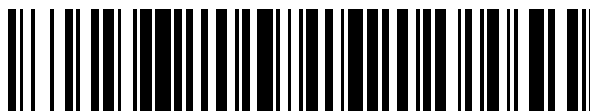


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 152**

51 Int. Cl.:

C07D 313/00 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2012 E 14180995 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2813496**

54 Título: **Lactonas macrocíclicas**

30 Prioridad:

30.06.2011 EP 11172144

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

11.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EBEL, KLAUS;
BRUNNER, BERNHARD;
STOCK, CHRISTOPH y
PELZER, RALF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 586 152 T3

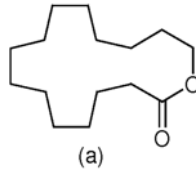
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

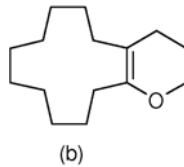
Lactonas macrocíclicas

La presente invención se refiere a novedosas lactonas macrocíclicas, a procedimientos para su preparación y a su uso como fragancias y productos que contienen las novedosas lactonas macrocíclicas.

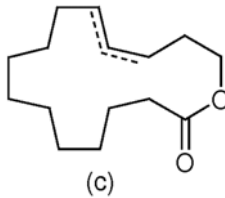
- 5 Los enol-éteres cíclicos representan productos intermedios importantes en la síntesis de lactonas macrocíclicas que se usan como fragancias. De esta manera, en el documento US 3,890,353 se describe la preparación de 15-pentadecanolida saturada (Exaltolide®) de la fórmula (a),



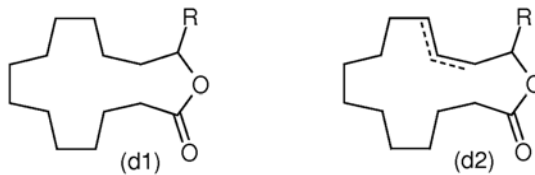
- 10 En la cual en calidad de producto de partida del enol-éter cíclico sirve 13-oxa-1.12-didehidro-biciclo[10.4.0]hexadecano de la fórmula (b)



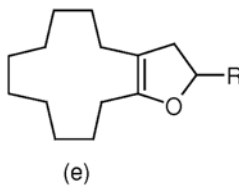
En el documento US 5,266,559 se describe que los isómeros de enlace doble de la fórmula (c) que se generan durante la síntesis de 15-pentadecanolida, los cuales tienen un enlace doble en la posición 11 o en la posición 12, respectivamente en configuración trans, pueden usarse como fragancias similares al almizcle.



- 15 Además de la lactonas de anillo de 16 miembros descritas anteriormente, también se describen lactonas de anillo de 15 en calidad de fragancias similares al almizcle. De esta manera, en el documento EP 0 862 911 se describen lactonas de anillo de 15, saturadas en saturadas, de las fórmulas (d1) y (d2), En las cuales R es igual a metilo o a hidrógeno.



- 20 Las lactonas de anillo de 15 pueden prepararse a partir de los enol éteres cíclicos correspondientes de la fórmula (e)



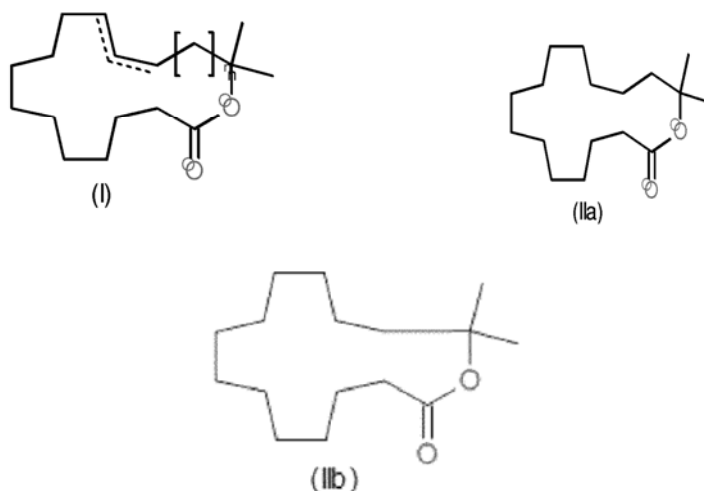
en la cual R es igual a H o Me

La preparación de enol-éteres cíclicos que son adecuados como fragancias o para la preparación de fragancias se describe a manera de ejemplo en los documentos GB 1266092, DE 2136496, US 3,890,353, DE 25 11 410, DE 29 06 296 o JP 2010-95447.

5 La industria de tratamiento de fragancias continuamente está buscando nuevos compuestos de interés para poder proveer a sus clientes soluciones adecuadas respecto de sus requisitos y deseos. Principalmente se buscan nuevos compuestos que tengan un olor de tipo almizcle, en calidad de sucedáneos para el almizcle que es raro y caro, o en calidad de componente de sustancia aromática para composiciones de fragancias con carácter de almizcle.

A partir de este estado de la técnica, el objetivo consistió en encontrar nuevas fragancias.

10 Este objetivo se logró mediante mezclas que contienen compuestos de las fórmulas (I) o mezclas de compuestos de la fórmula (I) con compuestos de la fórmula (IIa) y/o con compuestos de la fórmula (IIb)

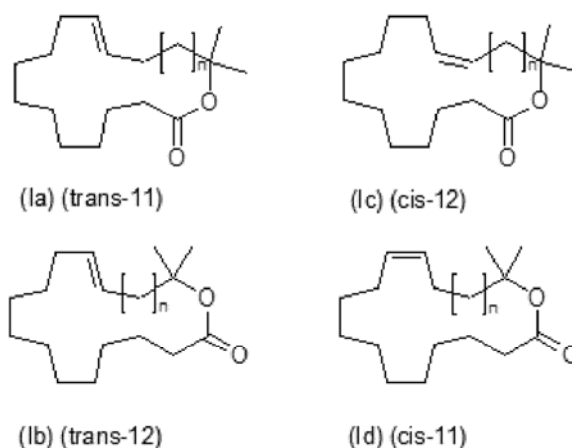


en las cuales

n es igual a cero (0) o a uno (1) y

15 la línea discontinua significa un enlace doble adicional en la posición 11 o 12, en configuración cis o trans,

y la fórmula (I) son mezclas de los isómeros de enlace doble de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)



20 y la mezcla presenta un contenido de al menos 60% en peso del compuesto de la fórmula (Ia), es decir de la lactonas con un enlace doble con la configuración trans en la posición 11, respecto de la cantidad total de los compuestos de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb) contenidos en la mezcla.

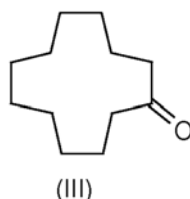
Particularmente se prefieren composiciones que como fórmula (I) contienen mezclas de los isómeros de doble enlace ya descritos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) en cuyo caso la mezcla presenta un contenido de al menos 70% en peso, principalmente de al menos 80% en peso hasta un máximo de 99,5 % en peso del compuesto de la

fórmula (Ia), es decir de la lactonas con un enlace doble con configuración trans en la posición 11, respecto de la cantidad total de los compuestos de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb) contenidos en la mezcla.

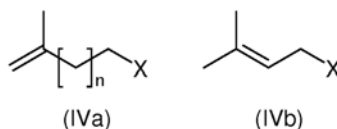
- 5 Las mezclas que contienen como fórmula (I) mezclas de los isómeros de enlace doble de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) con un contenido de al menos 60% en peso del compuesto de la fórmula (Ia), es decir de la lactona con un enlace doble con configuración trans en la posición 11, respecto de la cantidad total de los compuestos de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb) contenidos en la mezcla, presentan un olor con efecto más intenso y por completo animal y redondeado en comparación con los isómeros de enlace doble de la fórmula (c) descritos en la introducción.

- 10 Otro objeto de la invención también es un procedimiento para la preparación de los compuestos de las fórmulas (I) o (IIa) o (IIb) o de los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) tal como se han descrito previamente, el cual comprende las etapas de reacción:

a) alquilación de la ciclododecanona de la fórmula (III)



con un compuesto de la fórmula (IVa) o un compuesto de la fórmula (IVb)

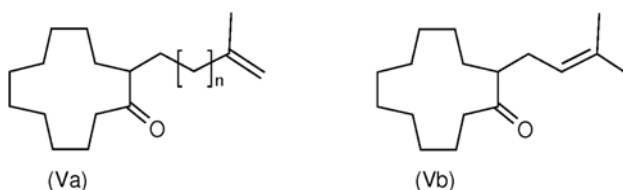


- 15 En el cual, en las fórmulas (IVa) y (IVb)

X es un grupo saliente y

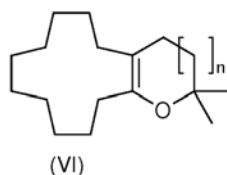
n es igual a cero (0) o a uno (1),

para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb),



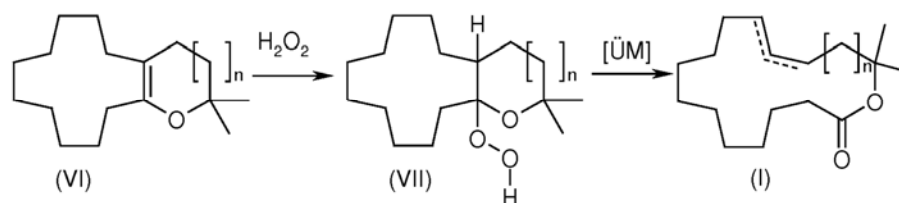
- 20 en el cual, en la fórmula (Va) n es igual a cero (0) o es igual a uno (1);

b) ciclización de uno de los compuestos de las fórmulas (Va) o (Vb) para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (VI);



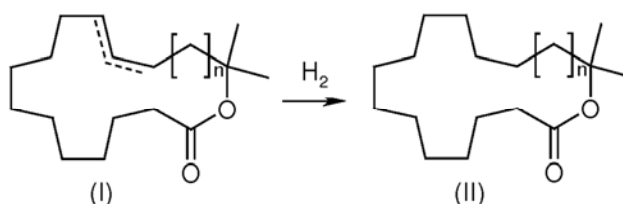
en el cual, en la fórmula (VI) n es igual a cero (0) o es igual a uno (1);

- 25 c) adición de H₂O₂ al enlace doble del compuesto de la fórmula (VI) por lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula (VII) y la fragmentación siguiente es catalizada por un metal de transición [MT] del compuesto de la fórmula (VII) para dar lugar a compuestos de la fórmula (I)



y opcionalmente

d) hidrogenación de los compuestos de la fórmula (I) para dar lugar a un compuesto de la fórmula (II)



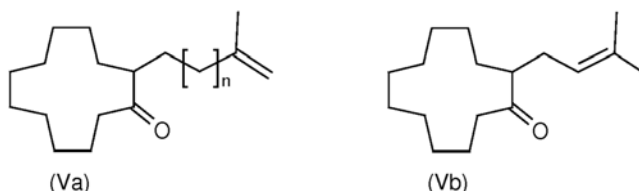
5 En el cual, en las fórmulas (I), (II) y (VII)

n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y

la línea discontinua en la fórmula (I) significa un enlace doble adicional en posición 11 o 12 en configuración cis o trans.

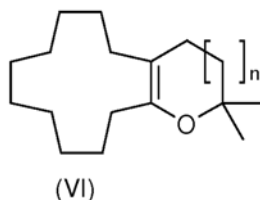
10 La etapa de procedimiento b) ha demostrado ser una etapa clave del procedimiento en la cual, en una modalidad preferida, la ciclización se ha realizado en presencia de un ácido de Brönstedt o de Lewis como una destilación reactiva.

Por lo tanto, otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos de las fórmulas (I) o (IIa) o (IIb) o los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) tal como se ha descrito anteriormente, el cual comprende en calidad de una de las etapas de reacción una ciclización de un compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb),



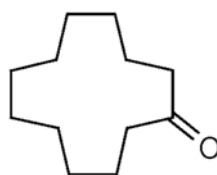
15

para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (VI);



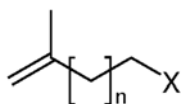
20 En el cual en las fórmulas (Va) y (VI) n es igual a cero (0) o es igual a uno (1), caracterizado porque la ciclización se realiza en presencia de un ácido de Brönstedt o de Lewis como una destilación reactiva, en cuyo caso el compuesto formado de la fórmula (VI) se separa mediante destilación de la mezcla de reacción del compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb).

En la etapa procedimental a) del procedimiento de la invención se alquila ciclododecanona (CDOn) de la fórmula (III), un producto intermedio producido a gran escala industrial,

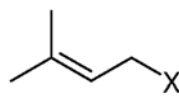


(III)

con un compuesto de la fórmula (IVa) o un compuesto de la fórmula (IVb),



(IVa)



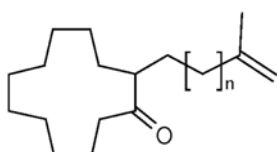
(IVb)

En el cual, en las fórmulas (IVa) y (IVb)

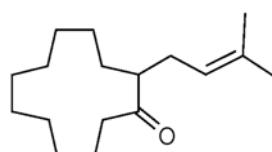
5 X es un grupo saliente y

n es igual a cero (0) o es igual a uno

(1), preferiblemente igual a cero (0) para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb),



(Va)



(Vb)

10 En el cual, en la fórmula (Va) n es igual a cero (0) o es igual a uno (1), preferiblemente igual a cero (0).

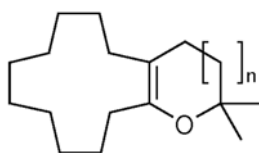
El grupo saliente X son grupos funcionales conocidos por el experto en la materia, tal como se emplean habitualmente en las reacciones de sustitución nucleofílica. Ejemplos no restrictivos de X son Cl, Br, I, OSO₂C₆H₄Me, OSO₂Me, OSO₂CF₃, OSO₂C₄F₉Me, OSO₂C₆H₄Me, OSO₂C₆H₄Me. Preferiblemente X es igual a Cl o Br, principalmente Cl.

15 La monoalquilación de la ciclododecanona (CDon) puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la materia. A manera de ejemplo, CDOn puede hacerse reaccionar primero con éster alquílico de ácido cloro acético para dar lugar al correspondiente éster de ácido beta-cetocarboxílico, el cual se convierte en un compuesto de la fórmula (Va) o (Vb) después de la alquilación con un compuesto de la fórmula (IVa) o con un compuesto de la fórmula (IVb), de la subsiguiente saponificación y decarboxilación, dependiendo del reactivo de alquilación empleado, tal como se describe fundamentalmente, a manera de ejemplo, en el documento GB 1266092.

20 La monoalquilación de la ciclododecanona (CDOn) se realiza preferentemente mediante reacción directa de CDOn con una gente de alquilación de la fórmula (IVa) o de la fórmula (IVb) en presencia de una base y de un catalizador de transferencia de fases (PTC), tal como se ha descrito en el documento DE 2916418. En calidad de PTC se emplean preferiblemente haluros de tetraalquilamonio baratos, por ejemplo yoduro de tetrabutilamonio, y como bases se emplean hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos baratos, principalmente hidróxido de sodio.

25

En la etapa procedimental b) del procedimiento de la invención es ciclizado un compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb) para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (VI), en cuyo caso en la fórmula (VI)



(VI)

n es igual a cero (0) o es igual a uno (1). El compuesto de la fórmula (Vb) es ciclizado para dar lugar a un compuesto de la fórmula (VI) en la cual n es igual a 1.

5 La ciclización tiene lugar preferiblemente en presencia de un ácido de Brönstedt o de Lewis, preferiblemente de un ácido de Brönstedt, en cuyo caso la reacción se realiza como una destilación reactiva y los enol éteres de la fórmula (VI) cíclicos formados se separan mediante destilación de la mezcla de reacción de los compuestos de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb).

Las modalidades preferidas, descritas a continuación, respecto de la etapa procedimental b) también se refieren al procedimiento ya descrito previamente, el cual comprende la ciclización realizada como destilación reactiva en presencia de un ácido de Brönstedt o de Lewis.

10 En las composiciones de la fórmula (Va) se prefiere de modo particular que n sea igual a cero (0), lo cual conduce a la formación de cicloenoléteres de 5 miembros de la fórmula (VI) donde n es igual a 0 (cero).

15 Los ácidos de Brönstedt que pueden usarse preferiblemente en el paso procedimental b) son ácidos tanto orgánicos como también inorgánicos. Se prefieren los ácidos de Brönstedt los cuales no pueden reaccionar por sí solos con el compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb), es decir consumirse en una reacción, sino que sirven solamente como fuente de protones para una reacción química catalizada por protones. Ejemplos no restrictivos de ácidos de Brönstedt particularmente adecuados son ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, intercambiadores iónicos muy ácidos, ácido tetra-fluorobórico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido oxálico.

Como ácidos de Lewis emplearse preferiblemente en la etapa procedimental b), por ejemplo, tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, tetracloruro de zirconio, tricloruro de hierro o dicloruro de níquel.

20 La cantidad de ácido de Brönstedt o de que se usa preferiblemente en la etapa procedimental b) puede variar en un intervalo amplio. La relación molar entre el ácido de Brönstedt o de Lewis y el compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb) puede ser fundamentalmente superior, igual o inferior a 1. Fundamentalmente son suficientes trazas (vestigios) de ácido para catalizar la ciclización.

25 En la etapa procedimental b) la relación molar entre el ácido de Brönstedt o de Lewis, principalmente el ácido de Brönstedt, y el compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb) preferiblemente no es mayor que 1, particularmente preferible no es mayor que 0,15, muy particularmente preferible está entre 0,1 y 0,0005, principalmente entre 0,07 y 0,001.

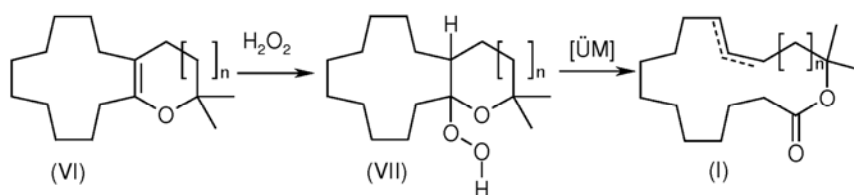
30 En la etapa procedimental b) la ciclización se realiza preferiblemente en presencia de un ácido de Brönstedt. En tal caso se emplean preferiblemente ácidos de Brönstedt con un valor de pK_s menor que 5, particularmente preferible menor que 2,5, principalmente menor que 0. El valor de pK_s del ácido de Brönstedt se encuentra de modo muy particularmente preferido entre -1,5 y -11.

35 Una destilación reactiva es un procedimiento químico conocido fundamentalmente por el experto en la materia; en dicha destilación se junta una destilación de una o varias etapas con una reacción química, en el presente caso una ciclización. El producto de reacción, en el presente caso un enol éter cíclico de la fórmula (VI), se separa continuamente del producto de partida, una cetona, mediante destilación.

La destilación reactiva o la reacción de ciclización se realizan preferiblemente en un intervalo de temperaturas entre 50 °C y 300 °C, particularmente preferible entre 80 °C y 200 °C.

40 Dependiendo de los puntos de ebullición de los compuestos que van a separarse, el experto en la materia puede tomar las medidas adecuadas, habitualmente de manera inmediata o después de unos pocos experimentos respecto de las columnas de destilación utilizables, la capacidad de eficiencia de separación necesaria de una columna de este tipo, así como de los parámetros de destilación como por ejemplo la presión, la temperatura y la proporción de reflujo o tomar una decisión adecuada para poder realizar la etapa procedimental b) de la manera deseada.

45 En la etapa procedimental c) del procedimiento de la invención, se realiza la adición de H_2O_2 al enlace doble del compuesto de la fórmula (VI) por lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula (VII) y la fragmentación subsiguiente del compuesto de la fórmula (VII), catalizada por metal de transición [ÜM], para dar lugar a compuestos de la fórmula (I),

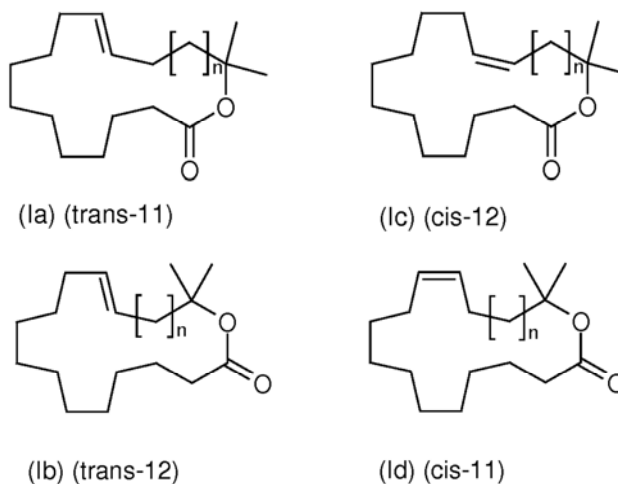


En la cual n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y la línea discontinua en la fórmula (I) significa un enlace doble adicional en la posición 11 o 12, en configuración cis o trans.

5 Las condiciones para la adición de H₂O₂ al enlace doble del compuesto de la fórmula (VI) y la fragmentación subsiguiente, catalizada por metal de transición, del compuesto de la fórmula (VII) para dar lugar a compuestos de la fórmula (I) son conocidos fundamentalmente de la literatura y se describen, por ejemplo, en el documento EP 0 862 911 y la literatura citada allí, tal como por ejemplo un artículo de S.L. Schreiber, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980), 6163.

En la etapa procedimental c) se realiza la fragmentación del compuesto de la fórmula (VII) para dar lugar al compuesto de la fórmula (I) particularmente preferible en presencia de sales de Cu(II) o de Fe(II).

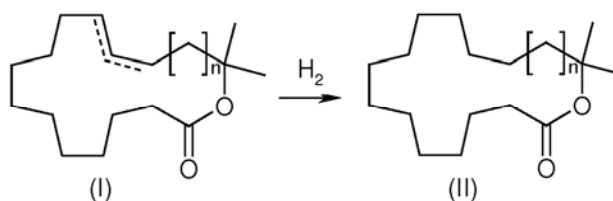
10 Los compuestos de las fórmulas (I) formados en la etapa procedimental c) son principalmente los isómeros de enlace doble de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o son mezclas de los mismos.



15 En la etapa procedimental c) se forman preferiblemente, de manera preponderante, los isómeros de enlace doble con configuración trans de las fórmulas (Ia) y (Ib). Además, se observa la formación de pequeñas cantidades de los compuestos saturados de la fórmula (II). La relación molar entre los isómeros de enlace doble con configuración trans de las fórmulas (Ia) y (Ib) y los isómeros de enlace doble con configuración cis de las fórmulas (Ic) y (Id) es preferiblemente mayor que 2, particularmente preferible mayor que 3, principalmente mayor que 4. En la etapa procedimental c) se forma principalmente el isómeros de doble enlace con configuración trans de la fórmula (Ia), es decir la la zona en la cual el enlace doble se encuentra en posición 11.

20

La etapa procedimental d) opcional representa la hidrogenación de los compuestos de la fórmula (I) para dar lugar a un compuesto de la fórmula (II),



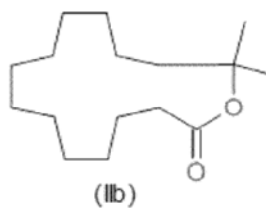
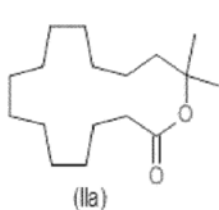
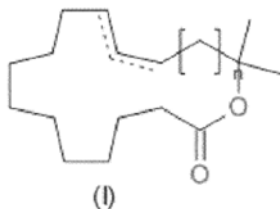
25 En las cuales n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y la línea discontinua en la fórmula (I) significa un enlace doble adicional en posición 11 o 12, en configuración cis o trans.

En la etapa procedimental d) se prefiere realizar la hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición.

30 Los catalizadores de metal de transición que pueden usarse y las condiciones de reacción para la hidrogenación del enlace doble en los compuestos de la fórmula (I) son conocidos fundamentalmente por el experto en la materia. En el documento US 3,890,353 se describe, por ejemplo, la hidrogenación de 15-pentadec-(11 y 12)-enolida en presencia de níquel Raney.

Las mezclas de la invención presentan, tal como se ha descrito, un olor similar al del almizcle.

Otro objeto de la presente invención también es el uso en calidad de fragancias de las mezclas que contienen compuestos de las fórmulas (I) o mezclas de compuestos de la fórmula (I) con compuestos de la fórmula (IIa) y/o con compuestos de la fórmula (IIb) y mezclas de los mismos

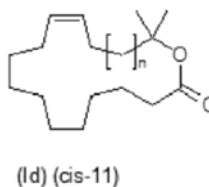
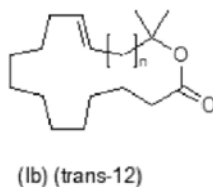
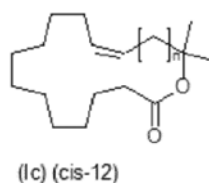
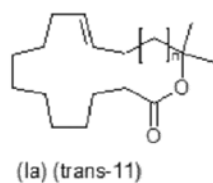


5

en las cuales

n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y

la línea discontinua significa un enlace doble adicional en posición 11 o posición 12, en configuración cis o trans, y la fórmula (I) son mezclas de los isómeros de enlace doble de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)



10

y la mezcla presenta un contenido de al menos 60% en peso del compuesto de la fórmula (Ia), es decir la lactonas con un enlace doble en configuración trans, en posición 11, respecto de la cantidad total de los compuestos de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb) contenidos en la mezcla.

15

Las mezclas de la invención, tal como se han descrito anteriormente, pueden emplearse no solamente como fragancia sino se emplean preferiblemente en combinación con sustancias aromáticas conocidas, tal como se describen a manera de ejemplo en K. Bauer, D. Garbe y H. Surburg, Common Fragrance and Flavor Materials (Fragancias y materiales saborizantes comunes), cuarta edición, Wiley-VCH, Weinheim 2001.

20

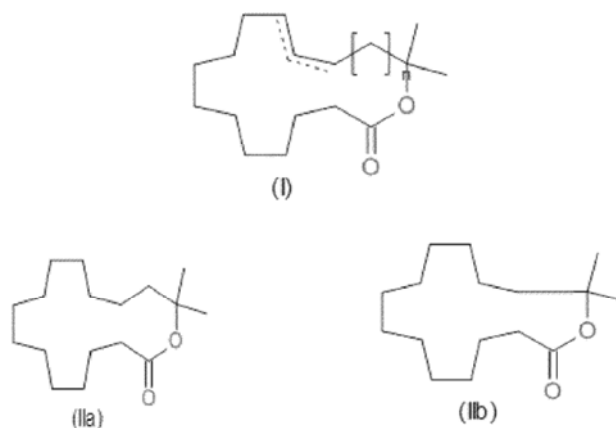
Otro objeto de la presente invención también es, por lo tanto, el uso de las mezclas de la invención, tal como se han descrito antes, en calidad de fragancia conjuntamente con al menos otra sustancia aromática en una composición aromática.

También son objeto de la presente invención composiciones de fragancias que contienen mezclas tal como se han descrito antes, conjuntamente con al menos otra fragancia.

Como otra fragancia se emplean preferiblemente fragancias que tienen un olor similar al del almizcle, una nota cítrica, una nota de madera, una nota oriental o una nota de cuero.

Las mezclas de la invención, tal como se han descrito antes, pueden emplearse por una parte en la perfumería fina, pero por otra parte también pueden usarse para perfumar diferentes productos o artículos, tal como por ejemplo para perfumar cosméticos como cremas, lociones, aerosoles, jabones de baño, artículos industriales, productos para lavar, suavizantes, desinfectantes o productos de tratamiento de textiles.

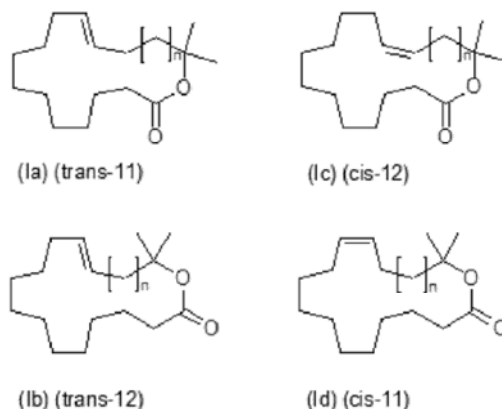
- 5 También son objeto de la presente invención, por lo tanto, productos o artículos perfumados o aromatizados que contienen cantidades activas desde el punto de vista organoléptico de las mezclas que contienen compuestos de las fórmulas (I) o mezclas de compuestos de la fórmula (I) con compuestos de la fórmula o (IIa) y/o con compuestos de la fórmula (IIb) y mezclas de los mismos



- 10 en las cuales

n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y

la línea discontinua significa un enlace doble adicional en posición 11 o 12 en configuración cis o trans, y la fórmula (I) son mezclas de los isómeros de enlace doble de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)

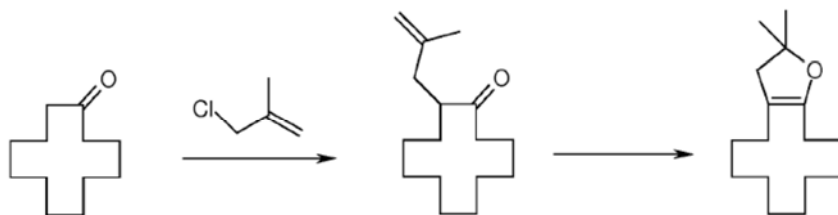


- 15 y

la mezcla presenta un contenido de al menos 60% en peso el compuesto de la fórmula (Ia), es decir la lactonas con un enlace doble con configuración trans en posición 11, respecto de la cantidad total de los compuestos de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb) contenidos en la mezcla.

Sin embargo, la invención se explica por medio de los siguientes ejemplos no restrictivos.

- 20 **Ejemplo 1:**



Alquilación:

5 CDon (364,6 g), tolueno (360 ml), yoduro de tetrabutilamonio (7,6 g) y hidróxido de sodio (al 50%, 480 g) se introdujeron al reactor y se calentó mientras se agitaba (400 rpm) a 90 °C. A 90 °C de temperatura interior se ha iniciado con la dosificación de cloruro de metalilo (362,2 g), durante lo cual cayó la temperatura en el reactor y empezó el reflujo. Duración total de la dosificación: 3 horas. La mezcla de reacción de dos fases se revolvió luego durante una noche a 94 °C. Después se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente. A 65 °C se adicionaron 500 ml de agua con el fin de disolver en la fase acuosa el sólido que se generó. Después de la separación de fases se lavó la fase orgánica dos veces con 500 ml de agua. Después se lavó la fase orgánica una vez más con 500 g de ácido sulfúrico al 10%. Las fases acuosas se descartan respectivamente.

Ciclización:

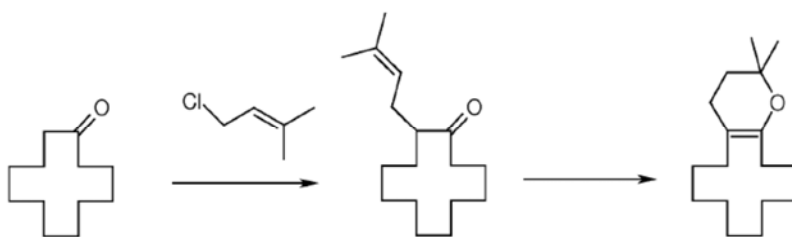
Catálisis con ácido de Brönstedt

15 En un matraz de tres cuellos de 1000 ml con una columna de Sulzer de 30 cm y cabeza de columna se cargaron inicialmente 1006 g de metalilciclododecanona y se mezclaron con 20 g de ácido sulfúrico concentrado. Se aplicó un vacío de 1 mbar, la temperatura del baño de aceite se elevó a 140 °C. A una temperatura del fondo de 128-135 °C se destiló (temperatura de parte superior 91-96 °C) lentamente el biciclo. En total pudieron destilarse 866,35 g de producto de la mezcla de reacción.

Catálisis de ácido de Lewis

20 En un matraz de destilación de 500 ml con una columna empacada de 30 cm (de anillos de alambre de 3 mm) y cabeza de columna de Normag se cargaron inicialmente 200 g de 2-(2-metalil-)ciclododecanona y se mezclaron con 2 g de cloruro de aluminio. Se aplicó un vacío de 2 mbar, la temperatura del baño de aceite se elevó lentamente a 175 °C. A una temperatura de parte inferior de 153-156 °C se destiló (temperatura de parte superior de 121-123 °C). En total pudieron destilarse 140,5 g de producto de la mezcla de reacción.

Ejemplo 2:



25 CDon (364,6 g), tolueno (360 ml), yoduro de tetrabutiloamonio (7,6 g) e hidróxido de sodio (al 50%, 480 g) se introdujeron en el reactor y todo se calentó mientras se agitaba (400 rpm) a 90 °C. A 90 °C de temperatura interior se inició con la dosificación de 1-cloro-3-metil-2-buteno (313,7 g). La temperatura se mantuvo durante toda la adición a 90 °C. La duración total de dosificación: 3 horas. La mezcla de reacción bifásica siguió agitándose durante 5 horas a 90 °C. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A 65 °C se adicionaron 500 ml de agua con el fin de disolver en la fase acuosa el sólido que se iba precipitando. Después de la separación de fases la fase orgánica se lavó dos veces con 500 ml de agua. Las fases acuosas se descartaron respectivamente.

35 A 278 g del producto intermedio se adicionaron 7 g de ácido sulfúrico concentrado y luego la solución se trasladó a un matraz de destilación de 1 l y se destiló en una columna empacada de 70 cm (anillos de Raschig de metal de 3 mm), con divisor de reflujo a una temperatura de parte inferior de 185 °C y una temperatura de parte superior de 130-135 °C, una presión de 3 mbar y una relación de reflujo de 40:1 a 60:1. 191,7 g del producto pudieron destilarse de la mezcla de reacción.

Ejemplo 3: Preparación de 14-dimetiltetradecenolida

a) Formación de hidroperóxido

5 764 g de 14-dimetil-13-oxabicyclo[10.3.0]-pentadec-[1(12)]-eno (3,2 mol) del ejemplo 1 se cargaron inicialmente en conjunto con 1900 g de ácido propiónico y 8,0 g de H₂SO₄ concentrado en un matraz de tres cuellos de 1 l y se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionaron gota a gota lentamente 295 g de una solución de H₂O₂ al 50% durante 45 minutos. La mezcla de reacción siguió agitándose en durante 2 horas 0-5 °C, en cuyo caso se formó una suspensión blanca. El ácido sulfúrico se neutralizó después adicionando 73 g de una solución de NaOH al 10%.

b) Fragmentación

10 En un aparato de destilación de 1 l se cargaron inicialmente 300 g de polietilenglicol 400 (disponible comercialmente como Lutrol® E400) conjuntamente con 4,7 g de Cu(OAc)₂. La mezcla se calentó a 100-110 °C a una presión de 20 mbar. Por medio de una bomba de cabeza se dosificó una solución enfriada de hidroperóxido de a) durante 2-3 horas a la solución de PEG. En paralelo a esto, se destiló continuamente un azeótropo de ácido propiónico y agua de la solución de reacción. El producto de reacción obtenido de esta manera se destiló primero a 5 mbar y a una temperatura de la parte inferior de 140 °C por un puente sencillo. A continuación, el destilado de la destilación gruesa se destiló finamente por una columna empacada de 20 cm a una presión de 0,5-1 mbar y una temperatura de transición de 85-99 °C. De esta manera se obtuvieron 540 g de una mezcla de 14-dimetiltetradecenolida con una pureza de >95 %. La distribución de isómeros de la mezcla de 14-dimetiltetradecenolida se determinó por medio de espectroscopia de RMN, cromatografía de gases-espectroscopia de masas (GC-MS) y cromatografía de gases-infrarrojo (GC-IR) como

82 % trans-14-dimetiltetradec-11-en-14-olida (tiempo de retención: 28,31 minutos)

20 2 % trans-14-dimetiltetradec-12-en-14-olida (tiempo de retención: 27,35 minutos)

11 % cis-14-dimetiltetradec-11-en-14-olida (tiempo de retención: 28,49 minutos)

2 % cis-14-dimetiltetradec-12-en-14-olida (tiempo de retención: 27,30 minutos)

3 % dimetiltetradecan-14-olida (tiempo de retención: 27,61 minutos).

25 GC-MS: columna DB-WAX de 30 m ID: 0,32 mm FD: 0,25 mm; programa de temperatura: 50 °C con 5 °C por minuto hasta 240 °C e isoterma de 25 minutos.

RMN (¹³C, 150 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 172,4 (s, cis + trans), 133,6 (d, trans), 132,5 (d, cis), 126,2 (d, trans), 124,8 (d, cis), 81,1 (s, trans), 80,8 (s, cis), 43,6 (t, trans), 38,5 (t, cis), 35,0 (t, cis), 34,8 (t, trans), 30,9 (t, trans), 28,1 (t, cis), 27,7 (t, trans), 27,5 (t, trans), 27,3 (t, trans), 26,8 (t, cis), 26,6 (q, cis), 26,57 (t, cis), 26,4 (q, trans), 26,3 (t, trans), 26,2 (t, trans), 26,15 (t, cis), 26,1 (t, cis), 25,7 (t, cis), 25,6 (t, cis), 25,5 (t, cis), 25,2 (t, trans), 24,9 (t, trans), 23,7.

30 RMN (1H, 600 MHz, C₆D₆) δ (ppm trans-14-dimetiltetradec-11-olida: 4,40-5,52 (1H, dt, J₁ = 15,6 Hz, J₂ = 6,95 Hz); 5,3-5,4 (1 H, dt, J₁ = 15,6 Hz, J₂ = 6,7 Hz); 2,47 (2 H, d); 2,15 (2 H, t), 2,05 (2 H, m), 1,2-1,6 (m, 12 H), 1,41 (6 H, s).

Ejemplo 4: Instructivo para la preparación de 15-dimetilpentadecenolida

a) Formación de hidroperóxido

35 50 g de 14-dimetil-13-oxabicyclo[10.4.0]-hexadec-[1(12)]-eno del ejemplo 2 se cargan inicialmente junto con 115 g de ácido propiónico y 0,6 g de H₂SO₄ concentrado en un matraz de tres cuellos de 1 l y se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionaron gota a gota lentamente 17,8 g de una solución de H₂O₂ al 50% durante 45 minutos. La mezcla de reacción siguió agitándose durante 2 horas a 0-5 °C, en cuyo caso debía formarse una suspensión blanca. El ácido sulfúrico se neutraliza a continuación adicionando 5 g de una solución de NaOH al 10%.

b) Fragmentación

40 En un aparato de destilación de 1 l se cargan inicialmente 100 g de Polietilenglicol 400 (disponible comercialmente como Lutrol® E400) junto con 0,3 g de Cu(OAc)₂. La mezcla se calienta a una presión de 20 mbar a 100-110 °C. Por medio de una bomba de cabeza se dosifica la solución enfriada de hidroperóxido de a) en el transcurso de 2-3 horas a la solución de PEG. En paralelo a esto se destila continuamente un azeótropo de ácido propiónico y agua de la solución de reacción. El producto de reacción obtenido de esta manera se destila primero a 5 mbar y a una temperatura de parte inferior de 150 °C por un puente sencillo. A continuación, el destilado de la destilación gruesa se destila finamente por una columna empacada de 20 cm a una presión de 0,5-1 mbar y una temperatura de transición de 90-105 °C. De esta manera pueden obtenerse 25 g de una mezcla de 15-dimetilpentadecenolida con una pureza >95 %. La mezcla de 15-dimetilpentadecenolida contiene los isómeros de enlace doble:

trans-15-dimetilpentadec-11-en-15-olida

cis-15-dimetilpentadec-11-en-15-olida

trans-15-dimetilpentadec-12-en-15-olida

cis-15-dimetilpentadec-12-en-15-olida

Ejemplo 5: Preparación de 14-dimetiltetradecanolida -hidrogenación del enlace doble

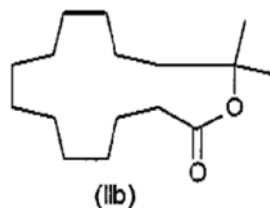
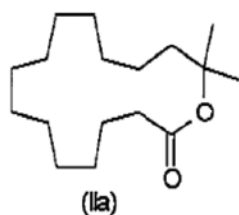
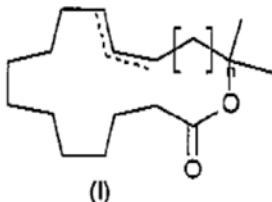
- 5 20,6 g de 14-dimetiltetradecanolida del ejemplo 3 se cargaron inicialmente conjuntamente con tolueno en un matraz de tres cuellos de 250 ml, con una bureta de gas (1 bar de H₂) y se calienta a 95 °C. Después de la adición de 0,2 g de un catalizador de Pd/C, el aparato se superpuso con hidrógeno conectando la bureta de gas. La solución de reacción se agitó durante aproximadamente 11 h a 95 °C, la absorción de hidrógeno durante este tiempo fue de 1085 ml. A continuación la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el catalizador se retiró mediante un filtro y el tolueno se extrajo en un evaporador giratorio. El residuo se de estilo por una columna empacada a un vacío de 0,4-0,5 mbar. A una temperatura de transición de 98-100 °C pudo aislarse el producto 14-dimetiltetradecanolida con una pureza de >90 %.

Ejemplo 6: Instructivo para la preparación de 15-dimetilpentadecanolida -Hidrogenación del enlace doble

- 15 20 g de 15-dimetilpentadecanolida se cargan inicialmente junto con tolueno en un matraz de tres cuellos de 250 ml, con una bureta de gas (1 bar de H₂) y se calientan a 95 °C. Después de la adición de 0,2 g de un catalizador de Pd/C se sobrepone con hidrógeno conectando la bureta de gas. La solución de reacción se agita a 95 °C hasta que ya no pueda observarse más absorción de hidrógeno. A continuación, la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtró el catalizador y se extrae el tolueno en un evaporador de rotación. El residuo se destila por una columna empacada a un vacío de 0,4-0,5 mbar a fin de obtener el producto 15-dimetilpentadecanolida.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Mezclas que contienen compuestos de la fórmula (I) o mezclas de compuestos de la fórmula (I) con compuestos de la fórmula (IIa) y/o con compuestos de la fórmula (IIb)



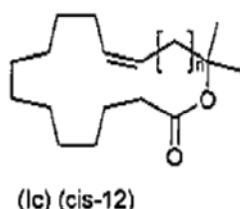
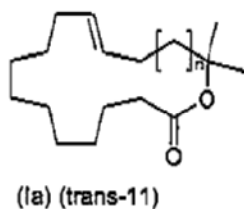
5

En las cuales

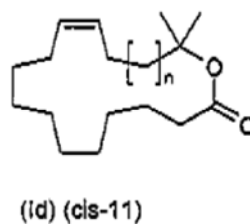
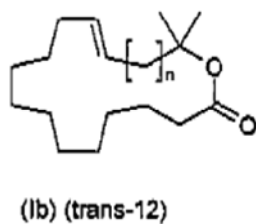
n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y

la línea punteada significa un enlace doble adicional en posición 11 o posición 12, en configuración cis o trans,

y la fórmula (I) son mezclas de los isómeros de enlace doble de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) o (IId)

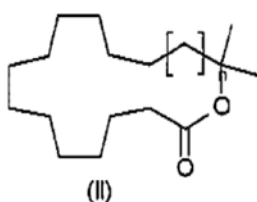


10



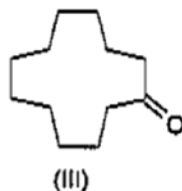
y la mezcla presenta un contenido de al menos 60% en peso del compuesto de la fórmula (IIa), es decir la lactona con un enlace doble con configuración trans en posición 11, respecto de la cantidad total de los compuestos de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb) contenidos en la mezcla.

2. Procedimiento para preparar los compuestos de las fórmulas (I) o los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) de acuerdo con la reivindicación 1 o los compuestos de la fórmula (II)

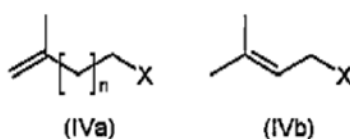


En las cuales n es igual a cero (0) o es igual a uno (1)
 el cual comprende las etapas de reacción:

a) alquilación de la ciclododecanona de la fórmula (III)



5 con un compuesto de la fórmula (IVa) o un compuesto de la fórmula (IVb)

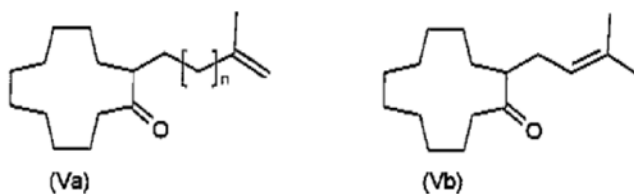


En los cuales, en las fórmulas (IVa) y (IVb)

X es un grupo saliente y

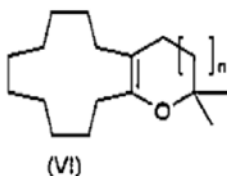
n es igual a cero (0) o es igual a uno (1),

10 para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb).



En los cuales, en las fórmulas (Va) n es igual a cero (0) o es igual a uno (1);

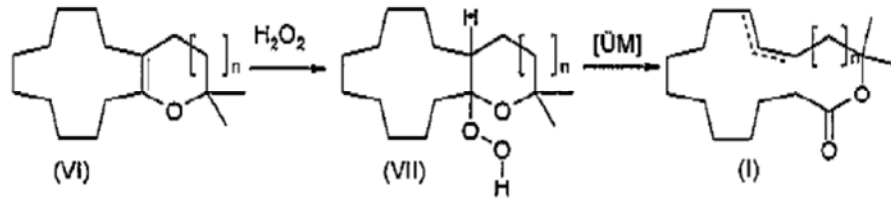
b) Ciclización de uno de los compuestos de las fórmulas (Va) o (Vb) para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (VI);



15

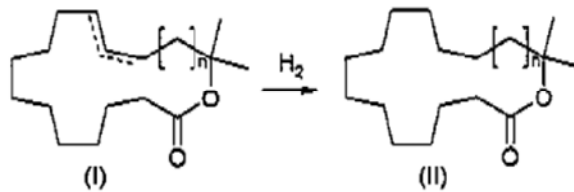
En el cual, en la fórmula (VI) n es igual a cero (0) o es igual a uno (1):

c) adición de H₂O₂ al enlace doble del compuesto de la fórmula (VI) por lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula (VII) y a continuación la fragmentación, catalizada con metal de transición [MT], del compuesto de la fórmula (VII) para dar lugar a compuestos de la fórmula (I)



y opcionalmente

d) hidrogenación de los compuestos de la fórmula (I) para dar lugar a un compuesto de la fórmula (II)

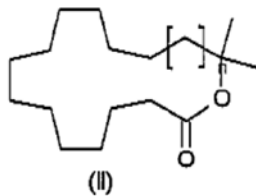


5 En el cual, en las fórmulas (I), (II) y (VII)

n es igual a cero (0) o es igual a uno (1) y

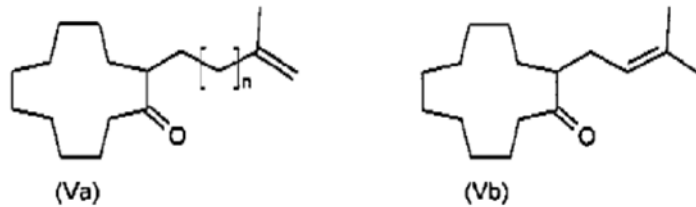
la línea discontinua en la fórmula (I) significa un enlace doble adicional en posición 11 o posición 12, en configuración cis o trans.

10 3. Procedimiento para la preparación de los compuestos de las fórmulas (I) o de los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) de acuerdo con la reivindicación 1 o de los compuestos de la fórmula (II)



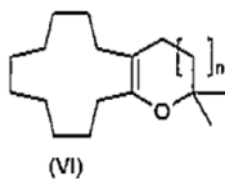
En la cual n es igual a cero (0) o es igual a uno (1)

el cual comprende como una de las etapas de la reacción una ciclización de un compuesto de la fórmula (Va) o de la fórmula (Vb),



15

para dar lugar a un compuesto correspondiente de la fórmula (VI);



En el cual, en las fórmulas (Va) y (VI), n es igual a cero (0) o es igual a uno (1), caracterizado porque la ciclización se realiza en presencia de un ácido de Brönstedt o de Lewis como destilación reactiva, en cuyo caso el compuesto formado de la fórmula (VI) se separa mediante destilación de la mezcla de reacción del compuesto de la fórmula (IIIa) o de la fórmula (IIIb).

- 5 4. Uso de las mezclas según la reivindicación 1 como fragancias.
5. Uso de las mezclas según la reivindicación 1 como fragancia, conjuntamente con al menos otra fragancia en una composición de fragancias.
6. Composición de fragancias que contiene al menos una de las mezclas según la reivindicación 1, conjuntamente con al menos otra fragancia.
- 10 7. Producto o artículo perfumado o aromatizado que contiene cantidades activas desde el punto de vista organoléptico de al menos una de las mezclas según la reivindicación 1.