



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 346**

51 Int. Cl.:
C07C 29/56 (2006.01)
C07C 35/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05843706 .2**
96 Fecha de presentación : **17.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838650**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de isopulegol.**

30 Prioridad: **22.12.2004 DE 10 2004 063 003**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2011

73 Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Gotz, Norbert;**
Friedrich, Marko y
Ebel, Klaus

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 352 346 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).

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ISOPULEGOL**DESCRIPCIÓN**

Área técnica de la invención

5 La presente invención comprende un procedimiento para la obtención de isopulegol o mezclas isómeras de isopulegol a través del ciclizado de citronelal en presencia de un catalizador de tris(ariloxi)aluminio. La presente invención comprende, especialmente, un procedimiento para la obtención de isopulegol o de sus mezclas isómeras, de acción óptica, a través del ciclizado de citronelal de acción
10 óptica.

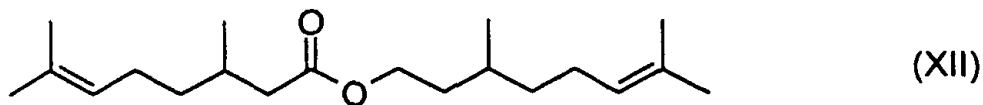
En lo que respecta a la cantidad, el mentol representa, a nivel mundial, el producto químico aromatizante más importante. La demanda de mentol continúa siendo cubierta en gran parte a través del aislamiento a partir de fuentes naturales. Además, también existen maneras de obtener mentol sintético, en parte, en forma racémica, en parte, en forma del L-mentol enantiómero.
15

Un producto intermedio importante para la obtención de mentol de acción óptica mentol es el isopulegol, que usualmente se obtiene mediante la reacción oxo-en ciclizante de citronelal en presencia de catalizadores de ácido de Lewis y, usualmente, en forma de mezclas de los cuatro diastereómeros isopulegol, iso-
20 isopulegol, neo-isopulegol y neoiso-isopulegol.

Estado actual de la técnica:

La memoria EP-A1 225 163 describe un procedimiento para la obtención de isopulegol a través del ciclizado selectivo de citronelal en presencia de un catalizador especial de tris(2,6-diariloxi)aluminio, especialmente, de un complejo
25 tris(2,6-difenilfenol)aluminio. Es importante destacar, sobre todo, la elevada selectividad del catalizador en lo que respecta la formación del diastereómero deseado (isopulegol).

En el caso de la realización de la reacción de ciclizado en presencia de los catalizadores descritos en la memoria EP-A 1 225 163, se observó, a su vez, una
30 reacción secundaria indeseada en una magnitud perturbadora. Se trata, en este caso, de la formación de ésteres de citronelilo de ácido citronélico de la fórmula (XII)



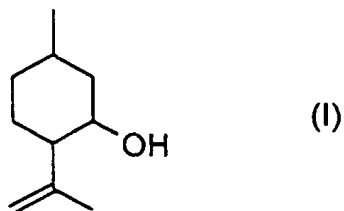
o de otras impurezas con un alto punto de ebullición, que no es aceptable para los requerimientos a la reacción mencionada, en lo que respecta al rendimiento y la selectividad.

5 Objeto de la invención:

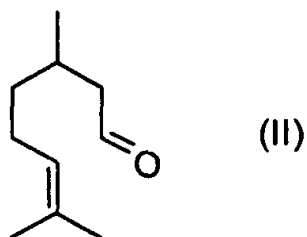
El objeto de la presente invención es presentar un procedimiento que posibilite realizar el ciclizado de citronelal hasta obtener isopulegol, en presencia de catalizadores de tris(2,6-diarilariloxi)aluminio, de modo tal que, además, se pueda reducir la formación de productos de reacción de alto punto de ebullición.

10 Descripción de la invención, así como de los modos de ejecución preferidos:

El objeto se resolvió, acorde a la invención, mediante la presentación de un procedimiento para la obtención de isopulegol de la fórmula (I)

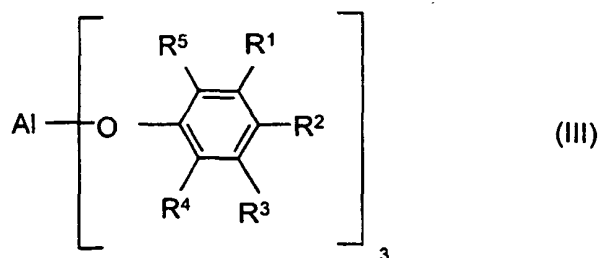


15 que comprende el ciclizado de citronelal de la fórmula general (II)



en presencia de un catalizador de tris(ariloxi)aluminio de la fórmula (III)

- 3 -



en donde

Al es aluminio y

5 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ son, respectivamente, independientemente entre sí, hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o insustituido, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro y

10 R^4, R^5 pueden ser, respectivamente, independientemente entre sí, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro o un radical arilo o heteroarilo sustituido o insustituido,

caracterizado porque el ciclizado se realiza en presencia de

15 I. al menos, un ácido y/o

II. al menos, un compuesto seleccionado del conjunto de los anhídridos de ácido carboxílico, éter de vinilo, cetonas y aldehídos de la fórmula (VII)



en donde

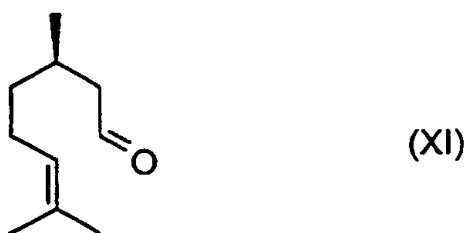
20 R^{12} es un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ramificado o no ramificado o un radical aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o un radical arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de $\text{OR}^7, \text{SR}^8, \text{NR}^9\text{R}^{10}$ y halógeno, en donde $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ y R^{10} pueden ser,

- 4 -

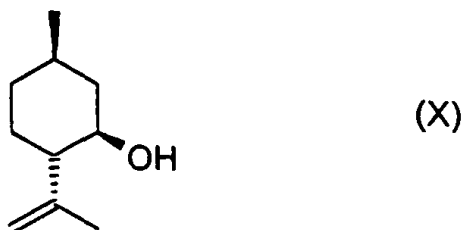
independientemente entre sí, alquilo C₁-C₆, aralquilo C₇-C₁₂ y/o arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido.

El procedimiento acorde a la invención se caracteriza porque el ciclizado, catalizado por un complejo tris(ariloxi)aluminio, de la fórmula (III), de citronelal en isopulegol, en presencia de, al menos, un ácido y/o, al menos, un compuesto seleccionado del conjunto de los anhídridos de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y éter de vinilo. Preferentemente, el ciclizado se realiza en presencia de, al menos, un compuesto, seleccionado del conjunto de anhídrido de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y éter de vinilo, preferentemente, seleccionado del conjunto de anhídridos de ácido carboxílico, aldehídos y cetonas.

El procedimiento acorde a la invención también es adecuado para la obtención de isopulegol en su forma de acción óptica, a través del ciclizado de citronelal de acción óptica. A su vez, pueden utilizarse, de manera opcional, ambos enantiómeros del citronelal, acorde a la invención. Preferentemente, se utiliza citronelal que presenta un exceso enantiomérico de, aproximadamente, 90 a 100% e.e., preferentemente, de, aproximadamente, 95 a 99% e.e. De modo especialmente preferido, se utiliza como materias primas para la realización del procedimiento acorde a la invención, el D-citronelal de la fórmula (XI)



20 y se obtiene L-isopulegol de la fórmula (X)



Independientemente del grado de pureza o la forma en que se utiliza el enantiómero citronelal, se obtiene isopulegol, en general, en forma de mezclas de los

cuatro diastereómeros isopulegol, iso-isopulegol, neo-isopulegol y neo-isopulegol.

El procedimiento de ciclizado acorde a la invención, para la obtención de isopulegol, puede realizarse en presencia de uno o varios ácidos, preferentemente, en presencia de un ácido carboxílico con 1 a 20 átomos de carbono. Nombraremos, a modo de ejemplo de ácidos carboxílicos adecuados, al ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriánico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico y ácido citronélico, preferentemente, sobre todo, ácido acético. En el marco del procedimiento acorde a la invención, los ácidos carboxílicos mencionados con 1 a 20 átomos de carbono también pueden ser utilizados en forma de mezclas entre sí.

En otro modo de ejecución, el procedimiento de ciclizado acorde a la invención también se puede realizar, de manera ventajosa, en presencia de ácidos inorgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, HCl (ácido clorhídrico), utilizado como solución acuosa o como solución en disolventes orgánicos o también en forma gaseosa, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico o las mezclas de los ácidos mencionados.

Los ácidos mencionados se agregan al citronelal por convertir, acorde a la invención, usualmente, en cantidades de, aproximadamente, 0,01 a 5 % en peso, preferentemente, aproximadamente, de 0,1 a 2,5 % en peso.

Acorde a la invención, en un modo de realización preferido acorde a la invención, el procedimiento para la obtención de isopulegol a través del ciclizado también se puede realizar en presencia de, al menos, un compuesto, seleccionado del conjunto de anhídrido de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y éter de vinilo.

Los compuestos de las clases de sustancias mencionadas anteriormente pueden ser utilizados individualmente o en forma de mezclas entre sí. Preferentemente, en el caso de mezclas se utilizan aquellas que consisten en compuestos de una clase de sustancia. De modo especialmente preferido, se utilizan compuestos individuales.

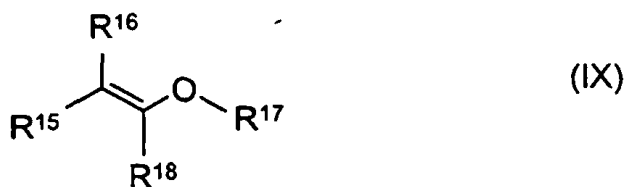
Preferentemente, el ciclizado acorde a la invención se realiza en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula (VI)

- 7 -

iguales o diferentes, seleccionados del conjunto OR^7 , SR^8 NR^9R^{10} y halógeno, asimismo, los radicales R^7 a R^{10} pueden tener el significado indicado.

Asimismo, el procedimiento acorde a la invención se realiza, preferentemente, en presencia de cetonas de la fórmula (VIII), en donde los radicales R^{13} y R^{14} pueden ser, respectivamente, iguales o diferentes, y son un radical alquilo C_1 - C_{12} ramificado o no ramificado o un radical aralquilo C_7 - C_{12} o un radical arilo C_6 - C_{10} , en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, preferentemente, uno a tres, seleccionados del conjunto de OR^7 , SR^8 NR^9R^{10} y halógeno, y, en donde R^{13} y R^{14} también pueden formar, conjuntamente, un anillo de 5 a 8 eslabones, que puede presentar uno o múltiples dobles enlaces de etileno, y uno o múltiples heteroátomos iguales o diferentes, preferentemente, uno o dos, seleccionados del conjunto de O, S, NR^{11} y en donde los radicales R^7 a R^{11} pueden tener el significado mencionado.

De modo alternativo a los compuestos de carbonilo mencionados, en el marco del procedimiento acorde a la invención, también se pueden utilizar éteres de vinilo o ésteres de vinilo de la fórmula (IX)



en donde los radicales R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden ser, independientemente entre sí, iguales o diferentes, y son un radical alquilo C_1 - C_{12} ramificado o no ramificado o un radical aralquilo C_7 - C_{12} o un radical arilo C_6 - C_{10} , en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, preferentemente, uno a tres, seleccionados del conjunto de oxo, OR^7 , SR^8 NR^9R^{10} y halógeno, y, en donde R^{16} y R^{17} también pueden formar, conjuntamente, un anillo de 5 a 8 eslabones, que puede presentar uno o múltiples dobles enlaces de etileno, preferentemente, uno o dos, y uno o múltiples heteroátomos iguales o diferentes, preferentemente, uno o dos, seleccionados del conjunto de O, S, NR^{11} y en donde los radicales R^7 a R^{11} pueden tener el significado mencionado.

El alquilo C¹- C¹² representa, a su vez, el alquilo C¹- C⁶ descrito anteriormente y, además, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. En aquellos casos en que dos radicales alquilo forman un anillo de manera conjunta, también se comprenden entre los radicales alquilo los radicales alquilenilo.

5 Radicales aralquilo C₇- C₁₂ y radicales arilo C₆- C₁₀ pueden tener el significado mencionado.

En un modo de ejecución preferido, el procedimiento acorde a la invención se realiza en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula (VI), en donde los radicales R⁶ y R^{6'} son iguales y representan un radical alquilo C₁- C₁₂ ramificado o no ramificado o un radical aralquilo C₇- C₁₂ o un radical arilo C₆- C₁₀,
10 y, en donde R⁶ y R^{6'} también pueden formar, conjuntamente, un anillo de 5 a 8 eslabones, que puede presentar uno o múltiples dobles enlaces de etileno, preferentemente, uno o dos, y uno o múltiples heteroátomos iguales o diferentes, preferentemente, uno o dos, seleccionados del conjunto de O, S, NR¹¹ y en donde los
15 radicales R⁷ a R¹¹ pueden tener el significado mencionado.

Preferentemente, sobre todo, se utilizan aquellos anhídridos de ácido carboxílico, en los cuales los radicales R⁶ y R^{6'} son iguales o diferentes y representan un radical alquilo C₁- C₁₂ ramificado o no ramificado o un radical arilo C₆- C₁₀. A modo de ejemplo, mencionaremos los siguientes anhídridos de ácido carboxílico de
20 uso especialmente preferido: anhídrido de ácido acético, anhídrido de ácido propiónico, anhídrido de ácido benzoico.

También mencionaremos como aldehídos preferidos de la fórmula (VII) acorde a la invención, por ejemplo, el acetaldehído, aldehído propiónico, y cloral.

Si, en el marco de otro modo de ejecución preferido, el procedimiento de
25 ciclizado acorde a la invención se realiza en presencia de una cetona de la fórmula (VIII), se utilizan, de manera ventajosa, aquellas con una función carbonilo activada, es decir, pobre en electrones. A modo de ejemplo, mencionaremos las siguientes cetonas, especialmente adecuadas para la utilización en el procedimiento acorde a la invención: 1,1,1-trifluoracetona, 1,1,1-trifluoracetofenona o hexafluoracetona.

30 También mencionaremos los éteres de vinilo de la fórmula (IX) preferidos, por ejemplo: metilviniléter, etilviniléter, isobutilviniléter y 3,4-dihidro-2H-pirano, 2-

metoxipropeno. También son adecuados los correspondientes ésteres de vinilo para la utilización en el procedimiento acorde a la invención.

Las clases de compuestos pueden ser utilizadas de igual manera y con buen resultado en dicho modo de ejecución del procedimiento acorde a la invención.

5 Teniendo en cuenta aspectos prácticos, por ejemplo, una mayor velocidad de reacción, demostró ser ventajosa la utilización de aldehídos de la fórmula (VII) y/o cetonas pobres en electrones de la fórmula (VIII).

La cantidad de anhídrido de ácido carboxílico, aldehído, cetona y/o éter de vinilo, por utilizar en dicho modo de ejecución, puede variar ampliamente y se rige
10 por el tipo de sustancia utilizada y el grado de pureza, es decir, la presencia de impurezas aún no identificadas con precisión. Usualmente, se utiliza el compuesto mencionado, o sus mezclas, en una cantidad de 0,01 % en mol a 5 % en mol, preferentemente, de 0,1 % en mol a 2 % en mol en relación a la cantidad utilizada de citronelal.

15 Este modo de conducir la reacción, por ejemplo, la configuración de reactores o el orden de la adición de los reactivos individuales, no debe cumplir con requisitos especiales mientras se garantice una conducción de reacción con una amplia exclusión de oxígeno y agua.

Para la realización del procedimiento acorde a la invención en dicho modo
20 de ejecución, se procede de manera tal que primero se prepara un disolvente adecuado una solución del catalizador de tris(ariloxi)aluminio de la fórmula (III) o (IV), por utilizar, acorde a la invención, como se describe a continuación. Acorde a la invención, a dicha solución se le agrega luego, preferentemente, una mezcla del citronelal por ciclizar, racémico o no racémico, con el anhídrido de ácido carboxílico,
25 el aldehído, la cetona activada y/o el éter de vinilo. De modo alternativo, también se puede mezclar, por ejemplo, la solución del catalizador de tris(ariloxi) aluminio por utilizar, de la fórmula (III) o (IV), primero con el anhídrido de ácido carboxílico, el aldehído, la cetonas y/o el éter de vinilo y, agregarlo posteriormente, al citronelal por ciclizar.

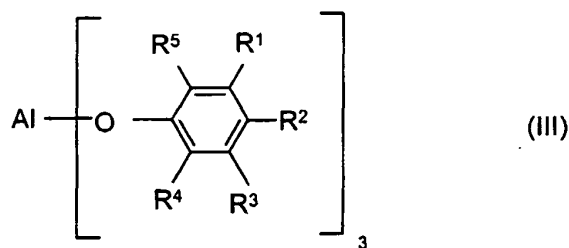
30 Ha demostrado ser ventajoso agregar el citronelal, o la mezcla de citronelal con el compuesto seleccionado, en un lapso de tiempo de 30 min a 6 h, preferentemente, dentro de 2 h a 3 h, a la solución del catalizador o a la mezcla de

reacción. El citronelal puede, a su vez, ser agregado como tal o en forma de una solución, ventajosamente, en el disolvente adecuado mencionado anteriormente. En un modo de ejecución preferido del procedimiento acorde a la invención, primero se prepara una solución del ligando de ariloxi correspondiente al catalizador
5 seleccionado en un disolvente adecuado, por ejemplo, en tolueno y luego se agrega, convenientemente, agitando, un compuesto de aluminio, por ejemplo, trimetil o trietilaluminio en solución de tolueno.

La adición del citronelal por ciclar o de la mezcla de citronelal con el anhídrido de ácido carboxílico, aldehído, cetona activada y/o éter de vinilo
10 seleccionados se lleva a cabo, de manera ventajosa, a temperaturas en el rango de -40°C a 40°C, preferentemente, en el rango de -20°C a 20°C. Para ello, de manera ventajosa, la solución preparada o la suspensión del catalizador por utilizar, acorde a la invención, se enfría a una temperatura en dicho rango, por ejemplo, a una temperatura en el rango de -10 °C a 10 °C y se agregan los demás reactantes
15 previamente refrigerados.

La adición de la mezcla de citronelal y de los demás compuestos seleccionados puede llevarse a cabo de manera tal que, o bien se agregue la cantidad total en una sola vez o se suministre en porciones o también de manera continua a la solución preparada de catalizador. Como disolvente son adecuados, a su vez, los
20 disolventes mencionados, especialmente, el tolueno. Preferentemente, utiliza el citronelal por ciclar en forma de una mezcla con el anhídrido de ácido carboxílico, aldehído, cetona activada y/o éter de vinilo seleccionados, sin un disolvente adicional. En el caso de utilizar un disolvente, la cantidad total de disolvente se selecciona, de manera ventajosa, de modo tal que la relación en volumen del
25 citronelal por convertir y el disolvente es de 1:1 a 1:20, preferentemente, de 1:1 a 1:10.

El procedimiento acorde a la invención se realiza en presencia de un catalizador de tris(ariloxi)aluminio de la fórmula (III)



en donde

Al es aluminio y

5 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ son, respectivamente, independientemente entre sí, hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o insustituido, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro y

10 R^4, R^5 pueden ser, respectivamente, independientemente entre sí, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro o un radical arilo o heteroarilo sustituido o insustituido.

Mencionaremos los siguientes ejemplos de los radicales R^1, R^2 y R^3 :

15 hidrógeno; un átomo halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo; un grupo alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo; un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi; un grupo

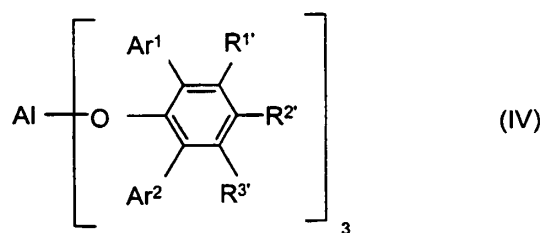
20 fenilo, que puede portar 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi), un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y similares, un

25 grupo naftilo, que puede portar 1 a 7 sustituyentes, por ejemplo, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-

butoxi), un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y similares; un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino; y nitro.

5 Para los radicales R^4 y R^5 mencionaremos, a modo de ejemplo, los radicales mencionados para R^1 , R^2 y R^3 , exceptuando el hidrógeno, así como, a modo de radicales heteroarilo, el furilo, tienilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, carbazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo o pirazilo, que pueden portar, respectivamente, uno o múltiples de los sustituyentes
10 mencionados.

En un modo de realización preferido, el procedimiento acorde a la invención se realiza en presencia de un catalizador de tris(ariloxi)aluminio de la fórmula (IV)



15 en donde

Al es aluminio y Ar^1 , Ar^2 son, respectivamente, independientemente entre sí, un radical arilo o heteroarilo sustituido o insustituido y

R^1 , R^2 , R^3 son, respectivamente, independientemente entre sí, hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o
20 insustituido, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o ser un grupo nitro.

Dichos catalizadores, así como su obtención, están descritos, por ejemplo, en la memoria EP-A1 225 163, a la cual se remite aquí de manera expresa.
25 Usualmente, dichos catalizadores se obtienen por conversión de los ligandos de fenol correspondientes, 2,6-disustituidos, con un compuesto de aluminio adecuado, por ejemplo, trimetilaluminio, trietilaluminio o también hidruro de triisobutilaluminio.

Un catalizador preferido es el tris(2,6-difenilfenol)aluminio (fórmula (IV) con R^1 , R^2 , R^3 , respectivamente, H y Ar^1 y Ar^2 respectivamente fenilo) que se puede obtener, por ejemplo, a través de la conversión de 2,6-difenilfenol con trietilaluminio. Otros catalizadores se pueden obtener de manera análoga mediante
5 los procedimientos conocidos por el especialista.

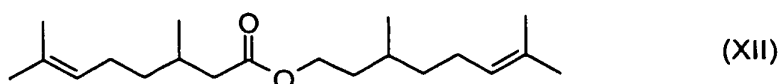
Para la realización del procedimiento acorde a la invención usualmente se utiliza 0,1 a 5 % en mol, preferentemente, 1 a 3 % en mol (en relación con la cantidad de citronelal por convertir) de uno de los catalizadores mencionados.

Normalmente, el catalizador es puesto en contacto con el educto o una
10 solución del educto, tras el tratamiento previo descrito del citronelal o tras agregar el producto de oxidación del citronelal o tras agregar el ácido seleccionado o el compuesto seleccionado del conjunto de anhídrido de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y éteres de vinilo. Como disolvente adecuado mencionaremos el tolueno, acetato de etilo, dietiléter, metil-terc-butiléter, diclorometano, cloroformo,
15 tetraclorometano, clorobenceno, isopropilacetato, hexano, heptano, ciclohexano, THF, acetona. También puede trabajarse en otras condiciones, sin disolventes.

El ciclizado acorde a la invención se lleva a cabo, de manera ventajosa, a temperaturas de - 20 a 40°C, preferentemente, a entre 0 y 10°C y generalmente concluye tras 1 a 10 h, frecuentemente, tras 1 a 5 h. El procesamiento de la mezcla de
20 reacción obtenida no es crítico y puede ser llevado a cabo según cualquier procedimiento que el especialista considere adecuado.

Mediante el procedimiento de ciclizado acorde a la invención se obtiene isopulegol, usualmente, en forma de mezclas de los cuatro diastereómeros isopulegol, iso-isopulegol, neo-isopulegol y neo-iso-isopulegol, asimismo, la parte
25 predominante, en general, más del 80 %, frecuentemente, claramente más del 90 % de la mezcla consiste en el diastereómero isopulegol deseado.

Los productos obtenidos acorde a la invención, o las mezclas de productos, se caracterizan por una proporción reducida o una ausencia casi completa o completa de productos secundarios indeseados de alto punto de ebullición, por ejemplo, los
30 ésteres mencionados de citronelilo de ácido citronélico de la fórmula (XII)



Según el tipo de condiciones de tratamiento previo para generar los productos de oxidación mencionados o, según el tipo o la cantidad de productos de oxidación o ácidos carboxílicos utilizados, se puede reducir bastante la formación de ésteres de citronelilo de ácido citronélico de la fórmula (XII), frecuentemente, alcanzando una
5 proporción de 0 a 5 % en peso en relación a la cantidad total de la mezcla de producto que contiene isopulegol.

El procedimiento presentado para la obtención de isopulegol a través del ciclizado de citronelal, en presencia de un catalizador de tris(2,6-diarilariloxi)aluminio y productos de oxidación del citronelal o ácidos orgánicos o
10 los demás compuestos mencionados permite entonces una obtención especialmente ventajosa en lo económico de isopulegol, partiendo de citronelal fabricado a escala industrial. A través de este procedimiento, mediante medios de obtención sencilla, por ejemplo, una destilación que de todos modos debe ser realizada, de las materias primas, en condiciones especiales, se logra reducir la formación de productos
15 secundarios indeseados de difícil separación.

El isopulegol racémico o no racémico obtenido según el procedimiento acorde a la invención representa un producto intermedio valioso para la obtención de mentol racémico o no racémico, una de las sustancias aromáticas más significativas a nivel mundial. El mentol puede ser obtenido a partir de isopulegol mediante métodos
20 de hidrogenación conocidos por el especialista, especialmente, la hidrogenación catalítica en catalizadores adecuados de metal de transición, descritos, por ejemplo, en Pickard et al., J. Chem. Soc. 1920, 1253; Ohloff et al., Chem. Ber. 1962, 95, 1400; Pavia et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1981, 24, Otsuka et al., Synthesis 1991, 665 o en la memoria EP 1 053 974 A. A su vez, en el caso de una elección adecuada de las
25 condiciones de reacción, se conserva la configuración relativa o absoluta del isopulegol, en muchos casos, completamente.

Por tanto, la presente invención comprende asimismo un procedimiento para la obtención de mentol racémico o no racémico, que abarca la obtención de isopulegol de la fórmula (I) o (X) a través del ciclizado de isopulegol racémico o no
30 racémico de la fórmula (II) o (XI) según el procedimiento descrito anteriormente y una posterior hidrogenación, preferentemente, una hidrogenación catalítica del doble enlace etilénico del isopulegol obtenido. La presente invención comprende

especialmente un procedimiento para la obtención de L-(-mentol), partiendo del L-(-)-isopulegol obtenido a través del ciclizado acorde a la invención de D-(+)-citronelal.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, sin restricción alguna a ellos:

Ejemplo 1 (comparativo):

Instrucción de ensayo general:

Se dispusieron 504 mg (2,05 mmol) de 2,6-difenilfenol y 10 ml de tolueno libre de agua y se agregaron a temperatura ambiente a 350 μ l (0,66 mmol) de una solución molar al 0,66 de trietilaluminio. La solución se agitó durante 1 h a 25 °C, posteriormente se refrigeró hasta alcanzar los 0°C y 10,15 g (65,8 mmol) se agregaron por goteo al citronelal refrigerado previamente a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y posteriormente se mezcló con 8 ml de sosa cáustica al 8 %. De la fase orgánica de la mezcla de dos fases obtenida se tomó una muestra y se analizó como se describe a continuación, mediante cromatografía de gases. Todos los valores de medición indicados a continuación son valores porcentuales de superficie de GC.

Se obtuvo una mezcla de 4,65 % de citronelal, 0,06 % de neo-isopulegol, 31,74% de isopulegol, 0,12 % de neoiso- isopulegol, 0,04 % de iso-isopulegol y 37,32 % de ésteres de citronelilo de ácido citronélico.

Método de análisis de cromatografía de gases (GC):

Fase estacionaria: 30 m DB-WAX, diámetro interior: 0,32 mm; detector de ionización de llama, temperatura: 80 °C – 230 °C; tasa de calentamiento 3 °C/min; tiempos de retención: Rf (citronelal): 10,5; Rf (neo-isopulegol): 13,24; Rf (isopulegol): 13,58, Rf (neoiso-isopulegol): 14,64; Rf (iso-isopulegol): 15,28; Rf (ésteres de citronelilo de ácido citronélico): 39,80.

Ejemplos 2 a 4:

Acorde al ejemplo 1, se convirtió el citronelal que anteriormente había sido mezclado con la cantidad de ácido citronélico indicada en la tabla 1, columna 2. Los resultados están representados en la tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	adición de ácido citronélico	citronelal	neo-isopulegol	iso-pulegol	neoiso-isopulegol	iso-isopulegol	éster*
2	ninguna	33,41	0,09	39,39	0,36	0,05	10,19
3	0,1 % en peso	31,81	0,10	44,02	0,33	0,06	7,89
4	0,5 % en peso	60,79	0,08	30,22	0,29	0,04	0,74
* éster de citronelilo de ácido citronélico							

Ejemplos 5 a 8:

Acorde al ejemplo 1, se convirtió el citronelal que anteriormente había sido
5 mezclado con la cantidad de ácido acético indicada en la tabla 2, columna 2. Los resultados están representados en la tabla 2.

Tabla 2:

Ejempl o	adición de ácido acético	citronelal	neo-isopulegol	iso-pulegol	neoiso-isopulegol	iso-isopulego l	éster*
5	ninguna	2,67	--	6,40	0,50	-	75,65
6	0,1 % en peso	10,77	0,10	19,36	0,40	0,03	54,58
7	0,3 % en peso	35,91	0,12	56,38	0,31	0,08	0,68
8	0,5 % en peso	57,40	0,09	37,09	0,13	0,05	0,33
* éster de citronelilo de ácido citronélico							

Ejemplo 9:

10 Acorde al ejemplo 1, se convirtió el citronelal mezclado anteriormente con 1,0 % en peso de anhídrido de ácido acético. La duración total de la reacción fue de 24 h. El resultado está representado en la tabla 3:

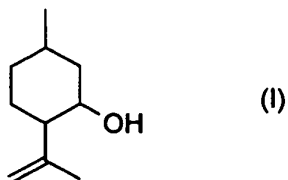
Tabla 3:

Tiempo en h	citronelal	neo-isopulegol	isopulegol	neoiso-isopulegol	iso-isopulegol	citronelol	éster*
1	10,40	0,11	52,28	0,20	--	--	--
2	10,89	0,13	65,05	0,24	0,09	--	--
5	13,64	0,15	74,81	0,28	0,10	--	--
6	15,71	0,15	74,13	0,27	0,10	--	--
7	9,38	0,16	80,58	0,30	0,10	--	--
24	1,76	0,17	88,42	0,33	0,11	--	--

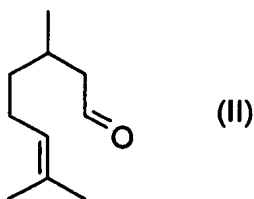
* éster de citronelilo de ácido citronélico

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de isopulegol de la fórmula general (I)

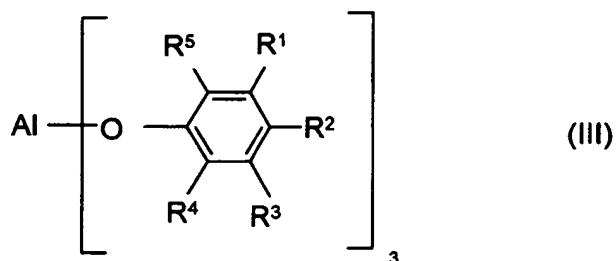


que comprende el ciclizado de citronelal de la fórmula general (II)



5

en presencia de un catalizador de tris(ariloxi)aluminio de la fórmula (III)



en donde

Al es aluminio y

10 R^1 , R^2 , R^3 son, respectivamente, independientemente entre sí, hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o insustituido, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro y

15 R^4 , R^5 pueden ser, respectivamente, independientemente entre sí, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino, en el cual cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro o un radical arilo o heteroarilo sustituido o insustituido,

20 **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de

I. al menos, un ácido y/o

II. al menos, un compuesto seleccionado del conjunto de los anhídridos de ácido carboxílico, éter de vinilo, cetonas y aldehídos de la fórmula (VII)



5 en donde

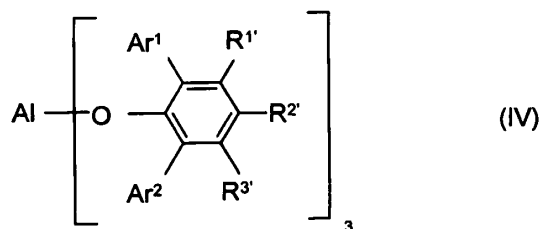
R^{12} es un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ramificado o no ramificado o un radical aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o un radical arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de OR^7 , SR^8

10 NR^9R^{10} y halógeno,

en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser, independientemente entre sí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ y/o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido.

2. Procedimiento acorde a la reivindicación 1, **caracterizado porque** se utiliza, como catalizador de tris(ariloxi)aluminio, un catalizador tris(2,6-diariloxi)aluminio de la fórmula (IV)

15



en donde

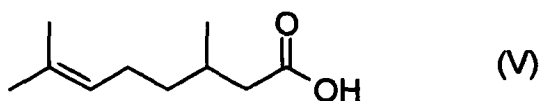
Al es aluminio y Ar^1 , Ar^2 son, respectivamente, independientemente entre sí, un radical arilo o heteroarilo sustituido o insustituido y

20 R^1 , R^2 , R^3 son, respectivamente, independientemente entre sí, hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o insustituido, un grupo dialquilamino, en donde cada radical alquilo puede presentar 1 a 4 átomos de carbono, o ser un grupo nitro.

25 3. Procedimiento acorde a la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de un ácido orgánico.

4. Procedimiento acorde a la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de un ácido carboxílico con 1 a 20 átomos de carbono.

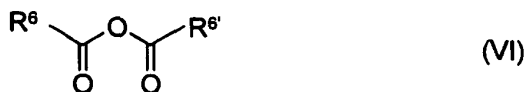
5. Procedimiento acorde a la reivindicación 4, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido valeránico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico y/o ácido citronélico de la fórmula (V)



6. Procedimiento acorde a la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de un ácido inorgánico.

7. Procedimiento acorde a la reivindicación 6, **caracterizado porque** como ácido inorgánico se utiliza HCl, ácido sulfúrico, ácido nítrico y/o ácido fosfórico.

8. Procedimiento acorde a la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula (VI)



en donde

R^6 , $R^{6'}$ son iguales o diferentes y representan un radical alquilo C_1 - C_{12} de cadena ramificada o no ramificada o un radical aralquilo C_7 - C_{12} o un radical arilo C_6 - C_{10} , en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del conjunto OR^7 , SR^8 , NR^9R^{10} y halógeno y en donde R^6 y $R^{6'}$ también pueden formar, conjuntamente, un anillo de 5 a 8 eslabones, que puede presentar uno o múltiples dobles enlaces de etileno y uno o múltiples heteroátomos iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de O, S, NR^{11} y, en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} pueden significar, independientemente entre sí, alquilo C_1 - C_6 , aralquilo C_7 - C_{12} y/o arilo C_6 -

C₁₀ sustituido o insustituido, o en presencia de un aldehído de la fórmula (VII)



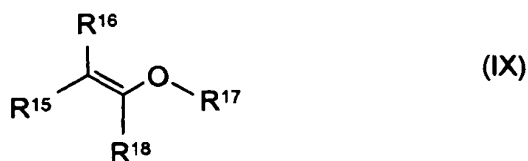
en donde

5 R¹² es un radical alquilo C₁-C₁₂ ramificado o no ramificado o un radical aralquilo C₇- C₁₂ o un radical arilo C₆-C₁₀, en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de OR⁷, SR⁸ NR⁹R¹⁰ y halógeno, en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ pueden tener, 10 independientemente entre sí, el significado mencionado, o en presencia de una cetona de la fórmula (VIII)



en donde

15 R¹³, R¹⁴ son iguales o diferentes y son, respectivamente, un radical alquilo C₁- C₁₂ ramificado o no ramificado o un radical aralquilo C₇- C₁₂ o un radical arilo C₆- C₁₀, en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de OR⁷, SR⁸ NR⁹R¹⁰ y halógeno, y, en donde R¹³ y R¹⁴ también pueden formar, conjuntamente, un anillo de 5 a 8 20 eslabones, que puede presentar uno o múltiples dobles enlaces de etileno y uno o múltiples heteroátomos iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de O, S, NR¹¹ y en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ pueden tener, independientemente entre sí, el significado mencionado, o en presencia de un éter de vinilo de la fórmula general (IX)



25

en donde

- 22 -

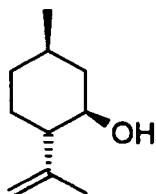
R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, un radical alquilo C_1-C_{12} de cadena ramificada o no ramificada o un radical aralquilo C_7-C_{12} o un radical arilo C_6-C_{10} , en donde los radicales mencionados pueden presentar, respectivamente, uno o múltiples sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del conjunto Oxo, OR^7 , SR^8 , NR^9R^{10} y halógeno, y, en donde R^{16} y R^{17} también pueden formar, conjuntamente, un anillo de 5 a 8 eslabones, que puede presentar uno o múltiples dobles enlaces de etileno y uno o múltiples heteroátomos iguales o diferentes, seleccionados del conjunto de O, S, NR^{11} en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} pueden tener, independientemente entre sí, el significado mencionado.

9. Procedimiento acorde a una de las reivindicaciones 1, 2 u 8, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de anhídrido de ácido acético, anhídrido de ácido propiónico, anhídrido de ácido pivalico y/o anhídrido ácido benzoico.

10. Procedimiento acorde a una de las reivindicaciones 1, 2 u 8, **caracterizado porque** el ciclizado se realiza en presencia de acetaldehído, aldehído propiónico, cloral, 1,1,1-trifluoracetona, 1,1,1-trifluoracetofenona o hexafluoracetona.

11. Procedimiento acorde a una de las reivindicaciones 1 a 10 para la obtención de isopulegol de acción óptica, que comprende el ciclizado de citronelal de acción óptica.

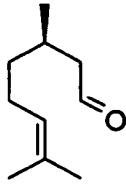
12. Procedimiento acorde a una de las reivindicaciones 1 a 11 para la obtención de L-isopulegol de la fórmula (X),



(X)

25

que comprende el ciclizado de D-citronelal de la fórmula (XI)



(XI)

13. Procedimiento para la obtención de mentol de acción racémica u óptica, que comprende la obtención de isopulegol de acción racémica u óptica acorde a una de las reivindicaciones 1 a 12 y la hidrogenación del doble enlace etilénico del isopulegol obtenido.