

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 313**

51 Int. Cl.:

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 49/407 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2015 PCT/EP2015/054693**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015 E 15707978 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3114104**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de mentonas a partir de isopulegol en la fase gaseosa**

30 Prioridad:

07.03.2014 EP 14158373

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

25.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HICKMANN, VOLKER;
RÜDNAUER, STEFAN;
DEHN, MARTINE;
KELLER, ANDREAS;
RENZ, STEPHANIE y
SCHNEIDER, DANIEL**

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 2 750 313 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

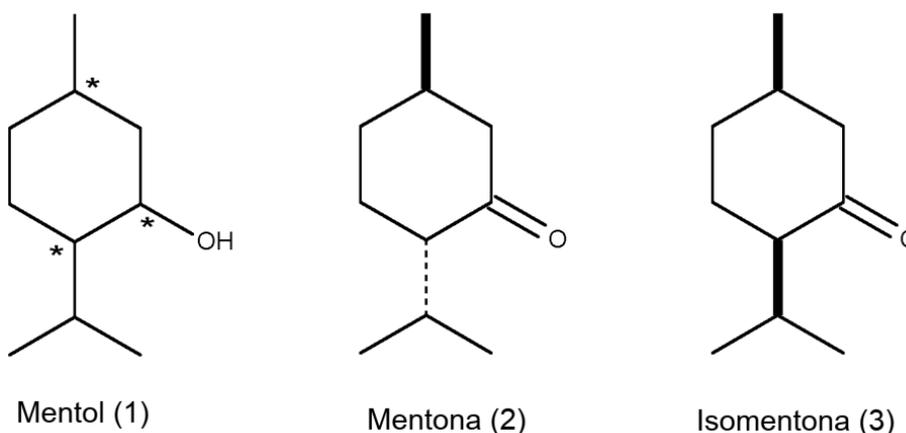
Procedimiento para la preparación de mentonas a partir de isopulegol en la fase gaseosa

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reacción de isopulegol para formar mentona en la fase gaseosa y al uso de los productos de reacción así preparados como aditivo en alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de tabaco, productos para el hogar y productos para el cuidado de la ropa.

Trasfondo de la invención

El mentol (1), el componente principal de la menta silvestre (*Mentha arvensis*), pertenece a las sustancias aromáticas más importantes de la industria de aromatizantes y de saborizantes y puede estar presente en forma de cuatro diastereómeros. Los diastereómeros oxidados del mentol se denominan mentona (2) o isomentona (3). En el caso de los diastereómeros de la mentona, los dos sustituyentes alquilo están en posición *trans*; en la isomentona, los sustituyentes están en configuración *cis*.

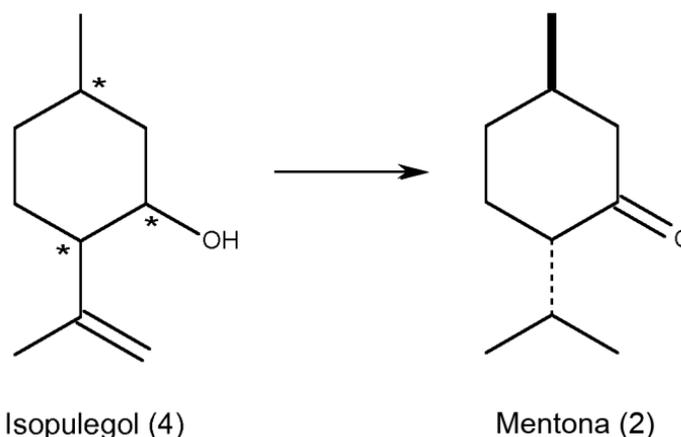
La mentona se emplea, a causa de su perfil olfativo y de sabor que recuerda a la menta piperita, en muchas formulaciones, por ejemplo, para la higiene bucal y aplicaciones de goma de mascar.



Habitualmente, la mentona se obtiene oxidativamente a partir del mentol. A este respecto, los agentes de oxidación usados son cromato de sodio/ácido sulfúrico (Spec. Chem. 1987, 7, 193; Acta Chem. Scand. B 1979, 33, 148), hipoclorito de sodio/ácido acético (J. Org. Chem. 1980, 45, 2030), ozono/acetato de etilo (documento JP 82180463) o clorocromato de piridinio/gel de sílice (Tetrahedron 1979, 35, 1789). En suma, los procedimientos oxidativos para la preparación de mentona no se consideran satisfactorios a causa de su uso en cuanto a la seguridad laboral y la compatibilidad medioambiental de los reactivos de posible riesgo.

El documento DE 4236111 A1 describe un procedimiento para la preparación de mentona a partir de mentol en un reactor de lecho fijo usando un catalizador de deshidrogenación heterogéneo a base de cobre.

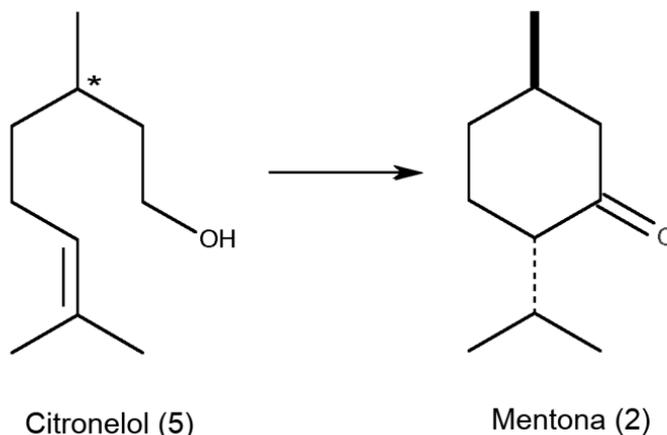
W. Treibs y col. (Chem. Ber. 1927, 60, 2335) describen la reacción de isopulegol (4) para formar mentona (2) en presencia de un catalizador, que se obtiene del acetato de cobre por precipitación con NaOH.



A una temperatura de reacción de 280 °C, después de que el material de partida haya pasado sobre el catalizador,

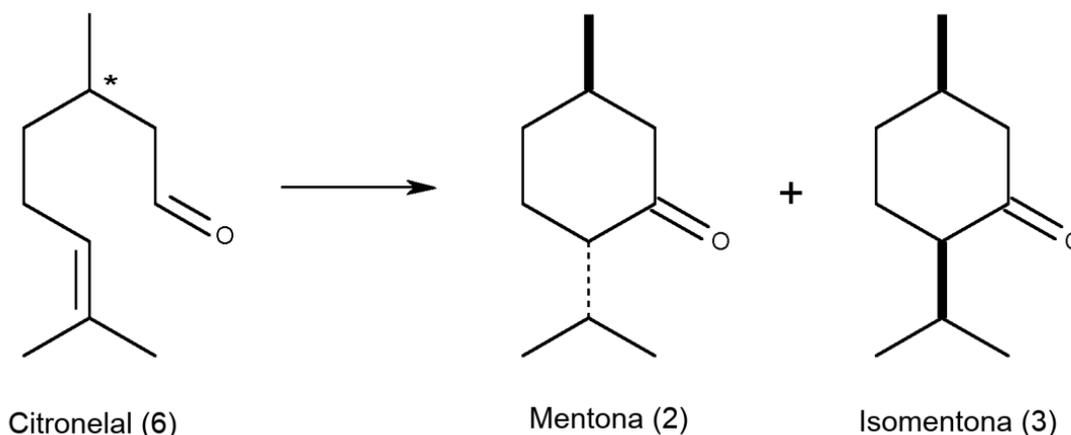
puede aislarse una mezcla de mentona, isomentona y timol. El control de reacción revelado en el mismo se considera desventajoso sobre todo a causa de la preparación complicada del catalizador y las altas temperaturas que favorecen la formación de subproductos.

5 Otra posibilidad de preparar mentona, en este caso a partir de citronelol (5), se describe en el documento US 4.134.919.



10 A este respecto, en el plazo de cuatro horas a temperaturas de 150-260 °C y presión continua de hidrógeno, se hace reaccionar citronelol para formar una mezcla de mentona/Isomentona. Como catalizadores, se utilizan compuestos a base de cobre, por ejemplo, Cu/Cr, Cu/Al o Cu/Zn. La isomentona y mentona también pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida. A este respecto, se logran excesos enantioméricos de como máximo el 80 %.

El citronelal (6) también puede servir como material de partida para la preparación de mentona. Forti y col. (Synthesis 2001, 1, 52) describen la ciclación de citronelal en presencia de filosilicatos de calcio, nitrato de aluminio y de hierro así como una solución de NaOH en dicloroetano. La mezcla del producto contiene mentona e isomentona en una proporción de 69/31.



15 En resumen, hay que señalar que los procedimientos conocidos por el estado de la técnica posibilitan la síntesis de mentona, incluso en forma enantioméricamente enriquecida, pero incluyen el uso de reactivos perjudiciales para el medio ambiente o la salud. Además, los procedimientos revelados proporcionan únicamente excesos enantioméricos de como máximo el 80 %. Aparte de eso, la realización de la reacción sobre todo en medios de reacción líquidos y el uso de catalizadores de difícil acceso representan desventajas significativas.

Por lo tanto, el objeto de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación catalizada de mentona, en el que se obtenga en particular mentona con un mayor porcentaje de un enantiómero, en particular de forma enantioméricamente pura.

Resumen de la invención

25 Este objetivo se resolvió por el procedimiento de acuerdo con la invención de acuerdo con la reivindicación 1, en particular por la reacción de isopulegol, con un catalizador de cobre oxidico activado y sobre todo de isopulegol, que presenta un mayor porcentaje del enantiómero con configuración (R) en la posición 5, poniéndose en contacto

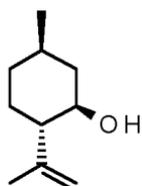
isopulegol en la fase gaseosa con un catalizador de cobre, realizándose la reacción a una temperatura de 150-250 °C. A este respecto, antes de la reacción del isopulegol, el catalizador de cobre mencionado se pone en contacto con hidrógeno o en particular con hidrógeno y un alcohol (simultáneamente o con desfase temporal en cualquier orden), en una corriente de gas portador. Después de la reacción, el producto de reacción se aísla dado el caso.

- 5 Un producto esencial de la reacción es la mentona, que presenta en particular un mayor porcentaje del enantiómero con configuración (*R*) en la posición 5.

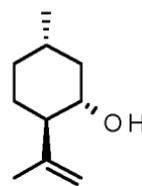
Descripción detallada de la invención

a) Definiciones generales

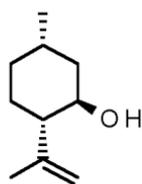
A menos que se indique lo contrario, entonces "isopulegol" comprende los posibles estereoisómeros:



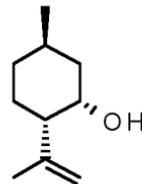
(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-Isopulegol



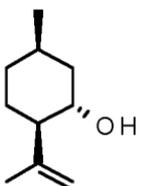
(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-Isopulegol



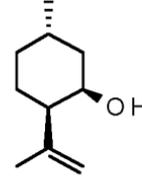
(1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropenil-5-metilciclohexanol



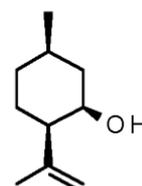
(1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropenil-5-metilciclohexanol



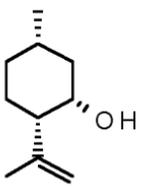
(1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropenil-5-metilciclohexanol



(1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropenil-5-metilciclohexanol



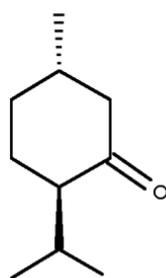
(1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropenil-5-metilciclohexanol



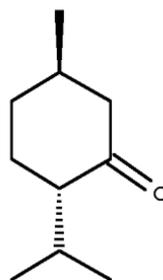
(1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropenil-5-metilciclohexanol

10

A menos que se indique lo contrario, entonces "mentona" comprende los dos estereoisómeros:

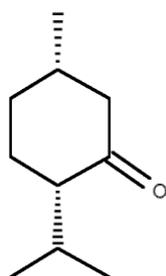


(+)-Mentona

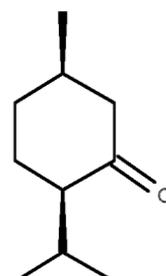


(-)-Mentona

A menos que se indique lo contrario, entonces "isomentona" comprende los dos estereoisómeros:



(-)-Isomentona



(+)-Isomentona

5 "Enantioméricamente puro" significa que, además del enantiómero designado específicamente, no puede detectarse analíticamente ninguna otra forma enantiomérica del mismo compuesto químico con al menos un centro asimétrico.

"Exceso enantiomérico" indica el exceso de un enantiómero en una mezcla enantiomérica y se calcula según la siguiente fórmula:

$$ee = [|m_1 - m_2| / (m_1 + m_2)] \times 100 \%$$

10 ee: exceso enantiomérico
 m₁: porcentaje del enantiómero 1
 m₂: porcentaje del enantiómero 2

Los "monooles" comprenden alcoholes, es decir, alcoholes alquílicos, y alquenoles, es decir, alcoholes alquenílicos, con un grupo hidroxilo. Los monooles son primarios o secundarios, en particular monooles primarios.

15 Los "polioles" comprenden análogos polivalentes de los monooles anteriores, es decir, alcoholes, es decir, alcoholes alquílicos, y alquenoles, es decir, alcoholes alquenílicos, con al menos dos, pero en particular más de dos grupos hidroxilo. Los dioles comprenden en particular alcanodioles, es decir, análogos divalentes de alcoholes alquílicos, y alqueno dioles, es decir, análogos divalentes de los alcoholes alquenílicos. A este respecto, "alquilo" y "alqueniilo" están definidos como se indica a continuación. Polioles preferentes, en particular dioles, son aquellos que comprenden al menos un grupo hidroxilo primario. Los grupos hidroxilo adicionales del poliol son en particular o bien grupos hidroxilo secundarios, o bien más preferentemente asimismo grupos hidroxilo primarios.

20 Los monooles o polioles anteriores también pueden denominarse "polioles alifáticos".

25 "Alquilo" (o "alcano" en el contexto de mono- o polioles de alcano) representa en particular restos de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificados o cíclicos con 1 a 20, 3 a 16 o 4 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo; así como n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-eicosilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclotetracilo, ciclohexadecilo, ciclooctadecilo, cicloeicosilo, así como los análogos ramificados una o varias veces de los mismos.

30 "Alqueniilo" (o "alqueno" en el contexto de mono- o polioles de alqueno) representa en particular los análogos

insaturados, de cadena lineal, ramificados o cíclicos de los restos alquilo anteriores y presenta en particular de 2 a 20, de 3 a 16 o de 4 a 12 átomos de carbono. En particular, estos pueden estar mono- o poliinsaturados, tales como, por ejemplo, insaturados 2, 3, 4 o 5 veces, en particular monoinsaturados. Los enlaces dobles pueden estar presentes de manera acumulada, conjugada o no conjugada.

- 5 Los restos "alifáticos" comprenden en particular restos alquilo C_{1-20} o restos alqueno C_{2-20} no cíclicos, de cadena recta o ramificados, tal como se ha definido anteriormente.

Un "catalizador de cobre" comprende composiciones que contienen cobre y son adecuados para la catálisis y activación de la reacción en fase gaseosa de acuerdo con la invención (reacción de isopulegol para formar mentona). A este respecto, el cobre está presente como óxido. En particular, el cobre puede estar presente en los estados de oxidación +I y +II. Aparte del cobre, pueden estar presentes además uno o varios de los elementos aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro en la composición de catalizador. En particular, estos elementos pueden estar presentes de manera elemental o como óxidos, por ejemplo, óxido de cobre, óxido de aluminio, óxido de manganeso, óxido de bario, óxido de cromo u óxido de hierro.

10 Los elementos aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro pueden estar presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI. Además, pueden estar presentes combinaciones de los elementos cobre, aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro como "óxidos dobles" u "óxidos múltiples", por ejemplo, tetraóxido de dicromo y cobre, óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4), cromato de cobre, cromato de bario, silicato de calcio o atapulgita, en la composición de catalizador. En los óxidos dobles o múltiples, los elementos mencionados están presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI.

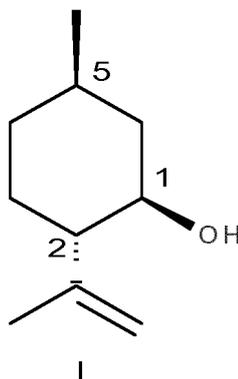
20 El "catalizador de cobre" puede estar presente de manera soportada o no soportada. Los materiales de soporte son, por ejemplo, cuarzo, dióxido de silicio, óxido de aluminio o grafito.

El porcentaje de compuestos de cobre en el catalizador asciende al menos del 20 al 100 % con respecto al peso total del catalizador seco. En particular, el porcentaje de compuestos de cobre en el catalizador asciende del 25 al 95 %, por ejemplo, del 30-65 %, en particular del 30-45 %, con respecto al peso total del catalizador seco.

25 b) Configuraciones especiales

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

1. Procedimiento para la reacción de isopulegol, poniéndose en contacto isopulegol en una fase de gas portador con un catalizador de cobre oxídico activado y aislándose, dado el caso, después de la reacción, un producto de reacción que contiene mentona.
- 30 2. Procedimiento según la forma de realización 1, activándose el catalizador de cobre, en particular con hidrógeno o con hidrógeno y un alcohol, activándose preferentemente con hidrógeno y un alcohol.
3. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, comprendiendo el isopulegol utilizado un enantiómero de la fórmula I, que está caracterizada por la configuración (R) en la posición 5.



35 4. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, llevándose a cabo la reacción a una temperatura de 150-250 °C, en particular 160-200 °C, por ejemplo, 170 °C. A este respecto, el procedimiento puede accionarse a una sobrepresión de 50 mbar a 1000 mbar o hasta 1 bar. El modo de funcionamiento al vacío preferente son 500 mbar; aún más preferente es el modo de funcionamiento a presión normal.

40 5. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, poniéndose en contacto isopulegol con un catalizador a base de cobre.

Este catalizador de cobre comprende composiciones que contienen cobre y son adecuados para la catálisis y

ES 2 750 313 T3

activación de la reacción en fase gaseosa de acuerdo con la invención. El cobre está presente en el mismo como óxido. En particular, el cobre puede estar presente en los estados de oxidación +I y +II.

5 Aparte del cobre, pueden estar presentes además uno o varios elementos seleccionados de aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro en la composición de catalizador. En particular, estos elementos pueden estar presentes de manera elemental o como óxidos, óxido de aluminio, óxido de manganeso, óxido de bario, óxido de cromo u óxido de hierro, por ejemplo, junto con óxido de cobre.

10 Una forma de realización adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la reacción de isopulegol para formar mentona, poniéndose en contacto isopulegol en una fase de gas portador con un catalizador de cobre oxídico, dado el caso, que contiene al menos un elemento adicional seleccionado de aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro, y aislándose, dado el caso, después de la reacción, un producto de reacción que contiene mentona, activándose el catalizador de cobre antes y/o durante la reacción con hidrógeno y un alcohol.

Los elementos aluminio, manganeso, bario, cromo, silicio, calcio o hierro pueden estar presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI.

15 Además, pueden estar presentes combinaciones de los elementos cobre, aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro como óxidos dobles o múltiples, por ejemplo, tetraóxido de dicromo y cobre, óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4), cromato de cobre, cromato de bario o atapulgita, en la composición de catalizador. En los óxidos dobles o múltiples, los elementos mencionados están presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI.

20 Preferentemente, el componente de cobre oxídico de la composición de catalizador es óxido de cobre. Preferentemente, los componentes catalíticamente activos, dado el caso, contenidos adicionalmente, de la composición de catalizador están seleccionados de los compuestos óxido de aluminio, óxido de manganeso, óxido de aluminio y cobre, óxido de cromo y cobre, óxido de bario, trióxido de dicromo, trióxido de cromo, cromato de cobre, cromato de bario, silicato de calcio y atapulgita y mezclas de los mismos, en particular mezclas que contienen 2, 3, 4 o 5 compuestos diferentes de los mismos. Resultan especialmente preferentes composiciones que comprenden óxido de cobre, óxido de aluminio, óxido de manganeso y óxido de aluminio y cobre.

25 El catalizador de cobre puede estar presente de manera soportada o no soportada. Los materiales de soporte son, por ejemplo, cuarzo, dióxido de silicio, óxido de aluminio o grafito.

El porcentaje de compuestos de cobre en el catalizador asciende al menos del 20 al 100 % con respecto al peso total del catalizador seco. En particular, el porcentaje de compuestos de cobre en el catalizador asciende del 25 al 95 %, por ejemplo, del 30-65 %, en particular del 30-45 %, con respecto al peso total del catalizador seco.

30 En una forma de realización de la invención, el catalizador presenta una composición que comprende del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre, en cada caso con respecto a la masa total del catalizador seco.

35 Otros ejemplos de catalizadores de cobre preferentes de acuerdo con la invención comprenden los productos comerciales X 540 T 1/8, E 406 T 1/8, Cu 1986 T 1/8, Cu 1808 T 1/8, Cu 1230 E1/16 o Cu 0865 T 3/16 de la empresa BASF Corporation (Florham Park, NJ 07932, EE. UU.) con las siguientes composiciones:

X 540 T 1/8*

30,0-45,0 % en peso de óxido de cobre
30,0-40,0 % en peso de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4)
10,0-25,0 % en peso de óxido de aluminio
40 10,0-20,0 % en peso de dióxido de manganeso

E 406 T 1/8*

60,0-65,0 % en peso de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4)
20,0-25,0 % en peso de óxido de cobre
45 5,0-10,0 % en peso de óxido de bario
1,0-5,0 % en peso de grafito
1,0 % en peso de trióxido de dicromo
1,0 % en peso de trióxido de cromo

Cu 1986 T 1/8*

50 60,0-70,0 % en peso de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4)
20,0-30,0 % en peso de óxido de cobre
1,0-5,0 % en peso de dióxido de manganeso
1,0-5,0 % en peso de ácido silícico sal de sodio
1,0-5,0 % en peso de grafito
0,0-0,5 % en peso de cromato de cobre

55 **Cu 1808 T 1/8***

55,0-65,0 % en peso de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4)
 20,0-30,0 % en peso de óxido de cobre
 5,0-10,0 % en peso de dióxido de silicio
 5,0-10,0 % en peso de ácido silícico sal de sodio
 1,0-5,0 % en peso de grafito

Cu 1230 E 1/16*

41,0-46,0 % en peso de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4)
 25,0-35,0 % en peso de óxido de aluminio
 13,0-17,0 % en peso de óxido de cobre
 10,0-13,0 % en peso de cromato de bario

Cu 0865 T 3/16*

55,0-65,0 % en peso de óxido de cobre
 25,0-35,0 % en peso de silicato de calcio
 5,0-10,0 % en peso de atapulgita ($[\text{Mg}(\text{Al}_{0,5}-1\text{Fe}_{0,5})]\text{Si}_4(\text{OH})\text{O}_{10,4}\text{H}_2\text{O}$)
 1,0-5,0 % en peso de grafito
 1,0-5,0 % en peso de dióxido de silicio
 0,5-1,5 % en peso de sílice (cristalina).

*todas las indicaciones con respecto al peso total del catalizador seco.

6. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, utilizándose el catalizador como catalizador homogéneo o heterogéneo. En particular, la catálisis heterogénea de la reacción de isopulegol en el reactor de lecho fijo representa una forma de realización preferente de la invención.

7. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, activándose el catalizador antes de la reacción con hidrógeno o hidrógeno y un alcohol (simultáneamente o con desfase temporal en cualquier orden), dado el caso, en una corriente de gas portador.

La temperatura para la activación puede encontrarse entre 150 y 220 °C.

Una forma de realización preferente del procedimiento es la activación del catalizador en primer lugar por una corriente de hidrógeno, que fluye a través del reactor en particular soportada por una corriente de gas portador. En una etapa de procedimiento con desfase temporal, en esta forma de realización preferente, después de la activación reductiva se realiza la activación del catalizador por un alcohol, que se guía a través del reactor con o sin soporte de gas portador, en particular sin.

Una forma de realización preferente adicional del procedimiento comprende la activación con desfase temporal del catalizador, en primer lugar por hidrógeno, después por un alcohol, no agregándose gas portador en ninguna de las etapas de activación.

Una forma de realización preferente adicional del procedimiento comprende la activación del catalizador en primer lugar por hidrógeno, después por alcohol, en particular con la adición de gas portador en ambas etapas de activación.

Otras configuraciones especiales del procedimiento de acuerdo con la invención comprenden la activación con desfase temporal del catalizador primero por un alcohol, después por hidrógeno. Por ejemplo, puede agregarse gas portador en una, en ambas o en ninguna de las etapas de activación.

Aparte de eso, la activación simultánea del catalizador con hidrógeno y alcohol es una forma de realización adicional del procedimiento de acuerdo con la invención. A este respecto, la activación puede llevarse a cabo, por ejemplo, soportada por corriente de gas portador o sin corriente de gas portador.

Los catalizadores activados como se ha descrito anteriormente pueden conservarse en disolventes adecuados, en particular alcoholes alifáticos lineales o ramificados, preferentemente isononanol.

8. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, usándose nitrógeno o argón o mezclas de los mismos como gas portador. A este respecto, en particular el uso de nitrógeno es una forma de realización preferente del procedimiento. En particular, el flujo a base de gas portador a través del reactor durante la reacción de acuerdo con la invención y durante la activación del catalizador representa una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención. Además, la corriente de gas portador durante la reacción contiene hasta el 10 % en volumen, tal como, por ejemplo, del 0,1 al 10 % en volumen de hidrógeno.

9. Procedimiento según la forma de realización 8, realizándose el flujo a través del reactor a una velocidad de 0 a 5 NI/h de gas portador por g/h de sustrato, en particular de 0,5 a 1,5 NI/h de gas portador por g/h de sustrato.

10. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, estando seleccionado el alcohol usado para la activación de mono- o polioles saturados o mono- o poliinsaturados, de cadena lineal o ramificados o cíclicos, alifáticos o aromáticos, en particular saturados o mono- o poliinsaturados, de cadena lineal o ramificados alifáticos,

en particular mono- o dioles, o combinaciones de los mismos.

11. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, comprendiendo el alcohol usado para la activación, en particular alcohólico o alquénico, al menos un grupo OH primario y/o al menos uno secundario.

5 Entre ellos se incluyen, por ejemplo, alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, que presentan uno, dos o tres grupos OH primarios, preferentemente un grupo OH primario. Además, entre ellos se incluyen alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, con un grupo OH primario y uno secundario, alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, con dos grupos OH primarios y un grupo OH secundario, alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, con un grupo OH primario y dos grupos OH secundarios, y alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, con uno, dos o tres grupos OH secundarios.

10 Resultan preferentes alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, con un grupo OH primario, dos grupos OH primarios o un grupo OH primario y uno secundario.

15 En particular, el uso de alcoholes con restos hidrocarburo alifáticos saturados o mono- o poliinsaturados, de cadena lineal o ramificados, con 1 a 20 átomos de carbono, representa una forma de realización preferente de la invención. En particular, cabe mencionar restos alifáticos C₁-C₂₀, C₃-C₁₆ o C₄-C₁₂. Entre ellos, en particular alcoholes, en particular alcanoles o alquénicos, en los no se cuenta con una condensación en las condiciones de reacción, por ejemplo 1,4-butanodiol, hexanol, ciclohexanol, octanol, 1-nonanol y citronelol, son una forma de realización preferente de la invención.

20 Entre los alcoholes mencionados se incluyen, por ejemplo, monooles o dioles con tres átomos de carbono, por ejemplo, propano-1-ol, propano-2-ol, propano-1,2-diol y propano-1,3-diol, así como mono- o dioles con cuatro átomos de carbono, tales como, por ejemplo, butano-1-ol, butano-2-ol, 2-metilpropano-1-ol, butano-1,2-diol, butano-1,3-diol, butano-1,4-diol, butano-2,3-diol, 2-metilpropano-1,3-diol y 2-metilpropano-1,2-diol.

25 Entre los alcoholes mencionados también se incluyen pentanoles con al menos un grupo OH primario o uno secundario, tales como, por ejemplo, los monooles pentano-1-ol, pentano-2-ol, pentano-3-ol, 2-metilbutano-1-ol, 2-metilbutano-2-ol, 3-metilbutano-1-ol, 3-metilbutano-2-ol, 2,2-dimetilpropano-1-ol y los dioles pentano-1,2-diol, pentano-1,3-diol, pentano-1,4-diol, pentano-1,5-diol, pentano-2,3-diol, pentano-2,4-diol, pentano-2,5-diol, así como los isómeros estructurales ramificados de los mismos.

30 En "hexanol" están incluidos preferentemente los siguientes monooles con al menos un grupo OH primario o uno secundario: hexano-1-ol, hexano-2-ol, hexano-3-ol, 2-metilpentano-1-ol, 3-metilpentano-1-ol, 4-metilpentano-1-ol, 3-metilpentano-2-ol, 4-metilpentano-2-ol, 2-metilpentano-3-ol, 2,2-dimetilbutano-1-ol, 2,3-dimetilbutano-1-ol, 3,3-dimetilbutano-1-ol, 3,3-dimetilbutano-2-ol y 2-etilbutano-1-ol. Además, en "hexanol" están incluidos los dioles 1,2-hexanodiol, 1,3-hexanodiol, 1,4-hexanodiol, 1,5-hexanodiol, 1,6-hexanodiol, 2,3-hexanodiol, 2,4-hexanodiol, 2,5-hexanodiol y 3,4-hexanodiol, así como los isómeros estructurales ramificados de los mismos.

35 Entre los alcoholes mencionados también se incluyen heptanoles con al menos un grupo OH primario o uno secundario, tales como, por ejemplo, los monooles heptano-1-ol, heptano-2-ol, heptano-3-ol, heptano-4-ol, 2-metilhexano-1-ol, 2-metilhexano-3-ol, 2-metilhexano-4-ol, 2-metilhexano-5-ol, 2-metilhexano-6-ol, 3-metilhexano-1-ol, 3-metilhexano-2-ol, 3-metilhexano-4-ol, 3-metilhexano-5-ol, 3-metilhexano-6-ol, 2,2-dimetilpentano-1-ol, 2,2-dimetilpentano-3-ol, 2,2-dimetilpentano-4-ol, 2,2-dimetilpentano-5-ol, 2,3-dimetilpentano-1-ol, 2,3-dimetilpentano-4-ol, 2,3-dimetilpentano-5-ol, 2,4-dimetilpentano-1-ol, 2,4-dimetilpentano-3-ol, 3,3-dimetilpentano-1-ol, 3,3-dimetilpentano-2-ol, 3-etilpentano-1-ol, 3-etilpentano-2-ol, 2,2,3-trimetilbutano-1-ol, 2,2,3-trimetilbutano-4-ol, y los dioles heptano-1,2-diol, heptano-1,3-diol, heptano-1,4-diol, heptano-1,5-diol, heptano-1,6-diol, heptano-1,7-diol, heptano-2,3-diol, heptano-2,4-diol, heptano-2,5-diol, heptano-2,6-diol, heptano-2,7-diol, heptano-3,4-diol, heptano-3,5-diol, así como los isómeros estructurales ramificados de los mismos.

45 En "octanol" están incluidos preferentemente los siguientes monooles con un grupo OH primario o uno secundario: octano-1-ol, octano-2-ol, octano-3-ol, octano-4-ol, 2-metilheptano-1-ol, 2-metilheptano-3-ol, 2-metilheptano-4-ol, 2-metilheptano-5-ol, 2-metilheptano-6-ol, 2-metilheptano-7-ol, 3-metilheptano-1-ol, 3-metilheptano-2-ol, 3-metilheptano-4-ol, 3-metilheptano-5-ol, 3-metilheptano-6-ol, 3-metilheptano-7-ol, 4-metilheptano-1-ol, 4-metilheptano-2-ol, 4-metilheptano-3-ol, 4-metilheptano-5-ol, 4-metilheptano-6-ol, 4-metilheptano-7-ol, 2,2-dimetilhexano-1-ol, 2,2-dimetilhexano-3-ol, 2,2-dimetilhexano-4-ol, 2,2-dimetilhexano-5-ol, 2,2-dimetilhexano-6-ol, 2,3-dimetilhexano-1-ol, 2,3-dimetilhexano-4-ol, 2,3-dimetilhexano-5-ol, 2,3-dimetilhexano-6-ol, 2,4-dimetilhexano-1-ol, 2,4-dimetilhexano-3-ol, 2,4-dimetilhexano-5-ol, 2,4-dimetilhexano-6-ol, 2,5-dimetilhexano-1-ol, 2,5-dimetilhexano-3-ol, 2,5-dimetilhexano-4-ol, 2,5-dimetilhexano-6-ol, 3,3-dimetilhexano-1-ol, 3,3-dimetilhexano-2-ol, 3,3-dimetilhexano-4-ol, 3,3-dimetilhexano-5-ol, 3,3-dimetilhexano-6-ol, 3,4-dimetilhexano-1-ol, 3,4-dimetilhexano-2-ol, 3-etilhexano-1-ol, 3-etilhexano-2-ol, 3-etilhexano-4-ol, 3-etilhexano-5-ol, 3-etilhexano-6-ol, 2,2,3-trimetilpentano-1-ol, 2,2,3-trimetilpentano-4-ol, 2,2,3-trimetilpentano-5-ol, 2,2,4-trimetilpentano-1-ol, 2,2,4-trimetilpentano-3-ol, 2,2,4-trimetilpentano-5-ol, 2,3,3-trimetilpentano-1-ol, 2,3,3-trimetilpentano-4-ol, 2,3,3-trimetilpentano-5-ol, 2,3,4-trimetilpentano-1-ol, 3-etil-2-metilpentano-1-ol, 3-etil-2-metilpentano-4-ol, 3-etil-2-metilpentano-5-ol, 3-etil-3-metilpentano-1-ol, 3-etil-3-metilpentano-2-ol, 3-etil-3-metilpentano-4-ol, 2,2,3,3-tetrametilbutano-1-ol. En "octanol" están incluidos además los dioles 1,2-octanodiol, 1,3-octanodiol, 1,4-octanodiol, 1,5-octanodiol, 1,6-octanodiol, 1,7-octanodiol, 1,8-octanodiol, 2,3-octanodiol, 2,4-octanodiol, 2,5-

octanodiol, 2,6-octanodiol, 3,4-octanodiol, 3,5-octanodiol, 3,6-octanodiol, 4,5-octanodiol, así como los isómeros estructurales ramificados de los mismos.

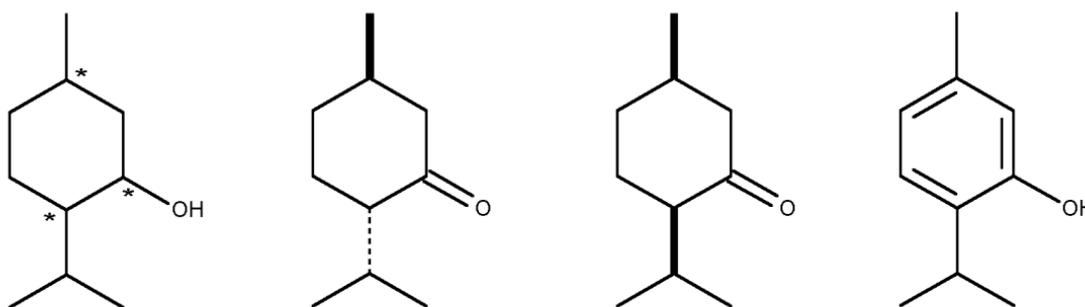
Además, alcoholes, en particular alcanoles o alquenoles, cuyo uso favorece el mantenimiento de la configuración del estereocentro en la posición 5 de isopulegol, tal como en particular 1-nonanol, 1,4-butanodiol y citronelol, representan una forma de realización preferente de la invención.

Resulta incluso más preferente el uso de alcoholes, en particular alcanoles o alquenoles con un grupo OH primario, por ejemplo, citronelol, 1-nonanol o mezclas de los mismos, o de alcoholes, en particular alcanoles o alquenoles con dos grupos OH primarios, por ejemplo, 1,4-butanodiol.

12. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, llevándose a cabo la reacción de isopulegol en un aparato de fase gaseosa con evaporador acoplado. A este respecto, el evaporador está montado, por ejemplo, por encima del reactor y sirve para evaporar los componentes de reacción líquidos, en particular isopulegol y el alcohol usado, dado el caso, para la activación, y para calentar las corrientes de gas utilizadas, por ejemplo, hidrógeno, nitrógeno o argón, dado el caso, en caso de que no estén ya precalentadas.

13. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, comprendiendo el producto de reacción mentona (2) y/o isomentona (3).

En una forma de realización preferente de la invención, mentona e isomentona son los productos principales; como subproductos se producen, por ejemplo, mentol (1) y timol (7). En particular, la reacción para formar mentona e isomentona con la configuración (R) del estereocentro en la posición 5 es una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención.



Mentol (1)

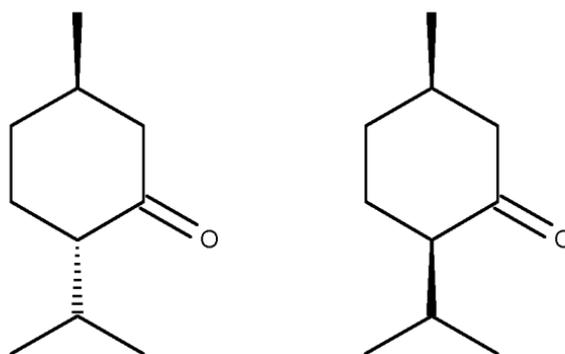
Mentona (2)

Isomentona (3)

Timol (7)

En particular, resulta preferente un procedimiento, comprendiendo el producto de reacción mentona y/o isomentona con un mayor porcentaje, preferentemente más del 70 %, en particular más del 80 %, de manera incluso más preferente más del 90 %, por ejemplo, al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % del enantiómero con la configuración (R) en la posición 5.

14. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, estando presente en el producto de reacción mentona (8) y/o isomentona (9) fundamentalmente de manera enantioméricamente pura.



Mentona (8)

Isomentona (9)

15. Procedimiento para la preparación de un producto seleccionado de alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de tabaco, productos para el hogar y productos para el cuidado de la ropa, preparándose un aditivo que contiene mentona según una de las formas de realización anteriores y añadiéndose este aditivo al producto.

5 c) Descripción detallada del procedimiento de acuerdo con la invención

El principio del procedimiento de acuerdo con la invención se explica con más detalle a continuación por medio de una forma de realización preferente para la reacción de isopulegol.

El aparato de fase gaseosa comprende un reactor, que incluye, por ejemplo, uno o varios tubos, que pueden calentarse o bien eléctricamente, con fluido de transferencia de calor o bien con gases calientes (por ejemplo, gas de combustión).

10 El catalizador de lecho fijo está en el reactor, por ejemplo, lleno en uno de los tubos. En el lecho del catalizador puede medirse la temperatura de reacción. El gas portador cargado con sustrato fluye a través del lecho del catalizador, por ejemplo, de arriba abajo. Acoplado al reactor se encuentra un evaporador, que está montado, por ejemplo, por encima del reactor y a través de cuyo uso los reactivos (líquidos) pueden convertirse a la fase gaseosa, dado el caso, soportados por la utilización de gas portador. La corriente de gas portador también puede calentarse entonces a la temperatura de reacción por medio del evaporador o por medio de un precalentador separado. Los productos de reacción se condensan después de salir del reactor o bien espontáneamente, por enfriamiento rápido con gas o líquido frío o bien por condensación en superficies enfriadas. La transición entre el evaporador y el reactor está bien aislada o incluso con protección térmica (por ejemplo, envuelta con una banda calentadora) con el fin de evitar la condensación.

20 En una forma de realización específica, el reactor de fase gaseosa se llena, por ejemplo, con un catalizador de cobre, por ejemplo, X540T 1/8, y el catalizador se activa bajo una corriente de gas que contiene H₂. La temperatura para la activación puede encontrarse entre 150 y 220 °C. El evaporador y el reactor se accionan, por ejemplo, a una temperatura de 150-220 °C con 50 mbar a 1000 mbar o 1 bar de sobrepresión. El modo de funcionamiento al vacío preferente son 500 mbar; aún más preferente es el modo de funcionamiento a presión normal, y usando gas portador, tal como, por ejemplo, nitrógeno o argón y, dado el caso, en presencia de hasta el 10 % en volumen de hidrógeno. Se introduce continuamente isopulegol en el evaporador. La mezcla del producto se condensa a la salida del reactor y la composición se analiza por cromatografía de gases.

30 Después de la reacción (por ejemplo, después de 1 a 24, 1 a 20, 2 a 11 o aproximadamente 5 horas), el reactor y el evaporador se enfrían bajo una corriente de gas portador y la reacción se continúa, por ejemplo, al día siguiente, sin cambio de catalizador durante uno o varios ciclos de reacción. Como alternativa, la reacción se lleva a cabo continuamente sin interrupción. Después de tiempos de reacción respectivamente definidos, por ejemplo, una hora, se determina por cromatografía de gases la conversión, el balance de masas y la composición del producto. Los productos detectados comprenden, por ejemplo, mentona, isomentona, timol y mentol.

35 Por ejemplo, si en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se usa isopulegol enriquecido enantioméricamente como material de partida, puede detectarse además una mezcla de mentona/isomentona en forma enantioméricamente enriquecida. El exceso enantiomérico puede determinarse a través de cromatografía de gases quiral. A este respecto, para lograr un alto exceso enantiomérico, resulta especialmente preferente activar el sistema de catalizador, después de la primera activación reductiva por hidrógeno, aún una segunda vez mediante el uso de un alcohol, por ejemplo, 1-nonanol, 1,4-butanodiol o citrionelol.

40 Cuando se usa citrionelol, pueden lograrse, por ejemplo, excesos enantioméricos superiores al 99 %; para valores de 1-nonanol, de hasta el 98,4 % y para valores de 1,4-butanodiol, de hasta el 93,4 %. Por ejemplo, en las reacciones mencionadas, el enantiómero con configuración (R) en la posición 5 es el preferente.

La invención se explicará ahora con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

Parte experimental

45 A) Procedimientos generales de trabajo

Las siguientes reacciones se llevaron a cabo en un aparato de fase gaseosa, que comprende un reactor de tubo de vidrio de doble pared, cuyo tubo interno puede calentarse eléctricamente y contiene una placa perforada en el extremo inferior. El reactor se llena con el catalizador, cuya activación se lleva a cabo de manera reductiva por una corriente de gas que contiene H₂ (20-40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. Después de la activación del catalizador, el reactor se acciona bajo atmósfera de gas inerte; el del gas portador nitrógeno fluye de arriba abajo a través del reactor. Los materiales de partida líquidos se convierten a la fase gaseosa usando un evaporador, que está construido de forma análoga al reactor y está montado por encima del reactor. La condensación de la mezcla del producto se realiza mediante refrigeración por agua.

55 Las selectividades, conversiones y balances de masas indicados se determinaron por cromatografía de gases y se llevaron a cabo usando un cromatógrafo de gases Agilent 7890 A. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante cromatografía de gases quiral usando un cromatógrafo de gases Agilent 7890 A.

Cromatografía de gases

Aparato	: Agilent 7890 A
Columna	: 50 m de CP-Wax, diámetro interior 0,32 mm, espesor de película 1,2 µm
Eluyente	: nitrógeno
Detector	: FID, 250 °C
Inyección	: 0,2 µl, split 100: 1
	: inicio 130 °C, 3 °C/min a 150 °C, isotérmicamente a 150 °C durante 20 minutos, 10 °C/min a
Temperatura	240 °C
Tiempo de propagación	: 60 min
Presión	: 46,671 kPa (presión regulada)

Cromatografía de gas quiral

Aparato	: Agilent 7890 A
Columna	: 30 m BGB-174 S, diámetro interior 0,25 mm, espesor de película 0,25 µm
Eluyente	: helio
Detector	: FID, 250 °C
Tasa de flujo	: 1,5 ml/min (flujo regulado)
Inyección	: 0,2 µl, split 100: 1
	: inicio 60 °C, 2 °C/min a 80 °C, isotérmicamente a 80 °C durante 30 minutos, 10 °C/min a
Temperatura	210 °C
Tiempo de propagación	: 53 min

B) Ejemplos de preparación**Ejemplo 1: Reacción de isopulegol**

- 5 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (150 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al₂CuO₄) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H₂ (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el evaporador y el reactor se accionaron a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (contenido de agua 3,7 % en peso, 15 g/h, 97,2 mmol/h)
- 10 en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por cromatografía de gases. Después de respectivamente cinco horas de duración del ensayo, el reactor y el evaporador se enfriaron bajo una corriente de nitrógeno (20 NI/h) y el ensayo continuó después de 18 h sin cambio de catalizador.

La conversión de isopulegol fue completam durante todo el tiempo de reacción.

Tabla 1: Conversión, balance de masas y composición del producto durante la reacción del isopulegol.

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Selectividad mentona [%]*	Selectividad isomentona [%]*	Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masas [%]
1	5	100	50,4	25,6	76,0	15,4	95
2	5	100	56,6	28,0	84,6	8,5	> 98
3	5	100	59,2	29,3	88,5	6,3	98

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial.

La conversión del isopulegol para formar mentona se realiza en rendimientos de buenos a muy buenos hasta el 88,5 %. La relación mentona respecto a isomentona para todos los ensayos se encuentra en el intervalo de 65/35 a 70/30 (mentona/isomentona) (véase la tabla 1).

5 Ejemplo 2: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con citronelol

El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (150 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el evaporador y el reactor se accionaron a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 15 g/h, 97,2 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por cromatografía de gases. Después de respectivamente cinco horas de duración del ensayo, el reactor y el evaporador se enfriaron bajo una corriente de nitrógeno (20 NI/h) y el ensayo continuó después de 18 h sin cambio de catalizador. Entre los ensayos 6 y 7, se hizo fluir a través del reactor citronelol (15 g/h, 96,0 mmol/h) durante cinco horas a 170 °C.

Tabla 2: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %).

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad limol [%]*	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	100	50,3	65,8	25,1	67,4	75,4	14,3	95
2	5	100	55,0	75,5	26,3	77,8	81,3	9,8	> 98
3	5	100	58,4	84,7	28,1	85,8	86,5	7,1	> 98
4	5	100	58,5	85,1	28,7	86,3	87,2	6,7	98
5	5	99,5	58,3	85,8	29,1	87,4	87,4	6,7	> 98
6	5	97,7	58,3	89,2	29,7	90,2	88,0	6,8	> 98
7	5	51,5	42,9	> 99	24,5	> 99	67,4	0,8	> 98
8	5	35,2	34,4	> 99	19,9	> 99	54,3	0,3	> 98

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial.

5 Las conversiones del isopulegol para formar mentona (total) aumentan hasta e incluyendo el ensayo 6 sucesivamente hasta un valor del 88 %. La situación es similar con los excesos enantioméricos: a partir de excesos enantioméricos moderados para el ensayo 1, puede observarse como consecuencia un aumento de hasta el 90 % de ee en el ensayo 6. Después de la activación del catalizador por citronelol, la conversión de hecho disminuye considerablemente (hasta el 65 % de material de partida no se hace reaccionar). Sin embargo, el exceso enantiomérico se aumenta sorprendentemente a más del 99 % en los ensayos 7 y 8 (véase la tabla 2).

Ejemplo 3: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con citronelol

10 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (150 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas de H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el evaporador y el reactor se accionaron a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 15 g/h, 97,2 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por
15 cromatografía de gases. Después de respectivamente cinco horas de duración den ensayo, el reactor y el evaporador se enfriaron bajo una corriente de nitrógeno (20 NI/h) y el ensayo continuó después de 18 h sin cambio de catalizador. Entre los ensayos 1 y 2, se hizo fluir a través del reactor citronelol (15 g/h, 96,0 mmol/h) durante cinco horas a 170 °C. Antes del ensayo 11, se realizó un aumento de temperatura a 180 °C.

Tabla 3: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %).

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]**	Selectividad timol [%]**	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	100	52,8	71,0	25,8	71,3	78,6	12,4	94
2	5	92,8	58,3	98,3	30,1	98,6	88,4	2,4	> 98
3	5	92,3	58,7	98,3	30,6	98,6	89,3	2,4	> 98
4	5	90,0	58,4	98,5	30,6	98,4	89,0	2,4	> 98
5	5	89,4	58,4	98,3	30,7	> 99	89,1	2,3	> 98
6	5	87,6	57,9	98,5	30,4	98,6	88,3	2,0	> 98
7	5	86,6	57,7	98,6	30,3	98,7	88,0	2,0	> 98
8	5	84,1	57,1	98,8	30,0	> 99	87,1	1,7	> 98
9	5	82,6	56,5	98,9	29,7	> 99	86,2	1,6	> 98
10	5	78,8	55,5	99,0	29,2	> 99	84,7	1,4	> 98
11**	5	89,0	57,1	98,2	30,2	> 99	87,3	2,3	> 98
12**	5	87,7	56,6	98,3	30,0	98,6	86,6	2,2	> 98

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial; **temperatura de reacción 180 °C

Mediante la activación del catalizador con citronelol, en este caso también pudieron aumentarse los excesos enantioméricos del ensayo 2 a más del 98 %. Sorprendentemente, la disminución de la conversión a menos del 80 % en el ensayo 10 pudo compensarse por un aumento moderado de la temperatura en 10 °C. Así, los altos excesos enantioméricos no se logran necesariamente a expensas de la conversión (véase la tabla 3).

5 **Ejemplo 4: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con 1-nonanol**

10 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (75 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se hizo fluir 1-nonanol (7,5 g/h, 52,0 mmol/h) a través del reactor. El evaporador y el reactor se accionaron posteriormente a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 7.5 g/h, 48.6 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por cromatografía de gases.

Tabla 4: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %) durante la activación del catalizador con 1-nonanol.

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad tímol [%]*	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	96,8	56,8	98,2	32,1	98,4	88,9	3,3	> 98

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial.

El tratamiento del catalizador activado por hidrógeno con 1-nonanol da como resultado, a altas conversiones, mentona en forma enantioméricamente enriquecida. Sorprendentemente, también pueden lograrse excesos enantioméricos de más del 98 % para el uso de este alcohol (véase la tabla 4).

5 Ejemplo 5: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con 1,4-butanodiol

10 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (75 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se hizo fluir 1,4-butanodiol (7,5 g/h, 83,2 mmol/h) a través del reactor. El evaporador y el reactor se accionaron posteriormente a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 7.5 g/h, 48.6 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por estudios de cromatografía de gases.

Tabla 5: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %) durante la activación del catalizador con 1,4-butanodiol.

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	96,1	56,5	93,0	28,8	93,4	85,3	1,8	> 98

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial.

El tratamiento del catalizador activado por hidrógeno con 1,4-butanodiol dio como resultado asimismo buenas conversiones de isopulegol para formar mentona. Sin embargo, los excesos enantioméricos quedaron ligeramente por debajo de los resultados obtenidos para 1-nonanol y citronelol. No obstante, pudo demostrarse con éxito la idoneidad de los dioles para esta reacción (véase la tabla 5).

5 **Ejemplo 6: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con 3-pentanol**

10 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (75 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se hizo fluir 3-pentanol (7,5 g/h, 85,1 mmol/h) a través del reactor. El evaporador y el reactor se accionaron posteriormente a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 7.5 g/h, 48.6 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por cromatografía de gases.

Tabla 6: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %) durante la activación del catalizador con 3-pentanol.

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	100	48,5	70,2	24,6	71,6	73,1	10,7	89
2	24	100	52,3	80,5	27,0	81,5	79,3	8,3	93
3	24	93,4	54,7	91,1	30,6	92,6	85,3	4,6	95
4	4	88,9	52,6	94,9	30,8	96,0	83,4	2,9	96

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial.

Después del tratamiento del catalizador con 3-pentanol, el isopulegol puede hacerse reaccionar para formar mentona/isomentona con alta conversión y buena selectividad. El exceso enantiomérico no se encuentra inmediatamente en > 90 %, sino que aumenta desde al principio aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 95 % en el transcurso de 52 horas.

5 **Ejemplo 7: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con isopropanol**

10 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (50 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se hizo fluir isopropanol (5 g/h, 83,2 mmol/h) a través del reactor. El evaporador y el reactor se accionaron posteriormente a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h). Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 5 g/h, 32.4 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por cromatografía de gases.

Tabla 7: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %) durante la activación del catalizador con isopropanol.

Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	99,2	51,9	81,9	26,8	83,9	78,7	7,8	89

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial.

Tras el tratamiento con isopropanol, se obtuvo mentona a partir de isopulegol con alta conversión y alta selectividad. El exceso enantiomérico fue constante desde la tercera hora del ensayo en poco más del 80 %.

Ejemplo 8: Reacción del isopulegol enantioméricamente enriquecido (ee > 99 %); activación del catalizador con 1,3-butanodiol

- 5 El reactor de fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (50 g, del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo una corriente de gas que contiene H_2 (20-40 NI/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se hizo fluir 1,3-butanodiol (5 g/h, 55,5 mmol/h) a través del reactor. El evaporador y el reactor se accionaron posteriormente a una temperatura de 170 °C y se hizo fluir a través de ellos a presión normal de nitrógeno (20 NI/h).
- 10 Se introdujo continuamente isopulegol (ee > 99 %, contenido de agua 3,7 % en peso, 5 g/h, 32.4 mmol/h) en el evaporador. La mezcla del producto se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó por cromatografía de gases.

Tabla 8: Visión de conjunto de la composición del producto durante la reacción del isopulegol (ee > 99 %) durante la activación del catalizador con 1,3-butanodiol.

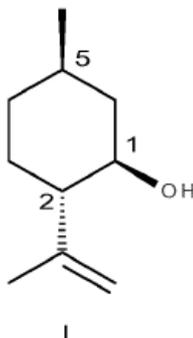
Ensayo	Tiempo [h]	Conversión del isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masas [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	34,3	18,2	> 99	11,9	> 99	30,1	0	93
2**	5	85,6	39,4	98,2	24,7	97,7	64,1	0,8	92

*Indicaciones basadas en el porcentaje superficial. ** temperatura de reacción 190 °C.

La enantioselectividad alcanzada durante la activación con 1,3-butanodiol fue superior al 99 % para los productos de reacción mentona e isomentona, con inicialmente baja conversión y baja selectividad a 170 °C. Sin embargo, al aumentar la temperatura a 190 °C desde la hora 6, pudieron aumentarse la conversión y la selectividad, con todavía un alto ee (> 97 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la conversión de isopulegol en mentona, poniéndose en contacto isopulegol en una fase de gas portador con un catalizador de cobre oxídico activado, que dado el caso contiene al menos un elemento adicional seleccionado de aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro, y aislándose, dado el caso, después de la conversión, un producto de reacción que contiene mentona, realizándose la conversión a una temperatura de 150-250 °C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, activándose el catalizador de cobre con hidrógeno o hidrógeno y un alcohol.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, estando presente, en el catalizador de cobre oxídico, cobre en el estado de oxidación +I o +II.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo el gas portador nitrógeno, argón o una mezcla de los mismos.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el isopulegol usado un enantiómero de la fórmula I.



6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, llevándose a cabo la conversión a una temperatura de 160-200 °C, en particular de 160-190 °C.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el catalizador de cobre, cobre y al menos un elemento adicional seleccionado de aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro en forma elemental y/o como óxidos.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, estando presentes los óxidos como óxidos de elemento único, óxidos dobles y/u óxidos múltiples.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, presentando el catalizador de cobre un porcentaje de al menos el 20 % hasta el 100 % en peso de compuesto de cobre con respecto a la masa seca del catalizador.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, estando seleccionado el catalizador de cobre de catalizadores con una de las siguientes composiciones:
- del 30-40 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-25 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre
 - del 30-45 % de óxido de cobre, del 10-25 % de óxido de aluminio, del 10-20 % de óxido de manganeso y del 30-40 % de óxido de aluminio y cobre
 - del 60,0-65,0 % de óxido de cobre y cromo (Cr_2CuO_4), del 20,0-25,0 % de óxido de cobre, del 5,0-10,0 % de óxido de bario, del 1,0-5,0 % de grafito, el 1,0 % de trióxido de dicromo y el 1,0 % de trióxido de cromo,
 - del 60,0-70,0 % de óxido de cobre y cromo (Cr_2CuO_4), del 20,0-30,0 % de óxido de cobre, del 1,0-5,0 % de dióxido de manganeso, del 1,0-5,0 % de ácido silícico (sal de sodio), del 1,0-5,0 % de grafito y del 0,0-0,5 % de cromato de cobre,
 - del 55,0-65,0 % de óxido de cobre y cromo (Cr_2CuO_4), del 20,0-30,0 % de óxido de cobre, del 5,0-10,0 % de dióxido de silicio, del 5,0-10,0 % de ácido silícico (sal de sodio) y del 1,0-5,0 % de grafito,
 - del 41,0-46,0 % de óxido de cobre y cromo (Cr_2CuO_4), del 25,0-35,0 % de óxido de aluminio, del 13,0-17,0 % de óxido de cobre y del 10,0-13,0 % de cromato de bario
 - del 55,0-65,0 % de óxido de cobre, del 25,0-35,0 % de silicato de calcio, del 5,0-10,0 % de atapulgita ($[\text{Mg}(\text{Al}_{0,5-1}\text{Fe}_{0,5})\text{Si}_4(\text{OH})\text{O}_{10,4}\text{H}_2\text{O}]$), del 1,0-5,0 % de grafito, del 1,0-5,0 % de dióxido de silicio y del 0,5-1,5 % de sílice (cristalina), y
 - mezcla de los mismos,

cada uno de ellos en % en peso con respecto a la masa seca del catalizador.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, activándose el catalizador antes de la reacción con hidrógeno y un alcohol, simultáneamente o con desfase temporal, en cualquier orden y, dado el caso, en una corriente de gas portador.
- 5 12. Procedimiento según la reivindicación 11, siendo el gas portador nitrógeno o argón y conteniendo, dado el caso, hasta el 10 % en volumen de hidrógeno.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, estando seleccionado el alcohol usado para la activación de mono- o polioles saturados o mono- o poliinsaturados, de cadena lineal o ramificados o cíclicos, alifáticos o aromáticos, en particular mono- o dioles, o combinaciones de los mismos.
- 10 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el alcohol usado para la activación al menos un grupo OH primario y/o secundario.
- 15 15. Procedimiento para la preparación de un producto seleccionado de alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de tabaco, productos para el hogar y productos para el cuidado de la ropa, preparándose un aditivo que contiene mentona según un procedimiento de las reivindicaciones 1 a 14 y añadiéndose este aditivo al producto.