

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 833 366**

51 Int. Cl.:

C07D 309/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2016** **PCT/EP2016/054632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016** **WO16139338**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2016** **E 16707808 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2020** **EP 3265451**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de tetrahidropiraniésteres**

30 Prioridad:

05.03.2015 EP 15157835

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

15.06.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUEDENAUER, STEFAN;
STORK, TIMON;
PELZER, RALF;
HICKMANN, VOLKER y
KLOS, MARGARETHE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 833 366 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

Procedimiento para la preparación de tetrahidropiranilésteres

Antecedente de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de tetrahidropiranilésteres a partir de los correspondientes compuestos de 4-hidroxi-tetrahidropirano, mediante reacción con un compuesto de ceteno.

Estado de la técnica

10 Para la preparación de productos consumibles y bienes de consumo con determinadas propiedades organolépticas, es decir de productos que disponen de propiedades odoríferas (olfativas) o de sabor (gustativas) ventajosas, hay a disposición una gran multiplicidad de sustancias químicas de aroma (sustancias aromatizantes y saborizantes) para ámbitos de uso extremadamente diversos de estas sustancias. En este caso existe una demanda constante por novedosos y mejores procedimientos de preparación, que hagan posible el suministro de sustancias químicas individuales de aroma, por ejemplo con mayor eficiencia o en pureza más alta. Estos procedimientos de preparación deberían también ser bien adecuados, para preparar los productos en mayores escalas, especialmente técnicas.

15 Para la preparación de ésteres de alcoholes superiores se sabe hacer reaccionar estos con halogenuros de ácidos carboxílicos o con anhídridos de ácidos carboxílicos. En el caso de la reacción con halogenuros de ácidos carboxílicos, es desventajoso que en su reacción se forman ácidos de halógeno e hidrógeno, que en general conducen a problemas de corrosión y con alcoholes terciarios causan escisiones de agua y por ello polimerizaciones múltiples. En el caso de la reacción con anhídridos de ácidos carboxílicos existe como desventaja que en la mezcla de reacción se forman cantidades equimolares de los correspondientes ácidos carboxílicos, que para el procesamiento tienen que ser separados y cuya reutilización puede ser técnicamente laboriosa.

20 Pandey, et al describen en Biosci. Biotech. Biochem. 59 (4) pp. 725-727, 1995 entre otras, la preparación de 4-alcanoiltetrahidropiranésteres, mediante reacción del correspondiente alcohol con cloruro de alcanoilo y trietilamina.

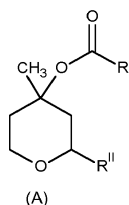
El documento WO 2009/130192 A1 describe entre otros la acetilación de tetrahidropiranilésteres con anhídridos de ácido y cloruros de ácido.

25 Además, para la preparación de ésteres de ácido acético se conoce la reacción de compuestos que tienen grupos hidroxilo con ceteno. Para la reacción de compuestos que tienen grupos hidroxilo con ceteno pueden usarse diferentes catalizadores, por ejemplo ácidos Brönstedt, como ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de potasio o ácidos Lewis, como trifluoruro de boro o trifluoruro de boro-eterato. Sin embargo, para la reacción catalizada de cetenos se describen diferentes desventajas. De este modo, los catalizadores ácidos pueden causar corrosión en aparatos de metal o conducir a la formación indeseada de contaminantes de tipo resina. Además, frecuentemente se dejan separar sólo difícilmente de la mezcla de reacción.

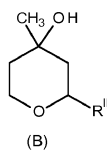
30 Por ejemplo en Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p. 330 (1941) y Vol. 4, p. 39 (1925) así como en el Chemiker Zeitung 97, Nr. 2, páginas 67 a 73 (1979) se describen procedimientos y dispositivos para la preparación de ceteno.

35 El documento EP 0 949 239 A1 describe un procedimiento para la preparación de linalilacetato mediante reacción de linalool con ceteno en presencia de una sal de zinc como catalizador.

Se conoce el uso como sustancias químicas con aroma, de diversos compuestos sustituidos de tetrahidropirano. De este modo, son sustancias químicas con aroma valiosas por ejemplo tetrahidropiranilésteres sustituidos en 2,4,4 de la fórmula general (A):



40 El documento EP 0383446 A2 describe la síntesis así como las propiedades olfativas de una multiplicidad de diferentes tetrahidropiranilésteres trisustituidos en 2,4,4 (A), en los que R^I representa metilo o etilo y R^{II} representa alquilo C₂-C₄ o alqueno C₂-C₄ de cadena recta o ramificada. Para ello, primero reacciona 3-metilbut-3-en-1-ol con un aldehído de la fórmula R^{II}-CHO en presencia de un catalizador ácido, con lo cual se obtiene una mezcla de reacción que contiene al menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (B):



La etapa (B) intermedia es a continuación sometida a una acilación por reacción con un anhídrido de ácido carboxílico bajo condiciones ácidas.

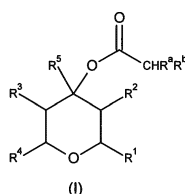
5 Así mismo los compuestos de 4-hidroxi-tetrahidropirano y en especial 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, son compuestos valiosos para el uso como sustancias químicas con aroma, y los expertos conocen diversos procedimientos para su preparación, por ejemplo a partir de los documentos EP 1 493 737 A1, WO 2011/147919, WO 2010/133473, WO 2011/154330 y PCT/EP2013/071409.

10 Se encontró de manera sorprendente que mediante reacción de compuestos de 4-hidroxi-tetrahidropirano y en especial de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2 con cetenos, se tiene éxito en la preparación de tetrahidropiranilésteres y en especial de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranilésteres sustituidos en 2, de manera simple con muy elevados rendimientos y simultáneamente con elevada pureza. Con ello pueden alcanzarse preferiblemente tetrahidropiranilésteres con pureza más alta y con ello mejor calidad de sustancias odoríferas, comparados con los de procedimientos conocidos a partir del estado de la técnica. Puede renunciarse de manera ventajosa a laboriosas etapas de purificación. Esto es sorprendente a la luz de la elevada reactividad de los cetenos usados.

15 Otras ventajas del procedimiento encontrado son que los productos son obtenidos también sin presencia de un solvente externo durante la reacción, con buenos rendimientos y en elevadas purezas, y que el transcurso de la reacción puede ser modulado muy bien y con ello la reacción puede ser bien controlada.

Sumario de la invención

Es objetivo de la invención un procedimiento para la preparación de tetrahidropiranilésteres de la fórmula general (I)



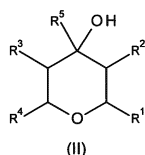
en la que

25 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} de cadena recta o ramificada, alqueno C_2 - C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1 - C_{12} y/o alcoxi C_1 - C_{12} con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1 - C_{12} y/o alcoxi C_1 - C_{12} con en total 6 a 20 átomos de carbono,

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} de cadena recta o ramificada, y

R^a y R^b representa hidrógeno,

30 en el cual se prepara al menos un compuesto de 4-hidroxi-tetrahidropirano de la fórmula general (II)

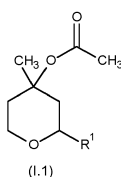


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados anteriormente y el compuesto de la fórmula general (II) soporta una reacción con un ceteno (III)



35 en la que R^a y R^b tienen los significados indicados anteriormente.

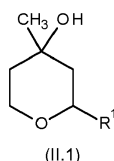
Una forma preferida de realización es un procedimiento para la preparación de 4-metiltetrahidropiranilésteres sustituidos en 2, de la fórmula general (I.1)



en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ de cadena recta o ramificada, alqueno C₂-C₁₂ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o alcoxi C₁-C₁₂ con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o alcoxi C₁-C₁₂ con en total 6 a 20 átomos de carbono,

en la cual se prepara al menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1)



en la que R¹ tiene los significados indicados anteriormente y el compuesto de la fórmula general (II.1) soporta una reacción con el ceteno (III.1)



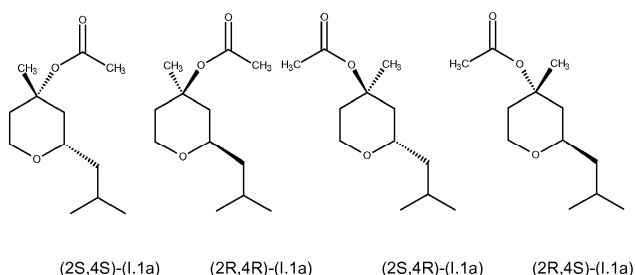
Descripción de la invención

En tanto a continuación no se indique de manera más exacta, el concepto de "tetrahidropiraniléster", denomina

"compuesto de 4-hidroxi-tetrahidropirano",
"4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2",
"4-metil-tetrahidropiranil-4-acetato sustituido en 2"

en el marco de la invención, mezclas cis/trans de cualquier composición así como los isómeros de conformación puros. Los compuestos mencionados anteriormente definen además todos los enantiómeros en forma pura así como mezclas racémicas y ópticamente activas de los enantiómeros de estos compuestos.

En tanto en lo sucesivo el tema sean diastereoisómeros cis y trans de los compuestos (I), se representa en cada caso sólo una de las formas de enantiómeros. Solamente para la visualización, se reproducen a continuación a modo de ejemplo los isómeros del 2-isobutil-4-metil-tetrahidropiran-4-il-acetato (I.1a):



En el marco de la presente invención, la expresión alquilo de cadena recta o ramificada representa preferiblemente alquilo C₁-C₆ y de modo particular representa preferiblemente alquilo C₁-C₄. Alquilo representa en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo (2-metilpropilo), sec.-butilo (1-metilpropilo), tert.-butilo (1,1-dimetiletilo), n-pentilo o n-hexilo. Especialmente, alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo.

En el marco de la presente invención, la expresión alcoxi de cadena recta o ramificada representa preferiblemente alcoxi C₁-C₆ y de modo particular representa preferiblemente alcoxi C₁-C₄. Alcoxi representa en particular metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.-butiloxi, tert.-butiloxi, n-pentiloxi o n-hexiloxi. En especial, alcoxi representa metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, o isobutiloxi.

En el marco de la presente invención, la expresión alqueno de cadena recta o ramificada representa preferiblemente alqueno C₂-C₆ y de modo particular representa preferiblemente alqueno C₂-C₄. El radical alqueno exhibe, aparte de enlaces sencillos, aun uno o varios, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2 y de modo muy particular preferiblemente un enlace doble etilénico. Alqueno representa en particular etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo o 2-metil-2-

propenilo.

En el marco de la invención, cicloalquilo denomina un radical cicloalifático con preferiblemente 3 a 10, de modo particular preferiblemente 5 a 8, átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. En especial cicloalquilo representa ciclohexilo.

- 5 Los grupos cicloalquilo sustituidos pueden exhibir, en función del tamaño del anillo, uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) sustituyentes. Estos son elegidos independientemente uno de otro preferiblemente de entre alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Los grupos cicloalquilo portan, en el caso de una sustitución, preferiblemente uno o varios, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos alquilo C₁-C₆. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos, en particular 2- y 3-metilciclopentilo, 2- y 3-etilciclopentilo, 2-, 3- y 4-metilciclohexilo, 2-, 3- y 4-etilciclohexilo, 2-, 3- y 4-propilciclohexilo, 2-, 3- y 4-isopropilciclohexilo, 2-, 3- y 4-butilciclohexilo y 2-, 3- y 4-isobutilciclohexilo.

En el marco de la presente invención, la expresión "arilo" comprende restos de hidrocarburo aromáticos mono- o polinucleares con usualmente 6 a 14, de modo particular preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos de arilo en particular fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, naftacenilo, crisenilo, pirenilo, etc. y en especial fenilo o naftilo.

- 15 Dependiendo del número y tamaño de sus sistemas de anillos, los arilo sustituidos pueden exhibir uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) sustituyentes. Estos son elegidos, independientemente uno de otro, preferiblemente de entre alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Son ejemplos de restos arilo 2-, 3- y 4-metilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-, 3- y 4-etilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2-, 3- y 4-propilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dipropilfenilo, 2,4,6-tripropilfenilo, 2-, 3- y 4-isopropilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-diisopropilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-, 3- y 4-butilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dibutilfenilo, 2,4,6-tributilfenilo, 2-, 3- y 4-isobutilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-diisobutilfenilo, 2,4,6-triisobutilfenilo, 2-, 3- y 4-sec-butilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-di-sec-butilfenilo, 2,4,6-tri-sec-butilfenilo, 2-, 3- y 4-tert.-butilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-di-tert.-butilfenilo y 2,4,6-tri-tert.-butilfenilo.

- 20 Las condiciones adecuadas y preferidas indicadas a continuación, para la reacción de un compuesto de la fórmula general (II) con un ceteno (III), son válidas de la misma manera para la reacción de un compuesto de la fórmula general (II.1) con el ceteno (III.1), en tanto no se indique de otro modo.

Preferiblemente R¹ en los compuestos de la fórmula (I), (II), (I.1) y (II.1) representa alquilo C₁-C₁₂ de cadena recta o ramificada o alqueno C₂-C₁₂ de cadena recta o ramificada. De modo particular preferiblemente R¹ representa alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada o alqueno C₂-C₆ de cadena recta o ramificada. En otra una forma preferida de realización, R¹ representa fenilo.

- 30 Los significados preferidos para el resto R¹ son con ello metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo o fenilo.

De modo particular preferiblemente R¹ representa n-propilo o isobutilo (2-metilpropilo).

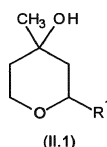
Preferiblemente R², R³ y R⁴ representan todos hidrógeno.

Preferiblemente R⁵ representa metilo o etilo, de modo particular preferiblemente metilo.

- 35 R^a y R^b representan hidrógeno.

Para el uso del procedimiento de acuerdo con la invención, los compuestos de 4-hidroxi-tetrahidropirano adecuados de la fórmula general (II) y procedimientos para su preparación, son en principio conocidos por los expertos.

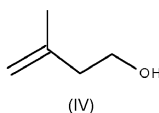
En una forma especial de realización, en el procedimiento de acuerdo con la invención se usa un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1)



- 40 en la que R¹ tienen el significado indicado anteriormente.

Preferiblemente para la preparación del 4-hidroxi-4-metil-tetra-hidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1)

- a) 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (IV)



reacciona con un aldehído de la fórmula (V)

5 R^1 -CHO (V)

en la que

10 R^1 representa alquilo C_1 - C_{12} de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2 - C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1 - C_{12} y/o alcoxi C_1 - C_{12} con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1 - C_{12} y/o alcoxi C_1 - C_{12} con en total 6 a 20 átomos de carbono,

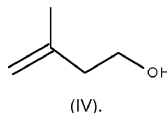
en presencia de un catalizador ácido, en la que se obtiene una mezcla de reacción que contiene al menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1), en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,

15 b) dado el caso, la mezcla de reacción de la etapa a) es sometida a una separación para obtener al menos una fracción enriquecida en los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, de la fórmula general (II.1).

Tales procedimientos son descritos por ejemplo en los documentos EP 1 493 737 A1, WO 2011/147919, WO 2010/133473, WO 2011/154330 y PCT/EP2013/071409, sobre los cuales se hace referencia en toda su extensión en esta memoria.

20 En una forma especial de realización, la mezcla de reacción de la etapa a) es sometida a una separación para obtener al menos una fracción enriquecida en los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, de la fórmula general (I.1) y una fracción empobrecida en los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituirlos en 2, de la fórmula general (I.1) (= etapa b)).

Una de las sustancias de partida para la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención es 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) de la fórmula (IV),



25 El isoprenol es bien accesible y disponible comercialmente de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de isobuteno y formaldehído en toda escala. No existen requerimientos particulares sobre la pureza, calidad o procedimiento de preparación del isoprenol que va a ser usado de acuerdo con la invención. Puede ser usado en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención, en la calidad y pureza usuales del mercado. Preferiblemente se usa isoprenol que tiene una pureza de 90 % en peso o más, de modo particular preferiblemente aquel con una pureza de 95 a 100 % en peso y de modo muy particular preferiblemente aquel con una pureza de 97 a 99,9 % en peso o todavía más preferiblemente 98 a 99,8 % en peso.

Otra sustancia de partida para la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención es un aldehído de la fórmula (V) R^1 -CHO, en la que R^1 en la fórmula (V) tiene el significado indicado anteriormente.

35 Preferiblemente los aldehídos de la fórmula (V) que van a ser usados son: acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, valeraldehído, isovaleraldehído, hexanal, heptanal, benzaldehído, citral, citronelal. De acuerdo con la invención, los aldehídos de la fórmula (V) que van a ser usados de modo muy particular preferiblemente son butiraldehído, isovaleraldehído y benzaldehído, en particular butiraldehído e isovaleraldehído.

40 Preferiblemente en la etapa a) se usa el 3-metilbut-3-en-ol (IV) y el aldehído (V) en una relación molar de aproximadamente 1 a 2 hasta 2 a 1, de modo particular preferiblemente de 0,7 a 1 hasta 2 a 1, en particular de 1 a 1 hasta 2 a 1. En una forma especial de realización, en la etapa a) se usa el 3-metilbut-3-en-ol (IV) y el aldehído (V) en una relación molar de 1 a 1 hasta 1,5 a 1.

45 Preferiblemente la reacción en la etapa a) ocurre en presencia de un catalizador ácido. En principio para la reacción en la etapa a) puede usarse todo catalizador ácido, es decir toda sustancia que exhibe acidez de Brønstedt o de Lewis. Son ejemplos de catalizadores adecuados los ácidos protónicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, compuestos de elementos moleculares ácidos, como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, cloruro de zinc, tetracloruro de estaño y tetracloruro de titanio; cuerpos sólidos ácidos oxidicos como zeolitas, silicatos, aluminatos, aluminosilicatos, arcillas e intercambiadores iónicos ácidos

fuertes.

Al respecto se entiende bajo el concepto de intercambiadores catiónicos ácidos fuertes un intercambiador catiónico en la forma H^+ , que exhibe grupos ácidos fuertes. Los grupos ácidos fuertes son por regla general grupos ácido sulfónico. Los grupos ácidos están unidos por regla general a la matriz de polímero, que puede tener por ejemplo forma de gel o macroporosa. Una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza de acuerdo con ello porque se usa un intercambiador catiónico, que exhibe grupos ácido sulfónico ácidos fuertes. En los documentos WO 2010/133473 y WO 2011/154330, a los cuales se hace referencia en toda extensión en esta memoria, se describen intercambiadores catiónicos ácidos fuertes adecuados.

La reacción en la etapa a) puede ser ejecutada opcionalmente también adicionalmente en presencia de un solvente orgánico externo, inerte bajo las condiciones de reacción. Son solventes adecuados por ejemplo tert-butilmetiléter, ciclohexano, decaleno, hexano, heptano, ligroína, éter de petróleo, tolueno o xileno. Los solventes mencionados pueden ser usados solos o en forma de mezcla mutua. Preferiblemente la reacción es ejecutada en la etapa a) sin adición de un solvente orgánico externo.

Preferiblemente en la etapa b) se somete la mezcla de reacción de la etapa a) a una separación por destilación, para obtener al menos una fracción enriquecida en los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, de la fórmula general (II.1) y una fracción empobrecida de los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, de la fórmula general (II.1). Los dispositivos adecuados para la separación por destilación comprenden columnas de destilación, como columnas de piso, que pueden estar equipadas con campanas, placas de criba, pisos de criba, empaquetados, cuerpo de relleno, válvulas, escapes laterales, etc., evaporadores, como evaporadores de capa delgada, evaporadores de película descendente, evaporadores de flujo forzado, evaporadores Sambay (evaporadores de película delgada con agitación), etc. y combinaciones de ellos. Las columnas de destilación pueden exhibir accesorios eficaces para la separación, que son elegidos preferiblemente de entre pisos para separación, empaquetados ordenados, por ejemplo empaquetados de chapa o de tejido, como Sulzer Mellapak®, Sulzer BX, Montz B1 o Montz A3 o Kühni Rombopak, o empaquetamientos aleatorios de cuerpos de relleno, como por ejemplo anillos de Dixon, anillos de Raschig, anillos de alto flujo o superanillos de Raschig. En el documento WO 2011/154330 se describe un procedimiento preferido para la preparación y aislamiento de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, por reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) con los correspondientes aldehídos en presencia de un intercambiador catiónico ácido fuerte, y subsiguiente aislamiento o separación por destilación en una columna de pared de separación o en una interconexión de dos columnas de destilación, en forma de un acoplamiento térmico. En esta memoria se hace referencia a la divulgación de este documento.

De acuerdo con la invención, en el procedimiento de acuerdo con la invención reacciona al menos un compuesto de 4-hidroxi-tetrahidropirano de la fórmula general (II) o (II.1) con un ceteno de las fórmulas (III) o (III.1).

Para el uso en el procedimiento de acuerdo con la invención, son adecuados de modo muy general compuestos de ceteno de la fórmula general (III) $CR^aR^b=C=O$, en la que R^a y R^b representan hidrógeno.

El representante más simple de los compuestos de ceteno es el ceteno de la fórmula (III.1) $CH_2=C=O$ (etenona). Esta es usada de acuerdo con la invención.

Preferiblemente el ceteno (III.1) es generado mediante pirólisis a elevada temperatura de acetona o ácido acético a temperaturas que por regla general están por encima de 650 °C. preferiblemente, la temperatura para la generación del ceteno (III.1) está en un intervalo de 650 a 1.000 °C, de modo particular preferiblemente de 700 a 900 °C.

En una forma especial de realización, el ceteno (III.1) es preparado bajo presión reducida. Preferiblemente la presión está en un intervalo de aproximadamente 10 a 90 kPa, de modo particular preferiblemente de 30 a 50 kPa, en particular de 35 a 45 kPa. En una forma alternativa de realización, el ceteno (III.1) es preparado bajo presión ambiente ("sin presión"). Preferiblemente la presión está entonces en un intervalo de aproximadamente 95 a 105 kPa.

Puesto que los compuestos de ceteno (III) o bien el ceteno (III.1) son extremadamente reactivos, que tienden fuertemente a formar dímeros con formación de dicetenos, en el procedimiento de acuerdo con la invención se usa preferiblemente un compuesto de ceteno, que había sido preparado justo poco antes. El procedimiento de acuerdo con la invención es diseñado de modo particular ventajosamente cuando se usa ceteno (III.1), el cual ha sido preparado inmediatamente antes de la reacción en el procedimiento de acuerdo con la invención, por ejemplo mediante escisión térmica de acetona, ácido acético o anhídrido acético o mediante deshidrocloración de cloruro de acetilo con bases, como trietilamina.

En una primera variante del procedimiento de acuerdo con la invención se introduce el ceteno (III.1) bajo la superficie del líquido en la mezcla de reacción, de modo que la mezcla de reacción forma perlas. Ventajosamente se conduce el ceteno bajo agitación interna en la mezcla de reacción, de modo que esencialmente no pasa ceteno en grandes cantidades a la fase gaseosa. La presión del ceteno (III.1) tiene que ser suficientemente alta, para superar la presión hidrostática de la mezcla de reacción por encima de la alimentación de ceteno, dado el caso soportada por un flujo de gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

El ceteno (III.1) puede ser alimentado mediante cualquier dispositivo. Al respecto, son importantes una buena

distribución y una rápida mezcla completa. Son adecuadas por ejemplo lanzas para fumigación, que pueden estar instaladas de modo fijo, o preferiblemente boquillas. Las boquillas pueden ser suministradas en o en la cercanía del piso del reactor. Para ello, las boquillas pueden estar formadas como aberturas en una de las cámaras huecas que rodean al reactor. Sin embargo, preferiblemente se usan boquillas de inmersión con tuberías adecuadas. Por ejemplo pueden disponerse varias boquillas en forma de una corona. Las boquillas pueden apuntar hacia arriba o hacia abajo. Preferiblemente las boquillas apuntan hacia abajo de manera oblicua.

En una segunda variante del procedimiento de acuerdo con la invención, el ceteno (III.1) es preparado bajo presión reducida y reacciona bajo presión reducida con al menos un compuesto de 4-hidroxi-tetrahidropirano de la fórmula general (II). Preferiblemente la presión para la preparación y la reacción del ceteno (III.1) está en un intervalo de aproximadamente 10 a 90 kPa, de modo particular preferiblemente de 30 a 50 kPa, en particular de 35 a 45 kPa.

Por ejemplo en Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p. 330 (1941) y vol. 4, p. 39 (1925) se describen los procedimientos y dispositivos para la preparación de etenona, así como en el Chemiker Zeitung 97, Nr. 2, páginas 67 a 73 (1979). Si en el procedimiento de acuerdo con la invención debiera usarse un compuesto $CR^aR^b=C=O$ (III) de ceteno, en el que R^a y R^b tienen significados diferentes a hidrógeno, entonces la preparación puede ocurrir de acuerdo con procedimientos conocidos en principio. Entre ellos se cuentan por ejemplo la eliminación de halogenuro de hidrógeno de los halogenuros de ácidos carboxílicos, con hidrógeno permanente en la cercanía. Tales procedimientos son descritos por ejemplo en Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 16ª edición, Berlín 1986, capítulo 3.1.5, en especial en la página 234. La preparación de compuestos de ceteno es exitosa también mediante la síntesis de Arndt-Eistert, por reacción de un halogenuro de ácido carboxílico con diazometano.

Un exceso del compuesto (III) (o (III.1) de ceteno puede conducir a reacciones secundarias indeseadas. Por ello, la reacción del compuesto de la fórmula general (II) con el ceteno (III) ocurre preferiblemente usando las máximas cantidades equimolares del compuesto (III) de ceteno. Se prefiere un pequeño exceso molar del compuesto de la fórmula general (II).

Preferiblemente la reacción del compuesto de 4-hidroxi-tetrahidropirano de la fórmula general (II) con el compuesto (III) de ceteno o el ceteno (III.1) ocurre de modo que se evita una acumulación del compuesto de ceteno en la mezcla de reacción en cada momento de la reacción.

Preferiblemente la reacción del compuesto de la fórmula general (II) con el ceteno (III) ocurre de modo que se introduce ceteno en la mezcla de reacción, hasta que el compuesto (II) ha reaccionado de modo esencialmente completo. Al respecto, se entiende por "reacciona esencialmente", una transformación de al menos 98 %, preferiblemente de al menos 99 %.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula general (II) es sometido a una reacción con un ceteno (III) a una temperatura en el intervalo de 0 a 150 °C, preferiblemente de 10 a 120 °C.

En una primera forma preferida de realización, el compuesto de las fórmulas generales (II) (o (II.1)) es sometido a una reacción con un ceteno (III) (o (III.1)) en ausencia de un catalizador añadido.

En una segunda forma preferida de realización, el compuesto de las fórmulas generales (II) (o (II.1)) es sometido a una reacción con un ceteno (III) (o (III.1)) en presencia de un catalizador. Preferiblemente como catalizador se usa al menos una sal de zinc, que puede estar presente también como hidrato o hidrato múltiple.

De modo particular, preferiblemente como catalizador se usa una sal de zinc de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido monocarboxílico con 1 a 18 átomos de C o ácido carboxílico con 2 a 18 átomos de C. Entre ellos se cuentan por ejemplo formiato de zinc, acetato de zinc, propionato de zinc, butirato de zinc, estearato de zinc, succinato de zinc u oxalato de zinc. de modo particular se prefiere acetato de zinc.

Es muy ventajoso en el procedimiento de acuerdo con la invención, que los catalizadores tienen que ser usados por regla general sólo en cantidades muy pequeñas, lo cual hace al procedimiento conveniente en costes y facilita el procesamiento de la mezcla de reacción. Esto es válido en particular para el uso de una sal de zinc como catalizador.

Preferiblemente, el catalizador es usado en una cantidad de 0,01 a 2 % en peso, de modo particular preferiblemente de 0,02 a 0,5 % en peso, referida a la cantidad total del compuesto (II) (o (II.1)).

Para la ejecución de la reacción de acuerdo con la invención se procede con ventaja de manera que esta reacción es ejecutada en un recipiente de reacción adecuado, que contiene como componentes esenciales un dispositivo para buena agitación y/o mezcla, un dispositivo de dosificación para ceteno, un dispositivo de calentamiento para iniciar la reacción y para mantener la temperatura de reacción durante la reacción posterior, un dispositivo de enfriamiento para disipar el calor de reacción de la reacción exotérmica, así como una bomba de vacío.

Para una óptima conducción de la reacción es ventajoso que se dosifique el ceteno de modo que no esté presente en exceso en la mezcla de reacción, y que la mezcla de reacción esté siempre bien mezclada.

Para una conducción óptima de la reacción, además es ventajoso que se evite la dosificación muy rápida de ceteno y

que se determine inequívocamente el final de la reacción.

La detección de ceteno es lograda por ejemplo mediante espectroscopía IR mediante la oscilación característica del carbonilo.

5 Con ayuda del procedimiento de acuerdo con la invención es posible fabricar los compuestos de la fórmula general (I) de modo técnicamente simple, en elevadas puridades y sin embargo en rendimientos y rendimientos espacio-tiempo sobresalientes. Puesto que los reactivos son transformados de modo esencialmente completo hasta los productos, el procedimiento de acuerdo con la invención se distingue por una máxima economía de átomos.

Las composiciones obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuadas de modo particularmente ventajoso como sustancias odoríferas o para la preparación de una sustancia odorífera.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser diluidas de cualquier modo para el uso como sustancia odorífera, con al menos un solvente usual en este ámbito de aplicación. A modo de ejemplo se mencionan como solventes adecuados: etanol, dipropilenglicol o sus éteres, ftalatos, propilenglicoles o carbonatos de dioles, preferiblemente etanol. También es adecuada el agua como solvente para la disolución de las composiciones de sustancias odoríferas de acuerdo con la invención, y puede ser usada ventajosamente junto con emulsificantes
15 adecuados.

Las sustancias odoríferas obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención exhiben, debido a la similitud estructural y químicas de los componentes, una elevada estabilidad y durabilidad.

20 Las sustancias odoríferas obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuadas para la incorporación en composiciones cosméticas, así como en productos consumibles y bienes de consumo o agentes, como se describen en detalle a continuación, en lo cual las sustancias odoríferas pueden ser incorporadas en los bienes mencionados o también aplicadas sobre ellos. Al respecto, se entiende por una cantidad organolépticamente eficaz, como en el marco de la totalidad de la presente invención, en particular una cantidad que con la aplicación apropiada es suficiente, para provocar en el aplicador o el usuario una impresión de aroma.

25 Como composiciones cosméticas son adecuadas todas las composiciones cosméticas usuales. Al respecto se trata preferiblemente de perfume, agua de colonia, desodorantes, jabones, gel para ducha, gel para baño, cremas, lociones, agentes protectores contra el sol, composiciones para la limpieza y el cuidado del cabello, como champú para el cabello, enjuague, gel para el cabello, fijador para el cabello en forma de líquidos o espumas y otros agentes para la limpieza y el cuidado del cabello, composiciones para propósitos decorativos en el cuerpo humano, como lápices cosméticos, por ejemplo lápices labiales, lápices de protector para labios, lápices correctores (antiojeras), rubor
30 (colorete), lápices de sombras de ojos, delineadores de labios, lápices de contorno de ojos, lápices de cejas, lápices correctores, barras de protección solar, barras antiacné, productos comparables así como laca para uñas y otros productos para el cuidado de las uñas.

Las sustancias odoríferas obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuadas en especial para un uso en perfumes, por ejemplo como agua de colonia, gel para ducha, gel para baño y desodorantes corporales.

35 Son adecuados además para aromatizar productos consumibles o bienes de consumo, en los cuales son incorporados o sobre los cuales son aplicados y les imparten mediante ello un agradable acento verde fresco. Son ejemplos de productos consumibles o bienes de consumo: desodorantes para el aire de recintos (cuidado del aire), detergentes o agentes para el cuidado de textiles (en especial agentes de lavado, suavizantes para telas), agentes para el tratamiento de textiles como por ejemplo ayudas para planchar, agentes de limpieza, detergentes, agentes para el cuidado para
40 el tratamiento de superficies, por ejemplo de mobiliario, pisos, menaje de cocina, lunas de vidrio y ventanas así como pantallas, blanqueadores, piedras de tocador, agentes descalcificantes, fertilizantes, materiales de construcción, agentes para eliminar mohos, agentes desinfectantes, productos para el cuidado del automóvil o automotor y similares.

Los siguientes ejemplos sirven para aclarar la invención, sin limitarla de ninguna manera.

Ejemplos

45 Se ejecutaron análisis por cromatografía de gases, de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Columna: DB WAX 30 m x 0,32 mm

FD 0,25 µm

Temperatura del inyector: 200 °C; temperatura desde el sector 250 °C

50 Programa de temperatura: temperatura inicial: 60 °C, con 2 °C/min hasta 120 °C, con 20 °C/min a 230 °C

Tiempos de retención: trans-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetat t_R = 15,1 min cis-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetat t_R = 18,8 min trans-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol t_R = 19,6 min cis-tetrahidro-2-isobutil-

4-metilpiran-4-ol $t_R = 21,5$ min

Las concentraciones de los productos obtenidos (% en peso) fueron obtenidas mediante análisis por GC con estándar interno.

Ejemplo 1:

5 (Preparación de tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetat a partir de tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol mediante reacción con ceteno)

Se colocaron a 90 °C 127,08 g de tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol (0,74 mol; para la composición véase la tabla 1, muestra después de 0 h). se introdujo ceteno, el cual fue obtenido mediante la pirólisis de acetona (0,411 ml/min) a 700 °C, después de enfriar a 90 °C, bajo la superficie del líquido y con agitación vigorosa. el rendimiento de la pirólisis estuvo en aproximadamente 48 % (referido a la acetona que no reaccionó, aislada) y el contenido de ceteno en el gas de pirólisis estuvo en 23 a 24 %. Después de un tiempo de reacción de 7 h se interrumpió la introducción de ceteno y se reanudó al día siguiente. Después de un tiempo total de reacción de 10 h el material de partida había reaccionado, y se terminó el ensayo. En total, durante el ensayo reaccionaron 92,6 g de acetona (1,59 mol, 2,15 eq.; referido a la acetona que no reaccionó, aislada) en la pirólisis. En la tabla 1 se indica la composición de las muestras. el rendimiento de tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetato estuvo en 89 %.

Se caracterizaron cis- y trans-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetato mediante espectroscopía de RMN:

Cis-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetato: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,7, 22,3, 22,5, 23,2, 24,3, 37,7, 43,8, 45,4, 64,6, 72,7, 80,0, 170,3$ ppm.

20 Trans-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetato: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,37, 22,39, 23,2, 24,3, 26,2, 36,3, 42,5, 45,1, 63,4, 70,9, 79,3, 170,4$ ppm.

Tabla 1: Composición de la mezcla de reacción

Tiempo de reacción	trans-tetrahidro-2-isobutil- 4-metilpiranil-4-acetato	cis-tetrahidro-2-isobutil- 4-metilpiranil-4-acetato	Suma de tetrahidro-2- isobutil-4-metilpiranil-4- acetato	trans-tetrahidro-2- isobutil-4-metilpiran-4- ol	cis-tetrahidro-2- isobutil-4-metilpiran- 4-ol	Suma de tetrahidro-2- isobutil-4-metilpiran-4-ol
[h]	Acercar [%]*	[%]*	[%]*	[%]*	[%]*	[%]*
0	0	0	0	22,8	77,1	99,9
2	3,1	16,0	19,1	16,9	52,9	69,8
4	7,4	35,0	42,4	15,6	34,5	50,1
6	11,6	49,8	61,4	13,7	18,9	32,6
7	15,2	60,7	75,9	10,6	8,4	19,0
8	18,6	73,4	92,0	1,5	2,4	3,9
9	20,6	74,4	95,0	0	0,4	0,4
10	21,2	73,9	95,1	0	0	0
* GC-% en peso						

Ejemplo 1 de comparación

5 Se colocaron en tolueno (44 g) tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol (5,0 g, 29 mmol, 1,0 eq.), 4-(dimetilamino)-piridina (35 mg, 0,3 mmol, 0,01 eq.) y trietilamina (9,69 g, 96 mmol, 3,3 eq.) y se calentó a 90 °C bajo agitación. Luego se añadió gota a gota cloruro de acetilo (7,52 g, 96 mmol, 3,3 eq.) en un periodo de 2 h. Después de en total 4 h se enfrió a 30 °C y se detuvo la reacción mediante adición de agua (25 g). El rendimiento de tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetato estuvo en 32 %, según análisis de GC.

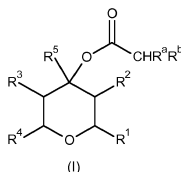
Ejemplo 2 de comparación

10 Se colocaron sin solvente tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol (5,0 g, 29 mmol, 1,0 eq.), 4-(dimetilamino)-piridina (35 mg, 0,3 mmol, 0,01 eq.) y trietilamina (9,69 g, 96 mmol, 3,3 eq.) a 90 °C bajo agitación. Luego se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de acetilo (7,52 g, 96 mmol, 3,3 eq.), en lo cual bajo violenta reacción se formó piranilacetato y la mezcla de reacción era fuertemente heterogénea. Después de la adición completa, se agitó por otros 60 min a 90 °C, luego se enfrió a 30 °C, se añadió a la carga cuidadosamente agua (50 g) y se realizó extracción con tolueno (30 g). El rendimiento de tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiranil-4-acetato estuvo en 26 %, según análisis de GC.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de tetrahidropiranilésteres de la fórmula general (I)



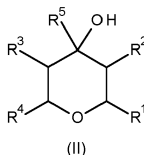
5 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} de cadena recta o ramificada, alqueno C_2 - C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1 - C_{12} y/o alcoxi C_1 - C_{12} con en total 3 a 20 átomos de carbono, o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1 - C_{12} y/o alcoxi C_1 - C_{12} con en total 6 a 20 átomos de carbono,

10 R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} de cadena recta o ramificada, y

R^a y R^b representan hidrógeno,

en el cual se prepara al menos un compuesto de 4-hidroxi-tetrahidropirano de la fórmula general (II)



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados anteriormente y el compuesto de la fórmula general (II) soporta una reacción con un ceteno (III)



en la que R^a y R^b tienen los significados indicados anteriormente.

20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa alquilo C_1 - C_6 de cadena recta o ramificada, alqueno C_2 - C_6 de cadena recta o ramificada o fenilo.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo o fenilo, preferiblemente representa n-propilo o isobutilo.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 , R^3 y R^4 representan todos hidrógeno.

25 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que R^5 representa metilo o etilo, preferiblemente metilo.

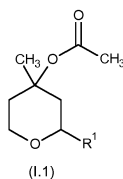
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de la fórmula general (II) es sometido a una reacción con un ceteno (III) a una temperatura en el intervalo de 0 a 150 °C, preferiblemente de 10 a 120 °C.

30 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de la fórmula general (II) es sometido a una reacción con un ceteno (III) en ausencia de un catalizador añadido.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de la fórmula general (II) es sometido a una reacción con un ceteno (III) en presencia de un catalizador, que es elegido preferiblemente de entre sales de zinc, de modo particular preferiblemente sales de zinc de ácidos carboxílicos, en particular acetato de zinc.

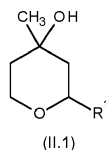
35 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador es usado en una cantidad de 0,01 a 2 % en peso, de modo particular preferiblemente de 0,02 a 0,5 % en peso, referido a la cantidad total del compuesto (II).

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de 4-metiltetrahidropiranilésteres sustituidos en 2, de la fórmula general (I.1)



en la que

- 5 R^1 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} de cadena recta o ramificada, alqueno C_2-C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o alcoxi C_1-C_{12} con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o alcoxi C_1-C_{12} con en total 6 a 20 átomos de carbono, en la cual se prepara al menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1)

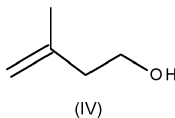


- 10 en la que R^1 tiene los significados indicados anteriormente y el compuesto de la fórmula general (II.1) soporta una reacción con el ceteno (III.1)



- 15 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que para la preparación del 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1)

a) 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (IV)



- 20 reacciona con un aldehído de la fórmula (V)



en la que

- 25 R^1 representa alquilo C_1-C_{12} de cadena recta o ramificada, alqueno C_2-C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o alcoxi C_1-C_{12} con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o alcoxi C_1-C_{12} con en total 6 a 20 átomos de carbono, en presencia de un catalizador ácido, en la que se obtiene una mezcla de reacción que contiene al menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en 2, de la fórmula general (II.1), en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,

- 30 b) dado el caso, la mezcla de reacción de la etapa a) es sometida a una separación para obtener al menos una fracción enriquecida en los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en 2, de la fórmula general (II.1).