

Titolo: “PROCESSO DI SINTESI DEL MENTIL NICOTINATO CON USO DI TERRE DECOLORANTI QUALI BENTONITE”

Titolare: MULTICHEM R&D S.R.L.

Depositata il:

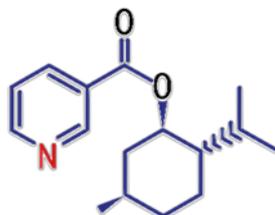
N.:

**** * * * * *

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un processo di sintesi alternativo del mentil nicotinato, con costi di produzione ridotti e una resa finale di mentil nicotinato industrialmente accettabile ed elevata purezza, facilmente realizzabile in tempi relativamente brevi e senza l'impiego di nessun tipo di solvente (ad esempio solvente organico, in particolare solventi nocivi) né di composti precursori o secondari che siano pericolosi o difficili da manipolare o stoccare.

Il mentil nicotinato (menthyl nicotinate; CAS Nbr 40594-65-8; EINECS 254-991-1) è l'estere del mentolo e dell'acido nicotinic, avente formula $C_{16}H_{23}NO_2$ e struttura:



Questa molecola è un principio attivo impiegato in cosmesi, ad esempio in creme e gel per il trattamento della cellulite, in lozioni per il trattamento della caduta dei capelli, come ingrediente di alcuni dentifrici e collutori, nonché in preparati ad uso topico per la stimolazione della risposta sessuale, grazie alle sue proprietà vasodilatatorie (attivante del microcircolo cutaneo).

Si vedano ad esempio i brevetti JP48005592B (ITO, HIROO et al); US 3,917,613 (Francoise Ernestine Lucie Humbert et al.); US 9,144,572B2 (Segalla).

I differenti metodi attualmente noti per preparare il mentil nicotinato sono principalmente quattro, tre dei quali verranno qui di seguito descritti con il numero 1, 2 e 3.

1. Direttamente dagli acidi carbossilici facendo reagire, secondo una reazione di esterificazione diretta, lo specifico acido carbossilico (i.e. acido nicotinico) con l'alcool (i.e. mentolo) in presenza di un catalizzatore disidratante fortemente acido (comunemente acido solforico o acido p-toluen-solfonico), solitamente in un eccesso di alcool che fa anche da solvente oppure in solventi non-polari (i.e. benzene, toluene).

È questo il tipo più classico di esterificazione, comunemente nota come *Fischer-Speier esterification*, in quanto descritta per la prima volta da Emil Fischer e Arthur Speier nel 1895 (Emil Fischer, Arthur Speier "*Darstellung der Ester*", *Chemische Berichte* 28: 3252–3258, 1895.).

2. Dai cloruri degli acidi carbossilici (i.e. cloruro dell'acido nicotinico). Il cloruro dello specifico acido carbossilico, solitamente in presenza di un solvente basico come piridina, reagisce con l'alcool (i.e. mentolo) producendo l'estere e sviluppando acido cloridrico.

Si veda ad esempio quanto descritto nella pubblicazione N. 206 di R. Charonnat, M. et J.V. Harispe et L. Chevillard "*Sur quelques esters nicotiques de mono et poly-alcools et leurs dérivés halogéno-alcoylés*", *Mémoires Présentés a la Société Chimique*, 1948.

3. Dagli esteri (i.e. un estere nicotinico) per trans-esterificazione, sfruttando la capacità di un alcool di spostare, in determinate condizioni, un altro alcool da un estere. La trans-esterificazione è catalizzata sia dagli acidi (acido solforico o acido cloridrico anidro) che dalle basi (generalmente lo ione alcoolato). Si veda ad esempio il brevetto US 3,917,613 (Humbert et al.).

Il primo metodo non è utilizzabile per la sintesi del mentil nicotinato, in quanto la presenza di catalizzatori acidi aggressivi, quali appunto acido solforico concentrato o acido p-toluen solfonico, dà luogo alla immediata collaterale disidratazione del mentolo e conseguentemente alla formazione di composti secondari indesiderati (menteni, mentani, dimeri menteni, trimeri menteni, ecc.), difficilmente separabili dalla miscela dei prodotti, che riducono drasticamente, se non addirittura impediscono, la formazione di mentil nicotinato, oltre ad impartire una colorazione ambrata o marrone scura a detta miscela.

La presenza di catalizzatori troppo reattivi può anche causare la contemporanea degradazione della molecola dell'acido nicotinicco, dando luogo alla formazione di composti azotati secondari, anch'essi colorati e maleodoranti, con una resa finale di estere mentilico insignificante e industrialmente inaccettabile.

Analogamente, anche il secondo metodo sopra descritto, seppur per motivi diversi, non è facilmente applicabile alla sintesi del mentil nicotinato, in quanto dispendioso, richiedente tempi lunghi di produzione e comportante ancora l'utilizzo di sostanze estremamente reattive, pericolose e tossiche, quali ad esempio il cloruro dell'acido nicotinicco e il suo precursore, il cloruro di tionile SOCl_2 , composto altamente corrosivo e tossico anche per sola inalazione, e solventi tossici quali ad esempio piridina, benzene, triclorometano, nonché lo sviluppo di acido cloridrico gassoso, anch'esso estremamente aggressivo, corrosivo, tossico per inalazione, contatto con la pelle e con gli occhi.

Infatti, anche questo secondo metodo, a causa principalmente dell'aggressività chimica dell'acido cloridrico, può facilmente provocare la degradazione del mentolo, soprattutto se non si opera a basse temperature. Non solo, ma l'intero processo, sebbene caratterizzato da una resa accettabile (79% secondo gli autori), richiede tuttavia tempi lunghi di produzione e molteplici fasi di reazione (preparazione del cloruro dell'acido nicotinicco e successiva reazione di quest'ultimo con il mentolo), distillazione e recupero dei solventi, lavaggio con acqua alcalinizzata, neutralizzazione dell'acido, separazione della fase organica dalla fase acquosa, essiccazione, ecc. che lo rendono industrialmente troppo complesso, economicamente poco conveniente ed ecologicamente troppo rischioso.

Il terzo metodo di preparazione di cui sopra (trans-esterificazione) è il processo che presenta minori svantaggi per la sintesi del mentil nicotinato. È noto il metodo che consiste nel far reagire il mentolo con il nicotinato dell'alcool metilico (metil nicotinato), in presenza di mentossido di sodio come catalizzatore (sodium menthoxide o sodium mentholate) ottenuto in situ, come fase iniziale del processo, facendo pre-reagire il sodio metallico con il mentolo, come descritto in

US 3,917,613.

Tuttavia, anche questo terzo metodo di sintesi presenta alcuni aspetti critici che lo rendono poco applicabile industrialmente per la preparazione del mentil nicotinato, quali ad esempio tempi di reazione del sodio metallico con il mentolo troppo lunghi, formazione di idrogeno gassoso (altamente infiammabile ed esplosivo), uso di acqua per i lavaggi e successiva separazione della fase organica mediante solventi organici pericolosi come cloruro di metilene (sospettato di provocare il cancro), nonché una resa finale troppo bassa (50%) per un processo industriale su larga scala.

Un altro processo di sintesi del mentil nicotinato per trans-esterificazione è quello riportato da Organic Syntheses, Coll. Vol. 8, p.350 (1993); Vol. 68, p.155 (1990) "*Transesterification of methyl esters of aromatic and α,β - unsaturated acids with bulky alcohols: (-) - Menthyl cinnamate and (-) - menthyl nicotinate*", consistente, in sostanza, nel far pre-reagire il mentolo con n-butil-litio (n-BuLi), un composto organometallico di forte basicità che, a causa della sua instabilità all'aria, viene normalmente commercializzato in soluzione organica (solitamente in esano) e ritenuto molto pericoloso, soprattutto qualora venisse a contatto con acqua, con la quale libera gas che possono infiammarsi spontaneamente.

La reazione infatti, come dettagliatamente indicato dagli autori della pubblicazione, deve avvenire in ambiente assolutamente anidro e in atmosfera costituita da un gas inerte quale l'argon (cioè isolato dall'aria circostante, a causa dell'alta reattività e incompatibilità del n-butil-litio con acqua, ossigeno e anidride carbonica), in solvente costituito da tetraidrofurano il quale è un liquido incolore molto volatile, dallo sgradevole odore caratteristico, facilmente infiammabile e tendente a formare perossidi, i quali possono decomporsi anche violentemente, e per questo motivo solitamente inibito con butilidrossitoluene o conservato in bottiglie a tenuta d'aria su idrossido di sodio.

La resa finale riportata dagli autori è comunque buona (77-83%), anche se, in sostanza, dovuta principalmente al fatto che, in questo caso specifico, il n-butil-litio non viene impiegato realmente come catalizzatore (cioè a basse concentrazioni), ma come vero e proprio reagente intermedio, in quantità cioè

relativamente molto elevate, addirittura quasi stechiometriche con il mentolo (100 mmol mentolo: 88 mmol n-butil litio), al fine di formare il reagente intermedio litio mentossido, che a sua volta reagisce con l'estere metilico per produrre infine il mentil nicotinato.

Il tutto è però realizzato a costi tali da rendere l'intero processo poco conveniente sul piano industriale (attualmente il prezzo di 1 litro di n-butil-litio soluzione 1,6 M in esano da Sigma-Aldrich, è di €178,12; il prezzo di 8 litri è € 958,00).

L'intero processo è pertanto più adatto a essere svolto in laboratorio a fini puramente didattici che realizzabile in produzioni industriali, tenendo conto anche del fatto che, oltre alle sopra descritte criticità di ordine economico, esso si avvale di solventi e composti pericolosi, tossici, stoccabili con difficoltà.

Anche in questa preparazione inoltre si rivelano necessarie numerose e complesse fasi di deaerazione, deumidificazione, continua insufflazione di argon, lavaggio con acqua, separazione della fase organica, essiccazione, distillazione, ecc.

Il quarto metodo noto che permette di preparare mentil nicotinato prevede una prima fase di trans-esterificazione del mentolo con un estere alchilico C₁-C₄ dell'acido nicotinic, in presenza di un alcossido C₁-C₄ come catalizzatore alcalino, in cui è prevista una successiva fase di distillazione, della miscela di reazione ottenuta dalla transesterificazione, in condizioni di vuoto e in presenza di carboni attivi, così da distillare il mentil nicotinato.

Tale processo, pur preparando il mentil nicotinato con elevata purezza e ad alta resa senza l'impiego di solventi nocivi, presenta la necessità di smaltire i carboni attivi utilizzati in quanto non possono essere rigenerati: poiché i carboni attivi hanno un costo di acquisto abbastanza consistente, il loro essere rifiuto (waste) rappresenta di fatto una perdita in termini economici.

Scopo della presente invenzione è quello di superare, almeno in parte, gli svantaggi della tecnica nota fornendo un processo di sintesi del mentil nicotinato che sia maggiormente economico in termini complessivi ma anche in grado di preparare mentil nicotinato con un elevato grado di purezza e resa così da poter essere vantaggioso dal punto di vista industriale per produzioni su larga scala.

Altro scopo è quello di fornire un tale processo che sia anche eco-sostenibile e che non richieda l'impiego di solventi e/o precursori pericolosi e/o difficili da manipolare e/o stoccare.

Un ulteriore scopo è quello di fornire un tale processo che sia anche semplice e rapido.

Questo, ed altri scopi che appariranno evidenti nel proseguo, sono raggiunti dal processo di sintesi in accordo all'invenzione avente le caratteristiche elencate nella annessa rivendicazione indipendente 1.

Realizzazioni vantaggiose dell'invenzione appaiono dalle rivendicazioni dipendenti.

Un oggetto della presente invenzione riguarda un processo di sintesi del mentil nicotinato con una resa finale di mentil nicotinato industrialmente accettabile ed elevata purezza, preferibilmente intorno al 99,00%, che non necessita dell'uso di solventi, in particolare di quelli nocivi, comprendente

una fase di reazione di trans-esterificazione del mentolo con un estere alchilico (lineare o ramificato) C₁-C₄ dell'acido nicotinic, e

successiva distillazione sotto vuoto in presenza di una o più terre decoloranti, in polvere o in forma granulata, variando opportunamente la temperatura e il grado di vuoto così da far distillare prima detto estere alchilico che non ha reagito, dopodiché il mentolo in eccesso e successivamente il mentil nicotinato puro.

Per terre decoloranti, altrimenti dette anche terre naturali, s'intendono principalmente idrosilicati di alluminio contenenti piccole quantità di Mg, Ca, Fe: essi si dividono in terre floridiniche, già attive allo stato naturale, ed in terre bentonitiche, attive solo dopo trattamento chimico.

Il tipo più noto di terra naturale è costituito dalle cosiddette terre da folloni (fuller's earths), eventualmente pre-trattate con acido così da impartire elevate proprietà adsorbenti.

Fra le suddette terre decoloranti è incluso anche l'idrosilicato di magnesio.

Le terre decoloranti attivate si ottengono trattando terre colloidali (ad es. bentonite) con acido cloridrico o solforico, per mezzo del quale subiscono

modificazioni di natura fisica (aumento della superficie) o chimica (sostituzione degli elementi basici - Mg, Ca, Na, ecc. - con l'idrogeno dell'acido).

Come terre bentonitiche si possono citare le bentoniti calciche e le bentoniti sodiche, eventualmente attivate con acido.

In una particolare realizzazione dell'invenzione, le terre decoloranti sono in forma di bentonite sodica attivata con acido e/o bentonite calcica attivata con acido.

Come esempi di bentonite granulare attivata sodica si possono citare

- quella nota con il nome PLUSGRAN e commercializzata dalla società Enologica Vason;

- quella nota con il nome "V BENTONITE" e commercializzata dalla società Enologica Vason.

Come terra decolorante si può utilizzare vantaggiosamente il prodotto denominato FULLER'S EARTH della Sigma Aldrich (denominata anche "activated clay" o "activated earth", "bleaching earth" o "bleaching clay").

La distribuzione granulometrica delle terre decoloranti utilizzate nel presente processo non è particolarmente vincolante ai fini della presente invenzione.

Occorre tuttavia notare che le terre decoloranti, in particolare la bentonite, sono ad oggi note per essere utilizzate nella filtrazione di liquidi, e.g. vino, per rimuovere le sostanze colloidali che determinano la torbidità del liquido e che possono aggregarsi e precipitare formando dei "fondi", ma sono anche utilizzate per fare precipitare le proteine: in tale tipo di filtrazione occorre tuttavia ricorrere alla successiva separazione del liquido dal solido decantato costituito dalla bentonite impregnata.

Relativamente al processo della presente invenzione esso comprende in particolare le seguenti fasi:

Fase 1: Reazione di transesterificazione del mentolo con un estere alchilico (lineare o ramificato) C₁-C₄ dell'acido nicotinic (purché tale estere e l'alcool corrispondente abbiano un punto di ebollizione sostanzialmente inferiore a quello rispettivamente del mentil nicotinato e del mentolo, tali cioè da essere facilmente

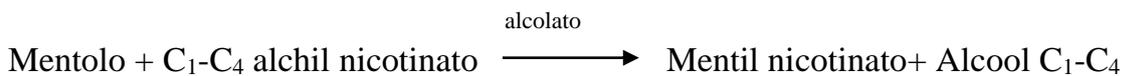
separabili da esso per distillazione), preferibilmente un estere alchilico C₁-C₂, più preferibilmente metil nicotinato,

in presenza di un catalizzatore alcalino appartenente alle classe degli alcossidi o alcoolati alchilici R-O⁻Me⁺, dove R è un gruppo alchilico, lineare o ramificato, C₁-C₄, preferibilmente C₁-C₂, e dove Me⁺ è scelto tra sodio e potassio, più preferibilmente detto alcolato essendo scelto tra sodio metossido e potassio metossido, ancor più preferibilmente sodio metossido,

detto alcolato essendo presente in quantità preferibilmente compresa tra 0,1 e 10% (in peso sull'estere), e

detto mentolo essendo in rapporto molare compreso tra 1:1 e 20:1 rispetto a detto estere alchilico dell'acido nicotinic,

conducendo la reazione ad una temperatura compresa tra 40-150°C, preferibilmente tra 70-120°C, secondo lo schema



detta reazione di transesterificazione essendo condotta inoltre sottovuoto parziale, ad esempio tra 100 e 400 mbar, per favorire l'allontanamento di tutto, e solo, l'alcool alchilico C₁-C₄ che si forma dalla reazione,

filtrando il prodotto ottenuto (che è privo di detto alcool alchilico) in modo da separare il residuo (solido) del catalizzatore, costituito per lo più dall'alcolato, dai prodotti (liquidi) di reazione.

Fase 2 – Distillazione, in presenza di polvere e/o granuli di una o più terre decoloranti, della miscela ottenuta dopo la filtrazione della fase 1, e contenente i prodotti di reazione, utilizzando una quantità complessiva di terre decoloranti rispetto alla massa della miscela di prodotti di reazione compresa tra l'1% e il 10% in peso rispetto al peso della miscela dei prodotti di reazione, preferibilmente tra il 2% e il 4% in peso, in condizioni di temperatura e vuoto spinto che variano e tali da far distillare prima l'estere alchilico che non ha reagito nella fase 1, dopodiché il mentolo in eccesso (costituenti il *forerunner* che potrà essere riutilizzato nelle prossime lavorazioni) e successivamente il mentil nicotinato puro.

Il residuo (solido) di distillazione della fase 2 è rappresentato principalmente dalle terre decoloranti impregnate perlopiù dai sottoprodotti di reazione, costituiti da sostanze terpeniche secondarie, prodotte da reazioni di degradazione del mentolo e dell'estere alchilico C₁-C₄ dell'acido nicotinic.

Nella fase 1 l'estere alchilico C₁-C₄ reagente è in quantità molari preferibilmente comprese tra 1:1,5 e 1:2 rispetto al mentolo.

In una realizzazione preferita, la fase 1 è condotta mediante reazione di transesterificazione del mentolo con il metil nicotinato in presenza di sodio metossido, al fine di ottenere più facilmente l'allontanamento del corrispondente alcool (alcool metilico) che si è formato nella fase 1.

Nella fase 2, le dimensioni della polvere o la granulosità, la porosità e la superficie specifica delle terre decoloranti, in particolare per la bentonite attivata, sono fattori essenziali, anche se tali parametri possono essere opportunamente selezionati in funzione delle condizioni operative (temperatura, vuoto, velocità ed efficacia di agitazione dell'intera massa della miscela da distillare) e delle sostanze terpeniche secondarie, da adsorbire nella matrice porosa di dette terre.

Il peso specifico apparente della bentonite vantaggiosamente impiegata nel presente metodo (allo stato di umidità naturale) è compreso tra 1,5 e 1,8 g/cm³.

Inoltre l'area superficiale specifica delle terre può essere generalmente nell'ordine di 200-2500 m²/g, anche se possono essere utilizzate terre con area superficiale diverse senza per questo uscire dallo scopo della presente invenzione.

Nella fase 2 di distillazione, le terre decoloranti possono essere utilizzate da sole oppure miscelate con carboni attivi i quali rappresentano generalmente una quantità inferiore al 10% in peso rispetto al peso delle terre decoloranti utilizzate.

A titolo di esempio, come carboni attivi si possono citare i carboni attivi in polvere PAC (powdered activated carbon) della Norit del tipo "Norit CA1" oppure "Norit CAP Super", ma anche granulari (GAC, granular activated carbon) del tipo "Acticarbone NCL 1240" e "Acticarbone NCL 816" della CECA Italiana SpA.

Le condizioni di temperatura e vuoto della fase 2 di distillazione sono quindi, ad esempio, di circa 170-180 °C e vuoto spinto (0,5-2,0 mbar) per il mentil nicotinato e di circa 100°C e 15 mbar per la frazione metil nicotinato/mentolo.

Nella fase 2, la miscela di prodotti di reazione da sottoporre a distillazione in presenza di terre decoloranti è costituita principalmente, nel caso della realizzazione preferita sopra descritta, da mentil nicotinato, mentolo in eccesso, una piccola quantità di estere metilico che non ha reagito e composti resinosi secondari, ed è solitamente colorata di giallo/ambrato/marrone a seconda del quantitativo di sostanze terpeniche che si sono inevitabilmente formate nella fase 1.

Dopo la distillazione in presenza di terre decoloranti della fase 2, rimane un residuo solido, che viene successivamente eliminato, il quale è composto dalle terre decoloranti impregnate e da sostanze terpeniche resinose.

La resa di mentil nicotinato del presente processo in accordo all'invenzione è almeno pari al 65%, preferibilmente almeno il 79%, più preferibilmente compresa tra 83-88%.

L'alta resa del presente processo è attribuibile in larga parte al fatto che non sono necessarie fasi supplementari di neutralizzazione e/o lavaggi con acqua e/o separazione della fase organica con solventi organici volatili (i.e. cloruro di metilene, etere etilico, ecc.), normalmente previste nell'arte dagli altri processi che utilizzano vie di sintesi differenti dalla presente.

Il grado di purezza del mentil nicotinato ottenuto alla fine del presente processo, confermato da GC-MS, è risultato pari ad almeno il 98,5% preferibilmente intorno al 99,55% (il rimanente 0,45% è mentolo puro). I.R. a 20°C: 1.5074; P.E.: 362,4°C (P.atm.); 168°C (0,7 mbar); Peso specifico: 1,04 g/cc.

Il mentil nicotinato distillato è perfettamente bianco trasparente (incolore), pressoché inodore e non contiene residui terpenici secondari (come confermato da analisi colorimetriche e di GC-MS).

La Richiedente ha sorprendentemente ed inaspettatamente trovato che le terre decoloranti, in particolare la bentonite attivata con acido, sono in grado di assorbire le sostanze terpeniche generate dalla fase 1 del presente processo, a temperature così elevate, fenomeno del tutto inaspettato alla luce del fatto che le terre decoloranti sono note per il loro alto poter deproteinizzante (assorbimento di

proteine) e alto poter assorbente nei confronti di sostanze colorate/ pigmenti contenuti (carotenoidi, clorofille, ecc.) nei grassi vegetali e alimentari, a temperature molto inferiori (generalmente 60 – 100°C).

Di fatto, le terre decoloranti sono ad oggi utilizzate come agente filtrante a temperature relativamente basse (intorno a 100°C) e pressione atmosferica.

Inoltre, la Richiedente ha sorprendentemente ed inaspettatamente trovato che la presenza di tali terre decoloranti, in particolare di bentonite attivata, durante la distillazione del prodotto di reazione nella fase 2 comporta un notevole incremento nella resa, oltre a permettere di ottenere un'elevata purezza, che altrimenti non sarebbe ottenibile con la semplice distillazione in assenza di terre decoloranti. A tal proposito di veda l'esempio di confronto qui di seguito riportato.

È presumibile che anche il pH acido della bentonite attivata con acido (solitamente pH inferiore a 2,0) sia tra gli artefici dell'alta resa del presente processo poiché contribuisce a “disattivare” eventuali residui alcalini del catalizzatore alcalino utilizzato nella fase 1.

L'inerzia chimica e la resistenza alle temperature elevate delle terre decoloranti consente loro di essere utilizzate, con sorprendenti vantaggi, nella fase di distillazione del mentil nicotinato, che, a causa del suo punto di ebollizione molto alto (P.E. 292,23°C a P. atm), necessita di essere distillato in condizioni di alte temperature (circa 150 - 170°C) e vuoto spinto (0,5 – 2,0 mbar), come già descritto sopra.

Le prove effettuate dalla Richiedente hanno mostrato che a queste temperature e condizioni di vuoto infatti, se non si utilizzassero le terre decoloranti nella fase 2, si avrebbe inevitabilmente il passaggio nel distillato di sostanze terpeniche, le quali, a causa dei loro punti di ebollizione intermedi (compresi cioè tra quelli della frazione del mentolo e quelli della frazione dell'estere mentilico), passerebbero facilmente nel pallone di raccolta del distillato insieme alle frazioni di coda di distillazione del mentolo e alle frazioni di testa di distillazione del mentil nicotinato, con la conseguente inevitabile contaminazione del prodotto finale raccolto, obbligando l'operatore, qualora volesse ottenere un prodotto puro e incolore, a sottoporre il distillato a ulteriori, lunghe e costose fasi di distillazione

frazionata, a scapito della resa in mentil nicotinato.

È da notare che, vantaggiosamente, né nella fase 1 né nella fase 2 sopra descritte è necessario utilizzare solventi organici o lavaggi con acqua.

L'intero processo infatti non richiede fasi supplementari di neutralizzazione e/o separazione della fase organica in imbuti separatori e/o successiva essiccazione con agenti disidratanti.

Si noti infatti come tutto il processo di sintesi del mentil nicotinato (reazione e distillazione) sopra descritto in accordo all'invenzione avvenga sempre in ambiente anidro e non richieda mai la necessità di lavaggi con acqua e separazioni della fase organica.

In particolare, non vi è alcun solvente chimico organico, sviluppo di gas infiammabili o esplosivi, nessuna operazione di lavaggio (cioè lunghe e molteplici fasi di energica agitazione della miscela dei prodotti di reazione in acqua e successiva decantazione della fase acquosa), nessuna separazione della fase organica, nessuna necessità di essiccare/disidratare il prodotto organico.

Vantaggiosamente con il presente processo di sintesi, l'estere nicotinico del mentolo esce direttamente dal distillatore completamente anidro, con un altissimo grado di purezza (> 99,00 %) e un'altissima resa chimica (>83%).

È facilmente intuibile come l'avere a disposizione un metodo di sintesi semplice, rapido, economico, efficiente (ad alta resa), a ridotto impatto ambientale, come quello descritto nella presente invenzione, determini notevoli vantaggi nell'abbattimento dei costi e nell'economizzazione delle risorse industriali e dei tempi di produzione.

Pertanto i vantaggi principali del presente metodo possono essere così riassunti:

- le terre decoloranti facilitano la distillazione perché evitano sovra-ebollizioni in quanto vi è una migliore distribuzione del calore all'interno del recipiente di distillazione;
- costi molto contenuti (Bentonite 0,85 euro/kg);
- alta capacità assorbente delle terre decoloranti nei confronti delle sostanze terpeniche secondarie prodotte nella fase 1;

- ottima resa colorimetrica pari a 11-15 Hazen (detta anche scala *APHA color*, che va da 0 a 500 unità, dove lo 0 rappresenta la limpidezza dell'acqua distillata), valori cioè indicanti in pratica la quasi totale assenza di sostanze in sospensione e/o sostanze coloranti.

A coloro esperti in tecniche di sintesi industriali risulterà facilmente intuibile che il sopra descritto metodo può essere suscettibile di modifiche secondarie o parziali quali ad esempio l'uso di catalizzatori alcalini diversi o altri esteri dell'acido nicotinico come esteri di partenza o altre proporzioni quantitative dei reagenti o del catalizzatore rispetto ai reagenti o altri tipi di carboni attivi, tutte modificazioni, tuttavia, che cadrebbero nell'ambito della presente invenzione.

Seguono alcuni esempi illustrativi ma non limitativi della presente invenzione.

Esempio 1

Fase 1 – Reazione

Si fondono 615,20 g (3,9 M) di mentolo e 360,00 g (2,6 M) di metil nicotinato in un reattore munito di colonna di distillazione sotto vuoto.

Si aggiungono 24,80 g di catalizzatore alcalino costituito da una soluzione di sodio metossido (*sodium methoxide*, soluzione in metanolo 5,4 M; 30% in peso), facilmente disponibile sul mercato (attualmente utilizzato, fra l'altro, nell'industria di sintesi del biodiesel).

Si scalda gradualmente a 70-120°C e si applica un vuoto necessario e sufficiente a distillare via tutto l'alcool metilico (e solo l'alcool metilico) che si forma dalla reazione, generalmente intorno ai 100-400 mbar. La reazione procede molto rapidamente e si completa nell'arco di poche ore.

Quando tutto l'alcool metilico è stato rimosso, il contenuto del reattore viene scaricato e filtrato (in modo da separare i prodotti di reazione dal residuo del catalizzatore che può eventualmente essere recuperato per futuri riutilizzi).

Fase 2 – Distillazione

Il prodotto della fase 1, dopo filtrazione, è costituito principalmente da mentil nicotinato, mentolo in eccesso, una piccola quantità di estere metilico che non ha reagito e composti terpenici secondari, ed è solitamente colorato di

giallo/ambrato/marrone (a seconda del quantitativo di sostanze terpeniche che si sono inevitabilmente formate nella fase 1): esso viene versato direttamente in un distillatore rotante.

Prima di iniziare la distillazione, si aggiunge nel distillatore rotante un opportuno quantitativo di terre decoloranti in polvere o in forma granulare.

La concentrazione ottimale di terre decoloranti nella massa di prodotto da distillare è risultata essere del 2-4% in peso rispetto al peso del prodotto della fase 1.

La distillazione viene poi condotta alle condizioni di temperatura e vuoto tali da far distillare prima una piccola percentuale di metil nicotinato che non ha reagito nella fase 1, dopodiché il mentolo in eccesso e successivamente il mentil nicotinato puro.

Rimane nel pallone di evaporazione un piccolo residuo, che viene successivamente eliminato, il quale è composto dalle terre decoloranti impregnate e da sostanze terpeniche resinose aventi punto di ebollizione maggiore di quello del mentil nicotinato.

La resa di mentil nicotinato risulta essere 83-87%.

Il grado di purezza, confermato da GC-MS, è risultato pari a circa 99,50% (il rimanente 0,5% circa è mentolo puro).

L'aspetto è liquido, perfettamente bianco trasparente (incolore), pressoché inodore.

Il valore di Colore Hazen (Colorimetro LICO-620 Hach-Lange, C/2°): 11 (con Fuller's Earth); 15 (con Bentonite granulare sodica attivata); 12 (con Bentonite granulare sodica attivata arricchita con il 10% in peso di carboni attivi in polvere *Norit CAP Super*).

Indice di Rifrazione a 20°C (Rifrattometro Abbe, 589 nm): 1.5071-1.5074

Esempio 2 (comparativo)

La procedura descritta nell'esempio 1 viene eseguita nella stessa maniera, fatta eccezione per quanto riguarda le terre decoloranti, che non vengono impiegate.

Si ottiene un mentil nicotinato fortemente colorato di giallo, con odore piridinico, cioè estremamente impuro, con un grado di purezza minore del 99%. Valore di Colore Hazen: 131. Indice di Rifrazione a 20°C: 1.5053.

Esempio 3 (comparativo)

La procedura della fase 1 di transesterificazione descritta nell'esempio 1 viene ripetuta: successivamente la miscela ottenuta nella fase 1 viene sottoposta a filtrazione su bentonite sodica attivata, a temperatura e pressione atmosferica, sottoponendo poi il liquido, ottenuto dalla filtrazione, alla fase 2 di distillazione 2 come descritta nell'esempio 1.

Il mentil nicotinato distillato ha un valore di colore Hazen pari a circa 40, che è un valore non accettabile perché indice di impurezze ancora presenti nel distillato.

Valori accettabili di colore Hazen per la Richiedente sono generalmente inferiori a 30.

La presente invenzione non è limitata alle particolari forme di realizzazione precedentemente descritte, ma ad essa possono essere apportare numerose modifiche di dettaglio, alla portata del tecnico del ramo, senza per questo fuoriuscire dall'ambito dell'invenzione stessa, come definito nelle rivendicazioni annesse.