

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 775**

51 Int. Cl.:

C07C 45/40 (2006.01)

C07C 47/198 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2012 PCT/EP2012/070109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13053787**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012 E 12772313 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2766333**

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

30 Prioridad:

11.10.2011 WO PCT/CN2011/080634

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

12.02.2019

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**GOEKE, ANDREAS y
ZOU, YUE**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 699 775 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

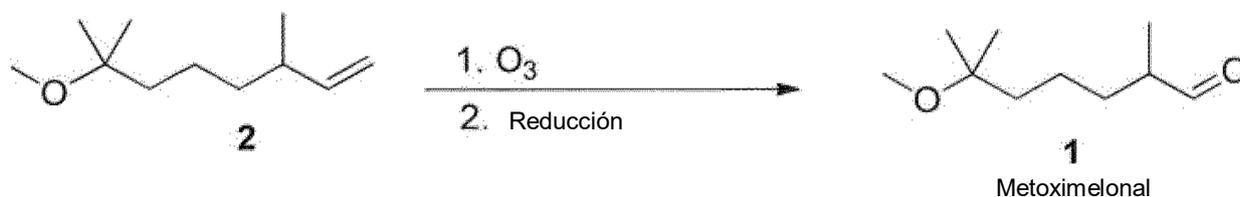
Procedimiento para la preparación de metoximelonal

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de formación de 6-metoxi-2,6-dimetilheptanal (metoximelonal). El metoximelonal es un ingrediente de perfume conocido. Es un ingrediente de perfume clásico con una potente nota frutal, floral y verde. Actualmente se prepara mediante una síntesis de 4 etapas que se describe en la solicitud de patente alemana DE2624104 presentada en 1976. La síntesis procede mediante la epoxidación de metoxicitroneleno, seguida de hidrólisis alcalina del epóxido para formar un diol, que a su vez se oxida a un cetoalcohol. Finalmente, el cetoalcohol se escinde para producir metoximelonal.

Esta ruta sintética es algo complicada y, por consiguiente, el compuesto es caro de preparar. Como resultado, a pesar de sus atractivas características de olor, el metoximelonal se utiliza actualmente en volúmenes bajos y en productos de gama alta, tales como en perfumería fina.

15 Sigue existiendo la necesidad de dar a conocer un procedimiento de producción de metoximelonal de una manera relativamente económica.

20 La presente invención da a conocer en un primer aspecto un procedimiento de formación de metoximelonal que comprende las etapas de someter el citroneleno (2) a ozonólisis, seguido de un tratamiento reductor para dar metoximelonal. La síntesis se expone en el siguiente esquema:



25 Las reacciones de ozonólisis son bien conocidas en la técnica de la química orgánica sintética y se describen en detalle en los libros de texto. Por lo tanto, no hay necesidad de entrar en gran detalle en la presente memoria descriptiva. Sin embargo, en una realización específica, la ozonólisis se lleva a cabo burbujeando ozono a través de una solución del material de partida (2) en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o agua en un intervalo de temperatura, aproximadamente, de -70 a +50 grados centígrados, más particularmente, aproximadamente, de 0 grados a +30 grados centígrados.

35 El tratamiento reductor, por ejemplo, la hidrogenación es bien conocida también en el sector de la química orgánica sintética y no es necesario entrar en gran detalle en la presente memoria descriptiva. En una realización específica, sin embargo, al producto de reacción de la etapa de ozonólisis se le añade un agente reductor, por ejemplo, paladio soportado sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno. La hidrogenación puede proceder en un intervalo de temperatura, aproximadamente, de -40 a +30, más particularmente, aproximadamente, de -20 grados centígrados.

40 En otra realización particular, el tratamiento reductor se puede realizar en soluciones acuosas de sulfito, tal como se explica con más detalle en el ejemplo 2, a continuación.

El metoximelonal formado de este modo se puede purificar utilizando técnicas de purificación estándar bien conocidas en la técnica, por ejemplo, técnicas cromatográficas, tales como la cromatografía en gel de sílice.

45 El material de partida (2) es citroneleno y es un material de partida disponible fácilmente. La síntesis de citroneleno se describe en la literatura, véase por ejemplo el documento GB 859568.

50 Tal como se ha indicado anteriormente, el metoximelonal es un ingrediente de perfumería bien conocido y puede combinarse, de acuerdo con técnicas conocidas, con otros ingredientes de perfumería para formar composiciones de fragancia. Dichos otros ingredientes de perfumería son bien conocidos en la técnica y muchos se describen en "Perfume and Flavor Chemicals", S. Arctander, Allured Publishing Corporation, 1994, Illinois, EE. UU. En particular, el metoximelonal es una fragancia que tiene un carácter y un perfil de olor algo similar al aldehído p-terc-butil-alfa-metildihidrocínámico, que también se conoce como Lilial®. Este es un descubrimiento de cierto interés para los perfumistas, ya que la utilización de Lilial se ha sometido recientemente a un escrutinio de conformidad debido a los informes de que podría tener propiedades mutagénicas. El Lilial es una molécula extremadamente importante en la industria de las fragancias, ya que se utiliza en volúmenes muy elevados en todo tipo de aplicaciones de productos de consumo. Sería altamente deseable encontrar un ingrediente de perfume que fuera capaz de reemplazar sustancialmente al Lilial en perfumería para su utilización en aplicaciones de productos de consumo, de tal manera

que se puedan crear composiciones de perfume con un olor similar al Lilial que contengan niveles reducidos de Lilial, o incluso sin Lilial.

5 Por consiguiente, se da a conocer un procedimiento de producción de un olor de tipo Lilial en una composición, que comprende la etapa de añadir a dicha composición el metoximelonal formado según un procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva. También se da a conocer una composición que tiene un olor de tipo Lilial que comprende metoximelonal formado según un procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva.

10 Por supuesto, el metoximelonal no tiene un perfil de olor que corresponde exactamente al del Lilial. Como tal, el metoximelonal puede formularse con uno o más ingredientes de fragancia adicionales que juntos proporcionan una impresión de fragancia que es sustancialmente equivalente al Lilial.

15 Por "sustancialmente equivalente" se entiende que un panel de no expertos, por ejemplo, consumidores, no podría detectar una diferencia entre un producto de consumo, por ejemplo, un detergente que contiene Lilial y el mismo producto que contiene la fragancia de sustitución. El metoximelonal preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva se puede mezclar con uno o más ingredientes seleccionados del grupo que comprende: 3-(4-terc-butilfenil)propionaldehído (Bourgeonal), 2-metil-4-fenilbutan-2-ol (dimetilfeniletilcarbinol),
 20 cis-4-(isopropil)ciclohexanometanol (Mayol), 1-(1-hidroxietil)-4-(1-metiletil)ciclohexano (Mugetanol), (4-metil-3-pentenil)ciclohexenocarbaldehído (Citrusal), 3-(p-(2-metilpropil)fenil)-2-metilpropionaldehído (Silvial), 3-p-cumenil-2-metilpropionaldehído (ciclamenaldehído), mezcla de: cis-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol; trans-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol (Florol), 5,9-dimetil-4,8-decadienal (Geralddehído), beta-metil-3-(1-metiletil)bencenopropanal (Florhydrag), octahidro-8,8-dimetilnaftaleno-2-carbaldehído (Cyclomyral), alfa-metil-1,3-benzodioxol-5-propionaldehído (Helional), 5-metil-2-(1-metilbutil)-5-propil-1,3-dioxano (Troenan), 3-(o-etilfenil)-2,2-dimetilpropionaldehído (floralozona), famesol, 3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trien-3-ol, (mezcla de isómeros) (Nerolidol), salicilato de ciclohexilo, salicilato de hexilo, salicilato de bencilo, salicilato de amilo, citrato de trietilo, dipropilenglicol, salicilato de n-pentilo; antranilato de metil-N-(7-hidroxi-3,7-dimetil-octilideno); 2-hidroxibenzoato de fenilmetilo; 4-(1,1-dimetiletil)bencenopropanal; 2-hidroxibenzoato de (Z)-3-hexenilo; [(3,7-dimetil-6-octenil)oxil-acetaldehído; 3-(4-isopropilfenil)-propanal; 2-hidroxibenzoato de ciclohexilo; octahidro-8,8-dimetilnaftaleno-2-carboxaldehído; dl-3,7-dimetil-6-octen-1-ol; trans-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol; 2-pentil-ciclopentan-1-ol; alfa-metil-4-(1-metiletil)-bencenopropanal; octahidro-4,7-metanoindanilidenobutanal; 3,7-dimetil-1,6-nonadien-3-ol; 4,8-dimetil-deca-4,9-dienal; beta-metil-3-(1-metiletil)-bencenopropanal; 2-(2-metilpropil)-4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-ol; 2-butil-4,6-dimetildihidropirano (isómeros); 2-hidroxibenzoato de hexilo; 2-metil-3-(3,4-metilendioxifenil)propanal; 7-hidroxi-3,7-dimetil-octanal; 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol; 4-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-ciclohexeno-1-carboxaldehído; 2,2-dimetil-3-(3-metilfenil)-propanol; cis-4-(1-metiletil)-ciclohexanometanol; 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-8,8-dimetil-2-naftaldehído (mezcla); 2,6-dimetil-5-heptenal; 1-(4-isopropilciclohexil)etanol; 3-metil-4-fenilbutan-2-ol; dimetilfenilpropanol; 2,3-dihidro-1,1-dimetil-1H-indeno-ar-propanal; base de Schiff de antranilato de metilo/Lilial; 2-ciclohexiliden-2-fenilacetoneitrilo; 3-metil-5-fenil-1-pentanol; 1-metil-3-(2-metilpropil)ciclohexan-1-ol; 2-metil-3-(4-(2-metilpropil)fenil)propanal; 3-(4-isobutil-fenil)-2-metil-propionaldehído; 2,6-dimetil-2-octanol; 3,7-dimetil-octanol-3; 2-[(4-metilfenil)metilen-1-heptanal; 2-hexil-3-oxo-ciclopentanocarboxilato de metilo; alfa-hexilcinamaldehído; oxo-2-fenil-ciclopentanacetato de metilo; (3-hidroxi-2-butanona); 2,6,10-trimetil-9-undecenal; 7-propil-2H-1,5-benzodioxepin-3(4H)-ona; octahidro-2,2,5,8,8,9a-hexametil-4H-4A,9-metanoazuleno(5,6-d)-1,3-dioxol; 3a,6,6,9a-tetrametil-dodecahidronafto[2,1]-bifurano; 7-(3-metilbutil)-1,5-benzodioxepin-3-ona; 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil-1)-2-buten-1-ol; 3,4-dioxi(cicloacetoneitrilo)tolueno; 2-propenol-1,3-fenil-3a,6,6,9a-tetrametil-dodecahidronafto[2,1]-bifurano; 3,7-dimetil-2,6-octadienal; isobutirato de hexahidro-4,7-metanoinden-5-(6)ilo; acetato de hexahidro-4,7-metanoinden-5(6)ilo; propionato de hexahidro-4,7-metanoinden-5(6)ilo; ciclohexadecanólido; 8-ciclohexadecen-1-ona; ciclopentadecanona; 4-(2,6,6-trimetil-3-ciclohexen-1-il)-but-3-en-4-ona; 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol (e isómeros); 3-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetil-1,6-octadieno; 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído; 1,4-dioxacicloheptadecano-5,17-diona; (Z)-4-ciclopentadecen-1-ona; oxaciclohexadecan-2-ona; alfa,alfa-dimetil-p-etilfenilpropanal; 1,4-ciclohexanodicarboxilato de dietilo; gamma-decalactona; oxaciclohexadecen-2-ona; 1-propanol, propanoato de 2-[1-(3,3-dimetil-ciclohexil)etoxil-2-metilo; 1,3,4,6,7,8-hexahidro-4,6,6,7,8,8-hexametil-ciclopenta-(g)-2-benzopirano; beta-metil-ciclododecanoetanol; 3-acetil-3,4,10,10-tetrametilbicciclo[4.4.0]decano; isohexenilciclohexenilcarboxaldehído; 4-acetoxi-3-pentil-2H-tetrahidropirano e isómeros; (1-metil-2-(1,2,2-trimetilbicciclo[3.1.0]-hex-3-ilmetil)ciclopropil)metanol (mezcla de diastereoisómeros); dodecanal; gamma-metilbencenopentanal; 3-metil-5-ciclopentadecen-1-ona; 7-acetil-1,1,3,4,4,6-hexametil-tetralina; 2-(2(4-metil-3-ciclohexen-1-il)propil)-ciclopentanona-1-(2,2,6-trimetilciclohexil)hexanol-3; 1-(1,1-dimetilpropil)-4-etoxiciclohexano (mezcla de isómeros cis y trans); 4-(4-hidroxifenil)butanona-2; 6,6-dimetil-2-norpineno-2-propionaldehído; acetato de (1-oxopropoxi)-1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo; 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol; mezcla de ciclohexadecanólido y ciclopentadecanona; terpineol (alfa, beta, gamma); 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído y 5-ciclohexadecen-1-ona.

60 El documento WO2009027957, describe una serie de mezclas de ingredientes que se pueden utilizar en una composición de perfume. En realizaciones particulares de la presente invención, el metoximelonal de la presente invención puede mezclarse con uno o más de estos ingredientes, o con cócteles o mezclas particulares descritas en el mismo.

65

Se puede utilizar metoximelonal en composiciones, tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva, en cantidades que varían del 0,01 al 30% en peso de la composición de perfume.

5 Cualquiera de los ingredientes mencionados anteriormente, que pueden formularse conjuntamente con el metoximelonal para formar una composición de perfume, puede utilizarse en cantidades que oscilan entre el 1 y el 10% en peso de la composición de perfume.

10 La composición de sustitución de Lilial no necesita limitarse a una mezcla de los ingredientes mencionados anteriormente, y se pueden utilizar otros ingredientes utilizados de forma común en perfumería, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes descritos en la referencia de Arctander descrita anteriormente, incluidos aceites esenciales, extractos de plantas, absolutos, resinoides, odorantes obtenidos de productos naturales y similares.

15 Las composiciones de perfume de la presente divulgación también pueden contener adyuvantes utilizados de forma común, tales como disolventes, por ejemplo etanol o dipropilenglicol, emulsionantes y similares.

20 La composición de sustitución de Lilial utiliza una mezcla de ingredientes para reproducir el carácter de un solo ingrediente. Todos estos ingredientes tienen propiedades diferentes, tales como la volatilidad y la sustantividad. Por consiguiente, para que la composición de sustitución retenga un carácter coherente de Lilial, puede ser deseable acelerar o retardar la liberación de uno o más ingredientes dependiendo de la utilización final particular. Por ejemplo, cuando la composición de perfume se va a utilizar en una composición detergente de lavado de ropa, podría ser deseable formular uno o más ingredientes no sustantivos en un vehículo de liberación que proporcione al o a los ingredientes la sustantividad necesaria, de tal manera que el carácter de Lilial sea evidente en la tela lavada.

25 Alternativamente, en una aplicación de utilización final donde se espera que el perfume aparezca al diluirlo, tal como en el caso de un limpiador para superficies duras, será deseable formular los ingredientes de tal manera que los ingredientes individuales se desarrollen sustancialmente a la misma velocidad durante el periodo de limpieza.

30 Por consiguiente, uno o más de los ingredientes utilizados en dicha composición de perfume pueden formularse en un vehículo de liberación para proporcionar un efecto deseado. Entre los vehículos de liberación se pueden incluir encapsulados. Alternativamente, el vehículo de liberación puede estar en forma de un soporte sólido, por ejemplo, un material de soporte polimérico sobre el que se pueden unir química o físicamente uno o más ingredientes de perfume. Aún además, uno o más ingredientes de perfume pueden disolverse o dispersarse en un material matriz, que sirve para controlar la velocidad a la que emana dicho ingrediente o ingredientes. En aún otra realización alternativa, uno o más ingredientes pueden estar soportados sobre un sustrato poroso, tal como una ciclodextrina o una zeolita u otro material inorgánico. En aún otra realización adicional, se pueden proporcionar uno o más ingredientes en forma de un precursor de perfume, que reaccionará en un entorno adecuado para liberar el ingrediente de perfume de una manera controlada.

40 Hasta el momento, la utilización del metoximelonal se ha limitado hasta cierto punto a la perfumería fina, debido a su coste prohibitivo, sin embargo, los costes de producción más bajos asociados con el procedimiento de la presente invención significan que puede tener una aplicación mucho más amplia en todo tipo de productos para el hogar y el cuidado personal.

45 Una lista de aplicaciones, que no constituye limitación, incluye un producto de tratamiento textil, un producto de planchado, un paño de limpieza, un detergente para ropa, un producto de limpieza, en particular para superficies duras y/o blandas, un producto de limpieza para el hogar, un producto para el cuidado, un producto de cuidado para el lavado, un producto para el cuidado de la ropa, una fragancia y un ambientador de estancias, un acondicionador, un colorante, un suavizante de tejidos, un sustrato suavizante, un producto farmacéutico, un producto para protección de cultivos, un producto para pulimentos, un alimento, un producto cosmético, un fertilizante, un material de construcción, un adhesivo, un blanqueador, un descalcificador, un producto de autocuidado, un producto para el cuidado de suelos, un producto para cuidado de cocinas, un producto para el cuidado del cuero o un producto para el cuidado de muebles, un abrasivo, un desinfectante, un perfumador, un eliminador de moho.

55 Entre los ejemplos particulares de productos de limpieza se incluyen los limpiadores de inodoros o limpiadores de lavabos, que se suministran en forma de polvos, bloques, pastillas o líquidos, o geles, los productos de limpieza de tuberías o limpiadores de desagües, los limpiadores universales o de utilización múltiple o de utilización general, tales como los que se utilizan universalmente para todas las superficies duras en el hogar y en el comercio, que se pueden limpiar con agua o en húmedo, los limpiadores sanitarios, los limpiadores de hornos o los limpiadores de parrillas que pueden presentarse en forma de geles o aerosoles de espuma, los pulimentos metálicos, entre los que se incluyen los que se suministran como paños para pulir, baños de inmersión, pastas y líquidos; los limpiadores de vidrios y limpiadores de ventanas; todos los productos de limpieza para utilizaciones especiales, por ejemplo, aquellos para vitrocerámicas; limpiadores de alfombras y quitamanchas.

65 Entre los ejemplos particulares de productos de autocuidado se incluyen conservantes de pintura, abrillantadores de pintura, limpiadores de pintura, conservantes de lavado, champús para autolavado, productos y ceras de autolavado,

abrillantadores para corte de metales, películas protectoras para corte de metales, limpiadores de plásticos, eliminadores de alquitrán, limpiadores de pantallas, limpiadores de motores y similares.

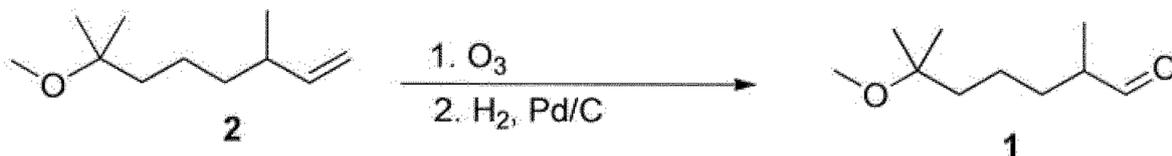
5 Entre los ejemplos particulares de productos cosméticos se incluyen productos cosméticos para el cuidado de la piel, por ejemplo, productos de baño, productos para el lavado y la limpieza de la piel, productos para el cuidado de la piel, maquillaje para ojos, productos para el cuidado de los labios, productos para el cuidado de las uñas, productos para el cuidado íntimo, productos para el cuidado de los pies; productos cosméticos con efectos específicos, tales como protectores solares, productos de bronceado, productos despigmentantes, desodorantes, antitranspirantes, depilatorios, productos para el afeitado; productos cosméticos para el cuidado dental, tales como productos para el cuidado dental y bucal, productos de pasta dentífrica, limpiadores para prótesis dentales, adhesivos para prótesis dentales; productos cosméticos para el cuidado del cabello, por ejemplo, champús para el cabello, productos para el cuidado del cabello, productos fijadores del cabello, productos para moldear el cabello y productos para teñir el cabello.

15 Entre los ejemplos particulares de productos de tratamiento textil se incluyen detergentes o acondicionadores de tejidos.

Entre los ejemplos particulares de ambientadores y fragancias para estancias se incluyen fragancias para espacios tales como autos, armarios, lavaplatos, refrigeradores o zapatos y aspiradoras.

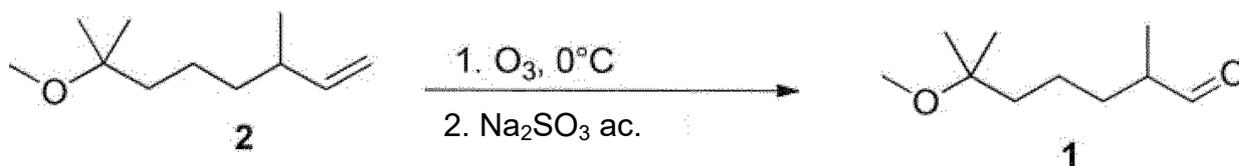
20 Ejemplo 1

En un matraz de 1.500 ml, se disolvieron 90 g de metoxicitroneleno **2** en 900 ml de metanol. La mezcla se enfrió a -65°C y se burbujó ozono a través de la mezcla, dando lugar a un aumento de la temperatura de -55°C. Después de 1,5 h, el aparato se evacuó a vacío ligero y se purgó con nitrógeno. Este procedimiento se repitió varias veces para asegurarse de que se eliminaba el ozono y el oxígeno. A continuación, se añadieron 5,0 g de paladio sobre carbono (10%) a la mezcla a -20°C y la atmósfera de nitrógeno se reemplazó por hidrógeno. Con agitación vigorosa, la hidrogenación continuó mientras la temperatura subía a +30°C durante 3 h. Posteriormente, la temperatura interna se mantuvo a 25°C hasta que no se observó más absorción de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (hexano:MTBE 96:4) para producir 26 g (20%) de metoximelonal puro (**1**).



35 Ejemplo 2

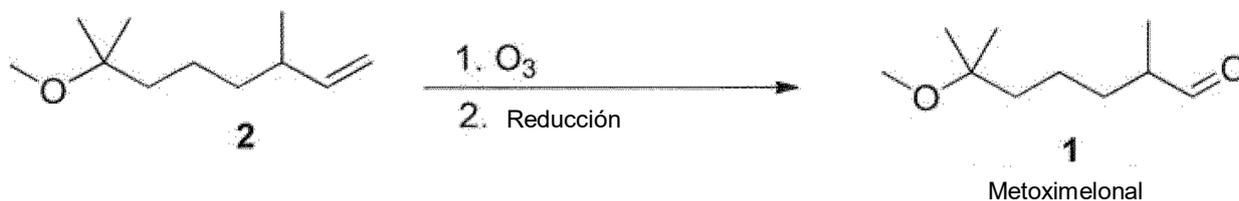
En un matraz de 250 ml, se suspendieron 8,5 g de metoxicitroneleno **2** en 50 ml de agua. La mezcla se enfrió a 0°C mediante un baño de agua con hielo. Con agitación vigorosa, se burbujó ozono a través de la mezcla, dando lugar a un aumento de la temperatura de 10°C. Después de 30 minutos, el voltaje del ozonizador se estableció en cero y la reacción se lavó con oxígeno durante 5 minutos para asegurarse de que se eliminaba el ozono. Posteriormente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de adición y se añadió gota a gota a una solución acuosa de 125 ml de sulfito de sodio al 10% a 85°C. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 95°C durante 30 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo 3 veces con isohexano (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por destilación para dar 3,8 g (44%) de metoximelonal puro (**1**). Punto de ebullición: 90-95°C/0,20 mbar.



50 Metoximelonal

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de formación de metoximelonal que comprende las etapas de someter metoxicitroneleno (2) a ozonólisis, seguida de un tratamiento reductor para producir metoximelonal, y la síntesis se expone en el siguiente esquema:



- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la ozonólisis se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre metanol o agua.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa de tratamiento reductor es una hidrogenación llevada a cabo utilizando paladio como catalizador.
- 15 4. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa de reducción se lleva a cabo utilizando sulfitos como agentes reductores.