

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 627**

51 Int. Cl.:

C07C 49/407 (2006.01)

C07C 45/29 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015** **E 19167194 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 3539942**

54 Título: **Proceso para la producción de mentonas a partir de isopulegol en fase gaseosa**

30 Prioridad:

07.03.2014 EP 14158373

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

16.04.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HICKMANN, VOLKER;
RÜDENAUER, STEFAN;
DEHN, MARTINE;
KELLER, ANDREAS;
RENTZ, STEPHANIE y
SCHNEIDER, DANIEL

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 965 627 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

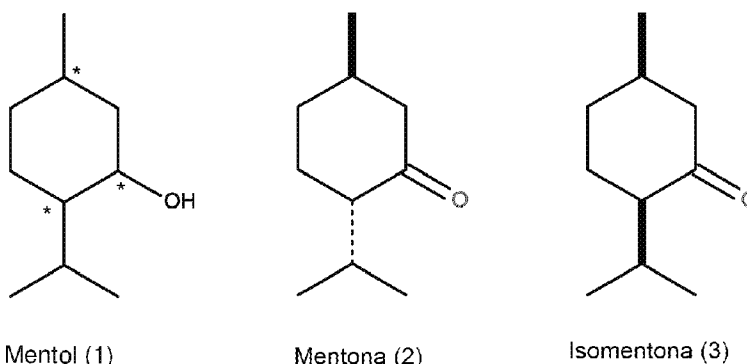
Proceso para la producción de mentonas a partir de isopulegol en fase gaseosa

La presente invención se refiere a un proceso para la conversión de isopulegol en mentona en fase gaseosa y el uso de los productos de reacción así producidos como aditivos en alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de tabaco, productos domésticos y productos para el cuidado de la ropa.

Antecedentes de la invención

El mentol (1), principal componente de la menta de maíz (*Mentha arvensis*), es una de las sustancias aromatizantes más importantes en la industria de las fragancias y los aromas y puede estar presente en forma de cuatro diastereómeros. Los diastereómeros oxidados del mentol se denominan mentona (2) e isomentona (3). En el caso de los diastereómeros de la mentona, los dos sustituyentes alquilo son *trans*, mientras que en el caso de la isomentona los sustituyentes son *cis*.

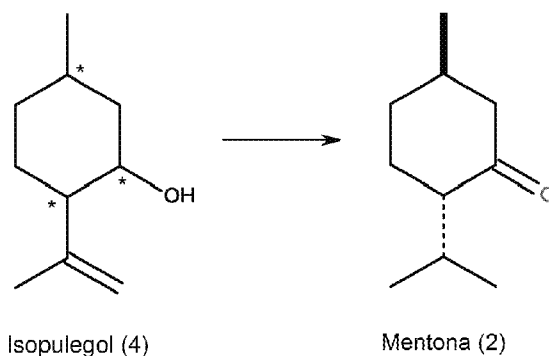
La mentona se utiliza en muchas formulaciones, por ejemplo para aplicaciones de cuidado bucal y chicles, debido a su olor y perfil de sabor similares a la menta.



La mentona se obtiene generalmente por oxidación a partir del mentol. Los agentes oxidantes utilizados son cromato sódico/ácido sulfúrico (Espec. Química. 1987, 7, 193; Acta Chem. Scand. B 1979, 33, 148), hipoclorito sódico/ácido acético (J. Org. Química. 1980, 45, 2030), ozono/acetato de etilo (JP 82180463) o clorocromato de piridinio/gel de sílice (Tetraedro 1979, 35, 1789). En general, los procesos oxidativos para la producción de mentona no pueden considerarse satisfactorios debido al uso de reactivos cuestionables en términos de seguridad laboral y compatibilidad medioambiental.

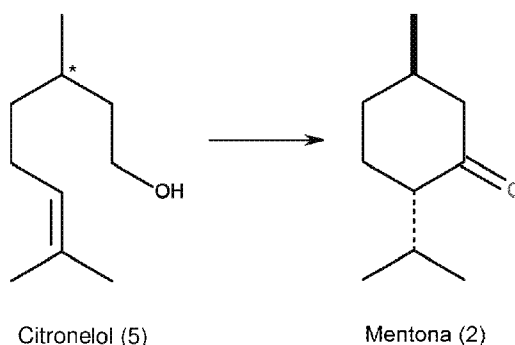
El documento DE 4236111 A1 describe un proceso para la producción de mentona a partir de mentol en un reactor de lecho fijo utilizando un catalizador de deshidrogenación heterogéneo a base de cobre.

W. Treibs et al. (Chem. Ber. 1927, 60, 2335) describen la conversión de isopulegol (4) en mentona (2) en presencia de un catalizador obtenido a partir de acetato de cobre por precipitación con NaOH.



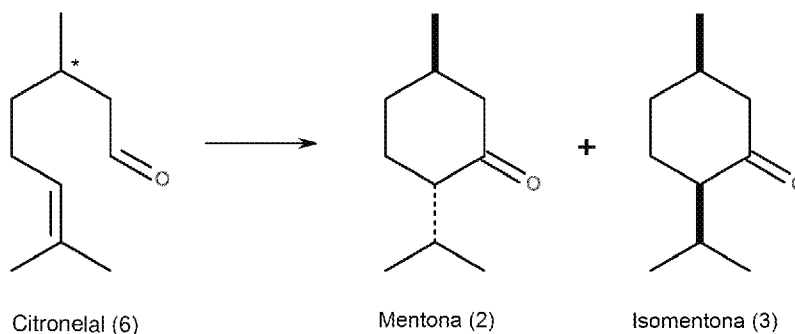
A una temperatura de reacción de 280 °C, puede aislarse una mezcla de mentona, isomentona y timol tras transferir el material de partida sobre el catalizador. El proceso de reacción divulgado en el mismo se considera desventajoso debido principalmente a la complicada producción del catalizador y a las altas temperaturas, que favorecen la formación de subproductos.

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



En este proceso, el citronelol se convierte en una mezcla de mentona/isomentona en cuatro horas a temperaturas de 150-260 °C y presión continua de hidrógeno. Como catalizadores se utilizan compuestos a base de cobre, por ejemplo Cu/Cr, Cu/Al o Cu/Zn. La isomentona y la mentona también pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida. Se alcanza un exceso enantiomérico máximo del 80%.

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



En resumen, cabe señalar que los procesos conocidos de la técnica anterior permiten la síntesis de mentona, incluso en forma enantioméricamente enriquecida, pero implican el uso de reactivos perjudiciales para el medio ambiente o la salud. Además, los procesos divulgados sólo producen excesos enantioméricos de un máximo del 80%. Además, la realización de la reacción en medios de reacción líquidos en particular y el uso de catalizadores de difícil acceso representan desventajas significativas.

El objeto de la invención es por tanto proporcionar un proceso mejorado para la producción catalizada de mentona, en el que en particular se obtiene mentona con una proporción aumentada de un enantiómero, en particular enantioméricamente pura.

Resumen de la invención

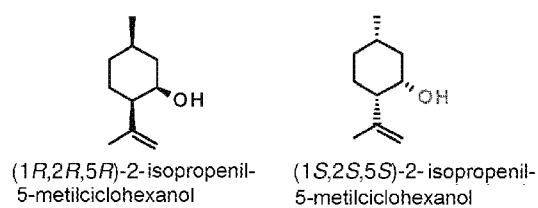
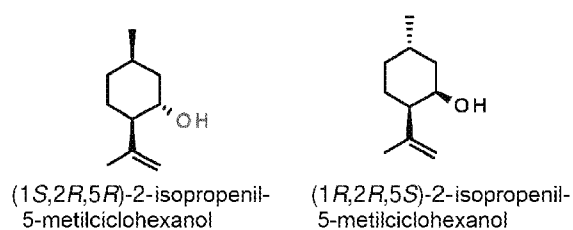
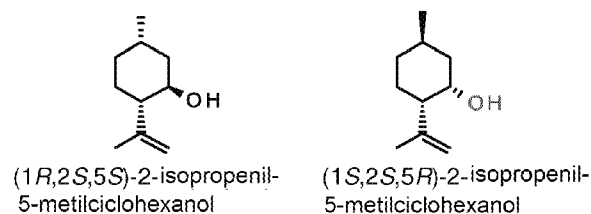
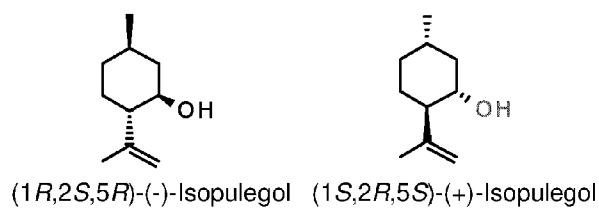
Este objeto se resolvió mediante el proceso según la reivindicación 1 de la invención, en particular haciendo reaccionar isopulegol con un catalizador de cobre activado, en particular oxidado y, en particular, isopulegol que tiene una proporción aumentada del enantiómero con configuración(*R*) en posición 5, poniéndose en contacto el isopulegol con un catalizador de cobre en fase gaseosa. Antes de la reacción del isopulegol, dicho catalizador de cobre se pone en contacto con hidrógeno o, en particular, con hidrógeno y un alcohol (simultáneamente o con un retardo de tiempo en cualquier orden), si es necesario en una corriente de gas portador. Tras la reacción, se aísla el producto de reacción si es necesario.

Un producto importante de la reacción es la mentona, que en particular tiene una proporción aumentada del enantiómero con configuración(*R*) en la posición 5.

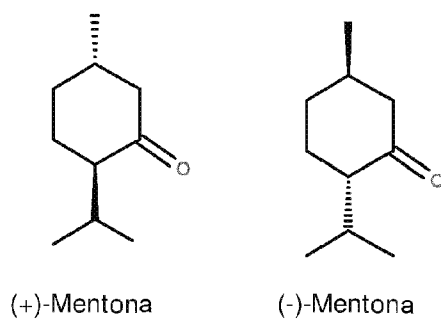
Descripción detallada de la invención

a) Definiciones generales

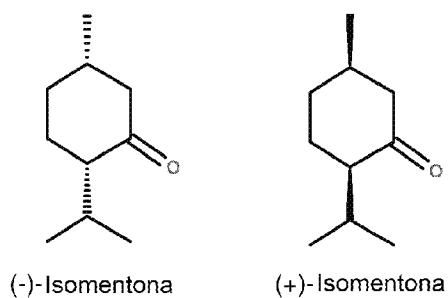
Si no se indica lo contrario, "isopulegol" comprende los posibles estereoisómeros:



Salvo indicación contraria, la "mentona" comprende los dos estereoisómeros:



10 Salvo indicación contraria, la "isomentona" comprende los dos estereoisómeros:



"Enantioméricamente puro" significa que, aparte del enantiómero específicamente nombrado, no es detectable analíticamente ninguna otra forma enantiomérica del mismo compuesto químico con al menos un centro de asimetría.

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

$$ee = \left[\frac{|m_1 - m_2|}{(m_1 + m_2)} \right] \times 100\%$$

ee: Exceso enantiomérico

5 m_1 : Proporción del enantiómero 1

m_2 : Proporción del enantiómero 2

Los "monooles" comprenden alcanooles, es decir Alcoholes alquílicos y alquenoles, es decir Alcoholes alquenílicos con un grupo hidroxilo. Los monoelementos son primarios o secundarios, especialmente primarios.

10 Los "polialcoholes" comprenden análogos multivalentes de los monooles anteriores, es decir, alcanooles, es decir Alcoholes alquílicos y alquenoles, es decir Alcoholes alquenílicos, con al menos dos, pero en particular más de dos grupos hidroxilo. Los dioles incluyen en particular los alcenoedioles, es decir, los análogos divalentes de los alcoholes alquílicos, y los alcenoedioles, es decir, los análogos divalentes de los alcoholes alquenílicos. Alquilo" y "alquénilo" se definen como se indica a continuación. Los polioles preferentes, en particular los dioles, son los que comprenden al menos un grupo hidroxilo primario. Los otros grupos hidroxilos del poliol son en particular grupos hidroxilos secundarios, o particularmente preferentemente también primarios.

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

20 "Alquilo" (o "alcano" en el contexto de mono- o polioles alcanos) se refiere en particular a radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta o ramificada o cíclica con 1 a 20, 3 a 16 o 4 a 12 átomos de carbono, 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-di-metilpropilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, 1,1-metilpropilo, 1,2-metilpropilo, 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 y sus análogos mono o poli ramificados.

"Alquénilo" (o "alqueno" en el contexto de los mono o polioles de alqueno) se refiere en particular a los análogos insaturados, de cadena recta, ramificados o cíclicos de los radicales alquilo anteriores y tiene en particular de 2 a 20, de 3 a 16 o de 4 a 12 átomos de carbono. En particular, pueden ser mono o poliinsaturados, por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 veces, especialmente monoinsaturados. Los dobles enlaces pueden ser acumulados, conjugados o no conjugados.

30 Los radicales "alifáticos" incluyen, en particular, radicales alquilo C1-20 o alquénilo C2-20 ramificados, de cadena lineal, no cíclicos, como se definió anteriormente.

35 Un "catalizador de cobre" comprende composiciones que contienen cobre y son adecuadas para catalizar y activar la reacción en fase gaseosa según la invención (conversión de isopulegol en mentona). En particular, el cobre puede estar presente como óxido. En particular, el cobre puede estar presente en los estados de oxidación +I y +II. Además del cobre, también pueden estar presentes en la composición catalizadora uno o varios de los elementos aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro. En particular, estos elementos pueden estar presentes en forma 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.

40 Los elementos aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro pueden estar presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI. Además, las combinaciones de los elementos cobre, aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro pueden estar presentes en la composición catalizadora 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, silicato de calcio o palygorskita. En los óxidos dobles o múltiples, los elementos mencionados están presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI.

45 El "catalizador de cobre" puede ser soportado o no soportado. Entre los materiales portadores se encuentran el cuarzo, el dióxido de silicio, el óxido de aluminio o el grafito.

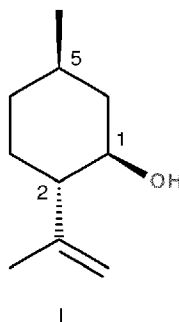
La proporción de compuestos de cobre en el catalizador es de al menos 20 a 100% en base al peso total del catalizador seco. En particular, la proporción de compuestos de cobre en el catalizador es del 25 al 95%, por ejemplo del 30 al 65%, en particular del 30 al 45%, en base al peso total del catalizador seco.

50 b) Diseños especiales

La presente invención se refiere en particular a las siguientes realizaciones: Un primer objeto de la invención se refiere a un proceso para la conversión de isopulegol en mentona, en el que el

isopulegol se pone en contacto en una fase gaseosa portadora con un catalizador oxídico de cobre activado, que contiene opcionalmente al menos otro elemento seleccionado entre aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro, y opcionalmente se aísla tras la conversión un producto de reacción que contiene mentona, en el que el catalizador de cobre se activa con hidrógeno y un alcohol. En particular, la temperatura de activación oscila entre 150 y 220 °C.

- 5 En particular, el isopulegol utilizado es un enantiómero de fórmula I, que se caracteriza por la configuración(R) en posición 5.



- 10 En particular, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 150-250 °C, en particular 160-200 °C, por ejemplo 170 °C. El proceso puede funcionar desde 50 mBar hasta 1000 mBar o hasta 1 bar de sobrepresión. El modo de funcionamiento en vacío preferente es 500 mBar, aún más preferente es el modo de funcionamiento a presión normal.

En una realización particular, el isopulegol se pone en contacto con un catalizador a base de cobre.

Este catalizador de cobre comprende composiciones que contienen cobre y son adecuadas para catalizar y activar la reacción en fase gaseosa según la invención. En particular, el cobre puede estar presente como óxido. En particular, el cobre puede estar presente en los estados de oxidación +I y +II.

- 15 Además del cobre, también pueden estar presentes en la composición catalizadora uno o más elementos seleccionados entre aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro. En particular, estos elementos pueden estar presentes en forma 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.

- 20 Otra realización de la invención se refiere a un proceso para la conversión de isopulegol en mentona, en el que el isopulegol se pone en contacto en la fase gaseosa con un catalizador oxídico de cobre, que contiene opcionalmente al menos otro elemento seleccionado entre aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro, y opcionalmente un producto de reacción que contiene mentona se aísla después de la reacción, en el que el catalizador de cobre se activa con hidrógeno y un alcohol antes y/o durante la reacción.

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

Además, las combinaciones de los elementos cobre, aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio o hierro pueden estar presentes en la composición catalizadora 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 palygorskita. En los óxidos dobles o múltiples, los elementos mencionados están presentes en particular en los estados de oxidación +I a +VI.

- 30 Preferentemente, el componente de cobre oxídico de la composición catalizadora es óxido de cobre. Preferentemente, los componentes catalíticamente activos de la composición catalizadora, que pueden estar presentes adicionalmente, se seleccionan entre 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 palygorskita y sus mezclas, en particular mezclas que contengan 2, 3, 4 o 5 compuestos diferentes de los mismos. Se prefieren especialmente las composiciones que comprenden óxido de cobre, óxido de aluminio, óxido de manganeso y óxido de aluminio y cobre.

El catalizador de cobre puede ser soportado o no soportado. Entre los materiales portadores se encuentran el cuarzo, el dióxido de silicio, el óxido de aluminio o el grafito.

- 40 La proporción de compuestos de cobre en el catalizador es de al menos 20 a 100% en base al peso total del catalizador seco. En particular, la proporción de compuestos de cobre en el catalizador es del 25 al 95%, por ejemplo del 30 al 65%, en particular del 30 al 45%, en base al peso total del catalizador seco.

En una realización de la invención, el catalizador tiene una composición que comprende 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre, cada uno basado en la masa total del catalizador seco.

Otros ejemplos de catalizadores de cobre preferentes según la invención incluyen 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 BASF Corporation (Florham Park, NJ 07932, EE.UU.) que tienen las siguientes composiciones:

X 540 T 1/8*

- 5 30,0-45,0 % en peso 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
 10,0-20,0 % en peso de dióxido de manganeso

E 406 T 1/8*

- 10 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
 5,0-10,0 % en peso de óxido de bario
 1,0-5,0 % en peso de grafito
 1,0 % en peso trióxido de dicromo
 15 1,0 % en peso de trióxido de cromo

Cu 1986 T 1/8*

- 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
 20 1,0-5,0 % en peso Ácido silícico, sal sódica
 1,0-5,0 % en peso de grafito
 0,0-0,5 % en peso de cromato de cobre

Cu 1808 T 1/8*

- 55,0-65,0 % en peso de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4)
 25 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 Ácido silícico, sal sódica
 1,0-5,0 % en peso de grafito

Cu 1230 E 1/16*

- 30 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 cromato de bario

Cu 0865 T 3/16*

- 35 55,0-65,0 % en peso Óxido de cobre
 25,0-35,0 % en peso de silicato cálcico
 5,0-10,0 % en peso de palygorskita ($[\text{Mg}(\text{Al}_{0,5}-1\text{Fe}_{0-0,5})]\text{Si}_4(\text{OH})\text{O}_{10,4}\text{H}_2\text{O}$)

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 cifras se refieren al peso total del catalizador seco.

- 5 Según otra realización especial, el catalizador se utiliza como catalizador homogéneo o heterogéneo. En particular, la catálisis heterogénea de la conversión del isopulegol en el reactor de lecho fijo representa una realización preferente de la invención.

Según otra realización especial, el catalizador se activa antes de la reacción con hidrógeno o hidrógeno y un alcohol simultáneamente o con un retardo de tiempo en cualquier orden, opcionalmente en una corriente de gas portador.

- 10 La temperatura de activación puede estar comprendida entre 150 y 220 °C, por ejemplo.

Una realización preferente del proceso es la activación del catalizador inicialmente por una corriente de hidrógeno que fluye a través del reactor, en particular apoyada por una corriente de gas portador. En esta realización preferente, después de la activación reductora, el catalizador se activa con un alcohol, que se hace pasar por el reactor con o sin, en particular sin soporte de gas portador, en una etapa de proceso con retardo de tiempo.

- 15 Otra realización preferente del proceso comprende la activación temporizada del catalizador, primero con hidrógeno y luego con alcohol, sin añadir gas portador en ninguna de las etapas de activación.

Otra realización preferente del proceso comprende la activación del catalizador primero por hidrógeno y luego por alcohol, en particular con la adición de gas portador en ambas etapas de activación.

- 20 Otras realizaciones especiales del proceso según la invención comprenden la activación retardada del catalizador primero por un alcohol y luego por hidrógeno. Por ejemplo, el gas portador puede añadirse en uno, en ambos o en ninguno de los pasos de activación.

Además, la activación simultánea del catalizador con hidrógeno y alcohol es otra realización del proceso según la invención. La activación puede, por ejemplo, apoyarse en un flujo de gas portador o llevarse a cabo sin flujo de gas portador.

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

Según otra realización especial, se utiliza nitrógeno o argón o mezclas de los mismos como gas portador. En particular, el uso de nitrógeno es una realización preferente del proceso. En particular, el flujo basado en gas portador a través del reactor durante la reacción según la invención y durante la activación del catalizador representa una realización preferente del proceso según la invención. Además, la corriente de gas portador puede contener hasta un 10% en volumen, por ejemplo de 0,1 a 10% en volumen de hidrógeno, durante la reacción.

- 30 En particular, el reactor se hace fluir a una tasa de 0 a 5 NL/h de gas portador por g/h de sustrato, en particular de 0,5 a 1,5 NL/h de gas portador por g/h de sustrato.

- 35 Según otra realización específica, el alcohol utilizado para la activación se selecciona entre alifáticos o aromáticos saturados o mono o poliinsaturados, de cadena recta o ramificada o cíclicos, en particular alifáticos saturados o mono o poliinsaturados, de cadena recta o ramificada, mono o polioles, en particular mono o dioles, o combinaciones de los mismos.

Según otra realización específica, el alcohol utilizado para la activación, en particular el alcanol o el alquenol, comprende al menos un grupo OH primario y/o al menos un grupo OH secundario.

- 40 Entre ellos se encuentran, por ejemplo, los alcoholes, en particular los alcanosoles o alquenosoles, que tienen uno, dos o tres grupos OH primarios, preferentemente un grupo OH primario. También incluye alcoholes, en particular alcanos o alquenosoles, con un grupo OH primario y un grupo OH secundario, alcoholes, en particular alcanos o alquenosoles, con dos grupos OH primarios y un grupo OH secundario, alcoholes, en particular alcanos o alquenosoles, con un grupo OH primario y dos grupos OH secundarios y alcoholes, en particular alcanos o alquenosoles, con uno, dos o tres grupos OH secundarios.

- 45 Se prefieren los alcoholes, en particular los alcanosoles o alquenosoles, con un grupo OH primario, dos grupos OH primarios o un grupo OH primario y uno secundario.

- 50 En particular, el uso de alcoholes con radicales hidrocarbonados alifáticos saturados o mono o poliinsaturados, de cadena recta o ramificada, con 1 a 20 átomos de carbono representa una realización preferente de la invención. En particular, cabe mencionar los radicales alifáticos C₁-C₂₀, C₃-C₁₆ o C₄-C₁₂. Entre ellos se incluyen, en particular, los

alcoholes, especialmente los alcanooles o alquenoles, en los que no cabe esperar condensación en las condiciones de reacción, por ejemplo, 1,4-butanodiol, hexanol, ciclohexanol, octanol, 1-nonanol y citronelol, una realización preferente de la invención.

5 Los alcoholes mencionados incluyen, por ejemplo, monooles o dioles con tres átomos de carbono, por ejemplo propan-1-ol, propan-2-ol, propan-1,2-diol y propan-1,3-diol, así como monooles o dioles con cuatro átomos de carbono, 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.

10 Los alcoholes mencionados también incluyen pentanoles con al menos un grupo OH primario o uno secundario, como los monooles pentan-1-ol, pentan-2-ol, pentan-3-ol, 2-metilbutan-1-ol, 2-metilbutan-2-ol, 3-metilbutan-1-ol, 3-metilbutan-2-ol, 2,2-dimetilpropan-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 sus isómeros estructurales ramificados.

15 El "hexanol" incluye preferentemente los siguientes monooles con al menos un grupo OH primario o uno secundario: Hexan-1-ol, hexan-2-ol, hexan-3-ol, 2-metilpentan-1-ol, 3-metilpentan-1-ol, 4-metilpentan-1-ol, 3-metilpentan-2-ol, 4-metilpentan-2-ol, 2-metilpentan-3-ol, 2,2-dimetilbutan-1-ol, 2,3-dimetilbutan-1-ol, 3,3-dimetilbutan-1-ol, 3,3-dimetilbutan-2-ol y 2-etilbutan-1-ol. Además, el "hexanol" incluye 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 sus isómeros estructurales ramificados.

20 Los alcoholes mencionados también incluyen heptanoles con al menos un grupo OH primario o uno secundario, como los monooles heptan-1-ol, heptan-2-ol, heptan-3-ol, heptan-4-ol, 2-metilhexan-1-ol, 2-metilhexan-3-ol, 2-metilhexan-4-ol, 2-metilhexan-5-ol, 2-metilhexan-6-ol, 3-metilhexan-1-ol, 3-metilhexan-2-ol, 3-metilhexan-4-ol, 3-metilhexan-5-ol, 3-metilhexan-6-ol, 2,2-dimetilpentan-1-ol, 2,2-dimetilpentan-3-ol, 2,2-dimetilpentan-4-ol, 2,2-dimetilpentan-5-ol, 2,3-dimetilpentan-1-ol, 2,3-dimetilpentan-4-ol, 2,3-dimetilpentan-5-ol, 2,4-dimetilpentan-1-ol, 2,4-dimetilpentan-3-ol, 3,3-dimetilpentan-1-ol, 3,3-dimetilpentan-2-ol, 3-etilpentan-1-ol, 3-etilpentan-2-ol, 2,2,3-trimetilbutan-1-ol, 2,2,3-trimetilbutan-4-ol, y los dioles heptan-1,2-diol, heptano-1,3-diol, heptano-1,4-diol, heptano-1,5-diol, heptano-1,6-diol, 25 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, y sus isómeros estructurales ramificados.

"Octanol" incluye preferentemente los siguientes monooles con un grupo OH primario o secundario: Octan-1-ol, octan-2-ol, octan-3-ol, octan-4-ol, 2-metilheptan-1-ol, 2-metilheptan-3-ol, 2-metilheptan-4-ol, 2-metilheptan-5-ol, 2-metilheptan-6-ol, 2-metilheptan-7-ol, 3-metilheptan-1-ol, 3-metilheptano-2-ol, 3-metilheptano-4-ol, 3-metilheptano-5-ol, 30 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-dimetilhexan-1-ol, 2,4-dimetilhexan-3-ol, 2,4-dimetilhexan-5-ol, 2,4-dimetilhexan-6-ol, 2,5-dimetilhexan-1-ol, 2,5-dimetilhexan-3-ol, 2,5-dimetilhexan-4-ol, 2,5-dimetilhexan-6-ol, 3,3-dimetilhexan-1-ol, 3,3-dimetilhexan-2-ol, 3,3-dimetilhexan-4-ol, 3,3-dimetilhexan-5-ol, 3,3-dimetilhexan-6-ol, 3,4-dimetilhexan-1-ol, 3,4-dimetilhexan-2-ol, 3-etilhexan-1-ol, 3-etilhexan-2-ol, 3-etilhexan-4-ol, 3-etilhexan-5-ol, 3-etilhexan-6-ol, 2,2,3-trimetilpentan-1-ol, 2,2,3-trimetilpentan-4-ol, 2,2,3-trimetilpentan-5-ol, 2,2,4-trimetilpentan-1-ol, 2,2,4-trimetilpentan-3-ol, 2,2,4-trimetilpentan-5-ol, 2,3,3-trimetilpentan-1-ol, 2,3,3-trimetilpentan-4-ol, 2,3,3-trimetilpentan-5-ol, 2,3,4-trimetilpentan-1-ol, 3-etil-2-metilpentan-1-ol, 3-etil-2-metilpentan-4-ol, 3-etil-2-metilpentan-5-ol, 40 3-etil-3-metilpentan-1-ol, 3-etil-3-metilpentan-2-ol, 3-etil-3-metilpentan-4-ol, 2,2,3,3-tetrametilbutan-1-ol. El "octanol" también incluye los dioles 1,2-octanediol, 1,3-octanediol, 1,4-octanediol, 1,5-octanediol, 1,6-octanediol, 1,7-octanediol, 1,8-octanediol, 2,3-octanediol, 2,4-octanediol, 2,5-octanediol, 2,6-octanediol, 3,4-octanediol, 3,5-octanediol, 3,6-octanediol, 4,5-octanediol, así como sus isómeros estructurales ramificados.

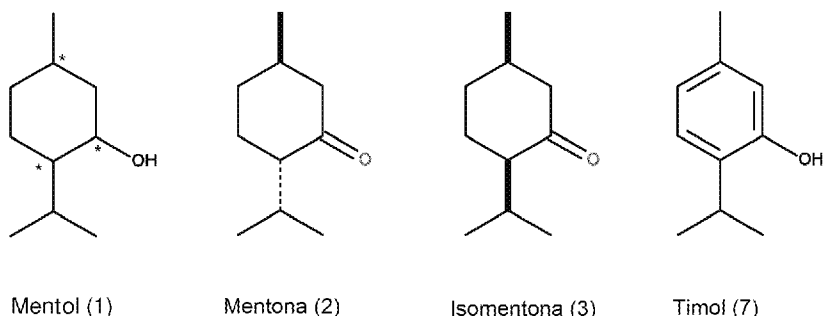
45 Además, los alcoholes, en particular los alcanooles o alquenoles, cuyo uso favorece la conservación de la configuración del estereocentro en la posición 5 del isopulegol, como en particular el 1-nonanol, el 1,4-butanodiol y el citronelol, representan una realización preferente de la invención.

Se prefiere especialmente el uso de alcoholes, en particular alcanos o alquenoles con un grupo OH primario, por ejemplo citronelol, 1-nonanol o sus mezclas, o de alcoholes, en particular alcanos o alquenoles con dos grupos OH primarios, por ejemplo 1,4-butanodiol.

50 Según otra realización especial, la reacción del isopulegol se lleva a cabo en un aparato en fase gaseosa con un evaporador acoplado. El vaporizador está montado encima del reactor, por ejemplo, y se utiliza para vaporizar los componentes líquidos de la reacción, en particular el isopulegol y cualquier alcohol utilizado para la activación, y para calentar las corrientes de gas utilizadas, por ejemplo hidrógeno, nitrógeno o argón, si es necesario, si no están ya precalentadas.

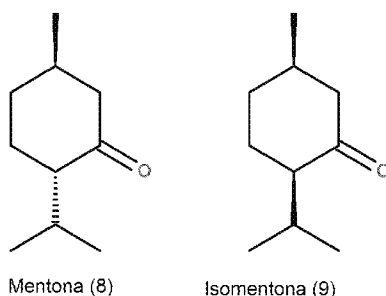
55 Según otra realización específica, el producto de reacción comprende mentona (2) y/o isomentona (3).

En una realización preferente de la invención, la mentona y la isomentona son los productos principales, siendo el mentol (1) y el timol (7), por ejemplo, subproductos. En particular, la conversión a mentona e isomentona con (*R*)-configuración del estereocentro en la posición 5 es una realización preferente del proceso según la invención.



- 5 Particularmente preferente es un proceso en el que el producto de reacción comprende mentona y/o isomentona con una proporción aumentada, preferentemente más del 70%, en particular más del 80%, más preferentemente más del 90%, por ejemplo al menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,9% del enantiómero con configuración (*R*) en posición 5.

Según otra realización específica, la mentona (8) y/o isomentona (9) es esencialmente enantioméricamente pura en el producto de reacción.



- 10 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un producto de reacción preparado según una de las realizaciones precedentes como aditivo en productos alimenticios, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de tabaco, productos domésticos y productos para el cuidado de la ropa.

c) Descripción detallada del proceso según la invención

- 15 Basado en una realización preferente para la conversión de isopulegol, el principio del proceso según la invención se explica con más detalle a continuación.

El aparato de fase gaseosa comprende un reactor que incluye, por ejemplo, uno o más tubos que pueden calentarse eléctricamente, con fluido de transferencia de calor o con gases calientes (por ejemplo, gas de combustión). El catalizador de lecho fijo está presente en el reactor, por ejemplo relleno en uno de los tubos. La temperatura de reacción puede medirse en el lecho catalizador. El gas portador cargado con sustrato fluye a través del lecho catalizador, por ejemplo de arriba abajo. Acoplado al reactor hay un evaporador, que está montado encima del reactor, por ejemplo, y que puede utilizarse para transferir los reactivos (líquidos) a la fase gaseosa, posiblemente apoyado por el uso de gas portador. A continuación, el flujo de gas portador también puede calentarse hasta la temperatura de reacción mediante el vaporizador o un precalentador independiente. Los productos de reacción se condensan después de salir del reactor, ya sea espontáneamente, por enfriamiento con gas o líquido fríos o por condensación en superficies enfriadas. La transición entre el evaporador y el reactor está bien aislada o incluso calentada (por ejemplo, envuelta con una cinta calefactora) para evitar la condensación.

En una realización especial, el reactor en 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 de activación puede oscilar entre 150 y 220 °C. Por ejemplo, el vaporizador y el reactor funcionan a una temperatura de 150-220 °C a 50 mBar a 1000 mBar o hasta 1 bar de sobrepresión. El modo de funcionamiento al vacío preferente es 500 mBar, aún más preferente es el modo de funcionamiento a presión normal, y utilizando un gas portador como nitrógeno o argón y posiblemente en presencia de hasta un 10% de hidrógeno en volumen. El isopulegol se introduce continuamente en el vaporizador. La mezcla de productos se condensa a la salida del reactor y la composición se analiza mediante cromatografía de gases.

Después de la reacción (por ejemplo, después de 1 a 24 h, 1 a 20, 2 a 11 o aproximadamente 5 horas), el reactor y el evaporador se enfrían bajo flujo de gas portador y se continúa la reacción, por ejemplo, al día siguiente, sin cambiar

el catalizador durante uno o más ciclos de reacción. Alternativamente, la conversión se lleva a cabo de forma continua sin interrupción. Tras tiempos de reacción definidos, por ejemplo una hora, se determinan la conversión, el balance de masa y la composición del producto mediante cromatografía de gases. Los productos detectados incluyen mentona, isomentona, timol y mentol.

- 5 Si, por ejemplo, se utiliza isopulegol enriquecido enantioméricamente como material de partida al llevar a cabo el proceso según la invención, también puede detectarse una mezcla de mentona/isomentona en forma enriquecida enantioméricamente. El exceso enantiomérico puede determinarse mediante cromatografía de gases quiral. Para conseguir un exceso enantiomérico elevado, es particularmente preferente activar el sistema catalizador una segunda vez tras la primera activación reductora por hidrógeno utilizando un alcohol, por ejemplo 1-nonanol-, 1,4-butanodiol- o citrionelol.

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

La invención se explicará ahora con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

15 **Parte experimental**

A) Procesos generales de trabajo

- 20 Las siguientes reacciones se llevaron a cabo en un aparato en fase gaseosa que comprende un reactor con un tubo de vidrio de doble pared, cuyo tubo interior puede calentarse eléctricamente y contiene una placa perforada en el extremo inferior. El reactor se llena con el catalizador, que se activa reductivamente mediante un flujo de gas que contenía H₂ (20-40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. Una vez activado el catalizador, el reactor funciona en una atmósfera de gas inerte, con el gas portador nitrógeno fluyendo a través del reactor de arriba abajo. Los materiales líquidos de partida se transfieren a la fase gaseosa mediante un evaporador, que se construye de la misma forma que el reactor y se instala encima de éste. La mezcla de productos se condensa mediante refrigeración por agua.

- 25 Las selectividades, conversiones y balances de masa indicados se determinaron mediante cromatografía de gases utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 7890 A. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante cromatografía de gases quiral utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 7890 A.

Cromatografía de gases

Dispositivo :	Agilent 7890 A
Columna:	50 m CP-Cera, diámetro interior 0,32 mm, espesor de la película 1,2 µm
Eluyente :	Nitrógeno
Detector :	FID, 250 °C
Inyección :	0,2 µL, división 100:1
Temperatura :	Inicio 130 °C, 3 °C/min hasta 150 °C, 20 min isotérmico a 150 °C, 10 °C/min hasta 240 °C
Duración:	60 min
Presión:	46,671 kPa (presión regulada)

Cromatografía de gases quiral

Dispositivo :	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
Caudal :	1,5 mL/min (flujo regulado)
Inyección :	0,2 µL, división 100:1
Temperatura :	Inicio 60 °C, 2 °C/min hasta 80 °C, 30 min isotérmico a 80 °C, 10 °C/min hasta 210 °C
Duración :	53 min

B) Ejemplos de producción

Ejemplo 1: Realización de isopulegol

- 5 El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (150 g, 30-40% óxido de cobre, 10-25% óxido de aluminio, 10-25% óxido de manganeso y 30-40% óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo un flujo de gas que contenía H_2 (20 - 40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (contenido de agua 3,7 % en peso, 15 g/h, 97,2 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.
- 10 horas de cada experimento, el reactor y el evaporador se enfriaron bajo flujo de nitrógeno (20 NL/h) y el experimento continuó 18 h después sin cambiar el catalizador.

La conversión de isopulegol fue completa durante toda la reacción.

Tabla 1: Conversión, balance de masa y composición del producto en la reacción del isopulegol.

Experimento	Tiempo [h]	Conversión de isopulegol [%]*	Selectividad mentona [%]*	Selectividad isomentona [%]*	Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masa [%]
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
*Datos basados en el porcentaje de superficie.							

- 15 La conversión de isopulegol en mentona se produce en rendimientos buenos a muy buenos de hasta el 88,5%. La proporción entre mentona e isomentona se sitúa entre 65/35 y 70/30 (mentona/isomentona) en todas las pruebas (véase la tabla 1).

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

- 20 El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (150 g, 30-40% óxido de cobre, 10-25% óxido de aluminio, 10-25% óxido de manganeso y 30-40% óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo un flujo de gas que contenía H_2 (20-40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 15 g/h, 97,2 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.
- 25 Tras cinco horas de cada experimento, el reactor y el evaporador se enfriaron bajo flujo de nitrógeno (20 NL/h) y el experimento continuó 18 h después sin cambiar el catalizador. Se hizo fluir citronelol (15 g/h, 96,0 mmol/h) a través del reactor durante cinco horas a 170 °C entre los experimentos 6 y 7.

Tabla 2: Resumen de la composición del producto durante la conversión de isopulegol (ee > 99%).

Experimento	Tiempo [h]	Conversión de isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad limol [%]*	Balance de masa [%]
			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
*Datos basados en el porcentaje de área.									

- 5 La conversión de isopulegol en mentona (total) aumenta sucesivamente hasta el experimento 6 inclusive hasta un valor de 88%. La situación es similar con el exceso de enantiómeros: Partiendo de excesos enantioméricos moderados para el experimento 1, se observa posteriormente un aumento hasta el 90% de ee en el experimento 6. Tras la activación del catalizador por citrónelol, la conversión disminuye significativamente (hasta un 65% del material de partida no se convierte). Sin embargo, el exceso enantiomérico aumenta sorprendentemente a más del 99% en los experimentos 7 y 8 (véase la Tabla 2).

Ejemplo 3: Conversión de isopulegol enriquecido enantioméricamente (ee > 99%); activación del catalizador con citrónelol

- 10 El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (150 g, 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo flujo de gas H_2 (20 - 40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 15 g/h, 97,2 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.
- 15 Tras cinco horas de cada experimento, el reactor y el evaporador se enfriaron bajo flujo de nitrógeno (20 NL/h) y el experimento continuó 18 h después sin cambiar el catalizador. Se hizo fluir citrónelol (15 g/h, 96,0 mmol/h) a través del reactor durante cinco horas a 170 °C entre los experimentos 1 y 2. Antes del experimento 11, se aumentó la temperatura a 180 °C.

Tabla 3: Resumen de la composición del producto durante la conversión de isopulegol(ee > 99%).

Experimento	Tiempo [h]	Conversión de isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad inol [%]*	Balance de masa [%]
			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

*Datos basados en el porcentaje de área; **Temperatura de reacción 180 °C

Activando el catalizador con citronelol, los excesos enantioméricos también pudieron aumentarse a más del 98% a partir del experimento 2 en este caso. Sorprendentemente, la caída de la rotación por debajo del 80% en el ensayo 10 se compensó con un aumento moderado de la temperatura de 10 °C. Por tanto, los elevados excedentes de enantiómeros no se consiguen necesariamente a expensas de las ventas. (véase la tabla 3).

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

10 El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (75 g, 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo un flujo de gas que contenía H_2 (20 - 40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, el reactor se enjuagó con 1-nonanol (7,5 g/h, 52,0 mmol/h). A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 7,5 g/h, 48,6 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.

Tabla 4: Resumen de la composición del producto en la conversión de isopulegol (ee > 99%) cuando el catalizador se activa con 1-nonanol.

Experimento	Tiempo [h]	Conversión de isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad linol [%]*	Balance de masa [%]
			Selectividad [%]*	ee [%]	Selectividad [%]*	ee [%]			
1	5	96.8	56.8	98.2	32.1	98.4	88.9	3.3	> 98
*Datos basadas en el porcentaje de área.									

El tratamiento del catalizador activado por hidrógeno con 1-nonanol da lugar a mentona en forma enriquecida en enantiómeros a altas tasas de conversión. Sorprendentemente, también se pueden conseguir excesos enantioméricos superiores al 98% utilizando este alcohol (véase la Tabla 4).

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

5

El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (75 g, 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo flujo de gas que contenía H_2 (20 - 40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se enjuagó el reactor con 1,4-butanodiol (7,5 g/h, 83,2 mmol/h). A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 7,5 g/h, 48,6 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.

10

Tabla 5: Resumen de la composición del producto en la conversión de isopulegol (ee > 99%) cuando el catalizador se activa con 1,4-butanodiol.

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

*Datos basados en el porcentaje de área.

El tratamiento del catalizador activado por hidrógeno con 1,4-butanodiol también conduce a buenas conversiones de isopulegol a mentona. Sin embargo, los excesos enantioméricos quedan ligeramente por detrás de los resultados obtenidos para el 1-nonanol y el citronelol. Sin embargo, se demostró con éxito la idoneidad de los dioles para esta conversión (véase la Tabla 5).

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

10 El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (75 g, 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo flujo de gas que contenía H_2 (20 - 40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. Posteriormente, 3-pentanol (7,5 g/h, 85,1 mmol/h) fluyó a través del reactor. A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 7,5 g/h, 48,6 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.

Tabla 6: Resumen de la composición del producto en la conversión de isopulegol (ee > 99%) cuando el catalizador se activa con 3-pentanol.

Experimento	Tiempo [h]	Conversión de isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad limol [%]*	Balance de masa [%]
			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

*Datos basados en el porcentaje de área.

Tras el tratamiento del catalizador con 3-pentanol, el isopulegol puede convertirse en mentona/isomentona con alta conversión y buena selectividad. El exceso enantiomérico no es inmediatamente > 90 %, sino que aumenta desde aproximadamente el 70 % inicial hasta aproximadamente el 95 % en el transcurso de 52 horas.

Ejemplo 7: Conversión de isopulegol enriquecido enantioméricamente (ee > 99%); activación del catalizador con isopropanol

El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (50 g, 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo flujo de gas que contenía H_2 (20-40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se hizo pasar isopropanol (5 g/h, 83,2 mmol/h) por el reactor. A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 5 g/h, 32,4 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.

Tabla 7: Resumen de la composición del producto en la conversión de isopulegol (ee > 99%) cuando el catalizador se activa con isopropanol.

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

*Datos basados en el porcentaje de área.

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

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

- 5 El reactor en fase gaseosa se llenó con X540T 1/8 (50 g, 30-40% óxido de cobre, 10-25% óxido de aluminio, 10-25% óxido de manganeso y 30-40% óxido de aluminio y cobre (Al_2CuO_4) y el catalizador se activó bajo un flujo de gas que contenía H_2 (20 - 40 NL/h) a una temperatura de 170-180 °C. A continuación, se enjuagó el reactor con 1,3-butanodiol (5 g/h, 55,5 mmol/h). A continuación, el vaporizador y el reactor se hicieron funcionar a una temperatura de 170 °C y el nitrógeno (20 NL/h) fluyó a través de ellos a presión normal. El isopulegol (ee > 99%, contenido de agua 3,7 % en peso, 5 g/h, 32,4 mmol/h) se introdujo continuamente en el evaporador. La mezcla de productos se condensó a la salida del reactor y la composición se analizó mediante cromatografía de gases.
- 10

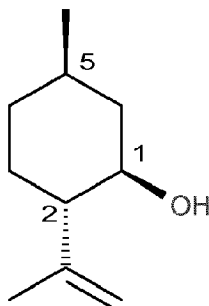
Tabla 8: Resumen de la composición del producto en la conversión de isopulegol (ee > 99%) cuando el catalizador se activa con 1,3-butanodiol.

Experimento	Tiempo [h]	Conversión de isopulegol [%]*	Mentona		Isomentona		Selectividad mentona (total) [%]*	Selectividad timol [%]*	Balance de masa [%]
			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
*Datos basados en el porcentaje de área. **Temperatura de reacción 190 °C									

- 5 La enantioselectividad conseguida tras la activación con 1,3-butanodiol fue superior al 99 % para los productos de reacción mentona e isomentona, con una conversión y una selectividad inicialmente bajas a 170 °C. Sin embargo, al aumentar la temperatura a 190 °C, la conversión y la selectividad pudieron aumentarse a partir de la hora 6 en adelante. Sin embargo, al aumentar la temperatura a 190 °C, la conversión y la selectividad pudieron aumentarse a partir de la hora 6, con un ee aún elevado (> 97 %).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la conversión de isopulegol en mentona, en el que el isopulegol se pone en contacto en una fase gaseosa portadora con un catalizador de cobre oxídico activado, que contiene opcionalmente al menos otro elemento seleccionado entre aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro, y en el que opcionalmente se aísla tras la reacción un producto de reacción que contiene mentona, en el que el catalizador de cobre se activa con hidrógeno y un alcohol.
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la temperatura de activación está comprendida entre 150 y 220 °C.
3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el cobre está presente en el estado de oxidación +I o +II en el catalizador de cobre oxídico.
4. El proceso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el gas portador comprende nitrógeno, argón o una mezcla de los mismos.
5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el isopulegol utilizado comprende un enantiómero de fórmula I.



I

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 150-250°C, preferentemente 160-200°C, más particularmente 160-190°C.
7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de cobre comprende cobre y al menos otro elemento seleccionado entre aluminio, manganeso, bario, cromo, calcio y hierro en forma elemental y/o como óxidos.
8. El proceso según la reivindicación 7, en el que los óxidos están presentes como óxidos de un solo elemento, óxidos dobles y/o óxidos múltiples.
9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de cobre tiene una proporción de al menos 20% hasta 100% en peso de compuesto de cobre en base a la masa seca del catalizador.
10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de cobre se selecciona entre catalizadores que tienen una de las siguientes composiciones:
 - a) 30-40% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-25% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre
 - b) 30-45% de óxido de cobre, 10-25% de óxido de aluminio, 10-20% de óxido de manganeso y 30-40% de óxido de aluminio y cobre
 - c) 60,0-65,0% de óxido de cobre y cromo (Cr_2CuO_4), 20,0-25,0% de óxido de cobre, 5,0-10,0% de óxido de bario, 1,0-5,0% de grafito, 1,0% de trióxido de dicromo y 1,0% de trióxido de cromo,
 - d) 60,0-70,0% de óxido de cobre y cromo (Cr_2CuO_4), 20,0-30,0% de óxido de cobre, 1,0-5,0% de dióxido de manganeso, 1,0-5,0% de ácido silícico (sal sódica), 1,0-5,0% de grafito y 0,0-0,5% de cromato de cobre,
 - e) 55,0-65,0% de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4), 20,0-30,0% de óxido de cobre, 5,0-10,0% de dióxido de silicio, 5,0-10,0% de ácido silícico (sal sódica) y 1,0-5,0% de grafito,
 - f) 41,0-46,0% de óxido de cromo y cobre (Cr_2CuO_4), 25,0-35,0% de óxido de aluminio, 13,0-17,0% de óxido de cobre y 10,0-13,0% de cromato de bario

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

h) Mezcla de los mismos,

cada uno en % en peso en base a la masa seca del catalizador.

- 5 11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador se activa simultáneamente o con un retardo de tiempo en cualquier secuencia deseada, opcionalmente en una corriente de gas portador, antes de la reacción con hidrógeno y un alcohol.
12. El proceso según la reivindicación 11, en el que el gas portador es nitrógeno o argón y contiene opcionalmente hasta un 10% en volumen de hidrógeno.
- 10 13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alcohol utilizado para la activación se selecciona entre monooles o polioles saturados o mono o poliinsaturados, de cadena lineal o ramificada o cíclica, alifáticos o aromáticos, en particular monooles o dioles, o combinaciones de los mismos..
14. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alcohol utilizado para la activación comprende al menos un grupo OH primario y/o secundario.
- 15 15. Un proceso para la producción de un producto seleccionado entre alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de tabaco, productos para el hogar y productos para el cuidado de la ropa, en el que un aditivo que contiene mentona se prepara según un proceso de las reivindicaciones 1 a 14 y dicho aditivo se añade al producto.