



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 618**

51 Int. Cl.:

C07F 5/06 (2006.01)

C07C 29/56 (2006.01)

C07C 35/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708615 .7**

96 Fecha de presentación : **03.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1858903**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Compuestos de diarilfenoxialuminio.**

30 Prioridad: **03.03.2005 DE 10 2005 010 329**
16.09.2005 DE 10 2005 044 518

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

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

72 Inventor/es: **Friedrich, Marko;**
Ebel, Klaus;
Götz, Norbert;
Krause, Wolfgang y
Zahm, Christian

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

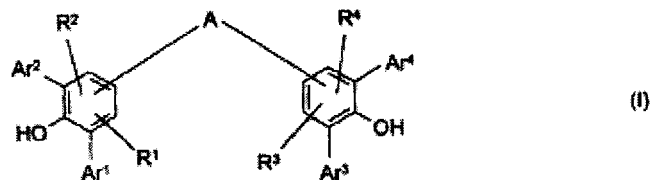
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de diarilfenoxialuminio.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a los compuestos de diarilfenoxi-aluminio, los cuales son obtenibles mediante reacción de un ligando bis(diarilfenol) de la fórmula (I)



con un compuesto de alquilaluminio y/o un hidruro complejo de aluminio.

La invención se refiere además al empleo de tales compuestos de diarilfenoxi-aluminio como catalizadores.

Además, la invención se refiere a un método para la producción de isopulegol o bien mezclas de diastereoisómeros del isopulegol mediante transformación del citronelal en ciclo, en presencia de compuestos de diarilfenoxi-aluminio como catalizadores.

A nivel mundial, el mentol representa el producto químico aromático cuantitativamente más importante. Todavía, la demanda de mentol es cubierta en una gran proporción mediante el aislamiento de fuentes naturales. Sin embargo, aparte de ello existen también accesos sintéticos al mentol, en parte en forma racémica, en parte en forma del enantiómero natural L-mentol.

El isopulegol representa un producto intermedio importante para la producción de mentol, tanto racémico como ópticamente activo, el cual es producido comúnmente mediante la reacción oxo-en del citronelal que produce ciclo, en presencia de catalizadores ácido Lewis, y de ello resultan por regla general mezclas de los cuatro diastereoisómeros isopulegol, iso-isopulegol, neo-isopulegol y neoiso-isopulegol.

Estado de la técnica

Para la ejecución de la previamente mencionada transformación del citronelal en ciclo hasta isopulegol, se han descrito como catalizadores adecuados tanto catalizadores heterogéneos como SiO_2 , catalizadores en mezcla de $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$, $\text{SiO}_2/\text{ZrO}_2$, $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$, mordenita, fajausita, montmorillonita y zeolita, así como también catalizadores homogéneos, como por ejemplo ácidos sulfónicos ó Lewis, como por ejemplo SnCl_4 , ZnCl_2 ó ZnBr_2 .

Un catalizador empleado industrialmente para la transformación del citronelal en ciclo es el bromuro de zinc. No obstante, con este catalizador se obtienen rendimientos sólo de aproximadamente 87% y diastereoselectividades de 91:9 (relación de isopulegol a los otros isómeros del isopulegol).

La EP-A 1 225 163 describe la transformación del citronelal en ciclo hasta isopulegol en presencia de catalizadores de tris(2,6-difenilfenol)-aluminio. El tris(2,6-difenilfenol)-aluminio es conocido en la literatura y descrito como catalizador para la funcionalización selectiva 1,4 de compuestos carbonílicos α, β insaturados y para la transposición especial de Claisen, por ejemplo en Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 994.

En Synlett 1, 57-58, S. Saito *et al.* describen un polímero de trisfenóxido de aluminio y su empleo como catalizador ácido Lewis para la realización de las reacciones Diels-Alder con dienos de aldehídos α, β insaturados como dienófilos. El mencionado polímero de trisfenóxido es obtenido mediante reacción de 4, 4'-(2, 6, 2', 6'-tetrafenil)bifenol con trimetilaluminio en tolueno por tratamiento con ultrasonido. Como resultado de una reacción de Tishchenko conectada aguas abajo, se describen dímeros de éster como subproductos del producto de adición deseado Diels-Alder.

La JP 9-278817 A se refiere a catalizadores que son útiles como reemplazo del aluminóxano en la polimerización de olefinas. Los catalizadores abarcan (a) un metal de transición del grupo 4 a 6 del sistema periódico de elementos, que está unido a un sistema ciclopentadienilo o dos sistemas ciclopentadienilo entrelazados, (b) un aluminioalquilo y (c) un compuesto aromático con por lo menos dos grupos hidroxil enlazados sobre el mismo.

Objetivo de la invención

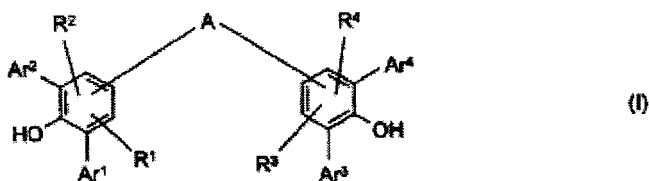
En los métodos considerados como de último estado de la técnica para la formación de ciclos del citronelal hasta isopulegol en presencia de catalizadores de tris(2,6-difenilfenol)-aluminio según la EP-A 1 225 163, se emplean complejos de catalizadores caros y costosos de producir. Una desventaja del método descrito a ejecutar en fase homo-

génea, es que no es posible extraer nuevamente el complejo empleado de catalizador, puesto que después de terminada la reacción el complejo de catalizador es hidrolizado. Tampoco se describe una posible nueva recuperación del ligando liberado allí y nueva capacidad de utilizarlo.

Por consiguiente, fue objetivo de la presente invención, poner a disposición un sistema de catalizador que catalizara la producción de ciclo de citronelal hasta isopulegol, en forma por lo menos comparablemente tan buena como los sistemas conocidos de catalizadores y que se deje emplear nuevamente después de ocurrida la reacción en la técnica del método, y recuperar de una manera fácil así como en mayor pureza y rendimiento, ó que su ligando se deje emplear nuevamente después de ocurrida la reacción en la técnica del método y recuperar de una manera fácil así como en mayor pureza y rendimiento.

Descripción de la invención y de la forma preferida de operar

De acuerdo con la invención, el objetivo fue logrado mediante la preparación de compuestos de diarilfenoxi-aluminio, los cuales son obtenibles mediante reacción de un ligando de bis(diarilfenol) de la fórmula (I)



donde

Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 son iguales o diferentes y en cada caso, independientemente uno de otro, son un radical arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un radical heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono, los cuales respectivamente, dado el caso, pueden portar 1 a 7 sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre los grupos de sustituyentes alquilo C_1 a C_6 , perfluoroalquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, $-SiR^{5a}R^{6a}R^{7a}$, arilo C_6 a C_{10} sustituidos ó no, $-NR^{8a}R^{9a}$, $-SR^{10a}$ y NO_2 ,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son iguales o diferentes y en cada caso, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 , perfluoroalquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, $-SiR^{5b}R^{6b}R^{7b}$, arilo C_6 a C_{10} sustituidos ó no, $-NR^{8b}R^{9b}$, $-SR^{10b}$ y/o $-NO_2$ y R^1 o R^2 y/o R^3 o R^4 junto con A pueden formar un ciclo aromático o no aromático, y

A 1) representa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada y/o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual puede ser saturado o con una o varias insaturaciones y/o parcialmente aromático y, dado el caso, puede exhibir uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, elegidos de entre los grupos de heteroátomos O, S y $N^{R^{11}}$ y/o uno o varios grupos funcionales iguales o diferentes, elegido de entre el grupo de grupos funcionales C(O), S(O) y S(O)₂, y que, dado el caso, pueden portar uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo de los sustituyentes alquilo C_1 a C_6 , perfluoroalquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aciloxi C_1 a C_{10} , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, $-SiR^{5c}R^{6c}R^{7c}$, arilo C_6 a C_{10} sustituido ó no, hetarilo C_2 a C_{10} sustituido o no, $-NR^{8c}R^{9c}$, $-SR^{10c}$, $-NO_2$, acilo C_1 a C_{12} y carboxilo C_1 a C_{10} , ó

(2) representa un radical arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un radical heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono, los cuales respectivamente, dado el caso, pueden portar 1 a 5 sustituyentes, elegidos de entre el grupo de los sustituyentes alquilo C_1 a C_6 , perfluoroalquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, $-SiR^{5d}R^{6d}R^{7d}$, arilo C_6 a C_{10} sustituido ó no, $-NR^{8d}R^{9d}$, SR^{10d} y NO_2 , ó

(3) representa un grupo funcional o un heteroátomo elegido de entre el grupo -O-, -S-, $-N(R^{11})$ -, $-S(O)$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-P(R^{11})$ -, $-(R^{11})P(O)$ - y $-Si(R^{12}R^{13})$, donde los radicales R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} , R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} , R^{8d} , R^{9d} , R^{10d} y R^{11} a R^{13} cada caso independientemente uno de otro representan alquilo C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 a C_{10} sustituido ó no, y los radicales R^{8a} y R^{9a} , R^{8b} y R^{9b} , R^{8c} y R^{9c} , R^{8d} y R^{9d} independientemente uno de otro en cada caso conjuntamente también pueden formar un radical hidrocarburo cíclico con 2 a 8 átomos de carbono, el cual puede exhibir uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S y NR^{11a} y R^{11a} puede tener los significados dados para R^{11} ,

con un compuesto de aluminio de la fórmula (II)



donde

Al significa aluminio

R^{14} significa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 5 átomos de carbono y

p significa 0 o un número entero de 1 a 3,

y/o

con un compuesto de aluminio de la fórmula (III)



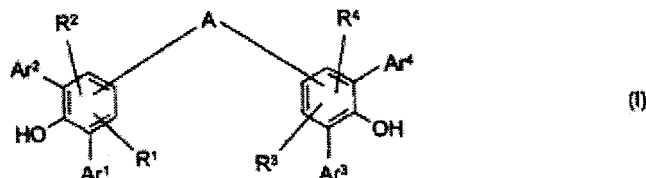
(III),

donde

Al significa aluminio y

M significa litio, sodio o potasio.

Los ligandos bis(diarilfenol) de la fórmula (I) a ser empleados para la producción de los compuestos acordes con la invención de diarilfenoxi-aluminio exhiben dos sistemas fenol, los cuales en cada caso están sustituidos en ambas posiciones orto respecto al grupo hidroxilo fenólico mediante sustituyentes aromáticos o bien heteroaromáticos (Ar^1 a Ar^4) y están enlazados uno con otro sobre un elemento estructural A y dado el caso pueden portar aún otros sustituyentes (R^1 a R^4).



Los sustituyentes aromáticos o heteroaromáticos Ar^1 a Ar^4 pueden ser independientemente unos de otro, iguales o diferentes. Preferiblemente, en cada caso los dos sustituyentes enlazados sobre un sistema fenol son iguales de dos en dos (Ar^1 y Ar^2 ó bien Ar^3 y Ar^4). Particularmente preferido, todos los cuatro sustituyentes Ar^1 a Ar^4 son iguales.

Los mencionados sustituyentes Ar^1 a Ar^4 son radicales arilo con 6 a 15, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono o radicales heteroarilo con 2 a 15, preferiblemente 3 a 10 átomos de carbono en el sistema de anillo aromático.

Como ejemplos de radicales arilo con 6 a 15 átomos de carbono se mencionan: fenilo, naftilo, antraceno, preferiblemente fenilo y naftilo.

Los mencionados radicales heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono que exhiben 1 hasta aproximadamente 6, por regla general 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes, los cuales son elegidos de entre el grupo de heteroátomos O, S y N. Para ello se mencionan como ejemplo los siguientes radicales heteroarilo: 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,4-triazol-3-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il und 1,3,4-triazol-2-il, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-il y 1,2,4-triazin-3-il, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,4-triazol-3-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il y 1,3,4-triazol-2-il, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-il y 1,2,4-triazin-3-il, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, carbazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo y pirazilo. Por ejemplo, son radicales heteroarilo preferidos: 2-furilo, 2-piridilo, 2-imidazolilo.

Los radicales arilo o bien heteroarilo previamente mencionados para Ar^1 a Ar^4 pueden ser en cada caso independientemente unos de otro no sustituidos o pueden portar 1 a cerca de 7, preferiblemente 1 a 3, en particular 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes, los cuales son elegidos de entre el grupo de sustituyentes: alquilo C_1 a C_6 , perfluoroalquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, $-SiR^{5a}R^{6a}R^{7a}$, arilo C_6 - a C_{10} sustituidos o no sustituidos, $-NR^{8a}R^{9a}$, $-SR^{10a}$, $-NO_2$, donde los radicales R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} y R^{11} a R^{13} en cada caso independientemente uno de otro representan alquilo C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 - a C_{10} sustituidos o no sustituidos, y los radicales R^{8a} y R^{9a} independientemente uno de otro en cada caso conjuntamente también pueden formar un radical hidrocarburo cíclico con 2 a 8 átomos de carbono, el cual puede exhibir uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S y N y R^{11a} y R^{11b} puede tener los significados dados para R^{11} .

ES 2 313 618 T3

En ello, los mencionados sustituyentes pueden en el marco de la totalidad de la presente invención, corresponder a los siguientes significados dados como ejemplo:

Alquilo C_1 a C_6 como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, ciclopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-metilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, ciclohexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

Perfluoralquilo C_1 a C_6 como por ejemplo trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, heptafluorispropilo, nonafluorobutilo;

Alcoxi C_1 a C_6 como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metoxilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;

Aralquilo C_7 a C_{12} como por ejemplo bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo;

Aciloxi C_1 a C_{10} como por ejemplo acetiloxi, propioniloxi;

Carboxilo C_1 a C_{10} como por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propilooxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo;

Acilo C_1 a C_{10} como por ejemplo formilo, acetilo, propionilo.

Bajo el concepto de arilo C_6 a C_{10} sustituido o no sustituido, se entienden los radicales arilo previamente mencionados, los cuales exhiben uno o varios sustituyentes, por regla general 1 a cerca de 3, iguales o diferentes, donde los sustituyentes pueden ser elegidos por ejemplo de entre los sustituyentes previamente mencionados o bien de entre los siguientes alquilo C_1 a C_6 , perfluoralquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, sililo, dialquilamino y nitro.

En el marco de la presente invención, bajo el concepto halógeno se entiende flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.

En el marco de la presente invención, bajo los sustituyentes $-\text{SiR}^{5a}\text{R}^{6a}\text{R}^{7a}$ a $-\text{SiR}^{5d}\text{R}^{6d}\text{R}^{7d}$ se entienden respectivamente sustituyentes sililo con, en cada caso independientemente uno de otro, tres radicales iguales o diferentes, los cuales son elegidos de entre los radicales alquilo C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y arilo C^6 a C^{10} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, de ellos se conocen los sustituyentes sililo, trimetilsililo, trietilsililo, tert-butil-dimetilsililo y tert-butil-difenilsililo.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$ a $-\text{NR}^{8d}\text{R}^{9d}$ significan en cada caso sustituyentes amino, los cuales respectivamente en forma independiente unos de otros portan dos radicales iguales o diferentes, preferiblemente dos radicales iguales, los cuales son elegidos de entre los radicales previamente descritos alquilo C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 a C_{10} sustituido o no sustituido. Como ejemplo de sustituyentes amino se conocen: dimetilamino, dietilamino, dibencilamino, dialilamino, diisopropilamino. En el marco de la presente invención, los radicales R^{8a} y R^{9a} y R^{8d} y R^{9d} pueden formar independientemente uno de otro en cada caso, conjuntamente también un radical hidrocarburo cíclico con 2 a 8 átomos de carbono, el cual puede exhibir uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S, NR^{1a} . El radical R^{1a} puede en ello significar como se describió previamente, alquilo C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 a C_{10} sustituido o no. Son ejemplos conocidos de estos sustituyentes cíclicos R^{8a} y R^{9a} a R^{8d} y R^{9d} : piperidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, N bencilpiperazinilo.

En los sustituyentes $-\text{SR}^{10a}$ el radical R^{10a} representa, como se definió previamente, alquilo C_1 - a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 a C_{10} , preferiblemente metilo, etilo, isopropil, fenilo, bencilo.

Como sustituyentes aromáticos o heteroaromáticos preferidos en el marco de la presente invención, Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 son ejemplos conocidos: fenilo, 4-metilfenilo-, 2,4,6- trimetilfenilo, naftilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo. 2-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-tert.-butilfenilo, 4-n-butilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-arilfenilo, 3-nitrofenilo, preferiblemente 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo. En el marco de una forma preferida de operar, los radicales Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 son iguales y significan preferiblemente 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, particularmente preferido fenilo.

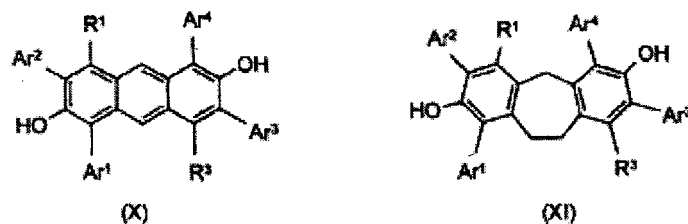
Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ubicados en posición meta o para frente a los respectivos grupos hidroxilo fenólicos pueden ser, de acuerdo con la invención, iguales o diferentes aunque preferiblemente iguales y en cada caso independientemente unos de otro son hidrógeno y/o como se mencionó previamente, alquilo C_1 a C_6 , perfluoralquilo

ES 2 313 618 T3

C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5b}R^{6b}, R^{7b}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no, -NR^{8b}R^{9b}, -SR^{10b} y/o -NO₂.

Se mencionan como radicales preferidos R¹, R², R³, R⁴: metilo, etilo, isopropilo, halógeno, en particular fluor y/o cloro, trifluorometilo, fenilo, metoxi, nitro. Preferiblemente los radicales R¹, R², R³, R⁴ son iguales y de modo particularmente preferido significan hidrógeno.

Los radicales R¹ ó R² y/o R³ ó R⁴ pueden también conjuntamente con el elemento estructural A formar un ciclo aromático o no aromático. En este caso los ligandos bis(diarilfenol) de la fórmula I acordes con la invención exhiben una estructura básica tricíclica, por ejemplo una estructura básica de antraceno de la fórmula (X) o estructura básica del tipo (XI):

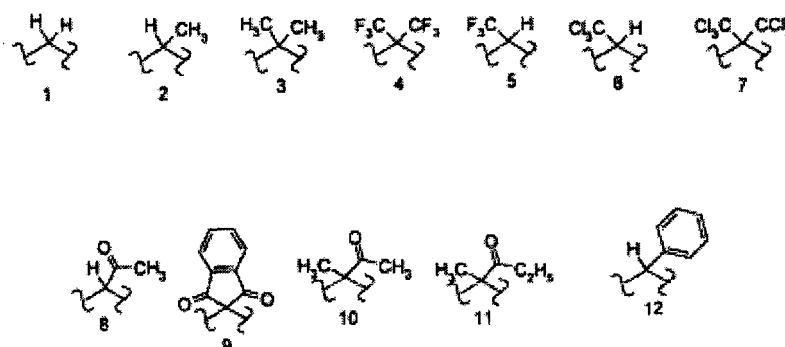


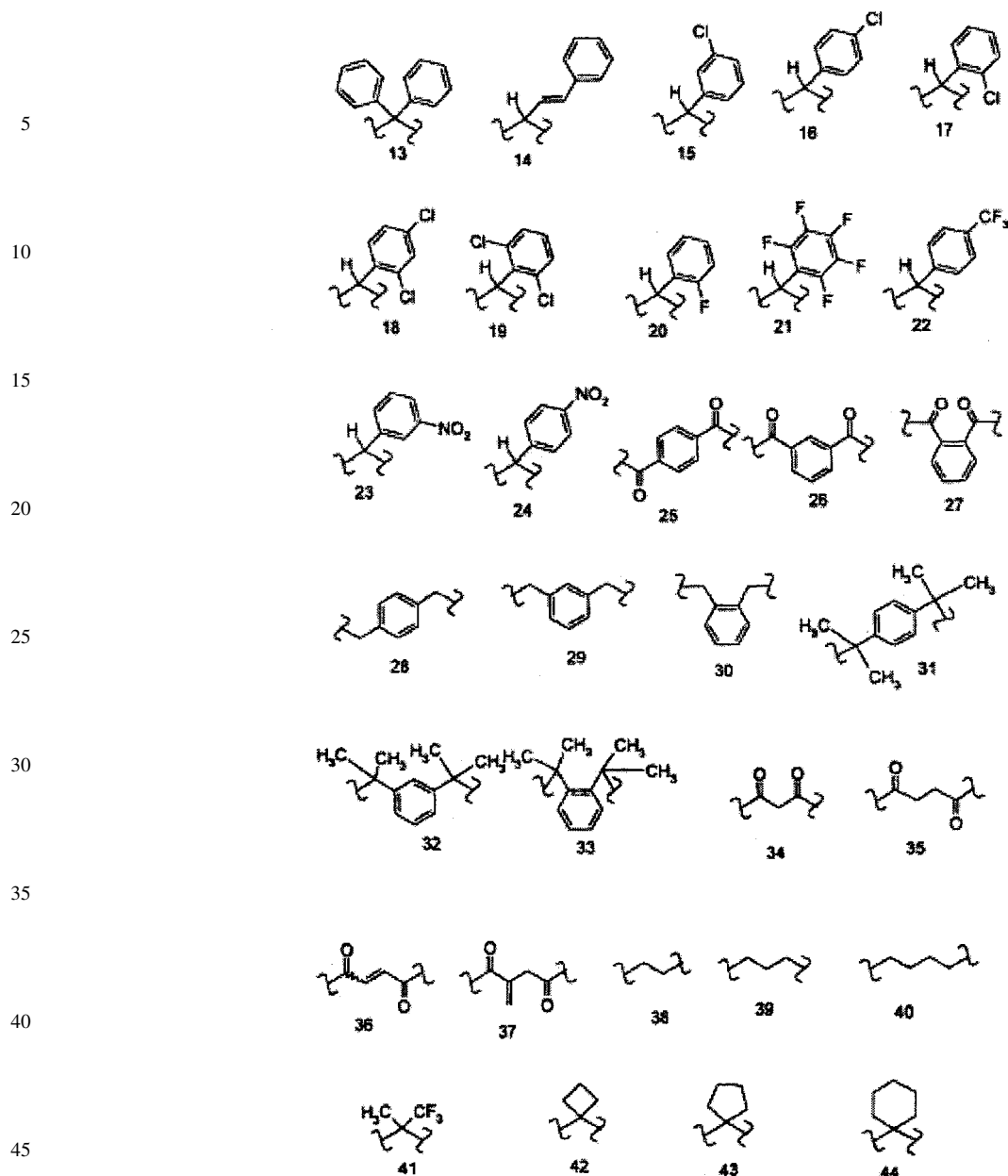
Al experto se abren otras variaciones estructurales de estas estructuras básicas tricíclicas, en dado caso las que exhiben un heteroátomo en la estructura básica, y pertenecen al grupo de los ligandos de bis (diarilfenol) utilizables acordes con la invención.

El elemento estructural A en la fórmula (I) puede ser un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada y/o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual puede ser saturado o tener una o varias insaturaciones, normalmente 1 a cerca de 6 insaturaciones y/o ser parcialmente aromático. Los mencionados radicales hidrocarburo pueden exhibir, dado el caso, uno o varios, por regla general 1 a 3, heteroátomos iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo de heteroátomos O, S y NR¹¹ y/o uno o varios grupos funcionales iguales o diferentes, elegidos de entre los grupos funcionales C(O), S(O) y S(O)₂, y dado el caso portan uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre grupo de sustituyentes alquiló C₁ a C₆, perfluoralquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₁₀, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5c}R^{6c}R^{7c}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, hetarilo C₂ a C₁₀ sustituido o no, -NR^{8c}R^{9c}, -SR^{10c}, -NO₂, acilo C₁ a C₁₂ y carboxilo C₁ a C₁₀.

Preferiblemente, el elemento estructural A en la fórmula (I) representa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada y/o cíclico con 1 a 25, preferiblemente 1 a 15, y particularmente preferido 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede ser saturado o tener 1 a 3 insaturaciones y/o ser parcialmente aromático. Los radicales hidrocarburo preferidos pueden exhibir dado el caso uno o varios, por regla general 1 al 3, heteroátomos iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo de heteroátomos O, S y NR¹¹ y/o uno ó varios grupos C(O) y, dado el caso, portan uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre grupo de sustituyentes alquilo C₁ a C₆, perfluoralquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₁₀, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, arilo C₆ a C₁₀ sustituido o no sustituido, -NO₂, acilo C₁ a C₁₂ y carboxilo C₁ a C₁₀.

Como ejemplos del elemento estructural A en la fórmula (I) se mencionan, sin ningún carácter restrictivo, los siguientes elementos estructurales 1 a 12, donde las líneas curvas marcan en cada caso, como en el marco de la totalidad de la presente manifestación, la unión al radical de la respectiva estructura de ligandos:





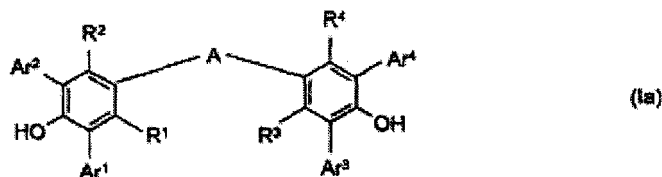
También, los elementos estructurales 1 a 44 representados pueden portar en cada caso los sustituyentes previamente descritos y en dado caso más, normalmente 1 ó 2, enlaces dobles etilénicos.

El elemento estructural A puede también representar un radical arilo con 6 a 15, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, especialmente un radical fenileno, naftileno ó antracenilo o representar un radical heteroarilo como se definió previamente con 2 a 15, preferiblemente 3 a 10 átomos de carbono y.

Los radicales arilo ó bien heteroarilo pueden portar, dado el caso, respectivamente 1 a 5 sustituyentes, los cuales son elegidos de entre grupo de los sustituyentes descritos previamente alquilo C_1 a C_6 , perfluoralquilo C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} , halógeno, $-\text{SiR}^{5d}\text{R}^{6d}$, R^{7d} , $-\text{NR}^{8d}\text{R}^{9d}$, SR^{10d} , arilo C_6 a C_{10} sustituido o no sustituido, $-\text{NO}_2$.

Además, el elemento estructural A puede representar un grupo funcional o un heteroátomo, los cuales son elegidos de entre el grupo $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{P}(\text{R}^{11})-$, $-(\text{R}^{11})\text{P}(\text{O})-$, $-\text{OP}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{O}$ y $-\text{Si}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})-$, donde los radicales R^{11} , R^{12} , R^{13} representan independientemente uno de otro en cada caso como se describió previamente alquilo C_1 a C_6 , aralquilo C_7 a C_{12} y/o arilo C_6 a C_{10} sustituido o no. En el marco de este grupo, el elemento estructural A representa preferiblemente $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2-$ ó $-\text{Si}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})-$.

En el marco de la presente invención, los compuestos de diarilfenoxi-aluminio preferidos son aquellos que son obtenibles mediante reacción de ligandos de bis(diarilfenol) de la fórmula (Ia)



con un compuestos de aluminio de la fórmula (II) y/o (III).

Igualmente, los ligandos de la fórmula (Ia) exhiben dos sistemas fenol, los cuales respectivamente están sustituidos en ambas posiciones orto a los grupos hidroxilo fenólicos por aromáticos o bien heteroaromáticos (Ar^1 a Ar^4) y están enlazados uno a otro sobre un elemento estructural A, y dado el caso pueden portar aún otros sustituyentes (R^1 a R^4), donde en cada caso el elemento estructural A está enlazado con los dos sistemas fenólicos en la posición para respecto a los grupos hidroxilo fenólicos. En ello, los radicales Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 , los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y el elemento estructural pueden tener los mismos significados mencionados previamente para la fórmula (I).

Son ligandos particularmente preferidos acorde con la invención aquellos en los que los radicales arilo Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 son iguales y poseen los significados preferidos indicados previamente para la fórmula (I). Como radicales arilo Ar^1 a Ar^4 particularmente preferidos están fenilo, naftilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, con particular preferencia fenilo.

En los ligandos preferidos de la fórmula (Ia) acordes con la invención, los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son iguales o diferentes, preferiblemente iguales, y significan preferiblemente: hidrógeno, halógeno, en particular flúor o cloro, metilo, trifluorometilo, isopropilo, tert-butilo, fenilo, nitro.

El elemento estructural en la fórmula (Ia) tiene los significados mencionados previamente para la fórmula (I). En la fórmula (Ia) los elementos estructurales 1 a 44 son también en particular elementos estructurales preferidos A, los cuales pueden estar sustituidos en la forma mencionada.

Son ligandos particularmente preferidos los de las fórmulas (Ia₁) a (Ia₃), donde los radicales mencionados Ar^1 a Ar^4 , R^1 a R^4 y R^{15} a R^{18} corresponden preferiblemente a los significados enumerados como ejemplo en forma sinóptica:

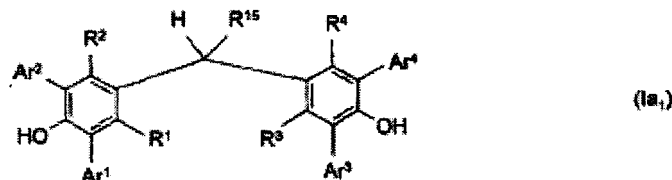


TABLA 1

Compuesto	Ar^1	Ar^2	Ar^3	Ar^4	R^1	R^2	R^3	R^4	R^{15}
Ia ₁ -1	F	F	F	F	H	H	H	H	H
Ia ₁ -2	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₃
Ia ₁ -3	F	F	F	F	H	H	H	H	F
Ia ₁ -4	F	F	F	F	H	H	H	H	CF ₃
Ia ₁ -5	F	F	F	F	H	H	H	H	CCl ₃
Ia ₁ -6	F	F	F	F	H	H	H	H	4-Cl-F
Ia ₁ -7	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₂ -CH ₃
Ia ₁ -8	F	F	F	F	H	H	H	H	3-NO ₂ -F
Ia ₁ -9	F	F	F	F	H	H	H	H	

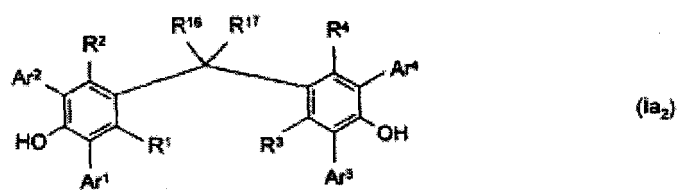


TABLA 2

Compuesto	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Ar ⁴	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ¹⁶	R ¹⁷
Ia ₂ -1	F	F	F	F	H	H	H	H	CF ₃	CF ₃
Ia ₂ -2	F	F	F	F	H	H	H	H	CCl ₃	CCl ₃
Ia ₂ -3	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₃	CF ₃
Ia ₂ -4	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₃	CCl ₃
Ia ₂ -5	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃
Ia ₂ -6	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
Ia ₂ -7	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₃	C(O)OCH ₃
Ia ₂ -8	F	F	F	F	H	H	H	H	CH ₃	C(O)OC ₂ H ₅
Ia ₂ -9	F	F	F	F	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	
Ia ₂ -10	F	F	F	F	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -	
Ia ₂ -11	F	F	F	F	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -	

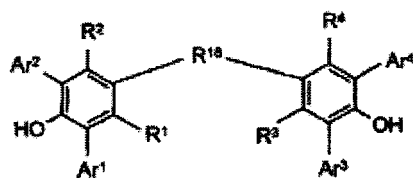
(Ia₂)

TABLA 3

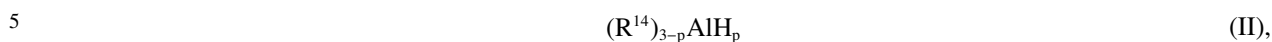
Compuesto	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Ar ⁴	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ¹⁸
Ia ₂ -1	F	F	F	F	H	H	H	H	-CH ₂) ₂ -
Ia ₂ -2	F	F	F	F	H	H	H	H	
Ia ₂ -3	F	F	F	F	H	H	H	H	
Ia ₂ -4	F	F	F	F	H	H	H	H	
Ia ₂ -5	F	F	F	F	H	H	H	H	
Ia ₂ -6	F	F	F	F	H	H	H	H	
Ia ₂ -7	F	F	F	F	H	H	H	H	

En ello, en las Tablas 1-3, F significa un radical de fenilo y C(O) significa, como en el marco de la totalidad de la presente invención, un grupo carbonilo. En general, los radicales R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, independientemente uno de otro, representar como se definió previamente alquilo C₁ a C₆, acilo C₁ a C₁₀, carboxilo C₁ a C₁₀ ó arilo C₆ a C₁₀, donde los radicales mencionados pueden portar uno o varios sustituyentes iguales o diferentes halógeno y/o NO₂ y donde los radicales R¹⁶ y R¹⁷ también pueden formar conjuntamente un elemento estructural cíclico, preferiblemente un puente alquileo.

Los ligandos de bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) utilizables para la producción de compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención, se producen fácilmente mediante los métodos conocidos por los expertos. Por ejemplo, se obtienen compuestos del tipo de estructura (Ia₁) mediante reacción de los correspondientes bis-orto-arilfenoles con un aldehído R¹⁵CHO en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo AlCl₃, como se describe por Z. Y. Wang, A. S. Hay en *Synthesis* 1989, 471-472 o en la US 3,739,035. Los ligandos del tipo de estructura (Ia₂) son por ejemplo accesibles mediante reacción de los correspondientes bis-orto-arilfenoles con una cetona adecuada de la fórmula R¹⁶C(O)R¹⁷, como se describe por ejemplo en la US 3,739,035. Ligandos del tipo de estructura (Ia₃) son accesibles por ejemplo mediante la acilación Friedel-Crafts de los correspondientes fenoles o de los fenoles protegidos en O, con cloruros de diácido carboxílico como se describe por ejemplo por F. F. Blicke *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.* 1938, 60, 2283-2285; el CH 350461 o por G. Maier *et al.* en *Chem. Ber.* 1985, 118, 704-721. Existe también una posibilidad adicional para la producción de ligandos del tipo de estructura (Ia₃) en la alquilación Friedel-Crafts de los correspondientes fenoles con dioles terciarios, como se describe por ejemplo en DE-A 25 34 558 o con dihalogenuros, como se describe por ejemplo por J. Zavada, en *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1976, 41, 1777-1790.

ES 2 313 618 T3

Se obtienen por ejemplo los compuestos de diarilfenoxi-aluminio, en los cuales se hacen reaccionar los ligandos previamente descritos de bis(diarilfenol) de la fórmula (I) o bien (Ia), con un compuesto de aluminio de la fórmula (II).



En ello R^{14} representa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 15 átomos de carbono como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo ó neopentilo. El índice p representa 0 o un número entero de 1 a 3. Preferiblemente, el índice p representa 1 ó 0, particularmente preferido 0. Son compuestos preferidos de la fórmula (II) por ejemplo trimetilaluminio, trietilaluminio, hidruro de diisobutilaluminio, particularmente preferidos trimetilaluminio y trietilaluminio.

De modo alternativo a esto, se obtienen los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención también mediante reacción de los ligandos de bis(diarilfenol) de la fórmula (I) o bien (Ia) con el compuesto de aluminio de la fórmula (III) descrito previamente



donde M significa litio, sodio o potasio. En consecuencia, son también adecuados el hidruro de litioaluminio, hidruro de sodioaluminio e hidruro de potasioaluminio así como mezclas de ellos para la producción de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención, mediante reacción de los ligandos previamente descritos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia). Además, también son adecuadas mezclas de los compuestos mencionados de las fórmulas (II) y (III) para la producción de los compuestos diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención, mediante reacción con los ligandos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) descritos previamente.

La reacción es ejecutada de modo ventajoso de forma que uno de los ligandos bis(diarilfenol) y descritos de las fórmulas (I) o bien (Ia) es puesto en contacto con un compuesto de la fórmula (II) o (III). De modo ventajoso, la reacción se ejecuta en un solvente orgánico inerte como por ejemplo tolueno, ciclohexano, diclorometano, xileno, etilbenceno, clorobenceno, tetrahidrofurano, dietiléter, metiltert-butiléter, ésteres de ácido acético, pentano, hexano, dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y similares, donde se concibe como ventajoso el empleo de solventes previamente desecados o bien anhidros. Comúnmente, la reacción ocurre a temperaturas en el rango de aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente desde aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 50°C, particularmente preferido desde aproximadamente -30°C hasta aproximadamente 30°C.

En la reacción de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención, los grupos hidroxifenólicos de los ligandos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) empleados reaccionan con los compuestos de las fórmulas (II) y (III). Teóricamente, cada átomo de aluminio reacciona con 1 a 3 grupos hidroxifenólicos. Debido a las propiedades o bien requerimientos estéricos de los ligandos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) empleados, puede ocurrir para la formación de estructuras moleculares más grandes como estructuras lineales ó redes.

De modo ventajoso, se elige en ello la relación molar de los ligandos de bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) empleados, a los compuestos empleados de la fórmula (II) y/o (III) de modo que la cantidad de compuesto de la fórmula (II) y/o (III) que no ha reaccionado sea lo más pequeña posible. Preferiblemente, se elige la relación mencionada de modo que después de poner en contacto los ligandos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o (Ia) con los compuestos de las fórmulas (II) y (III), no exista nada de compuesto de la fórmula (II) y/o (III) sin reaccionar. Considerando el aspecto económico, es recomendable mantener pequeño el exceso de los ligandos de las fórmulas (I) o bien (Ia) empleados. De modo particularmente preferido, se emplean los ligandos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) y los compuestos de las fórmulas (II) y/o (III) en una relación molar de aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:1, muy particularmente preferido de aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1,5:1 y con máxima preferencia en una relación molar de aproximadamente 1,5:1.

Para la producción de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención se procede en el marco de una forma preferida de operar de la presente invención de modo que, dependiendo de la solubilidad, está presente una solución aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1 molar del ligando elegido de la fórmula (I) o bien (Ia) en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo tolueno, a una temperatura de aproximadamente -10 hasta cerca de 30°C, y se añade un compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III), preferiblemente en forma de una solución, preferiblemente una solución de trimetil- ó trietilaluminio en tolueno.

La reacción entre el ligando empleado de la fórmula (I) o bien (Ia) y los compuestos de aluminio de las fórmulas (II) y/o (III) ocurre por regla general rápidamente y, dependiendo de las condiciones elegidas para la reacción, la mayoría de las veces está terminada después de aproximadamente 10 min a aproximadamente 2 h, frecuentemente después de más o menos 1 h. Durante el empleo de reactivos soporte de la reacción puede ser ventajoso incrementar momentáneamente la temperatura de la mezcla de reacción.

ES 2 313 618 T3

Dependiendo de las condiciones elegidas de reacción, en particular desde el punto de vista de la solubilidad en el solvente elegido de los ligandos de la fórmula (I) o bien (Ia) y el compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III) a ser empleados, de las concentraciones así como de las temperaturas de reacción, se obtienen los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención en forma de un sólido, una suspensión o una solución en el solvente o bien mezcla de solventes empleados. Los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención así obtenidos pueden ser empleados posteriormente en la respectiva forma obtenida o pueden ser separados y liberados del solvente empleado.

En ello, el aislamiento puede ocurrir de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos y publicados. Preferiblemente, se ejecuta el aislamiento, almacenamiento o bien postratamiento de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención bajo completa exclusión de oxígeno y humedad.

Los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención se adecuan en forma particular como catalizadores mediante la realización de reacciones químicas, especialmente de reacciones o bien transformaciones de compuestos orgánicos. Un aspecto adicional de la presente invención se refiere por consiguiente al empleo como catalizadores, de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención obtenibles mediante reacción de los ligandos bis(diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) con los compuestos de las fórmulas (II) y/o (III). En particular, los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención son adecuados como catalizadores para la ejecución de reacciones, que pueden ser catalizadas mediante ácidos o ácidos Lewis. Para ello, y sin ningún carácter limitante, se dan como ejemplos los siguientes tipos de reacción: transposición, isomerización, formación del ciclo, eliminación, funcionalización nucleofílica desaromatizante de compuestos carbonílicos aromáticos, adición conjugada sobre un compuesto carbonílico α,β insaturado, reacciones de Diels-Alder.

De modo ventajoso, las acciones mencionadas ocurren en condiciones tan secas y apróticas como sea posible y bajo una exclusión de oxígeno tan completa como sea posible.

Después de ocurrida la reacción, pueden aislarse por lo menos parcialmente de la mezcla de reacción los compuestos empleados de diarilfenoxi-aluminio, por medio de métodos comunes de separación (por ejemplo mediante filtración, centrifugación), y a continuación ser empleados nuevamente. De modo alternativo, también los ligandos de bis (diarilfenol) de las fórmulas (I) o bien (Ia) pueden ser fácilmente de nuevo recuperados de la mezcla de reacción cruda o ya reacondicionada, dado el caso también después de la separación de los productos de reacción o bien de los subproductos, puesto que por regla general ellos exhiben de modo ventajoso propiedades físicas como por ejemplo una buena capacidad de cristalización.

En forma particular, los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención son adecuados como catalizadores para la ejecución de reacciones intramoleculares, en particular para la ejecución de reacciones de formación de ciclos.

De acuerdo con la invención, se prefiere particularmente el empleo de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención como catalizadores para la formación de ciclos a partir de citronelal racémico ó no racémico hasta isopulegol racémico ó no racémico. En ello, se prefieren particularmente los compuestos de diarilfenoxi-aluminio que son obtenibles mediante reacción de los ligandos de bis (diarilfenol) de la fórmula (Ia) con un compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III). Se prefiere muy particularmente el empleo de compuestos de diarilfenoxi-aluminio que son obtenibles mediante la reacción de ligandos de bis(diarilfenol) de las fórmulas (Ia₁) a (Ia₃) como catalizadores para la transformación en ciclo del citronelal hasta isopulegol.

En consecuencia, la presente invención se refiere también a un método para la producción de isopulegol de la fórmula (IV)

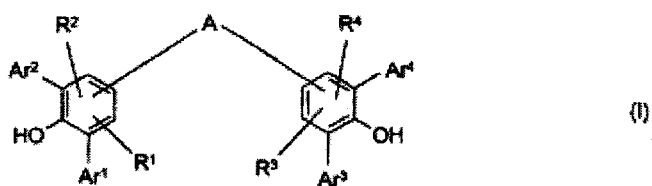


que abarca la transformación del citronelal en ciclo de la fórmula (V)



ES 2 313 618 T3

en presencia de un catalizador, el cual es obtenible mediante reacción de un ligando de bis(diarilfenol) de la fórmula (I)



donde Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴, R¹, R², R³, R⁴ y A poseen los significados previamente indicados para la fórmula (I) con un compuesto de aluminio de la fórmula (II)



donde

Al significa aluminio y

R¹⁴ significa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 5 átomos de carbono y

p significa 0 o un número entero de 1 a 3,

y/o

con un compuesto de aluminio de la fórmula (III)



donde

Al significa aluminio y

M significa el litio, sodio o potasio.

El método es adecuado para la producción de isopulegol de la fórmula (IVa) ópticamente activo



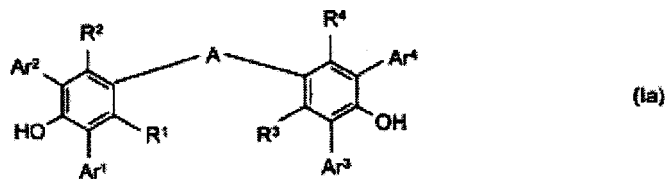
incluyendo la transformación del citronelal en ciclo ópticamente activo de la fórmula (Va)



donde (*) señala en cada caso un átomo de carbono asimétrico.

De modo particularmente preferido, el método acorde con la invención es adecuado para la producción de L (-) isopulegol mediante la transformación en ciclo del D (+) citronelal.

En el marco del método acorde con la invención, los catalizadores preferidos son aquellos que son obtenibles mediante la reacción de ligandos de bis (diarilfenol) de la fórmula (Ia)



donde los radicales Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A poseen los significados indicados previamente para la fórmula (Ia). Bajo ello, son preferidos nuevamente los ligandos de las fórmulas (Ia₁) a (Ia₃) descritos previamente. En el marco del método acorde con la invención, son ligandos muy particularmente preferidos los compuestos Ia₁-1, Ia₁-4, Ia₁-5, Ia₂-1, y Ia₂-3.

A partir de los ligandos mencionados se obtienen, como se describió previamente, los compuestos de diarilfenoxi-aluminio acordes con la invención, mediante reacción con un compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III), preferiblemente con un compuesto de aluminio de la fórmula (II).

Para la ejecución del método acorde con la invención para la producción de isopulegol se procede ventajosamente de forma que primero que todo se prepara, como se describió previamente, una solución del compuesto de diarilfenoxi-aluminio acorde con la invención en un solvente adecuado. Se añade entonces esta solución de acuerdo con la invención al citrónelal racémico ó no racémico que será objeto de la formación del ciclo. En ello, el citrónelal puede ser añadido como tal o en forma de una solución, ventajosamente en uno de los solventes adecuados previamente mencionados. En el marco de una forma preferida de operar del método acorde con la invención, se prepara primero que todo una solución del ligando elegido de la fórmula (I) o bien (Ia) en tolueno y se añade entonces, de modo ventajoso con agitación, el compuesto de aluminio elegido de la fórmula (II) y/o (III), preferiblemente trimetil- ó trietilaluminio en solución de tolueno.

Como material de partida para la ejecución del método de formación del ciclo acorde con la invención, es adecuado el citrónelal, el cual puede ser producido según cualquier método. Preferiblemente se emplea citrónelal, que exhibe una pureza de aproximadamente 90 a aproximadamente 99,9% en peso, particularmente preferido de aproximadamente 95 hasta cerca de 99,9% en peso.

La adición del citrónelal que será objeto de formación de ciclo ocurre ventajosamente a temperaturas en el rango de aproximadamente -40°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente en el rango de cerca de -20°C hasta aproximadamente 20°C. Para esto, de modo ventajoso se enfría la solución preparada del compuesto de diarilfenoxi-aluminio a una temperatura en este rasgo, por ejemplo a una temperatura en el rango de -10°C a 10°C y se añade citrónelal previamente enfriado o bien una solución de citrónelal previamente enfriada.

La adición del citrónelal o bien de su solución puede ser realizada de modo que a la solución de catalizador preparada se agrega la cantidad total en una sola vez, o bien se adiciona en forma de porciones o también continuamente. Como solvente, son adecuados nuevamente los solventes previamente mencionados, en particular tolueno. Preferiblemente, se emplea el citrónelal a ser objeto de la formación de ciclo como tal, es decir sin adición de solvente. En el empleo de un solvente se elige de modo ventajoso la cantidad total de solvente (para producción del catalizador y para la realización de la reacción de formación de ciclo), de modo que la relación respecto al volumen del citrónelal a reaccionar sobre solvente es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:20, preferiblemente de aproximadamente 1,5:1 a cerca de 1:10.

La relación de cantidades entre el citrónelal a reaccionar y la cantidad empleada del compuesto de diarilfenoxi-aluminio acorde con la invención, es determinada mediante la cantidad de los compuestos de la fórmula (I) o bien (Ia) y de la fórmula (II) y/o (III) empleados para la producción, por consiguiente mediante la relación de cantidades del ligando empleado a compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III) empleado.

De acuerdo con la invención, se elige la cantidad de citrónelal a reaccionar respecto a la cantidad empleada de compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III) de modo que la relación molar sea de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1000:1, preferiblemente de cerca de 10:1 a cerca de 500:1, particularmente preferido de aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 200:1.

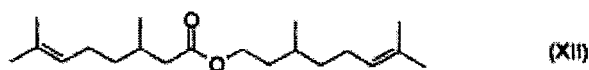
Independientemente de ello, para la producción del compuesto de diarilfenoxi-aluminio acorde con la invención, la relación entre el ligando de la fórmula (I) o bien (Ia) empleado y el compuesto de aluminio de la fórmula (II) y/o (III) empleado, puede variar en los límites previamente mencionados.

La transformación acorde con la invención de citrónelal en ciclo hasta isopulegol ocurre, según la elección del compañero de reacción y de las condiciones de reacción, por regla general rápidamente y normalmente está completamente terminada después de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 h, frecuentemente después de 5 h. El

ES 2 313 618 T3

avance de la reacción puede ser seguido fácilmente mediante métodos de por sí conocidos por el experto, por ejemplo mediante métodos cromatográficos, especialmente métodos de cromatografía de gases o también métodos de HPLC.

En la producción del isopulegol mediante transformación en ciclo del citrónelal en presencia de los compuestos previamente descritos de diarilfenoxi-aluminio, se observó ocasionalmente que por empleo de calidades definidas de citrónelal (por ejemplo por contaminaciones presentes del citrónelal con citrónelol), en particular en reacciones en escala técnica puede tener lugar en una extensión inconveniente, una reacción lateral no deseada: en ello se trata de la formación del éster citrónelato de citrónelilo de la fórmula (XII)



o de otras impurezas de alto punto de ebullición, lo cual no puede aceptarse en la reacción previamente mencionada, de cara al plantamiento de altas exigencias en rendimiento, selectividad y estabilidad de un método a ser ejecutado en escala técnica.

En el marco de una forma preferida de operar del método acorde con la invención, se realiza la transformación en ciclo del citrónelal hasta isopulegol en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido orgánico. A modo de ejemplo se mencionan como ácidos orgánicos que se pueden emplear ventajosamente: ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, preferiblemente ácido acético. Los mencionados ácidos se emplean ventajosamente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso, referido a la cantidad de citrónelal a reaccionar. De modo ventajoso, ellos se añaden a la mezcla de reacción en conjunto con el citrónelal, por ejemplo en forma de una mezcla.

En una forma particularmente preferida de operar, se ejecuta el método acorde con la invención para la producción de isopulegol mediante la transformación en ciclo del citrónelal, en presencia de por lo menos un compuesto que es elegido de entre el grupo de anhídridos de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y éteres de vinilo.

Los compuestos de las clases mencionadas de sustancia pueden ser empleados en cada caso individualmente o en forma de mezclas de ellos. En el caso de mezclas, preferiblemente se emplean aquellos que consisten en compuestos de una clase de sustancias. De modo particularmente preferido se emplean compuestos individuales. Añadiendo los compuestos mencionados que se describen a continuación, por regla general se suprime de modo ampliamente exitoso la formación de los subproductos no deseados de la fórmula (XII).

En el marco de una forma preferida de operar, el método de formación de ciclo acorde con la invención se ejecuta en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula (VI)



donde los radicales R^{20} y $R^{20'}$ pueden ser iguales o diferentes, preferiblemente iguales, y son un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado ó radical alquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , donde los mencionados radicales en cada caso pueden exhibir uno o varios, por regla general entre 1 hasta más o menos 3, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo de OR^{10e} , SR^{10f} , $NR^{8e}R^{9e}$ y halógeno y donde R^{20} y $R^{20'}$ pueden formar conjuntamente también un anillo de 5 a 8 miembros, el cual puede exhibir uno o varios dobles enlaces etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo O, S y NR^{11b} y donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener los significados suministrados previamente para R^{11} .

En el marco de otra forma preferida de operar, se ejecuta el método de formación de ciclo acorde con la invención en presencia de un aldehído de la fórmula (VII)



donde el radical R^{21} es un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , donde los radicales mencionados en cada caso pueden exhibir uno o varios, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo OR^{10e} , SR^{10f} , $NR^{8e}R^{9e}$ y halógeno, donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} y R^{9e} pueden tener los significados previamente indicados para R^{11} .

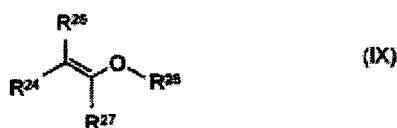
ES 2 313 618 T3

En el marco de otra forma preferida de operar, se ejecuta el método de formación de ciclo acorde con la invención en presencia de una cetona de la fórmula (VIII),



donde los radicales R^{22} y R^{23} en cada caso pueden ser iguales o diferentes y son un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} o un radical alcóxicarbonilo C_1 a C_6 , donde los mencionados radicales en cada caso pueden exhibir uno o varios, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno, y donde R^{22} y R^{23} también pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, el cual puede exhibir uno o varios enlaces dobles etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S, NR^{11b} y donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener los significados indicados previamente para R^{11} .

De modo alternativo a los mencionados compuestos carbonilo, en el marco del método acorde con la invención se usan también éteres de vinilo de la fórmula general (IX),



donde los radicales R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} independientemente uno de otro en cada caso pueden ser iguales o diferentes y son un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , donde los mencionados radicales pueden exhibir en cada caso uno o varios, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo oxo, OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno y donde R^{25} y R^{26} también pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, el cual puede exhibir uno o varios enlaces dobles etilénicos, y uno ó varios, comúnmente 1 o 2, heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S, NR^{11b} y donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener los significados indicados previamente para R^{11} .

En ello, alquilo C_1 a C_{12} representa alquilo C_1 a C_6 como se describió previamente y además por ejemplo heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. En el caso en el que dos radicales alquilo forman conjuntamente un anillo, por radical alquilo se entiende también radical alquilenilo. Por ejemplo, a los significados mencionados pueden corresponder radicales aralquilo C_7 a C_{12} y radicales arilo C_6 a C_{10} . Como ejemplos de radicales alcóxicarbonilo se menciona C_1 a C_6 : metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo e isopropóxicarbonilo, preferiblemente metóxicarbonilo y etóxicarbonilo.

En el marco de una forma preferida de operar, se conduce el método de formación de ciclo acorde con la invención en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula (VI), donde los radicales R^{20} y $\text{R}^{20'}$ son iguales y significan un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , y donde R^{20} y $\text{R}^{20'}$ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, el cual puede exhibir uno o varios enlaces dobles etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo OR^{10e} , SR^{10f} , NR^{11b} y R^{10e} , R^{10f} y R^{11b} pueden tener independientemente uno de otro los significados indicados previamente para R^{11} .

En particular, se emplean los anhídridos de ácido en los cuales los radicales R^{20} y $\text{R}^{20'}$ y son un radical alquilo C^1 a C^{12} o un radical arilo C^6 a C^{10} . Se mencionan como ejemplos particularmente preferidos de anhídridos de ácido carboxílico a ser empleados: anhídrido acético, aldehído del ácido propiónico, anhídrido pivalico y anhídrido benzoico.

Asimismo, como aldehídos preferidos acordes con la invención de la fórmula (VII) se mencionan como ejemplo acetaldeído, propionaldeído y cloral (tricloroacetaldeído).

Si se ejecuta el método de formación de ciclo acorde con la invención en presencia de una cetona de fórmula (VIII) en el marco de otra forma preferida de operar, se emplea con ventaja la misma con una función carbonilo activada, es decir rica en electrones. Son ejemplos las cetonas que se mencionan a continuación, las cuales son adecuadas en forma particular para el empleo en el marco del método acorde con la invención: 1,1,1-trifluoroacetona, 1,1,1-trifluoroacetofenona, hexafluoroacetona, metilester de ácido pirúvico y etilester de ácido pirúvico.

Así mismo como viniléteres de la fórmula (IX) preferidos utilizables acordes con la invención se mencionan como ejemplo: metilviniléter, etilviniléter, isobutilviniléter y 3,4-dihidro-2H-pirano.

Igualmente, las clases de compuestos mencionadas pueden ser empleadas con buen éxito en el marco de esta forma preferida de operar el método acorde con la invención. Considerando el punto de vista práctico, como por ejemplo una velocidad de reacción más alta, el empleo de aldehídos y/o cetonas ricas en electrones ha probado ser ventajoso.

ES 2 313 618 T3

La cantidad de un anhídrido de ácido carboxílico, aldehído, cetona y/o viniléter a ser empleados acorde con la invención puede variar dentro de amplios límites y se regula de acuerdo con la clase de material usado y el grado de pureza o bien la existencia de impurezas aún no suficientemente identificadas. Comúnmente, se emplean los mencionados compuestos o bien sus mezclas en una cantidad de aproximadamente 0,01% molar hasta aproximadamente 5% molar, preferiblemente desde aproximadamente 0,1% molar hasta aproximadamente 2% molar referido a la cantidad empleada de citronelal.

No se colocan exigencias particulares sobre el tipo y forma de conducción de la reacción, por ejemplo las modificaciones de los reactores o el orden de adición de los compañeros de reacción individuales, en tanto se garantice una conducción de la reacción bajo completa exclusión de oxígeno y agua.

Para la ejecución del método acorde con la invención en el marco de ésta forma preferida de operar, se procede ventajosamente de modo que primero que todo se prepara, como se describió previamente, una solución del compuesto de diarilfenoxi-aluminio empleado acorde con la invención. A esta solución se añade entonces preferiblemente de acuerdo con la invención, una mezcla del citronelal racémico ó no racémico a ser transformado en ciclo, con el anhídrido de ácido, el aldehído, la cetona activada y/o el viniléter elegidos. De modo alternativo a ello, puede por ejemplo primero que todo también añadirse la solución del compuesto de diarilfenoxi-aluminio a ser empleado de acuerdo con la invención al, en dado caso, anhídrido de ácido carboxílico, el aldehído, la cetona y/o el viniléter elegido respectivamente, y a continuación de ello añadir el citronelal que será objeto de transformación en ciclo.

Se comprueba que es ventajoso dosificar el citronelal con el compuesto elegido a la solución de catalizador o bien la mezcla de reacción, dentro de un período de tiempo de aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 6 h, preferiblemente dentro de más o menos 2 h hasta más o menos 4 h. En ello, el citronelal puede ser añadido como tal o en forma de una solución, de modo ventajoso en uno de los solventes adecuados previamente mencionados. En el marco de una forma preferida de operar el método acorde con la invención, se prepara primero que todo una solución del ligando elegido de las fórmulas (I) o bien (Ia) en tolueno y se añade entonces, de modo adecuado bajo agitación, el compuesto elegido de aluminio de la fórmula (II) y/o (III), preferiblemente trimetil- o trietilaluminio en solución de tolueno.

La adición del citronelal o bien de mezcla de citronelal con el anhídrido de ácido carboxílico, aldehído, cetona activada y/o el viniléter ocurre en el marco de esta forma preferida de operar ventajosamente a temperaturas en el rango de aproximadamente -40°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente en el rango de aproximadamente -20°C hasta cerca de 20°C. Para ello, se enfría ventajosamente la solución o suspensión preparada del compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con la invención a una temperatura en este rango, por ejemplo a una temperatura en el rango de -10°C a 10°C y se añaden los otros reactantes en forma preenfriada.

La adición de la mezcla de citronelal y de los otros compuestos elegidos puede ser realizada de modo que a la solución de catalizador preparada se agrega la cantidad total de citronelal de una sola vez, o se adiciona ella en porciones o también continuamente. Como solventes adecuados, nuevamente se prefieren los solventes mencionados previamente, en particular tolueno. Preferiblemente, se añade el citronelal que será objeto de transformación en ciclo, en forma de una mezcla con el anhídrido elegido de ácido carboxílico, aldehído, cetona activada y/o viniléter, sin más adición de solventes. Ventajosamente, durante el empleo del solvente se elige la cantidad total que solvente de modo que la relación, referida al volumen de citronelal a reaccionar, frente al solvente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20, preferiblemente de cerca de 1:1 a cerca de 1:10.

Se halló que, comúnmente, durante la reacción una parte del complejo de catalizador se desactiva. Entre otras cosas, esto se origina en el proceso de intercambio de ligandos entre los ligandos de bis(diarilfenol) empleados de la fórmula de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio empleados en cada caso, y el isopulegol originado por la formación de ciclo. Comúnmente, la forma desactivada del catalizador está, dependiendo del solvente empleado elegido, en oposición al catalizador polimérico activo, soluble en la mezcla de reacción.

En una forma preferida de operar, puede separarse la parte desactivada del catalizador junto con la mezcla de reacción restante mediante métodos físicos de separación simples (por ejemplo mediante filtración o centrifugación del catalizador aún activo). En caso de desearse, puede completarse la parte retenida y todavía activa del catalizador, con catalizador fresco y ser nuevamente empleado sin notoria pérdida de actividad, preferiblemente en el marco de otra reacción de formación de ciclo acorde con la invención, de citronelal hasta isopulegol.

De modo alternativo, puede elegirse la cantidad empleada de catalizador de modo que el complejo de catalizador total empleado se desactiva, y por lo tanto es soluble, en el curso o bien después de la terminación de la reacción de formación de ciclo acorde con la invención, lo que se reconoce por una mezcla de reacción clara. En ello, de modo ventajoso llama la atención que en este caso debido al proceso de intercambio de ligandos previamente descrito, el ligando empleado en cada caso de bis-(diarilfenoxi) de la fórmula (I) es liberado sin que se realice hidrólisis separada.

Se halló además que después de la separación mediante destilación del solvente empleado en cada caso, preferiblemente del tolueno, así como del compuesto adicional empleado en dado caso, que el isopulegol producido por la formación de ciclo puede ser separado en alta pureza de la mezcla de reacción mediante destilación, sin hidrólisis previa de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio empleados en cada caso. En ello, por regla general en la cola de la destilación no se forman de modo perceptible subproductos no deseados o molestos. Durante la adición de un

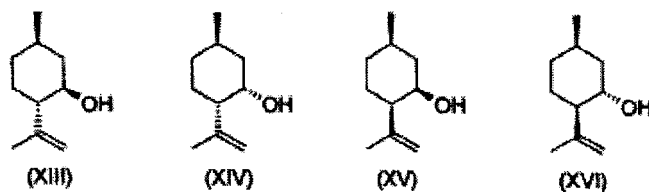
solvente adecuado inerte de alto punto de ebullición, es decir preferiblemente un solvente que exhibe un alto punto de ebullición como el del isopulegol, como por ejemplo 1-metilnaftol, 1-decanol, tridecano, 1,2-propilencarbonato, dietilenglicoldibutiléter, tetraetilenglicoldimetiléter y dibenciléter, antes en la destilación se obtiene en la cola de destilación una solución del ligando libre, en el solvente caliente de alto punto de ebullición empleado en cada caso. El ligando puede ser separado por cristalización de esta solución caliente mediante simple enfriamiento y ser recuperado en una mayor pureza mediante filtración. El ligando de bis-(diarilfenoxi) así recuperado puede, comúnmente sin otra etapa de purificación, en el marco de un nueva carga, hacerse reaccionar con los correspondientes compuestos de aluminio de la fórmulas (II) o bien (III) hasta dar el complejo reactivo de catalizador, donde en tales complejos de catalizador nuevamente producidos no se observa ningún debilitamiento de la reactividad o por lo menos ninguno digno de mencionarse. Además, después de la hidrólisis se extraen cantidades adicionales de isopulegol y del ligando de bis-(diarilfenoxi) empleado en cada caso, a partir del residuo del agua madre recuperada descrita previamente. De acuerdo con ello, en el marco de esta forma preferida de operar, el método de transformación del citrónelal en ciclo hasta isopulegol, acorde con la invención abarca las siguientes etapas:

- a) Remoción mediante destilación del solvente empleado en dado caso así como de los otros compuestos empleados en dado caso (es decir los anhídridos de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y/o viniléteres) de la mezcla de producto obtenida conforme al método previamente descrito,
- b) adición de un solvente de alto punto de ebullición al residuo obtenido en la etapa a),
- c) separación mediante destilación del isopulegol de la mezcla obtenida en la etapa b) y
- d) enfriamiento de la cola de destilación obtenida en la etapa c) por cristalización del ligando de bis(diarilfenol) de la fórmula (I).

Comúnmente, se suspende también la reacción de formación de ciclo acorde con la invención, después de alcanzar el grado de avance de reacción deseado, por ejemplo mediante la adición de un reactivo acuoso, tal vez una lejía acuosa como por ejemplo lejía de soda o lejía de potasa o por ejemplo también mediante la adición de agua. El reacondicionamiento o bien aislamiento puede entonces ser ejecutado en la forma de por sí conocida por los expertos.

El aditivo empleado dado del caso, es decir el anhídrido del ácido carboxílico ó cetona empleados, o bien aldehído ó viniléter empleados, puede ser recuperado dependiendo de sus propiedades físicas (por ejemplo el punto de ebullición) por ejemplo mediante destilación de la mezcla que ya ha reaccionado de modo sustancial, en la cual él, dado el caso, no reaccionó.

En el marco del método acorde con la invención, se obtiene comúnmente isopulegol en forma de una mezcla de las formas diastereoisómeras del isopulegol: Isopulegol de la fórmula (XIII), neo-isopulegol de la fórmula (XIV), neo-iso-isopulegol de la fórmula (XV) e iso-isopulegol de la fórmula (XVI).



De acuerdo con la invención, se prefieren las formas de operar el método acorde con la invención, en las que surge una mezcla de diastereoisómeros del isopulegol que está compuesta por lo menos de aproximadamente 85%, preferiblemente por lo menos de aproximadamente 90% y particularmente preferido por lo menos de aproximadamente 95% y de modo y particularmente preferido por lo menos de aproximadamente 98% del diastereoisómero principal isopulegol de la fórmula (XII) o bien de la fórmula (IVa).

El método acorde con la invención es adecuado, como ya se mencionó, así para la transformación del citrónelal racémico o no racémico, es decir ópticamente activo, en ciclo hasta isopulegol racémico o no racémico. En una forma preferida de operar, el método acorde con la invención sirve para la producción de L-(-)-isopulegol mediante la transformación en ciclo del D-(+)-citrónelal.

El isopulegol racémico o no racémico así producido representa un intermediario valioso para la producción de mentol racémico o no racémico, uno de los odorizantes ó aromatizantes más importantes a nivel mundial. El mentol puede ser obtenido a partir de isopulegol mediante métodos de hidrogenación de por sí conocidos por los expertos, especialmente de hidrogenación catalítica sobre catalizadores adecuados de metales de transición, como por ejemplo se describe en Pickard *et al.*, J. Chem. Soc. 1920, 1253; Ohloff *et al.*, Chem. Ber. 1962, 95, 1400; Pavia *et al.*, Bull. Soc. Chim. Fr. 1981, 24, Otsuka *et al.*, Synthesis 1991, 665 o en la EP 1 053 974 A. En ello, queda como la elección más adecuada de las condiciones de reacción las que producen ampliamente y en muchos casos completamente, configuración relativa o bien absoluta del isopulegol empleado.

ES 2 313 618 T3

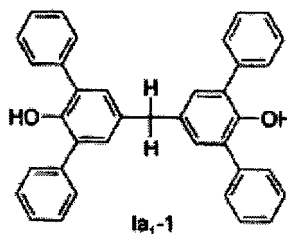
De allí que la presente invención se refiera también a un método para la producción de mentol racémico o no racémico, proveniente del isopulegol racémico o no racémico producido según el método previamente descrito, y subsiguiente hidrogenación de su doble enlace etilénico. En particular, la presente invención se refiere a un método para la producción de L-(-)-mentol proveniente de L-(-)-isopulegol, producido mediante la transformación del D-(+)-citronelal en ciclo acorde con la invención, según el método previamente descrito.

Los siguientes ejemplos sirven para la ilustración de la invención, sin que ellos sean limitantes de ninguna manera:

Los análisis de cromatografía de gases fueron realizados según el siguiente método: DB-WAX de 30 m, DI.: 0,32 mm, DF.: 0,25 mm; 80-230°C, 3°C/min; Rf (citronelal): 10,5; Rf (neo-isopulegol): 13,24; Rf (isopulegol): 13,58; Rf (neoiso-isopulegol): 14,64; Rf (iso-isopulegol) 15,28; Rf (citronelilester del ácido citrónico): 39,80. Se determinaron las concentraciones en la solución de reacción, de los productos de reacción obtenidos (en cada caso en porcentaje en peso) por análisis de CG por medio de un estándar interno. De allí se extrapolaron aritméticamente los datos correspondientes indicados adicionalmente (en cada caso en g) y por ello pueden mostrar pequeñas discrepancias. A partir de los respectivos porcentajes de superficie en la cromatografía de gases, se determinaron selectividades de los cuatro diastereoisómeros.

Ejemplo 1

Transformación en ciclo del citronelal hasta isopulegol en presencia de un catalizador producido a partir del ligando Ia₁-1 y en presencia de un anhídrido de ácido



A un matraz calentado se llevaron 1,05 mmol del ligando Ia₁-1 y 10 ml de tolueno anhidro. A la solución clara se añadieron a temperatura ambiente 350 ml (0,66 mmol, 1% molar) de una solución al 25% de trietilaluminio en tolueno. Se agitó la solución durante 1 h a 25°C. Después de algunos minutos se obtuvo una suspensión gelatinosa del catalizador. Se enfrió la suspensión de catalizador a 0°C y y se añadió una mezcla de 10,15 g (65,8 mmol) de citronelal preenfriada a 0°C y 1% en peso (referido al citronelal) de anhídrido acético en un período de 6 h. Se agitó la mezcla de reacción y se tomaron muestras en intervalos regulados y se hidrolizaron con 8% NaOH. Con esto, se precipitó como hidróxido el aluminio obtenido y se obtuvo primero que todo una suspensión. Después de algún tiempo se formaron dos fases claras. La fase orgánica fue analizada por cromatografía. En la Tabla 4 se agrupan los resultados:

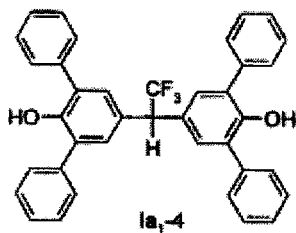
TABLA 4

Tiempo en h	Citronelal adicionado en g	Citronelal en % en peso	Citronelal en g	Isopulegol en % en peso	Isopulegol en g	Citronelol en % en peso	Citronelol en g	Ester en % en peso	Ester en g
1	2,03	83,15	1,69	13,00	0,26		0,00		0,00
2	4,06	59,55	2,42	33,04	1,34	0,44	0,02	0,72	0,03
3	6,09	54,43	3,31	37,17	2,26	0,49	0,03	0,79	0,05
4	8,12	49,48	4,02	42,54	3,45	0,48	0,04	0,79	0,06
5	10,15	46,33	4,70	45,50	4,62	0,46	0,05	0,67	0,07
6	10,15	32,08	3,26	59,70	6,06	0,47	0,05	0,73	0,07
72	10,15	0,25	0,03	89,60	9,09	0,89	0,09	0,78	0,08
* Citroneliléster del ácido citrónico									

La reacción de formación de ciclo produjo isopulegol con una selectividad de 90% referida a todos los isómeros de isopulegol. La diastereoselectividad (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,4 : 99,4 : 0,2 : 0,0.

Ejemplo 2

Formación de ciclo mediante el empleo de ligando Ia₁-4 (con anhídrido acético)



Se repitió el ejemplo 1 empleando el ligando Ia₁-4 (en mayor escala) bajo, por otro lado, condiciones iguales. En la tabla 5 están organizados los resultados.

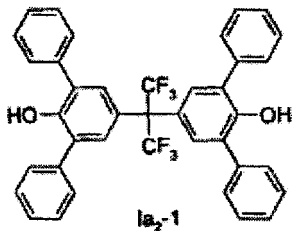
TABLA 5

Tiempo en h	Citronelal adicionado en g	Citronelal en % en peso	Citronelal en g	Isopulegol en % en peso	Isopulegol en g	Citronelol en % en peso	Citronelol en g
2	16,92	26,54	4,49	63,00	10,66	1,63	0,28
3	25,38	24,23	6,15	65,87	16,72	1,53	0,39
4	33,83	19,14	6,48	72,54	24,54	1,40	0,47
5	42,29	17,66	7,47	74,80	31,63	1,20	0,51
6	50,75	19,73	10,01	73,22	37,16	1,04	0,53
7	50,75	11,97	6,07	80,51	40,86	1,02	0,52
24	50,75	1,24	0,63	90,11	45,73	0,96	0,49

Después de un tiempo de reacción de 24 horas, se completó la reacción del citronelal con una selectividad del 90% referente a todos los isómeros de isopulegol. La diastereoselectividad (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,6 : 99,0 : 0,3 : 0,1.

Ejemplo 3

Formación de ciclo por empleo del ligando Ia₂-1 (sin adiciones)



En un matraz calentado se añadieron 640 mg (1,0 mmol) del ligando Ia₂-1 y 10 ml de tolueno anhidro. A la solución clara se añadieron a temperatura ambiente 350 ml (0,65 mmol, 1% molar respecto al citronelal) de una solución 0,66 M de trietilaluminio en tolueno. Se agitó la solución por 1 h a 25°C, después de algunos minutos se obtuvo una suspensión gelatinosa de catalizador. Se enfrió la suspensión de catalizador a 0°C y se añadieron 10,2 g (65,8 mmol) -15°C de citronelal frío en un período de tiempo de 6 h. Se agitó la mezcla de reacción adicionalmente 18 h a 0°C y se tomaron muestras en períodos regulados y se las hidrolizó con NaOH 8%. Con esto, se precipitó como hidróxido el aluminio obtenido y se obtuvo primero que todo una suspensión. Después de algún tiempo se formaron dos fases claras. La fase orgánica fue analizada por cromatografía. En la Tabla 6 se agrupan los resultados:

ES 2 313 618 T3

TABLA 6

Tiempo en h	Citronelal adicionado en g	Citronelal en % en peso	Citronelal en g	Isopulegol en % en peso	Isopulegol en g	Citronelol en % en peso	Citronelol en g	Ester* en g/100 g por CG	Ester* en g
2	3,38	6,01	0,75	17,34	2,17	0,23	0,00	--	--
3	5,08	9,13	1,30	21,54	3,06	0,34	0,01	--	--
4	6,77	14,48	2,30	22,32	3,54	0,55	0,02	0,31	0,05
5	8,46	18,88	3,32	24,35	4,28	0,77	0,03	0,68	0,12
6	10,15	24,94	4,80	24,38	4,70	1,03	0,05	1,34	0,26
7	10,15	24,23	4,67	25,49	4,91	1,16	0,06	1,67	0,32
24	10,15	13,80	2,66	26,82	5,17	3,08	0,16	11,19	2,16
*Citronelilester del ácido citrónico									

La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fué de 1,6:96,7 : 1,2 : 0,4.

Ejemplo 4

Formación del ciclo por empleo del ligando Ia₂-1 (con anhídrido acético)

[En un matraz calentado se colocaron 640 mg (1,0 mmol) del ligando Ia₂-1 y 10 ml de tolueno anhidro. A la solución clara se añadieron a temperatura ambiente 350 ml (0,65 mmol, 1% molar respecto al citronelal) de una solución 0,66 M de trietilaluminio en tolueno. Se agitó la solución por 1 h a 25°C, después de algunos minutos se produjo una suspensión gelatinosa del catalizador. Se enfrió la suspensión de catalizador a 0°C y se añadió una mezcla de 2 g (65,8 mmol) -15°C citronelal frío y 0,1 g (1% en peso referido al citronelal) de anhídrido acético en un período de tiempo de 6 h. Se agitó la mezcla de reacción adicionalmente 18 h a 0°C y se tomaron muestras en periodos regulados de tiempo y se las hidrolizó con NaOH 8%. Con esto, se precipitó como hidróxido el aluminio obtenido y se obtuvo primero que todo una suspensión. Después de algún tiempo se formaron dos fases claras. La fase orgánica fue analizada por cromatografía. En la Tabla 7 se agrupan los resultados:

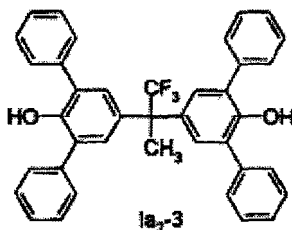
TABLA 7

Tiempo en h	Citronelal adicionado en g	Citronelal en g/100	Citronelal en g	en g/100g	Isopulegol en g	Citronelol g/100g	Citronelol en g	Ester* en g/100 g	Ester* en g
2	3,38	11,76	1,47	22,32	2,79	0,00	0,00	0,00	0,00
3	5,08	12,34	1,75	28,08	3,98	0,00	0,00	0,00	0,00
4	6,77	14,61	2,32	27,54	4,37	0,00	0,00	0,00	0,00
5	8,46	18,78	3,30	32,93	5,79	0,00	0,00	0,00	0,00
6	10,15	22,01	4,24	32,98	6,35	0,00	0,00	0,00	0,00
7	10,15	16,11	3,10	40,16	7,73	0,00	0,00	0,00	0,00
24	10,15	2,11	0,41	51,56	9,93	0,09	0,02	0,00	0,00
*Citronelilester del ácido citrónico									

La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,8 :98,5 : 0,4: 0,3.

Ejemplo 5

Transformación del citronelal en ciclo en presencia de uno de los catalizadores producidos a partir del ligando Ia₂-3 y en presencia de anhídrido acético con subsiguiente acondicionamiento y recuperación del ligando



Se disolvieron 8,0 g (13,6 mmol) del ligando Ia₂-3 a temperatura ambiente bajo argón en 140 ml de tolueno. Se añadieron 4,78 ml (9,09 mmol) de una solución al 25% de trietilaluminio en tolueno, se agitó por 1 h más. Se enfrió la suspensión formada de catalizador a 0°C y en un lapso de 5 h se añadió una mezcla de 70,0 g (0,45 mol) de citronelal y 0,7 g (6,86 mmol, 1% en peso referido al citronelal) de anhídrido acético. Se agitó por 1 h adicional a 0°C y 12 h más a temperatura ambiente. Al final del ensayo se añadieron 100 ml de soda cáustica al 8% y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se destiló el producto crudo a 1 mbar en una columna corta. A 58°C de temperatura de cabeza se obtuvieron 68,4 g de isopulegol con la siguiente mezcla (en cada caso % de superficie de CG): Isopulegol: 98,4%, neo-isopulegol: 0,6%, neoiso-isopulegol: 0,4%. Eso corresponde a un rendimiento químico del 97% referido a todos los diastereoisómeros y una diastereoselectividad de 99:1 (Isopulegol : otros diastereoisómeros).

La cola remanente en la subsiguiente destilación fue un sólido amarillo claro en una cantidad de 7,7g, el cual estaba compuesto hasta en 95% en peso del ligando empleado de la fórmula Ia₂-3 y hasta en 5% en peso de isopulegol.

Ejemplos 6-13

Transformación en ciclo del citronelal por empleo de diferentes compuestos de carbonilo como aditivos en la formación de ciclo mediante empleo del ligando Ia₂-3

Ejemplo 6

Formación de ciclo sin aditivos

En un matraz calentado se añadieron 580 mg (1,0 mmol) del ligando Ia₂-3 y 20 ml de tolueno anhidro. Se añadió a la solución clara a temperatura ambiente 350 ml (0,65 mmol, 1% molar referido al citronelal) de una solución 0,66 M de trietilaluminio en tolueno. Se agitó la solución por 1 h a 25°C, después de algunos minutos se obtuvo una suspensión gelatinosa del catalizador. Se enfrió a 0°C la suspensión de catalizador y se añadieron 10,2 g (65,8 mmol) -15°C de citronelal frío en un período de tiempo de 3 h. Se agitó la mezcla de reacción por 4 h más a 0°C y se tomaron muestras en intervalos regulares y se las hidrolizó con NaOH 8%. Con esto, se precipitó como hidróxido el aluminio obtenido y se obtuvo primero que todo una suspensión. Después de algún tiempo se formaron dos fases claras. La fase orgánica fue analizada por cromatografía. En la Tabla 8 se agrupan los resultados:

TABLA 8

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol g	Citronelol % peso	Citronelol g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	8,40	1,74	7,13	1,48	0,08	0,02	0,34	0,07
2	5,08	10,43	2,43	13,77	3,21	0,16	0,04	0,65	0,15
3	7,61	11,85	3,06	21,54	5,56	0,23	0,06	0,64	0,17
4	10,15	16,99	4,82	24,55	6,96	0,24	0,07	0,51	0,14
5	10,15	10,66	3,02	31,15	8,83	0,32	0,09	0,57	0,16
6	10,15	4,73	1,34	36,26	10,28	0,40	0,11	0,62	0,18
7	10,15	2,92	0,83	38,30	10,86	0,39	0,11	0,63	0,18
*Citroneliléster del ácido citronélico									

La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,4 : 99,0 : 0,5 : 0,1.

ES 2 313 618 T3

Ejemplo 7

Adición de acetaldehído

- 5 Se repitió el experimento como en el ejemplo 6, solo que se añadió el citronelal antes de la adición de 0,4% en peso de acetaldehído. En la tabla 9 se organizan los resultados:

TABLA 9

Tiempo en h	Citronelal añadido g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol g	Citronelol % peso	Citronelol g	Éster* % peso	Éster* g
1	2,54	10,27	2,13	6,56	1,36	0,10	0,02	0,35	0,07
2	5,08	12,53	2,92	13,73	3,20	0,13	0,03	0,28	0,07
3	7,61	13,51	3,49	20,45	5,28	0,15	0,04	0,27	0,07
4	10,15	12,34	3,50	26,87	7,62	0,26	0,07	0,28	0,08
5	10,15	6,84	1,94	32,05	9,09	0,30	0,09	0,31	0,09
6	10,15	3,45	0,98	35,33	10,02	0,33	0,09	0,31	0,09
7	10,15	1,62	0,46	36,88	10,46	0,36	0,10	0,32	0,09
*Citronililéster del ácido citrónico									

- 30 La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,4 :99,1 : 0,5 : 0,0.

Ejemplo 8

Adición de Nitrobenzaldehído

- 35 Se repitió el experimento como en el ejemplo 6, solo que se añadió el citronelal antes de la adición de 1,3% en peso de nitrobenzaldehído. En la tabla 10 se organizan los resultados:

TABLA 10

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	7,48	1,55	7,17	1,49	0,16	0,03	0,96	0,20
2	5,08	9,14	2,13	13,26	3,09	0,17	0,04	0,61	0,14
3	7,61	10,09	2,60	21,11	5,45	0,21	0,05	0,48	0,12
4	10,15	11,32	3,21	27,72	7,86	0,25	0,07	0,38	0,11
5	10,15	6,54	1,85	32,78	9,29	0,27	0,08	0,40	0,11
6	10,15	2,35	0,67	36,54	10,36	0,31	0,09	0,42	0,12
7	10,15	1,30	0,37	37,55	10,65	0,31	0,09	0,42	0,12
*Citronililéster del ácido citrónico									

- 60 La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,4 :99,2 : 0,4 : 0,0.

ES 2 313 618 T3

Ejemplo 9

Adición de cloral

- 5 Se repitió el experimento como en el ejemplo 6, solo que se añadió el citronelal antes de la adición de 1,3% en peso de cloral anhidro. En la tabla 11 se organizan los resultados:

TABLA 11

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	4,49	0,93	9,85	2,04	0,00	0,00	0,00	0,00
2	5,08	5,09	1,18	17,69	4,12	0,00	0,00	0,00	0,00
3	7,61	6,05	1,56	26,45	6,83	0,00	0,00	0,00	0,00
4	10,15	8,02	2,27	31,63	8,97	0,00	0,00	0,00	0,00
5	10,15	3,00	0,85	37,38	10,60	0,00	0,00	0,00	0,00
6	10,15	1,22	0,35	39,17	11,10	0,00	0,00	0,00	0,00
7	10,15	0,56	0,16	39,63	11,24	0,00	0,00	0,00	0,00
*Citroneliléster del ácido citrónico									

- 30 La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,5 :99,3 : 0,2 : 0,0.

Ejemplo 10

Adición de Etiléster de ácido purúvico

- 35 Se repitió el experimento como en el ejemplo 6, solo que se añadió el citronelal antes de la adición de 1,0% en peso de etiléster de ácido purúvico. En la tabla 12 se organizan los resultados:

TABLA 12

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	8,84	1,83	6,51	1,35	0,00	0,00	0,00	0,00
2	5,08	14,47	3,37	9,28	2,16	0,00	0,00	0,00	0,00
3	7,61	18,07	4,66	13,77	3,55	0,00	0,00	0,00	0,00
4	10,15	18,98	5,38	19,69	5,58	0,00	0,00	0,00	0,00
5	10,15	13,94	3,95	25,09	7,11	0,00	0,00	0,00	0,00
6	10,15	9,93	2,82	28,64	8,12	0,00	0,00	0,00	0,00
7	10,15	7,14	2,02	31,27	8,87	0,00	0,00	0,00	0,00
*Citroneliléster del ácido citrónico									

- 65 La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,5 :99,5 : 0,0 : 0,0.

ES 2 313 618 T3

Ejemplo 11

Adición de trifluoroacetona

- 5 Se repitió el experimento como en el ejemplo 6, solo que se añadió el citronelal antes de la adición de 1,0% en peso de 1,1,1-trifluoroacetona. En la tabla 13 se organizan los resultados:

TABLA 13

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	8,95	1,86	5,46	1,13	0,09	0,02	0,00	0,00
2	5,08	11,27	2,62	12,43	2,89	0,14	0,03	0,37	0,09
3	7,61	12,73	3,29	20,60	5,32	0,16	0,04	0,31	0,08
4	10,15	11,93	3,38	28,31	8,03	0,17	0,05	0,24	0,07
5	10,15	4,26	1,21	35,89	10,17	0,20	0,06	0,25	0,07
6	10,15	0,44	0,12	38,44	10,90	0,20	0,06	0,24	0,07
7	10,15	0,16	0,05	39,61	11,23	0,20	0,06	0,25	0,07
*Citroneliléster del ácido citronèlico									

30

La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,8 :98,9 : 0,3 : 0,0.

35

Ejemplo 12

- 40 Se repitió el experimento como en el Ejemplo 6 con una muestra de citronelal crudo producido mediante hidrogenación (con contenido incrementado de citronelol). En la Tabla 14 se organizan los resultados:

TABLA 14

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	11,48	2,38	2,94	0,61	0,32	0,07	6,86	1,42
2	5,08	17,03	3,96	6,40	1,49	0,53	0,12	6,72	1,56
3	7,61	17,42	4,50	11,33	2,92	1,06	0,27	9,93	2,56
4	10,15	9,99	2,83	13,72	3,89	2,17	0,62	20,52	5,82
5	10,15	3,97	1,13	15,07	4,27	2,67	0,76	26,34	7,47
6	10,15	2,61	0,74	15,35	4,35	2,83	0,80	27,73	7,86
7	10,15	1,96	0,56	15,52	4,40	2,92	0,83	28,22	8,00
*Citroneliléster del ácido citronèlico									

60

La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,5 :99,5 : 0,0 : 0,0.

65

ES 2 313 618 T3

Ejemplo 13

Se repitió el experimento como en el ejemplo 12, solo que se añadió el citronelal antes de la adición de 1,0% en peso de 1,1,1-trifluoracetona. En la tabla 15 se organizan los resultados:

TABLA 15

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g	Éster* % peso	Éster* en g
1	2,54	6,20	1,29	7,10	1,47	0,18	0,04	0,1	0,021
2	5,08	9,83	2,29	13,71	3,19	0,08	0,02	0,11	0,026
3	7,61	11,18	2,89	21,55	5,56	0,09	0,02	0,15	0,039
4	10,15	11,33	3,21	28,61	8,11	0,10	0,03	0,17	0,048
5	10,15	3,26	0,92	37,46	10,62	0,10	0,03	0,19	0,054
6	10,15	0,85	0,24	39,48	11,19	0,10	0,03	0,20	0,057
7	10,15	0,17	0,05	40,00	11,34	0,09	0,03	0,19	0,054
*Citroneliléster del ácido citrónico									

La relación de diastereoisómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol) fue de 0,5 : 99,0 : 0,3 : 0,2.

Ejemplo 14

Recuperación del complejo de catalizador con ligando Ia₂-3

A un matraz calentado se llevaron 2,93 g (4,99 mmol) del ligando Ia₂-3 y 100 ml de tolueno anhidro. A la solución clara se añadieron a temperatura ambiente 1,75 ml (3,33 mmol, 5% molar referido al citronelal) de una solución 0,66 M de trietilaluminio en tolueno. Se agitó la solución por 1 h a 25°C, después de algunos minutos se obtuvo una suspensión gelatinosa del catalizador. Se enfrió la suspensión de catalizador a 0°C y se añadieron 10,2 g (65,8 mmol) -15°C de citronelal frío en un período de tiempo de 1 h. Se agitó la mezcla de reacción por una hora adicional a 0°C. Se separó la mezcla de reacción del catalizador sólido mediante filtración. El filtrado fue reacondicionado como es normal, el tolueno fue eliminado por medio de destilación y el producto crudo obtenido fue analizado. En la tabla 16 están organizados los resultados:

TABLA 16

Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal en g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g
10,15	0,11	0,02	69,56	10,02	1,38	0,11

El catalizador separado por filtración fue suspendido en otros 100 ml de tolueno. La suspensión de catalizador así formada fue enfriada a 0°C y se añadieron 10,2 g (65,8 mmol) -15°C de citronelal frío en un período de tiempo de 6 h. Se agitó la mezcla de reacción por 18 h más a 0°C y después fue reacondicionada como es corriente y analizada. En la tabla 17 se agrupan los resultados:

TABLA 17

Tiempo en h	Citronelal añadido en g	Citronelal % peso	Citronelal en g	Isopulegol % peso	Isopulegol en g	Citronelol % peso	Citronelol en g
4	3,38	1,85	1,74	3,31	3,12	0,00	0,00
5	6,77	2,97	2,90	3,90	3,81	0,00	0,00
6	10,15	3,65	3,69	5,37	5,43	0,03	0,03
7	10,15	1,81	1,83	7,01	7,08	0,03	0,03
24	10,15	0,02	0,02	9,70	9,79	0,06	0,06

Ejemplo 15

Método para la recuperación del ligando Ia₂-3

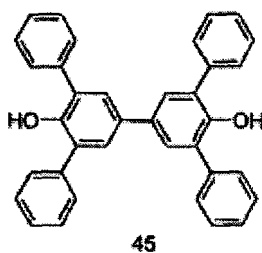
A una solución de 23,44 g (40 mmol) del ligando Ia₂-3 en 800 ml de tolueno anhidro se añadieron a temperatura ambiente 14 ml (26,4 mmol, 1% molar referido al citronelal) de una solución 0,66 M de trietilaluminio en tolueno. Se agitó la solución por 1 h a 25°C, después de algunos minutos se obtuvo una suspensión gelatinosa del catalizador. La suspensión de catalizador fue enfriada a 0°C y se enfrió una mezcla de 406 g (2,64 mol) y 4,06 g (1% molar referida al citronelal) de trifluoracetona a -15°C y fue añadida en un período de tiempo de 3 h. Se agitó por 4 h más 0°C, con lo que se formó una solución clara.

Se separó por destilación el tolueno a presión normal en una columna Vigreux de 15 cm. A la solución clara se añadieron 80 g de 1-metilnaftaleno como compuesto de alto punto de ebullición, y se separaron por destilación a 10 mbar en total 364 g de isopulegol. Eso corresponde a un rendimiento de 87%. En la cola cristalizaron por enfriamiento cristales blancos. Mediante filtración se obtuvieron en total 20,0 g de un sólido blanco, el cual luego de los análisis pudo ser identificado como ligando Ia₂-3, contaminado con cerca de 5% de 1-metilnaftol. Con ello, mediante una cristalización sencilla se pudo recuperar 81% del ligando Ia₂-3. Mediante separación por destilación de 1-metilnaftol se pudieron obtener otros 3,1 g del ligando Ia₂-3 en forma pura.

Ejemplo 16

(No acorde con la invención)

Transformación del citronelal en ciclo con un catalizador a base de ligando 45 con trietilaluminio en presencia de ácido acético bajo rendimiento parcial

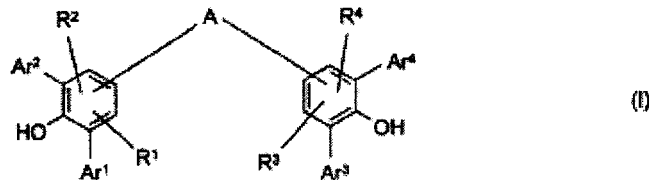


Se disolvieron 618 mg (1,2 mmol) del ligando 36 (pureza: 98,8%) en 30 g de tolueno. Se añadieron lentamente 0,342 g (0,74 mmol) de trietilaluminio en forma de una solución al 25% en tolueno. Se formó un producto gelatinoso y se agitó todavía por 40 minutos más a 20°C. Después se enfrió la solución de catalizador a 0°C y se añadió en 6 porciones una solución de 11,7 g (74,4 mmol) de citronelal racémico y 61 mg de ácido acético en 24 g de tolueno. Después de cada adición se agitó por aproximadamente 50 minutos más. A continuación se agitó la mezcla de reacción con 10 ml de soda cáustica al 8%, se separó la fase orgánica y se analizó por cromatografía de gases. Se obtuvieron los siguientes resultados: Citronelal: 63,9%; neo-isopulegol: 0,2%; isopulegol: 24,9%; neoiso-isopulegol: 0,1%; iso-isopulegol: 0,07%; citroneliléster de ácido citronelico: 7,3%.

A un rendimiento del 34,1% la selectividad para el isopulegol fue de 74,2%. Se obtuvo un producto con la siguiente distribución de isómeros (neo-isopulegol : isopulegol : neoiso-isopulegol : iso-isopulegol): 0,8 : 98,5 : 0,4 : 0,3.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de Diarilfenoxi-aluminio obtenibles mediante reacción de un ligando de bis (diarilfenol) de la fórmula (I)



donde

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ son iguales o diferentes y en cada caso independientemente uno de otro son un radical arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un radical heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono, los cuales respectivamente, dado el caso, pueden portar 1 a 7 sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre los grupos de sustituyentes alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquil C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5a}R^{6a}R^{7a}, arilo C₆ a C₁₀ sustituidos ó no, -NR^{8a}R^{9a}, -SR^{10a} y NO₂,

R¹, R², R³, R⁴ son iguales o diferentes y en cada caso, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquil C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5b}R^{6b}R^{7b}, arilo C₆ a C₁₀ sustituidos ó no, -NR^{8b}R^{9b}, -SR^{10b}, -NO₂ y R¹ o R² y/o R³ o R⁴ junto con A pueden formar un ciclo aromático o no aromático, y

A (1) representa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada y/o cíclico con 1 a 25 átomos de carbono, el cual puede ser saturado o con una o varias insaturaciones y/o parcialmente aromático y, dado el caso, puede exhibir uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, elegidos de entre los grupos de heteroátomos O, S y N^{R11} y/o uno o varios grupos funcionales iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo de grupos funcionales C(O), S(O) y S(O)₂, y que, dado el caso, pueden portar uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo de los sustituyentes alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₁₀, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5c}R^{6c}R^{7c}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido ó no, hetarilo C₂ a C₁₀ sustituido o no, -NR^{8c}R^{9c}, -SR^{10c}, -NO₂, acilo C₁ a C₁₂ y carboxilo C₁ a C₁₀, ó

(2) representa un radical arilo con 6 a 15 átomos de carbono o un radical heteroarilo con 2 a 15 átomos de carbono, los cuales respectivamente, dado el caso, pueden portar 1 a 5 sustituyentes, elegidos de entre el grupo de los sustituyentes alquilo C₁ a C₆, perfluoroalquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂, halógeno, -SiR^{5d}R^{6d}R^{7d}, arilo C₆ a C₁₀ sustituido ó no, -NR^{8d}R^{9d}, SR^{10d}, NO₂, ó

(3) representa un grupo funcional o un heteroátomo elegido de entre el grupo -O-, -S-, -N(R¹¹)-, -S(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -P(R¹¹)-, -(R¹¹)P(O)- y -Si(R¹²R¹³), donde los radicales R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} a R^{5d}, R^{6d}, R^{7d}, R^{8d}, R^{9d}, R^{10d} y R¹¹ a R¹³ cada caso independientemente uno de otro representan alquilo C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₂ y/o arilo C₆ a C₁₀ sustituido ó no, y los radicales R^{8a} y R^{9a}, R^{8b} y R^{9b}, R^{8c} y R^{9c}, R^{8d} y R^{9d} independientemente uno de otro en cada caso conjuntamente también pueden formar un radical hidrocarburo cíclico con 2 a 8 átomos de carbono, el cual puede exhibir uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S y NR^{11a} y R^{11a} puede tener los significados dados para R¹¹,

con un compuesto de aluminio de la fórmula (II)



donde

Al significa aluminio

R¹⁴ significa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 5 átomos de carbono y

p significa 0 o un número entero de 1 a 3,

y/o

con un compuesto de aluminio de la fórmula (III)

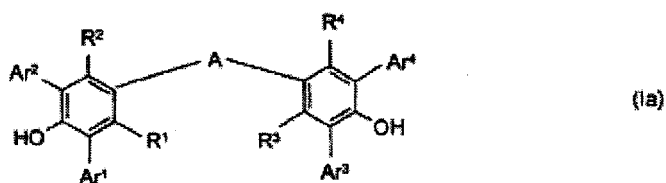


donde

Al significa aluminio y

M significa litio, sodio o potasio.

2. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio según la reivindicación 1, obtenible mediante reacción de un ligando de bis (diarilfenol) de la fórmula (Ia)



donde los radicales Ar¹ a Ar⁴, R¹ a R⁴ y A tienen los significados indicados para la fórmula (I).

3. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque los radicales Ar¹ a Ar⁴ son iguales.

4. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque los radicales Ar¹ a Ar⁴ son fenilo.

5. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque los radicales R¹ a R⁴ son iguales.

6. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque los radicales R¹ a R⁴ son hidrógeno.

7. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque se emplean el ligando de bis(diarilfenol) de la fórmula (I) y los compuestos de aluminio de las fórmulas (II) y/o (III) en una relación molar de 10:1 a 1:1.

8. Compuesto de diarilfenoxi-aluminio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque se emplean el ligando de bis(diarilfenol) de la fórmula (I) y los compuestos de aluminio de las fórmulas (II) y/o (III) en una relación molar de 3:2.

9. Empleo de los compuestos de diarilfenoxi-aluminio según una de las reivindicaciones 1 a 8 como catalizadores.

10. Empleo de acuerdo con la reivindicación 9 para formar ciclo desde citronelal hasta isopulegol.

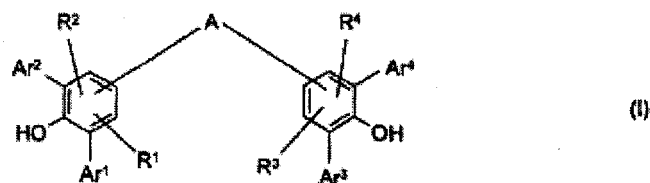
11. Método para la producción del isopulegol de la fórmula (IV)



incluyendo la transformación del citronelal en ciclo de la fórmula (V)



en presencia de un catalizador, es cuál es obtenible mediante reacción de un ligando de bis(diarilfenol) de la fórmula (I)



donde

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴, R¹, R², R³, R⁴ y A poseen los significados indicados previamente para la fórmula (I),
con un compuesto de aluminio de la fórmula (II)



donde

Al significa aluminio y

R¹⁴ significa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 5 átomos de carbono y

p significa 0 cero o un número entero de 1 a 3,

y/o

con un compuesto de aluminio de la fórmula (III)

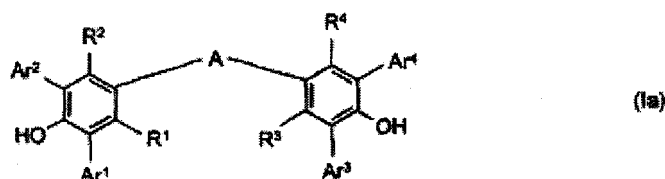


donde

Al significa aluminio y

M significa litio, sodio o potasio.

12. Método acorde con la reivindicación 11, **caracterizado** porque se realiza la formación del ciclo en presencia de un catalizador el cual es obtenible mediante reacción de un ligando de bis (diarilfenol) de la fórmula (Ia)



donde

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴, R¹, R², R³, R⁴ y A poseen los significados indicados previamente para la fórmula (I).

13. Método acorde con la reivindicación 11 ó 12 para la producción de isopulegol ópticamente activo de la fórmula (IVa)



ES 2 313 618 T3

que incluye la transformación del citronelal en ciclo ópticamente activo de la fórmula (Va)



donde en cada caso (*) señala un átomo asimétrico de carbono.

14. Método según una de las reivindicaciones 11 a 13 para la producción de L-(-)-ispulegol que incluye la transformación en ciclo del D-(+)-citronelal.

15. Método acorde con una de las reivindicaciones 11 a 14, **caracterizado** porque como compuesto de aluminio se emplea un compuesto de la fórmula (II).

16. Método según una de las reivindicaciones 11 a 15, **caracterizado** porque como compuesto de aluminio se emplea trimetil- ó trietilaluminio.

17. Método según una de las reivindicaciones 11 a 16, **caracterizado** porque se emplean el ligando de bis (diarilfenol) de la fórmula (I) y los compuestos de aluminio de las fórmulas (II) y/o (III) en una relación molar de 10:1 a 1:1.

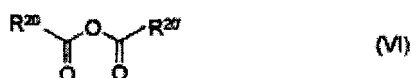
18. Método según una de las reivindicaciones 11 a 17, **caracterizado** porque se emplean el ligando de bis (diarilfenol) de la fórmula (I) y los compuestos de aluminio de las fórmulas (II) y/o (III) en una relación molar de 1,5:1.

19. Método según una de las reivindicaciones 11 a 18, **caracterizado** porque se ejecuta la formación del ciclo en presencia de un ácido orgánico.

20. Método según la reivindicación 19, **caracterizado** porque como ácido orgánico se emplea ácido acético.

21. Método según una de las reivindicaciones 11 a 20, **caracterizado** porque se ejecuta la formación del ciclo en presencia de por lo menos un compuesto elegido de entre el grupo de anhídridos de ácido carboxílico, aldehídos, cetonas y viniléter.

22. Método según la reivindicación 21, **caracterizado** porque se ejecuta la formación de ciclo en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula (VI)



donde

R^{20} , $R^{20'}$ son iguales o diferentes y son radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado ó radical alquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , donde los mencionados radicales en cada caso pueden exhibir uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo OR^{10e} , SR^{10f} $NR^{8e}R^{9e}$ y halógeno y donde R^{20} y $R^{20'}$ pueden formar conjuntamente también un anillo de 5 a 8 miembros, el cual puede exhibir uno o varios dobles enlaces etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo O, S y NR^{11b} y donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener independientemente uno de otro los significados suministrados previamente para R^{11} ,

o se ejecuta en presencia de un aldehído de la fórmula (VII)



donde

el radical R^{21} es un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , donde los radicales mencionados en cada caso pueden exhibir uno o varios sustituyentes elegidos de entre el grupo OR^{10e} , SR^{10f} $NR^{8e}R^{9e}$ y halógeno, donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} y R^{9e} independientemente uno de otro pueden tener los significados previamente indicados para R^{11} ,

ES 2 313 618 T3

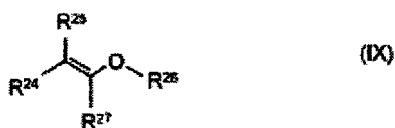
o se ejecuta en presencia de una cetona de la fórmula (VIII)



donde

R^{22} , R^{23} son iguales o diferentes y en cada caso son un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} o un radical alcóxicarbonilo C_1 a C_6 donde los mencionados radicales en cada caso pueden exhibir uno o varios sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre el grupo OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno, y donde R^{22} y R^{23} pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, el cual exhibe uno o varios enlaces dobles etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S, NR^{11b} y donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} pueden tener independientemente uno de otro los significados indicados para R^{11} ,

o se ejecuta en presencia de un viniléter de la fórmula general (IX)



donde

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} son iguales o diferentes y son, independientemente uno de otro, en cada caso un radical alquilo C_1 a C_{12} ramificado o no ramificado o radical aralquilo C_7 a C_{12} o un radical arilo C_6 a C_{10} , donde los mencionados radicales pueden exhibir en cada caso uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo de oxo, OR^{10e} , SR^{10f} , $\text{NR}^{8e}\text{R}^{9e}$ y halógeno y donde R^{25} y R^{26} pueden formar conjuntamente también un anillo de 5 a 8 miembros, el cual puede exhibir uno o varios enlaces dobles etilénicos y uno o varios heteroátomos iguales o diferentes elegidos de entre el grupo O, S, NR^{11b} y donde R^{10e} , R^{10f} , R^{8e} , R^{9e} y R^{11b} independientemente uno de otro pueden tener los significados indicados para R^{11} .

23. Método acorde con la reivindicación 21 o 22, **caracterizado** porque se ejecuta la formación del ciclo en presencia de anhídrido acético, propionaldehído, anhídrido píválico y/o anhídrido benzoico.

24. Método según la reivindicación 21 o 22, **caracterizado** porque se ejecuta la formación del ciclo en presencia de acetaldehído, propionaldehído, cloral, 1,1,1-trifluoracetona, 1,1,1-trifluoracetofenona, metiléster del ácido pirúvico, etiléster del ácido pirúvico ó hexafluoracetona.

25. Método según una de las reivindicaciones 21 a 24, **caracterizado** porque se emplea el anhídrido de ácido carboxílico, el aldehído, la cetona y/o el viniléter en una cantidad de 0,01% molar a 5% molar, referida a la cantidad del citronelal empleado.

26. Método según una de las reivindicaciones 21 a 25, **caracterizado** porque está presente una solución o suspensión del catalizador y se añade una mezcla del citronelal a hacerse reaccionar con el anhídrido de ácido carboxílico, el aldehído, la cetona y/o el viniléter.

27. Método según una de las reivindicaciones 21 a 26, **caracterizado** porque se añade en un período de tiempo de 30 min a 6 h la mezcla del citronelal a hacerse reaccionar con el anhídrido de ácido carboxílico, el aldehído, la cetona, y/o el viniléter.

28. Método acorde con una de las reivindicaciones 11 a 27, **caracterizado** porque el ligando de bis (diarilfenol) empleado de la fórmula (I) se recupera después de ocurrida la reacción.

29. Método según la reivindicación 28, que abarca las etapas

- eliminación mediante destilación del solvente empleado en dado caso, así como del compuesto posteriormente empleado en dado caso, de la mezcla de producto,
- adición de un solvente de alto punto de ebullición al residuo obtenido en la etapa a),
- separación mediante destilación del isopulegol de la mezcla obtenida en la etapa b) y
- enfriamiento de la cola de destilación obtenida en la etapa c) con cristalización del ligando de bis(diarilfenol) empleado de la fórmula (I).

ES 2 313 618 T3

30. Método según una de las reivindicaciones 11 a 27, **caracterizado** porque después de ocurrida la reacción se recupera el compuesto de diarilfenoxi-aluminio empleado como catalizador.

5 31. Método para la producción de mentol que abarca la producción de isopulegol de la fórmula (IV) según una de las reivindicaciones 11 a 30 y a continuación hidrogenación del doble enlace etilénico del isopulegol así obtenido.

32. Método según la reivindicación 31 para la producción de mentol ópticamente activo que abarca las etapas

10 a) Producción de isopulegol ópticamente activo de la fórmula (IVa) según una de las reivindicaciones 11 a 31 e

b) hidrogenación del doble enlace etilénico del isopulegol ópticamente activo así obtenido.

15 33. Método según la reivindicación 32 para la producción de L-(-)-mentol que incluye las etapas

a) Producción de L-(-)-isopulegol según una de las reivindicaciones 11 a 32 e

b) Hidrogenación del doble enlace etilénico del L-(-)-isopulegol ópticamente activo así obtenido.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65