

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 998**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/803** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2017 PCT/EP2017/061635**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17211543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2017 E 17724274 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3464241**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de nicotinato de mentilo**

30 Prioridad:

**07.06.2016 IT UA20164169**

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

**31.03.2021**

73 Titular/es:

**MULTICHEM R&D S.R.L. (100.0%)  
Viale della Libertà 1/23  
27010 Marcignago (Pavia), IT**

72 Inventor/es:

**SEGALLA, GABRIELE y  
SEGALLA, MARCO**

74 Agente/Representante:

**PUIGDOLLERS OCAÑA, Ricardo**

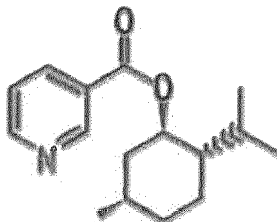
ES 2 815 998 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de síntesis de nicotinato de mentilo

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de nicotinato de mentilo, con un rendimiento final aceptable desde el punto de vista industrial de nicotinato de mentilo a alta pureza, que se logra fácilmente en un tiempo relativamente corto y sin el uso de ningún tipo de disolvente o de precursores o compuestos intermedios o materiales que sean peligrosos o difíciles de manipular o almacenar.
- 10 El nicotinato de mentilo (n.º CAS 40594-65-8; EINECS 254-991-1) es el éster de mentol y de ácido nicotínico, que tiene la fórmula  $C_{16}H_{23}NO_2$  y la estructura:



- 15 Esta molécula es un compuesto activo usado en productos cosméticos, por ejemplo en cremas y geles para el tratamiento de la celulitis, en lociones para el tratamiento de la caída del cabello, en dentífricos y enjuagues bucales, así como en preparaciones tópicas para la estimulación de la respuesta sexual gracias a sus propiedades vasodilatadoras (activando la microcirculación cutánea).
- 20 Véanse, por ejemplo, las patentes JP48005592B (Ito, Hiroo *et al.*); US 3.917.613 (Francoise Ernestine Lucie Humbert *et al.*); US 9.144.572B2 (Segalla).

Actualmente se conocen esencialmente tres métodos para preparar un éster tal como nicotinato de mentilo:

- 25 1. Directamente a partir de ácidos carboxílicos, según la reacción de esterificación directa, haciendo que un ácido carboxílico específico (es decir ácido nicotínico) reaccione con un alcohol (es decir mentol) en presencia de un catalizador de deshidratación fuertemente ácido (habitualmente ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico), habitualmente o bien en un exceso de alcohol que también sirve como disolvente o bien en disolventes no polares (es decir, benceno, tolueno). Este es el tipo más clásico de esterificación, habitualmente conocida como esterificación de Fischer-Speier, tal como se describió por primera vez por Emil Fischer y Arthur Speier en 1895 (Emil Fischer, Arthur Speier "Darstellung der Ester", Chemische Berichte 28: 3252-3258, 1895).
- 30 2. A partir de los cloruros de ácidos carboxílicos (es decir, clorhidrato de cloruro de nicotinoilo). El cloruro del ácido carboxílico específico, habitualmente en presencia de un disolvente débilmente básico, tal como piridina, reacciona con el alcohol (es decir mentol) produciendo el éster y desprendiendo ácido clorhídrico. Véase, por ejemplo, lo que se describe en la publicación n.º 206 de R. Charonnat, M. y J.V. Harispe L. y Chevillard "Sur quelques esters nicotiques de mono et poly-alcools et leurs dérivés halogéno-alcoylés", Mémoires Présentés à la Société Chimique, 1948.
- 35 3. A partir de los ésteres (es decir, un éster nicotínico) mediante transesterificación, aprovechando la capacidad de un alcohol para retirar, en determinadas condiciones, otro alcohol a partir de un éster. El procedimiento de transesterificación se cataliza tanto por ácidos (ácido sulfúrico o ácido clorhídrico anhidro) como por bases (habitualmente las bases conjugadas del alcohol, conocidas como alcóxidos). Véase, por ejemplo, la patente US 3.917.613 (Humbert *et al.*).
- 40 45

El primer método no puede usarse para la síntesis de nicotinato de mentilo, dado que la presencia de catalizadores ácidos agresivos, tales como de hecho ácido sulfúrico concentrado o ácido p-toluenosulfónico, da lugar a la deshidratación colateral inmediata de mentol y por consiguiente a la formación de compuestos secundarios no deseados (mentenos, mentanos, dímeros de menteno, trímeros de menteno, etc.), difíciles de separar a partir de la mezcla de productos, que reducen drásticamente, si no incluso impiden, la formación de nicotinato de mentilo, así como confieren un color ámbar o marrón oscuro a dicha mezcla.

50

La presencia de catalizadores extremadamente reactivos también puede provocar la degradación simultánea de la molécula del ácido nicotínico, dando lugar a la formación de compuestos de nitrógeno secundarios, que también presentan color y mal olor, con un rendimiento final de éster mentílico que es insignificante e inaceptable desde el punto de vista industrial.

55

De manera similar, el segundo método descrito anteriormente, aunque por motivos diferentes, tampoco es fácilmente aplicable a la síntesis de nicotinato de mentilo, dado que es caro, requiere largos tiempos de producción e

implica de nuevo el uso de sustancias extremadamente reactivas, peligrosas y tóxicas, tales como, por ejemplo, cloruro de nicotinoilo y su precursor cloruro de tionilo  $\text{SOCl}_2$ , un compuesto altamente corrosivo y tóxico incluso sólo por inhalación, y disolventes tóxicos tales como, por ejemplo, piridina, benceno y triclorometano, así como el desprendimiento de ácido clorhídrico gaseoso, también extremadamente agresivo, corrosivo, tóxico por inhalación y por contacto con la piel y los ojos.

De hecho, este segundo método, debido principalmente a la agresividad química del ácido clorhídrico, también puede provocar fácilmente la degradación de mentol, especialmente cuando no se trabaja a temperaturas bajas. Además todo el procedimiento, aunque se caracteriza por un rendimiento aceptable (79% según los autores), sin embargo requiere tiempos de producción prolongados y múltiples fases de reacción (preparación de cloruro de nicotinoilo y posterior reacción de este último con mentol), destilación y recuperación de los disolventes, lavado con agua alcalinizada, neutralización del ácido, separación de la fase orgánica a partir de la fase acuosa, secado, etc., que hacen que sea demasiado complejo desde el punto de vista industrial, no resulte económicamente ventajoso y sea demasiado peligroso desde el punto de vista ecológico.

El tercer método de preparación tal como se indicó anteriormente (transesterificación) es el procedimiento que introduce menos desventajas para la síntesis de nicotinato de mentilo. Por ejemplo, se conoce un método que consiste en hacer reaccionar mentol con el nicotinato de alcohol metílico (nicotinato de metilo), en presencia del alcóxido sódico de mentol (mentolato de sodio) como catalizador obtenido *in situ*, en la etapa inicial del procedimiento, haciendo que sodio metálico reaccione previamente con mentol, tal como se describe en el documento US 3.917.613.

Sin embargo, incluso este tercer método de síntesis tiene determinados aspectos críticos que hacen que no sea industrialmente aplicable para la preparación de nicotinato de mentilo, tales como, por ejemplo, tiempos de reacción excesivamente prolongados de sodio metálico con mentol, formación de hidrógeno gaseoso (altamente inflamable y explosivo), uso de agua para lavado y posterior separación de la fase orgánica por medio de disolventes orgánicos peligrosos tales como cloruro de metileno (que se sospecha que provoca cáncer), así como un rendimiento final que es demasiado bajo (50%) como para ser aceptable para un procedimiento industrial a gran escala.

Otro procedimiento de síntesis de nicotinato de mentilo mediante transesterificación es el notificado por Organic Syntheses, Coll. vol. 8, pág. 350 (1993); vol. 68, pág. 155 (1990) "Transesterification of methyl esters of aromatic and  $\alpha,\beta$ -unsaturated acids with bulky alcohols: (-)-Menthyl cinnamate and (-)-Menthyl nicotinate" que consiste en hacer que mentol reaccione previamente con n-butil-litio (n-BuLi), un compuesto organometálico fuertemente básico que, debido a su inestabilidad frente al aire, se suministra normalmente en disolución orgánica (habitualmente en hexano) y se considera muy peligroso, especialmente si entra en contacto con agua, con la que libera gases que pueden inflamarse de manera espontánea.

De hecho, tal reacción, tal como se indica en detalle por los autores de la publicación, debe tener lugar en un entorno absolutamente anhidro y en atmósfera que consiste en un gas inerte tal como argón (es decir, aislado del aire circundante, debido a la alta reactividad e incompatibilidad de n-butil-litio con agua, oxígeno y dióxido de carbono), en un disolvente que consiste en tetrahidrofurano que es un líquido incoloro altamente volátil, con un olor característico desagradable, altamente inflamable y que tiende a formar peróxidos, que pueden descomponerse incluso de manera violenta, y por este motivo habitualmente se inhibe con butilhidroxitolueno o se almacena en botellas estancas al aire sobre hidróxido de sodio.

El rendimiento final notificado por los autores todavía es bueno (77-83%), aunque, en esencia, tal rendimiento aparentemente alto se debe principalmente al hecho de que, en este caso específico, n-butil-litio no se emplea esencialmente como catalizador (es decir, a bajas concentraciones), sino como reactivo intermedio real, en cantidades que son relativamente muy altas, incluso casi estequiométricas con respecto al mentol (100 mmol de mentol: 88 mmol de n-butil-litio), con el propósito expreso de formar otro reactivo, mentolato de litio, que a su vez reacciona con el éster metílico provocando la formación de nicotinato de mentilo.

Sin embargo, todo esto se logra a un coste que hace que todo el procedimiento sea desventajoso a una escala industrial (actualmente el precio de 1 litro de disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano de Sigma-Aldrich es de 178,12 € y el precio de 8 litros es de 958,00 €). Por tanto, todo el procedimiento es más adecuado para llevarse a cabo en un laboratorio para fines meramente académicos que viable en producciones industriales, teniendo en cuenta también el hecho de que, además de los factores críticos anteriormente descritos de naturaleza económica, requiere el uso de disolventes peligrosos y compuestos que son tóxicos y difíciles de almacenar.

Además, esta preparación también requiere numerosas fases complejas de desaireación, deshumidificación, insuflación continua de argón, lavados con agua, separación de la fase orgánica, secado, destilación, etc.

El objetivo de la presente invención es superar, al menos en parte, las desventajas de la técnica anterior proporcionando un procedimiento de síntesis de nicotinato de mentilo que sea alternativo, si no incluso mejorado, con respecto a los conocidos, con respecto al rendimiento y la simplicidad, velocidad, rentabilidad y ecosostenibilidad de todas las fases operativas e industriales que son necesarias con el fin de obtener un producto

con un alto grado de pureza.

Otro objetivo es proporcionar un procedimiento caracterizado también por un rendimiento tan alto como para resultar ventajoso desde un punto de vista industrial para producciones a gran escala.

5 Este y otros objetivos que se darán a conocer a continuación en el presente documento se logran mediante el procedimiento de síntesis según la invención que tiene las características indicadas en la reivindicación independiente 1 adjunta.

10 Las reivindicaciones dependientes dan a conocer realizaciones ventajosas de la invención.

Un objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de nicotinato de mentilo con un rendimiento final de nicotinato de mentilo que es aceptable desde el punto de vista industrial y de alta pureza, que no requiere el uso de disolventes peligrosos, que comprende dos etapas: una reacción de transesterificación y una  
15 destilación a vacío posterior en presencia de carbonos activados.

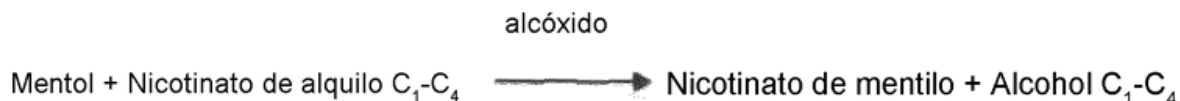
Más particularmente, el procedimiento de síntesis de la presente invención comprende las siguientes etapas:

20 Etapa 1: reacción de transesterificación de mentol con un éster de alquilo  $C_1-C_4$  (lineal o ramificado) del ácido nicotínico (con la condición de que este éster y el alcohol correspondiente tengan un punto de ebullición sustancialmente inferior respectivamente al de nicotinato de mentilo y al de mentol, tal como para poder separarse fácilmente a partir de su mezcla mediante destilación), preferiblemente un éster de alquilo  $C_1-C_2$ , más preferiblemente nicotinato de metilo, en presencia de un catalizador alcalino que pertenece a la clase de alcóxidos o alcoholatos de alquilo  $R-O-Me^+$ , en los que R es un grupo alquilo  $C_1-C_4$ , preferiblemente  $C_1-C_2$ , lineal o ramificado, y  
25 en los que  $Me^+$  se selecciona entre sodio y potasio, más preferiblemente eligiéndose dicho alcóxido de metóxido de sodio y metóxido de potasio, incluso más preferiblemente metóxido de sodio,

estando dicho alcóxido presente en una cantidad preferiblemente comprendida entre el 0,1 y el 10% (en peso con respecto al éster) y  
30

estando dicho mentol en una razón molar comprendida entre 1:1 y 20:1 con respecto a dicho éster de alquilo del ácido nicotínico,

35 llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 40-150°C, preferiblemente entre 70-120°C, según el siguiente diagrama:



40 llevándose a cabo dicha reacción de transesterificación también en un vacío parcial, por ejemplo de entre 100 y 400 mbar, para facilitar la retirada de la totalidad del, y únicamente el, alcohol alquílico  $C_1-C_4$  que se produce mediante la reacción,

45 filtrar la mezcla final obtenida después de la destilación de dicho alcohol alquílico para separar el residuo de catalizador sólido, que consiste principalmente en alcóxido de mentilo, a partir de los componentes líquidos restantes.

50 Etapa 2 - destilación de la mezcla obtenida a partir de la etapa 1, en presencia de carbonos activados, preferiblemente, pero no exclusivamente, en polvo (PAC, carbono activado en polvo), en una concentración de PAC con respecto a la masa de producto que va a destilarse comprendida entre el 0,1 y el 5% en peso, preferiblemente entre el 0,3 - 1,2%,

55 en condiciones de temperatura y vacío tales como para destilar en primer lugar el éster de alquilo que no ha reaccionado en la etapa 1 y después el mentol en exceso (constituyendo ambos el precursor que puede reutilizarse en los siguientes procedimientos) y posteriormente el nicotinato de mentilo puro.

En la etapa 1 el reactivo de éster de alquilo  $C_1-C_4$  está en razones molares preferiblemente comprendidas entre 1:1,5 y 1:2 con respecto a mentol.

60 En una realización preferida de la invención, la etapa 1 se realiza mediante una reacción de transesterificación de mentol con nicotinato de metilo en presencia de metóxido de sodio, con el fin de obtener más fácilmente la retirada del alcohol correspondiente (alcohol metílico) que se forma en dicha etapa 1.

En la etapa 2, el tamaño, la porosidad y la superficie específica de los carbonos activados (generalmente del orden

de 500-2500 m<sup>2</sup>/g, preferiblemente de aproximadamente 1400 m<sup>2</sup>/g) son factores esenciales, aunque estos parámetros puedan seleccionarse de manera adecuada en función de las condiciones operativas (temperatura, vacío, velocidad y eficacia de agitación de toda la masa que va a destilarse).

5 A modo de ejemplo, de manera meramente informativa pero no limitativa, para los fines de la presente invención, pueden mencionarse los carbonos activados en polvo comercialmente conocidos como "Norit CA1" o "Norit CAP Super" de Norit Italia SpA, pero también productos granulares (GAC, carbono activado granular) tales como "Acticarbón NCL 1240" y "Acticarbón NCL 816" de CECA Italiana SpA.

10 Los porcentajes de uso del GAC (habitualmente del orden del 0,5 - 3% en peso) deben ser, por motivos evidentes (menor superficie de contacto), superiores a los del PAC, pero también producen rendimientos aproximadamente excelentes en la etapa 2, así como una separación y reutilización posibles más fáciles para el siguiente procedimiento. En cualquier caso, se ha demostrado que casi todos los tipos de carbonos activados comercialmente disponibles en la actualidad son útiles para los fines previstos por la presente invención, aunque se encontró que los  
15 habitualmente usados, en polvo, para la decoloración de aceites vegetales eran los más adecuados.

Las condiciones de temperatura y vacío de la etapa 2 son, por ejemplo, de aproximadamente 100°C y 15 mbar para la destilación de la fracción de nicotinato de metilo/mentol y de aproximadamente 170°C y alto vacío (0,5-2,0 mbar) para la destilación de nicotinato de mentilo.  
20

La destilación de la etapa 2 puede llevarse a cabo según cualquier técnica de destilación conocida en la técnica, por ejemplo destilación fraccionada, destilación molecular y similares.

En la etapa 2, la mezcla de productos de reacción que van a someterse a destilación en presencia de carbonos activados está constituida principalmente, en el caso de la realización preferida descrita anteriormente, por nicotinato de mentilo, mentol en exceso, una pequeña cantidad de éster metílico que no ha reaccionado y compuestos resinosos secundarios, y es habitualmente de color amarillo/ámbar/marrón dependiendo de la cantidad de sustancias terpénicas secundarias que se generan de manera inevitable en la etapa 1.  
25

30 Después de la etapa 2, destilación en presencia de carbonos activados, permanece un pequeño residuo, que posteriormente se elimina, compuesto por carbonos activados impregnados y compuestos terpénicos resinosos que tienen un punto de ebullición superior al de nicotinato de mentilo.

El rendimiento de nicotinato de mentilo del presente procedimiento según la invención es al menos igual al 65%, preferiblemente al menos el 79%, más preferiblemente está comprendido entre el 83-87%.  
35

El alto rendimiento del presente procedimiento puede atribuirse en gran medida al hecho de que no requiere las etapas adicionales de neutralización y/o lavado con agua y/o separación de la fase orgánica solubilizada en disolventes orgánicos volátiles (es decir, cloruro de metileno, dietil éter, etc.), normalmente requeridas en la técnica por otros procedimientos que usan rutas de síntesis diferentes de la presente.  
40

Se encontró que el grado de pureza de nicotinato de mentilo obtenido al final del presente procedimiento, confirmado mediante CG-EM, era de al menos el 98,5%, preferiblemente de aproximadamente el 99,55% (el 0,45% restante es mentol puro). Índice de refracción a 20°C: 1,5074; P.E.: 168°C (0,7 mbar); densidad relativa: 1,04 g/cc.  
45

El nicotinato de mentilo destilado así obtenido es blanco (incolore), perfectamente transparente, casi inodoro y no contiene residuos terpénicos secundarios (tal como se confirma mediante CG-EM y análisis colorimétricos).

El solicitante ha encontrado de manera sorprendente e inesperada que la presencia de tales carbonos activados durante la destilación del producto de reacción en la etapa 2 implica un aumento considerable del rendimiento, así como permite lograr una pureza muy alta, que de lo contrario no podría obtenerse con la misma destilación en ausencia de carbonos activados. Con respecto a esto, véase el ejemplo comparativo expuesto a continuación.  
50

Sin limitarse a ninguna teoría, puede suponerse que el pH ácido de los carbonos activados (habitualmente de aproximadamente 2,0 - 3,5) también es uno de los factores implicados en el alto rendimiento del presente procedimiento ya que contribuye a la "neutralización" de cualquier posible residuo alcalino restante del catalizador usado en la etapa 1.  
55

La capacidad de ser químicamente inertes y la resistencia de los carbonos activados frente a altas temperaturas permite usarlos, con ventajas sorprendentes, en la etapa 2, destilación de nicotinato de mentilo, que, debido a su punto de ebullición muy alto (aproximadamente 160°C a 0,7 mbar), necesita destilarse en condiciones de alta temperatura (aproximadamente 150-170°C) y alto vacío (0,5 - 2,0 mbar), tal como ya se describió anteriormente.  
60

Pruebas llevadas a cabo por el solicitante han mostrado que de hecho, en estas condiciones de temperaturas y vacío, si no se usaran los carbonos activados en la etapa 2, se produciría inevitablemente el paso al destilado de sustancias terpénicas con color, que, debido a sus puntos de ebullición intermedios (es decir comprendidos entre los  
65

5 de la fracción de mentol y los de la fracción de éster mentílico), pasarían fácilmente al matraz que recibe el destilado junto con las fracciones de cola de mentol y las fracciones de cabeza de nicotinato de mentilo, con la consiguiente contaminación inevitable (coloración) del producto final recogido, forzando al operario, si desea obtener un producto más puro e incoloro, a someter el destilado a etapas adicionales, prolongadas y costosas de destilación fraccionada, a costa del rendimiento final de nicotinato de mentilo.

Debe indicarse que, ventajosamente, ni en la etapa 1 ni en la etapa 2 descritas anteriormente es necesario usar disolventes orgánicos o lavar la fase orgánica con agua.

10 De hecho, el procedimiento completo no requiere etapas adicionales de neutralización y/o separación de la fase orgánica por medio de embudos de separación y/o posterior deshidratación por medio de agentes de secado.

15 De hecho, debe indicarse que el procedimiento completo de síntesis de nicotinato de mentilo (etapa 1, reacción, y etapa 2, destilación) descrito anteriormente según la invención siempre se lleva a cabo en condiciones anhidras y nunca requiere la necesidad de varios lavados con agua y consiguientes separaciones de la fase orgánica.

20 En particular, en todo el procedimiento no hay necesidad de usar disolventes químicos orgánicos, ni desprendimiento de gases inflamables o explosivos, ni operaciones de lavado (es decir, varias etapas que requieren mucho tiempo de agitación vigorosa de la mezcla de productos de reacción en agua y posterior sedimentación de la fase acuosa), ni separación de la fase orgánica, ni necesidad de secado/deshidratación del producto orgánico. Ventajosamente, con el presente procedimiento de síntesis, el éster nicotínico de mentol que se separa por destilación es completamente anhidro, con un grado muy alto de pureza (> 99,50%) y un rendimiento químico muy alto (> 83%).

25 Resulta fácil entender cómo la disponibilidad de un método de síntesis que es sencillo, rápido, económico, eficiente (alto rendimiento) y con impacto medioambiental reducido, tal como el descrito en la presente invención, da como resultado ventajas considerables en la reducción de costes y en la economización de recursos industriales y tiempos de producción.

30 Para los expertos en las técnicas de síntesis industriales resultará fácil entender cómo el método descrito en el presente documento puede ser susceptible de modificaciones secundarias o parciales tales como, por ejemplo, el uso de catalizadores alcalinos diferentes u otros ésteres de ácido nicotínico como ésteres reactivos u otras proporciones cuantitativas de reactivos o catalizador con respecto a los reactivos u otros tipos de carbonos activados, sin embargo, todas las modificaciones se encontrarán dentro del alcance de la presente invención.

35 A continuación se presentan algunos ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de la presente invención.

#### Ejemplo 1

#### 40 Etapa 1 - Reacción

45 Se funden 615,20 g (3,9 M) de mentol y 360,00 g (2,6 M) de nicotinato de metilo en un reactor equipado con una columna de destilación a vacío. Se añaden 24,80 g de catalizador alcalino, que consiste en una disolución de metóxido de sodio (disolución 5,4 M en metanol; al 30% en peso), fácilmente disponible en el mercado (usado actualmente, entre otras cosas, en la industria de la síntesis de biodiésel).

50 Se agita la mezcla resultante y se calienta gradualmente a 70-120°C, a un vacío necesario y suficiente para separar por destilación todo el alcohol metílico (y sólo el alcohol metílico) que se genera mediante la reacción, generalmente de aproximadamente 100-400 mbar. La reacción avanza muy rápidamente y se completa dentro del plazo de unas pocas horas.

55 Cuando se ha retirado todo el alcohol metílico, se recoge el contenido del reactor y se filtra (con el fin de separar los productos líquidos de reacción del residuo sólido del catalizador que puede recuperarse posiblemente para su reutilización en el futuro).

#### Etapa 2 - Destilación

60 Se vierte el producto de la etapa 1 (que consiste principalmente en nicotinato de mentilo, mentol en exceso, una pequeña cantidad de éster metílico que no ha reaccionado y compuestos terpénicos secundarios), habitualmente de color amarillo/ámbar/marrón (dependiendo de la cantidad de sustancias terpénicas que se han formado inevitablemente durante la etapa 1), directamente en un evaporador rotatorio.

65 Antes de empezar la destilación, se añade una cantidad adecuada de carbonos activados en polvo. Se encontró que la concentración óptima de PAC en la masa total de producto que va a destilarse era del 0,3 - 1,2% en peso.

Después se lleva a cabo la destilación en condiciones de temperatura y vacío tales como para destilar en primer

lugar un pequeño porcentaje de nicotinato de metilo que no ha reaccionado en la etapa 1 y después la fracción de mentol en exceso seguida finalmente por el nicotinato de mentilo puro.

5 Queda un pequeño residuo en el recipiente de destilación, que posteriormente se elimina, compuesto principalmente por carbonos activados impregnados y sustancias terpénicas resinosas que tienen un punto de ebullición superior al de nicotinato de mentilo.

10 Se encuentra que el rendimiento de nicotinato de mentilo es del 83-87%. El grado de pureza, confirmado mediante CG-EM, era igual al 99,55% (el 0,45% restante es mentol puro).

10 Su aspecto es: un líquido blanco (inoloro) perfectamente transparente, casi inodoro. Valor de color de Hazen (colorímetro Lange LICO-620, C/2<sup>o</sup>): 9. Índice de refracción a 20°C (refractómetro Abbe, 589 nm): 1,5074.

15 Ejemplo 2 (comparativo)

15 Se realiza el procedimiento descrito en el ejemplo 1 de la misma manera, excepto con respecto a los carbonos activados, que no se emplean.

20 Se obtiene un producto de intenso color amarillo, con olor a piridina, extremadamente impuro, con un grado de pureza inferior al 99%. Valor de color de Hazen: 131. Índice de refracción a 20°C: 1,5053.

25 La presente invención no se limita a las realizaciones particulares anteriormente descritas, sino que pueden realizarse numerosas modificaciones detalladas, dentro del alcance del experto en la técnica, sin alejarse de ese modo del alcance de la propia invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar nicotinato de mentilo altamente puro en ausencia de disolventes peligrosos, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas
- 5
- etapa 1: reacción de transesterificación de mentol con un éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido nicotínico, en presencia de un catalizador alcalino que pertenece a la clase de alcóxidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, a una temperatura comprendida entre 40°C y 150°C, en el que el mentol está en una razón molar comprendida entre 1:1 y 20:1 con respecto a dicho éster de alquilo de ácido nicotínico,
- 10
- llevándose a cabo dicha reacción a vacío parcial para facilitar la retirada del único alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que se forma mediante la reacción, y después
- 15
- filtrar el producto obtenido mediante la reacción para separar el residuo del catalizador a partir de los productos de reacción;
- etapa 2 - destilación de la mezcla de productos de reacción obtenidos a partir de la etapa 1, en presencia de carbonos activados que tienen una concentración de entre el 0,1 y el 5%, con respecto a la masa de reacción (mezcla) que va a destilarse, en condiciones de temperatura y vacío tales como para destilar en primer lugar dicho éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido nicotínico que no ha reaccionado en la etapa 1, después el mentol en exceso y posteriormente el nicotinato de mentilo puro.
- 20
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa 1 el éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido nicotínico es nicotinato de metilo.
- 25
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que en la etapa 1 el éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido nicotínico está en cantidades molares comprendidas entre 1:1,5 y 1:2 con respecto a mentol.
- 30
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de la etapa 1 es de entre 70°C y 120°C.
- 35
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el vacío en la etapa 1 es de entre 100 y 400 mbar.
- 40
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa 1 el catalizador es metóxido de sodio.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa polvo de carbonos activados que tiene un área de superficie específica generalmente del orden de 500-2500 m<sup>2</sup>/g en la etapa 2, preferiblemente una superficie específica de aproximadamente 1400 m<sup>2</sup>/g.
- 45
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura y vacío para la destilación de nicotinato de mentilo en la etapa 2 son de aproximadamente 150-170°C y 0,5-2,0 mbar.
- 50
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el rendimiento de nicotinato de mentilo es de al menos el 65%, preferiblemente al menos el 79%, más preferiblemente está comprendido entre el 83-87%.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa 1 el catalizador se usa en cantidades comprendidas entre el 0,1 y el 10% en peso (con respecto al éster).
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para preparar nicotinato de mentilo con una pureza de aproximadamente el 99,55%.