



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 528**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02000464 .4**
96 Fecha de presentación : **08.01.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1225163**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.07.2002**

54 Título: **Proceso para producir isopulegol.**

30 Prioridad: **18.01.2001 JP 2001-10527**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2010

73 Titular/es: **Takasago International Corporation**
37-1, Kamata 5-chome
Ohta-ku, Tokyo 144-8721, JP

72 Inventor/es: **Iwata, Takeshi;**
Okeda, Yoshiki y
Hori, Yoji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 347 528 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).

PROCESO PARA PRODUCIR ISOPULEGOL

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a un proceso para producir isopulegol que es un material útil para preparar aromas y un precursor importante para la sintetización de mentol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El mentol, particularmente *l*-mentol es extraordinariamente importante en forma de un aroma con frescor y se han descubierto amplias aplicaciones en una diversidad de campos. Los métodos conocidos de sintetización del mentol se dividen en resolución óptica de *d*/*l*-mentol y síntesis asimétrica (véase Indoh Moto-ichi, Gosei Koryo, Kagaku Koryo Nipposha, págs. 106-114). En la ruta de síntesis asimétrica, el *l*-mentol se obtiene por hidrogenación de *l*-
15 isopulegol en forma de un precursor. La síntesis de *l*-isopulegol implica la ciclación selectiva de *d*-citronelal como una etapa importante.

 El proceso de producción de *l*-isopulegol que comprende ciclar selectivamente *d*-citronelal en presencia de bromuro de cinc en forma de un catalizador, que se describe en el documento JP-A-53-116348 y Nakatani y
20 Kawashima, Synthesis, pág. 147 (1978), ya se ha puesto en práctica. En este proceso, la proporción de *l*-isopulegol en otros isómeros es de 94/6.

 Otros catalizadores indicados hasta ahora para la ciclación selectiva de citronelal incluyen Me_2AlCl (Micheal, K. y Snider, B.B., J. Am. Soc, 102, págs. 7951-7953 (1980)), $\text{Zn}(\text{binaftol})$ (Sakane, S. y col., Tetrahedron Lett, vol. 26, N° 45, págs. 5535-5538 (1985)), $\text{RhCl}(\text{PPh})_3$ (Funakoshi, K. y col., Chem. Pharm. Bull., vol. 37, N° 8, págs. 1990-1994 (1989)), un catalizador ácido soportado sobre un vehículo de gel de sílice o alúmina (Kropp, P.J., J. Org. Chem., vol. 60, págs. 4146-4152 (1995)), $\text{Zn}/\text{cloruro de trimetilsililo}$ (Marty, M. y col., Tetrahedron, vol. 52, N° 13, págs. 4645-4658 (1996)), Sml_2 (Sarkar, T.K. y
25 Nandy, S.K., Tetrahedron Lett, vol. 37, N° 29, págs. 5195-5198 (1996)), $\text{Sc}(\text{sulfonato de trifluorometano})_3$ (Aggarwal, V.K. y col., Tetrahedron Lett, vol. 39, págs. 1997-2000 (1998) y la Publicación Internacional WO 99/32422), $\text{trans}[\text{Ru}(\text{salen})(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (Ellis, W.W. y col., Chem. Commun., págs. 1311-1312 (1998)), S-ZrO_2 (Yadav, G.D. y Nair, J.J., Chem. Commun., págs. 2369-
30 2370 (1998)) y catalizadores sólidos (documento JP-A-11-267524). Ninguno de

estos catalizadores es superior en selectividad al isopulegol y al bromuro de cinc que se han usado en la industria.

El Sc(sulfonato de trifluorometano)₃ es igual al bromuro de cinc en selectividad únicamente cuando la reacción se realiza a una temperatura extremadamente baja de -78°C. La selectividad de l-isopulegol se reduce al 80% a temperatura ambiente, que es insuficiente para su industrialización.

El catalizador de la presente invención, un tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio, se indica en forma de un catalizador para polimerización (documento JP-A-11-335432) o condensación de aldol (Yamamoto, H. y col., J. Am. Chem. Soc, vol. 116, págs. 4131-4132 (1994), Yamamoto, H. y col., J. Am. Chem. Soc., vol. 122, págs. 7847-7848 (2000)). La aplicación de este catalizador para reacciones de ciclación, todavía menor que para la síntesis de isopulegol, no se ha indicado ni se conoce.

SUMARIO DE LA INVENCION

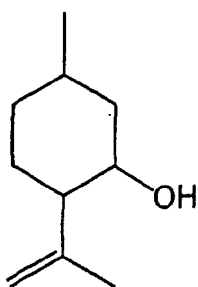
Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para obtener isopulegol a través de ciclación altamente selectiva de citronelal, particularmente un proceso para producir l-isopulegol, que es un precursor de síntesis importante para el l-mentol y es útil como un material para perfumes, etc., mediante operaciones simples con seguridad a alto rendimiento.

Como resultado de exhaustivas investigaciones, los presentes inventores han descubierto que un catalizador específico permite ciclar citronelal para proporcionar isopulegol con alto rendimiento y a una selectividad tal alta como del 98% o más basándose en los isómeros totales producidos, es decir, isopulegol, isoisopulegol, neoisopulegol y neoisopulegol. La presente invención se ha completado basándose en estos hallazgos.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones.

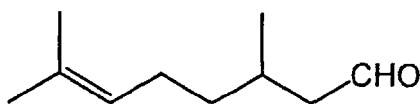
1) Un proceso para producir isopulegol representado por la siguiente fórmula (1):

3



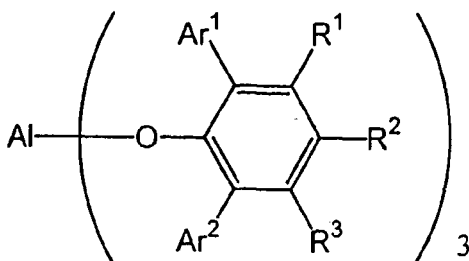
(1)

que comprende ciclar selectivamente citronelal representado por la siguiente fórmula (2):



(2)

5 en presencia de un catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio representado por la siguiente fórmula (3):

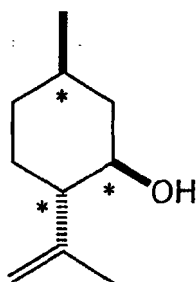


(3)

en la que Al representa un átomo de aluminio, cada uno de Ar¹ y Ar² representa un grupo arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heteroarilo y cada uno de R¹, R² y R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir, un grupo dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro.

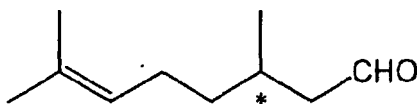
2) Un proceso para producir isopulegol ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (4):

4



(4)

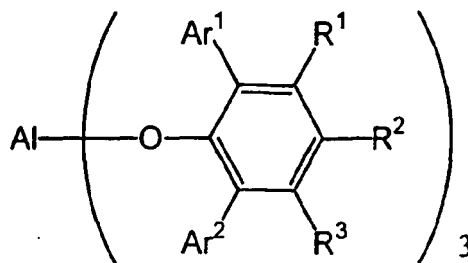
en la que * indica un átomo de carbono asimétrico, que comprende ciclar selectivamente citronelal ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (5):



(5)

5

en la que * indica un átomo de carbono asimétrico, en presencia de un catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio representado por la siguiente fórmula general (3):



(3)

10 en la que Al, Ar¹, Ar², R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

3) El proceso descrito en (1) ó (2) anteriormente, en el que el catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio es un producto de reacción obtenido haciendo reaccionar al menos un compuesto de aluminio seleccionado entre un compuesto de alquilaluminio representado por la siguiente fórmula general (6a):

15



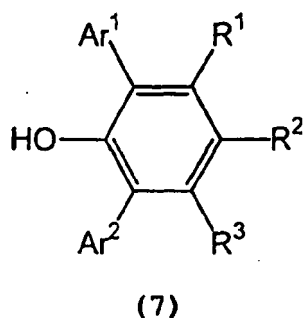
en la que Al representa un átomo de aluminio, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y p representa un número

entero de 0 a 2,

y un hidruro metálico de aluminio representado por la siguiente fórmula general (6b):



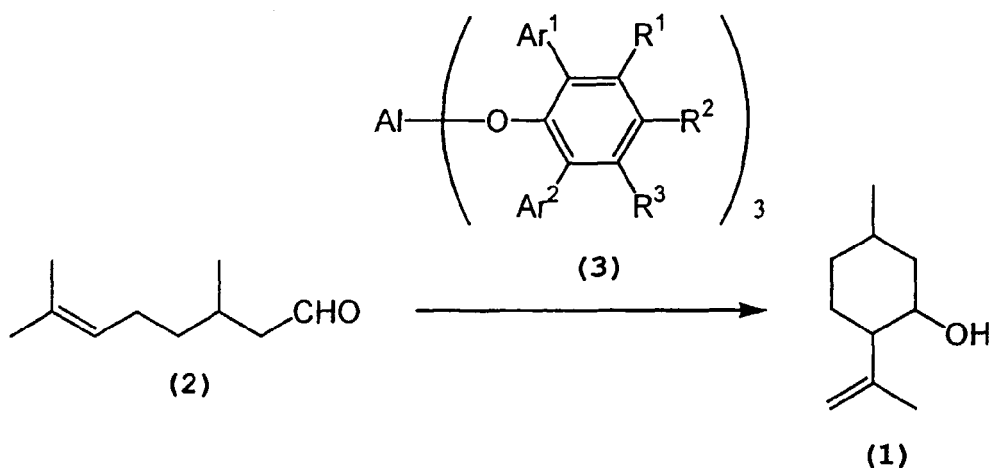
5 en la que M representa un átomo de litio, un átomo de sodio o un átomo de potasio, y Al representa un átomo de aluminio; y un 2,6-diarilfenol representado por la siguiente fórmula general (7):



10 en la que Ar¹, Ar², R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, en un disolvente inerte.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El proceso para producir isopulegol de acuerdo con la presente invención se representa mediante el siguiente esquema de reacción:



15 en el que Al, Ar¹, Ar², R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

Es decir, el citronelal (2) se cicla selectivamente en presencia de un catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio (3) para producir isopulegol (1).

El citronelal disponible en el mercado puede usarse como un compuesto de partida (2) ó (5).

En la fórmula (6a) que representa un compuesto de alquilaluminio usado para preparar el catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio (3), R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y p presenta un número entero de 0 a 2.

5 R^4 incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Los ejemplos del compuesto de alquilaluminio (6a) son trimetilaluminio, trietilaluminio, tripropilaluminio, tributilaluminio, hidruro de dimetilaluminio, hidruro de dietilaluminio, hidruro de dipropilaluminio, hidruro de dibutilaluminio
10 hidruro, dihidruro de metilaluminio, dihidruro de etilaluminio, dihidruro de propilaluminio y dihidruro de butilaluminio.

En la fórmula (6b) que representa un hidruro metálico de aluminio, M representa un átomo de litio, un átomo de sodio o un átomo de potasio.

Los ejemplos del hidruro metálico de aluminio (6b) son hidruro de litio y
15 aluminio, hidruro de sodio y aluminio e hidruro de potasio y aluminio.

En la fórmula (7) que representa un 2,6-diarilfenol usado para preparar el compuesto de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio, Ar^1 y Ar^2 independientemente representan un grupo arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heteroarilo, R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un átomo de
20 halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir, un grupo dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo nitro.

Los ejemplos de Ar^1 y Ar^2 incluyen un grupo fenilo que puede tener de 1
25 a 5 sustituyentes tales como un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), etc.; un
30 grupo naftilo que puede tener de 1 a 7 sustituyentes tales como un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi), un átomo de halógeno (por ejemplo,
35 flúor, cloro, bromo o yodo), etc.; y un grupo heteroarilo, tal como grupos furilo,

tienilo, pironilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, carbazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo y pirazilo.

Los ejemplos de R^1 , R^2 y R^3 incluyen un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; un grupo alquilo que tiene de
5 1 a 8 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi y octoxi; un grupo fenilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes tales como un
10 grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), etc.; un grupo naftilo que puede tener
15 de 1 a 7 sustituyentes tales como un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), etc.; un
20 grupo dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino y dibutilamino; y un grupo nitro.

El catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio (3) puede sintetizarse fácilmente mediante el proceso descrito, por ejemplo, en Yamamoto, H. y col.,
25 J. Am. Chem. Soc, vol. 116, págs. 4131-4132 (1994).

Según el proceso para preparar el catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio (3), éste puede prepararse fácilmente, por ejemplo, dejando reaccionar al menos un compuesto de aluminio seleccionado entre el compuesto de alquilaluminio (6a) y el hidruro metálico de aluminio (6b) con el
30 2,6-diarilfenol (7) de una cantidad molar aproximadamente 3 veces mayor que la del compuesto de aluminio (6) en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo (por ejemplo, hexano, heptano, benceno, tolueno o xileno) o un éter (por ejemplo, éter dietílico, diisopropil éter o tetrahidrofurano) a una temperatura de aproximadamente 0°C a 50°C durante aproximadamente 30
35 minutos.

En el catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio (3), Ar^1 y Ar^2 independientemente representan un grupo arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heteroarilo, y R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro. Los ejemplos de Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 y R^3 son los mismos que se han citado anteriormente.

Los catalizadores de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio representados por la fórmula (3) preferiblemente incluyen, pero sin limitación, los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 3 a continuación. Los símbolos usados en las Tablas 1 a 3 tienen los siguientes significados, que también se aplican a los usados en cualquier otro sitio de la presente invención. Los números usados junto con los símbolos indican la posición de sustitución en un grupo fenilo. Por ejemplo, "4-Me-Ph" representa un grupo fenilo sustituido con un grupo metilo en la posición 4 y "3,4-F-Ph" representa un grupo fenilo di-sustituido con un átomo de flúor en la posición 3 y la posición 4.

H:	hidrógeno
Ph:	grupo fenilo
Me:	grupo metilo
Xy:	grupo xililo
iPr:	grupo isopropilo
tBu:	grupo terc-butilo
Np:	grupo naftilo
F:	átomo de flúor
Cl:	átomo de cloro
MeO:	grupo metoxi
Furilo:	grupo furilo
TioPh:	grupo tiofenilo
Py:	grupo piridinilo
Cy:	grupo ciclohexilo
Me ₂ N:	grupo dimetilamino
benceno:	anillo de benceno condensado al anillo de benceno para formar un grupo naftilo

TABLA 1

Compuesto N°	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
1	Ph	Ph	H	H	H
2	4-Me-Ph	4-Me-Ph	H	H	H
3	3-Me-Ph	3-Me-Ph	H	H	H
4	2-Me-Ph	2-Me-Ph	H	H	H
5	2,4-Xy	2,4-Xy	H	H	H
6	2-iPr-Ph	2-iPr-Ph	H	H	H
7	4-tBu-Ph	4-tBu-Ph	H	H	H
8	4-Ph-Ph	4-Ph-Ph	H	H	H
9	4-Np-Ph	4-Np-Ph	H	H	H
10	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H	H
11	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	H	H
12	3,4-F-Ph	3,4-F-Ph	H	H	H
13	3,4,5-F-Ph	3,4,5-F-Ph	H	H	H
14	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	H	H	H
15	α -Np	α -Np	H	H	H
16	β -Np	β -Np	H	H	H
17	Furilo	Furilo	H	H	H
18	2-TioPh	2-TioPh	H	H	H
19	3-TioPh	3-TioPh	H	H	H
20	4-TioPh	4-TioPh	H	H	H

TABLA 2

Compuesto N°	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
21	2-Py	2-Py	H	H	H
22	3-Py	3-Py	H	H	H
23	4-Py	4-Py	H	H	H
24	Ph	Ph	H	Me	H
25	Ph	Ph	H	tBu	H
26	Ph	Ph	H	Ph	H
27	Ph	Ph	H	Np	H
28	Ph	Ph	H	F	H
29	Ph	Ph	H	Cl	H

Compuesto N°	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
30	Ph	Ph	H	MeO	H
31	Ph	Ph	H	Me ₂ N	H
32	Ph	Ph	H	NO ₂	H
33	Ph	Ph	H	Cy	H
34	Ph	Ph	Me	H	Me
35	Ph	Ph	Ph	H	Ph
36	2-Me-Ph	2-Me-Ph	Me	H	Me
37	2-iP-Ph	2-iP-Ph	Me	H	Me
38	α-Np	α-Np	Me	H	Me
39	Ph	4-Me-Ph	H	H	H
40	Ph	4-Me-Ph	H	Me	H

TABLA 3

Compuesto N°	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
41	Ph	Xy	H	H	H
42	Ph	Ph	H	Me	H
43	Ph	4-Cl-Ph	H	H	H
44	Ph	4-Cl-Ph	H	Me	H
45	Ph	α-Np	H	H	H
46	Ph	α-Np	H	Me	H
47	Ph	α-Np	benceno		H
48	4-F-Ph	α-Np	benceno		H

Los catalizadores de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio aún preferidos son

5 tris(2,6-difenilfenoxi)aluminio (compuesto N° 1), tris[2,6-di(4-fluorofenil)fenoxi]aluminio (compuesto N° 10), tris[2,6-di(3,4-difluorofenil)fenoxi]aluminio (compuesto N° 12), tris[2,6-di(3,4,5-trifluorofenil)fenoxi]aluminio (compuesto N° 13), tris(2,6-difenil-4-metilfenoxi)aluminio (compuesto N° 25), tris(2,6-difenil-3,5-dimetilfenoxi)aluminio

10 (compuesto N° 34), tris[2,6-di(2-metilfenil)-3,5-dimetilfenoxi]aluminio (compuesto N° 36), tris[2,6-di(2-isopropilfenil)-3,5-dimetilfenoxi]aluminio (compuesto N° 37), tris[2,6-di(α-naftil)-3,5-dimetilfenoxi]aluminio (compuesto N° 38), tris(3-fenil-1,1'-binaftil-2-oxi)aluminio (compuesto N° 47), y tris[3-(4-fluorofenil)-1,1'-binaftil-2-oxi]aluminio (compuesto N° 48).

El catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio (3) se usa en una cantidad de 0,05 a 5% en mol, preferiblemente de 0,1 a 1% en mol, basándose en el citronelal (2) ó (5).

La reacción de ciclación puede realizarse (a) mezclando el compuesto
5 de aluminio (6) (un compuesto seleccionado entre el compuesto de alquilaluminio (6a) y el hidruro metálico de aluminio (6b)) y el 2,6-diarilfenol (7) en un sistema de reacción para preparar el catalizador y añadiendo citronelal al sistema de reacción o (b) preparando por separado el catalizador mezclando el compuesto de aluminio (6) y el 2,6-diarilfenol (7) y añadiendo citronelal y el
10 catalizador a un sistema de reacción. Cualquier modo de reacción produce los mismos resultados.

La reacción se realiza a una temperatura que varía de -60°C a 100°C, preferiblemente de -30°C a 50°C, aún preferiblemente de -15°C a 20°C, en la que el sistema de reacción se mantiene durante 0,25 a 30 horas,
15 preferiblemente de 0,5 a 20 horas, para dar isopulegol (1) ó (4) de una sencilla.

La reacción se realiza con o sin un disolvente inerte.

El disolvente no se limita en particular y se puede usar cualquier disolvente a menos que la reacción lo impida de forma apreciable. Los ejemplos ilustrativos incluyen disolventes orgánicos tales como hidrocarburos
20 alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano y octano); hidrocarburos alicíclicos (por ejemplo, ciclohexano y metilciclohexano); hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno); y éteres (por ejemplo, éter dietílico, diisopropil éter, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano y dioxolano). De estos disolventes orgánicos se prefieren tolueno y heptano. Se prefiere usar un
25 disolvente deshidratado previamente.

El volumen del disolvente, si se usa, es de 0 a 20 veces, preferiblemente de 0,5 a 7 veces, el peso del citronelal.

La ciclación se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como una atmósfera de gas nitrógeno o gas argón, para un buen progreso
30 de la reacción.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se trata de manera convencional. El producto de isopulegol (1) ó (4) puede purificarse por destilación y recristalización para dar isopulegol de alta pureza.

Ahora, la presente invención se ilustrará en más detalle con referencia a
35 los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos.

Los productos obtenidos en los Ejemplos se analizaron por cromatografía de gases (GLC). Las condiciones son las que se indican a continuación.

Analizador usado: Cromatógrafo de gas G5000 suministrado por Hitachi,
5 Ltd.

Columna: TC-WAX (0,25 mm x 30 mm) suministrada por GL Science Inc.

Detector: un detector de ionización de llama (FID).

EJEMPLO 1

10 Síntesis de 1-isopulegol:

En un tubo Schlenk de 50 ml se pusieron 240 mg (1 mmol) de 2,6-difenilfenol y 5 ml de tolueno para preparar una solución a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. A la solución se le añadieron 0,35 ml de una solución de 0,93 mol en tolueno de trietilaluminio (Et_3Al , 0,33 mmol) y la
15 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para preparar una solución de catalizador. La solución de catalizador se enfrió a 0°C, a la misma se le añadieron gota a gota 5,07 g (32,9 mmol) de d-citronelal (disponible en Takasago International Corp.) enfriado a -15°C seguido de agitación a 0°C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de
20 reacción se le añadieron 2 ml de una solución acuosa al 8% de hidróxido sódico y se añadieron 5,05 g de dodecano en forma de un patrón interno. La capa orgánica se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el rendimiento de l-isopulegol era del 95,3% y la proporción de l-isopulegol en otros isómeros era de 99,3/0,7.

25 EJEMPLOS 2 A 12

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto en el cambio del tipo o la cantidad del compuesto de aluminio, las cantidades de fenoles y los disolventes como se muestra en la Tabla 4 a continuación. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

30 EJEMPLO 13

Síntesis de l-isopulegol:

En un recipiente de reacción de 100 ml se pusieron 4,79 g de 2,6-difenilfenol y 40 ml de tolueno a temperatura ambiente en una atmósfera de argón para preparar una solución. A la solución se le añadieron 7 ml de una
35 solución en tolueno de trietilaluminio (Et_3Al , 0,93 mol), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos para preparar una solución de catalizador. Por separado, se pusieron 100 g de d-citronelal (disponible en Takasago International Corp.) y 55 ml de tolueno en un recipiente de reacción de 300 ml en una atmósfera de argón y la mezcla se enfrió a 0°C. Toda la

5 cantidad de la solución de catalizador que se ha preparado anteriormente y se ha enfriado a 0°C se añadió gota a gota a la misma seguido de agitación a 0°C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de una solución acuosa al 4% de hidróxido sódico seguido de separación líquido-líquido. Se eliminó tolueno por

10 evaporación y el residuo se destiló. Una fracción que tiene un punto de ebullición de 91°C/1200 Pa (9 mmHg) se recogió en forma de un producto oleoso incoloro con un peso de 87,7 g. Como resultado del análisis por cromatografía de gases, se descubrió que el l-isopulegol se había producido con una pureza del 94,7% con un rendimiento del 83,1% en un l-isopulegol con

15 una proporción en otros isómeros de 99,7/0,3.

EJEMPLO 14

Síntesis de d-isopulegol:

En un recipiente de reacción de 30 ml se pusieron 1,21 g de 2,6-difenilfenol y 15 ml de tolueno en una atmósfera de argón a temperatura ambiente para preparar una solución. A la solución se le añadieron 1,75 ml de

20 una solución en tolueno de trietilaluminio (Et_3Al , 0,93 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para preparar una solución de catalizador. Por separado, se pusieron 5 g de l-citronelal (disponible en Takasago International Corp.) en un recipiente de reacción de 50 ml y se

25 enfriaron a -15°C en una atmósfera de argón. Toda la cantidad de la solución de catalizador que se había preparado anteriormente enfriada a -15°C se añadió gota a gota al citronelal. La mezcla se agitó a -15°C durante 1 hora, después a -10°C durante 1 hora y finalmente a -5°C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 20

30 ml de una solución acuosa al 2% de hidróxido sódico seguido de separación líquido-líquido. El tolueno se eliminó por evaporación y el resto se destiló para obtener un producto oleoso incoloro con un peso de 4,19 g. Como resultado del análisis por cromatografía de gases, se descubrió que el d-isopulegol se había producido con una pureza del 98,2% con un rendimiento del 82,3% con una

35 proporción de d-isopulegol en otros isómeros de 99,4/0,6.

EJEMPLO 15

Síntesis de d ℓ -isopulegol:

En el Ejemplo 15, se sintetizó isopulegol de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se reemplazó d-citronelal con 5,00 g de d ℓ -citronelal. Como resultado, se obtuvo d ℓ -isopulegol con un rendimiento del 95,1%, y la proporción de d ℓ -isopulegol en otros isómero fue de 99,4/0,6.

EJEMPLO 16

(1) En un tubo Schlenk de 50 ml se pusieron 1,03 g de 2,6-difenilfenol y 13,5 ml de tolueno en una atmósfera de argón a temperatura ambiente para preparar una solución. A la solución se le añadieron 1,5 ml de una solución en tolueno de trietilaluminio (Et_3Al , 0,93 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para preparar una solución de catalizador de color amarillo pálido. El disolvente se eliminó de la solución de catalizador por evaporación a alto vacío para dar 1,06 g del catalizador en forma de un polvo de color amarillo pálido.

(2) En un tubo Schlenk de 50 ml se cargaron 1,01 g de d-citronelal y se enfrió a -15°C en una atmósfera de argón. El polvo de catalizador (249 mg) obtenido en (1) anteriormente se añadió al mismo y la temperatura se elevó hasta 5°C mientras se agitó durante un periodo de 17 horas.

Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 2 ml de una solución acuosa al 4% de hidróxido sódico y se añadieron 1,14 g de dodecano en forma de un patrón interno. La capa orgánica se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el rendimiento del ℓ -isopulegol fue del 95,0% y la proporción de ℓ -isopulegol en otros isómeros fue de 99,6/0,4.

La cantidad del catalizador, la cantidad del disolvente usado, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción, el rendimiento de isopulegol y la proporción de isopulegol en otros isómeros en los Ejemplos 1 a 16 se muestran en la Tabla 4 a continuación.

TABLA 4

Ejemplo	Catalizador		Disolvente (Ml/g- citronelal)	Condiciones de Reacción		Rendimiento (%)	Proporción Isopulegol/otros isómeros
	R_3Al (%) en mol)	2,6- difenilfenol (% en mol)		Temp. ($^\circ\text{C}$)	Tiempo (h)		

1	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (1)	0	4	95,3	99,3/0,7
2	Et ₃ Al (5)	15	tolueno (7)	50	1	82,5	99,3/0,7
3	Et ₃ Al (5)	15	tolueno (7)	25	1	88,7	99,3/0,7
4	Et ₃ Al (5)	16,5	tolueno (7)	25	1	88,1	99,3/0,7
5	Et ₃ Al (5)	15	tolueno (7)	0	4	96,5	99,4/0,6
6	Me ₃ Al (5)	15	tolueno (7)	0	4	88,8	99,5/0,5
7	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (7)	50	17	47,9	99,2/0,8
8	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (7)	25	17	62,6	99,4/0,6
9	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (7)	0	17	95,2	99,4/0,6
10	Et ₃ Al (0,5)	1,5	tolueno (1)	0	15	89,7	99,6/0,4
11	Et ₃ Al (0,25)	0,75	tolueno (1)	0	17	71,8	99,6/0,4
12	Et ₃ Al (0,25)	0,75	ninguno	0	17	51,9	99,7/0,3
13	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (1)	0	4	83,1	99,7/0,3
14	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (3)	de -15 a -5	4	82,3	99,4/0,6
15	Et ₃ Al (1)	3	tolueno (1)	0	4	95,1	99,4/0,6
16	Et ₃ Al (5)	15	ninguno	de -15 a 5	17	95,0	99,6/0,4

EJEMPLO COMPARATIVO 1

En una atmósfera de argón, se añadieron 55 mg de bromuro de cinc a un tubo Schlenk de 50 ml y se añadieron 28 ml de una solución al 15% en tolueno de d-citronelal (contenido de d-citronelal: 3,82 g) al mismo seguido de agitación a 110°C durante 17 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 2 ml de una solución acuosa al 8% de hidróxido sódico y a la misma se le añadieron 1,23 g de dodecano en forma de un patrón interno. La capa orgánica se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el rendimiento de *l*-isopulegol fue del 74,5% y la proporción de *l*-isopulegol en otros isómeros fue de 86,4/13,6. Se descubrieron productos diferentes de *l*-isopulegol y los isómeros, al 0,7% de d-citronelal sin reaccionar, siendo el resto sustancias con un alto punto de ebullición.

EJEMPLO COMPARATIVO 2

En un tubo Schlenk de 50 ml se pusieron 73 mg de bromuro de cinc en una atmósfera de argón y al mismo se le añadieron 1,03 g de d-citronelal y 7 ml de tolueno seguido de agitación a 25°C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadieron 5 ml de una solución acuosa al 8% de hidróxido sódico y a la misma se le añadieron 1,12 g de dodecano en forma de un patrón interno. La capa orgánica se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el rendimiento de *l*-isopulegol fue del 16,7% y la proporción de *l*-isopulegol en otros isómeros fue de 92,9/7,1.

Se descubrieron productos distintos de *l*-isopulegol y los isómeros, al 78,2% de d-citronelal sin reaccionar, siendo el resto sustancias con un alto punto de ebullición.

EJEMPLO COMPARATIVO 3

En un tubo Schlenk de 50 ml se pusieron 91,5 mg (1 mmol) de fenol y 7 ml de tolueno en una atmósfera de argón para formar una solución. A la solución se le añadieron 0,35 ml de una solución de 0,93 mol en tolueno que contenía 0,33 mmol de trietilaluminio (Et₃Al) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos para preparar una solución de catalizador. Después, a la misma se le añadieron gota a gota 1,02 g (6,62 mmol) de d-citronelal seguido de agitación a 25°C durante 17 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 2 ml de una solución acuosa al 8% de hidróxido sódico y a la misma se le añadieron 1,12 g de dodecano en forma de un patrón interno. La capa orgánica se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el rendimiento de *l*-isopulegol fue del 11,8% y la proporción de *l*-isopulegol en otros isómeros fue de 83,9/16,1.

Se descubrieron productos distintos de *l*-isopulegol y los isómeros, al 76,3% de d-citronelal sin reaccionar, consistiendo el resto en sustancias con un alto punto de ebullición.

EJEMPLO COMPARATIVO 4

En el Ejemplo Comparativo 4, el isopulegol se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 3, con la excepción de que se reemplazó el fenol con 166 mg de 2-fenilfenol. Como resultado del análisis por cromatografía de gases, el rendimiento del *l*-isopulegol fue del 19,3%, y la proporción de *l*-isopulegol en otros isómeros fue de 90,9/9,1.

Se descubrieron productos distintos de *l*-isopulegol y los isómeros, al

3,0% de d-citronelal sin reaccionar, siendo el resto sustancias con un alto punto de ebullición.

EJEMPLO COMPARATIVO 5

En el Ejemplo Comparativo 5, el isopulegol se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 3, con la excepción de que se reemplazó el fenol con 119 mg de 2,6-dimetilfenol y se cambió el tiempo de reacción a 1 hora. Como resultado del análisis por cromatografía de gases, el rendimiento del *l*-isopulegol fue del 14,1% y la proporción del *l*-isopulegol en otros isómeros fue de 85,3/14,7.

Se descubrieron productos distintos de *l*-isopulegol y los isómeros, al 11,6% de d-citronelal sin reaccionar, siendo el resto sustancias con un alto punto de ebullición.

EJEMPLO COMPARATIVO 6

En el Ejemplo Comparativo 6, el isopulegol se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 3, con la excepción de que se reemplazó fenol con 201 mg de 2,6-di-terc-butilfenol. Como resultado del análisis por cromatografía de gases, el rendimiento de *l*-isopulegol fue del 0%.

Se descubrieron otros productos distintos de *l*-isopulegol y los isómeros, al 14,5% de d-citronelal sin reaccionar, siendo el resto sustancias con un alto punto de ebullición.

Los tipos y cantidades de catalizadores usados, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y el rendimiento de la reacción de isopulegol y la proporción de isopulegol con otros isómeros, en los Ejemplos Comparativos 1 a 6 se muestra en la Tabla 5 a continuación.

25

TABLA 5

Comp. Ej.	Catalizador (% en mol)	Ligando (% en mol)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Proporción de isopulegol/otros tres isómeros
1	ZnBr ₂ (1)	ninguno	110	17	74,5	86,4/13,6
2	ZnBr ₂ (5)	ninguno	25	1	16,7	92,9/7,1
3	Et ₃ Al (5)	fenol (15)	25	17	11,8	83,9/16,1
4	Et ₃ Al (5)	2-fenilfenol (15)	25	17	19,3	90,9/9,1
5	Et ₃ Al (5)	2,6-dimetilfenol	25	1	14,1	85,3/14,7

		(15)				
6	Et ₃ Al (5)	2,6-di-t-butilfenol (15)	25	1	0	-

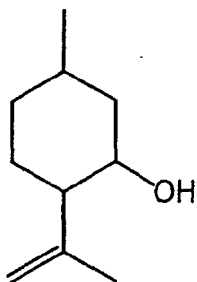
Como es evidente a partir de las Tablas 4 y 5, la ciclación usando catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio de la presente invención (Ejemplos 1-16) hace posible producir isopulegol con buen rendimiento por ciclación a una temperatura conveniente (de -15 a 50°C). No se requiere una temperatura extremadamente baja ni una temperatura elevada. La ciclación usando bromuro de cinc (Ejemplos Comparativos 1 y 2) como catalizador en lugar del catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio de la presente invención logró un rendimiento del 74,5% y una proporción de isopulegol en otros isómeros de 86,4/13,6 a una temperatura elevada (110°C en el Ejemplo Comparativo 1), pero el rendimiento obtenido a 25°C (Ejemplo Comparativo 2) era tan bajo como del 16,7%. Se entiende que el bromuro de cinc requería una temperatura elevada. Por otro lado, cuando se usó fenol (sin sustituir en las posiciones 2 y 6, Ejemplo Comparativo 3), 2-fenilfenol (con un grupo arilo en únicamente una de las posiciones 2 ó 6, Ejemplo Comparativo 4) o 2,6-dimetilfenol o 2,6-di-terc-butilfenol (con un grupo alquilo en las posiciones 2 ó 6, Ejemplos Comparativos 5 y 6) en forma de un ligando de un catalizador de un compuesto de organoaluminio, el mayor rendimiento alcanzado por el isopulegol fue del 19,3%.

Por lo tanto, el uso del catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio de acuerdo con la presente invención en ciclación es de gran utilidad para establecer síntesis de isopulegol.

La presente invención proporciona un proceso para producir isopulegol, un precursor de síntesis importante para el l-mentol y un material útil de aromas, etc., usando un catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio con alto rendimiento y elevada selectividad.

REIVINDICACIONES

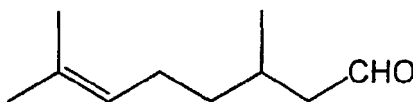
1. Un proceso para producir isopulegol representado por la siguiente fórmula (1)



(1)

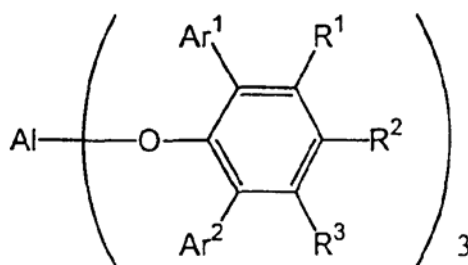
5

que comprende ciclar selectivamente citronelal representado por la siguiente fórmula (2):



(2)

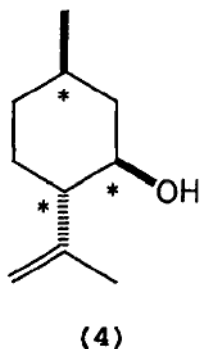
10 en presencia de un catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio representado por la siguiente fórmula general (3):



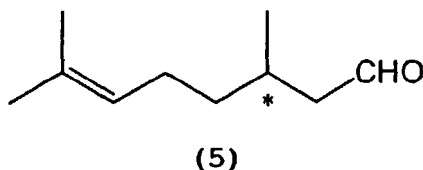
(3)

15 en la que A1 representa un átomo de aluminio, cada uno de Ar¹ y Ar² representa un grupo arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heteroarilo; y cada uno de R¹, R² y R³ representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir, un grupo dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro.

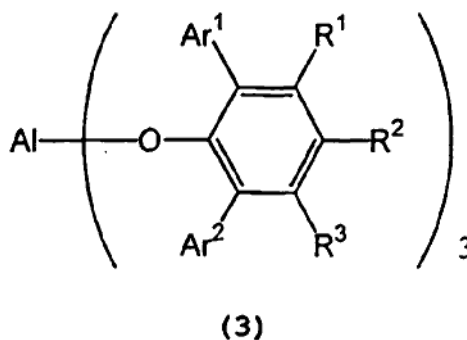
2. Un proceso para producir isopulegol ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (4):



5 en la que * indica un átomo de carbono asimétrico, que comprende ciclar selectivamente citronelal ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (5):



10 en la que * indica un átomo de carbono asimétrico, en presencia de un catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio representado por la siguiente fórmula general (3):



en la que Al, Ar¹, Ar², R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

15 3. Un proceso para producir isopulegol de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho catalizador de tris(2,6-diarilfenoxi)aluminio es un producto de reacción obtenido haciendo reaccionar al menos un compuesto seleccionado entre un compuesto de alquilaluminio representado por la siguiente fórmula general (6a):

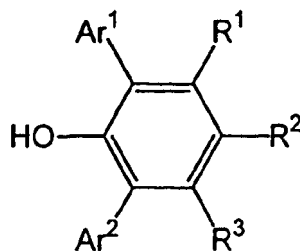


en la que A1 representa un átomo de aluminio, R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y p representa un número entero de 0 a 2,

- 5 y un hidruro metálico de aluminio representado por la fórmula general (6b):



en la que M representa un átomo de litio, un átomo de sodio o un átomo de potasio, y A1 representa un átomo de aluminio; y un 2,6-diarilfenol representado por la siguiente fórmula general (7):



(7)

10

en la que Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, en un disolvente inerte.