



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 295 751**

⑤1 Int. Cl.:
C07D 307/32 (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **04022287 .9**
⑧6 Fecha de presentación : **20.09.2004**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1652845**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

⑤4 Título: **Procedimiento para preparar lactonas y uso de las mismas como material odorífero.**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

⑦3 Titular/es: **KAO CORPORATION**
14-10, Nihonbashi Kayaba-cho, 1-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

⑦2 Inventor/es: **Markert, Thomas;**
Porrman, Volker y
Ten Pierik, Theo

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

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar lactonas y uso de las mismas como material odorífero.

La presente solicitud de patente se refiere a procedimientos para preparar lactonas y al uso de las mismas como materiales odoríferos, así como a composiciones de fragancia.

La preparación de algunos derivados de lactona así como su uso como un material odorífero o como fragancias ya se conocen de la bibliografía. Aunque algunos de los derivados de lactona conocidos tienen buenas propiedades de fragancia, existe todavía una necesidad de compuestos que tengan perfiles de olor característicos de diferente calidad.

Teniendo en cuenta los procedimientos para preparar diversos tipos de lactonas, se conoce la oxidación de Bayer-Villiger de acuerdo con la cual cetonas cíclicas se hacen reaccionar con un peroxiácido tal como CH_3COOOH . La adición del oxígeno de tal peróxido puede mejorarse en presencia de un ácido de Lewis.

También se conoce la preparación de lactonas que comprenden un grupo éster alquílico insaturado partiendo de, por ejemplo, bismalonato (véase B. Trost y otros, en J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3687 - 3696). Esta reacción se realiza usando fluoruro de tetrabutilamonio en THF bajo reflujo. Esta reacción da como resultado una mezcla de α -lactonas y una dialquilación adicional de yoduro de litio bajo condiciones de reflujo conduce al éster metílico de lactona correspondiente.

También se conoce la transposición de Claisen y la derivación subsiguiente para obtener lactonas que comprenden un grupo alquilo insaturado como una cadena lateral.

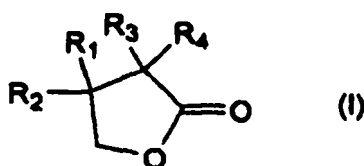
Los procedimientos conocidos para preparar lactonas tienen las siguientes desventajas.

Para preparar las reacciones son necesarios algunos reaccionantes específicos tales como ácido fluorhídrico, cianuro de metilo o hexametildisilazano potásico. De acuerdo con esto, es necesario preparar reactivos o agentes reductores específicos. Aun cuando las reacciones descritas anteriormente conduzcan a las lactonas deseadas con buenos rendimientos, es especialmente poco ventajoso que estas reacciones solo puedan realizarse a escala de laboratorio, y sin embargo no a escala industrial. Por otra parte, los agentes reductores usados para los procedimientos conocidos son tóxicos, inflamables o difíciles de preparar. A menudo, debe adoptarse una temperatura baja, tal como menos de -20°C .

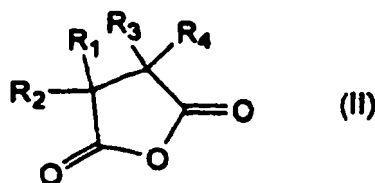
De acuerdo con esto, existe una fuerte necesidad de proporcionar un procedimiento simple para preparar lactonas que pueda adoptarse a gran escala, procedimiento que conduzca a un buen rendimiento de las lactonas deseadas.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar lactonas a partir de los aldehídos correspondientes en presencia de agentes reductores que son atóxicos y son seguros de manejar.

Más precisamente, la presente solicitud de patente se refiere a un procedimiento para preparar lactonas de la siguiente Fórmula (I) general



en la que R_1 y R_2 o R_3 y R_4 se combinan entre sí para formar un anillo de ciclohexenileno que puede comprender uno o dos grupos alquilo C_{1-4} como un sustituyente y en la que los otros dos de estos radicales representan cada uno un átomo de hidrógeno, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un anhídrido de la Fórmula (II)



en la que los radicales R_1 a R_4 tienen el mismo significado que se define anteriormente, con un agente reductor en un disolvente orgánico.

De acuerdo con una modalidad particularmente preferida, el agente reductor es borohidruro de litio o sodio. Como disolvente, puede usarse cualquier disolvente que sea capaz de formar un tipo de complejo de hidruro con el agente reductor, y se prefieren particularmente los alcoholes, que pueden ser alcoholes monohidroxilados o alcoholes polihidroxilados. Un alcohol particularmente adecuado es un alcohol inferior que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol (incluyendo n-propanol e iso-propanol) o butanol (incluyendo n-butanol, i-butanol y t-butanol). También son adecuados alquilen(C₁₋₄)-glicoles tales como etilenglicol o propilenglicol. Se da particular preferencia al metanol. También puede usarse una mezcla de los disolventes.

La reacción puede realizarse a temperatura ambiente, pero el intervalo de temperatura también puede incluir el intervalo de 0°C a 40°C. Preferiblemente, la reacción se realiza bajo presión atmosférica, pero también puede emplearse una presión reducida.

La reacción del hidróxido con el agente reductor y el disolvente se realiza durante un tiempo de reacción apropiado, tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de 1 a 3 horas, bajo agitación. Durante la reacción, la temperatura se eleva como resultado de la reacción exotérmica. Si es necesario, la mezcla de reacción puede enfriarse agitando sobre un baño de hielo.

Después de la reacción de los componentes, puede dejarse que la mezcla se continúe agitando durante la noche a temperatura ambiente.

Después de la reacción, se obtiene una mezcla de los diferentes tipos de lactonas debido a que los anhídridos contienen dos sitios que pueden reaccionar con el agente reductor. Las lactonas pueden a continuación procesarse adicionalmente por medio de extracción y/o lavado así como secado o concentración. Por otra parte, puede realizarse una etapa de destilación. Estas últimas etapas mencionadas son bien conocidas por los expertos.

De acuerdo con el procedimiento de la presente solicitud de patente, las lactonas pueden prepararse de una manera simple sin la necesidad de usar reactivos peligrosos o tóxicos.

Las lactonas obtenidas mediante el procedimiento de la presente solicitud de patente son particularmente adecuadas como materiales odoríferos o en composiciones de fragancia. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son fragancias que tienen perfiles de olor intensos diferentemente matizados de calidades claramente diferentes. Se caracterizan por una intensidad de olor y un poder emanativo considerablemente grandes. El postolor (evaluación después de 24 horas) de las lactonas producidas de acuerdo con la presente solicitud de patente es muy intensivo.

Los compuestos producidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención pueden usarse ventajosamente como elementos estructurales para nuevas composiciones de fragancia. Las composiciones de fragancia contienen, por ejemplo, fragancias naturales, sintéticas o parcialmente sintéticas, aceites esenciales y extractos de plantas. El porcentaje en el que los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, o las mezclas de los mismos, pueden usarse en composiciones de fragancia está entre 1 y 50% en peso, basado en la mezcla como un todo.

Las composiciones de este tipo pueden usarse tanto para perfumar preparaciones cosméticas tales como cremas, lociones, aguas de baño, aerosoles y jabones de baño como en perfumería basada en alcohol. También pueden usarse para perfumar productos industriales tales como detergentes, suavizantes de tejidos y preparaciones para el tratamiento de materiales textiles, así como, por ejemplo, telas tales como telas de estearina. Para perfumar estos diversos productos, las composiciones se añaden en concentraciones de 0,05 a 2% en peso, basado en el producto como un todo.

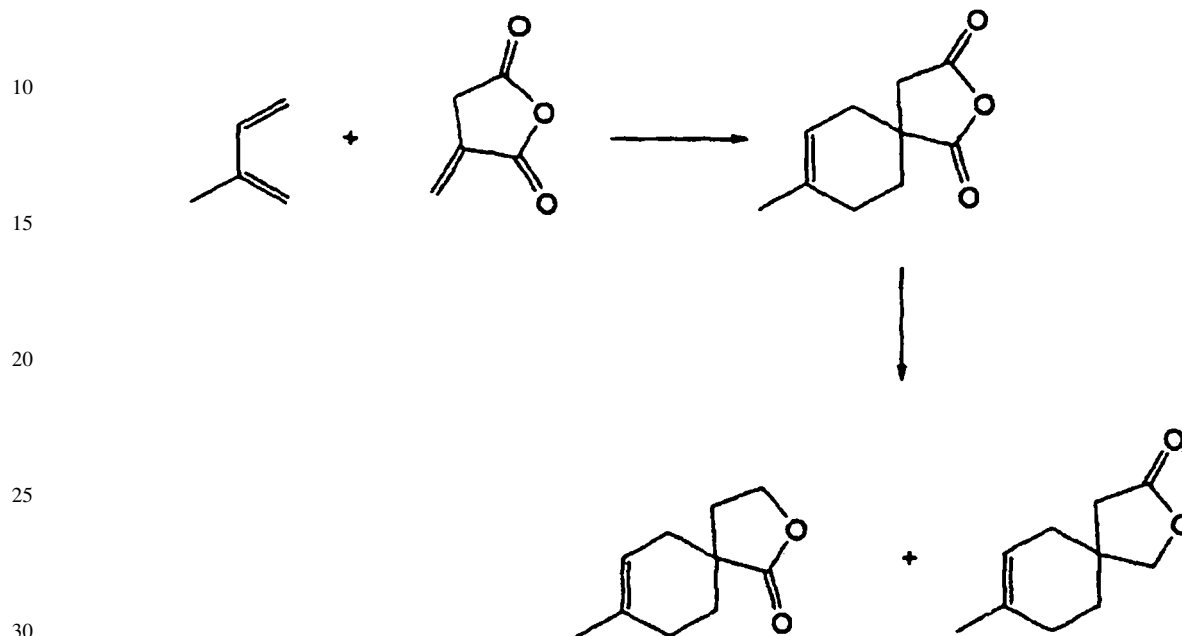
Los anhídridos respectivos pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo mediante la eno-reacción de alquenos con anhídrido maleico o por medio de la reacción de Diels-Alder conocida (adición 1,4) de anhídrido itacónico con dienos adecuados tales como piperileno, 2-metil-1,3-pentadieno o isopreno. El anhídrido resultante se hace reaccionar a continuación con el agente reductor adecuado en un disolvente para producir las lactonas deseadas.

ES 2 295 751 T3

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención sin limitarla de ningún modo.

Ejemplo 1

5 Reacción de isopreno con anhídrido itacónico



Materiales de partida: 34 g (0,5 moles) de isopreno, 56 g (0,6 moles) de anhídrido itacónico, 250 ml de ciclohexano.

Los componentes se cargaron conjuntamente en un autoclave y se calentaron a 150°C bajo 50 bar y bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El análisis usando cromatografía de gases revelaba 2,4% de reaccionante, 9,3 y 86,1% de los productos.

La mezcla de reacción se concentró y 60 g de la materia prima se destilaron en un aparato de destilación de tubo de bolas. Se obtuvieron 40 g del destilado, que producía cristales blancos.

Análisis: El espectro IR (técnica DAT) muestra picos característicos a longitudes de onda de 894, 943, 989, 1054, 1120, 1164, 1230, 1778, 1840 y 2898 cm^{-1} .

El espectro de $^1\text{H-NMR}$ (en CDCl_3 , 400 MHz) muestra un grupo metilo como un singlete ancho a 1,7 ppm (3H). Los tres grupos CH_2 - dentro del anillo de cinco miembros muestran tres grupos de señales a 1,8 (multiplete, 1H), 2,1 (acumulación de señales, 4H) y 2,6 ppm (doblete ancho, 1H). El grupo CH_2 - del anhídrido muestra un grupo de señales a 2,8 ppm (doblete de doblete, 2H). El protón olefínico muestra una señal ancha a 5,4 ppm (multiplete ancho, 1H).

Olor: muy débil.

Ejemplo 2

55 Preparación de 8-metil-1-oxaheptaleno[4.5]dec-7-en-2-ona

38 g (0,17 moles) de un producto de adición de isopreno y ácido itacónico (véase el Ejemplo 1); 7,6 g (0,2 moles) de borohidruro sódico y 100 ml de isopropanol.

El borohidruro sódico se suspendió en 100 ml de isopropanol y la mezcla del anhídrido se añadió en porciones a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación fuerte. Había una fuerte reacción exotérmica entre estos dos componentes y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementaba hasta 33°C. Se obtenía una solución lechosa, que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía de gases mostraba la formación de 2 componentes principales y 2 componentes secundarios.

La mezcla de reacción se vertió sobre 500 ml de una mezcla de hielo/ácido clorhídrico y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron hasta que se volvían neutras, se secaron, se evaporaron y se destilaron usando un tubo de bolas.

ES 2 295 751 T3

Se obtuvieron 17,2 g de 8-metil-1-oxaespиро[4.5]dec-7-en-2-ona (mezcla de 4 isómeros).

Análisis: El espectro IR (técnica DAT) muestra bandas características a 961, 1011, 1177, 1199, 1376, 1440, 1439, 1771 (vibraciones de -C=O- de la lactona) y 2915 cm^{-1} .

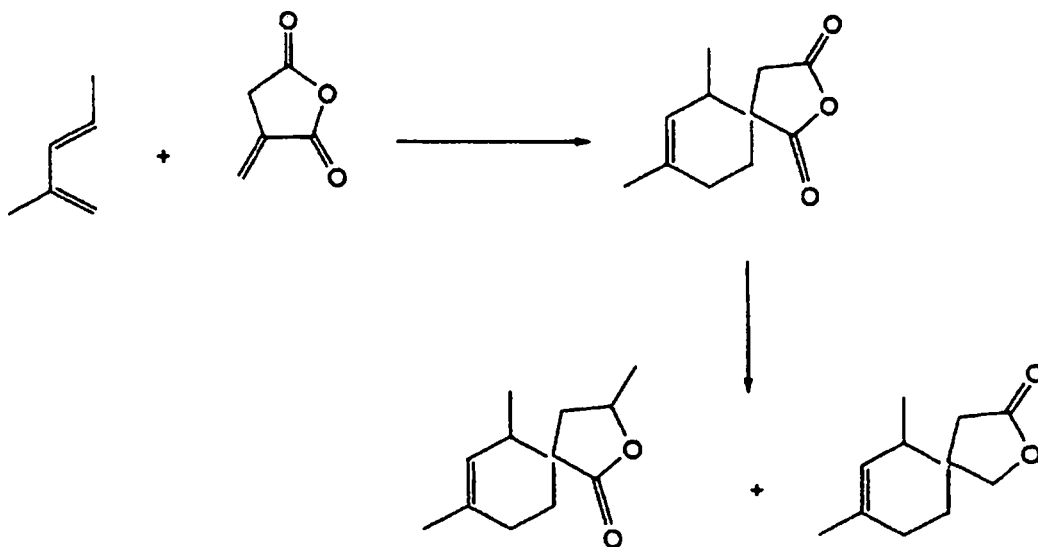
El espectro de $^1\text{H-NMR}$ (en CDCl_3 , 400 MHz) muestra un grupo metilo en la forma de dos singletes anchos a 1,7 ppm. El grupo CH_2 adyacente al átomo de oxígeno del anillo muestra 2 grupos de señales a 4,0 (singlete) y 4,25 ppm (doblete del triplete). El grupo C=O adyacente al CH_2 muestra un grupo de señales a 2,3 ppm (doblete de doblete, intensidad 1,8). 2 grupos de señales a 2,0 y 2,1 ppm corresponden a los 3 grupos CH_2 - del anillo de ciclohexano. El protón olefínico muestra 2 señales a 5,3 (doblete ancho, 0,8H) y 5,4 ppm (doblete ancho, 0,2H).

Característica odorífera: Al principio olor seco, verde, lactona, heno, después de 24 horas sobre una tira de olor el olor era cálido, verde, coco.

Ejemplo 3

6,8-dimetil-1-oxaespиро[4,5]dec-7-eno-2,4-diona

41 g (0,5 moles) de trans-2-metil-1,3-pentadieno, 56 g (0,6 moles) de anhídrido itacónico y 200 l de ciclohexano



Los componentes se cargaron conjuntamente en un autoclave y se calentaron bajo 50 bar y bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y a 150°C. La cromatografía de gases mostraba 8% de educto y adicionalmente 87% de los productos. El producto de reacción se destiló por medio de un tubo de bolas y se obtuvieron 41 g de cristales blancos.

Análisis: El espectro IR (técnica DAT) muestra bandas características en 88, 912, 936, 964, 1078, 1119, 1228, 1414, 1451, 1770, 1830 y 2967 cm^{-1} .

El espectro de $^1\text{H-NMR}$ (en CDCl_3 , 400 MHz) muestra 1 grupo metilo en la forma de dos dobletes a 0,95 (1,1H) y 1,1 ppm (1,9H). El grupo metilo en el doble enlace muestra dos singletes anchos a 1,7 ppm (3H). El grupo CH_2 - dentro del anillo de cinco miembros muestra dos grupos de señales a 2,8 (singlete, 1,4H) y 2,65 ppm (doblete de doblete, 0,6H). Los 2 grupos CH_2 - dentro del anillo de ciclohexeno muestran 6 grupos de señales entre 1,9 y 2,3 ppm. Un grupo de señales a 1,8 ppm corresponde al CH dentro del anillo de ciclohexeno que tiene el grupo metilo (2 cuadrupletes). El protón olefínico muestra 2 señales a 5,1 (singlete ancho, 0,3H) y 5,4 ppm (singlete ancho, 0,7H).

Características olorosas: oloroso.

Ejemplo 4

Preparación de 6,8-dimetil-1-oxaespиро[4,5]dec-7-en-2-ona

31,4 g (0,14 moles) de 6,8-dimetil-1-oxaespиро[4,5]dec-7-eno-2,4-diona (Ejemplo 3), 6,3 g (0,16 mol) de borohidruro sódico, 180 ml de isopropanol.

La 6,8-dimetil-1-oxaespиро[4,5]dec-7-eno-2,4-diona se disolvió en 180 ml de isopropanol y el borohidruro sódico se añadió en porciones a temperatura ambiente bajo agitación fuerte en 30 minutos. Se producía una reacción exo-

ES 2 295 751 T3

térmica con los dos componentes y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementaba hasta 55°C. Se obtenía una solución lechosa que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El cromatograma de gases mostraba la formación de 4 componentes principales y 2 componentes secundarios.

5 La mezcla de reacción se añadió a 200 ml de la mezcla de hielo y ácido clorhídrico y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron hasta que se volvían neutras, se secaron, se evaporaron y 39 g de la materia prima se destilaron usando un tubo de bolas.

10 Análisis: El espectro IR (técnica DAT) muestra bandas características a 987, 1031, 1151, 1171, 1451, 1771 (vibraciones de -C=O- de la lactona) y 2917 cm^{-1} .

15 El espectro de ^1H -NMR (en CDCl_3 , 400 MHz) muestra 4 dobletes (3H) a 1 ppm para el grupo metilo dentro del anillo de ciclohexeno y al menos 2 singletes amplios a 1,6 ppm para el otro grupo metilo. El grupo CH_2 - adyacente al átomo de oxígeno del anillo muestra grupos de señales entre 3,9 y 4,3 ppm (multipletes y dobletes). El grupo CH_2 - adyacente al grupo C=O- muestra grupos de señales entre 2,1 ppm (multiplete) y 2,4 ppm (doblete del doblete). Dos grupos de señales a 1,5 y 1,7 ppm y 2 ppm (multipletes intensos) corresponden a los 3 grupos CH_2 - del anillo de ciclohexeno. El protón olefínico muestra 4 señales entre 5,1 y 5,4 ppm (singletes anchos, 1H).

20 Características olorosas: al principio olor dulce y afrutado, como la cumarina, después de 24 horas sobre una tira de olor el olor era cálido, similar al heno.

25

30

35

40

45

50

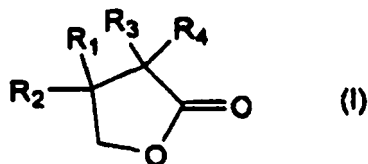
55

60

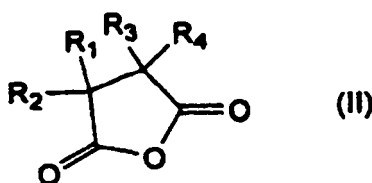
65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar lactonas de la Fórmula (I)



en la que R₁ y R₂ o R₃ y R₄ se combinan entre sí para formar un anillo de ciclohexenileno que puede comprender uno o dos grupos alquilo C₁₋₄ como un sustituyente y en la que los otros dos de estos radicales representan cada uno un átomo de hidrógeno, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un anhídrido de la Fórmula (II)



en la que los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que se define anteriormente, con un agente reductor en un disolvente orgánico.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reductor es borohidruro de litio o sodio.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente es un alcohol monohidroxilado o polihidroxilado.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el alcohol es un alcohol C₁₋₆ o un alquilen(C₁₋₄)-glicol.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se realiza a una temperatura de entre 0 y 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

6. Uso de las lactonas obtenibles mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como materiales odoríferos.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, para perfumar preparaciones cosméticas y productos industriales o en perfumería basada en alcoholes.

8. Composiciones de fragancia, **caracterizadas** por un contenido de un derivado de lactona producido de acuerdo con el método que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una mezcla de estos, en una cantidad de 1 a 50% en peso, basado en la composición como un todo.