

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 920**

51 Int. Cl.:

C07C 45/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2013 PCT/EP2013/067824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037264**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2013 E 13756432 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2892869**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de mentona a partir de isopulegol**

30 Prioridad:

10.09.2012 EP 12183727

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

10.10.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**SCHAUB, THOMAS;
WEIS, MARTINE y
RÜDENAUER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 636 920 T3

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

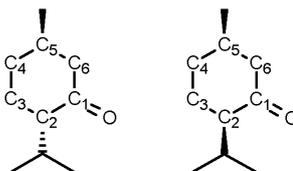
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de mentona a partir de isopulegol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de mentona partiendo de isopulegol, usando catalizadores homogéneos especiales.

5 Fundamento de la invención:

La mentona existe en forma de dos estereoisómeros, mentona (I) y isomentona (II), los cuales a su vez en cada caso están presentes en forma de dos enantiómeros.



(-)-Mentona (-)-I (+)-Mentona (+)-II

10 Ambos estereoisómeros ocurren en diferentes aceites etéricos, en particular en aceite de las especies *Mentha*. Las mentonas muestran una nota típica a menta, mientras las isomentonas exhiben un ligero olor a moho. Las mentonas industriales son frecuentemente mezclas de los isómeros en diferentes composiciones. Mentona e isomentona son usadas para aceites y bases de menta sintéticos. (fuente: K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, Common Fragrance and Flavour Compounds, 4a edición, Wiley-VCH).

15 En la literatura se conocen diferentes procedimientos para la preparación de mentona:

La (-)-mentona puede ser obtenida mediante destilación del denominado *Dementholized Cornmint Oil*, un residuo del aislamiento de (-)-mentol del aceite etérico de la menta canadiense o menta japonesa (*mentha arvensis*). El *Dementholized Commint Oil* contiene 30-50 % de (-)-mentona (fuente: K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, Common Fragrance and Flavour Compounds, 4ª edición, Wiley-VCH). Sin embargo, exactamente como en el caso del mentol, subyace también la mentona debido a variaciones cíclicas de origen natural, lo cual conduce a variaciones en el precio. Además, condiciona la producción acoplada, que para una reducción de la cantidad de (-)-mentol de fuentes naturales baja también la disponibilidad de aceite de menta desmentolizado.

25 El documento US 3,124,614 describe la síntesis de mentona mediante hidrogenación de timol en presencia de catalizadores de Pd/C. Sin embargo, por esta ruta es accesible sólo una mezcla de la totalidad de los estereoisómeros, por consiguiente una mezcla de mentona racémica e isomentona racémica.

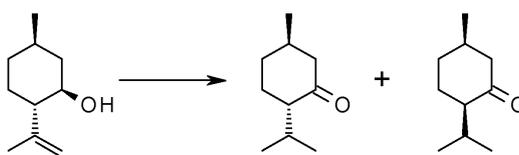
La (-)-mentona puede ser preparada también mediante oxidación de (-)-mentol. Para ello entran en consideración todos los métodos establecidos para la oxidación de alcoholes secundarios, por ejemplo agentes oxidantes a base de metales pesados venenosos (por ejemplo ácido crómico o bicromato/ácido sulfúrico) u oxígeno o aire en presencia de un catalizador (por ejemplo compuestos de N-oxilo, documento WO 2012008228).

30 El documento WO 2005/085160 A1 describe la síntesis de mentona mediante deshidrogenación de mentol en presencia de un catalizador, en fase gaseosa. De este modo se obtiene una mezcla de mentona e isomentona. Así mismo, se menciona la deshidrogenación de isopulegol a isopulegona, sin embargo no la reacción de isopulegona hasta mentona.

35 En el documento DE 4236111 A1 se describe también una deshidrogenación similar en fase gaseosa de mentol hasta mentona.

Todas estas publicaciones significan, que para la preparación de mentona parten de mentol. Sin embargo, fue económico en átomos preparar mentona partiendo de isopulegol.

40 La síntesis directa de mentona a partir de isopulegol en fase gaseosa sobre un contacto de cobre es descrita por W. Treibs y H. Schmidt in Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft 1927, 60B, 2335-41. Bajo las condiciones aquí descritas surge timol en cantidades notables (35 %). La mentona es obtenida como mezcla no descrita en detalle de (-)-mentona y (+)-isomentona. El contacto de Ni, el cual puede ser usado por ejemplo también para la deshidrogenación de mentol hasta mentona, conduce por el contrario a la escisión de agua desde el isopulegol.



(-)-Isopulegol (-)-III (-)-Mentona (-)-I (-)-Isomentona (+)-II

Por ello, fue objetivo de la presente invención suministrar un procedimiento mejorado para la preparación de mentona.

5 Sinopsis de la invención:

El objetivo anterior se consiguió de acuerdo con esta invención mediante un procedimiento, en el cual bajo condiciones suaves se obtiene en elevados rendimientos la mentona mediante hidrogenación/deshidrogenación, partiendo de isopulegol.

10 En particular, el objetivo anterior se consiguió de acuerdo con la invención mediante el procedimiento descrito en detalle a continuación, para la preparación de mentona partiendo de isopulegol, el cual se ejecuta en una fase líquida usando un catalizador disuelto de manera homogénea, que contiene por lo menos un elemento elegido de los grupos 8, 9 y 10 del sistema periódico.

Frente al estado de la técnica, el procedimiento de acuerdo con la invención se distingue por las siguientes ventajas:

- 15
- Preparación de mentona eficiente en átomos, partiendo de isopulegol mediante deshidrogenación/hidrogenación, puesto que todos los átomos del reactivo se encuentran nuevamente en el producto
 - Ninguna racemización en la posición C-5.
 - Selectividades claramente mejoradas (hasta 90 %) respecto al siguiente estado de la técnica (W. Treibs y H. Schmidt en *Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft*, selectividad de 35 %) mediante el uso de condiciones más
- 20
- Se forma timol sólo en trazas (< 0.05 %)

Descripción de las figuras

25 La figura 1 muestra una representación gráfica de un ejemplo de curso de reacción de acuerdo con la invención, bajo las siguientes condiciones de ensayo: uso de 20 g de de isopulegol, temperatura de baño de aceite 180 °C, 0.3 % molar de catalizador de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$, reacción bajo condiciones inertes en matraz de vidrio con enfriador de reflujo; se representa el descenso de isopulegol con formación de mentona y formación intermedia de mentol e isopulegona ("pulegona"); análisis por GC.

Descripción detallada de la invención:

a) Formas particulares de realización de la invención:

30 La presente invención se refiere en particular a las siguientes formas de realización

1. Procedimiento para la preparación de mentona partiendo de isopulegol, caracterizado porque se ejecuta una reacción de reorganización, en particular una reacción de deshidrogenación/hidrogenación, es decir deshidrogenación del grupo OH en el átomo C1 hasta el grupo ceto, y una hidrogenación del grupo 1-metileténico en el átomo C2 de isopulegol, en la fase líquida usando un catalizador K disuelto de manera homogénea, que

35 contiene al menos un átomo metálico del grupo 8, 9 o 10, en particular 8 o 9, del sistema periódico (IUPAC).

2. Procedimiento de acuerdo con la forma de realización 1, en el que el catalizador K exhibe como átomo M central rutenio o iridio.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las formas anteriores de realización, en el que el catalizador K contiene por lo menos un ligando de fosfina.

40 4. Procedimiento de acuerdo con la forma de realización 3, en el que el catalizador K, aparte de por lo menos un ligando de fosfina exhibe por lo menos otro ligando L, que es elegido de entre CO, hidruro, olefinas alifáticas, cicloolefinas, compuestos aromáticos carbocíclicos, compuestos heteroaromáticos, aldehídos, cetonas, halogenuros, alcanoatos C₁-C₄, metilsulfonato, metilsulfato, trifluorometilsulfato, tosilato, mesilato, cianuro,

isocianato, cianato, tiocianato, hidróxido, alcóxido C₁-C₄, ciclopentadienuro, pentametilciclopentadienuro y pentabencilciclopentadienuro. Son ejemplos no limitantes

de olefinas alifáticas las olefinas C₂-C₄, como etileno, propeno, 1-buteno, 2-buteno, 2-metil-1-propeno, paradas cicloolefinas son ciclopropeno, ciclobuteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloocteno, ciclooctadieno;

para compuestos aromáticos carbocíclicos son benceno, naftaleno y antraceno, 1-isopropil-4-metilbenceno, hexametilbenceno,

para compuestos heteroaromáticos son piridin, lutidina, picolina pirazina,

para aldehídos son formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, iso-butiraldehído, valeraldehído, isovaleraldehído, benzaldehído,

para cetonas son acetona, mentona, para halogenuros son F, Cl, Br, I,

para alcanosatos C₁-C₄ son metanoato, etanoato, n-propanoato y n-butanoato.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las formas anteriores de realización en el que el catalizador K es elegido de entre los compuestos:

[Ru(PR₃)₄(H)₂] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(H)₂(CO)] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(H)(Cl)(CO)] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

[Ru(PR₃)₃(Cl)₂(CO)] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(Cl)₂] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(L₂)₂(H)₂] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano), [Ru(L₂)(PR₃)₂(H)₂] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

[Ru(L₂)(PR₃)(CO)(H)₂] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

[Ru(L₂)(PR₃)(CO)(H)(Cl)] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

[Ru(L₃)(H)₂] (L₃ = Trifos), y

[Ru(L₃)(CO)(H)₂] (L₃ = Trifos),

y

[Ru(L₃)(CO)(H)(C)] (L₃ = Trifos)

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador K es usado en una cantidad de 1 a 5.000, 5 a 2.000 o 10 a 1.000 ppm en peso, referido a 1 parte en peso del isopulegol o una mezcla de un isopulegol con al menos un alcohol derivado de él.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización anteriores, en el que como compuesto de partida se usa una mezcla de isómeros de isopulegol.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las formas anteriores de realización, en el que como producto se obtiene una mezcla de isómeros de mentona.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las formas anteriores de realización, en el que la reacción es ejecutada sin disolvente adicional.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las formas anteriores de realización, en el que la reacción es ejecutada en el intervalo de 100 a 250 °C.

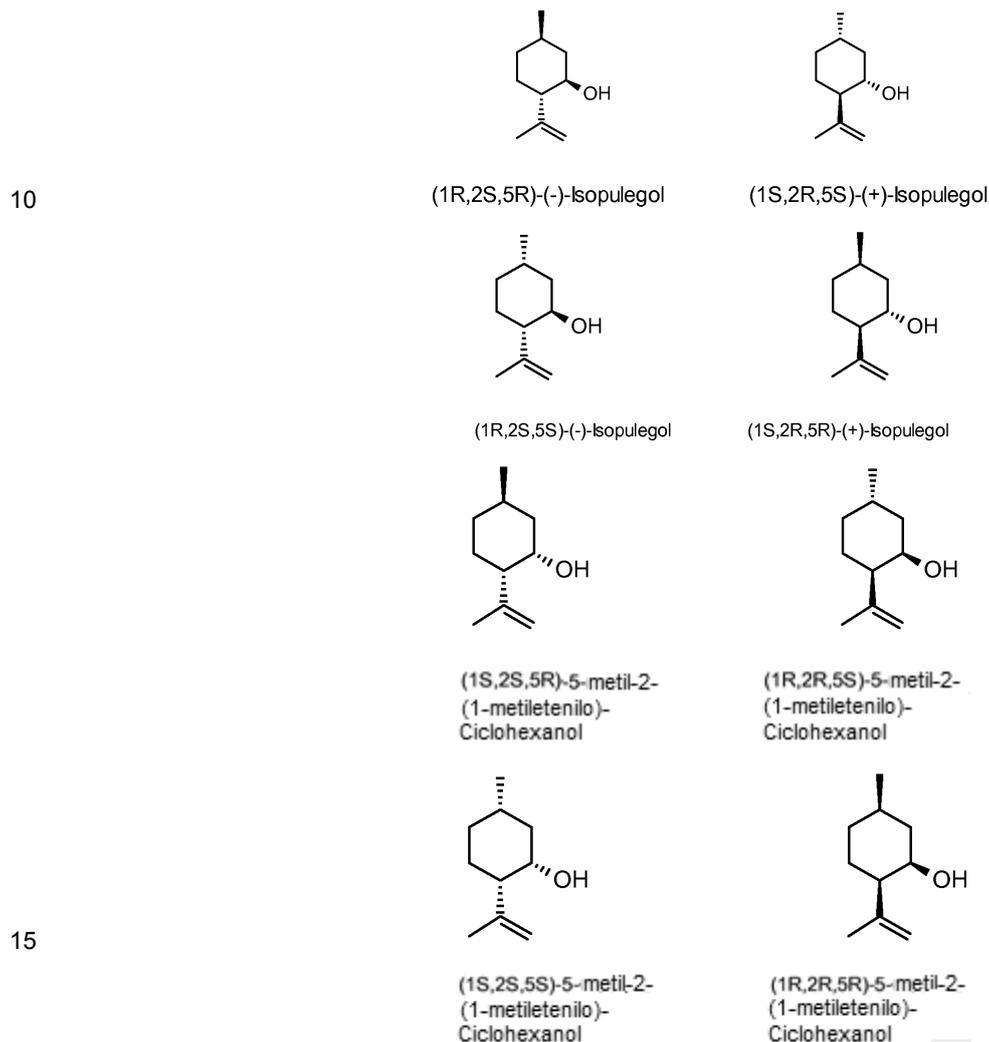
11. Procedimiento para la preparación de una sustancia odorífera o un saborizante que comprende la preparación de mentona de acuerdo con una de las formas anteriores de realización y, dado el caso, su formulación hasta una sustancia odorífera o saborizante.

12. Procedimiento para la preparación de una composición, que es elegida de entre alimentos, confites, gomas de mascar, bebidas, cosméticos, pastas dentales, enjuagues bucales, champús, artículos de tocador, lociones,

productos para el cuidado corporal, medicamentos, fármacos, que comprende la preparación de mentona según una de las formas de realización 1 a 10 y la subsiguiente incorporación de la mentona así preparada en la composición.

b) Reactivos

5 En el procedimiento de acuerdo con la invención se usan isopulegolos y también mezclas de diferentes isopulegolos. Al respecto, como isopulegol se usan (1R,2S,5R)-(-)-isopulegol, (1R,2S,5R)-(-)-isopulegol), (1S,2R,5R)-(+)-isopulegol), (1S,2R,5S)-(+)-isopulegol), (1S,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletenil)-ciclohexanol o (1R,2R,5R)-5-metil-2-(1-metiletenil)-ciclohexanol o mezclas de estos isopulegolos.



c) Catalizadores complejos

20 En el procedimiento de acuerdo con la invención se usa por lo menos un catalizador complejo, el cual contiene por lo menos un elemento elegido de entre los grupos 8, 9 y 10 del sistema periódico (nomenclatura de acuerdo con IUPAC). Los elementos de los grupos 8, 9 y 10 del sistema periódico comprenden hierro, cobalto, níquel, rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino. Se prefieren los catalizadores complejos que contienen por lo menos un elemento elegido de entre rutenio e iridio. El catalizador complejo activo puede ser generado en su forma activa así como también in situ a partir de un precursor metálico simple y un ligando adecuado en la mezcla de reacción.

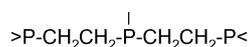
25 como precursores metálicos idóneos son adecuados por ejemplo [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ru(benceno)Cl₂]_n, [Ru(CO)₂Cl₂]_n, [Ru(CO)₃Cl₂]₂, [Ru(COD)(alilo)], [RuCl₃*H₂O], [Ru(acetilacetato)₃], [Ru(DMSO)₄Cl₂], [Ru(ciclopentadienil)(CO)₂Cl], [Ru(ciclopentadienil)(CO)₂H], [Ru(ciclopentadienil)(CO)₂]₂, [Ru(pentametilciclopentadienil)(CO)₂Cl], [Ru(pentametilciclopentadienil)(CO)₂H], [Ru(pentametilciclopentadienil)(CO)₂]₂, [Ru(indenil)(CO)₂Cl], [Ru(indenil)(CO)₂H], [Ru(indenil)(CO)₂]₂, Rutenoceno,

[Ru(COD)Cl]₂, [Ru(pentametilciclopentadienil)(COD)Cl], [Ru₃(CO)₁₂], [IrCl₃*H₂O], KIrCl₄, K₃IrCl₆, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(cicloocteno)₂Cl]₂, [Ir(eteno)₂Cl]₂, [Ir(ciclopentadienil)Cl]₂, [Ir(pentametilciclopentadienil)Cl]₂ e [Ir(ciclopentadienil)(CO)₂], [Ir(pentametilciclopentadienil)(CO)₂].

5 Como ligando, el complejo de catalizador contiene preferiblemente un ligando de fosfina con por lo menos un radical no ramificado o ramificado, acíclico o cíclico, alifático o arílico con 1 a 12 átomos de carbono, en el que átomos individuales de carbono puede estar sustituidos también por >P-. En este sentido de radicales ramificados cíclicos alifáticos se incluyen con ello también radicales como por ejemplo -CH₂-C₆H₁₁. Como radicales adecuados se mencionan por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 1-(2-metil)propilo, 2-(2-metil) propilo, 1-pentilo, 1-hexilo, 1-heptilo, 1-octilo, 1-nonilo, 1-decilo, 1-undecilo, 1-dodecilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, 1-(2-metil)-pentilo 1-(2-etil)-hexilo, 1-(2-propil)heptilo y norbonilo, fenilo, toluilo, mesitilo, anisilo. Preferiblemente, el radical no ramificado o ramificado acíclico o cíclico, alifático o arílico contiene por lo menos 1 así como preferiblemente máximo 10 átomos de carbono. En el caso de un radical exclusivamente cíclico, en el sentido mencionado anteriormente, el número de átomos de carbono es 3 a 12 y preferiblemente por lo menos 4 así como preferiblemente máximo 8 átomos de carbono. Son radicales preferidos etilo, 1-butilo, sec-butilo, 1-octil y ciclohexilo, fenilo, toluilo, mesitilo, anisilo.

El grupo fosfina puede contener uno, dos o tres de los radicales no ramificados o ramificados, acíclicos o cíclicos, alifáticos o arílicos mencionados anteriormente. Estos pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, el grupo fosfina contiene tres de los radicales no ramificados o ramificados, acíclicos o cíclicos, alifáticos mencionados anteriormente, en el que de modo particularmente preferido todos los tres radicales son iguales. Son fosfinas preferidas P(n-C_mH_{2m+1})₃ con m igual a 1 a 10, particularmente preferidas tri-n-butilfosfina, tri-n-octilfosfina, trifenilfosfina, difenilfosfinoetano, quirafos, trifos y 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano.

Como ya se mencionó anteriormente, en los nombrados radicales no ramificados o ramificados, acíclicos o cíclicos, alifáticos, átomos individuales de carbono pueden estar sustituidos también por >P-. Con ello están incluidos también ligandos polidentados, por ejemplo di- o tridentados de fosfina. Estos contienen preferiblemente la agrupación >PCH₂CH₂-P< o sea



Si el grupo fosfina contiene aún otros radicales diferentes a los radicales no ramificados o ramificados, acíclicos o cíclicos, alifáticos mencionados anteriormente, de este modo corresponden estos en general a aquellos que son usados de otro modo comúnmente en ligandos de fosfina para catalizadores complejos organometálicos. Como ejemplos se mencionan fenilo, toluilo y xililo.

El compuesto complejo organometálico puede contener uno o varios, por ejemplo dos, tres o cuatro de los grupos fosfina mencionados anteriormente, con por lo menos un radical no ramificado o ramificado, acíclico o cíclico, alifático o arílico.

El complejo de catalizador puede contener aún otros ligandos, a saber ligandos neutros como CO, olefinas, cicloolefinas, dienos, ciclodienos, compuestos aromáticos, aldehídos, cetonas así como ligandos aniónicos como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidruro, formiato, acetato, propionato, butirato, metilsulfonato, metilsulfato, tifluorometilsulfato, tosilato, mesilato, cianuro, isocianato, tiocianato, hidróxido, alcóxido, ciclopentadienuro, pentametilciclopentadienuro y pentabenzilciclopentadienuro.

Como catalizadores preferidos se usan catalizadores del tipo

40 [Ru(PR₃)₄(H)₂] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(H)₂(CO)] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(H)(Cl)(CO)] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(Cl)₂(CO)] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(PR₃)₃(Cl)₂] (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), [Ru(L₂)₂(H)₂] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano),

45 [Ru(L₂)(PR₃)₂(H)₂] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

[Ru(L₂)(PR₃)(CO)(H)₂] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

50 [Ru(L₂)(PR₃)(CO)(H)(Cl)] (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),

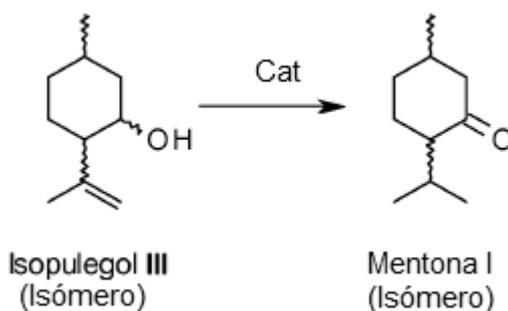
[Ru(L₃)(H)₂] (L₃ = Trifos),

[Ru(L3)(CO)(H)₂] (L3 = Trifos),

[Ru(L3)(CO)(H)(C)] (L3 = Trifos).

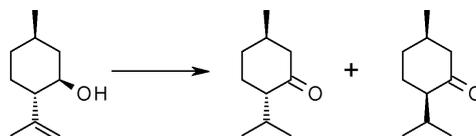
- Puede ser ventajoso añadir una base a la mezcla de reacción. Como bases adecuadas se mencionan LiOH, NaOH, KOH, LiH, NaH, KH, Ca(OH)₂, CaH₂, LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, Na₂CO₃, NaHCO₃, Li₂CO₃, LiHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, K₃PO₄, Na₃PO₄, BuLi, MeLi, PhLi, tBuLi, LiOMe, LiOEt, LiOPr, LiOiPr, LiOBu, LiOiBu, LiOPent, LiOi-Pent, LiOHex, LiOHept, LiOOct, LiOBenz, LiOPh, KOMe, KOEt, KOPr, KOiPr, KOBu, KOiBu, KOPent, KOiPent, KOHex, KOHept, KOOct, KOBenz, KOPh, NaOMe, NaOEt, NaOPr, NaOiPr, NaOBu, NaOiBu, NaOPent, NaOiPent, NaOHex, NaOHept, NaOOct, NaOBenz, NaOPh, KN(SiMe₃)₂, LiN(SiMe₃)₃, NaN(SiMe₃)₃, NH₃, RNH₂ (con R₁ = alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o por lo menos monosustituido, H, (alquil-C₁-C₄-P(fenilo)₂), cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo C₃-C₁₀ que contiene por lo menos un heteroátomo elegido de entre N, O y S, arilo C₅-C₁₄ o heteroarilo C₅-C₁₀ que contiene por lo menos un heteroátomo elegido de entre N, O y S), R₁R₂NH (con R₁, R₂ igual a alquilo C₁-C₁₀ independientemente uno de otro no sustituido o al menos monosustituido, H, (alquil-C₁-C₄-P(fenilo)₂), cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo C₃-C₁₀ que contiene por lo menos un heteroátomo elegido de entre N, O y S, arilo C₅-C₁₄ o heteroarilo C₅-C₁₀ que contiene por lo menos un heteroátomo elegido de N, O y S), R₁R₂R₃N (con R₁, R₂, R₃ iguales a alquilo C₁-C₁₀ independientemente uno de otro no sustituido o al menos monosustituido, H, (alquil-C₁-C₄-P(fenilo)₂), cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo C₃-C₁₀ que contiene por lo menos un heteroátomo elegido de entre N, O y S, arilo C₅-C₁₄ o heteroarilo C₅-C₁₀ que contiene por lo menos un heteroátomo elegido de entre N, O y S).

d) Reorganización



- La formación de mentona a partir de isopulegol ocurre mediante deshidrogenación del grupo hidroxilo hasta dar una función carbonilo, por hidrogenación del enlace doble C-C del sustrato. Al respecto, puede usarse un isómero puro de isopulegol como también mezclas de isómeros. La mentona obtenida en la reacción es de un isómero puro o es obtenida también como mezcla de isómeros.

- Preferiblemente la reacción es ejecutada con (-)-isopulegol, en la que como producto principal se forman (-)-mentona y (+)-isomentona.



(-)-Isopulegol (-)-III (-)-Mentona (-)-I (-)-Isomentona (+)-II

- En el marco de la presente invención, se entiende por "catalizado de modo homogéneo", que la parte catalíticamente activa del catalizador complejo está presente disuelta por lo menos parcialmente en el medio líquido de reacción. En una forma preferida de realización, por lo menos 90 % del catalizador complejo usado en el procedimiento está presente disuelto en el medio líquido de reacción, más preferiblemente por lo menos 95 %, en particular más preferiblemente más de 99 %, con máxima preferencia el catalizador complejo está presente completamente disuelto en el medio líquido de reacción (100 %), referido en cada caso a la cantidad total del medio líquido de reacción.

- La cantidad de componente metálico del catalizador, preferiblemente rutenio, es en general de 0,1 a 5.000 ppm en peso referida en cada caso a la mezcla líquida total de reacción en el espacio de reacción.

La reacción ocurre en la fase líquida en general a una temperatura de 20 a 250 °C. Preferiblemente, el procedimiento de acuerdo con la invención es ejecutado a temperaturas en el intervalo de 100 °C a 200 °C, de modo particular preferiblemente en el intervalo de 100 a 180 °C.

La reacción es ejecutada en general a una presión total de 0,1 a 20 MPa absolutos, la cual puede ser tanto de la presión propia del disolvente o del sustrato a la temperatura de reacción, como también la presión de un gas como nitrógeno, argón o hidrógeno. Preferiblemente, el procedimiento de acuerdo con la invención es ejecutado a una presión total de hasta 10 MPa absoluto, en particular preferiblemente a una presión total de hasta 1 MPa absolutos.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, la reacción puede ser ejecutada tanto como un disolvente adicional como también sin adición de disolvente. Como disolventes son adecuados por ejemplo hidrocarburos alifáticos y aromáticos, éteres alifáticos y aromáticos, éteres o ésteres cíclicos. Se mencionan aquí como ejemplos, pero sin ser limitantes, disolventes como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, benceno, tolueno, xilenos, mesitileno, anisol, dibutiléter, difeniléter, dimetoxietano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, etilacetato, butilacetato o butilbutirato. Si la reacción es ejecutada sin disolvente adicional, entonces el producto tampoco tiene que ser separado de éste, lo cual simplifica el procesamiento. En la forma de realización sin disolvente, la reacción ocurre en los reactivos o en el producto que surge por la reacción.

Para la reacción en la fase líquida se conduce por lo menos un isopulegol y dado el caso el disolvente, el catalizador metálico o un precursor metálico adecuado y los ligandos, dado el caso adicionalmente una base, al espacio de reacción. La reacción puede ser ejecutada en los dispositivos o reactores conocidos por los expertos, corrientes para reacciones gas-líquido, en los cuales el catalizador está disuelto de manera homogénea en la fase líquida. Para el procedimiento de acuerdo con la invención pueden usarse en principio todos los reactores, que son básicamente adecuados para reacciones gas-líquido bajo la temperatura dada y la presión dada. Por ejemplo en K.D. Henkel, "Reactor Types and Their Industrial Applications", en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2005, editorial Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, DOI: 10.1002/14356007.b04_087, capítulo 3.3 "Reactors for gas-liquid reactions" se indican reactores estándar adecuados para sistemas de reacción gas-líquido y líquido-líquido. Como ejemplos se mencionan reactores de recipiente con agitación, reactores de tubos o reactores de columnas de burbujas. La conducción de isopulegol y dado el caso del disolvente, el catalizador metálico o un precursor metálico adecuado y los ligandos, dado el caso adicionalmente una base, puede ocurrir de manera simultánea o separada uno de otro. Al respecto, la reacción puede ser ejecutada de manera discontinua en modo de operación de lote o continuamente, de modo semicontinuo con retorno o sin retorno. El tiempo de residencia promedio en el espacio de reacción está en general de 15 minutos a 100 horas.

e) Purificación

Después de la reacción, se separa el producto de los reactivos que no reaccionaron y dado el caso el disolvente, preferiblemente mediante destilación. El catalizador permanece con las sustancias de alto punto de ebullición en el fondo de la destilación y puede ser usado nuevamente. El reactivo alcohol que no reaccionó puede ser retornado así mismo nuevamente a la reacción. La separación térmica del alcohol así como del éster ocurre según procedimientos del estado de la técnica conocidos por los expertos, preferiblemente en un evaporador o en una unidad de destilación, que comprende evaporador y columna(s), que usualmente exhibe(n) varios pisos, un empaque o cuerpos de relleno. La separación del producto puede ocurrir también mediante cristalización, extracción o absorción, en los que se prefiere el procesamiento por destilación.

El reactivo que no reaccionó así como el catalizador metálico son usados preferiblemente nuevamente para la reacción, para hacer viable un procedimiento tan económico como sea posible.

Mediante los siguientes ejemplos se aclara la invención, sin limitarla:

Parte experimental:

Datos generales:

Las determinaciones por cromatografía de gases son ejecutadas como sigue: la determinación por GC de los rendimientos fue realizada en un aparato Agilent con una columna VF-23ms (60 m, 0.25 mm, 0.25 μ m), helio como gas de arrastre y un detector de ionización de llama. La temperatura del inyector fue 250 °C, durante la medición se aumentó la temperatura de la columna de 50 °C con una rata de calentamiento de 3 °C/min hasta 150 °C y entonces con 20 °C/min hasta 260 °C.

En los siguientes ejemplos son válidas las siguientes definiciones:

"Condiciones inertes": Los trabajos fueron ejecutados con exclusión de aire u oxígeno. El pesaje del reactivo, disolvente y el catalizador ocurrió en una caja de guantes, la cual estaba operada con nitrógeno puro. Los trabajos fuera de la caja de guantes ocurrieron mediante aplicación de las técnicas estándar de Schlenk y argón como gas inerte.

“Presión normal”: presión ambiente, aproximadamente 101 kPa

Rendimientos: En la reorganización del isopulegol para dar mentona aparecen mentol así como isopulegona como productos intermedios. Por un tiempo más prolongado de reacción o bien por reciclaje de estos productos intermedios, estos pueden reaccionar adicionalmente hasta mentona, con ello por consiguiente no representan una pérdida de isopulegol respecto a la síntesis de mentona (véanse ejemplos de cursos de reacción en los gráficos representados de acuerdo a la Fig. 1 respecto a estos componentes). Por ello, estos componentes secundarios son listados de manera explícita en los rendimientos y selectividades.

Ejemplo de preparación 1:

Bajo condiciones inertes se pesan 202 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$, 1,8 g de isopulegol y 10 mL de o-xileno (anhidro) en una caja de guantes en un matraz de dos cuellos de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción a presión normal bajo enfriamiento con reflujo en baño de aceite a una temperatura de 133 °C por 12 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 60,5 % para una selectividad respecto a mentona (mezcla de isómeros de 66,2 % (-)-mentona, 33,8 % (+)-isomentona) de 47,3 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 31,6 %, isopulegona 14,9 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 93,8 %.

Ejemplo de preparación 2:

Bajo condiciones inertes se pesan 116 mg de $[\text{Ru}(\text{PnBu}_3)_4(\text{H})_2]$, 54 mg de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,8 g de isopulegol y 10 mL de o-xileno (anhidro) en una caja de guantes en un matraz de dos cuellos de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción a presión normal bajo enfriamiento con reflujo en baño de aceite a una temperatura de 133 °C por 12 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 62,9 % para una selectividad respecto a mentona (mezcla de isómeros de 61,7 % (-)-mentona, 38,3 % (+)-isomentona) de 31,9 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 27,7 %, isopulegona 15,5 %, Selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 75,1 %.

Ejemplo de preparación 3:

Bajo condiciones inertes se pesan 116 mg de $[\text{Ru}(\text{PnEt}_3)_4(\text{H})_2]$, 1,8 g de isopulegol y 10 mL de o-xileno (anhidro) en una caja de guantes en un matraz de dos cuellos de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción a presión normal bajo enfriamiento con reflujo en baño de aceite a una temperatura de 133 °C por 12 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 64,2 % para una selectividad respecto a mentona (mezcla de isómeros de 70,0 % (-)-mentona, 33,0 % (+)-isomentona) de 45,2 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 30,8 %, isopulegona 20,2 %, Selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 96,2 %.

Ejemplo de preparación 4:

Bajo condiciones inertes se pesan 404 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$, 3,6 g de isopulegol y 10 mL de o-xileno (anhidro) en una caja de guantes en un autoclave de vidrio de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción bajo presión propia (50 kPa de sobrepresión) en baño de aceite a una temperatura de 130 °C por 12 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 64,5 % para una selectividad respecto a mentona (mezcla de isómeros de 65,8 % (-)-mentona, 34,2 % (+)-isomentona) de 46,3 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 30,2 %, isopulegona 14,4 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 90,9 %.

Ejemplo de preparación 5:

Bajo condiciones inertes se pesan 404 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$, 3,6 g de isopulegol y 20 mL de o-xileno (anhidro) en una caja de guantes en un autoclave de vidrio de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción bajo presión propia en baño de aceite a una temperatura de 150 °C por 12 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 92,4 % para una selectividad respecto a mentona (mezcla de isómeros de 65,6 % (-)-mentona, 34,4 % (+)-isomentona) de 51,1 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 15,4 %, isopulegona 10,9 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 77,4 %.

Ejemplo de preparación 6:

Bajo condiciones inertes se pesan 460 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$, 8,6 g de isopulegol y 20 mL de o-xileno (anhidro) en una caja de guantes en un autoclave de vidrio de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción bajo presión propia en baño de aceite a una temperatura de 170 °C 12 horas. Después de la reacción se determina el producto

y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 98,2 % para una selectividad respecto a mentona (mezcla de isómeros de 65,4 % (-)-mentona, 34,6 % (+)-isomentona) de 89,6 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 3,6 %, isopulegona 0,3 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 93,5 %.

5 Ejemplo de preparación 7:

Bajo condiciones inertes se pesan 300 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$ y 21,0 g de isopulegol en una caja de guantes en un autoclave de vidrio de 50 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción bajo presión propia en baño de aceite a una temperatura de 170 °C por 100 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 99,3 % para una selectividad respecto a mentona mezcla de isómeros de 64,3 % (-)-mentona, 35,7 % (+)-isomentona) de 86,4 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 1,4 %, isopulegona 4,9 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 92,7 %.

Ejemplo de preparación 8:

Bajo condiciones inertes se pesan 610 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$ y 20,15 g de isopulegol en una caja de guantes en un matraz de vidrio de 100 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción bajo reflujo en un baño de aceite a una temperatura 170 °C por 24 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 97,5 % para una selectividad respecto a mentona mezcla de isómeros de 63,1 % (-)-mentona, 36,9 % (+)-isomentona) de 84,0 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 5,1%, isopulegona 4,5 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 93,7 %.

Ejemplo de preparación 9:

Bajo condiciones inertes se pesan 610 mg de $[\text{Ru}(\text{PnOct}_3)_4(\text{H})_2]$ y 20,7 g de isopulegol en una caja de guantes en un matraz de vidrio de 100 mL. Se agita entonces la mezcla de reacción bajo reflujo en baño de aceite a una temperatura de 180 °C por 24 horas. Después de la reacción se determina el producto y el rendimiento de mentona (suma de los isómeros) mediante cromatografía de gases (FI %). El rendimiento en isopulegol es de 98,5 % para una selectividad respecto a mentona mezcla de isómeros de 63,0 % (-)-mentona, 37,0 % (+)-isomentona) de 88,7 %. Selectividad respecto a los componentes secundarios: mentol 2,9 %, isopulegona 2,7 %, selectividad total (mentona + mentol + isopulegona) 94,3 %.

Se hace expresa referencia a la divulgación a la divulgación de los documentos aquí citados.

30

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de mentona partiendo de isopulegol, **caracterizado porque** se ejecuta una reacción de deshidrogenación/hidrogenación, en la fase líquida usando un catalizador K disuelto de manera homogénea, que contiene al menos un átomo metálico de los grupos 8, 9 o 10, del sistema periódico (IUPAC).
- 5 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador K exhibe al menos un átomo metálico de los grupos 8 o 10 del sistema periódico.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador K exhibe como átomo M central, rutenio, rodio o iridio.
- 10 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador K contiene por lo menos un ligando de fosfina.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el catalizador K exhibe aparte del por lo menos un ligando de fosfina, por lo menos otro ligando L que es elegido de entre CO, hidruro, olefinas alifáticas, cicloolefinas, compuestos aromáticos carbocíclicos, compuestos heteroaromáticos, aldehídos, cetonas, halogenuros, alcanosatos C₁-C₄, metilsulfato, metilsulfato, trifluorometilsulfato, tosilato, mesilato, cianuro, isocianato, cianato, tiocianato, hidróxido, alcóxido C₁-C₄, ciclopentadienuro, pentametilciclopentadienuro y pentabencilciclopentadienuro.
- 15 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador K es elegido de entre los compuestos:
- 20 $[\text{Ru}(\text{PR}_3)_4(\text{H})_2]$ (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), $[\text{Ru}(\text{PR}_3)_3(\text{H})_2(\text{CO})]$ (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), $[\text{Ru}(\text{PR}_3)_3(\text{H})(\text{Cl})(\text{CO})]$ (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),
- $[\text{Ru}(\text{PR}_3)_3(\text{Cl})_2(\text{CO})]$ (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), $[\text{Ru}(\text{PR}_3)_3(\text{Cl})_2]$ (R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo), $[\text{Ru}(\text{L}_2)_2(\text{H})_2]$ (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano),
- 25 $[\text{Ru}(\text{L}_2)(\text{PR}_3)_2(\text{H})_2]$ (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),
- $[\text{Ru}(\text{L}_2)(\text{PR}_3)(\text{CO})(\text{H})_2]$ (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),
- 30 $[\text{Ru}(\text{L}_2)(\text{PR}_3)(\text{CO})(\text{H})(\text{Cl})]$ (L₂ = 1,2-bisdiciclohexilfosfinoetano, 1,2-bisdietilfosfinoetano, 1,2-bisdifenilfosfinoetano; R = metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo, fenilo, toluilo, mesitilo),
- $[\text{Ru}(\text{L}_3)(\text{H})_2]$ (L₃ = Trifos), y
- $[\text{Ru}(\text{L}_3)(\text{CO})(\text{H})_2]$ (L₃ = Trifos),
- y
- $[\text{Ru}(\text{L}_3)(\text{CO})(\text{H})(\text{C})]$ (L₃ = Trifos)
- 35 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa el catalizador K en una cantidad de 1 a 5.000 ppm en peso, referidas a 1 parte en peso de isopulegol o una mezcla de un isopulegol con al menos un alcohol diferente de él.
8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que como compuesto de partida se usa una mezcla de isómeros de isopulegol.
- 40 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que como producto se obtiene una mezcla de isómeros de mentona.
10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción es ejecutada sin disolvente adicional.
- 45 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción es ejecutada en el intervalo de 100 a 250 °C.

12. Procedimiento para la preparación de una sustancia odorífera o un saborizante, que comprende la preparación de mentona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 y dado el caso su formulación para dar una sustancia odorífera o saborizante.

5 13. Procedimiento para la preparación de una composición que es elegida de entre alimentos, confites, gomas de mascar, bebidas, cosméticos, pastas dentales, enjuagues bucales, champús, artículos de tocador, lociones, productos para el cuidado corporal, medicamentos, fármacos, que comprende la preparación de mentona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 y la subsiguiente incorporación de la mentona así preparada en la composición.

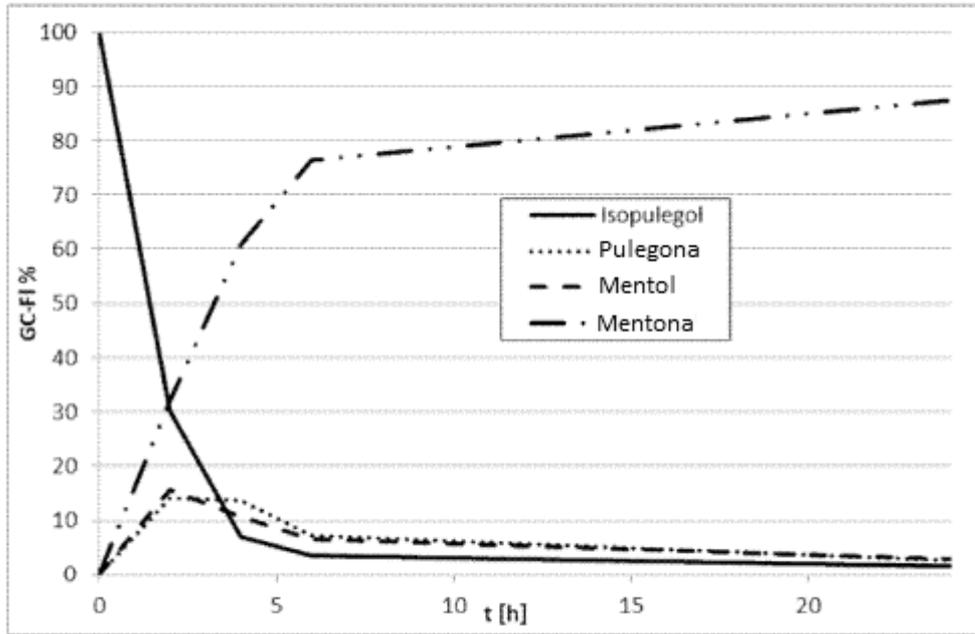


Fig. 1