

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 456**

51 Int. Cl.:

C07C 29/56 (2006.01)

C07C 29/78 (2006.01)

C07C 45/62 (2006.01)

C07C 45/82 (2006.01)

C07C 29/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2008 PCT/EP2008/065503**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2009 WO09068444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008 E 08854428 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2225192**

54 Título: **Procedimiento para la producción de mentol ópticamente activo y racémico**

30 Prioridad:

30.11.2007 EP 07122036

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

05.10.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
KIRCHENSTR. 43
67117 LIMBURGERHOF, DE**

72 Inventor/es:

**HEYDRICH, GUNNAR;
GRALLA, GABRIELE;
RAULS, MATTHIAS;
SCHMIDT-LEITHOFF, JOACHIM;
EBEL, KLAUS;
KRAUSE, WOLFGANG;
OEHELSCHLÄGER, STEFFEN;
JÄKEL, CHRISTOPH;
FRIEDRICH, MARKO;
BERGNER, EIKE JOHANNES;
KASHANI-SHIRAZI, NAWID y
PACIELLO, ROCCO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 456 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 producción de mentol ópticamente activo y racémico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento general particularmente económico para la producción de mentol, en especial para la producción de L-mentol y mentol racémico esencialmente enantiomérico y diastereoméricamente puros ópticamente activos partiendo del material de partida citral que está disponible de manera no costosa a escala industrial. En especial, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de mentol ópticamente activo, esencialmente enantioméricamente puro y mentol racémico mientras que evita en gran parte el gasto no deseado y productos secundarios.

10 El mentol, en especial el enantiómero levógiro L-(-)-mentol, debido a sus propiedades de enfriamiento bien conocidas, representa uno de los compuestos químicos de aroma de mayor importancia económica. La demanda de mentol ópticamente activo, mundialmente estimada en aproximadamente 16500 t, se cubre ahora como anteriormente en gran parte de fuentes naturales tales como, por ejemplo, mediante cristalización del L-mentol de aceites naturales, en especial del aceite prensado de *Mentha arvensis* a baja temperatura. La disponibilidad y calidad del mentol así disponible por lo tanto dependen en gran medida de las fluctuaciones de los rendimientos de cosecha anuales y por lo tanto de factores climáticos que son difícil de predecir, lo que puede tener un efecto no ventajoso sobre la estabilidad de precios de la materia prima mencionada. Además, hay una alta demanda a nivel mundial de mentol racémico de buena calidad, que se emplea habitualmente debido a su menor precio cuando esto es adecuado para la aplicación respectiva.

15 Los procedimientos para la síntesis de mentol racémico u ópticamente activo se conocen desde hace tiempo por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en "Mint: the genus mentha" por R. Hopp y B. M. Lawrence, CRC Press, Taylor & Francis Group, 2007, páginas 371 - 397. Los procedimientos conocidos para la producción de mentol conducen o bien a racémico o a mentol ópticamente activo, obteniéndose el mentol ópticamente activo de manera parcialmente sintética partiendo de los materiales de partida disponibles en forma ópticamente activa de fuentes naturales. Además, existe un procedimiento para la producción de L-mentol partiendo de mircenol, que en primer lugar se convierte a una enamina y a continuación se somete a una isomerización asimétrica, como se describe por ejemplo, en "Catalytic Asymmetric Synthesis", por S. Akutagawa, K. Tani, Wiley-VCH, 2000, capítulo 3, págs. 145-161 y S. Otsuka, K. Tani, Synthesis 1992, 665-680.

20 Un objetivo de la síntesis enantioselectiva de L-mentol consiste en proporcionar el compuesto mencionado en alta pureza enantiomérica. A este respecto, en el caso de procedimientos totalmente sintéticos enantioselectivos para la producción de mentol, el grado en el que se obtiene un enantiómero con preferencia frente al otro se determina por la inducción asimétrica de la reacción durante la que se genera el primer átomo de carbono asimétrico, el denominado estado quirogénico.

25 En el caso de síntesis que se llevan a cabo a escala industrial, se prefieren aquellas etapas criogénicas o reacciones en las que se emplean catalizadores enantioselectivos. Habitualmente son considerablemente superiores desde un punto de vista económico sobre las reacciones igualmente posibles con el uso de cantidades estequiométricas de adyuvantes quirales. El grado de inducción asimétrica en el caso de reacciones enantioselectivamente catalizadas se llevarán a cabo con preferencia se determinan por la eficiencia del sistema de catalizador quiral y por lo tanto se fija para un catalizador respectivo y las condiciones de reacción seleccionadas en cada caso. Como resultado, la relación a la que, en un procedimiento llevado a cabo a escala industrial, se forma mentol ópticamente activo además del mentol racémico formado como resultado de una inducción asimétrica incompleta también se fija y únicamente puede ajustarse intercambiando el sistema de catalizador, que es complejo, o adaptando las condiciones de reacción. Ambos únicamente pueden efectuarse un coste considerable, especialmente en el caso de reacciones a escala industrial.

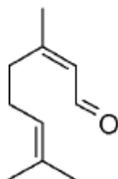
30 Contra este antecedente, el objeto de la presente invención consistía en proporcionar un procedimiento que permite producir mentol ópticamente activo, preferentemente L-mentol y mentol racémico en cantidades a demanda, variables, sin intercambiar el sistema de catalizador enantioselectivo y/o sin necesitar cambiar las condiciones de reacción y uno de los productos siendo obtenido así en exceso. El procedimiento deberá ser adecuado para reacciones a escala industrial y permite el uso de materiales de partida no costosos fácilmente disponibles. Además, el procedimiento deberá producir un rendimiento general alto en un pequeño número de etapas totales. Además, en el marco de la etapa de reacción quirogénica, se deberá utilizar un sistema de catalizador enantioselectivo no costoso y fácilmente disponible.

35 El objetivo se consiguió de acuerdo con la invención mediante la provisión de un procedimiento para la producción de mentol, que comprende las etapas de procedimiento

- a.1) hidrogenación catalítica de neral y/o geranial para dar citronelal,
- 55 b.1) ciclación de citronelal para dar isopulegol en presencia de un catalizador ácido,
- c.1) purificación de isopulegol mediante cristalización y

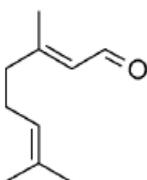
d.1) hidrogenación catalítica de isopulegol para dar mentol.

Como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención sirven aldehídos α,β -insaturados neral de Fórmula (II)



(II)

5 y/o geranial de Fórmula (III)



(III)

10 en cada caso en forma pura o preferentemente en forma de mezclas entre sí. Las mezclas preferidas de geranial y neral son aquellas que contienen más del 90 % en peso, preferentemente del 95 al 99,5 % en peso y de manera especialmente preferente hasta el 96 y lo más preferentemente del 97 al 99,5 % en peso de geranial y neral, pudiendo estar contenidas aún pequeñas cantidades de componentes secundarios, por ejemplo, agua o restos de disolvente y refiriéndose los datos en % en peso en este caso, como en el marco de toda la divulgación, a la cantidad total de las mezclas respectivas.

15 La composición de las mezclas de sustancias que contienen neral y geranial que pueden emplearse de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites. De acuerdo con la invención, se prefieren aquellas mezclas que contienen de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente del 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,5 a aproximadamente el 5 % en peso y de manera muy especialmente preferente de aproximadamente el 0,5 al 3 % en peso, de geranial y de aproximadamente el 80 % en peso a aproximadamente el 99,9 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 90 % en peso a aproximadamente el 99,9 % en peso, de manera especialmente preferente de aproximadamente el 95 % en peso a aproximadamente el 99,5 % en peso y de manera muy especialmente preferente de aproximadamente del 96 al 99 % en peso, de neral, refiriéndose todos los datos en % en peso a la cantidad total de las mezclas de sustancias respectivas.

25 Como material de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención también es posible utilizar mezclas que contienen geranial y neral que comprenden geranial en una fracción mayor a la descrita previamente, tal como por ejemplo, la mezcla de geranial y neral conocida como citral. El citral consiste en equilibrio en aproximadamente el 50 % en peso de geranial y aproximadamente el 50 % en peso de neral y está fácilmente disponible a escala industrial, por ejemplo, por separación térmica de 3-metil-2-buten-1-al-diprenilacetal con eliminación de prenol para dar cis/trans-prenil(3-metil-butadienil)-éter, transposición de Claisen del mismo para dar 2,4,4-trimetil-3-formil-1,5-hexadieno y transposición de Cope posterior del mismo, tal como se describe, por ejemplo, 30 en el documento EP 0 992 477, al que se hace referencia en la presente en su totalidad y que por lo tanto es parte de la presente divulgación, así como las referencias citadas en la misma.

Etapa de procedimiento 0): Separación destilativa de mezclas de sustancias que contienen neral y geranial

35 Cuando se usan mezclas que contienen geranial y neral, por ejemplo, cuando se usa el citral descrito anteriormente, se ha probado que es ventajoso que los dos compuestos isoméricos, que difieren únicamente en la configuración del doble enlace en la posición α,β pueden separarse, purificarse y/o enriquecerse por procedimientos destilativos. Esto hace posible, por ejemplo, partiendo del citral como se describió anteriormente, proporcionar mezclas de neral y geranial prácticamente en cualquier relación de mezclado deseada. De esta manera, el geranial o neral enriquecido o puro, preferentemente neral, es accesible partiendo de mezclas que contienen neral y geranial, preferentemente partiendo de citral como se describió anteriormente.

40 En el contexto de una forma de realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de mentol consecuentemente de manera adicional comprende, como etapa de procedimiento opcional 0), la separación destilativa de mezclas que contienen geranial y neral para dar geranial o neral puro, preferentemente neral.

Además, se ha encontrado que la separación destilativa de mezclas que contiene geranial y neral puede llevarse a

cabo particularmente de manera ventajosa por medio de una columna de pared de separación o una interconexión de columnas acopladas térmicamente. De esta manera, en particular neral es accesible en forma pura o enriquecida a través de separación destilativa de mezclas de sustancias que contienen geranial y neral.

5 Dicha separación destilativa de mezclas que contienen geranial y neral se lleva a cabo ventajosamente continuamente. En el contexto de una forma de realización preferida, para la separación destilativa de mezclas que contienen geranial y neral, se introduce un procedimiento continuo para la producción de neral de Fórmula (II) en la forma pura o enriquecida mediante separación destilativa de neral de mezclas de sustancias que comprenden neral y geranial de Fórmula (III), llevándose a cabo la separación destilativa en una columna de pared de separación o en una interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico teniendo de 80 a 200 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 200 mbar.

15 Los materiales de alimentación adecuados para llevar a cabo esta forma de realización preferida del procedimiento de separación destilativa de mezclas que contienen neral y geranial son mezclas de sustancias que contienen neral y geranial, preferentemente aquellas que consisten predominantemente en los isómeros de doble enlace neral y geranial. Entre estos, se prefieren las mezclas de sustancias que comprenden al menos del 90 % en peso al 100 % en peso, de manera especialmente preferente de al menos el 95 al 98 % en peso (en cada caso con respecto a la cantidad total de la mezcla de sustancias respectiva) de geranial y neral o que consisten en los mismos en las fracciones específicas y además pueden contener en pequeña medida, es decir, en una fracción de hasta el 10 % en peso, preferentemente hasta el 5 % en peso (en cada caso con respecto a la cantidad total de la mezcla de sustancias respectiva) también los componentes adicionales tales como, por ejemplo, isómeros, productos secundarios o impurezas. Un material de alimentación preferido es citral producido sintéticamente, especialmente aquel que se ha obtenido por separación térmica de 3-metil-2-buten-1-al-diprenilacetil con eliminación de prenol para dar éter cis/trans-prenilo (3-metilbutadienilo), transposición de Claisen del mismo para dar 2,4,4-trimetil-3-formil-1,5-hexadieno y transposición de Cope posterior del mismo, como se describió, por ejemplo, en el documento EP 0 992 477. Este contiene normalmente de aproximadamente el 45 a aproximadamente el 55 % en peso de neral además de aproximadamente el 55 a aproximadamente el 45 % en peso y de aproximadamente el 1 al 5 % en peso de compuestos y/o impurezas adicionales.

25 En el contexto de una forma de realización particular, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende, como etapa de procedimiento adicional previa, el procedimiento de producción mencionado anteriormente de citral partiendo de 3-metil-2-buten-1-al-diprenilacetil.

30 En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de separación de mezclas que contiene geranial y neral que pueden usarse de acuerdo con la invención, se usa una mezcla de sustancias que consiste en del 30 al 70 % en peso, preferentemente del 40 a 60 % en peso, de neral, del 70 al 30 % en peso, preferentemente del 60 al 40 % en peso, de geranial y del 0 al 5 % en peso de componentes adicionales, complementándose los porcentajes hasta el 100 % en peso.

35 La separación destilativa que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención habitualmente se lleva a cabo separando la mezcla de sustancias que contiene neral y geranial usada en, en cada caso, una o varias fracción o fracciones de bajo punto de ebullición, de punto de ebullición medio y de alto punto de ebullición y retirando neral en forma pura o enriquecida como fracción de componentes de punto de ebullición medio en el punto de derivación lateral de la columna de pared de separación usada o la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico en forma líquida o gaseosa.

40 Consecuentemente, el procedimiento de separación destilativa que puede usarse preferentemente en el contexto de la etapa de procedimiento opcional 0) para separar mezclas de sustancias que contienen neral y geranial y también un procedimiento continuo para aislar neral, preferentemente un procedimiento continuo para aislar neral en forma pura o enriquecida mediante separación destilativa de neral a partir de mezclas de sustancias que contienen neral y geranial, la separación destilativa siendo llevada a cabo en una columna de pared de separación en una interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico con de 80 a 200 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta, es decir, a presión absoluta en la columna de pared de separación o la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico de 5 a 200 mbar.

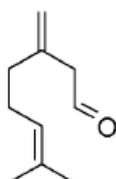
45 La columna de pared de separación que se usará preferentemente para la separación destilativa en el contexto de la etapa de procedimiento opcional 0) para la separación de mezclas de sustancias que contienen neral y geranial y/o la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico tiene o tienen de 80 a 200, preferentemente de 100 a 180, etapas de separación teóricas y uno o más, preferentemente de 1 a 3, de manera especialmente preferente 1 o 2, puntos de derivación laterales. Se prefiere el uso de una columna de pared de separación como se describió anteriormente.

55 El procedimiento para la producción de neral puro o enriquecido que se llevará a cabo preferentemente en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a una presión de funcionamiento absoluta en la columna de pared de separación o en la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un

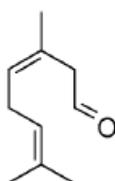
acoplamiento térmico de 5 a 200 mbar, preferentemente de 5 a 100 mbar, de manera especialmente preferente de 5 a 70 mbar y de manera muy especialmente preferente de 10 a 50 mbar y de manera especialmente preferente de 10 a 40 mbar. Preferentemente, la columna de pared de separación o en la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico se hace funcionar a este respecto de manera que la presión de cabeza absoluta es de 10 a 50 mbar, preferentemente de 10 a 40 mbar. Así mismo, preferentemente la columna de pared de separación o la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico se hacen funcionar a este respecto de manera que la presión inferior absoluta es de 5 a 200 mbar, preferentemente de 10 a 100 y de manera especialmente preferente de 20 a 50 mbar.

La relación de flujo de retorno cuando se lleva a cabo el procedimiento de la separación destilativa de geranial y neral puede variar dentro de amplios límites y habitualmente es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2000:1, preferentemente de aproximadamente 20:1 a 1000:1. También es ventajoso un procedimiento de deflector, es decir, la corriente de retorno se condensa solo en el condensador de cabeza de la columna y se alimenta de nuevo a la columna. En tal caso energéticamente favorable de condensación parcial, el producto de cabeza que será descargado se produce exclusivamente en el refrigerador, el cual puede hacerse funcionar a una temperatura más baja.

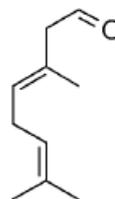
Por el término "neral en forma enriquecida" se entenderán mezclas de sustancias que contiene neral que tienen un contenido superior de neral que la mezcla de sustancias que contiene neral o geranial usada en cada caso de acuerdo con la invención. Preferentemente, por el término neral en forma enriquecida se entenderá neral que tiene una pureza, es decir, un contenido neral, del 80 al 95 % en peso, preferentemente del 85 al 95 % en peso y de manera muy especialmente preferente del 90 al 95 % en peso. El procedimiento de acuerdo con la invención permite también la producción de neral (cis-citral) en forma pura. Por el término "neral en forma pura" se entenderá neral con un contenido mayor o igual al 95, 96 o 97 % en peso, preferentemente, mayor o igual al 98 % en peso y de manera especialmente preferente del 98 al 99,5 % en peso. De manera especialmente preferente, por el término "neral en forma pura" se entenderá neral que tiene un contenido de geranial de hasta el 1 % en peso, preferentemente del 0,05 al 0,5 % en peso y de manera especialmente preferente del 0,1 al 0,3 % en peso. Así mismo preferentemente, el neral en forma pura accesible de acuerdo con la invención tiene un contenido de iso-citrales de las Fórmulas (IV), (V) y (VI)



(IV)



(V)



(VI)

de hasta el 2 % en peso, preferentemente del 0,1 al 1 % en peso, refiriéndose todos los datos en el contexto de la presente invención a la cantidad total de las mezclas de sustancias respectivas.

La alimentación, es decir, la mezcla de sustancias que se usará, puede alimentarse en forma líquida o gaseosa en la columna de pared de separación o la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico, preferentemente en la columna de pared de separación y que se separará en la misma en una fracción superior e inferior y también uno más, preferentemente en dos o más, derivaciones laterales como se describió anteriormente. En una derivación lateral, el producto neral de valor se produce en la pureza deseada. En una forma de realización particular, un postcondensador se conecta aguas abajo del condensador de cabeza de la columna y se enfría con líquido refrigerante (por ejemplo salmuera), y una fracción de bajo punto de ebullición con bajo contenido de neral también se produce.

Para la descomposición destilativa continua de mezclas de sustancias múltiples, de acuerdo con la técnica anterior, se pueden usar diferentes variantes de procedimiento. En el caso más simple, la mezcla de alimentación se fracciona en dos fracciones, una fracción de cabeza de componentes de bajo punto de ebullición y una fracción de cola de componentes de alto punto de ebullición. Cuando se separan las mezclas de alimentación en más de dos fracciones, es necesario utilizar una pluralidad de columnas de destilación de acuerdo con esta variante de procedimiento. Con el fin de limitar la complejidad del aparato, las columnas con salidas laterales de líquidos o vapores se usan si es posible en la separación de mezclas de múltiples sustancias. Sin embargo, el uso posible de columnas de destilación con salidas laterales se restringe severamente por el hecho de que los productos retirados en los puntos de salidas laterales nunca son completamente puros. En el caso de retiradas laterales en la sección de rectificación que habitualmente tienen forma líquida, el producto lateral contiene aún fracciones de componentes con bajo punto de ebullición que deberán retirarse a través de la parte superior. Lo mismo se aplica para retiradas laterales en la sección de separación, que en su mayor parte tienen lugar en forma de vapor, en la cual el producto aún tiene fracciones de alto punto de ebullición. El uso de columnas de derivación laterales convencionales por lo tanto se restringe a casos en donde son permisibles los productos laterales contaminados.

Una posibilidad auxiliar la ofrecen las columnas de pared de separación. Este tipo de columnas se describe por ejemplo, en los documentos US 2.471.134; US 4.230.533; EP 0 122 367; EP 0 126 288; EP 0 133 510; Chem. Eng. Technol. 10 (1987) 92 - 98; Chem.-Ing.-Tech. 61 (1989) n.º 1, 16 - 25; Gas Separation and Purification 4 (1990) 109 - 114; Process Engineering 2 (1993) 33 - 34; Trans IChemE 72 (1994) Parte A 639 - 644 y Chemical Engineering 7 (1997) 72 - 76.

En el caso de este diseño, es posible retirar productos laterales así mismo en forma pura. En la región central, por encima y por debajo del punto de alimentación y la separación lateral, se monta una pared de separación que sella la sección de alimentación de la sección de separación y evita el mezclado cruzado de corriente de líquido y vapor en esta sección de columna. Como resultado, el número de columnas de destilación requerido en total se reduce cuando se separan mezclas de sustancias múltiples. Dado que este tipo de columnas constituye una simplificación el aparato de columnas de destilación acopladas térmicamente, además también tiene un consumo de energía particularmente bajo. Una descripción de las columnas de destilación acopladas térmicamente, que se pueden diseñar en varias configuraciones de aparatos, así mismo pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente en la bibliografía especializada. Las columnas de pared de separación y las columnas acopladas térmicamente ofrecen ventajas sobre la disposición de columnas de destilación convencionales tanto con respecto al requerimiento de energía como también los costes de inversión y por lo tanto se han usado crecientemente en la industria.

La Figura 1 muestra, en forma esquemática, una forma de realización preferida de la separación opcional preferida de acuerdo con la invención de la mezcla de sustancias que contiene neral y geranial que se usará en una fracción de cabeza con contenido de neral bajo (j), una fracción lateral rica en neral (f) y una fracción de cola con bajo contenido de neral (g). La alimentación que contiene neral y geranial para la columna de pared de separación puede tener lugar en forma líquida (b), en forma gaseosa (c), o en forma gaseosa y líquida.

La Figura 2 muestra, en forma esquemática, una forma de realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de neral en forma pura o enriquecida, en la cual, además de los aspectos especificados bajo la Figura 1, incluyendo la derivación lateral (f), se proveen los puntos de derivación lateral (n) y (o).

El procedimiento para la separación destilativa de las mezclas de sustancias que contienen geranial y neral que se llevarán a cabo preferentemente de acuerdo con la invención se lleva a cabo continuamente. En consecuencia, las mezclas de sustancias que contienen neral y geranial que se usarán como material de partida se alimentan continuamente a la columna de pared de separación o a la interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico y los productos (fracciones) o productos secundarios obtenidos de acuerdo con la invención se descargan continuamente.

Habitualmente conectados aguas abajo de la columna hay un condensador adicional, la temperatura de trabajo de la cual es de 10 a 40 K, preferentemente de 20 a 30 K, por debajo de la temperatura de trabajo del condensador de cabeza de la columna de pared de separación. Con la ayuda de esto, una gran parte de los componentes de bajo punto de ebullición aún contenidos en la corriente de cabeza (k) puede precipitarse.

Las columnas de pared de separación se pueden reemplazar en cada caso por dos columnas acopladas térmicamente. Esto es particularmente favorable cuando las columnas están presentes o las columnas se harán funcionar a diferentes presiones. En el caso de columnas térmicamente acopladas, puede ser ventajoso evaporar parcial o completamente la corriente de cola de la primera columna en un evaporador adicional y a continuación alimentarlo a la segunda columna. Esta evaporación previa es particularmente apropiada cuando la corriente de cola de la primera columna contiene cantidades relativamente grandes de componentes de punto de ebullición medio. En este caso, la evaporación previa puede tener lugar a un nivel de temperatura relativamente bajo y el evaporador en la segunda columna puede ser descargado. Además, como resultado de esta medida, la sección de separación de la segunda columna puede ser descargada significativamente. La corriente previamente evaporada puede alimentarse a la segunda columna en forma bifásica o en forma de dos corrientes separadas.

Además, tanto en el caso de columnas de pared de separación como en el caso de columnas acopladas térmicamente, puede ser ventajoso someter la corriente de alimentación a una evaporación previa y a continuación alimentarla a la columna en forma bifásica o en forma de dos corrientes. Esta evaporación previa es particularmente apropiada cuando la corriente de alimentación contiene cantidades relativamente grandes de componentes de bajo punto de ebullición. Como resultado de la evaporación previa, la sección de separación de la columna puede descargarse significativamente.

Las columnas de pared de separación y columnas térmicamente acopladas pueden diseñarse como columnas empacetas con empaquetamientos aleatorios o empaquetamientos estructurados, o como columnas de platos. En el procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de neral en forma pura o enriquecida, se prefiere el uso de columnas empacetas. A este respecto, el metal laminado estructurado o los empaquetamientos de telas con un área superficial específica de aproximadamente 100 a 750 m²/m³, preferentemente de aproximadamente 350 a 500 m²/m³, son particularmente adecuados.

Si, como en el caso de la presente invención, se plantean requerimientos particularmente altos en cuanto a las purzas de los productos, es conveniente equipar la pared de separación con aislamiento térmico. Una descripción de las diferentes opciones para el aislamiento térmico de la pared de separación se puede encontrar en el documento EP-A 0 640 367. Un diseño de doble pared con un espacio de gas estrecho entre ellas es particularmente favorable.

Para la regulación de las columnas de pared de separación y columnas acopladas térmicamente, se han descrito varias estrategias de regulación. Se pueden encontrar descripciones en los documentos US 4.230.533; DE 35 22 234; EP 0 780 147; Process Engineering 2 (1993) 33-34 en Ind. Eng. Chem. Res. 34 (1995), 2094 - 2103.

En el caso de separación de mezclas de sustancias múltiples en una fracción de bajo punto de ebullición, punto de ebullición medio y alto punto de ebullición, habitualmente existen especificaciones que se refieren a la fracción máxima permisible de componentes de bajo punto de ebullición y componentes de bajo punto de ebullición en la fracción de componentes de punto de ebullición medio. A este respecto, cualquier componente individual que son críticos para el problema de separación, los componentes clave así llamados, o la suma de varios componentes clave, se especifican. Estos componentes clave en el contexto de esta etapa de procedimiento opcional de la presente invención son geranial como componente secundario de alto punto de ebullición e isocitral o una mezcla de iso-citrales isoméricos como componente secundario de bajo punto de ebullición.

El cumplimiento con la especificación para los componentes de alto punto de ebullición en la fracción de componentes de punto de ebullición medio pueden regularse, por ejemplo, a través de la relación de división del líquido en el extremo superior de la pared de separación. A este respecto, la relación de división del líquido en el extremo superior de la pared de separación se ajusta preferentemente de manera que la concentración de los componentes clave para la fracción de alto punto de ebullición en el líquido en el extremo superior de la pared de separación constituye del 10 al 80 %, preferentemente del 30 al 50 %, del valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La división de líquidos preferentemente se ajusta al efecto de que más líquido se alimenta a la sección de alimentación en el caso de contenidos superiores de los componentes clave en la fracción de alto punto de ebullición y menor en el caso de contenidos inferiores de los componentes clave en la fracción de alto punto de ebullición.

Consecuentemente, la especificación para los componentes de bajo punto de ebullición en la fracción de componentes de punto de ebullición medio puede regularse por la potencia de caldeo. En este sentido, por ejemplo, la potencia de caldeo en el evaporador se ajusta de manera que la concentración de los componentes clave en la fracción de componentes de bajo punto de ebullición en el líquido en el extremo inferior de la pared de separación constituye del 10 al 80, preferentemente del 30 al 50 %, o el valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La potencia de caldeo preferentemente se ajusta al efecto de que se incrementa la potencia de caldeo en el caso de un contenido superior de componentes clave en la fracción de componentes de bajo punto de ebullición y la potencia de caldeo se reduce en el caso de un contenido inferior de componentes clave en la fracción de componentes de bajo punto de ebullición.

Para compensar las alteraciones de la cantidad de alimentación o la concentración de alimentación, ha demostrado ser ventajoso, a través de un mecanismo de regulación correspondiente (por ejemplo, por medio de especificaciones de regulación en el sistema de control del procedimiento) garantizar que las corrientes cuantitativas de los líquidos a las secciones de columna (2), es decir, la sección de rectificación de la sección de alimentación y (5), es decir, la sección de separación de la sección de separación, no puedan bajar más del 30 % de su valor normal.

Para la extracción y división de los líquidos en el extremo superior de la pared de separación y en los puntos de separación laterales, ambos espacios de recolección internos como también los dispuestos fuera de la columna son adecuados para el líquido, suponiendo la función de un depósito de bomba o proporcionando un nivel de líquido estático suficientemente alto, que permite la alimentación adicional controlada de líquido por medio de elementos de ajuste, ejemplo válvulas. Cuando se utilizan columnas empaquetadas, el líquido se captura primero en colectores y se pasa del mismo a un espacio de recolección interno o externo.

En lugar de una columna de pared de separación, que se prefiere para una nueva construcción con respecto a costes de inversión, también es posible interconectar dos columnas de destilación en un tipo de acoplamiento térmico de manera que corresponden a una columna de pared de separación en términos de requerimiento de energía. Pueden ser una alternativa útil para dividir columnas de pared en donde están disponibles las columnas existentes. Las formas apropiadas de la interconexión pueden seleccionarse dependiendo del número de placas en las columnas existentes.

Si, en el contexto de esta forma de realización de la etapa de procedimiento 0), que se llevará a cabo si se desea, para separar mezclas de sustancias que contienen geranial y neral, dos columnas de destilación se utilizan en una interconexión en forma de un acoplamiento térmico, se ha probado que es ventajoso equipar ambas columnas de destilación acopladas térmicamente de esta manera cada una con su propio evaporador y condensador. Además, las dos columnas acopladas térmicamente pueden hacerse funcionar a diferentes presiones y únicamente se pueden transportar líquidos en las corrientes de conexión entre las dos columnas. En el contexto de una forma de realización preferida, la corriente de cola de la primera columna se evapora parcial o completamente en un

evaporador adicional y a continuación pasa a la segunda columna en forma bifásica o en forma de una corriente gaseosa y una corriente líquida.

5 En el contexto de una forma de realización particularmente preferida, el procedimiento de separación preferido de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa de procedimiento opcional 0) se lleva a cabo en una planta como se muestra esquemáticamente en la Figura 1. La forma de realización preferida se caracteriza porque se utiliza una columna de pared de separación (TK) la cual tiene una pared de separación (T) en la dirección longitudinal de la columna para formar una región de columna común superior (1), una región de columna común inferior (6), una sección de alimentación (2, 4) con sección de rectificación (2) y sección de separación (4), y una sección de separación (3, 5) con sección de separación (3) y sección de rectificación (5).

10 De acuerdo con la invención, la mezcla de sustancias que contienen neral y geranial (a) que sirve como un material de alimentación preferentemente se alimenta en la sección media de la sección de alimentación (2, 4), el neral, en forma pura o enriquecida, se obtiene como derivación lateral (f) de la región central de la sección de separación (3, 5) y una o más fracciones de bajo punto de ebullición se retiran de la región de columna común superior (1) y una o más fracciones de alto punto de ebullición de la región de columna común inferior (6).

15 La corriente de alimentación (a) puede introducirse en la columna (TK) a través del precalentador (VH) como una corriente líquida (b), gaseosa (c) o parcialmente líquida y gaseosa. La corriente de cabeza de la columna se condensa completa o parcialmente en el condensador (K). En el caso de condensación parcial (operación de deflegmador), la corriente sin gas (k) del condensador de cabeza (K) habitualmente contiene aún cantidades notables de componentes de bajo punto de ebullición condensables, que pueden precipitarse en un postcondensador operado a baja temperatura.

20 El producto de cabeza precipitado en el condensador (K) puede regularse en el recipiente destilado (DB) y se alimenta de nuevo a la columna como corriente de retorno de columna (i) a través de la bomba de retorno (RP). Si se requiere, una fracción destilada (j) puede obtenerse también de lo mismo. En el caso de integración del condensador en la parte superior de la columna, es posible dispensarla con el recipiente de destilado (DB) y la bomba de retorno (RP).

25 La corriente de cola se alimenta ventajosamente al evaporador de cola (SV) a través de la bomba de circulación (UP), que preferentemente está diseñada como un evaporador de película de separación. La descarga inferior (g) de la columna (TK) también puede retirarse de esta corriente de circulación bombeada.

30 El producto neral de valor en forma pura o enriquecida preferentemente se retira como corriente de derivación lateral líquida (f), de la sección de separación de la columna de pared de separación (TK). También siempre es posible, si se requiere, retirar el producto de corriente de valor (f) como una salida de gases, aunque habitualmente se requiere un condensador adicional.

35 La subregión común superior (1) de la columna habitualmente tiene del 5 al 50 %, la sección de rectificación (2) de la sección de alimentación de la columna del 5 al 50 %, la sección de separación (4) de la sección de alimentación de la columna del 2 al 50 %, la sección de separación (2) de la sección de separación de la columna del 5 al 50 %, la sección de rectificación (5) de la sección de separación del 2 al 50 %, y la sección inferior común (6) de la columna del 5 al 50 %, del número total de etapas de separación teóricas de la columna, completándose los porcentajes seleccionados hasta el 100 %.

40 Preferentemente, la subregión común superior (1) de la columna tiene del 10 al 25 %, la sección de rectificación (2) de la sección de alimentación de la columna del 15 al 30 %, la sección de separación (4) de la sección de alimentación de la columna del 5 al 20 %, la sección de separación (3) de la sección de separación de la columna del 15 al 30 %, la sección de rectificación (5) de la sección de separación del 5 al 20 %, y la sección inferior común (6) de la columna del 10 al 25 %, del número total de las etapas de separación teóricas de la columna, sumando los porcentajes seleccionados el 100 %.

45 La suma del número de placas teóricas de subregiones (2) y (4) en la sección de alimentación preferentemente es del 80 al 110 %, particularmente de preferencia del 95 al 105 %, de la suma del número de placas de las subregiones (3) y (5) en la sección de separación.

50 Ventajosamente, el punto de alimentación y el punto de derivación lateral, con respecto a la posición de las etapas de separación teóricas, se disponen a diferentes alturas en la columna, en virtud del punto de alimentación que se dispone de 1 a 50, preferentemente de 30 a 45, etapas de separación teóricas superiores o inferiores al punto de derivación lateral.

55 Además se ha probado que es ventajoso cuando la subsección de la columna que se divide por la pared de separación y consiste en las subregiones (2), (3), (4) y (5) o secciones de la misma se equipa con empaquetamientos estructurados o empaquetamientos aleatorios (por ejemplo) empaquetamientos de telas tales como Montz A3-500, Sulzer BX o CY). Además, se ha probado que es ventajoso cuando la pared de separación en esas subregiones se aísla térmicamente.

ES 2 636 456 T3

La corriente de vapor en el extremo inferior de la pared de separación puede ajustarse a través de la selección y/o dimensionando las partes internas de separación y/o la incorporación de los dispositivos que generan una pérdida de presión, por ejemplo, de restrictores, tales como la relación de la corriente de vapor en la sección de alimentación de manera que la sección de separación es de 0,8 a 1,2, preferentemente de 0,9 a 1,1.

5 El líquido que sale de la subregión común superior (1) de la columna se recopila ventajosamente en un espacio de recolección dispuesto en la columna o fuera de la columna y se divide en una forma dirigida por un sistema de ajuste fijo o regulación en el extremo superior de la pared de separación de manera que la relación de la corriente líquida a la sección de alimentación de manera que la sección de separación es de 0,1 a 2,0 en el caso de una alimentación de líquidos predominantemente y de 1,0 a 2 en el caso de una alimentación gaseosa. A este respecto, la alimentación líquida se prefiere de acuerdo con la invención.

10 El líquido que sale de la subregión común superior (1) a la sección de alimentación puede transportarse a través de una bomba o introducirse bajo control cuantitativo a través de una altura de alimentación estática de al menos 1 m, preferentemente a través de una regulación de cascadas junto con la regulación de nivel de líquido del espacio de recolección. La regulación preferentemente se ajusta de manera que la cantidad de líquido introducida a la sección de alimentación no puede estar por debajo del 30 % del valor normal deseado. Además, la división del eflujo líquido de la subregión (3) en la sección de separación de la columna a la derivación lateral y la subregión (5) en la sección de separación de la columna se ajusta ventajosamente por medio de una regulación de manera que la cantidad de líquido introducida a la subregión (5) no puede estar por debajo del nivel de 30 % del valor normal deseado. Los valores normales a este respecto se asumen ventajosamente por ser el doble de cuatro veces la cantidad de alimentación de la mezcla geranial/neral.

15 La columna de pared de separación que se usará preferentemente en el contexto de la etapa de procedimiento opcional 0) tiene preferentemente, en los extremos superior e inferior de la pared de separación, opciones de muestreo de las cuales se pueden tomar muestras en forma líquida o gaseosa de la columna, continuamente o en intervalos de tiempo y pueden investigarse con respecto a su composición, preferentemente por cromatografía de gases.

20 La relación de división del líquido en el extremo superior de la pared de separación preferentemente se ajusta de manera que la concentración de los componentes de la fracción de alta ebullición para los cuales el límite de concentración particular se logrará en la derivación lateral (en especial geranial) en el líquido en el extremo superior de la pared de separación constituye del 10 al 80 %, preferentemente del 30 al 50 %, del valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La división de líquidos deberá justarse preferentemente al efecto de que más líquido se pasa a la sección de alimentación en el caso de contenidos de componentes superiores de la fracción de alto punto de ebullición y menos en el caso de contenidos inferiores de componentes de la fracción de alto punto de ebullición.

25 La potencia de caldeo en el evaporador (SV) preferentemente se ajusta de manera que la concentración de los componentes de la fracción de bajo punto de ebullición para la cual un límite de concentración particular se logrará en la derivación lateral (en especial isocitratos) en el extremo inferior de la pared de separación constituye del 10 al 80 %, preferentemente del 30 al 50 % del valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La potencia de caldeo se ajusta ventajosamente al efecto que la potencia de caldeo se incrementa en el caso de un contenido superior de componentes de la fracción de bajo punto de ebullición y la potencia de caldeo se reduce en el caso de un contenido inferior de componentes de la fracción de bajo punto de ebullición.

30 La separación del destilado, es decir, la separación de los productos secundarios de bajo punto de ebullición, preferentemente tiene lugar en una forma controlada por temperatura. La temperatura de regulación usada ventajosamente es un sitio de medición en la subregión (1) de la columna que se dispone de 3 a 8, preferentemente de 4 a 6, las etapas de separación teóricas debajo del extremo superior de la columna.

35 La separación del producto de cola preferentemente tiene lugar en una forma regulada cuantitativamente, preferentemente como una función de la cantidad de alimentación.

La separación de neral obtenida como producto lateral en forma pura o enriquecida preferentemente tiene lugar en una forma regulada a nivel, la variable controlada usada preferentemente siendo el nivel de líquidos en la parte inferior de la columna.

40 La corriente de alimentación (a) preferentemente es se evapora previamente parcial o completamente y la alimentación a la columna en forma bifásica o en forma de una corriente gaseosa o una líquida.

En el contexto de una forma de realización preferida, se usa una columna de pared de separación, la pared de separación que no se suelda en la columna pero se configura en forma de segmentos colocados de manera suelta y sellados adecuadamente.

45 La división de líquidos en las subregiones individuales de la columna preferentemente pueden ajustarse de manera no uniforme en una forma dirigida, en cuyo caso el líquido se agrega un grado incrementado en la región de pared, especialmente en las subregiones (2) y (5) y se agrega a un grado reducido en la región de pared en las

subregiones (3) y (4).

La relación de división del líquido de retorno entre el lado de separación y el lado de alimentación de la pared de separación preferentemente es de 1:1 a 3:1, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

5 La posición de la pared de separación en las subregiones individuales de la columna puede ajustarse ventajosamente de manera que las secciones cruzadas de alimentación y las secciones de separación tienen diferentes áreas.

10 Una forma de realización particularmente preferida del procedimiento, que se llevará a cabo preferentemente en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa de procedimiento opcional 0), para la producción de neral puro o enriquecido se caracteriza porque al menos una fracción de bajo punto de ebullición se obtiene como un líquido o gas, preferentemente como una derivación lateral líquida (n) en la sección superior(1) de la columna, preferentemente de 4 a 10 etapas de separación teóricas por debajo de la cabeza de la columna (véase Figura 2). En este caso, es conveniente dividir la sección de columna superior (1) en dos secciones ((1 a) y (1 b)). Entre estas secciones, el flujo de líquidos de la sección (1a) puede capturarse por un colector adecuado y será distribuido de nuevo en la sección subyacente (1b) (véase la Figura 2). Es posible retirar una fracción con un bajo contenido de componentes de bajo punto de ebullición y neral que contiene sobre todo citrales isoméricos particulares del colector.

15 Esta fracción de productos secundarios ricos en isocitral a través de la derivación lateral adicional (n) puede volverse a utilizar adecuadamente, por ejemplo, puede someterse a una hidrogenación completa o a una hidrogenación parcial para dar tetrahidrogeraniol, como resultado de lo cual es posible evitar productos de desecho y/o productos secundarios que requieren ser desechados.

20 En el contexto de una forma de realización que es particularmente preferida de acuerdo con la invención, la etapa de procedimiento opcional 0) por lo tanto se refiere a un procedimiento continuo para la producción de neral de Fórmula (I) en forma pura o enriquecida a través de separación destilativa de neral de mezclas sustancialmente que comprenden neral y geraniol de Fórmula (II)

25 - llevándose a cabo la separación destilativa en una columna de pared de separación (TK) que tiene una pared de separación (T) en la dirección longitudinal de la columna para formar una región de columna común superior (1), una región de columna común inferior (6), una sección de alimentación (2, 4) con sección de rectificación (2) y sección de separación (4) y una sección de separación (3, 5) con sección de separación (3) y sección de rectificación (5), teniendo de 80 a 200 etapas de separación teóricas y una pluralidad, preferentemente de 2 a 4, de manera especialmente preferente de 2 o 3, puntos de salidas laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 200 mbar y

30 - obteniéndose neral en forma pura o enriquecida como derivación lateral (f) de la región central de la sección de separación (3, 5) y

35 - una fracción de bajo punto de ebullición (n) se obtiene como un líquido o gas, preferentemente como una derivación lateral líquida de la región de columna común superior (1).

40 Una forma de realización preferida adicional del procedimiento de separación que se puede usar de acuerdo con la invención se caracteriza porque al menos se obtiene una fracción de alto punto de ebullición como derivación lateral gaseosa (o) en la subregión común de la columna (6), preferentemente de 1 a 5 etapas de separación teóricas por encima de la parte inferior de la columna (véase la Figura 2). Como resultado, se puede obtener un producto rico en geraniol con un contenido particularmente bajo de componentes de alto punto de ebullición. En este caso, puede ser conveniente dividir la sección de columna inferior (6) en dos secciones (6a y 6b). Entre estas secciones, el flujo de líquidos de la sección (6a) puede capturarse por un colector adecuado y distribuido de nuevo en la sección subyacente (6b) (véase la Figura 2), y también se puede retirar la corriente de gas para la derivación lateral.

45 El evaporador de cola (SV) usado para la columna de pared de separación puede ser ventajosamente un aparato de capa fina, por ejemplo, un evaporador de película de precipitación.

El condensador de cabeza (K) puede configurarse por ejemplo como un aparato de placa e integrarse en la camisa de columna.

50 El neral en forma pura o enriquecida accesible por el procedimiento de separación destilativa descrita de acuerdo con la etapa de procedimiento opcional 0) se obtiene continuamente a través de la derivación lateral o en el caso en donde se proveen salidas laterales adicionales, a través de la derivación lateral media (f) y en el contexto de una forma de realización preferida, tiene un contenido de neral de más del 98 % en peso, preferentemente del 98,5 al 99,5 % en peso, un contenido de geraniol de menos del 0,3 % en peso y un contenido de otros isómeros (isómeros citrales de las Fórmulas (IV), (V) y (VI)) menor al 1 % en peso (en cada caso con respecto a la cantidad total de la mezcla obtenida), si es apropiado en cantidades pequeñas de impurezas adicionales.

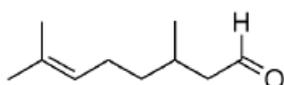
55

Si se provee una derivación lateral superior (n) como se describió anteriormente, una mezcla de productos secundarios puede obtenerse la cual habitualmente tiene un contenido de neral inferior al 80 % en peso, un contenido de geranial inferior al 0,1 % en peso y un contenido de otros isómeros, en particular de isómeros citrales de las Fórmulas (IV), (V) y/o (VI) de más del 20 % en peso, preferentemente de más del 30 % en peso. Además, en una derivación lateral inferior (o), si se desea, se provee exactamente como en la fracción inferior (g), una mezcla de productos con un contenido de neral inferior al 20 % en peso y un contenido de geranial de más del 70 % en peso puede obtenerse. La fracción superior (j) habitualmente tiene un contenido de neral inferior al 30 % en peso. La fracción de bajo punto de ebullición (k) separada de la misma habitualmente tiene un contenido de neral inferior al 5 % en peso además de isocitrales como componentes principales.

- 10 Un aspecto adicional de la subetapa opcional 0) de la presente invención se refiere al uso de una columna de pared de separación como se describió anteriormente o de una interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico, preferentemente de una columna de pared de separación que tiene de 80 a 200 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de salidas laterales para producir continuamente neral de Fórmula (I) en forma pura o enriquecida mediante separación destilativa de neral de mezclas sustanciales que contiene neral y geranial de Fórmula (II) o el uso de los mismos para aislar neral. Un aspecto adicional de la subetapa opcional 0) de la presente invención se refiere a una columna de pared de separación como se describió anteriormente o una interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico, preferentemente una columna de pared de separación que tiene de 80 a 200 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales, que es adecuado para producir continuamente neral de Fórmula (I) en forma pura o enriquecida mediante separación destilativa de neral de las mezclas de sustancias que contienen neral y geranial de Fórmula (II).

Etapa de procedimiento a): Hidrogenación catalítica de neral y/o geranial para dar citronelal.

De acuerdo con la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de mentol, una hidrogenación catalítica de un neral y/o geranial se lleva a cabo para dar citronelal de Fórmula (XIII)



(XIII)

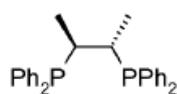
- 25 preferentemente una hidrogenación catalítica de neral como se describió anteriormente o de neral producido como se describió anteriormente por separación destilativa de mezclas de sustancias que contiene geranial y neral, en forma pura o enriquecida.

- 30 Los procedimientos de hidrogenación catalítica de los materiales de partida específicos para dar citronelal racémica se conocen por el experto en la materia y descrito, por ejemplo, en W. J. Houlihan, J. Org. Chem. 1958, 23, 689-690; R. Giannandrea, P. Mastroilli, G. Zaccaria, C. F. Nobile, J. Mol. Cat. A. 1996, 109, 113-117; U. K. Singh, M. A. Vannice, J. Catal. 2000, 191, 165-180; documento WO 2004/007414 A1. Además, un procedimiento enantioselectivo para producir citronelal ópticamente activo mediante hidrogenación de geranial o neral en presencia de un catalizador de rodio-fosfina se conoce de EP 0 000 315.

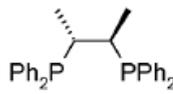
- 35 Un procedimiento mejorado y uno que puede usarse preferentemente en el contexto de la presente invención, para producir compuestos de carbonilo ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de compuestos de carbonilo α,β -insaturados en presencia de catalizadores de metales de transición ópticamente activos que son solubles en la mezcla de reacción y que al menos tienen un ligando de monóxido de carbono se conoce del documento WO 2006/040096, a la cual se hace referencia en la presente en su totalidad y que, incluyendo todas las formas de realización preferidas, deberá considerarse parte de la presente descripción. Los catalizadores que serán usados ventajosamente en el procedimiento o ligandos adecuados para la producción de los mismos, también puede encontrarse en la descripción citada. Dicho procedimiento de hidrogenación se caracteriza porque el catalizador se trata previamente con una mezcla de gases que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de monóxido de carbono alimentado adicionalmente a la mezcla de reacción.

- 45 En el contexto de una forma de realización particularmente preferida del procedimiento de hidrogenación que puede llevarse a cabo preferentemente en el contexto de la etapa a), neral o geranilo, preferentemente neral, a su vez preferentemente que contiene aproximadamente el 5 % en moles, de manera especialmente preferente hasta aproximadamente el 2 % en moles del otro isómero de doble enlace respectivo, se hace reaccionar para dar citronelal ópticamente activo.

- 50 Para formar el catalizador que se usará en el transcurso de hidrogenación catalítica asimétrica de la etapa a) que preferentemente se llevará a cabo, se prefiere el uso de un compuesto de rodio que es soluble en la mezcla de reacción, en particular $\text{Rh}(\text{OAc})_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ o $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ y como ligandos quirales (R,R)-Chiraphos de Fórmula (R-VII) o (S,S)-Chiraphos de Fórmula (S-VII)

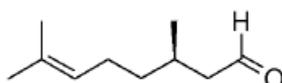


(S-VII)



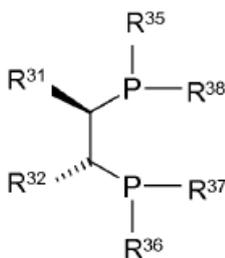
(R-VII)

5 ((2R, 3R)-(+)-2,3-bis(difenilfosfino)butano o (2S,3S)-(-)-2,3-bis(difenil-fosfino)butano) en la relación molar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. En una forma de realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, neral que contiene hasta aproximadamente el 5 % en moles, preferentemente hasta aproximadamente el 2 % en moles de geranial, se hace reaccionar en presencia Rh(OAc)₃, [Rh(cod)Cl]₂, Rh(CO)₂acac, [Rh(cod)OH]₂, [Rh(cod)OMe]₂, Rh₄(CO)₁₂ o Rh₆(CO)₁₆ y (R,R)-Chiraphos para dar D-citronelal de Fórmula (R-XII)

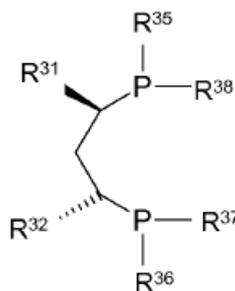


(R-XIII)

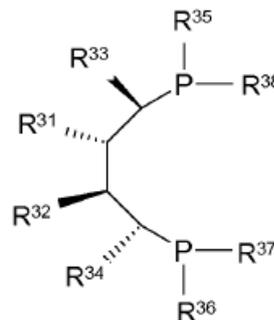
10 Además de los ligandos quirales específicos, para llevar a cabo el procedimiento de hidrogenación dentro del transcurso de la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención, también los ligandos específicos en el documento WO 2006/040096 son adecuados, en particular los ligandos de las Fórmulas generales (VIII), (IX) y (X), preferentemente aquellos de Fórmula general (VIII),



(VIII)



(IX)



(X)

15 en las que

R³¹, R³²:

en cada caso independientemente entre sí son restos alquilo no ramificado, ramificado o cíclico que tienen de 1 a 20 átomos de carbono que opcionalmente pueden llevar a cabo uno o más, generalmente 1 a aproximadamente 4, dobles enlaces etilénicos y/o uno o más, generalmente de 1 a aproximadamente 4, sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo de los sustituyentes OR³⁹, NR⁴⁰R⁴¹, halógeno, arilo C₆-C₁₀ y hetarilo C₃-C₉ y R³¹ y R³² juntos pueden formar un anillo de 4 a 20 miembros que pueden incluir uno más, generalmente 1 o 2, átomos O, y

20

R³³, R³⁴:

en cada caso independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificada y

25 R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸:

son en cada caso arilo C₆ a C₁₀, que opcionalmente pueden portar uno o más, generalmente de 1 a 8, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo C₁ a C₄, arilo C₆ a C₁₀, alcoxi C₁ a C₄ y amino, y

R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹:

en cada caso independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀ o aralquilo C₇-C₁₂ o alquilario C₇-C₁₂, en donde

30 R⁴⁰, R⁴¹:

juntos pueden ser una cadena de alquileo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, que pueden interrumpirse por N u O.

A este respecto, a los restos específicos pueden atribuirse los significados especificados a modo de ejemplo en el documento WO 2006/040096.

35 Preferentemente, el catalizador que se usará para la hidrogenación se lleva a cabo en las condiciones dadas en el documento WO 2006/040096 y a continuación la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de

hidrógeno que contiene de aproximadamente 600 a aproximadamente 3000 ppm de monóxido de carbono. En el contexto de la forma de realización preferida, la adición de disolventes se dispensa ventajosamente con y las reacciones específicas se llevan a cabo en el sustrato que será hecho reaccionar y/o el producto y opcionalmente en productos secundarios de alta ebullición como medio de disolución. De manera especialmente preferente, el procedimiento de reacción continua es con la reutilización y/o reciclado del catalizador homogéneo estabilizado de acuerdo con la invención.

Una forma de realización adicional preferida en el contexto de la hidrogenación de acuerdo con la etapa de procedimiento a) del procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de mentol se refiere a un procedimiento para producir compuestos de carbonilo ópticamente activos mediante hidrogenación asimétrica de compuestos de carbonilo α,β -insaturados en presencia de catalizadores de metal de transición ópticamente activas que son solubles en la mezcla de reacción y que tienen al menos un ligando de monóxido de carbono, en donde, para producir el catalizador ópticamente activo que tiene al menos un ligando de monóxido de carbono que se usará en cada caso, un precursor de catalizador se trata previamente con mezcla de gases que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de monóxido de carbono alimentado adicionalmente a la mezcla de reacción, que se caracteriza porque

i) el pretratamiento del precursor de catalizador se lleva a cabo con una mezcla de gases que contiene del 20 al 90 % en volumen de monóxido de carbono, del 10 al 80 % en volumen de hidrógeno del 0 al 5 % en volumen de gases adicionales, en donde las fracciones de volumen específico suman el 100 % en volumen a una presión de 5 a 100 bar,

ii) el monóxido de carbono en exceso se separa del catalizador obtenido de esta manera anteriormente de usarse en la hidrogenación asimétrica y

iii) la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 10 a 1200 ppm.

Siguiendo la preformación, que puede llevarse a cabo como se describió en el documento WO 2006/040096, del catalizador de metal de transición que se usará o de su precursor de acuerdo con la etapa i), se separa el monóxido de carbono en exceso del catalizador obtenido llevando a cabo o el pretratamiento con mezcla de gases, de acuerdo con la etapa ii) del procedimiento de hidrogenación preferido, anteriormente de que el catalizador se use en la hidrogenación asimétrica.

Por el término monóxido de carbono en exceso se entenderá a este respecto el monóxido de carbono que está presente en forma de gas o disuelto en la mezcla de reacción obtenida de acuerdo con la etapa i) preformando y no se une al catalizador de metal de transición o su precursor. Consecuentemente, el monóxido de carbono en exceso no unido al catalizador se retira al menos en gran parte, es decir, a un grado de manera que cualquier cantidad residual de monóxido de carbono disuelto no será problema en la hidrogenación posterior. Esto se asegura habitualmente si aproximadamente 90 %, preferentemente aproximadamente 95 % o más, del monóxido de carbono usado para la preformación se separa de acuerdo con la etapa ii) de esta forma de realización preferida del procedimiento de hidrogenación. Preferentemente, de acuerdo con la etapa ii), el monóxido de carbono en exceso se retira completamente del catalizador obtenido por la preformación.

La separación del monóxido de carbono en exceso del catalizador obtenido de acuerdo con la etapa i) o de la mezcla de reacción que comprende el catalizador de acuerdo con la etapa ii) de la forma de realización preferida del procedimiento de hidrogenación puede tener lugar en varias formas. Preferentemente, el catalizador o la mezcla que comprende el catalizador obtenida llevándose a cabo de acuerdo con la etapa i) se descomprime a una presión de hasta aproximadamente 5 bar (absoluto). Preferentemente a una presión en el intervalo de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 5 bar, de manera que el monóxido de carbono no unido gaseoso se escapa del producto de la preformación.

La descompresión mencionada anteriormente del catalizador preformado puede tener lugar, por ejemplo, usando un separador de alta presión, como se conoce por sí mismos para el experto en la materia. Los separadores de este tipo, en el cual el líquido en la fase continua, se describen, por ejemplo, en: Perry's Chemical Engineers' Handbook, 1997, 7ª edición, McGraw-Hill, págs. 14.95 y 14.96; la prevención de entrada por goteo posible se describió en las páginas 14.87 a 14.90. La descompresión del catalizador preformado puede tener lugar en una etapa o dos etapas hasta que alcanza la presión deseada en el intervalo de 1 bar a aproximadamente 5 bar, durante el cual la temperatura habitualmente disminuye de 10 a 40 °C.

Alternativamente, la separación de monóxido de carbono en exceso de acuerdo con la etapa ii) también puede lograrse por la separación así llamada del catalizador o la mezcla que contiene el catalizador con un gas, ventajosamente usando un gas que es inerte en las condiciones de reacción. El término separación se entiende por la persona experta en la materia como significando la introducción de un gas en el catalizador o la mezcla de reacción que contiene el catalizador, como se describió por ejemplo, en W.R.A. Vauck, H.A. Müller, Grundoperationen chemischer Verfahrenstechnik, Deutscher Verlag Für Grundstoffchemie Leipzig, Stuttgart, 10ª edición, 1984, página 800. Los gases inertes adecuados que pueden mencionarse para ello a modo de ejemplo son:

hidrógeno, helio, neón, argón, xenón, nitrógeno y/o CO₂, preferentemente hidrógeno, nitrógeno, argón.

Después de rectificar de acuerdo con la etapa i) y de liberar el catalizador del monóxido de carbono en exceso de acuerdo con la etapa ii), de acuerdo con la etapa iii) de esta forma de realización preferida del procedimiento de hidrogenación que se puede usar de acuerdo con la invención, la hidrogenación asimétrica de sustrato seleccionado se lleva a cabo en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 100 a 1200 ppm.

La adición de monóxido de carbono adicional a la mezcla de reacción de la hidrogenación asimétrica puede llevarse a cabo de diferentes formas: por ejemplo, se puede mezclar monóxido de carbono, por ejemplo, con el hidrógeno usado para la hidrogenación asimétrica, o medida directamente en la solución de reacción en forma gaseosa. Una opción adicional consiste por ejemplo, en agregar los compuestos de mezcla de reacción que liberan fácilmente monóxido de carbono, tal como, por ejemplo, formiatos o compuestos de oxalilo.

La fracción de monóxido de carbono en el hidrógeno usado, en el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, es de aproximadamente 300 a 1000 ppm, de manera especialmente preferente de 400 a 800 ppm.

La hidrogenación asimétrica descrita anteriormente se lleva a cabo ventajosamente a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 bar, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 bar, en particular de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 bar y a una temperatura generalmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, en particular de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

La selección del disolvente que se usará para llevar a cabo la hidrogenación asimétrica no es crítica. Los disolventes adecuados, por ejemplo, son aquellos especificados para llevar a cabo el desempeño de acuerdo con la invención. La hidrogenación asimétrica se lleva a cabo ventajosamente en el mismo disolvente que la realización opcional llevada a cabo anteriormente.

Los recipientes de reacción adecuados para llevar a cabo la hidrogenación asimétrica descrita anteriormente en principio son aquellos que permiten reacciones en las condiciones establecidas, en particular dentro de los rangos de presión y temperatura establecidos y son adecuados para las reacciones de hidrogenación, tales como, por ejemplo, autoclaves, reactores tubulares, columnas de burbuja y más.

Si la hidrogenación de acuerdo con la etapa iii) del procedimiento de hidrogenación preferido en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo usando disolventes generalmente viscosos de alta ebullición, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006/040096 para usarse en el transcurso del pretratamiento del catalizador de acuerdo con la etapa i) del procedimiento de acuerdo con la invención (por ejemplo, los disolventes específicos octadecanol, bifenil éter, texanol, Martotherm®, Oxool 9N) o si la hidrogenación se lleva a cabo sin el uso adicional de disolventes, pero con acumulación de componentes de alto punto de ebullición que forman como productos secundarios a un pequeño grado (tal como, por ejemplo, dímeros o trímeros que se forman por reacciones de los materiales de partida o productos y reacciones secundarias posteriores). Puede ser ventajoso asegurar buena alimentación de gas y buen mezclado uniforme de fase gaseosa y fase condensada. Es posible, por ejemplo, llevando a cabo la etapa de hidrogenación del procedimiento en un reactor de circulación de gas. Los reactores de circulación de gas se conocen por sí mismos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en P. Trambouze, J. P. Euzen, Chemical Reactors, Ed. Technip, 2004, págs. 280- 283 y P. Zehner, R. Benfer, Chem. Eng. Sci. 1996, 51, 1735- 1744 y también por ejemplo, en el documento EP 1 140 349.

Cuando se usa un reactor de circulación de gas como se especificó anteriormente, se ha probado que es particularmente ventajoso introducir el gas o la mezcla de gases que se usará (hidrógeno que contiene monóxido de carbono) en el reactor de circulación de gas en paralelo con los materiales de partida introducidos en el reactor y/o la mezcla de reacción circulante o el catalizador por medio de una sola boquilla o una boquilla de dos materiales. A este respecto, la boquilla de dos materiales se caracteriza porque el líquido y gas que serán introducidos en el reactor pasarán a través de dos tubos separados, uno con el otro, bajo presión a la boca de la boquilla, en donde se combinan uno con el otro.

El procedimiento de hidrogenación preferido de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo exitosamente con y sin la adición de aminas terciarias. Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en ausencia, es decir, sin la adición de aminas terciarias adicionales o en presencia únicamente de cantidades catalíticas de aminas terciarias adicionales. La cantidad de amina usada puede estar entre 0,5 y 500 equivalentes molares, basado en la cantidad de metal usado, pero preferentemente es de 1 a 100 equivalentes molares, basado en la cantidad de metal usada. La elección de amina terciaria no es crítica. Además, las alquilaminas de cadena corta, tales como, por ejemplo, trietilamina, también es posible para usar alquilaminas de cadena larga, tal como, por ejemplo, tridodecilamina. En el contexto de una forma de realización preferida, el procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria, preferentemente tridodecilamina, en una cantidad de aproximadamente 2 a 30 equivalentes molares, preferentemente aproximadamente 5 a 20 equivalentes molares y de manera especialmente preferente de 5 a 15 equivalentes molares, basado en la cantidad de metal de transición usado.

El procedimiento de hidrogenación asimétrica que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención se caracteriza porque los catalizadores homogéneos usados se estabilizan por el monóxido de carbono introducido adicionalmente en el sistema de reacción, como resultado de lo cual, en primer lugar, la vida de servicio de los catalizadores se incrementa significativamente y, en segundo lugar, se facilita el reutilización de los catalizadores homogéneos.

Por lo tanto, por ejemplo, el producto de reacción obtenido puede retirarse de la mezcla de reacción por procedimientos conocidos por sí mismos por el experto en la materia, tal como por ejemplo, por destilación, por ejemplo, pero medio de un evaporador de película fina, Sambays o similares, y el catalizador que permanece, si es apropiado después de la realización repetida como se describió anteriormente, se puede usar en el transcurso de reacciones adicionales.

Consecuentemente, el procedimiento de hidrogenación que se usará preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa a) puede operarse ya sea discontinuamente o semicontinuamente y también continuamente y es adecuado en particular para reacciones en un escala industrial. Se prefiere llevar a cabo el procedimiento continuamente.

El pretratamiento del precursor de catalizador (preformación) de acuerdo con la etapa i) que se llevará a cabo en el transcurso de la hidrogenación asimétrica preferida de acuerdo con la invención y la hidrogenación asimétrica real de acuerdo con la etapa iii) se llevan a cabo ventajosamente en recipientes de reacción separados. Cuando se transfiere el catalizador llevado a cabo al reactor de hidrogenación real, preferentemente el reactor de circulación de gas como se describió anteriormente, el monóxido de carbono en exceso entonces puede removerse del catalizador, por ejemplo, liberando la presión usada para la realización.

La hidrogenación también puede tener lugar en dos o más, preferentemente en dos o tres, de manera especialmente preferente en dos, reactores de hidrogenación conectados en serie. A este respecto, es posible el uso de diferentes tipos de reactores o tipos de reactores similares. En una forma de realización preferida, la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo, por ejemplo, en una cascada de dos reactores de circulación, en donde uno funciona como reactor principal y el segundo como postreactor. Para transferir la mezcla de reacción del reactor principal al postreactor es posible usar a este respecto, por ejemplo, un gradiente de presión que será ajustado según se desea.

El citronelal racémico y ópticamente activo accesible de esta manera habitualmente se produce con alto rendimiento y en particular alta pureza química y óptica. Dependiendo de los requerimientos colocados en la pureza química del citronelal obtenido que además se hará reaccionar en el transcurso de la etapa de procedimiento adicional b), preferentemente D-citronelal, puede purificarse además por los procedimientos de separación Y/o purificación conocidos por sí mismos por el experto en la materia, tal como, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o destilativos. Se ha probado que es ventajoso purificar además el citronelal obtenido por destilación, siendo posible, en principio usar todos los procedimientos de destilación y equipo que parecen ser adecuados para el experto en la materia, tal como, por ejemplo, columnas de destilación (empaquetadas o no empaquetadas), evaporadores de película de separación evaporadores de capa fina, y similares. Dichos procedimientos también pueden llevarse a cabo juntos, es decir, en sucesión. Por lo tanto, una prepurificación de la mezcla de productos que contiene citronelal obtenida por la hidrogenación presentada por medio de un evaporador de película de separación y después de destilación fina del citronelal ha probado ser ventajoso.

Para la purificación destilativa y/o separación del citronelal ópticamente activo o racémico obtenido, se prefiere llevar a cabo una destilación por medio de una columna de pared de separación como las que está revelada, por ejemplo, en el documento DE 103 30 934 A1. Usando una columna de pared de separación con aproximadamente 30 a aproximadamente 100, preferentemente aproximadamente 45 a aproximadamente 85, etapas de separación teóricas, es posible, por selección adecuada de presión y temperatura de destilación, para aislar habitualmente citronelal con alta pureza, con frecuencia con una pureza del 98 % en peso y más, preferentemente del 99 % en peso y más.

Etapa de procedimiento b). Ciclación de citronelal para dar isopulegol

De acuerdo con la etapa de procedimiento b) del procedimiento de acuerdo con la invención, una ciclación de citronelal que se obtuvo por la etapa de procedimiento a) descrita anteriormente mediante hidrogenación catalítica de mezclas de sustancias que contienen neral y/o geranial, para dar isopulegol se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido.

La ciclación de citronelal para dar isopulegol en condiciones ácidas se ha conocido durante largo tiempo. Una revisión general del ácidos reactivos o ácidos de Lewis disponibles o catalizadores se pueden encontrar, por ejemplo, bajo E. J. Lenardao, G. V. Botteselle, F. de Azambuja, G. Perin, R. G. Jacob Tetrahedron 2007, 63, 6671-6712.

Una amplia diversidad de sistemas se conoce como catalizadores y reactivos comunes, tales como por ejemplo, gel de sílice u óxido de aluminio o mezclas de los mismos, como se describe por ejemplo, en el documento WO 2004/101480. Los catalizadores ácidos o ácidos de Lewis comunes son, por ejemplo, bromuro de zinc, como se describió por ejemplo, en Synthesis 1978, 147-148 y en el documento EP 1053974 A1 o también en ácidos que

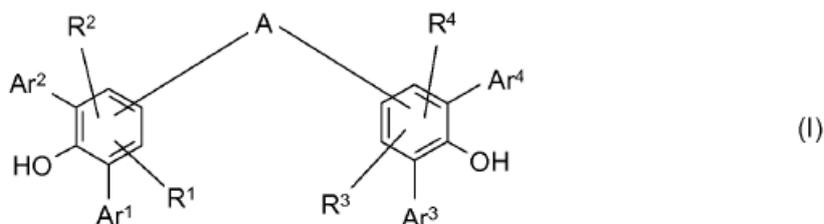
contienen tungsteno como se describió en el documento BR 2005002489 A.

Además, el documento EP-A 1 225 163 describe la ciclación de citronelal para dar isopulegol en presencia de catalizadores de tris(2,6-difenilfenol)aluminio. Tris(2,6-difenilfenol) - aluminio se conoce en la bibliografía y como catalizador para 1,4-funcionalizaciones selectivas de compuestos de carbonilo α,β -insaturados y para transposiciones de Claisen específicas, por ejemplo en Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 994. El sistema de catalizador específico también es adecuado para usarse en el contexto de la etapa de procedimiento b) del procedimiento de acuerdo con la invención.

El documento WO 2007/039342 y el documento WO 2007/039366 divulgan así mismo catalizadores homogéneos que contiene aluminio, en especial aquellos que tienen uno o más ligandos de silóxido en el aluminio. Los compuestos de aluminio silóxido descritos son adecuados como catalizadores para reacciones de Prins intramoleculares, incluyendo la ciclación de citronelal para dar isopulegol.

De acuerdo con la invención, preferentemente, la ciclación de citronelal para dar isopulegol se lleva a cabo de acuerdo con la etapa de procedimiento b) en presencia de un catalizador que contiene aluminio, en especial en presencia de un catalizador que contiene aluminio ácido de Lewis.

Un procedimiento para la cristalización de citronelal para dar isopulegol que se prefiere particularmente en el contexto de la etapa de procedimiento b) del procedimiento de acuerdo con la invención se describió en el documento WO 2006/092433, al que se hace referencia en la presente en su totalidad y la descripción de la cual, incluyendo todas las preferencias y formas de realización, deberán considerarse parte de la presente descripción. La solicitud de patente citada describe compuestos de diarilfenol oxialuminio específicos que se pueden obtener por la reacción de un ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (I)



en la que

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴

son iguales o distintos y en cada caso son independientemente entre sí un resto arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un resto heteroarilo que tiene de 2 a 15 átomos de carbono que opcionalmente pueden portar en cada caso de 1 a 7 sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5a}R^{6a}R^{7a}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8a}R^{9a}, -SR^{10a} y -NO₂,

R¹, R², R³, R⁴

son iguales o distintos y cada uno en cada caso es independientemente entre sí hidrogeno, alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5b}R^{6b}R^{7b}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8b}R^{9b}, -SR^{10b} y/o -NO₂ y R¹ o R² y/o R³ o R⁴, junto con A pueden formar un ciclo aromático o no aromático y

A

(1) es un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificado y/o cíclico con de 1 a 25 átomos de carbono que puede ser saturado o mono o poliinsaturado y/o parcialmente aromático y opcionalmente puede tener uno o varios heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo de los heteroátomos O, S y NR¹¹ y/o uno o varios grupos funcionales iguales o distintos seleccionados del grupo de los grupos funcionales C(O), S(O) y S(O)₂ y opcionalmente puede portar uno o varios sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo de sustituyentes de alquilo de alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5c}R^{6c}R^{7c}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, hetarilo C₂ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8c}R^{9c}, -SR^{10c} o -NO₂, acilo C₁ a C₁₂ y carboxilo C₁ a C₁₀, o

(2) es un resto arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un resto heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono que opcionalmente pueden portar en cada caso de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de los sustituyentes de alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5d}R^{6d}R^{7d}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8d}R^{9d}, -SR^{10d} y -NO₂, o

(3) es un grupo funcional o un heteroátomo seleccionado del grupo -O-, -S-, -N(R¹¹)-, -S(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -P(R¹¹)-, -(R¹¹)P(O)- y -S(R¹²R¹³),

en donde los restos R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} a R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} , R^{8d} , R^{9d} , R^{10d} y R^{11} a R^{13} son en cada caso independientemente entre sí alquilo C_1 a C_{10} , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 a C_{10} sustituido o no sustituido, y los restos R^{8a} y R^{9a} , R^{8b} y R^{9b} , R^{8c} y R^{9c} , R^{8d} y R^{9d} pueden independientemente entre sí en cada caso formar también un resto hidrocarburo cíclico con 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o varios heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo O, S y NR^{11a}, y R^{11a} puede tener el significado dado para R¹¹,

5

con un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV)



en la que

Al es aluminio y

10 R¹⁴ es un resto alquilo ramificado o no ramificado con de 1 a 5 átomos de carbono y

p es 0 o un número entero de 1 a 3,

y/o

con un compuesto de aluminio de Fórmula (XV)



15 en la que

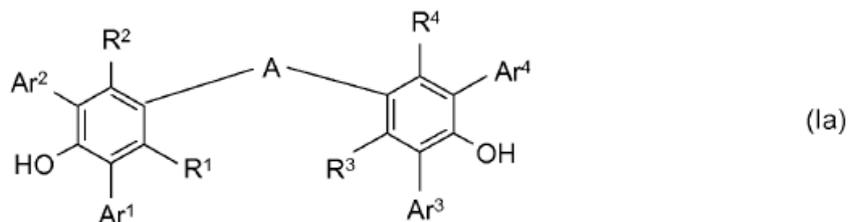
Al es aluminio y

M es litio, sodio o potasio.

Los ligandos de bis(diaquilenilo) de Fórmula (I) que serán usados para producir los compuestos de diarilfenoxi-aluminio que serán usados preferentemente en el transcurso de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención tienen dos sistemas de fenol que en cada caso se sustituyen en ambas posiciones orto en relación con el grupo hidroxifenólico por aromáticos o heteroaromáticos (Ar¹ a Ar⁴) y se ligan juntos a través de un elemento estructural A y opcionalmente también portan sustituyentes adicionales (R¹ a R⁴). Los compuestos de diarilfenoxi-aluminio específicos se obtienen como productos de reacción o mezclas de productos de la reacción de los ligandos de bis(darilfenol) mencionados anteriormente de Fórmula (I) con los compuestos de aluminio (XIV) o (XV).

20

25 Los compuestos de diarilfenoxi-aluminio que serán usados preferentemente en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención son aquellos que pueden obtenerse por la reacción mencionada anteriormente de ligandos de las Fórmulas generales (Ia)

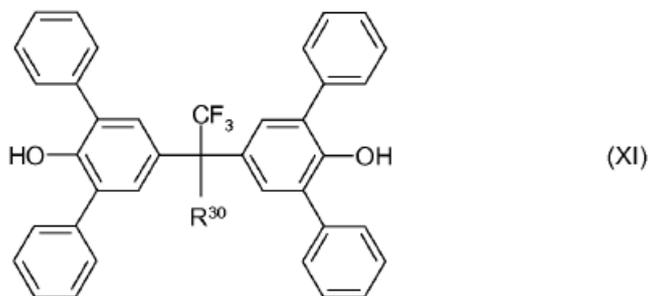


Los ligandos de Fórmula (Ia) así mismo tienen dos sistemas de fenol que en cada caso son sustituidos en ambas posiciones orto en relación con el grupo hidroxifenólico por aromáticos o heteroaromáticos (Ar¹ a Ar⁴) y se ligan juntos a través de un elemento estructural A y opcionalmente también pueden portar sustituyentes adicionales (R¹ a R⁴), en donde el elemento estructural A se liga a dos sistemas fenol en cada caso en la posición para en relación con el grupo hidroxifenólico. A este respecto, los restos Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴, los restos R¹, R², R³, R⁴ y el elemento estructural A pueden atribuirse a los mismos significados como se especificó anteriormente para la Fórmula (I).

30

Los ligandos de bis(diarilfenol) particularmente preferidos para producir el compuesto de diarilfenoxi-aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención en el contexto de la etapa b) son aquellos que pueden obtenerse haciendo reaccionar los ligandos de las Fórmulas (Ia₁), (Ia₂) o (Ia₃) como se describió en el documento WO 2006/092433. Un compuesto de diarilfenoxi-aluminio que se usará en particular en el contexto de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención es uno que puede obtenerse haciendo reaccionar un ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (XI)

40



en donde el resto

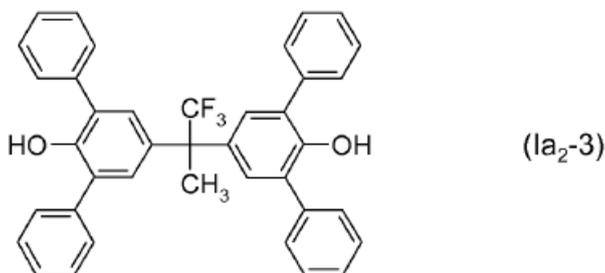
R^{30} es alquilo C_1 a C_6 o perfluoroalquilo C_1 a C_6

- 5 con un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV) y/o (XV) preferentemente con trimetil y/o trietilaluminio y de manera especialmente preferente con trietilaluminio, como se describió en el documento WO 2006/092433 mencionado anteriormente.

A este respecto, se entenderá que alquilo C_1 a C_6 como restos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo, preferentemente metilo, etilo, isopropilo.

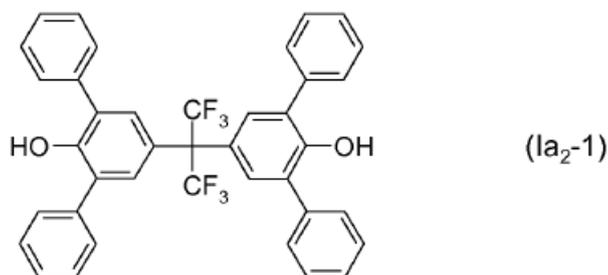
- 10 El término perfluoroalquilo C_1 a C_6 se entenderá a este respecto como restos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en los cuales todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor, tal como por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, nonafluorobutilo, preferentemente trifluorometilo.

- 15 Un compuesto de diarilfenoxi-aluminio que particularmente se prefiere en el contexto de la presente invención es uno que se puede obtener haciendo reaccionar el ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (Ia₂-3)

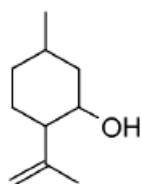


con trimetil- o trietilaluminio, preferentemente trietilaluminio en las condiciones establecidas en el documento WO 20067092433 mencionado anteriormente, incluyendo todas las formas de realización y combinaciones de los mismos descritas en el mismo.

- 20 Un ligando de bis(diarilfenol) adicional preferido de acuerdo con la invención es el ligando de Fórmula (Ia₂-1) que tiene dos grupos trifluorometilo

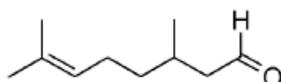


En el contexto de una forma de realización preferida, la etapa de procedimiento b) que se llevará a cabo de acuerdo con la invención se lleva a cabo en forma de un procedimiento para producir isopulegol de Fórmula (XII)



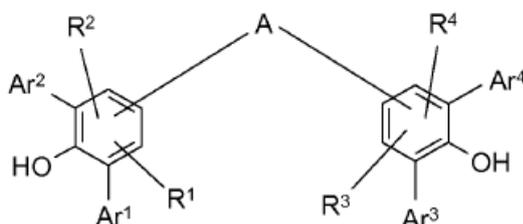
(XII)

que comprende la ciclación de citronelal de Fórmula (XIII)



(XIII)

5 en presencia de un catalizador que puede obtenerse haciendo reaccionar un ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (I)



(I)

en donde Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴, R¹, R², R³, R⁴ y A tienen los significados indicado anteriormente para la Fórmula (I) con un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV)



10 en la que

Al es aluminio y

R¹⁴ es un resto alquilo ramificado o no ramificado con de 1 a 5 átomos de carbono y

p es 0 o un número entero de 1 a 3,

y/o

15 con un compuesto de aluminio de Fórmula (XV)



en la que

Al es aluminio y

M es litio, sodio o potasio.

20 Los detalles para llevar a cabo esta forma de realización preferida del procedimiento de ciclación que se llevará a cabo de acuerdo con la invención se puede encontrar en el documento WO 2006/092433 ya citado, al que se hace referencia en su totalidad a este respecto.

Los compuestos de bis(diarilfenoxi)aluminio usados preferentemente de acuerdo con la invención para la ciclación de acuerdo con la etapa de procedimiento b) se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmula (I) o (Ia) descritos anteriormente con un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV)

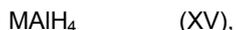
25



A este respecto, R¹⁴ es un resto alquilo ramificado o no ramificado con de 1 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo o neopentilo. El índice p es 0 o un número entero de 1 a 3. Preferentemente, el índice p es 1 o 0, de manera especialmente preferente 0. Los compuestos preferidos de Fórmula (XIV) son, por ejemplo hidruro de trimetilaluminio, trietilaluminio, diisobutilaluminio, de manera especialmente preferente trimetilaluminio y trietilaluminio.

30

Alternativamente, los compuestos de bis(diarilfenoxi)aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención también se obtienen haciendo reaccionar los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmula (I) o (Ia) como se describió anteriormente con un compuesto de aluminio de Fórmula (XV)



- 5 en la que M es litio, sodio o potasio. Consecuentemente o adecuadamente para producir los compuestos de bis(diarilfenoxi)aluminio que serán usados preferentemente de acuerdo con la invención haciendo reaccionar los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia) como se describió anteriormente también son hidruro de aluminio y litio, hidruro de aluminio de sodio e hidruro de potasio y aluminio y también mezclas de los mismos. Además, las mezclas de dichos compuestos de las Fórmulas (XIV) y (XV) también son adecuadas para producir
10 compuestos de bis(diarilfenoxi)aluminio usados de acuerdo con la invención por reacción con los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmula (I) o (Ia) como se describió anteriormente.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente de manera que uno de los ligandos de bis (diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia), particularmente preferentemente el ligando de Fórmula (Ia₂₋₃), como se describió anteriormente se pone en contacto con un compuesto de Fórmula (XIV) o (XV). Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, tolueno, ciclohexano, diclorometano, xileno, etilbenceno, clorobenceno, tetrahidrofurano, dietil éter, metil terc-butil éter, acetato de etilo, pentano, hexano, dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y similares, con el uso de disolventes previamente secos o anhidros siendo considerados por ser particularmente ventajosos. Habitualmente, la reacción tiene lugar a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente -50 °C a
15 aproximadamente 50 °C, de manera especialmente preferente a aproximadamente -30 °C a aproximadamente 30 °C.

Durante la producción de compuestos bis(diarilfenoxi)aluminio que serán usados preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa b), los grupos hidroxil fenólicos de los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia) reaccionan con los compuestos de las Fórmulas (XIV) y (XV). Teóricamente, cada átomo de aluminio puede reaccionar con 1 a 3 grupos hidroxil fenólicos. Teniendo en cuenta las propiedades estéricas o requerimientos de los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia) usados, el resultado puede ser la formación de estructuras de peso molecular relativamente alto, tal como estructuras o redes lineales.
25

Ventajosamente, a este respecto, la relación molar de los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia) de los compuestos de Fórmula (XIV) y/o (XV) empleados se elige de manera que la cantidad de los compuestos de las Fórmulas (XIV) y/o (XV) que no se han hecho reaccionar completamente sea tan baja como sea posible. Preferentemente, dicha relación se selecciona de manera que, después de poner a los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia) en contacto con los compuestos de las Fórmulas (XIV) y (XV), ya no está presente el compuesto sin reaccionar de las Fórmulas (XIV) y/o (XV). Teniendo en cuenta el aspecto económico, se puede prever que se mantiene el exceso de los ligandos de las Fórmulas (I) o (Ia) usadas de manera baja. De manera especialmente preferente, los ligandos de bis(diarilfenol) de las Fórmulas (I) o (Ia) y los compuestos de Fórmula (XIV) y/o (XV) se usan en una relación molar de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1 y más preferentemente en una relación molar de aproximadamente 1,5:1.
30
35

Para producir los compuestos de bis (diarilfenoxi)aluminio que serán usados preferentemente de acuerdo con la invención, en el contexto de una forma de realización preferida de la presente invención, el procedimiento implica introducir como carga inicial, dependiendo de la solubilidad, una solución aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 molar del ligando seleccionado de Fórmula (I) o (Ia) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tolueno, a una temperatura de aproximadamente -10 a aproximadamente 30 °C y agregar un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV) y/o (XV), preferentemente en forma de una solución, por ejemplo, una solución de trimetil o trietilaluminio en tolueno.
40
45

La reacción entre los ligandos de Fórmula (I) o (Ia) usados y los compuestos de aluminio de las Fórmulas (XIV) y/o (XV) generalmente tiene lugar rápidamente y en la mayoría de los casos es más completo después de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, con frecuencia después de aproximadamente 1 h, dependiendo de las condiciones de reacción elegidas. Cuando se usan reactivos menos reactivos, puede ser ventajoso incrementar la temperatura de la mezcla de reacción durante corto tiempo.
50

Dependiendo de las condiciones de reacción elegidas, en particular con respecto a la solubilidad de ligandos de Fórmula (I) o (Ia) que se hará reaccionar y el compuesto de aluminio de Fórmula (XIV) y/o (XV) en los disolventes seleccionados, las concentraciones y también las temperaturas de reacción, los compuestos de bis (diarilfenoxi)aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa b) se obtienen en forma de un sólido, una suspensión o una solución en el disolvente o mezcla de disolvente usada. Los compuestos bis(diarilfenoxi)aluminio obtenidos usados preferentemente de acuerdo con la invención se pueden usar además o separar en forma obtenida en cada caso y liberarse de los disolventes usados.
55

El aislamiento puede tener lugar a este respecto por procedimientos que se conocen por el experto en la materia y

parecen ser ventajosos. Preferentemente, el aislamiento, almacenamiento y/o tratamiento adicional de los compuestos bis(diarilfenoxi)aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención se lleva a cabo con exclusión extensa de oxígeno y humedad.

5 Para llevar a cabo el procedimiento para producir isopulegol preferido de acuerdo con la invención, el procedimiento implica ventajosamente en primer lugar proveer una solución de los compuestos de bis(diarilfenoxi)aluminio usados de acuerdo con la invención en un disolvente adecuado, como se describió anteriormente. De acuerdo con la invención, el citronelal racémico o no racémico que será ciclado y a continuación agregado a esta solución. El citronelal puede agregarse a este respecto como tal o en forma de una solución, ventajosamente en uno de los disolventes adecuados mencionados anteriormente. En el contexto de la forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, una solución del ligando seleccionado de las Fórmulas (I) o (Ia) en tolueno se prepara principalmente y a continuación, ventajosamente con agitación, el compuesto de aluminio seleccionado de Fórmula (XIV) y/o (XV), preferentemente se agrega trimetil o trietilaluminio en solución toluénica.

15 Adecuado en principio como material de partida para llevar a cabo el procedimiento de ciclación preferida de acuerdo con la invención es citronelal, que puede prepararse por cualquier procedimiento. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, se prefiere el uso de citronelal ópticamente activo como puede obtenerse de acuerdo a la etapa descrita anteriormente a) mediante hidrogenación asimétrica de geranial y/o neral. Se prefiere el uso de citronelal que tiene una pureza de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99,9 % en peso, de manera especialmente preferente de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 99,9 % en peso.

20 La adición de citronelal que será ciclado ventajosamente tiene lugar a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C. Para esto, la solución preparada del compuesto de bis(diarilfenoxi)aluminio usado de acuerdo con la invención se enfría ventajosamente a una temperatura dentro de esta escala, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 10 °C, y citronelal previamente enfriado o se agrega una solución previamente enfriada de citronelal.

25 La adición del citronelal o de la solución del mismo puede llevarse a cabo de manera que la cantidad total se agrega en uno o se agrega a la solución de catalizador preparada en porciones o continuamente. Los disolventes adecuados a su vez son los disolventes mencionados anteriormente, en particular tolueno. Se prefiere el uso de citronelal que será ciclado como tal, es decir, sin la adición adicional de disolventes. Cuando se usa un disolvente, la cantidad total de disolvente (para producción de catalizador y para llevar a cabo la reacción de ciclación) se selección ventajosamente de manera que la relación basada en volumen de citronelal que se hará reaccionar con el disolvente es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:20, preferentemente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:10.

30 La relación de cantidades entre el citronelal que se hará reaccionar y la cantidad usada al compuesto bis(diarilfenoxi)aluminio usado de acuerdo con la invención o se determina por la cantidad de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) y la Fórmula (XIV) y/o (XV) usada para la producción del mismo, es decir, por la relación cuantitativa de ligando usada para el compuesto de aluminio de la Fórmula (XIV) y/o (XV) usada.

35 De acuerdo con la invención, la cantidad de citronelal que se hará reaccionar en relación con la cantidad de compuesto de aluminio de Fórmula (XIV) y/o (XV) usada se elige de manera que la relación molar es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1000:1, preferentemente de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 500:1, de manera especialmente preferente de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 200:1.

Independientemente de esto, la relación entre el ligando de Fórmula (I) o (Ia) usado y el compuesto de aluminio de Fórmula (XIV) y/o (XV) usado puede variar dentro de los límites especificados anteriormente para producir el compuesto de bis (diarilfenoxi)aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención.

45 Dependiendo de la elección de componentes de reacción y condiciones de reacción, la ciclación de citronelal para dar isopulegol generalmente tiene lugar rápidamente y habitualmente se completa en mayor parte después de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 h, con frecuencia después de aproximadamente 5 h. El progreso de reacción se puede monitorear fácilmente por procedimientos conocidos por sí mismos a la persona experta en la materia, por ejemplo, por procedimientos cromatográficos, en especial cromatográficos de gas, o cualquier procedimiento de HPLC.

50 En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de ciclación preferido de acuerdo con la invención, la ciclación de citronelal para dar isopulegol se lleva a cabo en presencia de un auxiliar (iv), por ejemplo, un ácido, preferentemente un ácido orgánico. A modo de ejemplo, los ácidos orgánicos que serán usados ventajosamente son: ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, preferentemente ácido acético. Los ácidos se usan ventajosamente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 % en peso, con respecto a la cantidad de citronelal que se hará reaccionar. Ventajosamente, se agregan a la mezcla de reacción junto con el citronelal, por ejemplo, en forma de una mezcla.

55 En una forma de realización particularmente preferida, el procedimiento preferido de acuerdo con la invención para producir isopulegol por ciclación de citronelal se lleva a cabo en presencia de al menos un auxiliar (IV) que se

selecciona de anhídridos carboxílicos, aldehídos, cetonas y vinil éteres.

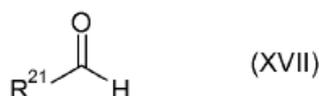
Los adyuvantes (iv) de dichas clases de sustancias pueden usarse en cada caso individualmente o en forma de mezclas uno con otro. En el caso de mezclas, se prefiere el uso de aquellos que consisten en compuestos de una clase de sustancia. De manera especialmente preferente, se usan compuestos individuales. El uso de dichos compuestos, como se describe más adelante, generalmente es posible para suprimir en gran parte la formación de productos secundarios indeseados.

En el contexto de una forma de realización preferida, la ciclación descrita anteriormente de citronelal se lleva a cabo en presencia de compuestos de bis(diarilfenoxi)aluminio en presencia de un anhídrido carboxílico de Fórmula (XVI)



10 en la que los restos R^{20} y $\text{R}^{20'}$ pueden ser iguales o distintos, preferentemente idénticos, y son un resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ramificado o no ramificado o resto aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o un resto arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, en donde los restos mencionados pueden tener en cada caso uno o más, generalmente 1 a aproximadamente 3, sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno y en donde R^{20} y $\text{R}^{20'}$ pueden formar juntos un anillo de 5 a 8 miembros que puede tener uno o más dobles enlaces etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo O, S y NR^{11b} y en donde R^{10e} , R^{10f} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener el significado dado anteriormente para R^{11} .

En el contexto de una forma de realización preferida adicional, la ciclación de citronelal se lleva a cabo en presencia de un aldehído (diferente de citronelal) de Fórmula (XVII)



20 en la que el resto R^{21} es un resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ramificado o no ramificado o resto aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o un resto arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, en donde los restos específicos en cada caso puede tener uno o más, preferentemente 1 a 3, sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno y en donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} y R^{9e} pueden tener los significados dados anteriormente para R^{11} .

25 En el contexto de una forma de realización preferida adicional, la ciclación de citronelal se lleva a cabo en presencia de una cetona de la Fórmula (XVIII)



30 en donde los restos R^{22} y R^{23} en cada caso pueden ser iguales o distintos y son un resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ramificado o no ramificado o resto aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o un resto arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o un resto alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde los restos en cada caso pueden tener uno o más, preferentemente 1 a 3, sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno y en donde R^{22} y R^{23} pueden formar juntos un anillo de 5 a 8 miembros que puede tener uno o más dobles enlaces etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo O, S y NR^{11b} y en donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener el significado dado anteriormente para R^{11} .

Alternativamente a los compuestos de carbonilo mencionados anteriormente, también es posible usar vinil éteres de Fórmula general (XIX)



35 en el contexto del procedimiento de ciclación preferido de acuerdo con la invención, en donde los restos R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} en cada caso pueden ser iguales o distintos y son resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ramificado o no ramificado o resto aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o un resto arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, en donde los restos en cada caso pueden tener uno o más, preferentemente 1 a 3, sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo oxo, OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno y en donde en donde R^{25} y R^{26} pueden formar juntos también un anillo de 5 a 8 miembros que puede tener uno o más dobles

40

enlaces etilénicos y uno o varios, habitualmente 1 o 2 heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo O, S y NR^{11b} y en donde R^{10e}, R^{10f}, R^{8e}, R^{9e} y R^{11b} pueden tener el significado dado anteriormente para R¹¹.

5 Alquilo C₁-C₁₂ a este respecto es alquilo C₁-C₆ como se describió anteriormente y, además, por ejemplo heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. En los casos en los que los restos alquilo juntos forman un anillo, los restos alquilo también serán entendidos significando restos alqueno. Los restos aralquilo C₇-C₁₂ o un resto arilo C₆-C₁₀ pueden tener los significados dados anteriormente para R¹¹. A modo de ejemplo se mencionan como resto alcóxicarbonilo C₁-C₆: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo e isopropóxicarbonilo, preferentemente metóxicarbonilo y etóxicarbonilo.

10 En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de ciclación preferido de acuerdo con la invención, la ciclación de citronelal se lleva a cabo en presencia de un anhídrido carboxílico de la fórmula (XVI), en la que los restos Reste R²⁰ y R^{20'} son idénticos y son un resto alquilo C₁-C₁₂ ramificado o no ramificado o resto aralquilo C₇-C₁₂ o un resto arilo C₆-C₁₀, y en la que R²⁰ y R^{20'} juntos pueden formar también un anillo de 5 a 8 miembros, que puede tener uno o varios dobles enlaces etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o distintos, seleccionados del grupo OR^{10e}, SR^{10f}, NR^{11b} y R^{10e}, R^{10f} y R^{11b} pueden tener independientemente entre sí los significados indicados anteriormente para R¹¹.

15 Se da preferencia particular al uso de los anhídridos carboxílicos en los cuales los restos R²⁰ y R^{20'} son idénticos y son un resto alquilo C₁-C₁₂ ramificado o no ramificado o un resto arilo C₆-C₁₀. A modo de ejemplo, los anhídridos carboxílicos que serán usados de manera especialmente preferente de acuerdo con la invención son: anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido pivalico y anhídrido benzoico.

20 Los aldehídos de Fórmula (XVII) que así mismo preferentemente pueden usarse de acuerdo con la invención, son por ejemplo, acetaldehído, propionaldehído y cloral (tricloroacetaldehído).

25 Si la ciclación de citronelal preferida de acuerdo con la invención se lleva a cabo en el contexto de una forma de realización adicional preferida en presencia de una cetona de Fórmula (XVII), las cetonas con una función carbonilo activada, es decir, con bajo contenido electrónico, se usan ventajosamente. A modo de ejemplo, se puede hacer mención de las siguientes cetonas, que son adecuadas a un grado particular para usarse en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención; 1,1,1-trifluoroacetona, 1,1,1-trifluoroacetofenona, hexafluoroacetona, piruvato de metilo y piruvato de etilo.

30 Ejemplos de vinil éteres de Fórmula (XIX) que así mismos se pueden usar preferentemente de acuerdo con la invención en el contexto de esta forma de realización de la etapa b) son: metil vinil éter, etil vinil éter, isobutil vinil éter y 3,4-dihidro-2H-pirano.

Dichas clases de compuestos se pueden usar con éxito adecuado igualmente en el contexto de esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención. Con respecto a los aspectos prácticos, tales como, por ejemplo, velocidad de reacción superior, el uso de aldehídos y/o cetonas con bajo contenido electrónico ha proado ser ventajoso.

35 La cantidad de anhídrido carboxílico, aldehído, cetona y/o vinil éter que se usará preferentemente puede variar dentro de amplios límites y se regula por el tipo de sustancia usada y el grado de pureza o la presencia de impurezas aún no identificadas más en especial. Habitualmente, dichos compuestos o mezclas de los mismos se usan en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % en moles a aproximadamente el 5 % en moles, preferentemente de aproximadamente el 0,1 % en moles a aproximadamente el 2 % en moles, con respecto a la cantidad de citronelal usado.

El tipo y procedimiento del procedimiento de reacción, por ejemplo, se asegura la configuración de reactores ola secuencia de la adición de pares de reacción individuales no se someten a los requerimientos particulares que proveen un procedimiento de reacción con exclusión extensa de oxígeno y agua.

45 Para llevar a cabo esta forma de realización preferida del procedimiento de ciclación que se llevará a cabo de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento b), el procedimiento implica ventajosamente preparar primero una solución del compuesto bis(diarilfenoxi)aluminio que se usará de acuerdo con la invención en un disolvente adecuado como se describió anteriormente. Una mezcla del citronelal ópticamente activo, racémico o no racémico, preferentemente no racémico, con el anhídrido carboxílico seleccionado, el aldehído, la acetona activada y/o el vinil éter se agrega preferentemente a esta solución. Alternativamente a esto, también es posible, por ejemplo, mezclar principalmente la solución del compuesto bis(diarilfenoxi)aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención con el anhídrido carboxílico, el aldehído, la cetona y/o el vinil éter seleccionado opcionalmente en cada caso y a continuación agregar el citronelal racémico u ópticamente activo que será ciclado.

55 Se ha provisto que es ventajoso medir en el citronelal o la mezcla de citronelal con el compuesto seleccionado a la solución de catalizador o la mezcla de reacción dentro de un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 h, preferentemente dentro de aproximadamente 2 h a aproximadamente 4h. El citronelal puede agregarse a este respecto como tal o en forma de una solución, ventajosamente en uno de los disolventes adecuados mencionados anteriormente. En el transcurso de una forma de realización adicional preferida del

procedimiento preferido de acuerdo con la invención, principalmente una solución del ligando seleccionado de las Fórmulas (I) o (Ia) en tolueno se prepara y a continuación, convenientemente con agitación, se agrega el compuesto de aluminio seleccionado de Fórmula (XIV) y/o (XV), preferentemente trimetil trietilaluminio en solución toluénica.

5 En el contexto de esta forma de realización, la adición del citronelal que será ciclado o de la mezcla de citronelal con el anhídrido carboxílico seleccionado, aldehído, cetona activada y/o el vinil éter tiene lugar ventajosamente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C. Para esto, la solución o suspensión del compuesto bis(diarilfenoxi)aluminio que se usará preferentemente de acuerdo con la invención se enfría ventajosamente a una temperatura dentro de esta escala, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 10 °C, y los reactivos adicionales se agregan en forma previamente enfriada.

10 La adición de la mezcla de citronelal y del compuesto adicional seleccionado puede llevarse a cabo de manera que la cantidad total de citronelal se agrega todo a la vez o se agrega a la solución de catalizador preparada en porciones o continuamente. Los disolventes adecuados a su vez son los disolventes mencionados anteriormente, en particular tolueno. Preferentemente, el citronelal que será ciclado se usa en forma de una mezcla con el anhídrido carboxílico seleccionado, aldehído, cetona activada y/o vinil éter sin la adición adicional de disolventes. Cuando se usa un disolvente, la cantidad total de disolvente se selecciona ventajosamente de manera que la relación basada en columna de citronelal que se haga reaccionar en relación con el disolvente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10.

15 Se ha encontrado que algún complejo de catalizador habitualmente se desactiva durante la reacción en el contexto del procedimiento de ciclación preferido descrito anteriormente. Se puede atribuir entre otras cosas a los procedimientos de intercambio de ligandos entre los bis(diarilfenol)ligandos de Fórmula usada en cada caso de los compuestos bis(diarilfenoxi)aluminio usados y el isopulegol que se forma por ciclación. La forma desactivada del catalizador es soluble en la mezcla de reacción, dependiendo de la elección de disolventes usados, habitualmente en contraste con el catalizador polimérico activo.

20 En una forma de realización, los procedimientos de separación físicos simples (por ejemplo, filtración o centrifugación del catalizador aun activo) se puede sur para separar la parte desactivada del catalizador junto con la mezcla de reacción restante. La parte activa estática retenida del catalizador, si se desea, puede suplementarse con catalizador fresco y reusarse sin perderse notoriamente actividad, preferentemente en el transcurso de una reacción de ciclación adicional de acuerdo con la invención de citronelal para dar isopulegol.

25 Alternativamente, la cantidad de catalizador usado puede seleccionarse de manera que el complejo de catalizador total usado en el transcurso de y/o después del final de la reacción de ciclación de acuerdo con la invención se desactiva y por lo tanto es soluble, lo cual puede observarse desde una mezcla de reacción transparente. En esta conexión, es ventajosamente notorio que en este caso, teniendo en cuenta de los procedimientos de intercambio de ligandos descritos anteriormente, el ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (I) usado en cada caso se libera sin llevar a cabo por separado la hidrólisis.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado que el isopulegol puede destilarse en purzas altas de los productos de reacción que contienen aluminio de la ciclación de citronelal sin hidrólisis previas de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio usadas en cada caso como catalizador (si es apropiado siguiendo la separación destilativa de un disolvente usado y/o adyuvantes adicionalmente usados). En relación con esto, como una regla se forman productos secundarios indeseables problemáticos no reconocibles en el fondo de destilación. En una forma de realización específica, la adición de un disolvente de alta ebullición inerte adecuada tiene lugar anteriormente o durante de la separación destilativa en la etapa I). Esto da una solución del ligando de Fórmula (I) en los componentes de alto punto de ebullición calentados en cada caso en la cola de destilación.

35 El procedimiento de ciclación que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento b) es igualmente adecuado, como se mencionó anteriormente, para la ciclación de citronelal racémico y/o también no racémico, es decir, ópticamente activo, para dar isopulegol racémico y no racémico.

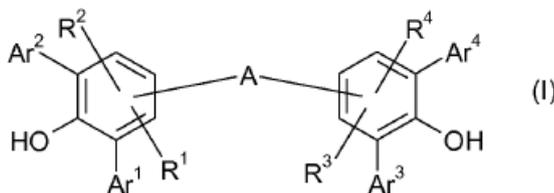
Por lo tanto, en una forma de realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención sirve para producir el isopulegol ópticamente activo mediante ciclación de citronelal activo.

40 En particular, el procedimiento de ciclación preferido de acuerdo con la invención sirve para producir L-(-)- isopulegol partiendo de D-(+)-citronelal.

45 Dichos ligandos de bis(diarilfenol), siguiendo el uso de compuestos de diarilfenoxi-aluminio que pueden obtenerse de los mismos como catalizadores para la ciclación de citronelal para dar isopulegol, teniendo en cuenta su buen comportamiento de cristalización, será recuperado en una forma particularmente ventajosa discontinuamente o de preferencia semicontinualmente o por completo continuamente y por lo tanto se vuelven útiles para reacciones adicionales. Una forma de realización particularmente preferida de la ciclación que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento b) comprende por lo tanto un procedimiento de tratamiento de un producto de reacción que contiene aluminio de la producción de

isopulegol por ciclación de citronelal, que contiene

- i) isopulegol,
- ii) al menos un ligando de Fórmula (I),



5 en la que los restos Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴, R¹, R², R³, R⁴ y A pueden tener los significados mencionados anteriormente,

en la forma libre y/o unida en complejo,

en el que

10 I) el producto de reacción que contiene aluminio se somete a separación destilativa para dar un producto de cabeza enriquecido con isopulegol y un producto de cola empobrecido en isopulegol,

II) el producto de cola empobrecido en isopulegol se pone en contacto estrecho con una base acuosa para dar una fase acuosa que contiene aluminio y una fase orgánica que comprende la mayoría de los ligandos de Fórmula (I),

III) el ligando de Fórmula (I) se separa de la fase orgánica.

15 En una forma de realización preferida de la ciclación preferida de acuerdo con la invención y se llevará a cabo en el transcurso de la etapa b), en presencia de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio mencionados anteriormente trabajados para llevarse a cabo preferentemente, el ligando de Fórmula (I) se separa de la fase orgánica mediante cristalización.

20 Los ligandos de bis(diarilfenol) de Fórmula (I) obtenidos por el procedimiento de ciclación preferido de acuerdo con la invención habitualmente pueden hacerse reaccionar sin pasos de purificación adicional en el transcurso de un nuevo lote con los compuestos de aluminio correspondientes de las Fórmulas (XIV) o (XV) como se define más adelante, para dar el complejo de catalizador reactivo, sin debilitar o debilitando insignificamente en la reactividad estabilizada para complejos de catalizador hechos reaccionar de tal manera.

25 En el contexto de la ciclación que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento b) en presencia de los compuestos de diaril fenoxialuminio específicos y su trabajo preferido, el término "ligando en forma libre o complejada" comprende la forma libre del ligando y también todas las formas concebibles pueden convertirse en la forma libre en las condiciones del procedimiento. A modo de ejemplo, se puede hacer mención de alcoholatos del ligando que se convierten a la forma libre del ligando por hidrólisis básica.

30 En el contexto de la presente invención, la expresión "base acuosa" generalmente comprende soluciones acuosas, el pH de las cuales es mayor a 7. En particular, estas son soluciones acuosas de hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, en especial soluciones acuosas de KOH y NaOH.

35 En el contexto del procedimiento de ciclación o trabajo preferido de acuerdo con la invención, la expresión "producto de reacción que contiene aluminio" describe un producto de reacción que comprende al menos un compuesto que comprende aluminio en forma iónica, forma covalente o forma unida a complejo. Estos compuestos de aluminio como resultado en las condiciones del procedimiento de acuerdo con la invención de los compuestos de Fórmula (R¹⁴)_{3-p}AlH_p (XIV) o MAIH₄ (XV) usado en la ciclación de citronelal, como se definió anteriormente.

40 Dentro del contexto del presente procedimiento de ciclación o tratamiento preferido de acuerdo con la invención, la expresión "cantidad principal" deberá entenderse como un porcentaje de fracción de la cantidad total de un compuesto presente que es superior al 50 %, preferentemente superior al 80 % y de manera especialmente preferente superior al 90 %.

Etapa I):

45 En la etapa I) del procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención, el producto de reacción que contiene aluminio de la producción de isopulegol por ciclación de citronelal se somete a una separación destilativa para dar un producto de cabeza enriquecido con isopulegol y un producto de cola empobrecido en isopulegol.

En una forma de realización específica, en la etapa I), se utiliza un disolvente que tiene un punto de ebullición

- superior que isopulegol. Consecuentemente, la tensión térmica no deseada de los ingredientes inferiores puede evitarse. En particular, los ligandos de Fórmula (I) presentes en esto no están presentes en una forma libre de disolvente durante la separación del isopulegol. El disolvente de mayor punto de ebullición puede agregarse al producto de reacción que contiene aluminio anteriormente y/o durante la separación destilativa. Preferentemente, se utiliza un disolvente con alta ebullición, el punto de ebullición de la cual está por encima del punto de ebullición de isopulegol en las condiciones de destilación. Preferentemente, el punto de ebullición del disolvente introducido en las condiciones de destilación al menos es de 5 °C, preferentemente al menos 10 °C y en particular al menos 20 °C, por encima del punto de ebullición del isopulegol.
- Los disolventes de punto de ebullición superior preferidos que tienen dicho punto de ebullición, por ejemplo, son hidrocarburos, tales como fenilciclohexano, benciltolueno, dibenciltolueno, 1-metilnaftaleno y tridecano, 1-decanol, carbonado de 1,2-propileno, éteres, tales como dietilenglicol dibutil éter, tetraetilenglicol dimetil éter y dibencil éter y también mezclas de grado técnico de estos disolventes. Se da preferencia particular a mezclas que contienen fenilciclohexano como constituyente principal.
- Cuando se usa al menos un disolvente con alta ebullición, el producto de cola empobrecido en isopulegol obtenido en la etapa I) es una fase orgánica que comprende el disolvente de mayor punto de ebullición, la cantidad principal de los ligandos de Fórmula (I), y opcionalmente al menos un compuesto que contiene aluminio.
- Preferentemente, la separación destilativa de isopulegol en la etapa I) tiene lugar a una temperatura de cola preferentemente como máximo 250 °C, preferentemente como máximo 150 °C y particularmente como máximo 100 °C. La temperatura de cola generalmente no es crítica y generalmente al menos es de 0 °C, preferentemente al menos 20 °C. Con el fin de mantener la temperatura máxima, la destilación, si se desea, se puede llevar a cabo bajo un vacío adecuado.
- La presión en la etapa I) del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención, se refiere a la forma de realización particular, generalmente en una escala de 0,1 a 1500 mbar, preferentemente en una escala de 1 a 500 mbar y de manera especialmente preferente en una escala de 5 a 100 mbar.
- Independientemente de la composición del producto de reacción que contiene aluminio de la ciclación de citronelal y del uso de un disolvente de mayor punto de ebullición, la separación destilativa del isopulegol puede tener lugar continuamente o discontinuamente, de referencia continuamente. En un procedimiento adecuado, el disolvente de mayor punto de ebullición se agrega al producto de reacción de la ciclación de citronelal anteriormente de la separación destilativa y, en el transcurso de la destilación, la cantidad de disolvente con alta ebullición presente en la parte inferior a continuación se mantiene constante.
- Para la separación destilativa en la etapa I), se puede usar el equipo común conocido por el experto en la materia (ver por ejemplo, Sattler, Thermische Trennverfahren, 2ª edición 1995, Weinheim, pág. 135 y siguientes; Perry's Chemical Engineers Handbook, 7ª edición 1997, Nueva York, sección 13). Estos incluyen columnas de destilación que pueden proveerse con empaquetamientos, partes internas, etc. Las columnas de destilación usadas pueden contener partes internas de separación, tales como charolas de separación, por ejemplo, charolas perforadas, charolas de tapa de burbuja o charolas de válvula, empaquetamientos estructurados, por ejemplo metal laminado o empaquetamientos de tela, o lechos aleatorios de empaquetamientos. El número de placas requerido en las columnas usadas y la relación de flujo de retorno depende sustancialmente de los requerimientos de purificación y el punto de ebullición relativo de los constituyentes del producto de reacción que contiene aluminio de la producción de isopulegol por ciclación de citronelal y el disolvente de mayor punto de ebullición, siendo posible para el experto en la materia determinar el diseño específico y datos de operación por procedimientos conocidos. La separación destilativa puede tener lugar, por ejemplo, en una o más columnas de destilación acopladas.
- También es adecuado para la separación destilativa en la etapa I) del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención son los evaporadores comunes, preferentemente los evaporadores con circulación forzada, particularmente de referencia los que están dentro de evaporadores de películas.
- Dependiendo de cualquier componente adicional puede estar presente en el producto de reacción que contiene aluminio de la ciclación de citronelal, la composición del producto de cabeza obtenida durante la separación destilativa puede hacer que en algunos casos sea necesario someter este producto de cabeza a una etapa de tratamiento adicional.
- En una forma de realización especial del procedimiento preferido de acuerdo con la invención en el contexto de la etapa b), para el tratamiento de un producto de reacción que contiene aluminio de la producción de isopulegol por ciclación de citronelal, el producto de reacción contiene adicionalmente un disolvente de menor punto de ebullición (iii).
- En el contexto de la presente invención, la expresión "disolvente de menor punto de ebullición (iii)" se refiere al punto de ebullición del isopulegol. Adecuadamente particularmente a esto son los disolventes o mezclas de disolventes que, en las condiciones de la separación destilativa tiene un punto de fusión que al menos es de 5 °C, preferentemente 10 °C y en particular 20 °C, por debajo del de isopulegol en condiciones particulares.

- 5 En el contexto del procedimiento de tratamiento preferido, los disolventes preferidos con un punto de ebullición tal son disolventes orgánicos inertes o mezclas de los mismos, tales como, por ejemplo, disolventes aromáticos, por ejemplo, tolueno, etilbenceno o xileno, disolventes halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o clorobenceno, disolventes alifáticos, por ejemplo, pentano, hexano o ciclohexano, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietil éter, terbutil metil éter, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, o dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y similares. Particularmente se prefiere el tolueno.
- 10 Si el producto de reacción que contiene aluminio que será trabajado contiene un disolvente de menor punto de ebullición, a continuación se retira al menos parcialmente del producto de reacción en una forma de realización adecuada anteriormente de la separación destilativa del isopulegol. La separación del disolvente de menor punto de ebullición así mismo preferentemente tiene lugar por destilación. Dependiendo del punto de ebullición del disolvente de menor punto de ebullición, es posible usar los dispositivos de destilación mencionados anteriormente.
- 15 En una forma de realización adicional adecuada, la separación destilativa del producto de reacción que contiene aluminio tiene lugar en la etapa I) para dar un producto de cabeza enriquecido con isopulegol que contiene simultáneamente al menos algunos, preferentemente la cantidad principal, del disolvente de menor punto de ebullición. En este caso, el producto de cabeza se puede someter a una separación adicional, asimismo preferentemente por destilación.
- 20 El disolvente de menor punto de ebullición separado se devuelve ventajosamente a la ciclación del citronelal, en donde se usa como disolvente. De esta manera, el procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención requiere, aparte de los suplementos que se requieren como resultado de pérdida inevitables, la una provisión de una cantidad del disolvente de menor punto de ebullición.
- 25 En una forma de realización especial del procedimiento que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención para la ciclación de citronelal e isopulegol y también para el tratamiento de un producto de reacción que contiene aluminio de la producción de isopulegol por ciclación de citronelal, el producto de reacción contiene adicionalmente un adyuvante (iv).
- 30 En el contexto de la etapa de procedimiento b) de la presente invención, el término “adyuvante (iv)” se refiere a los compuestos que se agregan durante la ciclación de citronelal con el fin de suprimir reacciones secundarias indeseadas. Se da preferencia de los adyuvantes (iv) seleccionados de ácidos orgánicos, anhídridos carboxílicos, aldehídos (con excepción de citronelal), cetonas y vinil éteres como se describió en el documento WO 2006/092433, a la cual se hace referencia en su totalidad a este respecto y también como se describió anteriormente.
- 35 En una forma de realización adicional específica de la presente ciclación de procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención, los adyuvantes (iv), como se describió anteriormente, se seleccionan de anhídridos carboxílicos, aldehídos (con excepción de citronelal), cetonas y vinil éteres.
- Los adyuvantes (iv) de las clases de sustancia específica en cada caso pueden estar presentes individualmente o en forma de mezclas en el producto de reacción que será trabajada. Las mezclas preferidas son aquellas que consisten en compuestos de una clase de sustancia. De manera especialmente preferente, el producto de reacción comprende un solo auxiliar.
- 40 Preferentemente, los adyuvantes (iv) presentes en el producto de reacción de ciclación de citronelal así mismo al menos se retiran parcialmente y se devuelven tan pronto como sea posible a la ciclación de citronelal.
- Si, además de las condiciones de la destilación, los adyuvantes (iv) tienen un punto de ebullición que está más adelante, o solo ligeramente arriba, es decir, menos de 30 °C, el punto de ebullición del isopulegol, estos se pueden recubrir de la mezcla que reacciona completamente por destilación a un alto grado y un grado al cual no pueden hacerse reaccionar por sí mismos opcionalmente. Dependiendo del punto de ebullición del auxiliar, se pueden usar los dispositivos de destilación mencionados anteriormente comunes.
- 45 Si, en las condiciones de la destilación, los adyuvantes (iv) tienen un punto de ebullición que está significativamente por encima, es decir, al menos 30 °C, por encima del punto de ebullición de isopulegol, estos permanecen en el producto de cola y, si es necesario, se retiran en la etapa II) del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención, si sus propiedades físicas lo permiten,
- 50 En una forma de realización adecuada adicional, la preparación destilativa del producto de reacción tiene lugar en la etapa I) para dar un producto de cabeza enriquecido con isopulegol que contiene simultáneamente al menos algunos, preferentemente la mayoría, del auxiliar (iv), si es necesario, este producto principal puede contener un disolvente de menor punto de ebullición, como se detalló previamente. En este caso, el producto de cabeza puede someterse a una separación adicional, preferentemente así mismo por destilación. El auxiliar separado (iv), opcionalmente junto con el disolvente de menor punto de ebullición, se regresa ventajosamente a la ciclación del citronelal, que se usa, por ejemplo, suprimiendo reacciones secundarias no deseadas. De esta manera, el procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención, con excepción de suplementos que se requieren como resultado de una pérdida inevitable, requiere la única provisión de una cantidad del auxiliar (iv).
- 55

La separación de isopulegol, la introducción del disolvente de mayor punto de ebullición y opcionalmente la separación de compuestos de bajo punto de ebullición, es decir, la separación de disolventes opcionalmente presentes y adyuvantes volátiles de la ciclación de citronelal pueden combinarse en diferentes maneras:

5 En una forma de realización adecuada, la columna de pared de separación así llamada se usa para la destilación, es decir, punto de alimentación y una absorción lateral se localizan en lados opuestos de una pared de separación que se extiende sobre una sección de la expansión longitudinal de la columna. Las columnas de destilación de este tipo que comprenden una pared de separación se reconocen por sí mismos por el experto en la materia. Si la absorción y alimentación lateral se localizan en la región de la pared de separación, un sistema análogo al sistema de Brugma o Petlyuk es el resultado. Las destilaciones de este tipo usando columnas de
10 pared de separación se describen en el documento DE-A-33 02 525 y el documento EP-A-0 804 951, a las cuales se hace referencia en la presente en su totalidad. En este caso, el producto de cabeza extraído puede ser por ejemplo, una fracción enriquecida en componentes de bajo punto de ebullición, y la absorción lateral puede ser una corriente que comprende la cantidad principal de isopulegol. El disolvente de mayor punto de ebullición se suministra por debajo del punto de alimentación, preferentemente en la parte inferior de la columna y solo por encima de la parte inferior. Una solución de la cantidad principal del ligando de Fórmula (I) en el disolvente de
15 mayor punto de ebullición se produce como un producto de cola. En una forma de realización alternativa, las columnas acopladas se usan para la destilación. Esta forma de realización puede ser ventajosa si el producto de reacción de la ciclación de citronelal comprende un disolvente y/o un auxiliar volátil, como se explica en mayor detalle más adelante.

20 En este caso, las mezclas de isopulegol y disolventes con un punto de ebullición inferior, o ligeramente superior y/o auxiliar (iv) puede formar el producto de cabeza de la primera columna y, en la segunda columna, pueden someterse a una separación para dar una corriente que comprende al menos la cantidad principal del isopulegol y una corriente empobrecida en isopulegol que comprende los disolventes de ebullición inferior y/o adyuvantes de ciclación.

25 Las corrientes que contienen disolventes de menor punto de ebullición (iii) y auxiliar (IV) de la ciclación preferida de acuerdo con la invención generalmente pueden devolverse a la ciclación sin separación adicional.

Los ligandos de Fórmula (I) se producen, opcionalmente en forma de sus complejos u otros derivados, como producto de cola de la primera columna.

Etapa II):

30 En la etapa II) del procedimiento de tratamiento que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento b), el producto de cola empobrecido en isopulegol se pone en contacto estrecho con una base acuosa para dar una fase acuosa que contiene aluminio y una fase orgánica que comprende la cantidad principal de los ligandos de Fórmula (I). Las bases acuosas preferidas son aquellas especificadas anteriormente.

35 Además del ligando de Fórmula (I) en forma unida libre o compleja, el producto de cola reducido con isopulegol obtenido en la etapa i) puede contener al menos un componente escasamente volátil adicional. Estos incluyen, por ejemplo, disolventes de mayor punto de ebullición en la etapa I), los productos de reacción de los compuestos que contienen aluminio usados preferentemente para la ciclación de citronelal para dar isopulegol y cualesquiera adyuvantes (iv) no separados en la etapa I). Dado que los componentes que comprenden aluminio y/o los adyuvantes (IV) se acumulan especialmente en el caso de un procedimiento continuo y tienen un efecto adverso en
40 especial en el rendimiento y pureza de la separación en la etapa III), es ventajoso retirar estos compuestos tan completamente como sea posible. Esto es en especial cierto para los compuestos que contienen aluminio.

En la etapa II) el contacto preferentemente tiene lugar por extracción. El número de etapas de extracción preferentemente está en un intervalo de 1 a 20 etapas.

45 Los agentes de extracción usados son bases acuosas mencionadas anteriormente. Consecuentemente, estas expresiones se usan sinónimamente en el contexto de la presente invención.

Para la extracción, el producto de cola empobrecido en isopulegol de la etapa I) se pone en contacto estrecho con una base acuosa. La separación de fases da una fase que contiene la cantidad principal del ligando de Fórmula (I) y una fase acuosa enriquecida en compuestos que contienen aluminio. La fase acuosa se retira a continuación. El ponerla en contacto puede ser continua o discontinuamente.

50 Para la realización discontinua, el producto de cola empobrecido en isopulegol de la etapa I) y el agente de extracción acuoso se ponen en contacto en un recipiente adecuado con agitación mecánica, por ejemplo, agitación, la mezcla se deja reposar para separación de fase y una de las fases se retira por extracción conveniente de la fase más densa en la parte inferior del recipiente.

55 Una pluralidad de operaciones de separación discontinuas puede llevarse a cabo en sucesión en un tipo de cascada, en cuyo caso la fase separada de la fase acuosa y que contiene la cantidad principal del ligando de Fórmula (I) en cada caso se pone en contacto con una porción fresca del agente de extracción acuoso y/o el agente

de extracción acuoso se transporta contra corriente.

5 Preferentemente, la extracción tiene lugar continuamente. Para el procedimiento continuo de la extracción, el agente de extracción acuoso y la corriente de producto de cola empobrecido en isopulegol de la etapa I) se pasan continuamente a los aparatos adecuados en una forma análoga a la variante discontinua. Al mismo tiempo, una descarga de la fase que contiene la cantidad principal del ligando de Fórmula (I) y una descarga de la fase acuosa enriquecida en compuestos que contienen aluminio se retiran continuamente del aparato en la cual tiene lugar la separación de fases.

10 La extracción tiene lugar en al menos una etapa, por ejemplo, en una combinación de mezclador/separador. Las mezcladoras adecuadas son mezclas dinámicas o estáticas. Una extracción en una o más etapas tiene lugar, por ejemplo, en una pluralidad de mezcladores/separadores o columnas de extracción.

15 En una forma de realización adecuada, al menos se utiliza un dispositivo coalescente para mejorar la separación de fases. Esto se selecciona preferentemente de los filtros coalescentes, electrocoalescentes y combinaciones de los mismos. Cuando se utilizan dispositivos mezcladores/separadores para la extracción, el uso de filtros de coalescencia, tales como filtros de velas o filtros de arena, han probado ser ventajosos para mejorar la separación de fase. El filtro puede instalarse a este respecto directamente después de la mezcladora (recipiente agitador) y/o en la descarga orgánica del separador. También para mejorar la separación de fases se utilizan electrocoalescentes. Estos han probado ser adecuados para separar fases extrañas acuosas de hasta 5 % en masa. El uso de dispositivos de coalescencia en el procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención también es ventajosamente adecuado para separar fase acuosa dispersada finamente de la descarga orgánica de una columna de extracción que contiene la cantidad principal del ligando de Fórmula (I).

20 En una configuración adecuada, la extracción tiene lugar en al menos una combinación de mezcladora/separador para la extracción de componentes que contienen aluminio del producto de fondo empobrecido en isopulegol de la etapa I). El uso de una combinación de mezclador/separador adicional es particularmente ventajoso para re-extraer a continuación y por lo tanto regresarlo a las fracciones de procedimiento del ligando de Fórmula (I) o, si es apropiado, del disolvente de mayor punto de ebullición que, si es apropiado, como los compuestos que contienen aluminio serán separados, pasarán parcialmente en el agente de extracción.

30 Bajo ciertas circunstancias, puede ser ventajoso someter la fase orgánica que contiene la cantidad principal de los ligandos de Fórmula (I) a una etapa de secado anteriormente de separar el ligando en la etapa III) o después de la separación. Los procedimientos de secado adecuados son los comunes conocidos para la persona experta en la materia, en particular la adsorción a agentes de deshidratación, por ejemplo, usando un tamiz molecular zeolítico.

En una forma de realización alternativa del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento b), después de poner al producto de cola empobrecido en isopulegol en contacto con la base acuosa, el agua se retira completa o al menos parcialmente por destilación.

35 Con el fin de evitar una separación prematura del ligando de Fórmula (I), en especial mediante cristalización, en ningún punto durante la etapa II) se excederá la solubilidad del ligando en la fase orgánica. Esta puede tener lugar mediante la sección apropiada de la temperatura y/o la cantidad y tipo de cualquier disolvente agregado.

Consecuentemente, en una forma de realización preferida del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención, una descarga del producto de cola caliente de la etapa I) se pone en contacto estrecho con una base acuosa caliente.

40 En el contexto del procedimiento de tratamiento presente, la expresión "calentado" se refiere a una temperatura por encima de la temperatura ambiente y por debajo de las temperaturas del punto de ebullición respectivas de las soluciones acuosas u orgánicas en las condiciones de reacción en cuestión. En particular, la expresión "caliente" se refiere a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 150 °C en especial en el intervalo de 70° a 100 °C.

45 Dependiendo de los adyuvantes usados, si es apropiado, en la ciclación, preferida de acuerdo con la invención, de citronelal en presencia de compuestos de diarilfenoxi-aluminio, el producto de cola empobrecido en isopulegol, si es apropiado, puede contener componentes adicionales no separados en la etapa I). Estos se separan referiblemente en la etapa II). En este caso, la fase acuosa obtenida se puede someter a un procedimiento de separación adecuado con el fin de recuperar estos componentes, por ejemplo, un auxiliar (iv).

Etapa III)

50 En la etapa III) del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa b), el ligando de Fórmula (I) se separa de la fase orgánica que comprende la cantidad principal del ligando obtenido en la etapa II) mediante cristalización, en donde la etapa III) puede llevarse a cabo continua o discontinuamente. Las formas de realización adecuadas de este etapa, son, por ejemplo, cristalización y/o separación destilación completa y/o al menos parcial de constituyentes volátiles.

55 En una forma de realización preferida de la ciclación o procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la

invención, el ligando de Fórmula (I) se separa mediante cristalización.

5 Para la cristalización del ligando de Fórmula (I), la solubilidad del ligando de Fórmula (I) en la fase orgánica de la etapa II) en primer lugar podría excederse. Esto puede tener lugar, por ejemplo, por un procedimiento de enfriamiento de la fase orgánica o por separación destilativa (parcial) del disolvente. Los procedimientos para este propósito son conocidos para el experto en la materia. Para la configuración técnica de la cristalización preferida de acuerdo con la invención en el contexto del procedimiento de tratamiento preferido, por ejemplo son adecuados los cristalizadores de enfriamiento comunes, cristalizadores de evaporación, cristalizadores de vacío, pasajes de cristalización o cristalizadores de rociado.

10 En una forma de realización preferida, la cristalización que se llevará a cabo preferentemente del ligando de Fórmula (I) tiene lugar por enfriamiento de la fase orgánica de la etapa II) del procedimiento. En general, la cristalización tiene lugar a una temperatura $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en especial en un intervalo de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Este procedimiento puede acelerarse agregando cristales de inoculación.

15 El ligando cristalino de Fórmula (I) puede aislarse de la solución, por ejemplo, por filtración, flotación, centrifugación o tamizado.

El ligando de Fórmula (I) retenido de esta manera, si es apropiado, puede secarse por procedimientos de secado adecuados. Los procedimientos para esto son conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, para la configuración técnica del secado, son adecuados los secadores de rodillo comunes, secadores de disco, secadores de cámara, secadores de lecho fluidizado o secadores de radiación.

20 La fase orgánica empobrecida en ligando de la Fórmula (I) de nuevo puede agregarse al procedimiento de nuevo antes o durante la etapa I).

En una forma de realización adecuada del procedimiento de tratamiento preferido de acuerdo con la invención, la cristalización tiene lugar mediante enfriamiento a temperatura ambiente de una fase orgánica saturada calentada obtenida en la etapa II).

25 El procedimiento es adecuado a un grado particular para producir isopulegol racémico partiendo de citronelal racémico y también para producir isopulegol ópticamente activo, preferentemente L-isopulegol, por ciclación de citronelal ópticamente activo correspondiente. La ciclación en las condiciones establecidas en presencia de compuestos de diarilfenoxi-aluminio, como se describió anteriormente y preferidos en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención, procede generalmente en una manera altamente diaestereoselectiva y en gran parte con la retención de la información estereoquímica, es decir, del exceso enantiomérico del citronelal usado, preferentemente del D-citronelal usado.

30 El isopulegol que se puede obtener de esta manera por la ciclación de citronelal como se explicó anteriormente puede purificarse además por procedimientos de separación y/o purificación adecuados, en particular por destilación y al menos se pueden liberar en gran parte de las impurezas o productos secundarios indeseados. Particularmente adecuada para llevar a cabo dicha purificación destilativa es una columna de pared de separación o una interconexión de dos columnas acopladas térmicamente con derivación lateral, en donde el isopulegol puede obtenerse en forma purificada y/o enriquecida en la derivación lateral en forma líquida. Usando una columna de pared de separación con un número total de aproximadamente 30 a aproximadamente 200; preferentemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 90, etapas de separación teóricas y uno o más, preferentemente uno o dos puntos de derivación laterales, es posible, por selección apropiada de presión y temperatura de la destilación, habitualmente aislar isopulegol con alta pureza, con frecuencia con una pureza de 97 % en peso y más, preferentemente de 98 % en peso y más. Es ventajoso a este respecto trabajar a presiones absolutas en la columna de 10 a 500 mbar, preferentemente de 50 a 200 mbar. En el contexto de una forma de realización preferida, el isopulegol obtenido por ciclación de citronelal se purifica por destilación, en cuyo caso la purificación se lleva a cabo en una columna de pared de separación que tiene de 30 a 200 etapas de separación teóricas y uno o más puntos de derivación lateral a una presión de funcionamiento absoluta de 10 a 500 mbar.

35 Las formas de configuración especiales de dichas separaciones de material por destilación por medio de una columna de pared de separación se pueden encontrar en la descripción anterior de la separación destilativa de mezclas de sustancias que contienen geranial y neral y también la destilación fina de mentol descrita más adelante. Teniendo en cuenta el punto de fusión de isopulegol por debajo de $14\text{ }^{\circ}\text{C}$ (corresponde aproximadamente al punto de fusión de L-isopulegol puro), en donde es apropiado, se emplearán medidas conocidas por el experto en la materia con el fin de evitar una solidificación indeseada de las descargas de la columna de pared de separación a temperaturas ambiente relativamente bajas, por ejemplo, en una época más fría del año.

Etapa de procedimiento c): Purificación de isopulegol por cristalización

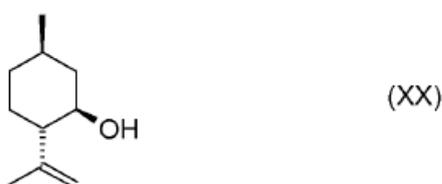
55 De acuerdo con la etapa de procedimiento c) del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo una purificación de isopulegol que puede obtenerse como se describió anteriormente de acuerdo con la etapa b) del

procedimiento de acuerdo con la invención mediante cristalización.

La cristalización de isopulegol se conoce por el experto en la materia y se describe, por ejemplo, en el documento US 5.663.460. La patente describe la purificación de (-)-n-isopulegol mediante cristalización de éter de petróleo o ventajosamente de acetona a temperaturas de -20 °C a -60 °C. A este respecto, también se puede lograr un incremento en la pureza óptica.

Además, el documento US 3.218.361 describe un procedimiento para la cristalización de isopulegol de las mezclas de sustancias que contienen isopulegol y diastereómeros de isopulegol. La cristalización se lleva a cabo a este respecto a temperaturas por debajo de 0 °C, preferentemente por debajo de -30 °C y por ejemplo a -65 °C y puede llevarse a cabo ya sea en disolución o en fundido.

- 10 El documento WO 2007/023109, al que se hace referencia en la presente en su totalidad y la descripción de la cual incluyendo todas las preferencias y formas de realización que será considerada parte de la presente descripción, describe un procedimiento para producir isopulegol enriquecido, especialmente L- isopulegol enriquecido de Fórmula (XX)



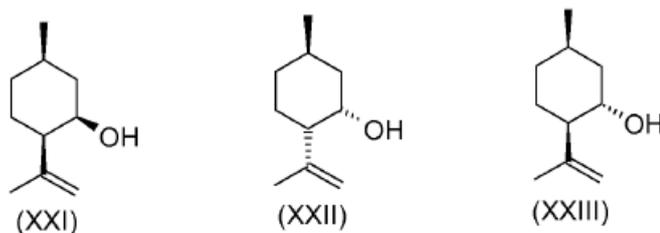
- 15 mediante cristalización de una masa fundida que contiene L-isopulegol de Fórmula (XX).

Dicho procedimiento para la purificación de isopulegol, en especial de L-isopulegol ópticamente activo, mediante cristalización en fundido constituye un procedimiento preferido para la purificación de isopulegol mediante cristalización de acuerdo con la etapa de procedimiento c) del procedimiento de acuerdo con la invención.

- 20 Los materiales de partida adecuados para llevar a cabo la cristalización de acuerdo con la etapa de procedimiento c) son masas fundidas que contienen isopulegol racémico y ópticamente activo, preferentemente ópticamente activo, de Fórmula (XX), preferentemente en la forma de su L-enantiómero, L-isopulegol, como se muestra en la Fórmula (XX) en su configuración absoluta.

- 25 La etapa de procedimiento c) de la presente invención consecuentemente se refiere a un procedimiento para la purificación de isopulegol mediante cristalización de una masa fundida, que, además de isopulegol, también contiene otras impurezas o compuestos indeseados, por ejemplo, productos secundarios que se han producido en la producción del isopulegol usado, pero esencialmente está libre de disolventes.

- 30 El término "isopulegol enriquecido" en el contexto de la cristalización que se llevará a cabo de acuerdo con la etapa de procedimiento c) de la presente invención se entenderá como el isopulegol que tiene un contenido superior de L-isopulegol que el material que sirve como material de partida para llevar a cabo la cristalización, preferentemente la cristalización en fundido. En particular, en el contexto de la etapa de procedimiento c) el término "isopulegol enriquecido" se entenderá como el que tiene una pureza química de al menos aproximadamente 90 % en peso, preferentemente al menos 95 % en peso y de manera especialmente preferente aproximadamente 95 a aproximadamente 99,95 % en peso. En relación con esto, el isopulegol de Fórmula (XX), también denominado más adelante como n-isopulegol, a saber iso-isopulegol de Fórmula (XXI), neo-isopulegol de Fórmula (XII) y neoiso-
- 35 isopulegol de la Fórmula (XXIII).



- 40 Un material de partida adecuado para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención es isopulegol de cualquier origen, es decir, isopulegol aislado de fuentes naturales o isopulegol producido sintéticamente, pero preferentemente isopulegol producido sintéticamente, en particular aquel que puede obtenerse de acuerdo con la invención consiste preferentemente en al menos aproximadamente el 70 % en peso, de manera especialmente preferente al menos aproximadamente el 75 % en peso, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente el 80 a aproximadamente al 100 % en peso y de manera especialmente preferente de

aproximadamente el 85 a aproximadamente el 100 % en peso de isopulegol y sus diastereómeros iso-isopulegol de Fórmula (XXI), neo-isopulegol de Fórmula (XXII) y neoiso-isopulegol de Fórmula (XXIII).

5 Una forma de realización preferida de cristalización de acuerdo con la etapa de c) del procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a un procedimiento para producir n-isopulegol enantiomérica y/o diastereoméricamente enriquecido de Fórmula (XX) mediante cristalización de una masa fundida que contiene n-isopulegol de la Fórmula (XX) y opcionalmente diastereómeros de isopulegol adicionales.

10 El n-isopulegol de Fórmula (XX) que puede obtenerse de la masa fundida por la cristalización de acuerdo con la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención habitualmente se produce en forma diastereoméricamente enriquecida. El término "diastereoméricamente enriquecido" se entenderá en la presente que significa que los productos pueden obtenerse en el transcurso de cristalización tienen un contenido superior del n- isopulegol de diastereómero deseado en relación con los otros diastereómero especificados anteriormente que la masa fundida usada preferentemente de acuerdo con la invención. En particular, el término isopulegol diastereoméricamente enriquecido se entenderá como uno que comprende al menos del 80 al 99,9 % en peso, preferentemente del 90 al 99,8 % en peso y de manera especialmente preferente del 95 al 99,5 % en peso, de n-isopulegol de Fórmula (XX) así como juntos hasta el 20 % en peso, preferentemente hasta el 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 5 al 0,5 % en peso, de los diastereómeros adicionales de las Fórmulas (XXI), (XXII) y/o (XXIII).

20 Cuando se usan los materiales de partida ópticamente activos, es decir, los materiales de partida en los cuales los dos enantiómeros del n-isopulegol no están presentes en la misma relación, en el contexto de una forma de realización preferida del n-isopulegol y no están presentes en la misma relación, en el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de cristalización de acuerdo con la etapa c), se obtiene n-isopulegol enantioméricamente enriquecido. El término enantioméricamente enriquecido se entenderá en la presente como los productos que pueden obtenerse de acuerdo con la invención tienen un contenido superior de un enantiómero de n-isopulegol en relación con otro enantiómero, es decir, tiene un exceso enantiomérico superior (ee), que la masa fundida usada de acuerdo con la invención.

25 El procedimiento de cristalización que se llevará a cabo de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa c) consecuentemente también permite la producción de n- isopulegol enantioméricamente enriquecido y diastereómero mediante cristalización de una masa fundida que comprende n-isopulegol ópticamente activo con un ligero exceso enantiomérico.

30 Los materiales de partida preferidos de acuerdo con la invención, o fusiones de los mismos, comprende n-isopulegol con un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 75 %, de manera especialmente preferente al menos 80 % de ee, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente 8 a aproximadamente 95 % de ee y de manera especialmente preferente del 85 al 90 % de ee.

35 Cuando se usan materiales de partida ópticamente activos como se describió anteriormente, en el contexto del procedimiento de cristalización de acuerdo con la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención, por selección apropiada de los parámetros del procedimiento, habitualmente n-isopulegol enantioméricamente enriquecidos de Fórmula (XX) se obtienen con un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 85, preferentemente de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 100 % de ee, de manera especialmente preferente de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 99,9 % de ee y de manera muy especialmente preferente de aproximadamente el 97 a aproximadamente el 99,9 % de ee.

40 Además, cuando se usan materiales de partida ópticamente activos como se describió anteriormente, además del isopulegol enantioméricamente enriquecido descrito anteriormente, también se obtiene isopulegol reducido con un enantiómero, el término isopulegol reducido de enantiómero siendo entendido como isopulegol que tiene un exceso enantiomérico inferior que isopulegol usado en la cristalización de acuerdo con la etapa de procedimiento c). El isopulegol reducido de enantiómero obtenido en la forma habitualmente tiene un exceso enantiomérico bajo de hasta 45 aproximadamente 20 %, correspondiendo a una relación molar de los enantiómeros L-isopulegol a D-isopulegol de aproximadamente 60:40. Preferentemente, el isopulegol reducido de enantiómero de esta manera tiene un exceso enantiomérico de hasta 15 % de ee, preferentemente de hasta 10 % de ee, de manera especialmente preferente de hasta 7 % de ee y de manera muy especialmente preferente hasta 5 % de ee.

50 La cristalización en fundido que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la etapa de procedimiento c) del metanol de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, en forma de una cristalización en capas o en forma de una cristalización en suspensión. Para llevar a cabo una cristalización en capas, una superficie enfriada habitualmente ese introduce en la masa fundida del isopulegol opcionalmente ópticamente activo y/o isopulegol diastereoméricamente enriquecido se forma en la superficie enfriada introducida y entonces se puede separar de la función restante. El isopulegol enriquecido cristalizado no tenido de esta manera puede fundirse de nuevo en pasos de purificación libres de asistentes adicionales (por ejemplo, lavando con producto puro, "humectando" solo por debajo del punto de fusión). Esta operación entonces puede repetirse tan frecuente como es deseado para incrementar la pureza y el rendimiento en el cristalizado fundido y en la masa fundida madre. En general, durante la cristalización en capas puede llevarse a cabo ventajosamente en el transcurso de la etapa de procedimiento c) del

procedimiento de acuerdo con la invención, se deberán diferenciar los procedimientos dinámicos de procedimientos estáticos. En los procedimientos dinámicos, la fase madre, es decir, el material de partida fundido, habitualmente se mueve activa o pasivamente a lo largo del cristalizado o la superficie de enfriamiento. En el transcurso de procedimientos estáticos, la cristalización en fundido que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención se lleva a cabo en la masa fundida restante.

La cristalización en fundido de acuerdo con la etapa c) que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención también puede llevarse a cabo en la forma de una cristalización en capas dinámica. En el contexto de una forma de realización de nuevo preferida, esa variante se lleva a cabo en intercambiadores de calor de haz de tubo como se describió en G.F. Arkenbout, Melt Crystallization Technology, Lancaster/PA, Technomic Publ. Co., 1995 (capítulo 6.2). A este respecto, la masa fundida y el refrigerante, por ejemplo, en la forma de una película frágil, se llevan a cabo a lo largo de las paredes interna y externa de los intercambiadores de calor. Dicho aparato permite la separación más fácil del isopulegol cristalino obtenido de la masa fundida madre y cualquier fracción de humectación obtenida por el eflujo sencillo bajo el efecto de gravedad y aparte de una bomba de circulación, no requiere ningún elemento de agitación adicional.

Para llevar a cabo una cristalización en capas dinámica, el isopulegol ópticamente activo de manera opcional que sirve como material de partida, habitualmente teniendo una temperatura que está por encima de su punto de fusión y puede leerse del diagrama de fusión, se introduce en el cristizador de fusión como se describió anteriormente y se lleva a cabo a través del intercambiador de calor del haz del tubo enfriado por circulación bombeada. Para lograr un resultado de cristalización ventajoso, la disminución de la temperatura de vehículo de enfriamiento preferentemente se selecciona de manera que una capa cristalina del grosor de aproximadamente 1 ni a aproximadamente 50 mm, preferentemente de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 20 mm, se forma dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 10 h, preferentemente dentro de aproximadamente 1 h a aproximadamente 4 h. Las temperaturas de refrigerante requeridas con este fin generalmente son de aproximadamente 1 K a aproximadamente 40 K, preferentemente de aproximadamente 5 K a aproximadamente 20 K, por debajo de la temperatura de fusión particular.

Después de llevar a cabo la cristalización en capas dinámica, la masa fundida madre restante habitualmente se descarga. Elevando la temperatura del medio de calentamiento enfriamiento del intercambiador de calor, es posible fundir cualquier residuo de masa fundida madre adherente o cualquier impureza incorporada, o removerlos por drenaje. Las temperaturas de vehículo de calor ventajoso están en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 300C particularmente ventajoso de aproximadamente 20 a aproximadamente 300C. Durante este procedimiento, denominado como "humectación", de acuerdo con los requerimientos de pureza, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % en peso, con frecuencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % en peso, del isopulegol cristalizado pueden fundirse de nuevo. Finalmente, la capa cristalina enantiomérica o diastereoméricamente enriquecida que permanece se funde ventajosamente y cualquier alimentación a su uso adicional o de nuevo cristalizado para purificación adicional o se incrementa en el exceso enantiomérico o diastereómero. La masa fundida madre, separada como se describió, y la fracción liberada por "humectación" puede regresarse al procedimiento de acuerdo con la invención para incrementar el rendimiento. Alternativamente, hay la opción, anteriormente de la "humectación" de la capa cristalina, para lavarlo poniéndolo en contacto con el producto puro fundido, es decir, para liberarlo cae cualquier licor madre firmemente adherente. Cuando se usan materiales de partida ópticamente activos, el isopulegol reducido de enantiómero y/o racémico puede obtenerse del licor madre que puede obtenerse de esta manera.

La cristalización, preferida en el contexto de la etapa de procedimiento c) del procedimiento de acuerdo con la invención, de isopulegol o n-isopulegol de la masa fundida se lleva a cabo ventajosamente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 15 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 15 °C y de manera especialmente preferente en el intervalo de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 14 °C. La posición precisa de la escala de temperatura depende a este respecto de la pureza de partida óptica y química del material de partida y el rendimiento deseado y se puede leer por el experto en la materia del diagrama de fusión del isopulegol usado en cada caso.

En el caso del procedimiento de producción de la invención que será lleva do a cabo en el transcurso de la etapa de procedimiento c) para isopulegol enriquecido, preferentemente enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, todos los procedimientos específicos pueden usarse con buen éxito. En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la cristalización se lleva a cabo en forma de una cristalización en capas estática, es decir, en un cristizador de capa estática con superficies de intercambiador de calor.

La disposición de dichas superficie de intercambiador de calor no se somete a este respecto a ningún requerimiento particular. Habitualmente, el isopulegol que sirve como sustancia de partida se introduce en el cristizador de fusión con una temperatura que puede leerse del diagrama de fusión y está por encima de su punto de fusión y el contenido del cristizador se enfría, dependiendo de la pureza del material de partida, a temperaturas de hasta aproximadamente -20 °C a aproximadamente 15 °C preferentemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 15 °C, dentro de un tiempo de aproximadamente 5h a aproximadamente 30 h, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 h. Para lograr un resultado de cristalización ventajoso, se prefieren los

regímenes de enfriamiento de selección de aproximadamente 0,1 k/h a aproximadamente 20 k/h, de manera especialmente preferente 0,5 k/h a aproximadamente 5 k/h.

Tras la cristalización de la cantidad deseada de material de partida se deja ir ventajosamente la masa fundida madre restante. Mediante el aumento lento de la temperatura del medio de calentamiento/refrigeración del intercambiador de calor pueden retirarse restos de masa fundida madre opcionalmente adheridos o impurezas opcionalmente incluidas fundirse o eliminarse por drenaje. Velocidades de calentamiento ventajosas se encuentran en el intervalo entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 K/h, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 K/h. En este procedimiento, que se denomina como "humectación", dependiendo de los requerimientos de pureza, de aproximadamente 3 a aproximadamente 60 % en peso, con frecuencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 % en peso, del isopulegol cristalizado pueden fundirse de nuevo. Finalmente, la capa cristalina enantioméricamente enriquecida que permanece puede fundirse ventajosamente y alimentarse para su uso adicional o cristalizarse de nuevo para purificación adicional o incrementarse en el exceso enantiomérico. La masa fundida madre separada como se describió y la fracción libera por la "humectación" se puede regresar el procedimiento de cristalización preferido de acuerdo con la invención para incrementar el rendimiento.

La cristalización en fundido que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de c) también se puede llevar a cabo alternativamente en forma de una cristalización en suspensión. En este caso, los cristales habitualmente se producen en forma suspendida en su masa fundida madre sin ninguna necesidad de que se forme una capa cristalina. A este respecto, es posible un procedimiento continuo a temperatura constante y un procedimiento discontinuo con temperatura gradualmente disminuida. Las superficies de enfriamiento adecuadas a este respecto, por ejemplo, las paredes de un recipiente agitado equipado con un agitador de eliminación de manera que los refrigerantes de raspado así llamados o las superficies limpias en un cristizador de disco de enfriamiento. Alternativamente, la masa fundida también puede enfriarse aplicando un vacío y evaporación adiabática de la sustancia del valor (o menos preferentemente; de un disolvente agregado como un auxiliar). Los cristales suspendidos entonces pueden separarse en una forma conocida por sí misma a una persona experta en la materia, por ejemplo, usando cualquier elemento de filtro deseado, por ejemplo, un filtro de succión, una centrifuga o un filtro de banda. Debido a la acción de purificación extremadamente alta que puede lograrse en principio, la separación también se puede llevar a cabo por medio de una columna de barrido en cuyo caso la suspensión de producto puro fundido en la parte inferior que se ha conducido de la parte superior hacia un filtro se transporta a contracorriente como un medio de barrido.

El isopulegol, en particular el isopulegol reducido de enantiómero o racémico como se describió anteriormente, obtenido mediante cristalización como se describió anteriormente de acuerdo con la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención también puede purificarse por procedimientos de separación adicionales, preferentemente pro destilación. En relación con esto, el uso de columnas de pared de separación o interconexiones de columnas en la forma de un acoplamiento térmico han probado ser ventajosos desde el punto de vista del procedimiento y costes.

Etapa d): Hidrogenación catalítica de isopulegol para dar mentol

De acuerdo con la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención, se porta una hidrogenación catalítica de isopulegol obtenido de acuerdo con la etapa de procedimiento c) al mentol. Los materiales de partida adecuados para llevar a cabo la hidrogenación catalítica son el isopulegol enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido obtenido de acuerdo con la etapa de procedimiento c) el isopulegol reducido con enantiómero y racémico separado como subproducto en el contexto de cristalización.

En el contexto de una forma de realización preferida, la hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo de acuerdo con la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador que contiene níquel heterogéneo. Cuando se usa isopulegol enantioméricamente enriquecido enantioméricamente puro, preferentemente L-isopulegol, la hidrogenación catalítica a la etapa de procedimiento d) preferentemente se lleva a cabo en presencia de un catalizador que contiene níquel y cobre heterogéneo.

El documento DE 577 036 describe un procedimiento para la producción de mentol sintético mediante hidrogenación de timol. Los catalizadores de níquel, níquel/cobre y cobalto se describen como catalizadores adecuados.

Los catalizadores de níquel específicos también se han usado para la hidrogenación catalítica de pirenal para dar mentol, como se describió en el documento GB 1.503.723.

El documento EP 1 532 091 describe un procedimiento para la producción de mentol racémico mediante hidrogenación catalítica de isopulegol que se ha usado en la forma de una mezcla de diastereómeros del 70,1 % de isopulegol, el 18,1 % de neo-isopulegol, el 6,8 % de iso-isopulegol y el 2,6 % neoiso-isopulegol. El catalizador usado fue níquel Raney combinado con hierro y cromo. Esto dio mentol en forma de una mezcla de los diastereómeros posibles que consistieron al 61,4 % de mentol y el 35,6 % de los diastereómeros adicionales del mentol.

Una ruta adicional de mentol es que los procedimientos para la ciclación diaestereoselectiva de citronelal para dar isopulegol, como se describió, por ejemplo, en el documento EP 1 226 163 o el documento WO 2006/092433

mencionadas anteriormente. El isopulegol obtenido de esta manera entonces puede hidrogenarse a mentol en una etapa adicional.

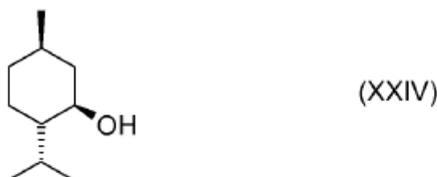
R. H. Pickard et al. describen en J. Chem. Soc. 1920, 1248-1263, la producción de L-mentol mediante hidrogenación catalítica de L-isopulegol en presencia de paladio coloidal.

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

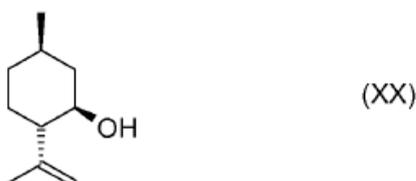
El documento EP 1 053 974 describe un procedimiento para la hidrogenación catalítica de isopulegol a mentol en presencia de un catalizador de paladio al 5 % en carbono a una presión de hidrógeno de 5 bar.

- 10 El documento EP 0 394 842 se refiere a catalizadores para la hidrogenación de compuestos insaturados alifáticos, que comprende níquel y cobre y se caracteriza por un contenido de 20 a 75 % en peso de óxido de níquel, de 10 a 75 % en peso de dióxido de circonio y de 5 a 50 % en peso de óxido de cobre, en cada caso basado en el catalizador oxidico no reducido. Ejemplos del sustrato específico son: butin-2-diol-1,4, buten-2-diol-1,4 y 2-etilhexen-2-al.

- 15 De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida en el contexto de la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo un procedimiento para la producción de mentol racémico u ópticamente activo de Fórmula (XXIV)



mediante hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo de Fórmula (XX)

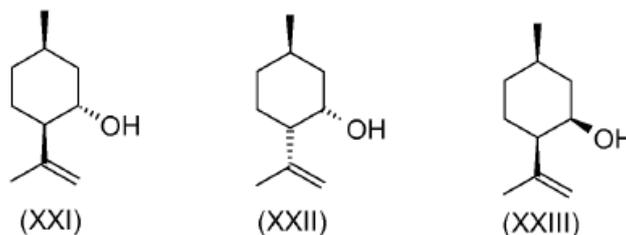


- 20 en presencia de hidrógeno y un catalizador que comprende

- 25 - 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 circonio 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,

en donde los datos en % en peso se refieren al catalizador seco, no reducido.

- 30 Un material de partida adecuado para llevar a cabo el procedimiento de hidrogenación preferido de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa d) en presencia de dichos catalizadores que contienen níquel y cobre es isopulegol racémico u ópticamente activo de Fórmula (XX), aunque es posible en principio usar isopulegol de cualquier pureza. Sin embargo, el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuad preferentemente para convertir isopulegol de alta pureza, es decir, de isopulegol con una pureza del 80 % en peso o superior, preferentemente de 901 en peso o superior. Especialmente adecuado como material de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención es el isopulegol que tiene una pureza química del 97 % en peso o superior, preferentemente de 98 a 100 % en peso, de manera especialmente preferente de 98,5 a 99,9 % en peso,
 35 de manera muy especialmente preferente de al menos 99 a 99,9 % en peso. A este respecto, el término pureza química también comprende la pureza de diastereómero del isopulegol usado con respecto a los diastereómeros iso-isopulegol de Fórmula (XXI), neo- isopulegol de la Fórmula (XXII) y neoiso-isopulegol de Fórmula (XXIII).



Consecuentemente, un isopulegol que es particularmente preferido como material de partida para llevar a cabo la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa d) del procedimiento de acuerdo con la invención tiene una pureza de diastereómero, como se describió anteriormente, de 97,1 en peso o superior, preferentemente de 98 a 100 % en peso, de manera especialmente preferente de 98,5 a 99,9 % en peso y de manera muy especialmente preferente de al menos 99 a 99,9 % en peso. A este respecto las Fórmulas específicas, como todas las Fórmulas descritas en el contexto de la presente invención, pueden representar en cada caso enantiómeros (o mezclas de los mismos) y servir para ilustrar la configuración relativa de los centros estereogénicos.

De acuerdo con la invención, el isopulegol puede usarse en forma racémico o no racémico, es decir, ópticamente activa, en el transcurso de la etapa d). Cuando se utiliza isopulegol racémico de Fórmula (XX), de acuerdo con la invención, se obtiene el mentol racémico de Fórmula (XXIV). Cuando se usa isopulegol ópticamente puro, preferentemente enantiómero enriquecido y particularmente enantioméricamente puro de Fórmula (XX), consecuentemente se obtiene mentol ópticamente activo de Fórmula (XXIV). Si se usa isopulegol en forma ópticamente activa, se da preferencia de acuerdo con la invención a las mezclas que comprenden predominantemente el enantiómero L-isopulegol, como se reproduce en su configuración absoluta, por ejemplo en la Fórmula (XX).

En el transcurso de la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención, se hace uso en el caso de la reacción de isopulegol enantioméricamente enriquecido, es decir, D- o preferentemente L-isopulegol con un exceso enantiomérico (ee) de 80 % o superior, preferentemente de 85 o menor 90 % de ee o superior, de manera especialmente preferente de 95 a 100 % de ee, de manera muy especialmente preferente 96 a 99,9 % de ee, además preferentemente de 97 a 99,8 % de ee, aún más preferentemente de 98 a 99,7 % de ee y de manera especialmente preferente de 98,5 a 99,6 % de ee. Partiendo de L-isopulegol en forma ópticamente activa produce, en la forma de acuerdo con la invención, L-mentol, como se reproduce en su configuración absoluta en la Fórmula (XXIV), en forma ópticamente activa.

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

Dado que los datos de concentración en cada caso, a menos que se establezca de otra manera, se basan en la masa catalíticamente activa del catalizador, la masa catalíticamente activa del catalizador se define más adelante como la suma de las masas del circonio catalíticamente activo, níquel, cobre y molibdeno en el catalizador, en cada caso calculado como ZrO₂, NiO, CuO y MoO₃, respectivamente, después del último tratamiento de calor del mismo por lo tanto la reducción del mismo con hidrógeno.

En el contexto de una forma de realización preferida, para llevar a cabo el procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la etapa de procedimiento d) preferido de acuerdo con la invención, se utilizan los 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 circonio 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 compuesto de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO₃, y
- del 0 al 5 % en peso de componentes adicionales,

en donde los datos en % en peso se agregan a 100 % en peso y se basan en el catalizador seco, no reducido. De acuerdo con la invención, se da preferencia particular a los catalizadores que consisten en los componentes mencionados antes en las fracciones de peso especificados de esta manera anteriormente.

Un catalizador que es particularmente preferido para usarse en el transcurso de la etapa d) del procedimiento de

acuerdo con la invención consiste en 49 a 53 % en peso de NiO, a 15 a 19 % en peso de CuO, de 28 a 32 % en peso de ZrO₂ y de 1 a 2 % en peso de MoO₃ y opcionalmente de 0 a 3 % en peso de componentes adicionales tales como, por ejemplo, grafito, las fracciones en peso de los componentes individuales seleccionados en cada caso de acuerdo con el 100 % en peso. Los catalizadores de este tipo se conocen y pueden producirse, por ejemplo, como se describió en el documento EP 0 696 572, a los cuales se hace referencia a este respecto en su totalidad.

Los catalizadores que serán usados preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa de procedimiento d) pueden producirse, por ejemplo, usando los procedimientos de preparación. Por lo tanto, por ejemplo pueden obtenerse por una coprecipitación de los componentes de níquel y cobre de una solución de sal acuosa que comprende estos elementos por medio de bases minerales en presencia de una lechada de un compuesto de circonio que contiene oxígeno, ligeramente soluble, y lavado, secado y calcinación posterior del precipitado resultante. Los compuestos de circonio que contienen oxígeno ligeramente soluble que se pueden usar, por ejemplo, son dióxido de circonio, hidrato de óxido de circonio, fosfato de circonio, boratos y silicatos. Las lechadas de los compuestos de circonio ligeramente solubles pueden prepararse suspendiendo polvos en partículas finas de estos compuestos en agua con agitación vigorosa. Estas lechadas se obtienen ventajosamente precipitando los compuestos de circonio ligeramente solubles de soluciones de sales de circonio acuosas por medio de base minerales.

Se prefiere la producción de los catalizadores que pueden usarse en el transcurso de la etapa d) del procedimiento de acuerdo con la invención a través de una coprecipitación de todos sus componentes. Para esto, una solución de sal acuosa que comprende los componentes de catalizadores se mezclan convenientemente a temperatura levada y con agitación con 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 se complete la precipitación. El tipo de sales usadas generalmente no es importante, dado que el factor principal en este procedimiento es la solubilidad en agua de las sales, un criterio es su buena solubilidad en agua requerida para producir estas soluciones de sales relativamente con alta concentración. Se considera evidente que cuando se seleccionan las sales de los componentes individuales, naturalmente solo se seleccionan las sales con los aniones que no conduce a alteraciones, ocasionando precipitaciones indeseadas o complicando o previniendo la precipitación a través de la formación de complejos.

Los catalizadores que se pueden utilizar de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa d) y teniendo propiedades particularmente ventajosas se pueden obtener precipitando algo del componente de circonio del catalizador, convenientemente de una solución de sal de circonio acuosa, por separado en un aparato de precipitación agregando bases minerales acuosas. El resto del componente de circonio del catalizador puede precipitarse en el hidrato de óxido de circonio obtenido preferentemente recién precipitado junto con otros componentes catalíticamente activos en una coprecipitación, como se describió anteriormente. En relación con esto, se ha probado generalmente que es particularmente conveniente precipitar preliminarmente de 10 a 80 % en peso, preferentemente del 30 al 70 % en peso y en particular de 40 a 60 % en peso, de la cantidad total de circonio de la masa catalíticamente activa.

Los precipitados obtenidos en estas reacciones de precipitación generalmente son químicamente no uniformes y consistentes, entre otras cosas, de las mezclas de los óxidos, hidratos de óxidos, hidróxidos, carbonatos y sales insolubles y básicas de dichos metales. Para la capacidad de filtrado de los precipitados, se puede encontrar conveniente si son envejecidas, es decir, si se dejan solas durante cierto tiempo después de la precipitación, si es apropiado a temperatura elevada o mientras pasa aire a través de los mismos.

Los precipitados obtenidos por estos procedimientos de precipitación pueden procesarse además como es usual para dar los catalizadores terminados que pueden usarse preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa d). Después del lavado, generalmente se secan de 80 a 200 °C, preferentemente de 100 a 150 °C y a continuación se calcinan. La calcinación se lleva a cabo generalmente a temperatura entre 300 y 800 °C, preferentemente de 400 a 600 °C, en particular de 450 a 550 °C.

Después de la calcinación, el catalizador se condicione convenientemente, mientras que se ajusta al mismo a un tamaño particular mediante molido, o mediante molido y después mezclándolo con adyuvantes de configuración tales como grafitos o ácido esteárico, prensando a pellas por medio de prensa de formación de tabletas y tratamiento con calor. Las temperaturas corresponden a este respecto en general a las temperaturas durante la calcinación.

Los catalizadores producidos de esta manera comprenden los metales catalíticamente activos en forma de una mezcla de sus compuestos que contiene oxígeno, es decir, en particular como óxidos y óxidos mixtos.

Los catalizadores producidos de esta manera pueden almacenarse y usarse como tal. Anteriormente que se usen como catalizadores en el transcurso de la etapa d) del procedimiento de acuerdo con la invención, habitualmente se reducen de manera previa. Sin embargo, también se pueden usar sin reducción previa, en cuyo caso se reducen por el hidrógeno presente en el reactor ajo las condiciones de hidrogenación que se llevarán a cabo de acuerdo con la invención. Para la reducción previa, los catalizadores generalmente se exponen a una atmósfera de nitrógeno-hidrógeno principalmente de 150 a 200 °C durante un periodo de tiempo de 12 a 20 horas y a continuación se tratan

en una atmósfera de hidrógeno de 200 a 300 °C durante hasta aproximadamente 24 horas. Durante esta reducción previa, algunos de los compuestos de metales que contiene oxígeno presentes en los catalizadores habitualmente se reducen a los metales correspondientes, de manera que están presentes en la forma activa del catalizador junto con diferentes tipos de compuestos de oxígeno.

5 En general, los catalizadores que serán usados en el transcurso de la etapa d) del procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención se usan preferentemente en forma de catalizadores soportados. El término "catalizador no soportado" se refiere a un catalizador que, en contraste con un catalizador soportado, consiste únicamente de masa catalíticamente activa. Los catalizadores soportados pueden usarse de tal manera que la masa catalíticamente reactiva conectada a la potencia se introduce en el recipiente de reacción, o de tal manera que la masa catalíticamente activa, después del molido, mezclado con adyuvantes de configuración, configuración y tratamiento de calor se disponen en el reactor en la manera de modelos de catalizador, por ejemplo, como esferas, cilindros, tabletas, anillos, espirales, hebras y similares.

10 En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de hidrogenación catalítica que se llevará a cabo de acuerdo con la etapa d), el catalizador heterogéneo seleccionado se usa en forma de un catalizador de lecho fijo.

15 Para llevar a cabo la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención, el material de partida de isopulegol como se describió anteriormente se pone en contacto con hidrógeno y el catalizador seleccionado. El hidrógeno puede usarse en forma no diluida, habitualmente en una pureza de aproximadamente 99,91 en volumen o en forma diluida, es decir, en forma de mezclas con gases inertes, tales como, por ejemplo, nitrógeno o argón. Se da preferencia usando hidrógeno en forma no diluida.

20 La hidrogenación de isopulegol puede llevarse a cabo con éxito sin la adición de disolvente o en preferencia de disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, hexano, heptano, ciclohexano y similares. Preferentemente, la hidrogenación de acuerdo con la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo sin la adición de disolvente.

25 La hidrogenación catalítica de isopulegol de acuerdo con la etapa de procedimiento d) puede llevarse a cabo a una presión de hidrógeno (absoluta) en el intervalo de 1 a 200 bar, preferentemente de 2 o mejor de 3 a 200 bar, de manera especialmente preferente de 4 o 5 a 150 bar, de manera especialmente preferente de 5 a 100 bar y de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 5 a 50 bar. La temperatura de reacción se lleva a cabo a una presión de hidrógeno (absoluta) en el intervalo de 1 a 200 bar, preferentemente de 2 o menor de 3 a 200 bar, de manera especialmente preferente de 4 o 5 a 150 bar, de manera especialmente preferente de 5 a 100 bar y de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 5 a 50 bar. La temperatura de reacción seleccionada para llevar a cabo la hidrogenación de acuerdo con la invención es ventajosamente 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.

35 En la práctica, cuando se lleva a cabo la hidrogenación de isopulegol de acuerdo con la etapa de procedimiento d), el procedimiento generalmente implica la alimentación de isopulegol que será convertido al catalizador, que habitualmente se localiza en un reactor de lecho fijo calentado externamente de preferencia, tal como, por ejemplo, un reactor tubular, autoclave o reactor de haz de tubo, a la temperatura de reacción deseada y a la presión deseada. A este respecto, en el catalizador generalmente se carga con 0,1 a 1,0, preferentemente de 0,1 a 0,6 de manera especialmente preferente con 0,2 a 0,4 kg de isopulegol por kg de catalizador y por hora. Puede ser conveniente a este respecto calentar el isopulegol que se usará anteriormente de que se alimente al recipiente de reacción o el reactor, en especial preferentemente a la temperatura de reacción.

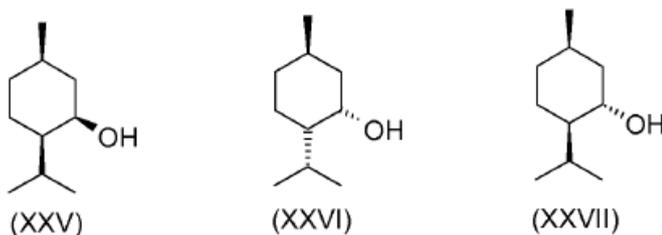
40 El reactor puede operarse ya sea en modo de fase líquida o en el modo por goteo, es decir, los materiales de partida pueden pasar a través del reactor ya sea de la parte inferior hacia arriba o desde la parte superior hacia abajo. El procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo ya sea discontinuamente o continuamente. En ambos casos, el material de partida sin reaccionar puede circularse junto con el hidrógeno.

45 La hidrogenación que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa d) también se puede llevar a cabo por pasos en una cascada de una pluralidad de, es decir, 2 a generalmente 4, preferentemente 2 o 3 y de manera especialmente preferente en dos reactores conectados en serie, preferentemente reactores en lecho fijo. A este respecto, la conversión principal de la reacción se logra en el primer reactor, y el producto crudo resultante se alimenta a un segundo reactor, habitualmente denominado como el postreactor, en el cual el material de partida aún sin reaccionar se convierte en la forma de acuerdo con la invención al menos en gran parte al mentol o en el caso del uso, preferido de acuerdo con la invención, de L-isopulegol enantioméricamente enriquecido o L-isopulegol enantioméricamente puro, a L-mentol. A este respecto, las condiciones de reacción preferentemente se pueden seleccionar independientemente entre sí dentro de las escalas mencionadas anteriormente.

55 El procedimiento de hidrogenación descrito anteriormente puede llevarse a cabo discontinuamente, semicontinuamente, o continuamente de manera completa., en cuyo caso los materiales de partida se introducen

continuamente en el reactor y la mezcla de reacción resultante o el producto de reacción se descarga continuamente del reactor. Además se ha probado que es ventajoso, teniendo en cuenta la posición del punto de fusión del producto de reacción de mentol de acuerdo con la invención, en especial L-mentol, para proveer el calentamiento de las líneas de transporte usadas.

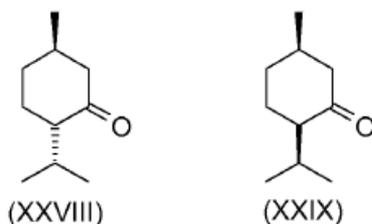
- 5 El procedimiento de hidrogenación descrito que se llevará a cabo preferentemente en el transcurso de la etapa d) permite la producción de, según se desea, mentol racémico u ópticamente activo mediante hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo correspondiente, dando como resultado habitualmente la formación de diastereómeros no deseados de mentol únicamente a un bajo grado. El procedimiento de acuerdo con la invención produce consecuentemente, cuando se usa isopulegol con una pureza correspondiente, mentol de Fórmula (XXIV) en una pureza química de 97 % en peso o superior, preferentemente de 98 a 100 % en peso, de manera especialmente preferente de 98,5 a 99,9 % en peso, de manera muy especialmente preferente de al menos 99 a 99,9 % en peso. A este respecto, el término "pureza química" también comprende la pureza de diastereómero del mentol resultante con respecto a los diastereómeros neoiso-mentol de Fórmula (XXV), neo-mentol de Fórmula (XXVI) es mentol de Fórmula (XXVII). Consecuentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención en el marco produce preferentemente mentol de Fórmula (XXIV) con una pureza de diastereómero del 97 % en peso o superior, preferentemente de 98 a 100 % en peso, de manera especialmente preferente de 98,5 a 99,9 % en peso y de manera muy especialmente preferente de al menos 99 a 99,9 % en peso.



- 20 Cuando se usa isopulegol en forma ópticamente activa, de acuerdo con la invención, preferentemente las mezclas que comprenden predominantemente el enantiómero L- isopulegol, el producto del procedimiento obtenido de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa d) generalmente es mentol en forma ópticamente activa, preferentemente en forma de (-)- o L-mentol.

- 25 La hidrogenación catalítica explicada preferida de acuerdo con la invención en presencia de los catalizadores que contienen níquel y cobre descritos anteriormente procede generalmente en mayor parte sin racemización notoria del material usado. Consecuentemente, dependiendo del exceso enantiomérico del isopulegol ópticamente activo usado, L-mentol ópticamente activo, preferentemente cuando L- isopulegol se usa, se obtiene con un exceso de enantiómero (ee) de 80 % o superior, preferentemente de 85 o 90 % de ee o superior, de manera especialmente preferente de 95 a 100 % de ee, de manera especialmente preferente de 96 a 99,9 % de ee, de manera muy especialmente preferente de 97 a 98,9 % de ee, aún más preferentemente de 98 a 99,7 % de ee y de manera especialmente preferente de 98,5 a 99,6 %.

El procedimiento obtenido de acuerdo con la invención, en particular elemento ópticamente activo obtenido, además es notorio para un contenido particularmente bajo de los productos secundarios indeseados mentona de Fórmula (XXVIII) e isomentona de Fórmula (XXIX) y neoiso-mentol de Fórmula (XXV).



- 35 Estos productos secundarios generalmente se obtienen en el contexto del procedimiento de hidrogenación preferido de acuerdo con la invención únicamente en una fracción, basada en la cantidad de mentol obtenida, de hasta 0,5 % en peso, preferentemente de 0,4 % en peso, de manera especialmente preferente de 0,3 % en peso, en particular de 0,2 % en peso y de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 0 % en peso.

- 40 Como se describió anteriormente, en la cristalización que se llevará a cabo de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa de procedimiento c), preferentemente la cristalización en fundido descrita usando mezclas de sustancias que comprenden isopulegol ópticamente activos, así como isopulegol enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro, como se describió bajo la etapa de procedimiento c), se produce isopulegol racémico o reducido de enantiómero. Este isopulegol racémico reducido con enantiómero puede hidrogenarse en el transcurso

de hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa de procedimiento d) en una forma ventajosa por medio de los catalizadores preferidos para dar el mentol racémico o reducido de enantiómero. Además, es posible también hidrogenar isopulegol racémico o reducido de enantiómero de este tipo por procedimientos de la técnica anterior por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno y níquel Raney como catalizador para dar mentol racémico o reducido de enantiómero.

e) Destilación fina de mentol

El procedimiento descrito anteriormente para la hidrogenación catalítica de isopulegol purificada anteriormente de la cristalización, preferentemente mediante cristalización en fundido, produce generalmente mentol racémico y ópticamente activo, preferentemente mentol racémico o reducido de enantiómero y L-mentol de alta pureza química, también con respecto a diastereómeros no deseados de mentol y, en el caso de mentol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido, de alta pureza de enantiómero. Para garantizar las normas de calidad superior, especialmente con respecto a las propiedades sensoriales, en especial olfatorias del mentol resultante y también con respecto a los requerimientos de pureza en la farmacopea, se ha probado que es ventajoso someter el procedimiento ópticamente activo enantioméricamente enriquecido obtenido de acuerdo con la etapa de procedimiento d) o mentol racémico o reducido de enantiómero a una destilación final. El procedimiento de acuerdo con la invención por lo tanto comprende, en el contexto de una forma de realización preferida como etapa opcional adicional e), la purificación destilativa del mentol racémico y/o ópticamente activo obtenido de acuerdo con las etapas a) a d) o de mentol racémico y/o ópticamente activo obtenido de acuerdo con los etapas de procedimiento 0) a d), preferentemente por medio de una columna de pared de separación.

Varios procedimientos de purificación de mentol se describen en la bibliografía. Por ejemplo, el experto en la materia está consciente, además de la destilación fraccionan con y sin vapor, como se describió, por ejemplo, en los documentos DE 568 085 o DE 1 189 073 y US 1,930,411, JP 27003884 o JP 32009869, de procedimientos de extracción y procedimientos de cristalización.

Estos procedimientos algunas veces también se usan en combinación, por ejemplo, como combinaciones de cristalización y destilación fraccional, o ya sea en combinación con reacciones o derivatizaciones químicas.

El documento GB 285,394 se refiere a un procedimiento para la producción de mentol racémico mediante hidrogenación de timol, destilación fraccional de las mezclas obtenidas del mismo y congelación posterior de neomentol de las fracciones de mentol.

El documento GB 285,833 describe un procedimiento para producir timol por destilación fraccional de mezclas que se han obtenido de la condensación de cresol con acetona y además timol, comprende fenoles metil isopropilo isoméricos.

El documento US 2.827.497 describe un procedimiento en el cual las mezclas de diastereómeros del mentol obtenido por destilación fraccional y cristalización fraccional se someten a una oxidación y a continuación se purifican por otra destilación fraccional.

El documento EP 0 242 778 describe un procedimiento para separar mezclas de diastereómeros, incluyendo mezclas de mentol, isomentol, neomentol y neoisomentol, por destilación extractiva, es decir, por destilación con adición de adyuvantes específicos, tales como, por ejemplo, succinamida.

Los procedimientos descritos en su mayor parte tienen la desventaja de que se usan adyuvantes (vapor o destilación extractiva) o se producen sólidos. Las destilaciones de lote fraccional en la mayoría de los casos son desventajosas con respecto a su rendimiento de producto de valor dado que el producto se tensiona térmicamente durante un largo periodo de tiempo.

El documento EP 1 514 955 se refiere un procedimiento para el trabajo destilativo de la descarga de electrólisis de la oxidación electroquímica de 1,1,2,2-tetrametoxietano con metanol para dar ortoformiato de trimetilo en un electrolito líquido, en donde se usa una columna de pared de separación con de 30 a 150 etapas de separación teóricas.

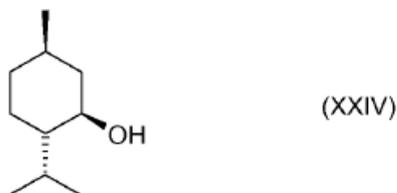
El documento DE 103 30 934 describe un procedimiento para el aislamiento continuo de citronelal o citronelal de una mezcla cruda que comprende al menos uno de estos compuestos por rectificación. Se da preferencia a este respecto al uso de mezclas de partida que se obtienen mediante hidrogenación parcial de citral o citronelal.

El documento DE 102 23974 se refiere a un procedimiento para el aislamiento continuo de dos alcoholes esteroisoméricos de isoprenoide, en especial nerol y geraniol, de una mezcla cruda por rectificación, en donde la mezcla cruda se introduce lateralmente en una columna de alimentación, al menos se provee una columna de salida acoplada a la columna de alimentación, y se extrae un primero y segundo alcohol isoprenoide de la columna de salida. A este respecto, las columnas de alimentación y salida se acoplan de manera que no hay mezclado transversal de vapores y se condensan al menos en la región de la salida de los alcoholes de isoprenoide.

La purificación destilativa de mentol, en especial de L-mentol de sus diastereómeros neoisomentol e isomentol habitualmente son muy complejos especialmente teniendo en cuenta la diferencia del punto de ebullición muy

pequeña de aproximadamente 20 °C a presión ambiental.

En el contexto de una forma de realización preferida, la etapa opcional e) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en la forma de un procedimiento continuo para la producción de mentol racémico y ópticamente activo de Fórmula (XXIV)

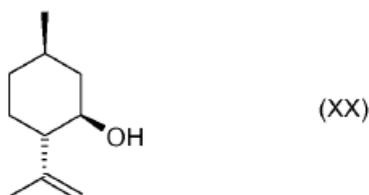


5 en forma pura o enriquecida por separación destilativa de mentol racémico y ópticamente activo de las mezclas de sustancias que comprenden mentol racémica u ópticamente activa y diastereómeros de mentol, en donde la separación destilativa se lleva a cabo en una columna de pared de separación que tiene de 50 a 300 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 10 500 mbar.

Los materiales de partida usados para llevar a cabo el procedimiento de separación para llevarse a cabo preferentemente en el transcurso de la etapa opcional e) son mezclas de sustancias que comprenden mentol racémico y ópticamente activo, preferentemente mentol ópticamente activo, de manera especialmente preferente L-mentol y diastereómeros de mentol.

15 Los diastereómeros de mentol que pueden mencionarse son los compuestos descritos anteriormente de neoisomentol de Fórmula (XXV), neomentol de Fórmula (XXVI) e isomentol de Fórmula (XXVII), que, dependiendo de la naturaleza de la mezcla que sirve como material de partida, pueden estar presentes en forma racémica o no racémica, es decir, ópticamente activa. Los diastereómeros pueden estar presentes en las mezclas de sustancias que se usarán de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa e) individualmente o en forma de mezclas 20 una con la otra. Las mezclas de sustancias que se usarán como material de partida en el contexto del procedimiento de separación preferido de acuerdo con la invención comprenden, además de mentol de Fórmula (XXIV) en forma racémica y ópticamente activa, al menos uno de los diastereómeros de las Fórmulas (XXV), (XXVI) o (XXVII), por habitualmente una mezcla de dos o tres diastereómeros.

25 En el contexto del procedimiento que se llevará a cabo si se desea de acuerdo con la etapa e) se da preferencia también el uso de las mezclas de sustancias, que, además de los diastereómeros mencionados anteriormente de mentol, también comprenden, isopulegol de Fórmula (XX)



y/o diastereómeros del mismo y también, si es apropiado, mentona de Fórmula (XXVIII) y/o isomentona de Fórmula (XXIX) descrito anteriormente.

30 Los compuestos específicos pueden estar presentes, dependiendo del tipo, origen o procedimiento de producción de la mezcla de sustancias usada en cada caso, en forma racémica y ópticamente activa.

Los diaesterómeros de isopulegol de Fórmula (XX), en particular L-isopulegol, que pueden mencionarse así mismo son compuestos descritos anteriormente iso-isopulegol de Fórmula (XXI), neo-isopulegol de Fórmula (XXII), neoiso-isopulegol de Fórmula (XXIII), que así mismo puede estar presente en forma racémico o no racémica dependiendo 35 del tipo de la mezcla que sirve como material de partida.

Una forma de realización preferida del procedimiento que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la etapa opcional e) se refiere a la producción de L-mentol en forma pura o enriquecida por L-mentol de separación destilativa de las mezclas de sustancias que comprenden L-mentol y diaesterómeros del mentol de las Fórmulas (XXV), (XXVI) y/o (XXVII) y opcionalmente isopulegol de Fórmula (XX) y/o diastereómeros del mismo de las Fórmulas (XXI), (XXII) 40 y/o (XXIII) y, si es apropiado, mentona de Fórmula (XXVIII) o isomentona de Fórmula (XXIX).

Los materiales de alimentación adecuados para llevar a cabo el procedimiento que se llevará a cabo en el transcurso de la etapa opcional e) son mezclas de sustancias que comprenden mentol racémico y ópticamente

activo, preferentemente L-mentol en forma ópticamente activa, preferentemente aquellos que consisten predominantemente de mentol racémico u ópticamente activo, preferentemente L-mentol. Entre otros, se prefieren las mezclas de sustancias que comprenden al menos 80 % en peso o mejor 85 o aún mejor 90 % en etapa a 99,9 % en peso, de manera especialmente preferente de 95 a 99,8 % en peso y de manera muy especialmente preferente al menos 96 % en peso, 97 % en peso o más preferentemente al menos 98 % en peso a 99,7 % en peso, 99,6 % en peso o más preferentemente hasta 99,5 % en peso, de mentol racémico y ópticamente activo, preferentemente L-mentol y, además, en una pequeña cantidad, es decir, en una fracción de hasta 201 en peso, preferentemente de 0,1 hasta 10 % en peso y de manera especialmente preferente de 0,2 hasta 5 % en peso, de manera especialmente preferente de 0,3 o mejor 0,4 % en peso hasta 2,5 % en peso, aún más preferentemente hasta 1,5 % en peso, mejor hasta 1 % en peso y más preferentemente hasta 0,5 % en peso, de componentes adicionales tales como, por ejemplo, diastereómeros de mentol, productos secundarios tales como isopulegol o diastereómeros de los mismos, o mentona o isomentona u otras impurezas, tales como, por ejemplo, residuos de disolventes o agua.

Cuando se usan mezclas de sustancias que comprenden mentol en forma ópticamente activa, preferentemente L-mentol, habitualmente está presente en un exceso enantiomérico de 90 % de ee o superior, preferentemente 95 % de ee, particularmente de referencia 97 % de ee o aún más preferentemente 98 % de ee o superior, es decir hasta 100 % de ee o preferentemente hasta 99,9 % de ee. Correspondientemente mentol ópticamente activo, preferentemente L-mentol, en forma pura o enriquecida se obtiene de esas mezclas de sustancias en el contexto del procedimiento de separación que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención, el exceso enantiomérico del producto obtenido que corresponde generalmente, al menos sustancialmente, al exceso enantiomérico del mentol en la mezcla de sustancias usada. Cuando se usan mezclas de sustancias que comprenden mentol racémico, en el mentol racémico de Fórmula (I) en forma pura o enriquecida se obtiene de acuerdo con la invención.

En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento que se llevará a cabo de acuerdo con la etapa opcional e), el material de partida usado es una mezcla de sustancias que tiene un exceso enantiomérico de más de 99,4 %. En el contexto de una forma de realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, el material de partida usado es una mezcla de sustancias que consiste en al menos 98 % en peso de mentol (L- o D-mentol, preferentemente L-mentol) y en total hasta 2 % en peso (en cada caso basado en el mezcla) de diastereómeros de mentol y/o isopulegol y diastereómeros de los mismos (en cada caso en forma D o L) y/o isomentona o mentona y/o otros componentes tales como alcoholes, cetonas, aldehídos, hidrocarburo o agua, en donde el contenido de mentona y/o isomentona y el contenido de otros componentes en cada caso es inferior a 1 % en peso (basado en la mezcla).

La separación destilativa que se llevará a cabo si se desea en el transcurso de la etapa e) habitualmente se lleva a cabo separando el mentol usado, preferentemente L-mentol que comprende la mezcla de sustancias, en cada caso, en una o más fracciones de bajo punto de ebullición, punto de ebullición medio y alto punto de ebullición y removiendo el mentol, preferentemente L-mentol en forma apura o enriquecida, en forma líquida o gaseosa como una reacción de punto de ebullición medio en el punto de derivación lateral de la columna de pared de separación usada.

El procedimiento que se llevará a cabo si se desea en el transcurso de la etapa e) consecuentemente también es un procedimiento continuo para aislar el mentol, preferentemente L-mentol, preferentemente un procedimiento continuo para aislar mentol en forma apura o enriquecida por separación destilativa de mentol de mezclas de sustancias que comprende mentol y sus diastereómeros como se describió anteriormente, en donde ese lleva a cabo la separación destilativa en una columna de pared de separación que tiene de 50 a 300 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación lateral a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 500 mbar.

La columna de pared de separación que se usará para esto tiene un número total de placas de 50 a 300, preferentemente de 100 a 200 y de manera muy especialmente preferente de 120 a 180 etapas de separación teóricas, y uno o más, preferentemente de 1 a 3, en particular de 1 o 2 y de manera muy especialmente preferente 1 punto de derivación lateral o puntos de derivación laterales.

El procedimiento que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la etapa opcional e) se lleva a cabo a una presión de funcionamiento absoluta en la columna de pared de separación de 5 a 500 mbar, preferentemente de 10 a 200 mbar, de manera especialmente preferente de 20 a 120 mbar y de manera muy especialmente preferente de 20 a 100 mbar y de manera especialmente preferente a una presión de funcionamiento absoluta de 40 a 100 mbar. Preferentemente, la columna de pared de separación se opera de manera que la presión de cabeza absoluta es de 10 a 100 mbar, de manera especialmente preferente de 10 a 80 mbar, de manera muy especialmente preferente de 10 a 60 mbar, aún más preferentemente de 20 a 60 mbar y de manera especialmente preferente de 40 a 60 mbar. Así mismo preferentemente, la columna de pared de separación se opera de manera que la presión inferior absoluta es de 20 a 500 mbar, de manera especialmente preferente de 30 a 200 mbar o menor hasta 100 mbar, aún más preferentemente de 40 a 200 mbar o mejor hasta 100 mbar y de manera muy especialmente preferente de 50 a 100 mbar.

La relación de flujo de retorno cuando se lleva a cabo el procedimiento de separación preferido de acuerdo con la etapa e) puede variar dentro de amplios límites y habitualmente es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente

2000:1, preferentemente de aproximadamente 20:1 a 1000:1 y de manera especialmente preferente de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 500:1. También es ventajoso un procedimiento de deflegmador, es decir, únicamente la corriente de retorno se condensa en el condensador de cabeza de la columna y regresarse a la columna. En tal caso energéticamente favorable de condensación parcial, el producto de cabeza que será descargado se produce exclusivamente en el refrigerador, que puede operarse a una temperatura de cola. Es ventajoso proveer a este respecto un sistema de circulación de portador de calor de manera que la temperatura del medio de enfriamiento en el refrigerador puede controlarse dentro de un rango de 5 °C a aproximadamente 50 °C, con el fin de que, si es apropiado, sea capaz de volver a fundir los sólidos formados por des-sublimación de vez en cuando.

Por esta razón, también es ventajoso proveer un medio para alimentar el condensador principal y/o el postcondensador de la columna con un medio portador de calor (medio de enfriamiento) cuya temperatura puede controlarse de 0°C a 60 °C, preferentemente de 20 a 60 °C. Con este fin, por ejemplo, se puede bombear agua en circulación a través del intercambiador de calor con la ayuda de una bomba centrífuga, y si se requiere se puede usar un sistema de control de temperatura si se requiere para alimentar agua fría o caliente en este sistema de circulación bombeado. Desde a continuación, el calentamiento eléctrico de este circuito con una caldera de flujo incorporado en el circuito, o también es posible el calentamiento convencional con vapor.

En virtud del procedimiento de separación preferido de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa opcional e), el mentol, preferentemente se puede obtener L-mentol en forma pura o enriquecida. El por el término "mentol en forma enriquecida" se entiende mentol, preferentemente mezclas de sustancias que contienen L-mentol que tienen un contenido superior de mentol o L-mentol que la mezcla de sustancias que comprende mentol o preferentemente L-mentol_ que se usará en cada caso de acuerdo con la invención. Preferentemente, el término "mentol en forma enriquecida" se entiende como mentol, preferentemente L-mentol, que tiene una pureza, es decir, un contenido de más de 80 a 99,5 % en peso, preferentemente de 85 a 99,5 % en peso, de manera especialmente preferente de 90 % en peso o aún más, preferentemente de 95 % en peso a 99,5 % en peso. El procedimiento preferido en el transcurso de la etapa e) también permite la producción de mentol, preferentemente L-mentol en forma pura. El término "mentol en forma pura" se entiende como mentol, preferentemente L-mentol, con un contenido mayor a o igual a 99 % en peso, preferentemente mayor a o igual a 99,1 % en peso, preferentemente de al menos 99,2 % en peso, además preferentemente de al menos 99,3 % en peso, aún más preferentemente de al menos 99,4 % en peso y especialmente preferentemente de al menos 99,5 % en peso, de nuevo preferentemente de al menos 99,61 en peso además preferentemente de al menos 99,71 en peso y todavía más preferentemente de 99,8 % en peso a 99,99 % en peso, preferentemente hasta 99,98 % en peso, de manera especialmente preferente hasta 99,97 % en peso, aún más preferentemente hasta 99,96 % en peso y todavía más preferentemente hasta 99,95 % en peso. A este respecto, los datos en % en peso, como todos los datos en % en peso en el contexto de la presente invención, se basan en la cantidad total de la mezcla respectiva.

La alimentación, es decir, la mezcla de sustancias que se usará puede alimentarse en forma líquida o gaseosa a la columna de pared de separación y separarse en una fracción superior e inferior y también una o más descargas laterales, preferentemente una descarga lateral. En una descarga lateral, el producto del mentol de valor, preferentemente L-mentol, se produce en la pureza deseada, es decir, en forma enriquecida o pura. En una forma de realización particular del procedimiento preferido para la producción de mentol puro o enriquecido, un postcondensador se conecta aguas abajo del condensador de cabeza de la columna y, como se explicó anteriormente, se enfría con un líquido de enfriamiento cuya temperatura puede controlarse dentro del rango de temperatura de 0 a 60 °C preferentemente de 20 a 60 °C (por ejemplo con agua que contiene glicol) y una fracción de bajo punto de ebullición con bajo contenido de mentol también se produce a este respecto.

Las variantes del procedimiento para el fraccionamiento destilativo continuo de mezclas de sustancias múltiples se explicaron anteriormente en el contexto del procedimiento para la producción de neral en forma pura o enriquecida por separación destilativa de neral de las mezclas de sustancias que comprenden neral y geranial.

La Figura 1 muestra una forma de realización preferida de la separación, que se llevará a cabo preferentemente de acuerdo con la invención en el transcurso de la etapa e), de la mezcla de sustancias que comprende mentol que se usará en una fracción superior con bajo contenido de mentol (j), una fracción lateral rica en mentol (f) y una fracción inferior (g). La alimentación que contiene mentol a la columna de pared de separación puede tener lugar en forma líquida (b) en forma gaseosa (c) o en forma gaseosa y líquida.

El procedimiento preferido de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa opcional e) preferentemente se lleva a cabo continuamente. Consecuentemente, las mezclas de sustancias que comprenden mentol, preferentemente L-mentol, y se usarán como el material de partida se alimentan preferentemente de manera continua a la columna de pared de separación y los productos (fracciones) obtenidos de acuerdo con la invención o productos secundarios se descargan preferentemente de forma continua.

Aguas abajo de columna que se usará para ello se conecta habitualmente un condensador adicional cuya temperatura de trabajo es de 10 K a 40 K, preferentemente de 20 K a 30 K bajo la temperatura de trabajo del condensador de cabeza de la columna de pared de separación. Con la ayuda de esto, se pueden precipitar una mayoría de las fracciones de bajo punto de ebullición aún presentes en la corriente de cabeza (k).

Además, en el caso de columnas de pared de separación, puede ser ventajoso someter la corriente de alimentación a una evaporación preliminar y a continuación para alimentarlo a la columna en forma bifásica o en forma de dos corrientes. Esta evaporación preliminar es apropiada particularmente cuando la corriente de alimentación comprende cantidades relativamente grandes de fracciones de alto punto de ebullición. Como resultado de la evaporación preliminar, la sección de separación de la columna puede descargarse significativamente.

Las columnas de pared de separación que se usarán preferentemente en el transcurso de la etapa e) pueden diseñarse como columnas empacas con empaquetamientos aleatorios o empaquetamientos estructurados o como columnas de charola, en el procedimiento preferido de acuerdo con la invención para la producción de mentol en forma pura o enriquecida, se puede prever el uso de columnas empaquetadas. En este contexto, el metal en láminas estructurado de empaquetamientos de tela con un área superficial específica de aproximadamente 100 a 750 m²/m³, preferentemente de aproximadamente 350 a 500 m²/m³, son particularmente adecuados.

Si, como en el caso de la presente separación, se colocan particularmente altas demandas en las purezas de los productos, es favorable equipar la pared de separación con aislamiento térmico. Una descripción de los diferentes significados de aislamiento térmico de la pared de separación puede encontrarse en el documento EP-A 0 640 367. Un diseño de doble pared con una separación de gas estrecha intermedia es particularmente ventajoso.

Cuando se separan las mezclas de múltiples sustancias en una fracción de caldera inferior, fracción de componentes de punto de ebullición medio y fracción de alto punto de ebullición, habitualmente existen especificaciones que se refieren a la proporción permisible máxima de fracciones de bajo punto de ebullición, fracción de alto punto de ebullición en la fracción de componentes de punto de ebullición medio. En relación, con esto, los componentes individuales que son críticos para el problema de separación, se especifican los componentes clave así llamados la suma de una pluralidad de componentes clave. Estos componentes clave en el contexto de la presente invención son isomentol como componente secundario de alta ebullición y neomentol o una mezcla de neoisomentol como componente secundario de bajo punto de ebullición.

El cumplimiento con la especificación para los componentes de alto punto de ebullición en la fracción de componentes de punto de ebullición medio se puede controlar, por ejemplo, a través de la relación de división del líquido en el extremo superior de la pared de separación. En relación con esto, la relación de división del líquido en el extremo superior de la pared de separación se ajusta preferentemente de manera que la concentración de los componentes clave para la fracción de alto punto de ebullición en el líquido en el extremo superior de la pared de separación constituye de 10 a 80 %, preferentemente de 30 a 50 %, del valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La división de líquidos preferentemente se ajusta el efecto de que en el caso de contenidos superiores de los componentes clave en la fracción de alto punto de ebullición, se pasa más líquido a la sección de alimentación y en el caso de contenidos inferiores de los componentes clave en la fracción de alto punto de ebullición, se pasa menos líquido a la sección de alimentación.

Consecuentemente, la especificación para los componentes de bajo punto de ebullición en la fracción de componentes de punto de ebullición medio puede controlarse por la potencia de caldeo. En relación con esto, por ejemplo, la potencia de caldeo del evaporador se ajusta de manera que la concentración de los componentes clave en la fracción de bajo punto de ebullición en el líquido en el extremo inferior de la pared de separación constituye de 10 a 80, preferentemente de 30 a 50 % del valor que se logrará en el producto de derivación lateral y la potencia de caldeo preferentemente se ajusta al efecto de que en caso de un contenido superior de los componentes clave en la fracción de bajo punto de ebullición, la potencia de caldeo en el evaporador se incrementa y en el caso de un contenido inferior de componentes clave en la fracción de bajo punto de ebullición se reduce la potencia de caldeo.

Para compensar las alteraciones en la cantidad de alimentación o en la concentración de alimentación, además se ha probado que es ventajoso por medio de un mecanismo de control correspondiente, por ejemplo, por medio de especificaciones de control adecuadas, en el sistema de control del procedimiento, para asegurar que los regímenes de flujo de los líquidos los cuales las secciones de columna (2), es decir, la sección de rectificación de la sección de alimentación y (5) es decir, la sección de separación de la sección de separación, no puede disminuir a menos del 30 % de su valor normal.

Para la separación y división de los líquidos en el extremo superior de la pared de separación y en el punto de separación lateral, tanto las separaciones de recopilación internas como las dispuestas fuera de la columna son adecuadas para el líquido, asumiendo la función de un depósito de bomba o asegurando una altura del líquido estático suficientemente elata, que permite la conducción adicional controlada de líquido por medio de elementos de control, por ejemplo válvulas. Cuando se usan columnas empaquetadas, primero se captura el líquido en colectores y se pasan del mismo en un espacio de recolección interno o externo.

En el contexto de una forma de realización particularmente preferida, el procedimiento de separación preferido de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa opcional e) se lleva a cabo en una planta como se muestra gráficamente en la Figura 1. La forma de realización preferida se caracteriza porque la columna de pared de separación (TK) se usa la cual tiene una pared de separación (T) en la dirección longitudinal de la columna para formar una región de columna común superior (1), una región de columna común inferior (6), una sección de alimentación (2, 4) con la sección de rectificación (2) y la sección de separación (4) y también una sección de

separación (3, 5) con sección de separación (3) y sección de rectificación (5).

5 La mezcla de sustancias que comprende mentol (a) que sirve como material de alimentación preferentemente se alimenta a la región central de la sección de alimentación (2, 4), el mentol, preferentemente L-mentol, en forma pura o enriquecida se obtiene como derivación lateral de la región central de la sección de separación (3,5) y una o más de las fracciones de bajo punto de ebullición se retiran de la región de columna común (1) y una o más fracciones de alto punto de ebullición se retiran de la región de columna común inferior (6).

10 La corriente de alimentación (a) puede introducirse en la columna (TK) a través de un precalentador (VH) como una corriente líquido (b), gaseoso (c) o parcialmente líquido y gaseoso. La corriente de cabeza de la columna se condensa completa o parcialmente en el condensador (K). En el caso de condensación parcial (operación de deflegmador), la corriente de desgasificación (k) del condensador de cabeza (K) habitualmente comprende aún cantidades notorias de componentes de bajo punto de ebullición condensables, que pueden precipitarse en un postcondensador operado a bajas temperaturas.

15 El condensador de cabeza (K) y/o el postcondensador, por ejemplo, se puede diseñar como un aparato de placas e integrarse en la camisa de la columna, preferentemente en la cabeza de la columna. Para prever la formación de sólidos, puede ser ventajoso controlar la temperatura del condensador de la columna, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C.

20 El producto de cabeza precipitado en el condensador (KI) se regula en el recipiente de destilación (DB) y se vuelve a alimentar a la columna a medida que la corriente regresa a la columna (i) por medio de la bomba de retorno (RP). Si se requiere, una fracción de destilado (j) también puede obtenerse del mismo. En el caso de integración del condensador en la cabeza de la columna, es posible dispensarlo con el recipiente de destilación (DB) y la bomba de retorno (RP).

25 La corriente de cola se alimenta ventajosamente al evaporador de cola (V) a través de la bomba de circulación (UP), que preferentemente se configura como un evaporador de película de separación. La descarga inferior (g) de la columna (IK) también puede extraerse de su corriente de circulación bombeada. Ventajosamente, la corriente de cola (fracción de alto punto de ebullición) de la columna se retira como corriente de líquidos (h) aguas abajo del evaporador de cola, opcionalmente con la ayuda de una bomba pequeña (SP).

El evaporador de cola usado para la columna de pared de separación puede ser ventajosamente un aparato de capa fina, por ejemplo, un evaporador de película de separación.

30 El producto de valor, es decir, mentol o L-mentol en forma pura o enriquecida puede extraerse como corriente de derivación lateral líquida (f), de la sección de moción de la columna de pared de separación (TK). Es posible también, si se requiere, retirar el producto de corriente de valor (f) como una desviación lateral gaseosa, aunque habitualmente a continuación se requiere un condensador adicional. Teniendo en cuenta el punto de fusión del L-mentol en forma pura o enriquecida entre 41 y 44 °C, es ventajoso aislar todos los aparatos conductores de productos (además de la columna, también todos los recipientes y bombas) y líneas y también preferentemente todos las partes y líneas del sistema de vacío, es decir, aislarlos térmicamente con materiales adecuados y proveerlos con calentamiento traza. En relación con esto, por ejemplo, las líneas de calentamiento eléctrico dentro de las tuberías, que se controlan usando instrumentos adecuados a temperaturas de hasta 70 °C, preferentemente de 45 a 100°C aún más preferentemente a temperaturas hasta 60 °C, de manera especialmente preferente de 45 a 60 °C son ventajosas. Alternativamente, también es posible usar sistemas de calentamiento traza convencionales, tal como, por ejemplo, tubos en camisas con agua caliente que fluye a través de la camisa.

35 La subregión común superior (1) de la columna habitualmente tiene de 5 a 50 %, la sección de rectificación (2) de la sección de alimentación de la columna de 5 a 50 %, la sección de separación (4) de la sección de alimentación de la columna de 2 a 50 %, la sección de separación (2) de la sección de separación de la columna de 5 a 50 %, la sección de rectificación (5) de la sección de separación de 2 a 50 % y la sección inferior común (6) de la columna de 5 a 50 % del número total de etapas de separación teóricas de la columna, en donde los porcentajes seleccionados sumen el 100 %.

40 Preferentemente, la subregión común superior (1) de la columna tiene de 10 a 25 %, la sección de rectificación (2) de la sección de alimentación de la columna 15 a 30 %, la sección de separación (4) de la sección de alimentación de la columna 15 a 30 %, la sección de separación (2) de la sección de separación de la columna de 15 a 30 %, la sección de rectificación (5) de la sección de separación 15 a 30 %, y la sección inferior común (6) de la columna 10 a 25 %, del número total de etapas de separación teóricas de la columna, en donde los porcentajes seleccionados se suman a 100 %.

45 La suma del número de etapas de separación teóricas de las subregiones (2) y (4) en la sección de alimentación preferentemente es de 80 a 110 %, de manera especialmente preferente de 95 a 105 %, de la suma del número de placas de subregiones (3) a (5) en la sección de separación.

55 En el contexto de una forma de realización preferida del procedimiento de separación preferido de acuerdo con la etapa e), el punto de alimentación y el punto de derivación lateral se disponen con respecto a la posición de las

etapas de separación teóricas, a diferentes alturas en la columna, en el punto de alimentación que se dispone de 1 a 40, preferentemente de 5 a 20, etapas de separación teóricas superior e inferior al punto de derivación lateral.

5 Se ha probado además que es ventajoso si la subregión de la columna que se divide por la pared de separación y consiste en las subregiones (2), (3), (4) y (5) o secciones del mismo se equipan con empaquetamiento estructurados de empaquetamientos aleatorios (por ejemplo empaquetamientos de tela tales como Montz A3-500, Sulzer BX o CY o empaquetamientos de metal de láminas tales como Montz BI-500 (Montz) o Mellapak (Sulzer).

10 La corriente de vapor en el extremo inferior de la pared de separación puede ajustarse a través de la selección /o dimensión de las partes internas de separación y/o la incorporación de dispositivos que generan una disminución de presión, por ejemplo restrictores, de manera que la relación de la corriente de vapor en la sección de alimentación de manera que la sección de separación es de 0,8:1,2, preferentemente de 0,9:1,1.

15 El flujo de líquidos de la sección común superior (1) de la columna se recopila ventajosamente en un espacio de recolección dispuesto dentro de la columna o fuera de la columna y se divide en una forma dirigida por un ajuste o sistema de control en el extremo superior de la pared de separación de manera que la relación de la corriente de líquidos a la sección de alimentación de manera que la sección de separación es de 0,1:2,0 en el caso de una alimentación de líquidos predominantemente y de 1,0:2 en el caso de una alimentación gaseosa. A este respecto, la alimentación de líquidos se prefiere de acuerdo con la invención.

20 El flujo de líquido de la subregión común superior (1) a la sección de alimentación puede transportarse por medio de una bomba o se introduce con control cuantitativo a través de una altura de alimentación estática de al menos 1 m, preferentemente por medio de un sistema de control de cascada junto con el sistema de control a nivel de líquidos del espacio de recopilación. El sistema de control se ajusta preferentemente de manera que la cantidad de líquido se introducen a la sección de alimentación no pueden disminuir por debajo de 30 % del valor normal deseado. Además, la división del flujo de líquido de la subregión (3) en la sección de separación de la columna a la derivación lateral y la subregión (5) en la sección de separación de la columna se ajusta ventajosamente por medio de un sistema de control de manera que la cantidad de líquido introducido a la subregión (5) no puede disminuir por debajo de un nivel de 30 % del valor normal deseado. Los valores normales se asumen ventajosamente para duplicar a cuatro veces la cantidad, basado en la cantidad de alimentación.

25 La columna de pared de separación preferentemente tiene, en los extremos superior a inferior de la pared de separación, medios de muestreo; las muestras pueden tomarse en forma líquida o gaseosa de la columna, continuamente o en intervalos de tiempo y pueden examinarse con respecto a su composición, preferentemente por cromatografía de gases.

30 La relación de división del líquido en el extremo superior de la pared de separación preferentemente se ajusta de manera que la concentración de los componentes de la fracción de alto punto de ebullición para la cual se logrará un límite de concentración particular en la derivación lateral (especialmente isomentol) en el líquido en el extremo superior de la pared de separación constituye de 10 a 80 % del valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La división de líquidos preferentemente será ajustada con el efecto de que en el caso de que los contenidos superiores de componentes de la fracción de alto punto de ebullición, se pasa más líquido a la sección de alimentación, y en el caso de contenidos inferiores de los componentes de la fracción de alto punto de ebullición, se pasa menos líquido a la sección de alimentación.

35 La potencia de caldeo en el evaporador (SV) preferentemente se ajusta de manera que la concentración de los componentes de la fracción de bajo punto de ebullición para la cual un límite de concentración se logrará en la derivación lateral (en especial neoisomentol) en el líquido en el extremo inferior de la pared de separación constituye de 10 a 80 % del valor que se logrará en el producto de derivación lateral. La potencia de caldeo se ajusta ventajosamente al efecto que en el caso de un contenido superior de componentes de fracción de bajo punto de ebullición la potencia de caldeo se incrementa y en el caso de un contenido inferior de componentes de la fracción de bajo punto de ebullición, se reduce la potencia de caldeo.

40 La separación de destilación, es decir, la separación de los productos secundarios de ebullición inferior tiene lugar preferentemente con control de temperatura o con control cuantitativo, dependiendo de la cantidad de componentes secundarios de ebullición inferior están presentes en la mezcla de alimentación y serán separados. La temperatura de control usada es ventajosamente un sitio de medición en la subregión (1) de la columna que se dispone de 3 a 10, preferentemente de 4 a 6, etapas de separación teóricas por debajo del extremo superior de la columna.

45 El producto de cola preferentemente se retira con control de temperatura o con control cuantitativo, dependiendo del régimen de alimentación.

50 La separación del mentol, preferentemente L-mentol, el producto de procedimiento obtenido como producto lateral en forma pura o enriquecida preferentemente tiene lugar con control de nivel, la variable controlada usada preferentemente son el nivel de líquidos en la parte inferior de la columna.

55 La corriente de alimentación de la mezcla de sustancias que contiene mentol se usará de acuerdo con la invención es parcialmente de preferencia o completamente preevaporado y se alimenta a la columna en la forma bifásica o en

forma de una corriente gaseosa y de una corriente de líquidos.

En el contexto de una forma de realización preferida, en el contexto de la etapa opcional e) del procedimiento de acuerdo con la invención, se usa una columna de pared de separación, la pared de separación de la cual no se suelda en la columna, pero se configura en forma de subsegmentos insertados y adecuadamente sellados.

- 5 La división de líquidos de las subregiones individuales de la columna preferentemente pueden ajustarse no homogéneamente en una forma dirigida, el líquido siendo introducido aun grado incrementado en la región de pared especialmente en las subregiones (2) y (5), y siendo introducidos a un grado reducido en la región de pared en las subregiones (3) y (4).

- 10 La relación de división del líquido de retorno entre el lado de separación y lado de alimentación de la pared de separación preferentemente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1.

La posición de la pared de separación en las subregiones individuales de la columna puede ajustarse ventajosamente de manera que las secciones transversales de las secciones de alimentación y separación tienen diferentes áreas.

- 15 El L-mentol en forma pura o enriquecida que puede obtenerse de acuerdo con la invención se puede obtener continuamente de preferencia a través de la derivación lateral, o en el caso que se proveen derivaciones laterales adicionales, a través de la derivación lateral media (f) y en el contexto de una forma de realización preferida, un contenido de mentol de más de 99,5 % en peso, preferentemente de 99,5 a 99,95 % en peso y un contenido de los diastereómeros de mentol como se describió anteriormente de hasta 0,3 % en peso (en cada caso con base en el producto obtenido), posiblemente además de cantidades muy pequeñas de impurezas adicionales.

- 20 En el contexto de una forma de realización preferida adicional, el mentol obtenido de acuerdo con la invención, preferentemente L-mentol en forma pura o enriquecida, preferentemente en forma pura, tiene un contenido de isopulegol y los diastereómeros del mismo como se describió anteriormente de hasta 0,5 % en peso, preferentemente de hasta 0,3 y de manera especialmente preferente a 0,1 % en peso (con respecto a la cantidad total del producto obtenido). En el contexto de una forma de realización preferida adicional el mentol obtenido de acuerdo con la invención, preferentemente L-mentol en forma pura o enriquecida, preferentemente en forma pura, tiene un contenido de mentona e isomentona de hasta 0,5 % en peso, preferentemente hasta 0,3 y de manera especialmente preferente hasta 0,1 % en peso (con respecto a la cantidad total del producto obtenido).

- 30 Un aspecto adicional de esta etapa opcional e) de la presente invención se refiere a un dispositivo para llevar a cabo el procedimiento de destilación continua como se describió anteriormente para la producción de mentol racémico u ópticamente activo en forma pura o enriquecida.

- 35 El dispositivo de acuerdo con la invención se muestra en la Figura 1 y comprende una columna de pared de separación (TK) con 50 a 300 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales, que tienen una pared de separación (T) en la dirección longitudinal de la columna para formar una región de columna común superior (1), una región de columna común inferior (6), una sección de alimentación (2, 4) con sección de rectificación (3) y sección de rectificación (5), en donde todos los constituyentes que conducen al producto del dispositivo (además de la columna, también todos los recipientes, bombas y líneas) y también preferentemente todos los aparatos y líneas del sistema de vacío se aíslan térmicamente con materiales adecuados y se proveen con calentamiento traza.

- 40 A este respecto, como se describió anteriormente, las líneas de calentamiento eléctrico dentro de los tubos, por ejemplo, son ventajosas, las cuales se controlan con instrumentos adecuados a temperaturas de hasta 70 °C, preferentemente de 45 a 70 °C, aún más preferentemente a temperaturas de hasta 60 °C, de manera especialmente preferente de 45 a 60 °C. Alternativamente, también es posible usar sistemas de calentamiento convencionales, tales como, por ejemplo, tubos de camisa con agua caliente efluyendo a través de la camisa.

- 45 Las etapas de procedimiento descritas anteriormente a) a d) también son opcionales, es decir, adicionalmente llevadas a cabo si se desea, las etapas de procedimiento 0) a e) abren, desde el punto de vista de coste y procedimiento, una ruta muy ventajosa a mentol de alta pureza. Si se desea, se puede producir el mentol ópticamente activo o racémico. Consecuentemente, en una forma de realización preferida, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la producción de mentol ópticamente activo, que comprende las etapas de procedimiento

a.2) hidrogenación catalítica asimétrica de neral y/o geranial para dar citronelal ópticamente activo,

b.2) ciclación de citronelal ópticamente activo obtenido de acuerdo con la etapa a.2) para dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un catalizador ácido,

c.2) purificación de isopulegol ópticamente activo obtenido de acuerdo con la etapa b.2) mediante cristalización y

d.2) hidrogenación catalítica de isopulegol ópticamente activo obtenido de acuerdo con la etapa c.2) para dar el mentol ópticamente activo.

De acuerdo con la etapa de procedimiento a.2), se realiza una hidrogenación asimétrica de neral y/o geranial, es decir, de neral de Fórmula (II) de geranial de Fórmula (III) o mezclas de sustancias que comprenden neral y geranial como se describió anteriormente. Preferentemente, se lleva a cabo una hidrogenación catalítica simétrica, como se describió anteriormente bajo la etapa a), de neral puro enriquecido. En una forma de realización de nuevo preferida, esta hidrogenación catalítica asimétrica de acuerdo en la etapa a.2) se lleva a cabo después de la etapa opcional 0) para la producción de neral puro o enriquecido por separación destilativa de neral de las mezclas de sustancias que comprenden geranial y neral. De esta manera, el citronelal ópticamente activo es accesible, si se desea, dependiendo de la configuración de la hidrogenación catalítica asimétrica, en forma de uno de los dos enantiómeros, preferentemente en forma de D-citronelal.

El citronelal ópticamente activo que puede obtenerse de acuerdo con la etapa a.2) puede ciclarse de acuerdo con la etapa b.2) para dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un catalizador ácido. Los catalizadores ácidos adecuados que pueden mencionarse son los catalizadores ácidos o ácidos de Lewis descritos anteriormente en la etapa de procedimiento b), en particular los catalizadores ácidos de Lewis que contienen aluminio específicos, tales como los compuestos de diarilfenoxi-aluminio preferidos de acuerdo con la invención que pueden obtenerse haciendo reaccionar los ligandos mencionados anteriormente de la Fórmula (I) con compuestos de aluminio específicos, tales como, por ejemplo, trimetil o trietilaluminio.

El isopulegol ópticamente activo de esta manera, de acuerdo en la etapa c.2) en el contexto de esta forma de realización preferida, purificada mediante cristalización. En relación con esto, en principio es posible usar los procedimientos de cristalización de la solución y también de la función que se conocen por sí mismos para el experto en la materia. Se da preferencia para llevar a cabo una cristalización de la masa fundida como se describió bajo la etapa de procedimiento c), de manera especialmente preferente una cristalización en fundido estática y de manera muy especialmente preferente una cristalización en capa estática como se describió anteriormente. En el contexto de esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, purificado, es decir, se obtiene isopulegol enantioméricamente enriquecido y diastereómero preferentemente L-isopulegol, como se describió anteriormente.

En el contexto de esta forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, de acuerdo con la etapa d.2) el isopulegol ópticamente activo que puede obtenerse de esta manera a continuación se hidrogena catalíticamente para dar mentol ópticamente activo. La hidrogenación catalítica de isopulegol a mentol se conoce por el experto en la materia y puede llevarse a cabo usando una amplia variedad de catalizadores de hidrogenación heterogéneas comunes. Se ha probado que ventajosamente se lleva a cabo la hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores que contienen níquel, cobre, circonio y molibdeno descritos ante bajo la etapa d), dado que en este caso los productos secundarios indeseados, tales como los diastereómeros descritos anteriormente de mentol o las mentonas se forman únicamente al grado más pequeño posible, que tiene importancia particular para las propiedades de olor y sabor del producto obtenido de esta manera.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de mentol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido y mentol racémico o reducido de enantiómero, que comprende las etapas de procedimiento

a.3) hidrogenación catalítica asimétrica de neral y/o geranial para dar citronelal ópticamente activo con un exceso enantiomérico en el intervalo del 70 a 99 %.

b.3) ciclación de citronelal ópticamente activo de acuerdo con la etapa a. 3) para dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un catalizador ácido.

c.3) purificación de isopulegol ópticamente activo obtenido de acuerdo con la etapa b.3) mediante cristalización para dar isopulegol enantioméricamente enriquecido isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido y

d.3) hidrogenación catalítica de isopulegol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido obtenido de acuerdo con la etapa c.3) para dar mentol ópticamente activo de hidrogenación catalítica de isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido para dar mentol racémico o enantioméricamente empobrecido.

De acuerdo con la etapa a.3) de esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo una hidrogenación asimétrica catalítica, como se describió por ejemplo anteriormente bajo la etapa a), de neral o geranial para dar citronelal ópticamente activo con un exceso enantiomérico en el intervalo del 70 a 99 %, preferentemente de 80 a 99 % de ee y de manera especialmente preferente de 85 a 95 % de ee. Para esto, se prefiere el uso de neral, de manera especialmente preferente neral accesible como se describió anteriormente bajo la etapa opcional 0) en forma enriquecida o pura. Un sistema de catalizador adecuado para llevar a cabo la hidrogenación asimétrica, es decir enantioselectiva, se ha probado que en particular es el catalizador descrito anteriormente formado de un compuesto de rodio soluble en la mezcla de reacción y en particular los ligandos quirales (R,R)-Chiraphos o (S,S)- Chiraphos, preferentemente (R,R)-Chiraphos. Preferentemente, el catalizador que se usará se pretrata con una mezcla de gases que comprende monóxido de carbono e hidrógeno y/o la

5 hidrogenación se lleva a cabo en presencia de monóxido de carbono adicionalmente alimentado a la mezcla de reacción, como se describió en el documento WO 2006/040096. Además, como se describió bajo la etapa a), se ha probado que es ventajoso separar el monóxido de carbono en exceso siguiendo el pretratamiento del catalizador y llevar a cabo la hidrogenación asimétrica en presencia de hidrógeno con un contenido de monóxido de carbono de 100 a 1200 ppm.

10 El exceso enantiomérico del citronelal que puede obtenerse de esta manera puede controlarse a través de la pureza del neral usado, en particular a través del contenido de geranial en el neral que se usará dado que, en las condiciones de reacción seleccionadas, por ejemplo, durante la hidrogenación asimétrica, como se describió anteriormente bajo la etapa a) de neral en presencia de un catalizador formado de un compuesto de rodio y (R,R)-Chiraphos, el neral se convierte al D-citronelal deseado con inducción asimétrica alta, mientras que el otro enantiómero L-citronelal se forma del geranial posiblemente presente.

15 El citronelal ópticamente activo que puede obtenerse de esta manera con un exceso enantiomérico de 70 a 99 %, preferentemente de 80 a 99 % de ee y de manera especialmente preferente 85 a 95 % de ee a continuación se cicla de acuerdo con la etapa b.3) para dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un catalizador ácido, preferentemente por el procedimiento descrito anteriormente bajo la etapa de procedimiento b) y también en el documento WO 2006/092433, en presencia de compuestos de diarilfenoxi-aluminio. Esto da generalmente, en gran parte sin perder la información estereoquímica absoluta en el citronelal ópticamente activo usado, isopulegol ópticamente activo que es habitualmente notorio para un diastereómero de alta pureza.

20 De acuerdo con la etapa c.3) de esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo en la invención, una purificación del isopulegol ópticamente activo obtenido de esta manera se lleva a cabo mediante cristalización para dar isopulegol enantioméricamente enriquecido e isopulegol racémico o reducido de enantiómero. La cristalización se puede llevar a cabo a este respecto por procedimientos conocidos por el experto en la materia por ejemplo, como cristalización de solución. Sin embargo, se prefiere llevar a cabo una cristalización en fundido como se describió anteriormente bajo la etapa de procedimiento b), de manera especialmente preferente en forma de una
25 cristalización en capas estática. A este respecto, es posible purificar además el isopulegol ópticamente activo obtenido de acuerdo con la etapa b.3), particularmente con respecto a la pureza del enantiómero y diastereómero. Además de isopulegol enantioméricamente enriquecido ópticamente activo de pureza de enantiómero, el isopulegol reducido de enantiómero o racémico como se describió anteriormente bajo la etapa de procedimiento b) también puede obtenerse. Ambos productos obtenidos de esa manera pueden pasar a tratamiento adicional separado.

30 De acuerdo con la etapa d.3) de esta forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo una hidrogenación catalítica del isopulegol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido al mentol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido y una hidrogenación catalítica de isopulegol racémico o empobrecida en enantiómero para dar mentol racémico o reducido de enantiómero. Las dos hidrogenaciones se llevan a cabo por separado de manera que evitan cualquier mezclado posterior de las corrientes
35 enantioméricamente enriquecidas y racémicas o enantioméricamente empobrecidas separadas por la cristalización precedente. En relación con esto, también están disponibles varios sistemas de catalizadores al experto en la materia para la hidrogenación catalítica del doble enlace etilénico de isopulegol, como se describió bajo la etapa d). Sin embargo, como se mencionó anteriormente bajo la etapa d); se ha probado que es ventajoso llevar a cabo la hidrogenación catalítica en presencia de los catalizadores de níquel, cobre, circonio y molibdeno descritos
40 anteriormente bajo la etapa d), particularmente si se desea una pureza de enantiómero y diastereómero alta.

Una forma de realización que es particularmente preferida en el contexto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de L-(-)-mentol, que comprende las etapas de procedimiento

a.4) hidrogenación catalítica asimétrica de neral para dar D-(+)-citronelal,

45 b.4) ciclación de D-(+)-citronelal obtenido de acuerdo con la etapa a.4) para dar L-(-)-isopulegol en presencia de un catalizador ácido.

c.4) purificación de L-(-)-isopulegol obtenido de acuerdo con la etapa b.4) mediante cristalización y

d.4) hidrogenación catalítica de L-(-)-isopulegol obtenido de acuerdo con la etapa c.4) para dar L-(-)-mentol.

50 El material de partida usado para llevar a cabo esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención es neral, preferentemente en forma pura o enriquecida, como se puede producir, por ejemplo, por la etapa opcional 0) descrito anteriormente de las mezclas que contienen neral y geranial. Una variante de nuevo preferida de esta forma de realización comprende adicionalmente por consecuencia la etapa de procedimiento 0) para la producción de neral en forma pura o enriquecida por separación destilativa de mezclas de sustancias que contiene neral y geranial.

55 De acuerdo con la etapa a. 4), en neral se convierte mediante hidrogenación asimétrica catalítica a D-(+)-citronelal, es decir, (R)-citronelal, preferentemente por el procedimiento descrito anteriormente bajo la etapa de procedimiento b) usando (R,R)-Chiraphos como ligando quiral y de manera especialmente preferente en presencia de monóxido de carbono. A través del procedimiento de ciclación como se describió bajo la etapa de procedimiento b) en presencia

de un ácido, preferentemente ácido de Lewis, catalizadores que contienen aluminio, tales como, por ejemplo, los descritos en el documento EP-A-1 225 163, o los compuestos de diarilfenoxi-aluminio preferidos de acuerdo con la etapa b.4) L-(-)-isopulegol se obtiene de D- (+)-citronelal. Este, como se describió anteriormente, se puede purificar mediante cristalización, preferentemente mediante cristalización en fundido de acuerdo con la etapa c.4) y a continuación, de acuerdo con la etapa d.4) convertirse a L-(-)-mentol mediante hidrogenación catalítica como se describió anteriormente.

Una forma de realización que es muy particularmente preferida en el contexto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de L-(-)-mentol y mentol racémico o enantioméricamente empobrecido, que comprende las etapas de procedimiento

- 10 a.5) hidrogenación catalítica asimétrica de neral para dar D-(+)-citronelal con un exceso enantiomérico de 70 a 99 %,
- b.5) ciclación de D-(+)-citronelal obtenido de acuerdo con la etapa a.5) para dar L-(-)-isopulegol en presencia de un catalizador ácido,
- 15 c.5) purificación de L-(-)-isopulegol obtenido de acuerdo con la etapa b.5) mediante cristalización para dar L-(-)-isopulegol enantioméricamente enriquecido e isopulegol racémico y enantioméricamente empobrecido y
- d.5) hidrogenación catalítica de L-(-)-isopulegol enantioméricamente enriquecido obtenido de acuerdo con la etapa c.5) para dar L-(-)-mentol e hidrogenación catalítica de isopulegol racémico o reducido de enantiómero obtenido de acuerdo con la etapa c.5) para dar mentol racémico o enantioméricamente empobrecido.

20 El procedimiento de acuerdo con esta forma de realización permite la producción de L-mentol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido y de mentol racémico o reducido de enantiómero que se obtienen unos y otros como productos del procedimiento con alta pureza química. El material de partida usado a su vez es neral, preferentemente el que puede obtenerse por la etapa adicional opcional 0). En el contexto de una forma de realización de nuevo preferida, el procedimiento para la producción de L-(-)-mentol y mentol racémico o reducido de enantiómero consecuentemente también comprende la etapa de procedimiento 0) como se describió anteriormente

25 con referencia a la producción de neral en forma pura o enriquecida por separación destilativa de neral de mezclas que contienen neral y geranial, preferentemente usando una columna de pared de separación como se describió anteriormente teniendo de 80 a 200 etapas de separación teóricas a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 200 mbar.

30 De acuerdo con la etapa a.5) de esta forma de realización, una hidrogenación catalítica asimétrica, como se describió anteriormente, de neral a D-(+)-citronelal con un exceso enantiomérico de 70 a 99 %, preferentemente de 80 a 99 % de ee y de manera especialmente preferente de 85 a 95 % de ee, se lleva a cabo. El D-(+)- citronelal obtenido de esta manera se cicla, de acuerdo con la etapa b.5), para dar L-(-)-isopulegol en presencia de un catalizador ácido como se describió anteriormente, preferentemente en presencia de un catalizador ácido de Lewis que contiene aluminio.

35 A continuación, para la purificación de L-(-)-isopulegol de acuerdo con la etapa c.5), la cristalización ya descrita, preferentemente cristalización en fundido, se lleva a cabo, dando junto con otros, L-(-)-isopulegol enantioméricamente enriquecido e isopulegol racémico o reducido en enantiómero, es decir, isopulegol con un exceso enantiomérico de hasta 15 %, preferentemente de hasta el 10 % ee, de manera especialmente preferente de hasta 7 % de ee y de manera muy especialmente preferente de hasta 5 % de ee.

40 Finalmente, de acuerdo con la etapa d.5) de esta forma de realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo una hidrogenación catalítica de L-(-)-isopulegol enantioméricamente enriquecida obtenida de acuerdo con la etapa c.5) para dar L-(-)-mentol y una hidrogenación catalítica de isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido así mismo obtenido de acuerdo con la etapa c.5) para dar mentol racémico o enantioméricamente empobrecido, como se describió anteriormente.

45 El mentol racémico o enantioméricamente empobrecido que puede obtenerse de esa manera, correspondiendo al exceso enantiomérico del isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido, usado como se definió anteriormente, puede tener así mismo un exceso enantiomérico de hasta 15 %, preferentemente de hasta 10 % de ee, de manera especialmente preferente de hasta 7 % de ee y de manera muy especialmente preferente de hasta 5 % de ee.

50 El mentol racémico u ópticamente activo, en especial L-mentol, obtenido en el transcurso de esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, entonces, si se desea, puede purificarse además con el fin de incrementar además la pureza de los productos del procedimiento obtenido. Consecuentemente, las formas de realización descritas anteriormente en cada caso pueden comprender como una etapa adicional la etapa opcional e), que se refiere a un procedimiento continuo para la producción de mentol

55 ópticamente activo o racémico en forma pura o enriquecida por separación destilativa u ópticamente activa o mentol racémico de mezclas de sustancias, que comprende mentol racémico u ópticamente activo y diastereómeros de mentol, la separación siendo llevada a cabo en una columna de pared de separación que tiene de 50 a 300 etapas

de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 500 mbar.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención produce, en una forma de realización preferida, L-(-)-mentol con una pureza química de al menos 99 % en peso, preferentemente de 99,5 a 99,99 % en peso, de manera especialmente preferente de 99,5 a 99,9 % en peso y un exceso enantiomérico de al menos 99 %, preferentemente de 99,5 a 99,9 % de ee.

10 El mentol racémico ópticamente activo, preferentemente L-mentol, que puede obtenerse por el procedimiento de acuerdo con la invención además puede utilizarse o venderse en todas las formas conocidas para el experto en la materia, generalmente en la forma de fusiones parcial o completamente solidificadas o en forma compacta, por ejemplo, como hojuelas, artículos prensados, pellas, gotas y similares. Los procedimientos para compactar el mentol se conocen por el experto en la materia. Por ejemplo, la formación de hojuelas simple en un rodillo de formación de hojuelas se describe, por ejemplo, en el documento US 3.023.253.

El documento WO 2003/101924 describe artículos prensados con mentol con un contenido de alfa-mentol de al menos 701 en peso y también un procedimiento para la producción del mismo.

15 Un procedimiento de granulación para producir partículas de mentol esféricas se conoce, por ejemplo, del documento WO 2007/071512. A este respecto, el mentol fundido se introduce directamente en agua a una temperatura de 0 a 120C.

20 En el caso de mentol racémico o reducido en enantiómero como se describió anteriormente, la masa fundida se ha probado especialmente útil como la forma manejada más comúnmente teniendo en cuenta el punto de fusión inferior en el intervalo de 28 a 30 °C.

Por el contrario, el mentol ópticamente activo, preferentemente L-mentol como se describió anteriormente en forma pura preferentemente se usa además o se vende en forma compacta teniendo en cuenta mejores propiedades de manejo.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención abre una ruta particularmente efectiva en costes al mentol ópticamente activo y racémico o reducido en enantiómero, en donde los productos obtenidos en el procedimiento son accesibles en un número total pequeño de etapas, alto rendimiento y alta calidad que corresponden a los requerimientos de calidad de mucha farmacopea. El material de partida presente es geranial o neral o preferentemente son mezclas de geranial y neral. Un material de partida que es particularmente preferido de acuerdo con la invención es citral, el cual está fácilmente disponible a escala industrial y que, para esta parte, puede producirse de los químicos básicos isobuteno o isoprenol y prenol prácticamente a cualquier escala e independientemente de fuentes naturales.

30 Una ventaja particular del procedimiento de acuerdo con la invención que deberá enfatizarse es que abre la ruta del L-mentol ópticamente activo, de preferencia prácticamente enantiomérica y diaestereoméricamente puro y a mentol racémico o reducido en enantiómero. La relación cuantitativa de los productos ópticamente activos o racémicos o reducidos en enantiómero que se obtienen de acuerdo con la invención se pueden controlar a este respecto, si se desea, a través de la composición de la mezcla de sustancias que contiene neral y geranial. Por lo tanto, un contenido superior de neral en la hidrogenación asimétrica conduce a un exceso enantiomérico superior del citronelal ópticamente activo formado, mientras que se incrementa el rendimiento de isopulegol ópticamente activo durante la cristalización en fundido posterior, durante la cual se separa el isopulegol ópticamente activo de isopulegol racémico.

40 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarla en modo alguno:

Separación destilativa de mezclas que contienen neral y geranial

Ejemplo 1:

45 La columna de pared de separación usada para los siguientes ejemplos se construyó a partir cinco secciones de vidrio, cada una con longitud de 1,2 m, con un diámetro interno de 64 mm. En las tres secciones centrales se insertó una pared de separación de chapa de metal. Por encima y por debajo de la región de pared de separación, se instalaron empaquetaduras de laboratorio (Sulzer CY) y en la región de pared de separación se instalaron anillos de tela metálica de acero fino con un diámetro de 5 mm. En las mediciones del poder de separación, que se llevaron a cabo con la mezcla isomérica de xileno a una presión de cabeza de 60 mbar, pudo medirse un poder de separación total de 100 etapas de separación teóricas a lo largo de toda la columna y aproximadamente 55 etapas de separación teóricas en la región de pared de separación. El número total de etapas de separación teóricas presentes por lo tanto ascendió a aproximadamente 155. La columna se equipó con un evaporador de capa fina calentado con aceite (0,1 m²) y un condensador enfriado con agua fría.

55 Las temperaturas a distintas alturas en la columna así como la presión de cabeza y la pérdida de presión a lo largo de la columna se midieron por medio de un sistema de registro de valores de medición. La columna disponía de mediciones de flujo en las entradas y salidas así como de una medición de cantidades del flujo de retorno, que sirvió

como la variable controlada para la temperatura de entrada del termostato de aceite. Mediante esta regulación se garantizó una cantidad de flujo de retorno constante, mediante lo cual se ajustó también una diferencia de presión constante. La división de la cantidad de líquido por encima de la pared de separación en la sección de alimentación y sección de extracción de la pared divisoria se realizó por medio de un embudo de balanceo en un ciclo de tiempo.

- 5 Se alimentaron a la columna, a una altura de 136 cm con respecto a la sección de alimentación de la pared de separación, 461 g/h de una mezcla líquida, precalentada a 110 °C, de 48,7 % de área según CG de neral, 47,8 % de área según de geranial y 1,4 % de área según CG de otros isómeros de citral. La columna se hizo funcionar a una presión de cabeza de 10 mbar y un flujo de retorno de 2,5 kg/h. A este respecto, se ajustó una pérdida de presión de aproximadamente 34 mbar (± 1 mbar). En la cabeza de la columna se midió una temperatura de 82,3 °C, y en la cola una temperatura de 128,4 °C ($\pm 0,5$ K). Por medio de un sistema de control de pesaje, la derivación de cola se fijó a 240 g/h y la derivación de destilado a 20 g/h (± 1 g/h). La relación de flujo de retorno ascendió por lo tanto a aproximadamente 125:1. El líquido se dividió por encima de la pared de separación en una relación de 1:1,1 (sección de alimentación:sección de extracción). A una altura de 490 cm en la sección de separación de la pared de separación, se extrajo una derivación lateral gaseosa (f) y se condensó en un refrigerador de vidrio, del cual, dependiendo del nivel de llenado de cola, se extrajeron aproximadamente 200 g/h de producto puro por medio de una bomba.

Las fracciones obtenidas se analizaron por cromatografía de gases con la ayuda de una CG convencional. Los análisis de cromatografía de gases se llevaron a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 20 25 m OV-1, ID.: 0,32 mm, FD.: 0,31 μ m; 50 °C/2 min - 10 °C/min hasta 150 °C, 5 min - 20 °C/min hasta 280 °C/15 min; t_R (isómero de citral III): 10,4 min; t_R (isómero de citral IV): 10,7 min; t_R (isómero de citral V): 11,0 min; t_R (neral I): 12,3 min; t_R (geranial II): 12,6 min

- 25 El producto puro obtenido en la derivación lateral contenía, además del 98,5 % de área según CG de neral, también el 0,3 % de área según CG de geranial y el 0,65 % de área según CG de otros isómeros de citral. En la derivación de cola, se determinaron por análisis de CG el 92,5 % de área según CG de geranial y el 6,8 % de área según CG de neral, el destilado contenía el 32,1 % de área según CG de neral y el 39,6 % de área según CG de otros isómeros de citral.

Ejemplo 2:

- 30 La columna descrita en el Ejemplo 1 se complementó por una derivación lateral gaseosa adicional (n) en la sección de columna común superior (1) a una altura de aproximadamente 590 cm, que a su vez se provisionó con un condensador lateral. Por medio de un control de pesaje se ajustó allí una cantidad de extracción de 15 g/h (± 1 g/h).

- 35 A la columna se alimentó a una altura de 136 cm con respecto a la sección de alimentación de la pared de separación, 460 g/h de una mezcla líquida, precalentada a 110 °C, del 50,2 % de área según CG de neral, el 47,2 % de área según CG de geranial y 0,9 % de área según CG de otros isómeros de citral. La columna se hizo funcionar a una presión de cabeza de 10 mbar y un flujo de retorno de 2,5 kg/h. A este respecto se ajustó una pérdida de presión de aproximadamente 37 mbar (± 1 mbar) se estableció. En la cabeza de la columna, se midió una temperatura de 68,8 °C y en la cola una temperatura de 130,1 °C ($\pm 0,5$ K). Por medio de un control de pesaje, la derivación de cola se fijó a 240 g/h y la derivación de destilado a aproximadamente 3 g/h (± 1 g/h). La relación de flujo de retorno ascendió por lo tanto a de aproximadamente 600 a 1200:1. El líquido se dividió por encima de la pared de separación en una relación de 1:1,1 (sección de alimentación : sección de extracción). A una altura de 490 cm en la sección de separación de la pared de separación, se extrajo a su vez una derivación lateral gaseosa (f) y se condensó en un refrigerador de vidrio, del cual, dependiendo del nivel de llenado de cola, se extrajeron aproximadamente 200 g/h de producto puro por medio de una bomba.

- 45 El producto puro obtenido en la derivación lateral (f) contenía, además del 98,5 % de área según CG de neral, también el 0,3 % de área según CG de geranial y el 0,5 % de área según CG de otros isómeros de citral. La derivación lateral superior contenía, además del 55,5 % de área según CG de neral, el 29,5 % de área según CG de otros de citral. En la derivación de cola se determinaron por análisis de CG el 90,3 % de área según CG de geranial y el 8,9 % de área según CG de neral, el destilado contenía únicamente trazas de neral y el 48,5 % de área según CG de otros isómeros de citral.

Ejemplo 3:

- 50 En una columna de laboratorio de vidrio simple equipada con 6 m de empaquetadura de Sulzer CY sin pared de separación y sin derivación lateral (número teórico de etapas de aproximadamente 90) con un diámetro interno de 50 mm, una mezcla del 50,2 % de área según CG de neral, el 47 % de área según CG de geranial y el 1,3 % de área según CG de otros isómeros de citral se destiló continuamente a una presión de cabeza de 5 mbar. La cantidad de alimentación ascendió a 500 g/h, en la cola se descargaron 250 g/h. La pérdida de presión a lo largo de la columna ascendió, a una relación de flujo de retorno de 11:1, a aproximadamente 28 mbar, la temperatura de cola a 121 °C y la temperatura de cabeza a 81 °C.

En el condensador de cabeza se obtuvieron, a aproximadamente 20 °C, aproximadamente 250 g/h de un destilado

líquido con un contenido de neral del 88,1 % de área según CG y un contenido de geranial del 2,7 % de área según CG, el contenido de otros isómeros de citral en el destilado ascendió en total al 7,0 % de área según CG, que sugiere una formación notoria de estos isómeros en condiciones de destilación.

Ejemplos Etapa de procedimiento a): Hidrogenación catalítica de neral y/o geranial para dar citronelal

5 **Ejemplo 4: Hidrogenación asimétrica de cis-citral en presencia de monóxido de carbono**

Se disolvieron 17,9 mg de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y 38,5 mg de (R,R)-Chiraphos en 20 g de tolueno bajo atmósfera de gas protector y se transfirieron a un autoclave de 100 ml que se lavó previamente 3 veces con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno (1:1, vol/vol). Se agitó a una presión de 8 bar de CO/H_2 1:1 y 60 °C durante 3 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Por medio de un cierre de presión se inyectaron entonces 10,94 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 99,1:0,9; relación de sustrato/catalizador = 1000) con 15 bar de H_2 . La presión de reacción se ajustó a 80 bar inyectando hidrógeno. Para reducir la presión parcial de CO, la presión se bajó tres veces y, después de 3 h una vez más hasta 8 bar y se restauró a 80 bar por inyección de hidrógeno. Después de 18 h, se determinó por cromatografía de gases una conversión del 99,9 % y un rendimiento de D-citronelal del 99,8 % con una pureza óptica del 90 % de ee.

15 **Ejemplo 5: Hidrogenación asimétrica de neral en presencia de monóxido de carbono**

Se disolvieron 17,0 mg de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y 43,8 mg de (R,R)-Chiraphos en 0,8 ml de THF y se agitó en un autoclave a 80 bar de gas de síntesis ($\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$, vol/vol) y 60 °C durante 8 h. A continuación, se disolvieron 39,00 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 95,2:4,8; relación de sustrato/catalizador = 4000) y, junto con la solución de catalizador, se colocaron en un autoclave de 100 ml que se lavó previamente tres veces con CO/H_2 1:1 (vol/vol). La presión de reacción se ajustó a 80 bar por inyección de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono. Después de 144 h, se determinó por cromatografía de gases una conversión del 84,3 % y un rendimiento del 80,9 % de D-citronelal con una pureza óptica del 64 % de ee.

Ejemplo 6: Hidrogenación asimétrica de neral con el uso del catalizador

Se disolvieron 23,7 mg de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y 55,7 mg de (R,R)-Chiraphos en 24 g de THF bajo atmósfera de gas protector y se colocó en un autoclave de 100 ml que se lavó previamente 3 veces con CO/H_2 1:1 (vol/vol). Se agitó a una presión de 80 bar CO/H_2 1:1 y 60 °C durante 3 horas. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se descomprimió a una presión de 8 bar de CO/H_2 1:1. Por medio de un cierre de presión, se inyectaron 13,2 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 99,4:0,6) con 15 bar de H_2 . La presión de reacción se ajustó a 80 bar inyectando hidrógeno. Para reducir la presión parcial de CO, la presión se bajó 5 veces a 8 bar y se restauró a 80 bar por inyección de hidrógeno. El contenido, determinado por cromatografía de gases, de CO en el espacio superior ascendió a 510 ppm. Después en cada caso 20 h y 40 h, se agregan 13,20 g o 19,80 g adicionales, respectivamente, de neral. Después de 66 h, se determinó por cromatografía de gases una conversión del 75,8 % y un rendimiento del 72,8 % de D-citronelal con una pureza óptica del 87 % de ee.

El número de cambio total con respecto al rendimiento de D-citronelal ascendió a 1030.

35 **Ejemplo 7: Hidrogenación simétrica de cis-citral con separación por destilación del producto y reutilización del catalizador**

Se disolvieron 8,4 mg de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y 21,6 mg de (R,R)-Chiraphos en 0,8 ml de THF y se agitó en un autoclave a 80 bar de gas de síntesis ($\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$, vol/vol), y 60 °C durante 8 h. Después, se introdujeron 9 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 95,2:4,8) en el autoclave. La presión de reacción se ajustó a 80 bar inyectando gas hidrógeno que contenía 100 ppm de monóxido de carbono. Después de 24 h, se había logrado una conversión del 99 %, el ee de D-citronelal obtenido ascendió al 83 %.

Después de la separación por destilación del producto, se agregan 8,5 g adicionales de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 95,2:4,8), y se hidrogena a 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono durante 48 h. La conversión ascendió al 36 %, el ee del D-citronelal obtenido ascendió al 54 %.

Después de la separación por destilación reiterada del producto, se agregan 6,8 g adicionales de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 95,2:4,8), y se hidrogena a 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono durante 72 h. La conversión ascendió al 13 %, el ee del D-citronelal obtenido ascendió al 30 %.

50 El número de cambio total con respecto al rendimiento de D-citronelal ascendió a 2312.

Ejemplo 8: Hidrogenación asimétrica de neral con preformación, separación del producto y reutilización del catalizador

Se disolvieron 30 mg de $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ y 75 mg de (R,R)-Chiraphos en 3 ml de THF y se agitó en un autoclave a 60 °C en presencia de 80 bar de gas de síntesis ($\text{H}_2/\text{CO} = 1:1$, vol/vol) durante 20 h. A continuación, se agregaron 37

g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 96,6:3,4) y la solución se introdujo en un autoclave de 100 ml que se lavó previamente tres veces con CO/H₂ 1:1 (vol/vol). La presión de reacción se ajustó a 80 bar inyectando gas hidrógeno que contiene 1000 ppm de monóxido de carbono. Después de 24 h, se había logrado una conversión de >99 %; el ee de D-citronelal obtenido ascendió al 85 %.

- 5 Después de la separación por destilación del producto, el residuo de destilación se diluyó con THF y se agitó en un autoclave a 60 °C en presencia de gas de síntesis (H₂/CO = 1:1) a una presión de 80 bar durante 20 h. Después, se agregaron 32 g adicionales de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 96,6:3,4), y se hidrogenó a una presión de 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono durante 24 h. La conversión ascendió al > 99 %, el ee de D-citronelal obtenido ascendió al 87 %.
- 10 Después de la separación por destilación reiterada del producto, se diluyó el residuo de destilación con THF y se agitó en un autoclave a 60 °C en presencia de 80 bar de gas de síntesis (H₂/CO = 1:1) durante 20 h. Después, se agregaron 32,96 g adicionales de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 96,6:3,4) y se hidrogenó a una presión de 80 bar de gas hidrógeno que contenía 1000 ppm de monóxido de carbono durante 24 h. La conversión ascendió al 90 %, la pureza óptica de D-citronelal obtenido ascendió al 88 % de ee.
- 15 El experimento se repitió de nuevo con la adición de 33 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 96,6:3,4). A una conversión del 17 %, se obtuvo D-citronelal con una pureza óptica de 89 % de ee.

El número de cambio total con respecto al rendimiento total de D-citronelal ascendió a 4975.

Ejemplo 9: Hidrogenación asimétrica operada de funcionamiento continuo de neral

- 20 En una instalación de laboratorio de funcionamiento continuo, se introdujeron una solución de 2,13 g de Rh(CO)₂acac y 6,00 g de (R,R)-Chiraphos en 70 g de THF y 60 g de aceite Oxo 9N (BASF Sociedad Anónima) que se había agitado previamente durante 20 h a 60 °C y una presión de 80 bar de CO/H₂ 1:1 (vol/vol), y 170 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial aproximadamente 95:5) y a continuación la mezcla de gases en el reactor de preformación de la instalación se ajustó a 10000 ppm de monóxido de carbono en hidrógeno (80 bar), la temperatura a 60 °C. En el reactor de hidrogenación, se ajustó una mezcla de gases de 1000 ppm de monóxido de carbono en hidrógeno (80 bar) y una temperatura de 25 °C.
- 25

La alimentación del educto reciente se ajustó a 6 g/h. Una fracción que contiene producto se separó por destilación continuamente a vacío de manera que el contenido de la instalación permaneció prácticamente constante. En el plazo de 19 días, se obtuvieron 6,01 moles (927,7 g) de D-citronelal. El número de cambio total con respecto al rendimiento de D-citronelal ascendió a 10914.

Ejemplo 10: Hidrogenación asimétrica de neral

- 30 Se disolvieron 12,3 mg de Rh₄(CO)₁₂ y 31,5 mg de (S,S)-Chiraphos en 15 g de tolueno bajo atmósfera de gas protector y se transfirió a un autoclave de 100 ml que se había lavado previamente 3 veces con H₂. Se agitó a 1,5 bar de H₂ durante 1,5 h y se descomprimió a presión normal y se agregó 1 g de neral (relación de isómeros de doble enlace de neral/geranial = 98,7:1:3; relación de sustrato/catalizador = 100) disuelto en 15 g de tolueno por medio de una jeringa. La presión de reacción se ajustó a 90 bar inyectando hidrógeno. El control de la reacción de cromatografía de gases mostró una conversión completa después de 15 h y un rendimiento, determinado por cromatografía de gases, del 98 % de L-citronelal con una pureza óptica del 86 % de ee.
- 35

Ejemplos Etapa de procedimiento b): Ciclación de citronelal e isopulegol en presencia de un catalizador ácido

Ejemplo 11: Ciclación de citronelal para dar isopulegol con recuperación de 1,1-bis(2,6-difenilfenol)-1-trifluorometileno (Ia₂-3)

40

Se llevaron a cabo análisis de cromatografía de gases (CG) de acuerdo con el siguiente procedimiento: 50 m (CP-WAX, ID.; 0,32 mm, FD.:1,2 µm; 80 °C, 3 °C/min - 200 °C, 15 °C/min hasta 250 °C; t_R (fenilciclohexano): 30,7; t_R (isopulegol): 26,3; t_R (citronelal): 21,8.

- 45 Se usó el siguiente procedimiento de HPLC: CG250/4 Nucleodur C18 Gravity, 5 µm; C: agua - 0,05 % de H₃PO₄; D: acetonitrilo 20:80; salida: 93 bar, 25 °C; t_R (isopulegol): 3,3; t_R (fenilciclohexano): 10,5; t_R (ligando (Ia₂-3)): 14,0. Las concentraciones de los productos de reacción obtenidos en la cola de destilación y en las aguas madre (en cada caso en % en peso) se determinaron analíticamente por CG por medio de un patrón interno.

11.a) Ciclación de citronelal

- 50 Se dispuso en un reactor de vidrio de doble camisa con agitador 1,1-bis(2,6-difenilfenol)-1-trifluorometileno (Ia₂-3) (461 g, 0,785 moles) en tolueno anhidro (7,2 kg). A temperatura ambiente, una solución de trietilaluminio en tolueno (445 ml, 400 mmoles, 12 % de AlEt₃ en tolueno) se agregó a la solución transparente del ligando. La solución se agitó durante 1 h a 25 °C. La suspensión de catalizador resultante se enfrió a 0 °C y se mezcló durante un periodo de tiempo de 3 h con una mezcla de citronelal (6697 g, 43 moles) y piruvato de metilo (33,6 g, 329 mmoles). Cuando la adición fue completa, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C y durante 2 h más a 10 °C. Se separó

tolueno a presión reducida. Un producto bruto de isopulegol a continuación se separó por destilación como producto de cabeza con la adición de fenilciclohexano (277 g). A este respecto, se obtuvieron 3584 g de un producto de cola.

11.b) Aislamiento del ligando (Ia₂-3)

5 En un reactor de vidrio de doble camisa con agitador y refrigerador de reflujo se dispusieron 3564 g del producto de cola de la ciclación de citronelal en presencia de un catalizador de bis(diarilfenoxi)aluminio que contiene fenilciclohexano (69,9 % en peso), isopulegol (3,05 % en peso), citronelal (0,16 % en peso) y citronelol (3,05 % en peso), a una temperatura de 90 °C. A la solución calentada se agregaron 1792 g de una solución de NaOH al 2 % calentado. Después de agitar durante una hora a 90 °C, se separaron 1777 g de la fase acuosa se separó de la fase orgánica. El agua restante de la fase orgánica se separó por destilación a 120 °C y 10 mbar. El producto de cola hidrolizado se enfrió a 25 °C en el plazo de 12 horas. La suspensión obtenida del ligando de Fórmula (Ia₂-3) se filtró y el ligando de Fórmula (Ia₂-3) así obtenido se liberó de constituyentes volátiles a 3 mbar y 95 °C. El ligando de Fórmula (Ia₂-3) se aisló como sólido blanco con un rendimiento de 282 g y una pureza del 95 %. De acuerdo con el análisis de HPLC, las aguas madre (3130 g) contenían fenilciclohexano (72,3 % en peso), isopulegol (6,8 % en peso) y ligando de Fórmula (Ia₂-3) (4,9 % en peso). Esto demuestra que los ligandos usados de acuerdo con la invención son adecuados de manera ventajosa para un tratamiento continuo. Por el contrario, cuando se usan los ligandos descritos en el documento EP-A 1 225 163, no está garantizada una separación de las fases en cada caso, dado que estos tienden en mayor medida a la formación de emulsiones estables.

Ejemplo 12: Ciclación de citronelal para dar isopulegol con recuperación continua de 1,1-bis(2,6-difenilfenol)-1-trifluorometileno (Ia₂-3)

20 Analítica

Los análisis de cromatografía de gases se llevaron a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento: 50 m CP-WAX, ID.: 0,32 mm, FD.: 1,2 µm; 80 °C, 3 °C/min - 200 °C, 15 °C/min hasta 250 °C; t_R (citronelal): 20,7; t_R (isopulegol) 24,7; t_R (fenilciclohexano): 29,3; t_R (citronelol); 31,7; t_R (citronelato de citronelal): 48,2; t_R (citronelato de isopulegilo): 49,5.

25 12.a) Ciclación de citronelal con tratamiento continuo

30 En un reactor de vidrio de doble camisa con agitador, se agregó una solución de trietilaluminio en tolueno (al 15 % de, 85 ml, 0,096 moles) a 20 °C en el plazo de aproximadamente 10 min a una solución clara de 1,1-bis(2,6-difenilfenol)-1-trifluorometileno (Ia₂-3) (114 g, 0,195 moles) en tolueno (anhidro, 1800 g). A continuación la solución se agitó durante 1 hora a 20 °C. La suspensión de catalizador resultante se transfirió a un reactor de vidrio de doble camisa con agitador, se enfrió a 0 °C y se mezcló durante un periodo de tiempo de 3 h con una mezcla de D-citronelal (1620 g, 10,3 moles) y piruvato de metilo (8,1 g). Cuando se completó la adición, la solución de reacción se agitó a 0 °C hasta que se alcanzó un contenido de < 10 de área según CG de D-citronelal, se calentó hasta 10 °C y se agitó durante 2 h más a esta temperatura. A continuación, la solución de reacción se transfirió en primer lugar a un recipiente de tampón.

35 La solución de reacción se alimentó a una columna de platos (15 platos, DN 50) continuamente con una velocidad de alimentación de 300 g/h. Se extrajo tolueno de la columna a una presión de cabeza de aproximadamente 100 mbar en una derivación lateral en el 10º plato en la sección de rectificación, ascendiendo la temperatura de cola a aproximadamente 120 °C y la temperatura de la derivación lateral y de la cabeza de la columna a 45 °C. En la cabeza de esta columna, se eliminaron los componentes de bajo punto de ebullición de la solución de reacción.

40 Una descarga del producto de cola de la columna de platos se alimentó continuamente (de 120 a 140 g/h) en el centro de una columna empacada (DN 50 x 120 cm, empacamiento de tela de laboratorio, Sulzer DX). Con la adición continua de fenilciclohexano (de 70 a 90 g/h) en la cola de esta columna empacada, se separó por destilación L-isopulegol como producto de cabeza a una temperatura de cola de 110 °C y una presión de cabeza de 10 mbar. L-isopulegol se aisló con un rendimiento de 1625 g y una pureza del 93 %.

45 12.b) Aislamiento del ligando (Ia₂-3) con modo de proceder continuo

50 Una descarga de la cola de destilación de la columna empacada se alimentó continuamente (de 100 a 120 g/h) a una instalación estabilizador-mezcladora atemperada a 95 °C que se componía de dos recipientes agitadores de 250 ml en cascada y un separador de fases de 150 ml. En el primer recipiente agitador de 250 ml, la descarga de la cola de destilación de la columna empacada se mezcló costinamente con una alimentación de solución de hidróxido de sodio al 2 % (de 50 a 60 g/h). Una descarga (de 150 a 180 g/h) de la fase mixta agitador se transfirió del primer recipiente al separador de fases de 150 ml a través del otro recipiente agitador de 250 ml. En el separador de fases, tuvo lugar la separación continua de las fases a una temperatura de 90 a 95 °C. La altura de la capa de separación de fases se reguló a este respecto con ayuda de mediciones de conductividad.

55 La descarga de la fase orgánica a partir del separador de fases de recogió continuamente (de 100 a 120 g/h) en un recipiente agitador adicional atemperado a de 40 a 50 °C y se dejó cristalizar anteriormente del aislamiento del ligando (Ia₂-3). Una descara de la fase acuosa del separador de fases se bombeó continuamente.

El ligando cristalizado (Ia₂-3) se filtró por lotes a través de un filtro de presión a una presión de nitrógeno de 4 bar. A continuación la torta de filtro se lavó con fenilciclohexano. El ligando lavado (106 g; % en peso según HPLC: ligando 77 %; fenilciclohexano 22 %) se disolvió en tolueno y se usó además para producir el catalizador en la etapa 2.a). El filtrado (919 g; % en peso de acuerdo con CG: fenilciclohexano 66 %; L-isopulegol 5 %; citronelol 6,1 %; citronelato de isopulegilo 4,3 %; citronelato de citronelilo 3,6 %; % en peso de acuerdo con HPLC: ligando 3,1 %) se devolvió a la columna empaquetada descrita en 11.a).

Ejemplo 13: Purificación continua de isopulegol en una columna de pared de separación

Una columna de pared de separación de laboratorio se construyó a partir de tres secciones de vidrio con un diámetro interno de 43 mm. La sección de columna central con una longitud total de 105 cm se dotó de una pared de separación de virio con un grosor de aproximadamente 1 mm que se ha fusionado en una forma fija. En la región de la pared de separación, la columna está equipada con 1 m de empaquetamiento Sulzer DX en el lado de la alimentación y 0,9 m de empaquetamiento DX en el lado de la extracción. Por encima y por debajo de la pared de separación, se emplearon secciones de vidrio de 50 mm de longitud, cada una de las cuales se equipó con 33 cm de empaquetamientos Sulzer DX.

En las mediciones de poder de separación que se llevaron a cabo con la mezcla isomérica de xileno a una presión de cabeza de 60 mbar, pudo medirse un poder de separación total de aproximadamente 32 etapas de separación teóricas a lo largo de toda la columna y aproximadamente 18 etapas de separación teóricas en la región de pared de separación. El número total de etapas de separación teóricas presentes ascendió también a aproximadamente 50. La columna se equipó con un evaporador de capa fina calentado con aceite (0,1 m²) y con un condensador enfriado con agua de refrigeración atemperable a 10 °C. La entrada y salida se encontraban en cada caso en la parte central en la sección de pared de separación.

Las temperaturas a distintas alturas en la columna así como la presión de cabeza y la pérdida de presión a lo largo de la columna se midieron por medio de un sistema de registro de valores de medición. La columna disponía de mediciones de flujo en las entradas y salidas así como de una medición de flujo con regulación del flujo de retorno. Mediante esta regulación se garantizó una cantidad de flujo de retorno constante, mediante lo cual se ajustó también una diferencia de presión constante. La división de la cantidad de líquido por encima de la pared de separación en la sección de alimentación y sección de extracción de la pared de separación se realizó por medio de un embudo de balanceo en un ciclo de tiempo.

En el centro de la columna con respecto a la sección de alimentación de la pared de separación, se alimentaron 250 g/h de una mezcla de isopulegol precalentada a 80 °C, que se obtuvo por ciclación de citronelal, como se describió en el Ejemplo 12, se alimentó a la columna de pared de separación. La mezcla de isopulegol contenía, además del 93 % en peso de isopulegol, el 3,6 % en peso de fenilciclohexano, el 0,3 % en peso de citronelal, el 0,1 % en peso de citronelol y el 1,3 % de área según CG de tolueno.

Las fracciones obtenidas se analizaron por cromatografía de gases con ayuda de una CG convencional. Como patrón interno para la determinación del % en peso se usó 1-nonanol (pesada aproximadamente el 10 % de la cantidad de muestra total).

Se llevaron a cabo análisis de cromatografía de gases de acuerdo con el siguiente procedimiento: 50 m CP-WAX 52 CB, ID.: 0,32 mm, FD.: 1,2 µm; inyector: 200 °C; detector: 250 °C; 80 °C, 3 °C/min - 200 °C, 15 °C/min hasta 250 °C; t_R (citronelal): 20,7; t_R (isopulegol): 24,7; t_R (fenilciclohexano): 29,3; t_R (citronelol): 31,7.

La columna se hizo funcionar a una presión de cabeza de 100 mbar y un flujo de retorno de 1000 g/h. A este respecto se ajustó una pérdida de presión de aproximadamente 1 mbar se estableció. En la cabeza de la columna se midió una temperatura de 109 °C y en la cola una temperatura de 139 °C (± 0,5 K). La columna se hizo funcionar con 16 g/h (± 2 g/h) de derivación de cola y la separación de destilado se justó por medio de un control de pesaje a 4 g/h (± 1 g/h). La relación de flujo de retorno por lo tanto ascendió a aproximadamente 200:1. El condensador de la columna se atemperó a de 10 °C.

El líquido se dividió por encima de la pared de separación en una relación de 1:2,4 (sección de alimentación: sección de extracción). En el centro de la sección separación de la pared de separación, se extrajo una derivación lateral líquida (f) de aproximadamente 230 g/h (± 5 g/h) con ayuda de una bomba de membrana.

El producto puro obtenido en la derivación lateral contenía, además del 98,6 % en peso de isopulegol, también el 0,3 % en peso de fenilciclohexano. El rendimiento de destilación de isopulegol fue a este respecto del 97,5 %. El destilado contenía, además del 50 % de área según CG de tolueno, el 47 % en peso según CG de isopulegol y el 1,0 % en peso según CG de citronelal. En la cola se analizaron además del 55 % en peso de fenilciclohexano también el 39,6 % en peso de isopulegol y el 1 % de citronelol.

Ejemplos Etapa de procedimiento c): Purificación de isopulegol mediante cristalización

Ejemplo 14: Cristalización de capa estática de una masa fundida de isopulegol

En un tubo de vidrio de doble camisa como cristizador se dispusieron 205 g de isopulegol de la composición el 95 % de (-)-n-isopulegol y el 5 % de (+)-n-isopulegol (80 % de ee) con un punto de fusión de 13 °C a una temperatura de 15 °C. El cristizador se enfrió a 9 °C en el plazo de 30 h. El producto inicialmente líquido estuvo presente en la mayor parte en forma solidificada al final del experimento. A continuación, la temperatura de camisa se elevó de 13 °C a 25 °C en el plazo de 10 h. A este respecto, además de 70 g de aguas madre y 50 g de fracciones de humectación, se obtuvieron 85 g de la capa cristalina fundida. Este producto final presentaba una pureza óptica del 99,9 % de ee con respecto a (-)-n-isopulegol.

Ejemplo 15: Cristalización de capa dinámica de una masa fundida de isopulegol

Un aparato agitador con un fondo plano enfriado por medio de una camisa (como se describió en G.F. Arkenbout, Melt Crystallization Technology, Lancaster/PA, Technomic Publ. Co., 1995 (capítulo 10.4.1)) se dispusieron 1003 g de isopulegol de la composición del 94,7 % de (-)-n-isopulegol y el 5,3 % de (+)-n-isopulegol (89,4 % de ee) con un punto de fusión de 10 °C a una temperatura de 12 °C. La camisa de refrigeración del fondo del cristizador se enfrió a -14 °C en el transcurso de 2 h. A este respecto se formó una capa de cristal de 12 mm de grosor con un peso de 124 g. A continuación se giró el aparato 180° y la temperatura de la camisa se elevó de 8 °C a 13 °C en el plazo de 10 h. A este respecto se obtuvieron 52 g de fracciones de humectación y 124 g de capa de cristal fundido. Este producto final presentaba una pureza óptica del 99 % con respecto a (-)-n-isopulegol.

Ejemplo 16: Cristalización en suspensión de una masa fundida de isopulegol

En un cristizador agitador de 1 l (como se describió en Arkenbout, cap. 10.4.2) se dispusieron 860 g de una mezcla isomérica de isopulegol con una pureza óptica con respecto a (-)-n-isopulegol: el 95,2 % (90,4 % de ee) como masa fundida. La temperatura de fusión de la mezcla ascendió a aproximadamente 10 °C. Como agitador sirvió un agitador helicoidal de espacio cerrado. Una inoculación *in situ* de la masa fundida se logró mediante breve sobreenfriamiento hasta 3 °C y posterior calentamiento a 9 °C. A continuación se enfrió el aparato a 7 °C con agitación en el plazo de 1,5 h. De este modo se ajustó un contenido de sólidos de la suspensión de aproximadamente el 35 % en peso. Una muestra se tomó de esta suspensión y se liberó mediante centrifugación de la solución madre adherida. Después de centrifugar durante un minuto, los cristales tenían una pureza del 99 % de ee con respecto a (-)-n-isopulegol, tras cinco minutos de centrifugación del 99,4 %.

Ejemplo Comparativo 1: Cristalización en disolución de mentol

En un cristizador agitador de 1 l, se disolvieron 560 g de una mezcla isomérica de mentol (80 % de ee, pureza con respecto a (-)-mentol: 90 %) en 240 g de acetona. La temperatura de saturación de la mezcla ascendió a 5,8 °C. Después de enfriar a 5,7 °C, se inoculó la solución sobresaturada con 14 g de cristales de semilla de (-)-mentol puro y se enfrió adicionalmente a una velocidad de 0,5 a 1 k/h. Al alcanzarse una temperatura de -6,9 °C y un contenido de sólido del 22,4 % en peso en la suspensión, se tomó una muestra, y se liberó mediante centrifugación la solución madre adherida. Los cristales presentaban una pureza del 98,2 % (96,4 % de ee).

Ejemplo Comparativo 2: Cristalización en fundido de mentol

En un tubo de vidrio de doble camisa como cristizador se dispusieron 324 g de mentol de la composición el 95 % de (-)-mentol y el 5 % de (+)-mentol (90 % de ee). El punto de fusión de la mezcla fue de 38 °C. El cristizador se enfrió de 38,4 °C a 37,4 °C en el transcurso de 15 h. El producto inicialmente líquido estuvo presente casi completamente en forma solidificada al final del experimento. A continuación la temperatura de camisa se elevó de 38 °C a 39 °C en el plazo de 5 h. A este respecto se obtuvieron dos fracciones de humectación (51 g y 198 g) así como 75 g de capa de cristal fundida. Un análisis mostró que la solución de partida, ambas fracciones de humectación y la capa de cristal presentaban valores de ee prácticamente idénticos alrededor del 90 %.

Ejemplos Etapa d): Hidrogenación catalítica de isopulegol para dar mentol

Los análisis de cromatografía de gases se llevaron a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento: 50 m CP-WAX, ID.: 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 (neomentol): 31,2; t_R (neoisomentol): 32,6; t_R (mentol): 32,7; t_R (isomentol): 34,1.

El isopulegol usado se analizó por cromatografía de gases como sigue: 50 m CP-WAX, ID.: 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 17:

Se empleó un aparato de hidrogenación que consiste en un reactor principal (HR) y un postreactor (NR). El reactor principal presentaba 5 tubos, conectados en serie, con un diámetro interno de 5 mm y una longitud de 1,3 m, que se habían cargado con 61 g (127 ml) de un catalizador de lecho fijo que contiene 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 la forma de comprimidos con un diámetro y una altura en cada caso de 3 mm. El postreactor (doble camisa) consistía en un tubo con un diámetro interno de 5 mm y una longitud de 2,05 m, que se había cargado con 19 g del mismo catalizador.

El catalizador de lecho fijo instalado en el reactor principal y postreactor, 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 según las siguientes instrucciones. Los reactores se calentaron a 180 °C sin presión con 42 NI/h de nitrógeno y 1,2 NI/h de hidrógeno y se mantuvo en estas condiciones durante 19 h. El hidrógeno se aumentó de 1,2 a 6,5 NI/h, y se mantuvo a una temperatura de 180 °C durante 7,5 h más. La alimentación de nitrógeno se apagó y la activación continuó con 6,5 NI/h de hidrógeno a 180 °C durante 12 h. A continuación la alimentación de hidrógeno se apagó y la alimentación de nitrógeno se ajustó a 6 NI/h. Los reactores se enfriaron a una temperatura de 60 °C. La alimentación de hidrógeno se redujo a 1,6 NI/h y se inició la alimentación de isopulegol.

Por medio de una bomba centrífuga, se bombeó una circulación a través del reactor principal con una velocidad de aproximadamente 500 g/h con una alimentación de L-isopulegol de 24,5 g/h (cantidad total de 588 g) con una pureza del 99,9 % en peso y el 99,8 % de ee. La presión de hidrógeno se mantuvo constante a 40 bar. El reactor principal se hizo funcionar a una temperatura de 85 °C y el postreactor a 75 °C. Todas las tuberías se dotaron de calentamiento adicional eléctrico para evitar la cristalización del L-mentol enantioméricamente puro (p.f. 44 °C). Se obtuvo L-mentol en una cantidad de 597 g, correspondiendo a una velocidad 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 recogida en la Tabla 1.

Tabla 1: Analítica de CG de la descarga de L-mentol (% de área según CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neomentol	Neoisomentol	Isomentol	L-isopulegol
0	99,6	0,19	0	0	0,19

Ejemplo 18:

El Ejemplo 17 se repitió usando L-isopulegol con una pureza del 99,9 % en peso y el 99,8 % de ee, que se introdujo en el reactor con una velocidad de 12,6 g/h (cantidad total 303 g) a una presión de hidrógeno de 40 bar. El reactor principal se atemperó a 80 °C, el postreactor a 75 °C. Se obtuvo L-mentol (99,8 % de ee) en una cantidad de 306 g, correspondiendo a una velocidad de 12,8 g/h. La pureza química de la descarga de L-mentol está recogida en la Tabla 2.

Tabla 2: Analítica de CG de la descarga de L-mentol (% de área según CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neomentol	Neoisomentol	Isomentol	L-isopulegol
0	99,7	0,25	0	0	0

Ejemplo 19:

El Ejemplo 17 se repitió usando L-isopulegol con una pureza del 97,1 % y el 84 % de ee, que se introdujo en el reactor con una velocidad de 24,5 g/h (cantidad total de 466 g) a una presión de hidrógeno de 40 bar. El reactor principal se atemperó a 80 °C, el postreactor a 70 °C. El L-isopulegol empleado presentaba la siguiente composición: L-isopulegol: 97,1 % en peso según CG, citronelol: 0,05 % en peso según CG, citronelal: 0,40 % en peso según CG, isómero de isopulegol 0,45 % en peso según CG, componente secundario: 0,34 % en peso según CG: Se obtuvo L-mentol (84 % de ee) en una cantidad de 468 g, correspondiendo a una velocidad de 24,6 g/h. La pureza química de la descarga de L-mentol está representada en la Tabla 3.

Tabla 3: Analítica de CG de la descarga de L-mentol (% de área según CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neomentol	Neoisomentol	Isomentol	L-isopulegol	Comp. secundario
0,08	97,3	1,0	0,29	0,20	0,29	0,33

Ejemplo 20:

Se empleó un aparato de hidrogenación que consiste en un reactor principal (HR) y un postreactor (NR). El reactor principal presentaba 5 tubos, conectados en serie, con un diámetro interno de 55 mm y una longitud de 1,3 m, que se habían cargado con 104 g (127 ml) de un catalizador de lecho fijo que consistía en el 0,47 % en peso de paladio en un soporte de γ -Al₂O₃ en forma de hebras con una longitud de 4 mm. El postreactor (doble camisa) consistía en un tubo con un diámetro interno de 5 mm y una longitud de 1,9 m, que se había cargado con 27 g (35 ml) del mismo catalizador.

Por medio de una bomba centrífuga, se hizo funcionar una circulación a través del reactor principal con una velocidad 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 30 bar. El reactor principal se hizo funcionar con una temperatura de 50 °C y el postreactor con 60 °C. Todas las tuberías se dotaron de calentamiento adicional eléctrico para evitar la cristalización del L-mentol enantioméricamente puro (p.f. 44 °C). Se obtuvo L-mentol (99,8 % de ee) en una cantidad de 597 g, correspondiendo a una velocidad de 24,9 g/h. El producto así obtenido se analizó por cromatografía de gases. Los resultados están recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4: Analítica de CG del L-mentol obtenido (% de área según CG)

Mentona / isomentona	L-mentol	Neomentol	Neoisomentol	Isomentol	L-isopulegol	Comp. secundario
0,64 / 0,56	97,5	0	0,66	0	0,29	0,10

Ejemplos Etapa e): Destilación fina de mentol

Ejemplo 21:

5 Una columna de pared de separación de laboratorio se construyó a partir de cinco secciones de vidrio, cada una de 12 m de longitud, con un diámetro interno de 64 mm. Una pared de separación hecha chapa de metal se insertó en las tres secciones centrales. Por encima y por debajo de la región de pared de separación, se instalaron empaquetamientos de laboratorio (Sulzer CY) y, en la región de pared de separación, anillos de tela metálica de acero fino con un diámetro de 5 mm. En mediciones del poder de separación que se llevaron a cabo con la mezcla isomérica de xileno a una presión de cabeza de 60 mbar, pudo medirse un poder de separación total de 100 etapas de separación teóricas a lo largo de toda la columna y aproximadamente 5 etapas de separación teóricas en la región de pared de separación. El número total de etapas de separación teóricas presente ascendió también a aproximadamente 155. La columna se equipó con un evaporador de capa fina calentada con aceite (0,1 m²) y un condensador enfriado con agua de refrigeración.

15 Las temperaturas a distintas alturas en la columna así como la presión de cabeza y la pérdida de presión a lo largo de la columna se midieron por medio de un sistema de registro de valores de medición. La columna disponía de mediciones de flujo en las entradas y salidas así como de una medición de cantidad de flujo de retorno, que sirvió como la variable controlada para la temperatura de entrada del termostato de aceite. Mediante esta regulación se garantizó una cantidad de flujo de retorno constante, mediante lo cual también se ajustó una diferencia de presión constante. La división de la cantidad de líquido por encima de la pared de separación en la sección de alimentación y la sección de extracción de la pared de separación se realizó por medio de un embudo de balanceo en un ciclo de tiempo.

25 En el centro de la columna a una altura de 331 cm con respecto a la sección de alimentación de la pared de separación, se alimentaron a la columna 1000 g/h de un mentol líquido del origen vegetal precalentado a 90 °C, que contenía el 99,58 % de área según CG de mentol, el 0,22 % de área según CG de isopulegol, el 0,11 % de área según CG de otros neomentoles y el 0,03 % de área según CG de isomentol así como el 0,02 % de área según CG de neoisomentol. La columna se hizo funcionar a una presión de cabeza de 50 mbar y un flujo de retorno de 3,0 kg/h. A este respecto se ajustó una pérdida de presión de aproximadamente 34 mbar (± 1 mbar). En la cabeza de la columna se midió una temperatura de 121 °C y en la cola una temperatura de 135 °C (± 0,5 K). Por medio de un control de pesaje, se ajustó la derivación de cola a 2 g/h (± 1 g/h) y la separación de destilado a 4 g/h (± 1 g/h). La relación de flujo de retorno ascendió por lo tanto a aproximadamente 750:1. El condensador de la columna se atemperó a 25 °C para evitar la formación de sólidos.

35 El líquido se dividió por encima de la pared de separación en una relación de 1:1 (sección de alimentación: sección de extracción). A una altura de 300 cm en la sección de separación de la pared de separación, se extrajo una derivación lateral gaseosa (f) y se condensó en un refrigerador de vidrio del cual, dependiendo del nivel de llenado de cola, se extrajeron aproximadamente de 992 a 995 g/h de producto puro por medio de una bomba.

40 Las fracciones obtenidas se analizaron por cromatografía de gases con la ayuda de una CG convencional. Preparación de muestras: la muestra (solidificada) se calentó a aproximadamente 50 °C con fusión y se disolvió en tolueno. La solución toluénica se inyectó en el cromatógrafo de gases, durante la integración, el pico de tolueno se excluyó correspondientemente.

Los análisis de cromatografía de gases se llevaron a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento: 50 m CP-WAX 52 CB, ID.: 0,32 mm, FD.: 1,2 µm; inyector: 200 °C; detector: 250 °C; 80 °C - 3°/min hasta 200 °C, - 10 °C/min hasta 230 °C/15 min; t_R (isopulegol): 30,07 min; t_R (neomentol): 31,08 min; t_R (neoisomentol): 32,5 min; t_R (mentol): 32,8 min; t_R (isomentol):, 33,8 min.

45 El producto puro obtenido en la derivación lateral contenía además del 99,94 % de área según CG de mentol, también el 0,02 % de área según CG de isomentol y trazas de otros diastereómeros de mentol. En la derivación de cola, se determinó mediante análisis de CG el 96,12 % de área según CG de L-mentol: el destilado contenía 44,7 % de área según CG de L-mentol, el 33,9 % de área según CG de isopulegol, el 12,9 % de área según CG de neomentol y el 2,02 % de área según CG de neoisomentol. El rendimiento de destilación en la derivación lateral por lo tanto estuvo por encima del 99 %.

Ejemplo 22:

55 En el centro de la columna a una altura de 331 cm con respecto a la sección de alimentación de la pared de separación, se alimentaron a la columna de pared de separación del Ejemplo 21 900 g/h de un L-mentol líquido de origen sintético precalentado a 105 °C, que se obtuvo por hidrogenación catalítica de L-isopulegol sobre un catalizador que contiene níquel, que contenía el 99,39 % de área según CG de L-mentol, el 0,29 % de área según CG de isopulegol, el 0,25 % de área según CG de neomentol y el 0,011 % de área según CG de isomentol así como

el 0,044 % de área según CG de neoisomentol. La columna se hizo funcionar a una presión de cabeza de 50 mbar y un flujo de retorno de 3,0 kg/h. A este respecto se ajustó una pérdida de presión de aproximadamente 35 mbar (\pm 1 mbar). En la cabeza de la columna se midió una temperatura de 120 °C y en la cola una temperatura de 135 °C (\pm 0,5 K). La columna se hizo funcionar sin derivación de cola y la separación de destilado se ajustó por medio de un control de pesaje a 15 g/h (\pm 1 g/h). La relación de flujo de retorno ascendió por lo tanto a aproximadamente 200:1. El condensador de la columna se atemperó a 40 °C, para evitar la formación de sólidos.

El líquido se dividió por encima de la pared de separación en una relación de 1:1 (sección de alimentación:sección de extracción). A una altura de 300 cm en la sección de separación de la pared de separación, se extrajo una derivación lateral gaseosa (f) y se condensó en un refrigerador de vidrio, del que dependiendo del nivel de llenado de cola, se extrajeron aproximadamente de 885 a 890 g/h de producto puro por medio de una bomba.

El producto puro obtenido en la derivación lateral contenía, además del 99,93 % de área según CG de L-mentol, también el 0,027 % de área según CG de neomentol y trazas de otros diastereómeros de mentol. El destilado, también líquido a temperatura ambiente, contenía el 73,1 % de área según CG de L-mentol, el 13,5 % de área según CG de isopulegol, el 10,9 % de área según CG de neomentol y el 1,79 % de área según CG de neoisomentol. La columna que se hizo funcionar continuamente se alimentó con 22,05 kg de alimentación en el plazo de 24,5 h, y se extrajeron 21,6 kg de producto puro en la derivación lateral. El rendimiento de destilación en la derivación lateral por lo tanto estuvo por encima del 98,5 %.

Ejemplo 23:

En una columna de laboratorio de vidrio (el número teórico de placas de aproximadamente 20) equipada con 1 m de empaquetamiento Sulzer DX, con un diámetro interno de 500 mm, que estaba equipada con una caldera y un evaporador de capa fina (0,05 m²) en un sistema de circulación de bombeo, se destilaron 614 g de un L-mentol producido sintéticamente con el 98,0 % de área según CG de L-mentol, el 1,69 % de área según CG de isopulegol y el 0,33 % de área según CG de neomentol por lotes a una presión de cabeza de 50 mbar. El condensador de la columna se hizo funcionar con agua atemperada a 40 °C

Las temperaturas en la cabeza de la columna estuvieron entre 122 y 123 °C y la temperatura de cola entre 124 °C al inicio y 125 °C hacia el final de la destilación. El recipiente del destilado se calentó a este respecto eléctricamente a aproximadamente 60 °C para evitar una solidificación de la fracción. A una relación de flujo de retorno de 15:1, se obtuvieron 3 fracciones (31, 45 y 138 g) así como a una relación de flujo de retorno de 10:1 una fracción de destilado adicional de 116 g. La primera fracción obtenida contenía el 75,5 % de área según CG de L-mentol, el 19,6 % de área según CG de isopulegol y el 3,01 % de área según CG de neomentol y también permaneció líquido a temperatura ambiente. La segunda fracción contenía el 90,6 % de área según CG de mentol, el 7,03 % de área según CG de isopulegol y el 1,49 % de área según CG de neomentol, el tercero correspondiendo al 98,09 % de área según CG de L-mentol, el 0,98 % de área según CG de isopulegol y el 0,3 % de área según CG de neomentol. En la cuarta fracción se logró finalmente una pureza de mentol del 99,52 % de área según CG. De la caldera se aislaron 197 g de residuo, con el 98,5 % de área según CG de L-mentol.

Ejemplo 24:

Una columna de pared de separación de laboratorio adicional se construyó a partir de tres secciones de vidrio con un diámetro interno de 43 mm. La sección de columna central con una longitud total de 105 cm se dotó de una pared de separación de vidrio con un grosor de aproximadamente 1 mm que se fusionó en una forma fija. En la región de la pared de separación, la columna está equipada con 1 m de empaquetamiento DX de Sulzer en el lado de la alimentación y 0,9 m de empaquetamiento de DX en el lado de separación. Por encima y por debajo de la pared de separación, se emplearon secciones de vidrio de longitud de 50 mm, cada una de las cuales se equiparon con 33 m de empaquetamientos Sulzer DX.

En las mediciones de poder de separación que se llevaron a cabo con la mezcla isomérica de xileno a una presión de cabeza de 60 mbar, pudo medirse un poder de separación total de aproximadamente 32 etapas de separación teóricas a lo largo de toda la columna y de aproximadamente 18 etapas de separación teóricas en la región de pared de separación. El número total de etapas de separación teóricas presentes ascendió por lo tanto a aproximadamente 50. La columna se equipó con un evaporador de capa fina calentado con aceite (0,1 m²) y un condensador enfriado con agua de refrigeración atemperada a 25 °C. La entrada y salida se encontraban en cada caso en el centro en la pared de separación y estaban realizadas en cada caso con calentamiento. Las líneas de flujo retorno y descarga de cola se dotaron de calentamiento adicional eléctrico.

Las temperaturas a distintas alturas en la columna así como la presión de cabeza y la pérdida de presión a lo largo de la columna se midieron por medio de un sistema de registro de valores de medición. La columna disponía de mediciones de flujo en las entradas y salidas así como de una medición de cantidad con regulación del flujo de retorno. Mediante esta regulación se garantizó una cantidad de flujo de retorno constante, mediante lo cual se ajustó una diferencia de presión constante. La división de la cantidad de líquido por encima de la pared de separación en la sección de alimentación y sección de extracción de la pared de separación se realizó por medio de un embudo de balanceo en un ciclo de tiempo.

- 5 En el centro de la columna con respecto a la sección de alimentación de la pared de separación, se alimentaron continuamente a la columna de pared de separación 120 g/h de un mentol líquido, prácticamente racémico, de origen sintético, precalentado a 80 °C, que se obtuvo mediante hidrogenación catalítica de isopulegol en un catalizador que contiene níquel, que contenía el 85,1 % en peso de mentol, el 0,2 % en peso de isopulegol, el 3,4 % en peso de neomentol y el 0,98 % en peso de isomentol, así como el 1,25 % de área según CG de neoisomentol. Además, estaba contenido el 1,5 % en peso según CG del hidrocarburo fenilciclohexano.
- 10 Las fracciones obtenidas se analizaron por cromatografía de gases con ayuda de un CG convencional. Preparación de muestra: la muestra (en algunos casos solidificada) se calentó hasta aproximadamente 50 °C con fusión y se disolvió en tolueno. La solución toluénica se inyectó en el cromatógrafo de gases; durante la integración, el pico de tolueno se excluyó correspondientemente. Como patrón interno para la determinación del % en peso se usó dietilenglicol dietil éter (pesada aprox. 10 % de cantidad de muestra total).
- 15 Los análisis de cromatografía de gases se llevaron a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento: 50 m CP-Wax 52 CB, ID.: 0,32 mm, FD.: 1,2 µm; inyector. 200 °C; detector: 250 °C; 80 °C-3 °C/min hasta 200 °C, - 10 °C/min hasta 230 °C/15 min; t_R (dietilenglicol dietil éter): 23,0 min, t_R (isopulegol): 30,07 min; t_R (neomentol): 31,08 min; t_R (neoisomentol): 32,5 min; t_R (mentol): 32,8 min; t_R (isomentol): 33,8 min, t_R (fenilciclohexano): 35,2 min.
- 20 La columna se hizo funcionar a una presión de cabeza de 18 mbar y un flujo de retorno de 850 g/h. A este respecto, se ajustó una pérdida de presión de aproximadamente 3 mbar. En la cabeza de la columna, se midió una temperatura de 101 °C y en la cola una temperatura de 105 °C ($\pm 0,5$ K). La columna se hizo funcionar con 15 g/h (± 2 g/h) de derivación de cola y la extracción de destilado se ajustó por medio de un sistema de control de pesaje hasta 50 g/h (± 5 g/h). La relación de flujo de retorno ascendió por lo tanto a aproximadamente 17:1. El condensador de la columna se atemperó a 25 °C con el fin de evitar formación de sólidos.
- 25 El líquido se dividió por encima de la pared de separación en una relación de 3:4 (sección de alimentación: sección de extracción). En la parte central de la sección de separación de la pared de separación, una derivación lateral de líquida (f) de aproximadamente 55 g/h (± 5 g/h) se extrajo con la ayuda de una bomba de membrana.
- 30 El producto puro obtenido en la derivación lateral contenía, además del 98,2 % en peso de mentol, también el 0,14 % en peso de neomentol y el 0,92 % en peso según CG de isomentol así como el 0,25 % de área según CG de neoisomentol y aproximadamente el 0,45 % en peso de fenilciclohexano. El producto puro presentaba una rotación específica de $-0,9$ grd/(ml*g) (determinación de acuerdo con USP30/NF25 "mentol").
- El destilado, también líquido a temperatura ambiente, contenía el 79,6 % en peso de mentol, el 0,67 % en peso según CG de isopulegol, el 6,9 % en peso según CG de neomentol y 2,5 % de área según CG de neoisomentol así como el 3,0 % en peso de fenilciclohexano. En la cola se midió además del 85,7 % en peso de mentol, también el 2,9 % en peso de isomentol.

REIVINDICACIONES

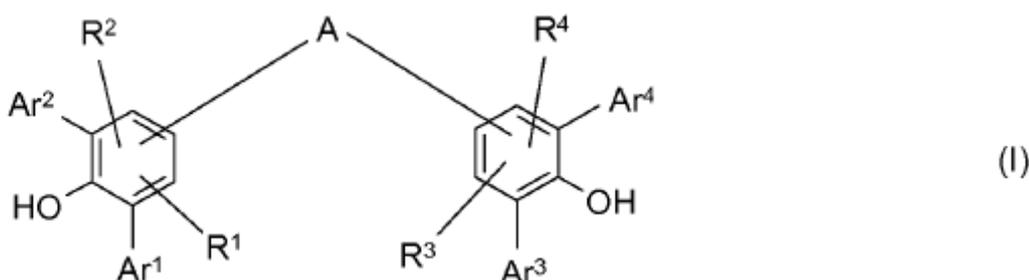
1. Procedimiento para la producción de mentol, que comprende las etapas de procedimiento
- 5 a.1) hidrogenación catalítica de neral y/o geranial para dar citronelal,
 b.1) ciclación de citronelal para dar isopulegol en presencia de un catalizador ácido,
 c.1) purificación de isopulegol mediante cristalización y
 d.1) hidrogenación catalítica de isopulegol para dar mentol.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de mentol ópticamente activo, que comprende las etapas de procedimiento
- 10 a.2) hidrogenación catalítica asimétrica de neral y/o geranial para dar citronelal ópticamente activo,
 b.2) ciclación de citronelal ópticamente activo para dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un catalizador ácido,
 c.2) purificación de isopulegol ópticamente activo mediante cristalización y
 d.2) hidrogenación catalítica de isopulegol ópticamente activo para dar mentol ópticamente activo.
3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, para la producción de mentol ópticamente activo y mentol racémico o enantioméricamente empobrecido, que comprende las etapas de procedimiento
- 15 a.3) hidrogenación catalítica asimétrica de neral y/o geranial para dar citronelal ópticamente activo con un exceso enantiomérico en el intervalo del 70 al 99 %,
 b.3) ciclación de citronelal ópticamente activo para dar isopulegol ópticamente activo en presencia de un catalizador ácido,
 20 c.3) purificación de isopulegol ópticamente activo mediante cristalización con la obtención de isopulegol enantioméricamente enriquecido e isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido y
 d.3) hidrogenación catalítica de isopulegol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido para dar mentol ópticamente activo e hidrogenación catalítica de isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido para dar mentol racémico o enantioméricamente empobrecido.
- 25 4. Procedimiento de acuerdo una de las reivindicaciones 1 a 3, para la producción de L-(-)-mentol, que comprende las etapas de procedimiento
- a.4) hidrogenación catalítica asimétrica de neral para dar D-(+)-citronelal,
 b.4) ciclación de D-(+)-citronelal para dar L-(-)-isopulegol en presencia de un catalizador ácido,
 30 c.4) purificación de L-(-)-isopulegol mediante cristalización y
 d.4) hidrogenación catalítica de L-(-)-isopulegol para dar L-(-)-mentol.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, para la producción de L-(-)-mentol enantioméricamente enriquecido y mentol racémico o enantioméricamente empobrecido, que comprende las etapas de procedimiento
- 35 a.5) hidrogenación catalítica asimétrica de neral para dar D-(+)-citronelal con un exceso enantiomérico del 80 al 99 %,
 b.5) ciclación de D-(+)-citronelal para dar L-(-)-isopulegol en presencia de un catalizador ácido,
 c.5) purificación de L-(-)-isopulegol mediante cristalización con la obtención de L-(-)-isopulegol enantioméricamente enriquecido e isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido y
 40 d.5) hidrogenación catalítica de L-(-)-isopulegol enantioméricamente enriquecido para dar L-(-)-mentol enantioméricamente enriquecido e hidrogenación catalítica de isopulegol racémico o enantioméricamente empobrecido para dar mentol racémico o enantioméricamente empobrecido.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente como etapa de procedimiento 0) la separación destilativa de mezclas que contienen geranial y neral con la obtención de geranial o neral enriquecidos o puros.
- 45 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la separación destilativa de mezclas que contienen geranial y neral se lleva a cabo en forma de un procedimiento continuo para la producción de neral en forma pura o enriquecida mediante separación destilativa de neral de mezclas de sustancias que contienen neral y geranial, llevándose a cabo la separación destilativa en una columna de pared de separación o en una interconexión de dos columnas de destilación en forma de un acoplamiento térmico con de 80 a 200 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a 200 mbar.
- 50 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizado porque** como mezcla que contiene geranial y neral se emplea citral.
9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** de acuerdo con la etapa de procedimiento a), se lleva a cabo una hidrogenación catalítica asimétrica de neral y/o geranial en presencia de

hidrógeno y un catalizador de metal de transición quiral que presenta al menos un ligando de fosfina ópticamente activo.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 9, **caracterizado porque** la hidrogenación catalítica asimétrica de acuerdo con la etapa de procedimiento a) se lleva a cabo en presencia de catalizadores de metal de transición ópticamente activos, solubles en la mezcla de reacción, que presentan al menos un ligando de monóxido de carbono, tratándose previamente el catalizador con una mezcla de gases que contiene monóxido de carbono e hidrógeno y/o llevándose a cabo la hidrogenación asimétrica en presencia de monóxido de carbono alimentado adicionalmente a la mezcla de reacción.

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** la ciclación de acuerdo con la etapa de procedimiento b) se lleva a cabo en presencia de un catalizador que contiene aluminio ácido de Lewis.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** la ciclación de acuerdo con la etapa de procedimiento b) se lleva a cabo en presencia de compuestos de diarilfenoxi-aluminio como catalizador que pueden obtenerse haciendo reaccionar un ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (I)



15 en la que

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ son iguales o distintos y en cada caso significan independientemente entre sí un resto arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un resto heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono que eventualmente pueden portar en cada caso de 1 a 7 sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5a}R^{6a}R^{7a}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8a}R^{9a}, -SR^{10a} y -NO₂,

R¹, R², R³, R⁴ son iguales o distintos y en cada caso significan independientemente entre sí hidrogeno, alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5b}R^{6b}R^{7b}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8b}R^{9b}, -SR^{10b} y/o -NO₂ y R¹ o R² y/o R³ o R⁴, junto con A pueden formar un ciclo aromático o no aromático y

A

(1) representa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificado y/o cíclico con de 1 a 25 átomos de carbono que puede ser saturado o mono o poliinsaturado y/o parcialmente aromático y eventualmente puede presentar uno o varios heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo de los heteroátomos O, S y NR¹¹ y/o uno o varios grupos funcionales iguales o distintos seleccionados del grupo de los grupos funcionales C(O), S(O) y S(O)₂ y eventualmente puede portar uno o varios sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₁₀, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5c}R^{6c}R^{7c}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, hetarilo C₂ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8c}R^{9c}, -SR^{10c}, -NO₂, acilo C₁ a C₁₂ y carboxilo C₁ a C₁₀, o

(2) representa un resto arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un resto heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono que eventualmente pueden portar en cada caso de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5d}R^{6d}R^{7d}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NR^{8d}R^{9d}, -SR^{10d} y/o -NO₂ o

(3) representa un grupo funcional o un heteroátomo seleccionado del grupo de -O-, -S-, -N(R¹¹)-, -S(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -P(R¹¹)-, -(R¹¹)P(O)- y -Si(R¹²R¹³),

en donde los restos R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} a R^{5d}, R^{6d}, R^{7d}, R^{8d}, R^{9d}, R^{10d} y R¹¹ a R¹³ representan en cada caso independientemente entre sí alquilo C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂ y/o arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, y los restos R^{8a} y R^{9a}, R^{8b} y R^{9b}, R^{8c} y R^{9c}, R^{8d} a R^{9d} pueden formar independientemente entre sí en cada caso también un resto hidrocarburo cíclico con 2 a 8 átomos de carbono que presenta uno o varios heteroátomos iguales o distintos seleccionados del grupo de O, S y NR^{11a} y R^{11a} puede tener los significados indicados para R¹¹, con un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV)



en la que

Al significa aluminio y
 R^{14} significa un resto alquilo ramificado o no ramificado con de 1 a 5 átomos de carbono y

p significa 0 o un número entero de 1 a 3,

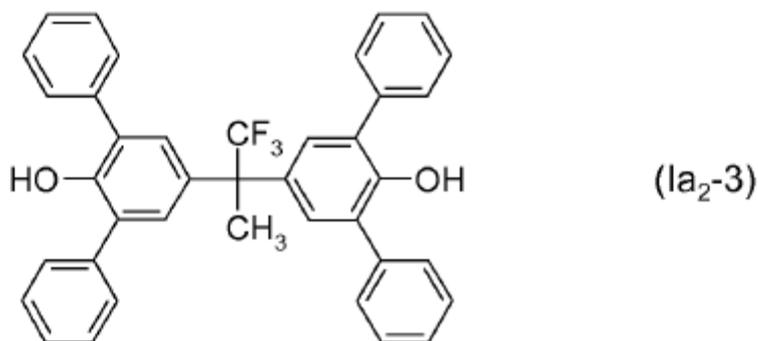
- 5 y/o
 con un compuesto de aluminio de Fórmula (XV)



en la que

- 10 Al significa aluminio y
 M significa litio, sodio o potasio.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** la ciclación de acuerdo con la etapa de procedimiento b) se lleva a cabo en presencia de un compuesto de diarilfenoxi-aluminio como catalizador que puede obtenerse haciendo reaccionar un ligando de bis(diarilfenol) de Fórmula (Ia₂-3)



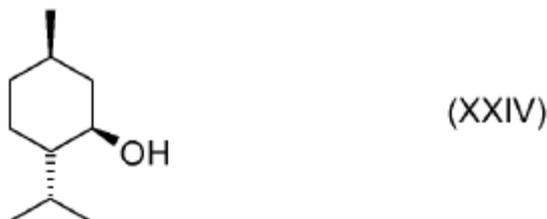
- 15 con un compuesto de aluminio de Fórmula (XIV) y/o con un compuesto de aluminio de Fórmula (XV).

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** el isopulegol obtenido se purifica por destilación, llevándose a cabo la purificación en una columna de pared de separación con de 30 a 200 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 10 a 500 mbar.

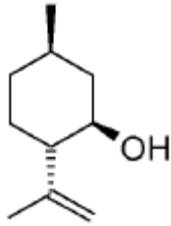
- 20 15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** la purificación de isopulegol de acuerdo con la etapa de procedimiento c) se lleva a cabo en forma de una cristalización en fundido.

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado porque** la cristalización en fundido se lleva a cabo en forma de una cristalización en capas estática.

- 25 17. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado porque** la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa de procedimiento d) se lleva a cabo en forma de un procedimiento para la producción de mentol racémico u ópticamente activo de Fórmula (XXIV)



mediante hidrogenación catalítica de isopulegol racémico u ópticamente activo de Fórmula (XX)



(XX)

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 circonio 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,

en donde los datos en % en peso se refieren al catalizador seco, no reducido.

18. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado porque** el mentol ópticamente activo y/o racémico obtenido se purifica por destilación en el marco de una etapa de procedimiento e) adicional.

- 10
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado porque** la purificación destilativa de mentol racémico y/o ópticamente activo se lleva a cabo mediante separación destilativa de mentol ópticamente activo o racémico de las mezclas de sustancias que contienen mentol racémico u ópticamente activo y diastereómeros de mentol, llevándose a cabo la separación en una columna de pared de separación con de 50 a 300 etapas de separación teóricas y uno o varios puntos de derivación laterales a una presión de funcionamiento absoluta de 5 a
- 15
- 500 mbar.

FIG.1

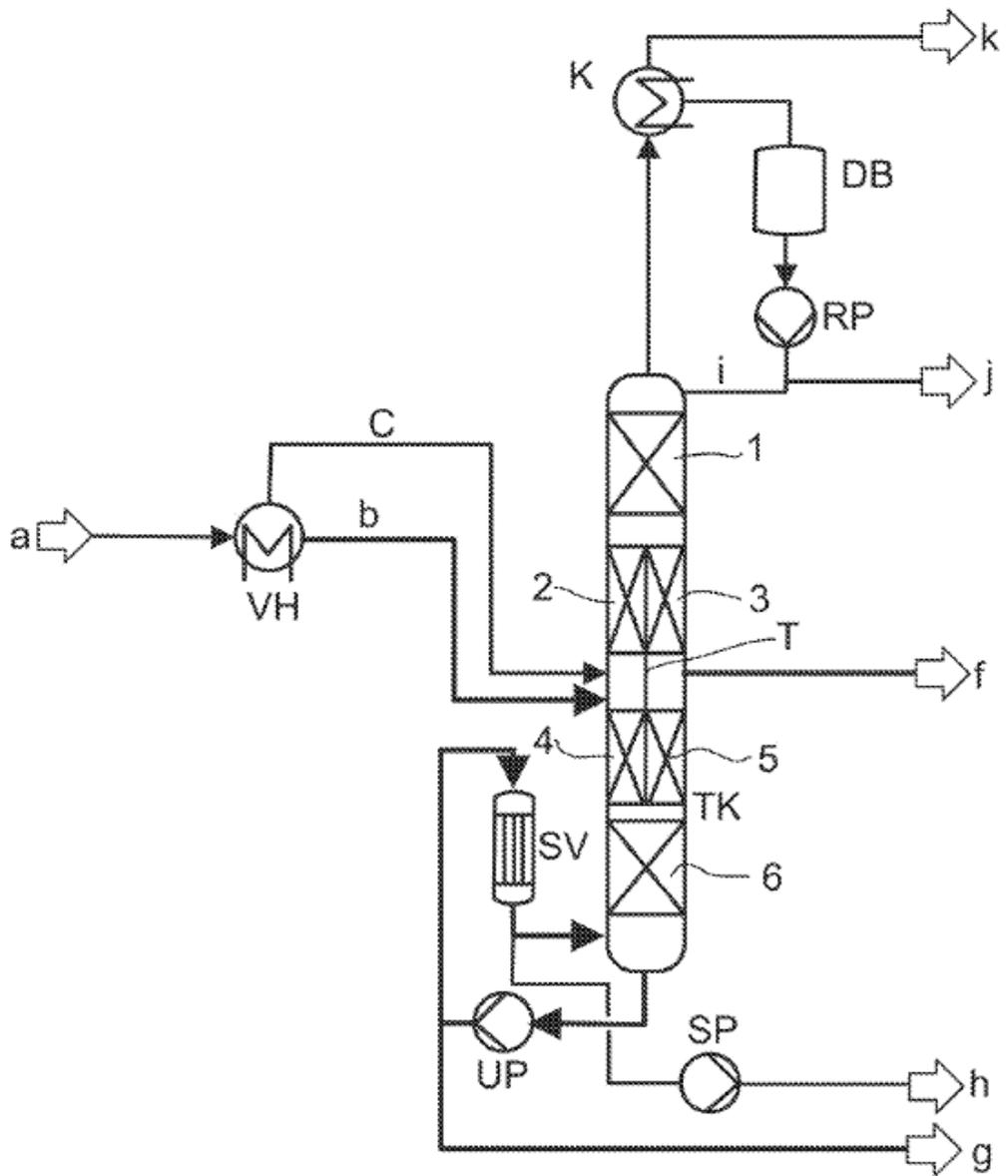


FIG.2

