



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 688**

51 Int. Cl.:

C07C 29/78 (2006.01) **C07C 29/17** (2006.01)
C07C 29/56 (2006.01) **C07C 35/17** (2006.01)
C07C 35/12 (2006.01) **B01D 9/00** (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778244 .1**

96 Fecha de presentación : **15.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1919851**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

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

30 Prioridad: **26.08.2005 DE 10 2005 040 655**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2010

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

72 Inventor/es: **Rauls, Matthias;**
Jakel, Christoph;
Kashani-Shirazi, Nawid y
Ebel, Klaus

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).

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ISOPULEGOL ENRIQUECIDO.

DESCRIPCIÓN.

5 Campo técnico de la invención:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de isopulegol enriquecido por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene isopulegol. De manera especial, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de n-isopulegol enantiómeramente enriquecido a partir de isopulegol ópticamente activo con un pequeño exceso enantiomérico, por medio de una cristalización a partir de la fusión. Por otra parte, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de mentol a partir del n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido, preparado por medio de una cristalización a partir de la fusión.

El mentol es un producto activo de origen natural, que encuentra una amplia aplicación en farmacia, en cosmética y en la industria de los artículos comestibles. El mentol se presenta en las fuentes naturales, por ejemplo en el aceite de menta piperita, en forma de cuatro pares de enantiómeros diastereómeros, de entre los cuales únicamente el componente principal, el (-)-mentol, tiene las propiedades gustativas y otras propiedades sensoriales deseadas. Por lo tanto, siempre es inevitable una purificación en varias etapas del mentol natural. Si se lleva a cabo la obtención del mentol por vía sintética, tiene que asegurarse por medio de la vía sintética que el producto final sea el (-)-mentol puro. Puesto que, en general, esto no se consigue o únicamente se consigue de manera incompleta, también en este caso tienen que ser separados entre sí los productos de la reacción con métodos de ingeniería química. Los otros diastereómeros, que están presentes junto al (-)-mentol y al (+)-mentol, pueden ser separados por destilación, aún cuando esto se lleve a cabo con un coste considerable. Por el contrario, el (-)-mentol y el (+)-mentol no pueden ser separados como consecuencia de que sus propiedades físicas son idénticas.

Se conoce un gran número de procedimientos para llevar a cabo la separación de isómeros ópticos en general o bien en particular para la separación del (+)-mentol

- 2 -

y del (-)-mentol. Los grupos esenciales de los métodos en este caso son: a) la cristalización directa del producto activo a partir de un disolvente o a partir de la fusión, b) la formación de un derivado diastereómero con un agente quiral (por ejemplo en forma de una sal o de un éster) y la cristalización o la destilación de la mezcla de diastereómeros formada, que se diferencia ahora en sus propiedades físicas, c) los métodos cromatográficos y d) los métodos enzimáticos. Así mismo existen métodos de laboratorio que pueden ser designados con propiedad como experimentales, que desde luego no juegan ningún papel para una aplicación industrial. Una exposición detallada de todos los métodos relevantes y de sus diversas formas de realización se encuentra, por ejemplo, en la publicación de los autores Jaques, J. et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Krieger Publishing Co. 1994.

Se ha investigado profusamente la formación directa de cristales del mentol, que es extraordinariamente difícil. Se sabe desde hace mucho tiempo que el mentol cristaliza en diversas modificaciones, que pueden transformarse entre sí en las proximidades del punto de fusión (véase la publicación de K. Schaum, *Lieb. Ann. Chem.* 308 (1899), página 37). Las modificaciones descritas forman, en función de la temperatura, un sistema de fases extraordinariamente complejo con formación de cristales mixtos isotrimorfos, tal como ha sido descrito por los autores Kuhnert-Brandstätter et al. en *Archiv der Pharmazie* 307 (1974) página 497. Este comportamiento inusual conduce a una amplia miscibilidad mutua de los isómeros en el cuerpo sólido, que se denominan soluciones sólidas, que en la mayoría de los casos impide una separación de los isómeros por medio de una cristalización directa.

Estado de la técnica:

En la publicación WO 03/083028 se ha descrito una cristalización exenta de disolventes del mentol a partir de la fusión a temperaturas muy bajas (-60°C). En este caso se obtiene el mentol a partir de un aceite obtenido de fuentes naturales, que contiene una pluralidad de otros componentes.

Los autores S. Tandon et al. describen en la publicación *Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences*, 20, (1998) 25-27 un procedimiento comparable para llevar a cabo el aislamiento del mentol a partir de un aceite esencial por medio de una cristalización a temperaturas de hasta -35°C inclusive.

- 3 -

La publicación DE 195 36 827-A se refiere a un procedimiento para llevar a cabo la separación de mezclas eutécticas líquidas por medio de una cristalización sobre superficies frías, sobre las cuales se han dispuesto cristales de siembra, sobre los cuales crecen cristales de la misma especie, que son desprendidos en forma líquida tras calentamiento de las superficies.

El mentol sintético se obtiene en la mayoría de los casos a través del producto intermedio constituido por el isopulegol, que únicamente se diferencia del mentol por un doble enlace en la cadena lateral iso-propilo. El mentol se libera a partir del anterior, sin pérdida de la estereoespecificidad, por medio de una hidrogenación. En la publicación FR 1.374.732 se divulga un procedimiento para llevar a cabo la separación de isómeros del mentol, que sólo puede alcanzarse difícilmente por medio de una cristalización: en aquella publicación se describe la purificación del isopulegol por medio de una cristalización fraccionada a partir de éter de petróleo o bien de acetona a temperaturas comprendidas entre -40°C y -75°C. De este modo, se consigue una separación del isopulegol de sus otros tres diastereómeros.

La publicación US 5,663,460 divulga la purificación del (-)-n-isopulegol por medio de una cristalización a partir de éter de petróleo o, de manera ventajosa, a partir de acetona a temperaturas comprendidas entre -20°C y -60°C. En este caso, también puede conseguirse un aumento de la pureza óptica. Se ha descrito en la publicación US 3,218,361 otro procedimiento para llevar a cabo la purificación del isopulegol por medio de una cristalización.

Tarea de la invención:

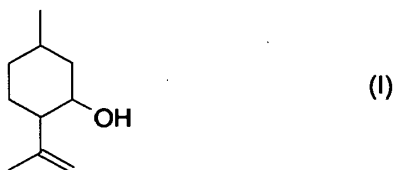
A partir del estado de la técnica se plantea la tarea de proporcionar un procedimiento que permita proporcionar isopulegol con una elevada pureza química y óptica y que sea adecuado para una aplicación económica a escala industrial. Desde el punto de vista de la aplicación del isopulegol, que debe ser obtenido, o bien de sus productos derivados sobre los seres humanos, deben ser evitados en este caso, ampliamente, aquellos reactivos o disolventes orgánicos que sean cuestionables desde el punto de vista fisiológico.

30 Descripción de la invención así como de las formas de realización preferentes:

La tarea se resolvió, de conformidad con la invención, por medio de la preparación de un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, para llevar

- 4 -

a cabo la obtención de isopulegol enriquecido de la fórmula (I)



por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene isopulegol de la fórmula (I).

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para llevar a cabo la purificación de isopulegol por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene, además de isopulegol, también otras impurezas o compuestos no deseados, por ejemplo productos secundarios, que se forman durante la obtención del isopulegol empleado, pero que, sin embargo, está esencialmente exenta de
10 disolventes.

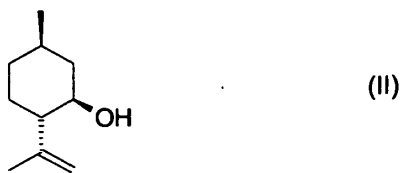
En el ámbito de la presente invención se entenderá bajo el concepto de isopulegol enriquecido, aquel que presenta una pureza química de aproximadamente el 90 % en peso como mínimo, de manera preferente de aproximadamente el 95 % en peso como mínimo y, de manera especialmente preferente, comprendida entre
15 aproximadamente un 95 y aproximadamente un 99,95 % en peso. En este caso debe entenderse por isopulegol de la fórmula (I) una mezcla de los cuatro posibles diastereómeros del isopulegol, concretamente el n-isopulegol, el iso-isopulegol, el neo-isopulegol y el neoiso-isopulegol.

Como materia prima para llevar a cabo la realización del procedimiento de
20 conformidad con la invención es adecuado el isopulegol de cualquier origen, es decir el isopulegol aislado a partir de fuentes naturales o bien el isopulegol preparado por vía sintética. La fusión que debe ser empleada de conformidad con la invención está constituida, de manera preferente, por un 70 % en peso aproximadamente como mínimo, de manera especialmente preferente por un 75 % en peso aproximadamente
25 como mínimo, de manera muy especialmente preferente entre aproximadamente un 80 y aproximadamente un 100 % en peso y, de manera particularmente preferente, entre aproximadamente un 85 y aproximadamente un 100 % en peso de isopulegol.

La invención se refiere, de manera especial, a un procedimiento para llevar a cabo la obtención de n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y/o

- 5 -

diastereómeramente enriquecido de la fórmula (II)



por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene n-isopulegol de la fórmula (II) y, en caso dado, otros diastereómeros del isopulegol.

5 Las materias primas preferentes o bien sus fusiones están constituidas por un 70 % en peso aproximadamente como mínimo, de manera preferente por un 75 % en peso aproximadamente como mínimo y, de forma especialmente preferente, desde aproximadamente un 80 hasta aproximadamente un 100 % en peso y, de una manera muy especialmente preferente, desde aproximadamente un 85 hasta

10 aproximadamente un 100 % en peso de n-isopulegol de la fórmula (II). Tales fusiones pueden contener también los diastereómeros del isopulegol que han sido citados precedentemente en proporciones variables así como en cantidades diferentes, según el origen o bien el tipo de la obtención del n-isopulegol que debe ser transformado de conformidad con la invención.

15 El n-isopulegol de la fórmula (II), que puede ser obtenido por medio de la cristalización de conformidad con la invención a partir de la fusión, se obtiene, de manera usual, en forma diastereómeramente enriquecida. En este caso debe entenderse por el concepto de diastereómeramente enriquecido, que los productos obtenidos, de conformidad con la invención, presentan un contenido en el

20 diastereómero deseado n-isopulegol, con relación a los restantes diastereómeros que han sido citados precedentemente, mayor que el de la fusión empleada de conformidad con la invención.

Cuando se emplean materias primas ópticamente activas, es decir aquellas materias primas en las cuales no se presentan en la misma proporción los dos

25 enantiómeros del n-isopulegol, se obtiene n-isopulegol enantiómeramente enriquecido en el ámbito del procedimiento de cristalización de conformidad con la invención. En este caso se entenderá por el concepto de enantiómeramente enriquecido que los productos, que pueden ser obtenidos de conformidad con la invención, presentan un contenido de un enantiómero del n-isopulegol, con relación a

- 6 -

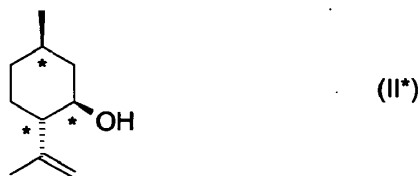
los otros enantiómeros, es decir un mayor exceso enantiomérico (ee), mayor que el de la fusión empleada de conformidad con la invención.

Por lo tanto, el procedimiento de conformidad con la invención posibilita también la obtención de n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y diastereómeramente enriquecido por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene un n-isopulegol ópticamente activo con menor exceso enantiomérico.

Las materias primas preferentes, de conformidad con la invención, o bien sus fusiones contienen n-isopulegol con un exceso enantiomérico de aproximadamente un 75 % ee como mínimo, de manera especialmente preferente de aproximadamente un 80 % ee como mínimo y, de una forma muy especialmente preferente, comprendido entre aproximadamente un 85 y aproximadamente un 90 % ee.

Cuando son empleadas las materias primas ópticamente activas, que han sido descritas precedentemente, se obtiene en el ámbito del procedimiento de conformidad con la invención, de manera usual, el n-isopulegol con un exceso enantiomérico de aproximadamente un 85 % ee como mínimo, de manera preferente comprendido entre aproximadamente un 90 y aproximadamente un 100 % ee, de manera especialmente preferente comprendido entre aproximadamente un 95 y aproximadamente un 99,9 % ee y, de una forma muy especialmente preferente, comprendido entre aproximadamente un 97 y aproximadamente un 99,9 % ee.

El procedimiento de cristalización, de conformidad con la invención, es adecuado, en el ámbito de una forma preferente de realización, para llevar a cabo la obtención de L-(-)-isopulegol, enantiómeramente enriquecido, de la fórmula (II*)



en la que * designa respectivamente un átomo de carbono asimétrico en la configuración absoluta representada, por medio de una cristalización de fusiones que contienen al L-(-)-n-isopulegol.

El concepto de cristalización a partir de la fusión o bien de cristalización en fusión es conocido por el técnico en la materia y ha sido descrito detalladamente, por

- 7 -

ejemplo, en la publicación del autor G.F. Arkenbout, Melt Crystallization Technology, Lancater/PA, Technomic Publ. Co., 1995. En este caso debe entenderse por una cristalización, en el ámbito de la presente invención, la que se lleva a cabo a partir de la fusión, es decir a partir de una mezcla constituida por el material de partida líquido, es decir fundido y, en caso dado, ya solidificado, sin adición de otros componentes, tales como, por ejemplo, disolventes u otros productos auxiliares.

La cristalización en fusión de conformidad con la invención se lleva a cabo en forma de una cristalización en capas. Para llevar a cabo una cristalización en capas se introduce de manera usual una superficie enfriada en la fusión del isopulegol, en caso dado ópticamente activo, empleado como materia prima. A continuación se forma sobre la superficie enfriada, introducida, una capa cristalina constituida por el isopulegol en caso dado enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido que, a continuación, puede ser separada de la fusión madre remanente. El isopulegol cristalino, enriquecido, obtenido de este modo, puede ser fundido de nuevo en otras etapas de purificación, en ausencia de productos auxiliares (por ejemplo con ayuda de un lavado con producto puro, "exudado" ligeramente por debajo del punto de fusión). A continuación, esta operación puede ser repetida tantas veces como se quiera, con objeto de aumentar la pureza y el rendimiento del cristalizado fundido y en fusión madre. Por regla general, en el ámbito del procedimiento, que debe ser realizado ventajosamente de conformidad con la invención para la cristalización en capas, debe distinguirse entre los procedimientos dinámicos y los procedimientos estáticos. En el caso de los procedimientos dinámicos, la fase madre, es decir la materia prima fundida se mueve de forma activa o pasiva a lo largo del cristalizado o bien a lo largo de la superficie fría. En el ámbito de los procedimientos estáticos se conduce la cristalización en fusión de conformidad con la invención en una fusión agitada.

Por lo tanto, el procedimiento de conformidad con la invención puede llevarse a cabo, también, en forma de una cristalización en capas dinámica. En el ámbito de una forma de realización preferente se lleva a cabo esta variante en intercambiadores de calor de haces tubulares, como los que han sido descritos en la publicación del autor G.F. Arkenbout, Melt Crystallization Technology, Lancater/PA, Technomic Publ. Co., 1995 (capítulo 6.2). En este caso se conducen la

- 8 -

fusión y el agente de refrigeración, por ejemplo, en forma de una película en estado de lluvia fina, sobre las paredes internas y sobre las paredes externas del intercambiador de calor. Un dispositivo de este tipo permite una separación más fácil del isopulegol cristalino obtenido de la fusión madre o bien de las fracciones exudadas obtenidas en caso dado por medio de un simple escurrido bajo el efecto de la fuerza de la gravedad y no requiere ningún otro órgano agitador con excepción de una bomba de recirculación.

Para llevar a cabo una cristalización en capas dinámica se carga el isopulegol, en caso dado ópticamente activo, que sirve como sustancia de partida, de manera usual con una temperatura, que puede ser leída en el diagrama de fusión, situada por encima de su punto de fusión, en el cristizador en fusión que ha sido descrito precedentemente y se conduce a través de los intercambiadores de calor de haces tubulares, refrigerados, por recirculación. Para conseguir un resultado ventajoso de la cristalización se elige la disminución de la temperatura del medio de refrigeración preferentemente de tal manera, que se forme en un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 10 horas, de manera preferente comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 horas, una capa cristalina con un espesor comprendido entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 50 mm, de manera preferente comprendido entre aproximadamente 5 mm y aproximadamente 20 mm. Las temperaturas del medio de refrigeración, que son necesarias para esta finalidad, se encuentran por regla general aproximadamente entre 1 K y aproximadamente 40 K, de manera preferente entre 5 K y aproximadamente 20 K por debajo de la correspondiente temperatura de fusión.

Una vez llevada a cabo la cristalización dinámica en capas se descarga por regla general la fusión madre remanente. Por medio del aumento de la temperatura del medio de calefacción o bien del medio de refrigeración del intercambiador de calor pueden fundirse los restos de fusión madre, en caso dado adheridos, o bien las impurezas en caso dado ocluidas o bien pueden eliminarse por medio de un drenaje. Las temperaturas ventajosas del caloportador se encuentran situadas en el intervalo comprendido entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 60°C, de manera especialmente ventajosa entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C. En este proceso, que se denomina "exudación" puede volverse a fundir, según las

- 9 -

exigencias de pureza, aproximadamente desde un 1 hasta aproximadamente un 50 % en peso, con frecuencia desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 20 % en peso del isopulegol cristalizado. A continuación se funde ventajosamente la capa cristalina remanente, que está enriquecida en el enantiómero o bien que está enriquecida en el diastereómero y o bien se envía para su aplicación ulterior o se cristaliza de nuevo para llevar a cabo una purificación adicional o bien un aumento del exceso enantiomérico o bien del exceso diastereomérico. La fusión madre, separada en la forma que ha sido descrita, y la fracción liberada por medio de la exudación, pueden ser recicladas hasta el procedimiento de conformidad con la invención con objeto de aumentar el rendimiento. De manera alternativa, existe la posibilidad de lavar la capa cristalina, como paso previo a la "exudación", por medio de la puesta en contacto de la misma con producto puro fundido, es decir con objeto de liberarlo de la lejía madre en caso dado fuertemente adherida.

De forma alternativa a la anterior, la cristalización en fusión de conformidad con la invención puede ser llevada a cabo también en forma de una cristalización en suspensión. En este caso, se generan los cristales usualmente en forma suspendida en su fusión madre sin que tenga que formarse una capa cristalina. En este caso, son posibles una forma de trabajo continua a temperatura constante y una forma de trabajo discontinua con temperatura sucesivamente descendente. En este caso, entran en consideración como superficies frías, por ejemplo, las paredes de un recipiente con agitador, equipadas con un agitador que barra la pared, que se denomina refrigerador raspador o entran en consideración las superficies barridas en un cristizador con discos de refrigeración. De manera alternativa puede enfriarse la fusión también por medio de la aplicación de un vacío y de una evaporación adiabática del material valorizable (o bien, lo cual es menos preferente, por medio de un disolvente aportado de manera auxiliar). La separación de los cristales suspendidos puede llevarse a cabo a continuación en la forma en sí conocida por el técnico en la materia, por ejemplo con un órgano de filtración de cualquier tipo, por ejemplo con una nutcha, con una centrífuga o con un filtro de banda. Como consecuencia del efecto de purificación extremadamente elevado, que puede ser alcanzado en principio, también puede llevarse a cabo la separación por medio de una columna de lavado, conduciéndose a contracorriente con respecto a la

- 10 -

suspensión que desciende desde la parte superior sobre un filtro, el producto puro fundido desde la parte inferior a modo de agente de lavado.

La cristalización, de conformidad con la invención, del isopulegol o bien del n-isopulegol a partir de la fusión se lleva a cabo de manera ventajosa a temperaturas
5 situadas en el intervalo comprendido entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 15°C , de manera preferente en el intervalo comprendido entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 15°C y, de manera especialmente preferente, en el intervalo comprendido entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 14°C . La posición exacta del intervalo de temperaturas depende
10 sólo de la pureza inicial óptica y química del material de partida y de los rendimientos deseados y puede ser consultada por el técnico en la materia en el diagrama de fusión del isopulegol empleado en cada caso.

En el caso del procedimiento de obtención, de conformidad con la invención, del isopulegol enriquecido, de manera preferente enantiómeramente enriquecido o
15 bien diastereómeramente enriquecido, pueden ser empleados todos los métodos citados con un buen éxito. En el ámbito de una forma preferente de realización del procedimiento de conformidad con la invención se lleva a cabo la cristalización en un cristalizador estratificado estático con superficies intercambiadoras de calor internas. La disposición de las citadas superficies intercambiadoras de calor no está
20 sometida a ningún requisito especial. De manera usual, se carga el isopulegol, que sirve como sustancia de partida, con una temperatura, que puede ser consultada en el diagrama de fusión, por encima de su punto de fusión en el cristalizador en fusión y se enfría el contenido del cristalizador en un intervalo de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 30 horas, de manera preferente
25 comprendido entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 horas, en función de la pureza del material de partida a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 15°C , de manera preferente entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 15°C . En este caso, con objeto de conseguir un resultado ventajoso de la cristalización son elegidas, de manera
30 preferente, velocidades de enfriamiento comprendidas entre aproximadamente 0,1 K/h hasta aproximadamente 20 K/h, de manera especialmente preferente comprendidas entre aproximadamente 0,5 K/h hasta aproximadamente 5 K/h.

- 11 -

Después de la cristalización de la cantidad deseada del material de partida se descarga ventajosamente la fusión madre remanente. Por medio de una elevación lenta de la temperatura del medio de calefacción / de refrigeración del intercambiador de calor pueden fundirse los restos de la fusión madre, en caso dado
5 adheridos, o bien las impurezas, ocluidas en caso dado, o bien pueden eliminarse por medio de un drenaje. Las velocidades ventajosas para el calentamiento se encuentran situadas en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 K/h, de manera preferente en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 K/h. Con ocasión de este proceso, que se denomina
10 "exudación", puede fundirse de nuevo, según los requisitos de pureza, aproximadamente desde un 3 hasta aproximadamente un 60 % en peso, con frecuencia desde aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 30 % en peso del isopulegol cristalizado. A continuación puede fundirse ventajosamente la capa cristalina remanente, enantiómeramente enriquecida y o bien puede conducirse hasta
15 su aplicación ulterior o bien puede cristalizarse de nuevo para llevar a cabo una purificación adicional o bien para llevar a cabo un aumento del exceso enantiomérico. La fusión madre, separada en la forma que ha sido descrita, y la fracción, liberada por medio de la exudación, pueden reciclarse hasta el procedimiento de conformidad con la invención con objeto de aumentar el
20 rendimiento.

El procedimiento de conformidad con la invención abre una vía especialmente ventajosa, desde el punto de vista económico, para obtener isopulegol enantiómeramente enriquecido o bien diastereómeramente enriquecido a partir de isopulegol enantiómeramente menos puro o bien diastereómeramente menos puro.
25 En este caso puede llevarse a cabo el procedimiento bajo condiciones muy simples desde el punto de vista de la instalación o bien desde el punto de vista de la ingeniería química así como a temperaturas que pueden ser realizadas de una manera muy buena desde el punto de vista técnico y económico en una sola etapa del procedimiento. El procedimiento, de conformidad con la invención, se lleva a cabo
30 en ausencia de disolventes orgánicos y sin adición de otros productos auxiliares o componentes auxiliares, por ejemplo gérmenes de cristalización. No se requiere cualquier tipo de derivatización del compuesto de partida a ser purificado en relación

con el exceso enantiomérico.

Tal como se ha indicado al principio, el isopulegol o bien sus isómeros representan productos intermedios importantes para llevar a cabo la obtención del mentol o bien de sus isómeros. El mentol puede ser obtenido a partir del isopulegol por medio de los métodos, en sí conocidos por el técnico en la materia, de la hidrogenación, de manera especial de la hidrogenación catalítica sobre catalizadores adecuados de metales de transición, tales como los que han sido descritos, por ejemplo, en las publicaciones de los autores 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 publicación EP 1 053 974 A. En este caso, cuando se eligen adecuadamente las condiciones de la reacción, se mantiene en gran medida la configuración relativa o bien la configuración absoluta del isopulegol empleado, en muchos casos se mantiene por completo. Por lo tanto, el isopulegol enantiómeramente enriquecido o bien diastereómeramente enriquecido, que puede ser obtenido de conformidad con la invención, representa una materia de partida atractiva para llevar a cabo la obtención del mentol enantiómeramente enriquecido o bien diastereómeramente enriquecido.

Por lo tanto, la presente invención se refiere, así mismo, a un procedimiento para llevar a cabo la obtención de mentol, que comprende las etapas correspondientes a

- a) la obtención de n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido, de la fórmula (II) o bien (II*) por medio de una cristalización, tal como se ha descrito precedentemente, a partir de una fusión, que contiene n-isopulegol de la fórmula (II) o bien (II*) y, en caso dado, otros diastereómeros del isopulegol y
- b) la hidrogenación del n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido, obtenido en la etapa a).

En el ámbito de la forma preferente de realización, el procedimiento es adecuado para llevar a cabo la obtención del L-(-)-mentol a partir del L-(-)-isopulegol. Este último puede ser obtenido por diversas vías, conocidas por el técnico en la materia, por ejemplo por medio de una oxo-en-reacción de ciclación de citronelal ópticamente activo en presencia de catalizadores de tris-(2,6-diarilfenoxi)-

- 13 -

aluminio tal como se ha descrito, por ejemplo, en la publicación EP A-1 225 163.

En este caso debe observarse de manera especial, que la purificación o bien que el aumento del exceso enantiomérico del mentol por medio de la cristalización representaba, hasta el presente, un problema técnico sólo resuelto de manera
5 insuficiente. Teniendo en consideración la marcada similitud química y estérica del isopulegol y del mentol, debe considerarse como sorprendente el que la cristalización en fusión del isopulegol, de conformidad con la invención, pueda ser conseguida sin la misma formación inconveniente de cristales mixtos como ocurre en el caso del mentol.

10 Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención sin limitarla en modo alguno:

Ejemplos:

Ejemplo 1: cristalización en capas estática de una fusión de isopulegol

Se dispusieron inicialmente en un tubo de vidrio de doble pared, a modo de
15 cristizador, 205 g de isopulegol con una composición de un 95 % de (-)-n-isopulegol y de un 5 % de (+)-n-isopulegol (90 % ee) con un punto de fusión de 13°C, a una temperatura de 15°C. El cristizador se enfrió hasta 9°C en el transcurso de 30 horas. El producto inicialmente líquido estaba solidificado en su mayor parte al final del ensayo. A continuación se aumentó la temperatura de la camisa en el
20 transcurso de 10 horas desde 13°C hasta 25°C. En este caso se obtuvieron 85 g de capa cristalina fundida además de 70 g de lejía madre y de 50 g de fracciones de exudación. El producto final presentaba una pureza óptica del 99,9 % ee con relación al (-)-isopulegol.

Ejemplo 2: cristalización en capas dinámica de una fusión de isopulegol

25 Se dispusieron inicialmente en un aparato agitador con fondo plano, refrigerado por medio de una camisa (como se ha descrito en la publicación del autor G.F. Arkenbout, Melt Crystallization Technology, Lancater/PA, Technomic Publ. Co., 1995 (capítulo 10.4.1)) 1.003 g de isopulegol con una composición de un 94,7 % de (-)-n-isopulegol y de un 5,3 % de (+)-n-isopulegol (89,4 % ee) con un punto de
30 fusión de 10°C, a una temperatura de 12°C. La camisa de refrigeración del fondo del cristizador se enfrió hasta -14°C en el transcurso de 2 horas. En este caso se formó una capa cristalina con un espesor de 12 mm con un peso de 124 g. A continuación

- 14 -

se giró 180° el aparato y se aumentó la temperatura de la camisa desde 8°C hasta 13°C en el transcurso de 10 horas. En este caso se obtuvieron 52 g de fracciones de exudación y 124 g de capa cristalina fundida. Este producto final presentaba una pureza óptica del 99 % con relación al (-)-n-isopulegol.

5 **Ejemplo comparativo 1: cristalización en solución de mentol**

Se disolvieron en un cristalizador con dispositivo agitador de 1 litro, 560 g de una mezcla de isómeros de mentol (80 % ee, pureza con relación al (-)-mentol: 90 %) en 240 g de acetona. La temperatura de saturación de la mezcla fue de 5,8°C. Una vez llevado a cabo el enfriamiento hasta 5,7°C se inoculó la solución sobresaturada con 14 g de cristales de inoculación de (-)-mentol puro y se prosiguió el enfriamiento a una velocidad comprendida entre 0,5 y 1 K/h. Cuando se alcanzó una temperatura de -6,9°C y un contenido en materia sólida del 22,4 % en peso en la suspensión, se retiró una muestra y se liberó de la solución madre adherida por medio de una separación por centrifugación. Los cristales presentaban una pureza del 98,2 % (96,4 % ee).

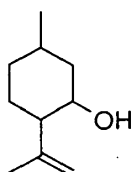
Ejemplo comparativo 2: cristalización en fusión de mentol

Se dispusieron inicialmente en un tubo de vidrio de doble pared, a modo de cristalizador, 324 g de mentol con una composición de un 95 % de (-)-mentol y de un 5 % de (+)-mentol (90 % ee). El punto de fusión de la mezcla era de 38°C. El cristalizador se enfrió desde 38,4°C hasta 37,4°C en el transcurso de 15 horas. El producto inicialmente líquido se presentó casi completamente solidificado al final del ensayo. A continuación se aumentó la temperatura de la camisa desde 38°C hasta 39°C en el transcurso de 5 horas. En este caso se obtuvieron dos fracciones de exudación (51 g y 198 g) así como 75 g de capa cristalina fundida. Un análisis mostró que la solución de partida, que ambas fracciones de exudación y que la capa cristalina presentaban valores ee prácticamente idénticos próximos al 90 %.

- 15 -

REIVINDICACIONES

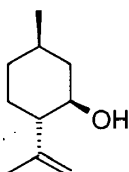
1.- Procedimiento para la obtención de isopulegol enriquecido de la fórmula (I)



(I)

5 por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene isopulegol de la fórmula (I), **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo a partir de la fusión en forma de una cristalización en capas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la obtención de isopulegol enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido de la fórmula (II)



(II)

por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene n-isopulegol de la fórmula (II) y, en caso dado, otros diastereómeros del isopulegol.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la fusión está constituida como mínimo por un 70 % en peso de isopulegol de la fórmula (I).

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la fusión está constituida como mínimo por un 70 % en peso de n-isopulegol de la fórmula (II).

20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y diastereómeramente enriquecido por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene n-isopulegol ópticamente activo con un pequeño exceso enantiomérico.

25 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la cristalización a partir de la fusión se lleva a cabo a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -20°C y 15°C.

- 16 -

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo de forma estática o dinámica.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la cristalización a partir de la fusión se lleva a cabo en ausencia de gérmenes
5 de cristalización.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** se emplea n-isopulegol con un exceso enantiomérico del 75 % ee como mínimo.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la obtención
10 de isopulegol con una pureza química del 95 % como mínimo.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 10 para la obtención de n-isopulegol con un exceso enantiomérico del 85 % ee como mínimo.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 11, para la obtención de L-(-)-n-isopulegol enantiómeramente enriquecido.

15 13.- Procedimiento para la obtención de mentol, que comprende las etapas que corresponden a

a) la obtención de isopulegol, enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido, de la fórmula (II) por medio de una cristalización a partir de una fusión, que contiene n-isopulegol de la fórmula
20 (II) y, en caso dado, otros diastereómeros del isopulegol, según una de las reivindicaciones 2 a 12 y

b) la hidrogenación del n-isopulegol enantiómeramente enriquecido y/o diastereómeramente enriquecido, obtenido en la etapa a).

14.- Procedimiento según la reivindicación 13 para la obtención de L-(-)-
25 mentol que comprende la cristalización de la fusión, que contiene L-(-)-n-isopulegol.