondiente, como resultado de la primera reacción de hidrogenación, la cantidad en peso de cis-trans nepetalactona en la mezcla de reacción es al menos aproximadamente 50% de su cantidad inicial, o es al menos aproximadamente 60%, o aproximadamente 70%, o aproximadamente 80%, o aproximadamente 90%, o aproximadamente 95%, o aproximadamente 99%, de su cantidad inicial.

El periodo de tiempo consumido hasta que se ha producido el grado de disminución seleccionado (como se ha descrito antes) en la cantidad inicial de trans-cis nepetalactona, variará de acuerdo con las selecciones hechas para la temperatura de reacción, catalizador/promotor y velocidad de alimentación de hidrógeno. Como resultado de la primera reacción de hidrogenación, la mezcla de reacción puede contener, por ejemplo, al menos un isómero de dihidronepetalactona.

La primera reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura o a varias temperaturas, incluyendo un intervalo de temperaturas. La primera reacción de hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura o

- 5 temperaturas en el intervalo de 0°C a 100°C. En otra realización, la(s) temperatura(s) pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C. La primera reacción de hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente a temperatura(s) en las que la trans-cis nepetalactona, en lugar de la cis-trans nepetalactona, se convierte con preferencia en dihidronepetalactona.
- Un catalizador de hidrogenación sólido como el usado en la primera reacción de hidrogenación puede contener un metal catalítico seleccionado de elementos del grupo que consiste en platino, aleaciones o compuestos del mismo.
- 10 Un metal promotor, cuando se usa, se puede seleccionar de los metales de los grupos 3 a 8, 11 y 12 de la Tabla Periódica, incluyendo sin limitación, estaño, cinc, cobre, oro, plata, hierro, molibdeno, aleaciones o compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos. Los metales promotores se pueden usar para afectar a la reacción, por ejemplo amentando la actividad y el tiempo de vida del catalizador. Los metales promotores típicamente se usan en hasta aproximadamente 2% en peso del peso total de los metales usados en la reacción.
- 15 El catalizador usado en la hidrogenación puede estar soportado o no soportado. Un catalizador soportado es uno en el que el metal catalítico se deposita sobre un material soporte por uno cualquiera de una serie de métodos, tales como pulverización, inmersión o mezclamiento físico, seguido de secado, calcinación, y, si es necesario, activación por métodos tales como reducción u oxidación/reducción. Un catalizador soportado también se puede hacer por coprecipitación o mezclamiento de los componentes activos y el material soporte, seguido de secado, calcinación, y si es necesario, activación por métodos tales como reducción u oxidación/reducción. Los materiales usados con frecuencia como un soporte de catalizador son sólidos porosos con superficies específicas totales altas (externas e internas) que pueden proporcionar concentraciones altas de sitios activos por unidad de peso del catalizador. Los soportes de catalizador pueden potenciar la función del catalizador.
- 20 El soporte de catalizador útil en la presente memoria puede ser cualquier sustancia sólida incluyendo, pero no limitado a óxidos de sílice, alúmina, dióxido de titanio, y combinaciones de los mismos; sulfato de bario; carbonato de calcio; carbonos; y combinaciones de los mismos. El soporte de catalizador puede estar en forma de polvo, gránulos, pelets, extruidos, o similares.
- 25 En una realización, los catalizadores soportados (que comprenden metal catalítico y soporte de catalizador) útiles en la hidrogenación, se pueden seleccionar del grupo que consiste en platino sobre carbono, platino sobre alúmina, platino sobre sílice; en donde el metal catalítico comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 70% en peso del peso del metal catalítico más el soporte.
- 30 En una realización preferida, se seleccionan combinaciones de metal catalítico y soporte de catalizador útiles para la invención, del grupo que consiste en platino sobre carbono.
- Para el procedimiento de la invención, el contenido preferido del metal catalítico en un catalizador soportado dependerá de la elección del catalizador y del soporte. En una realización, el contenido del metal catalítico en el catalizador soportado puede ser de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 70% del catalizador soportado, basado en el peso del metal catalítico más el peso del soporte.
- 35 Un catalizador que no está soportado sobre un material soporte de catalizador es un catalizador no soportado. Un catalizador no soportado puede ser cualquier estructura porosa, un polvo tal como negro de platino o un catalizador Raney (productos catalíticos Raney® de W.R. Grace & Co., Columbia MD), o combinaciones de los mismos. Los metales activos de los catalizadores Raney incluyen platino y compuestos del mismo. Se puede añadir también al menos un metal promotor a los metales Raney base para afectar a la selectividad y/o actividad del catalizador Raney. Los metales promotores para catalizadores Raney se pueden seleccionar de metales de transición de los grupos 3 a 8, 11 y 12 de la Tabla Periódica de los elementos, aleaciones o compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de metales promotores adecuados incluyen cromo, molibdeno, platino, rodio, rutenio, osmio, paladio, aleaciones o compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos, típicamente hasta 2% en peso del metal total.
- 40 El catalizador, y el promotor si se usa, seleccionados para usar en la primera reacción de hidrogenación preferiblemente serán aquellos que convierten con preferencia la trans-cis nepetalactona en dihidronepetalactona en lugar de en ácido pulegánico, y/o convierten con preferencia la trans-cis nepetalactona en lugar de la cis-trans nepetalactona en dihidronepetalactona.
- 45 El contacto en la mezcla de reacción de la trans-cis nepetalactona y cis-trans nepetalactona con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación sólido se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes útiles para el procedimiento de la invención incluyen, sin limitación alcoholes tales como etanol o isopropanol, alcanos, tales como hexanos o ciclohexano; ésteres tales como acetato de etilo; y éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico.
- 55 La primera mezcla de productos se puede separar opcionalmente del catalizador de hidrogenación sólido antes de la segunda etapa de hidrogenación. Se pueden usar métodos conocidos de separación para este fin, e incluyen destilación, decantación y filtración.

Segunda reacción de hidrogenación:

En la segunda reacción de hidrogenación, la primera mezcla de productos se pone en contacto con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de hidrogenación sólido, a una segunda temperatura o temperaturas para formar una segunda mezcla de productos que comprende al menos un isómero de dihidronepetalactona. La segunda temperatura o temperaturas son mayores que la primera temperatura o temperaturas. La segunda reacción de hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente a temperatura(s) en las que la cis-trans nepetalactona, en lugar de la trans-cis nepetalactona, se convierte con preferencia en dihidronepetalactona. La segunda reacción de hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura(s) en el intervalo de aproximadamente 50°C a 150°C, o en el intervalo de más de 60°C a aproximadamente 150°C.

El catalizador de hidrogenación, y el promotor si se usa, como se usa en la segunda reacción de hidrogenación puede ser cualquiera de los descritos antes para usar en la primera reacción de hidrogenación; y se puede usar en las mismas cantidades o similares. El catalizador de hidrogenación/promotor como se usa en la segunda reacción de hidrogenación puede ser el mismo o diferente que el catalizador de hidrogenación/promotor como se usa en la primera reacción de hidrogenación. Preferiblemente, el catalizador de hidrogenación/promotor como se usa en la segunda reacción de hidrogenación es diferente del catalizador de hidrogenación/promotor como se usa en la primera reacción de hidrogenación, y es un catalizador/promotor que convierte con preferencia la cis-trans nepetalactona, en lugar de la trans-cis nepetalactona, en dihidronepetalactona.

La presión de hidrógeno útil para la primera o segunda reacciones de hidrogenación es de aproximadamente 0,1 MPa a aproximadamente 20,7 MPa. En una realización, el hidrógeno se mantiene a una presión para alcanzar niveles de saturación de hidrógeno en la mezcla a la temperatura de la reacción.

La segunda mezcla de productos obtenida después de la segunda reacción de hidrogenación se separa del catalizador de hidrogenación. Los métodos de separación son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen destilación, decantación y filtración.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo en lotes en un solo reactor, en lotes secuenciales en una serie de reactores, en zonas de reacción dentro de uno o más reactores, o en modo continuo en cualquiera de los equipamientos usados habitualmente para los procedimientos continuos. Se podrían usar diferentes temperaturas y/o diferentes catalizadores, por ejemplo, en cualesquiera dos o más de las zonas o reactores secuenciales, con la condición de que la trans-cis nepetalactona se convierta principalmente en dihidronepetalactona en lugar de en ácido pulegánico, y/o que una cantidad sustancial de trans-cis nepetalactona se convierta con preferencia en dihidronepetalactona antes de que se convierta la cis-trans nepetalactona.

En una realización adicional de la presente memoria, la cantidad en peso de cis-trans nepetalactona en la mezcla de reacción se reduce a menos de aproximadamente 20% de su cantidad inicial. En realizaciones alternativas, la cantidad en peso de cis-trans nepetalactona en la mezcla de reacción se reduce a menos de aproximadamente 10, o menos de aproximadamente 5% de su cantidad inicial.

En una realización adicional del procedimiento de la presente memoria, la concentración de ácido pulegánico producido en la reacción es menor de aproximadamente 10% en peso del peso total de los productos de reacción. En otra realización, la cantidad de ácido pulegánico producido en la reacción es menor de aproximadamente 5% en peso del peso total de los productos de reacción. En una realización más de los procedimientos de la presente memoria, el procedimiento produce en el producto del mismo ácido pulegánico en una cantidad en peso que es menor que aproximadamente 10%, o menor que aproximadamente 5%, del peso combinado de los componentes de la cantidad inicial de la trans-cis nepetalactona y la cantidad inicial de la cis-trans nepetalactona.

La mezcla inicial que comprende trans-cis nepetalactona y cis-trans nepetalactona se puede obtener de plantas del género *Nepeta*, por ejemplo *Nepeta cataria*. El aceite que comprende isómeros de nepetalactona, tales como los isómeros trans-cis y cis-trans, se puede obtener de las plantas de *Nepeta*, por diferentes procedimientos de aislamiento, incluyendo, pero no limitado a destilación con vapor de agua, extracción con disolvente orgánico, extracción con disolvente orgánico asistido por microondas, extracción con fluido supercrítico, extracción mecánica y enflorado (extracción inicial en frío en grasas seguido de extracción en disolvente orgánico). El aceite se puede usar en la forma bruta, o se pueden purificar más las nepetalactonas del aceite por destilación, por ejemplo. Además de trans-cis nepetalactona y cis-trans nepetalactona la mezcla puede comprender componentes extraños, incluyendo compuestos insaturados tales como carvonas, limonenos y otros monoterpenoides y carbofilenos y otros sesquiterpenoides, que se pueden reducir por el procedimiento de la invención.

Ejemplos

Las propiedades y efectos ventajosos de los procedimientos de la presente memoria se pueden ver en una serie de ejemplos, como se describe a continuación. Las realizaciones de estos procedimientos en los que se basan los ejemplos son solo representativos, y la selección de esas realizaciones para ilustrar la invención no indica que los materiales, condiciones, disposiciones, componentes, reaccionantes, técnicas o configuraciones no descritos en estos ejemplos no sean adecuados para la práctica de estos procedimientos, o que cuestiones no descritas en estos ejemplos estén excluidas del alcance y las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de los mismos.

En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas: GC es cromatografía de gases; GC-MS es cromatografía de gases-espectrometría de masas; FID es detector de ionización de llama; RMN es resonancia magnética nuclear; C es centígrado, MPa es megaPascales; rpm es revoluciones por minuto; ml es mililitro; CMO es aceite de nébeda; % en p es porcentaje en peso; TOS es tiempo en la corriente; NPL es nepetalactona; c,t-NPL es cis-trans nepetalactona; t,c-nepetalactona es trans-cis nepetalactona, DHN es dihidronepetalactona; h es horas; conc. es concentración; conv. es conversión; temp. es temperatura; pres. s presión, °C es grados centígrados.

Determinación de los constituyentes del aceite de nébeda y los compuestos hidrogenados del mismo

Las muestras se diluyeron con una solución de patrón interno y se inyectaron en una columna DB FFAP usando un GC HP5890 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) equipado con un detector FID. Las temperaturas de inyección y del detector eran 250°C. La temperatura de la columna se aumentó linealmente de 50°C a 250°C durante 20 min y se mantuvo 250°C durante la duración de la ejecución. Se usó una entrada en modo divisor de flujo. La identificación de los picos y los factores de respuesta relativa de los componentes principales se determinaron usando los patrones de calibración de la nepetalactona, dihidronepetalactona y ácido pulegánico.

Ejemplos 1-14

Se obtuvo una muestra de aceite de nébeda disponible en el comercio extraído por destilación con vapor de agua de material herbáceo de nébeda *Nepeta cataria*, de George Thacker Sons, Alberta, Canadá. El etanol, hexanos y 2-propanol se obtuvieron de Aldrich.

Los catalizadores se obtuvieron en el comercio de los siguientes fabricantes: ESCAT 142 y ESCAT 268: Engelhard Corp. (Iselin, NJ); Rh/C: Acros (Hampton, NH); Ru/C: Strem Chemicals, Inc. (Newburyport, MA)

Las reacciones de ejemplo se llevaron a cabo en un reactor autoclave de lotes agitado de 50 ml cargado con una solución de aceite de nébeda y un catalizador en polvo. El reactor se cerró herméticamente y después se lavó por barrido y evacuó con nitrógeno varias veces para eliminar el oxígeno. A estos lavados por barridos le siguieron dos lavados por barrido rápidos con hidrógeno para minimizar el nitrógeno residual en el reactor. El reactor estaba equipado con un agitador de arrastre de gas magnético acoplado que se hizo girar a aproximadamente 1000 rpm durante la reacción. La temperatura del reactor se controló mediante flujo de mezcla de propilenglicol/agua desde un baño de recirculación a través de un serpentín externo, o usando un calentador de banda eléctrico externo. Se alimentó hidrógeno continuamente al reactor durante el curso de la ejecución para mantener una presión especificada a medida que el hidrógeno era consumido por la reacción. Después de la reacción, el reactor se enfrió con el serpentín de enfriamiento externo y se ventiló. El análisis de productos se llevó a cabo por cromatografía de gases (GC) como se ha descrito antes, usando 1,2-dibromobencen como el patrón interno añadido después de la reacción. Las condiciones de reacción adicionales y los correspondientes perfiles de reacción que muestran la conversión de las nepetalactonas en dihidronepetalactonas y los subproductos clave se proporcionan a continuación para los ejemplos individuales.

Ejemplo 1 (comparativo)

Hidrogenación de aceite de nébeda a 100°C

A 100°C, tanto la cis-nepetalactona como la trans-nepetalactona se convierten en dihidronepetalactona con una pérdida alta de rendimiento en el ácido pulegánico.

Conc. CMO (% en p)	Disolvente	Catalizador	Carga de catalizador (% en p de CMO)	Presión de H ₂ (MPa)	TOS (h)	Temp. (°C)	Conv. de NPL (%)	Conv. de c,t- NPL (%)	Conv. de t,c- NPL (%)	Rendimiento de DHN (%)	Rendimiento de ácido pulegánico (%)
50	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	8,46	0,17	102	20,8	13,6	22,8	85,9	6,8
					0,50	97	91,7	64,4	99,3	82,7	18,3
					1,00	98	97,3	88,8	100,0	81,1	18,6
					1,78	100	99,4	98,2	100,0	78,1	20,6
					2,75	100	99,7	99,3	100,0	72,7	25,4
					4,00	100	99,8	99,4	100,0	67,3	29,6
					5,18	101	99,8	99,4	100,0	62,7	33,3

Ejemplo 2 (no reivindicado)

Procedimiento en dos etapas

5 Este ejemplo muestra la reacción que se lleva a cabo primero a 15°C durante 4 horas, seguido de 2 horas adicionales a 100°C. Llevando a cabo la reacción en dos etapas, el rendimiento de DHN era mayor y el ácido pulegánico se redujo con respecto al obtenido a la temperatura única de 100°C como se muestra en el ejemplo comparativo 1.

Conc. CMO (% en p)	Disolvente	Catalizador	Carga de catalizador (% en p de CMO)	Presión de H ₂ (MPa)	TOS (h)	Temp. (°C)	Conv. de NPL (%)	Conv. de c,t- NPL (%)	Conv. de t,c- NPL (%)	Rendimiento de DHN (%)	Rendimiento de ácido pulegánico (%)
50	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	8,36	0,17	15	8,6	2,7	10,8	94,4	1,1
					0,50	15	15,0	3,3	19,4	-	1,4
					1,00	15	36,4	8,3	47,1	99,5	1,7
					1,88	15	64,2	19,2	81,4	97,6	2,5
					2,75	15	76,1	27,5	94,7	99,5	2,9
					4,00	15	82,7	40,2	99,3	98,7	3,2
					5,00	100	97,7	92,5	99,9	96,7	3,6
					5,17	101	99,3	98,0	100,0	96,8	3,7
					7,00	99	99,6	98,7	100,0	97,9	3,6

Ejemplos 3-14

Procedimiento en dos etapas

Estos ejemplos muestra la reacción que se lleva a cabo en diferentes condiciones de concentración de CMO, presión, carga de catalizador y catalizador, en el procedimiento en dos etapas.

Ejemplo	Conc. CMO (% en p)	Disolvente	Catalizador	Carga de catalizador (% en p de CMO)	Presión de H ₂ (MPa)	TOS (h)	Temp. (°C)	Conv. de NPL (%)	Conv. de c,t- NPL (%)	Conv. de t,c-NPL (%)	Rendimiento de DHN (%)	Rendimiento de ácido pulegánico (%)
3*	30	Hexanos	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	3,58	0,17	25	81,3	-	89,5	93,5	9,8
						0,50	25	93,1	-	99,6	93,1	9,6
						1,00	25	95,2	21,4	99,9	93,7	9,3
						4,00	25	96,7	42,1	99,9	92,2	9,0
4*	10	2- Propanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	3,47	0,17	25	9,3	5,7	11,0	44,8	4,9
						0,50	25	12,2	1,8	16,7	95,2	7,5
						1,00	25	24,3	5,0	32,7	92,2	5,3
						2,00	25	41,7	8,5	56,2	94,6	3,4
						3,00	25	55,1	13,8	73,2	92,0	2,7
						6,00	25	72,2	22,9	93,8	87,8	8,4
5*	20	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	3,50	0,17	25	9,5	4,3	11,5	63,8	4,5
						1,00	25	37,4	9,5	47,8	86,7	2,8
						2,00	25	55,8	14,3	71,4	83,2	7,6
						3,00	25	63,0	17,8	80,0	82,8	7,6
						6,00	25	79,9	26,7	100,0	81,6	6,8
6*	20	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	3,51	0,17	50	27,7	9,0	34,7	78,1	3,9
						1,00	50	79,2	24,0	100,0	79,1	7,4
						2,00	50	82,6	37,1	100,0	85,0	7,4
						6,00	50	90,2	66,5	100,0	87,8	7,3

Ejemplo	Conc. CMO (% en p)	Disolvente	Catalizador	Carga de catalizador (% en p de CMO)	Presión de H ₂ (MPa)	TOS (h)	Temp. (°C)	Conv. de NPL (%)	Conv. de c,t- NPL (%)	Conv. de t,c-NPL (%)	Rendimiento de DHN (%)	Rendimiento de ácido pulegánico (%)
7*	20	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	3,51	0,17	48	53,1	17,5	66,5	77,1	11,6
						0,50	50	76,1	29,2	93,8	77,6	11,9
						1,00	50	82,7	38,6	99,6	83,4	12,9
						2,00	90	91,8	72,0	100,0	84,1	12,1
						6,00	101	99,8	99,8	100,0	82,5	11,2
8*	20	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	3,49	0,17	26	28,3	8,1	35,8	80,1	4,2
						1,03	25	75,7	24,4	94,8	82,2	8,0
						2,00	25	81,1	33,2	99,3	84,2	8,2
						4,05	99	99,6	98,7	100,0	86,9	7,7
						6,00	100	99,9	99,7	100,0	87,3	7,8
9*	20	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	10	8,04	0,17	25	42,7	11,1	54,3	85,7	3,2
						1,00	25	79,4	29,3	98,1	89,5	2,8
						1,50	25	81,9	35,5	99,4	89,6	2,8
						3,00	98	98,0	93,5	100,0	89,8	3,3
						6,00	99	99,9	99,7	100,0	91,6	3,2
10*	50	Etanol	ESCAT 142 Pd/C 5%	1	8,65	0,47	15	0	0	0	0	0
						2,75	15	0	0	0	0	0
						4,03	100	9,4	6,4	2,0	90,3	2,4
						5,80	99	24,8	15,2	21,8	86,7	3,9
						6,90	100	41,6	26,3	42,7	89,7	4,3

Ejemplo	Conc. CMO (% en p)	Disolvente	Catalizador	Carga de catalizador (% en p de CMO)	Presión de H ₂ (MPa)	TOS (h)	Temp. (°C)	Conv. de NPL (%)	Conv. de c,t- NPL (%)	Conv. de t,c-NPL (%)	Rendimiento de DHN (%)	Rendimiento de ácido pulegánico (%)
11*	50	Etanol	ESCAT 142 Pd/C al 5%	3,5	8,44	0,50	15	6,5	1,4	0,5	105,6	1,1
						1,00	15	13,8	3,3	10,7	103,1	1,7
						1,75	15	21,1	5,1	20,9	106,0	2,1
						2,83	15	28,4	6,3	31,3	107,4	2,1
						4,00	15	35,7	8,7	41,3	100,4	1,9
12	50	Etanol	ESCAT 268 Pt/C al 5%	10	8,36	0,50	27	43,8	12,0	53,7	82,1	17,0
						1,00	25	65,4	19,6	81,1	91,4	11,5
						2,00	24	81,9	31,0	97,7	90,0	8,9
						3,00	24	83,3	36,9	97,8	93,7	9,4
						3,32	96	93,3	76,1	98,7	95,2	9,4
						3,82	100	99,5	98,6	99,8	100,6	11,1
13*	50	Etanol	Acros Rh/C al 5%	10	8,51	0,17	25	5,3	13,7	-	3,2	7,0
						0,50	25	3,8	7,3	-	2,5	9,7
						1,00	28	78,6	44,8	89,0	52,1	43,1
						2,00	25	99,5	98,3	99,9	56,0	40,7
						5,50	100	99,9	99,7	100,0	39,9	51,8
14*	50	Etanol	Strem Chem, Ru/C al 5%	10	8,48	0,17	26	8,3	10,6	-	43,3	35,6
					0,50	0,50	25	30,8	22,3	18,8	27,0	64,7
						1,00	25	49,5	29,1	47,2	35,8	65,7

Ejemplo	Conc. CMO (% en p)	Disolvente	Catalizador	Carga de catalizador (% en p de CMO)	Presión de H ₂ (MPa)	TOS (h)	Temp. (°C)	Conv. de NPL (%)	Conv. de c,t- NPL (%)	Conv. de t,c-NPL (%)	Rendimiento de DHN (%)	Rendimiento de ácido pulegánico (%)
						2,00	25	85,8	46,8	97,7	35,2	59,2
						3,00	25	93,4	76,0	98,6	39,6	60,5
						3,40	95	100,0	100,0	100,0	39,6	56,5
						3,90	101	99,9	99,8	100,0	28,8	63,1
						5,40	99	99,9	99,9	100,0	30,5	65,3
* indica ejemplo de referencia												

5 Cuando en la presente memoria se cita un intervalo de valores numéricos, el intervalo incluye los puntos finales de los mismos y todos los números enteros individuales y fracciones dentro del intervalo, y también incluye todos los intervalos más estrechos dentro del mismo formados por todas las posibles combinaciones diferentes de esos puntos finales y números enteros y fracciones internas para formar subgrupos del grupo mayor de valores dentro del intervalo expuesto en la misma medida como si se citaran explícitamente todos dichos intervalos más estrechos. Cuando se expone en la presente memoria que un intervalo de valores numéricos es mayor que un valor expuesto, el intervalo, no obstante, es finito y está delimitado en su extremo superior por un valor que es operable dentro del contexto de la invención como se describe en la presente memoria. Cuando se expone en la presente memoria que un intervalo de valores numéricos es menor que un valor expuesto, el intervalo, no obstante, está delimitado en su extremo inferior por un valor que no es cero.

10 En esta memoria descriptiva, salvo que se exponga explícitamente otra cosa o se indique lo contrario por el contexto de uso, cantidades, tamaños, intervalos, formulaciones, parámetros, y otras cantidades y características citadas en la presente memoria, en particular cuando están modificados por el término “aproximadamente”, puede ser, pero no es necesario que sea exacto, y también puede ser aproximado y/o mayor o menor (según se desee) de lo expuesto, reflejando tolerancias, factores de conversión, redondeos, errores de medición y similares, así como la inclusión dentro de un valor expuesto de los valores fuera del mismo que, dentro del contexto de esta invención, tienen equivalencia funcional y/u operable con el valor expuesto.

15 En esta memoria descriptiva, salvo que se exponga explícitamente otra cosa o se indique lo contrario por el contexto de uso, cuando una realización del objeto de la presente memoria se exponga o describa que comprende, incluye, contiene, tiene, está compuesta de o está constituida por o de ciertas características o elementos, pueden estar presentes en la realización una o más características o elementos además de los expuestos o descritos explícitamente. Sin embargo, se puede exponer o describir una realización alternativa del objeto de la presente memoria que consiste esencialmente en determinadas características o elementos, en cuya realización no están presentes características o elementos que alterarían materialmente el principio de operación o las características distintivas de la realización. Se puede exponer o describir una realización alternativa más del objeto de la presente memoria que consiste en determinadas características o elementos, en cuya realización, o en las variaciones insustanciales de la misma, solo están presentes las características o elementos específicamente expuestos o descritos.

20 Un catalizador adecuado para usar de la presente memoria se puede seleccionar como uno cualquiera o más de los miembros de la población entera de catalizadores descritos anteriormente por el nombre o estructura. Sin embargo, un catalizador adecuado también se puede seleccionar como uno cualquiera o más o todos los miembros de un subgrupo de una población entera, donde el subgrupo puede tener cualquier tamaño (1, 2, 4 o 6, por ejemplo), y donde el subgrupo se forma omitiendo uno cualquiera o más de los miembros de la población entera como se ha descrito antes. Como resultado, el catalizador en dicho caso puede seleccionarse no solo como uno o más o todos los miembros de cualquier subgrupo de cualquier tamaño que puede formarse a partir de la población entera de catalizadores como se ha descritos antes, sino que el catalizador también se puede seleccionar en ausencia de miembros que se han omitido de la población entera para formar el subgrupo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el catalizador útil en la presente memoria se puede seleccionar como uno o más o todos los miembros de un subgrupo de catalizadores que excluye de la población entera rutenio soportado sobre dióxido de titanio, con o sin la exclusión de la población entera de otros catalizadores también.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar dihidronepetalactona que comprende:

(a) poner en contacto en una mezcla de reacción una cantidad inicial de trans-cis nepetalactona, descrita por la estructura de la fórmula I, y una cantidad inicial de cis-trans nepetalactona descrita por la estructura de fórmula II,



5

con hidrógeno y un primer catalizador de hidrogenación sólido a una primera temperatura o temperaturas, hasta que la cantidad en peso de trans-cis nepetalactona en la mezcla de reacción no es mayor que aproximadamente 50% de su cantidad inicial, para formar una primera mezcla de productos; y

10 (b) poner en contacto la primera mezcla de productos con hidrógeno y un segundo catalizador de hidrogenación sólido a una segunda temperatura o temperaturas, para formar una dihidronepetalactona;

en donde la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 0°C a 100°C, y la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 50°C a 150°C; y

en donde la temperatura o temperaturas en la etapa (b) son mayores que la temperatura o temperaturas en la etapa (a),

15 caracterizado porque el primer y segundo catalizadores de hidrogenación sólidos contienen platino.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 0°C a 60°C, y/o la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 60°C a 150°C.

20 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de 0°C a 50°C, y la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas en el intervalo de más de 60°C a 150°C.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el primer y segundo catalizadores son iguales.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el primer y segundo catalizadores son diferentes.

25 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el hidrógeno se mantiene a una presión de nivel de saturación en la mezcla de reacción a la temperatura de la reacción.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el primer y/o segundo catalizador se selecciona del grupo que consiste en negro de platino y un catalizador Raney de platino.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde en la primera mezcla de productos, la cantidad en peso de trans-cis nepetalactona no es mayor que 10% de su cantidad inicial.

30 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde en la primera mezcla de productos, la cantidad en peso de cis-trans nepetalactona es al menos 60% de su cantidad inicial.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el primer y/o segundo catalizador es platino sobre carbono.