(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 701 244**

(51) Int. Cl.:

C07C 45/28 (2006.01)
C07C 49/557 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015** **PCT/EP2015/080389**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16097239**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015** **E 15813067 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3233777**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona**

(30) Prioridad:

19.12.2014 EP 14199401

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2019

(73) Titular/es:

BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE

(72) Inventor/es:

VAUTRAVERS, NICOLAS;
TELES, JOAQUIM HENRIQUE;
PELZER, RALF y
SCHNEIDER, DANIEL

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 701 244 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 de preparación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona.

Antecedentes de la invención

Las fragancias son de gran interés, especialmente en el campo de los cosméticos y también de los detergentes para ropa y limpieza. Las fragancias de origen natural son en su mayoría caras, a menudo limitadas en su cantidad disponible y, debido a las fluctuaciones en las condiciones ambientales, también están sujetas a variaciones en su contenido, pureza, etc. Para eludir estos factores indeseables, por lo tanto es de gran interés, a modo de ejemplo, para modificar químicamente las sustancias naturales fácilmente disponibles, por ejemplo, fragancias de origen natural fácilmente disponibles para crear sustancias que tienen propiedades organolépticas que se parecen a fragancias naturales más caras o que tienen perfiles organolépticos novedosos e interesantes. Tales sustancias "semisintéticas" se pueden usar, a modo de ejemplo, como sustitutos de sustancias puramente naturales debido a su olor, donde el sustituto y la sustancia natural no necesariamente tienen que tener una similitud químico-estructural.

El cariofileno y sus análogos son productos químicos de fragancia conocidos. El cariofileno es un producto natural, que se puede aislar fácilmente del aceite de clavo. Algunos de sus productos de oxidación también se describen en el estado de la técnica.

Existe una necesidad constante de procesos novedosos, por ejemplo, haciendo uso de reacciones de oxidación suaves, para mejorar la producción de sustancias químicas aromáticas con propiedades sensoriales ventajosas.

Starokon et al., Adv. Sintetizador Catal. 2004, vol. 346, pp. 268-274, describen la oxidación de 1-metilciclohexeno con N_2O. El 1-metil ciclohexeno se oxidó en sustancia a 250 °C bajo 25 bares de N_2O durante 12 horas. La conversión de 1-metil-ciclohexeno en esta reacción fue del 33 % y se obtuvo una mezcla de productos que contiene 2-metilciclohexanona como producto principal (44 % de selectividad), metilciclopentilcetona (34 % de selectividad), metil-pent-4-en-1-il-cetona (5 % de selectividad) y 5-heptenal (2-3 % de selectividad).

Hermans et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 2007, Vol. 9, pp. 4269-4274, describen una reacción de oxidación similar de 1-metilciclohexeno con N_2O, que dio los mismos productos de reacción en selectividades casi idénticas. También observaron una tasa de reacción muy baja para esta reacción de oxidación.

El beta-cariofileno ((1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno) y sus análogos son sustancias químicas de fragancia conocidas. Varios de sus productos de oxidación también se describen en el estado de la técnica.

Sköld et al., Food and Chemical Toxicology, 2006, Vol. 44, pp. 538-545, describen la oxidación con aire de la fragancia química beta-cariofileno a óxido de cariofileno y su actividad alergénica.

Collado et al., Nat. Prod. Reports, 1998, Vol. 15, pp. 187-204, describen en detalle las propiedades físicas y la reactividad del beta-cariofileno, incluidos sus productos de oxidación que se obtienen de diversas reacciones de oxidación.

Matsubara et al., Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1985, Vol. 59, Nr. 1, pp. 19-24, y Uchida et al., Agric. Biol. Chem., 1989, Vol. 53, Issue 11, pp. 3011-3015, describen la oxidación del beta-cariofileno con tetraacetato de plomo y la caracterización analítica de los productos de oxidación obtenidos. Además de otros 11 compuestos, identificaron 1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona y 1-[(1R,4S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona en la mezcla del producto de oxidación. Específicamente, la reacción de oxidación se realiza haciendo reaccionar beta-cariofileno con acetato de plomo (IV) en cantidades estequiométricas, sobre las cuales 1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona y 1-[(1R,4S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se obtuvieron en una selectividad de 10,2 % y 9,9 %, respectivamente. Además, proponen el uso potencial de estos productos de oxidación en perfumes, debido a su olor ligeramente a madera.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención era proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación eficaz de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona. Adicionalmente, el procedimiento debe proporcionar el producto deseado con alto rendimiento y selectividad sin el uso de reactivos tóxicos y/o costosos.

Se encontró sorprendentemente que la 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se puede preparar con alto rendimiento y selectividad mediante reacción de (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno (beta-cariofileno) con N_2O. De acuerdo con la anterior, la invención se refiere a un procedimiento de producción de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona o una mezcla de sus estereoisómeros que contiene predominantemente el isómero 4R, que comprende hacer reaccionar (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno con N_2O.

El presente procedimiento presenta las siguientes ventajas:

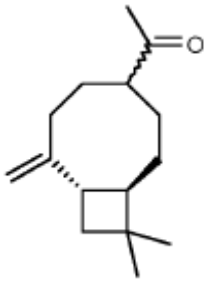
- 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se puede producir sintéticamente en altas selectividades usando el material de partida barato y fácilmente obtenible (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno, que también se denomina beta-cariofileno.

- 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se puede producir sintéticamente sin tener que usar un reactivo costoso y/o tóxico, tal como acetato de plomo (IV).

- El procedimiento de producción de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona es simple y eficiente. Por lo tanto, la 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se puede proporcionar sin dificultad a gran escala industrial.

Descripción detallada

La 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona es un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

Es evidente a partir de la fórmula (I) que el átomo de carbono de la posición 4, que porta el grupo acetilo, puede tener la configuración (R)- o (S). Por consiguiente, 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona puede estar presente en la forma ya sea del isómero (1R,4R,8S) 1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil] etanona, en lo que sigue también denominado isómero 4R, o del isómero (1R,4S,8S) 1-[(1R,4S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, en lo que sigue denominado isómero 4S, respectivamente, o en el forma de mezclas del isómero (1R, 4R, 8S) y del isómero (1R, 4S, 8S), en lo que sigue denominadas mezclas de isómeros 4R/4S.

Usando el procedimiento según la presente invención, se pueden preparar el estereoisómero (1R, 4R, 8S) y 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]-etanona, así como mezclas de estos estereoisómeros. El término "1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona" abarca tanto el isómero (1R,4R,8S) puro y el isómero (1R, 4S, 8S), así como mezclas, cuando estos estereoisómeros están presentes en cantidades iguales o en el que uno de estos estereoisómeros está presente en exceso.

Con frecuencia, el presente procedimiento proporciona 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona como mezclas de isómeros 4R/4S.

Más frecuentemente, el presente procedimiento proporciona 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona en forma de una mezcla de sus estereoisómeros 4R/4S, que contienen predominantemente ya sea el isómero 4R o el isómero 4S. Más específicamente, en estas mezclas, el isómero 4R o 4S de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]-etanona está presente en una cantidad de al menos 55 % en peso, en particular de al menos 65 % en peso, en base a la cantidad total de los isómeros 4R y 4S de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona.

En una realización particular del presente procedimiento, se obtiene 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona en la forma de una mezcla de sus estereoisómeros 4R/4S, que contiene predominantemente el isómero 4R. Más específicamente, en estas mezclas, el isómero 4R de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]-etanona está presente en una cantidad de al menos 55 % en peso, en particular de al menos 65 % en peso, en base a la cantidad total de los isómeros 4R y 4S de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona. Incluso más específicamente, en estas mezclas, el isómero

4R de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]-etanona está presente en una cantidad de al menos 90 % en peso, en base a la cantidad total de los isómeros 4R y 4S de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona.

En una realización especial del presente procedimiento, 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona o las mezclas de sus estereoisómeros 4R/4S, como se define anteriormente, se obtienen en una pureza de al menos 80 %, en particular al menos 90 %.

Las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente se pueden combinar arbitrariamente entre sí.

De acuerdo con la anterior, en una realización particular del presente procedimiento, se obtiene 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona en forma de una mezcla de sus estereoisómeros 4R/4S, que contienen el isómero 4R en una cantidad de al menos el 55 % en peso, en base a la cantidad total de los isómeros 4R y 4S de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, y donde dicha mezcla tiene una pureza de al menos 80 %.

La invención proporciona un procedimiento de preparación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, como se definió anteriormente, que comprende hacer reaccionar (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno (beta-cariofileno) con N_2O.

La oxidación de un doble enlace olefínico C = C en compuestos orgánicos olefínicamente insaturados con N_2O se conoce principalmente en la técnica. La oxidación de beta-cariofileno con N_2O se puede realizar por analogía con procedimientos conocidos, por ejemplo por analogía con los procedimientos descritos en la técnica anterior como se discutió anteriormente o por Starokon et al, Adv. Sintetizador Catal. 2004, vol. 346, pp. 268-274, Romanenko et al., Russ. Chem. Toro. En t. Ed. 2007, vol. 56, pp. 1239-43 (Oxidation von Terpenen mit N_2O), así como los documentos WO 2005/030690, WO 2005/030689, WO 2010/023211 y WO 2010/0076182 (oxidación técnica de olefinas con N_2O).

Con este fin, se calienta beta-cariofileno en forma de fase líquida en presencia de N_2O. Para aumentar la solubilidad del N_2O en la fase líquida, la reacción se realiza preferiblemente a presión elevada.

La reacción se realiza en particular a una presión, en particular a una presión de N_2O, en el rango de 5 a 325 bares, preferiblemente en el rango de 20 a 250 bares, especialmente en el rango de 60 a 200 bares.

La oxidación se puede diseñar para que tenga lugar ya sea de forma continua o por lotes, dando preferencia en este documento al diseño continuo del procedimiento. La oxidación por lotes se puede llevar a cabo en un aparato de reacción usado convencionalmente para este propósito, por ejemplo un reactor agitado. Es preferible que la oxidación según la presente invención se lleve a cabo de manera continua, por ejemplo en un reactor tubular o en una cascada de al menos tres reactores de mezcla posterior. Los reactores pueden ser operados isotérmicos o adiabáticos.

Por lo general, la reacción se realiza sin añadir un catalizador.

La reacción de oxidación se lleva a cabo habitualmente en el intervalo de temperatura desde 100 a 300 ºC, preferiblemente de 130 a 290 ºC, en particular en el intervalo desde 150 a 280 ºC.

La reacción de oxidación se puede llevar a cabo a granel, esto es, en ausencia de cualquier solvente añadido o en presencia de uno o más solventes orgánicos.

Si la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico, se prefiere que el solvente orgánico sea inerte en las condiciones de reacción. Los solventes orgánicos inertes preferidos son, a modo de ejemplo, hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, en particular alcanos y cicloalcanos que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, hidrocarburos alifáticos halogenados e hidrocarburos aromáticos y aromáticos sustituidos y éteres alifáticos o alicíclicos. Ejemplos de solventes inertes son hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano, ligroína, éter de petróleo, ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano, aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, clorobenceno, diclorobencenos, éteres tales como metil-tert-butiléter, dibutil éter, tetrahidrofurato, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y mezclas de los mismos

Si la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico inerte, la cantidad de solvente en la mezcla de reacción es preferiblemente menor que 90 % en peso, preferiblemente menor que 80 % en peso, en base a la cantidad de beta-cariofileno.

En particular, la oxidación se lleva a cabo en ausencia de un solvente orgánico inerte.

La reacción de oxidación puede tener lugar en ausencia o en presencia de un gas inerte. La expresión gas inerte generalmente significa un gas que, en las condiciones de reacción prevalecientes, no entra en ninguna reacción con los materiales de partida, reactivos o solventes que participan en la reacción, o con los productos resultantes.

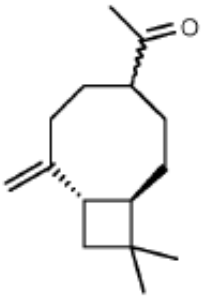
Ejemplos de gases inertes son N_2, CO_2 y gases nobles como He, Ne, Ar, Kr y Xe. Es preferible que la reacción de dimerización tenga lugar sin la adición de ningún gas inerte.

En particular, la relación molar de N_2O a beta-cariofileno usada en la reacción de oxidación está en el intervalo de 1:50 a 10:1, preferiblemente en el intervalo de 1:20 a 5:1, en particular en el intervalo de 1:10 a 1:1

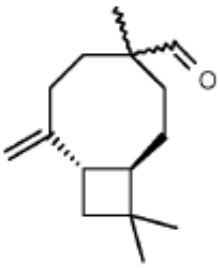
Preferiblemente, las condiciones de reacción y, en particular, la cantidad de N_2O, la presión de reacción, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción se eligen de modo que la tasa de conversión de beta-cariofileno esté en el intervalo de 10 a 98 %, en particular en el intervalo de 30 a 90 % o en el intervalo de 50 a 85 %.

El procedimiento de la presente invención proporciona 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil] etanona con buen rendimiento y selectividad. Sorprendentemente, el N_2O reacciona preferentemente con el doble enlace endocíclico trisustituido de beta-cariofileno. En vista de las bajas tasas de conversión para la oxidación de 1-metilciclohexano con N_2O descritas en la técnica anterior, un experto hubiera esperado, que N_2O también reaccionaría con el doble enlace exocíclico a velocidades de reacción comparables. Sin embargo, la reacción principal observada se deriva de la [2+3]-cicloadición de N_2O en el doble enlace endocíclico trisustituido, seguida de la eliminación de N_2 y un reordenamiento de la estructura carbonada.

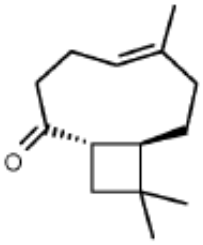
En general, la mezcla de producto en bruto obtenida por el procedimiento según la presente invención puede comprender productos de reacción adicionales. En particular, la mezcla de producto en bruto puede contener, además del producto principal de fórmula I, más productos de las fórmulas generales (II) a (V).



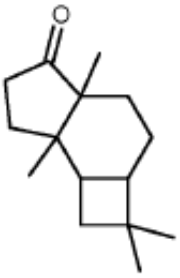
(I)



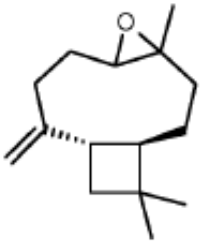
(II)



(III)

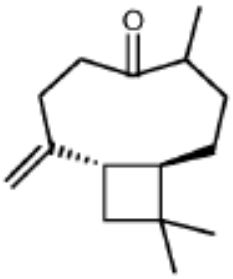


(IV)



(V)

Sorprendentemente, la cetona de fórmula (VI),



(VI)

que, por analogía con la oxidación conocida del 1-metilciclohexeno usando N_2O, se podría esperar que sea el principal producto de oxidación del beta-cariofileno, por lo general no se encuentra entre los productos de reacción en cantidades detectables. El límite de detección del sistema de análisis de cromatografía de gases usado se estima en alrededor de 10 ppm en peso.

El compuesto (II) se ha descrito previamente como uno de los productos formados por hidrólisis de óxido de cariofileno (Yang et al., J. Nat. Prod. 1994, Vol. 57, pp. 514). La nor-cetona (III) también es un producto conocido (compuesto 9 de Collado et al., Nat. Prod. Reports 1998, Vol. 15, pp. 187-204). El triciclo (IV) también se conoce en la literatura (compuestos 16 y 17 en Barrero et al., Eur. J. Org. Chem. 2006, pp. 3434-3441). El óxido de cariofileno (V) también se conoce en la literatura (Siegel et al., Org. Biomol. Chem. 2012, Vol. 10, pp. 383-393).

El procedimiento de la presente invención puede comprender además la purificación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, por ejemplo, por destilación.

Los dispositivos de destilación preferidos para la purificación de 1-[(1R, 4R/S, 8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo [6.2.0] decanil] etanona son, por ejemplo, columnas de destilación, tales como columnas de bandejas equipadas opcionalmente con bandejas de tapa de burbuja, placas de tamiz, bandejas de tamiz, paquetes o materiales de relleno, o columnas de bandas giratorias, tales como evaporadores de película delgada, evaporadores de película descendente, evaporadores de circulación forzada, evaporadores Sambay, etc. y combinaciones de los mismos. Los dispositivos de destilación especialmente preferidos para la purificación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil] etanona son columnas de destilación, en particular columnas empaquetadas, por ejemplo, columnas empaquetadas con empaquetado estructurado de alta eficiencia, y columnas de bandas giratorias.

Después de la purificación destilativa, la 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se puede obtener por lo general en alta pureza, por ejemplo en una pureza de al menos el 80 %. Generalmente, la 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se obtiene como una mezcla no racémica de sus estereoisómeros 4R y 4S como se define anteriormente.

En general, el material de partida beta-cariofileno (CAS-No. 87-44-5) se aísla del aceite de clavo en escalas técnicas y se puede obtener fácilmente de fuentes comerciales.

La 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona posee propiedades sensoriales ventajosas, en particular un agradable olor. Más específicamente, la 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona presenta un olor intenso de gran parte ámbar, leñosa, polvoriento y el carácter femenino.

Se entiende por impresiones de olor intensivo las propiedades de los productos químicos aromáticos que permiten una percepción precisa incluso en concentraciones muy bajas en el espacio de gas. La intensidad se puede determinar mediante una determinación de valor umbral. Un valor umbral es la concentración de una sustancia en el espacio de gas relevante en el que un panel de ensayo representativo aún puede percibir una impresión de olor, aunque ya no tiene que definirse. La clase de sustancia conocida como probablemente una de las más intensivas en olor, esto es, aquellas con valores de umbral muy bajos, son los tioles, cuyo valor de umbral se encuentra en el intervalo de ppb/m^3. El objetivo de la búsqueda de nuevos productos químicos aromáticos es encontrar sustancias con el valor umbral más bajo posible para permitir la concentración de uso más baja posible. Cuanto más se acerca uno a este objetivo, más se habla de sustancias olorosas "intensivas" o sustancias químicas aromáticas.

Los "olores agradables" o "propiedades sensoriales ventajosas" son expresiones hedónicas que describen la amabilidad y precisión de una impresión de olor transmitidas por un aroma químico.

La "amabilidad" y "precisión" son términos que son familiares para el experto en el arte, un perfumista. La amabilidad generalmente se refiere a una impresión sensorial placentera espontáneamente provocada, percibida positivamente. Sin embargo, "agradable" no tiene que ser sinónimo de "dulce". "Agradable" también puede describir el olor a almizcle o sándalo. "Precisión" generalmente se refiere a una impresión sensorial provocada espontáneamente que, para el mismo panel de ensayo, produce un recordatorio reproducible idéntico de algo específico.

Por ejemplo, una sustancia puede tener un olor que recuerda espontáneamente al de una "manzana": el olor sería entonces precisamente de "manzanas". Si este olor a manzana fuera muy agradable porque el olor recuerda, por ejemplo, a una manzana dulce y completamente madura, el olor se denominaría "agradable". Sin embargo, el olor de una manzana por lo general ácida también puede ser preciso. Si ambas reacciones surgen al oler la sustancia, en el ejemplo, de este modo, un olor agradable y preciso a manzana, entonces esta sustancia tiene propiedades sensoriales particularmente ventajosas.

Debido a su olor agradable, 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona o una mezcla de sus estereoisómeros 4R/4S, como se definieron anteriormente, que se obtienen por el procedimiento de la presente invención, se pueden usar ventajosamente en composiciones, que por lo general comprenden al menos un compuesto aromático, esto es, al menos una fragancia y/o saborizante. Tales composiciones incluyen, por ejemplo, detergentes para ropa, detergentes para telas, preparaciones cosméticas, otros artículos de higiene perfumados,

tales como pañales, toallas sanitarias, almohadillas para axilas, toallas de papel, toallitas húmedas, papel higiénico, pañuelos de bolsillo, y similares, alimentos, complementos alimenticios, siendo ejemplos, chicles o productos vitamínicos, dispensadores de fragancias, siendo ejemplos, ambientadores, perfumes, preparaciones farmacéuticas y también productos para la protección de cultivos

Por lo general, estas composiciones se formulan incorporando 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona o las mezclas definidas anteriormente de sus estereoisómeros 4R/4S, opcionalmente junto con uno o más otros compuestos aromáticos diferentes, en una preparación existente, que antes no comprende compuesto aromático o que antes comprende uno o más otros compuestos aromáticos diferentes de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona. Tales composiciones generalmente comprenden además un portador, que puede ser un compuesto, una mezcla de compuestos u otros aditivos, que no tienen o no tienen propiedades sensoriales perceptibles. El portador también puede ser un compuesto o un aditivo que tenga propiedades sensoriales perceptibles, o una mezcla de compuestos que comprenda uno o más otros compuestos aromáticos distintos a los compuestos 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona y opcionalmente uno o más compuestos que no tienen o no tienen propiedades sensoriales perceptibles.

En estas composiciones, 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, en particular una mezcla de sus estereoisómeros, cuando el isómero 4R está presente en exceso, generalmente se aplican en cantidades habituales para los auxiliares de formulación. La cantidad apropiada de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona está en el intervalo de 0,001 a 50 % en peso, en particular en el intervalo de 0,01 a 20 % en peso, especialmente en el intervalo de 0,1 a 10 % en peso, en base a el peso total de la composición.

La 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, obtenida por el procedimiento de la presente invención, es especialmente apropiada para usar en detergentes para ropa y detergentes para telas, en preparaciones cosméticas y en otros artículos de higiene con fragancia. En particular, la 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona es apropiada para uso en preparaciones cosméticas tales como perfumes.

La 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil] etanona de olor intenso y preciso, obtenido por el procedimiento del presente invención, es preferiblemente apropiado para uso como fragancia. Los campos de aplicación apropiados son todas las aplicaciones en las que se desea un cierto olor, ya sea para enmascarar olores más desagradables o para generar un cierto olor o ciertas notas de olor de una manera específica.

Por lo tanto, 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, obtenida mediante el presente procedimiento, es además apropiada para la preparación de una composición que contiene fragancia y/o un material de fragancia, que contiene 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona y un material portador.

La concentración total de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona en tal composición que contiene fragancia y/o material de fragancia no está particularmente limitado. Puede estar en un amplio intervalo, dependiendo del propósito de su uso. Generalmente, se usan cantidades que son habituales para las fragancias. Las cantidades apropiadas de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]-etanona en la composición que contiene fragancia y/o el material de fragancia son por lo general, en el intervalo de 0,001 a 20 % en peso, en particular en el intervalo de 0,01 a 10 % en peso.

El material portador puede ser un compuesto, una mezcla de compuestos u otros aditivos que tengan las propiedades que se han definido anteriormente. Los materiales portadores apropiados pueden comprender materiales portadores a base de aceite o líquidos, así como materiales portadores sólidos o similares a la cera.

Los materiales portadores líquidos o basados en aceite apropiados se seleccionan, por ejemplo, de alcoholes, tales como etanol, agua, dioles alifáticos y polioles que tienen temperaturas de fusión por debajo de 20 ºC, tales como etilenglicol, glicerol, diglicerol, propilenglicol, dipropilenglicol, siloxanos cíclicos (fluidos de silicio), tales como hexametilciclotrisiloxano o decametilciclopentasiloxano, aceites vegetales, tales como aceite de coco fraccionado, o ésteres de alcoholes grasos que tienen temperaturas de fusión por debajo de 20 °C, tales como acetato de miristilo o lactato de miristilo y ésteres alquílicos de ácidos grasos que tienen temperaturas de fusión por debajo de 20 °C, tales como el miristato de isopropilo.

Los materiales portadores sólidos o de tipo cera apropiados se seleccionan, por ejemplo, de alcoholes grasos que tienen temperaturas de fusión por encima de 20 ºC, tales como alcohol miristílico, alcohol estearílico o alcohol cetílico, polioles y ésteres de alcohol graso que tienen temperaturas de fusión por encima de 20 ºC. ceras sintéticas derivadas del petróleo, tales como ceras de parafina, minerales porosos insolubles en agua, tales como sílice, silicatos, por ejemplo, talco, minerales aluminasilicatos microporosos (zeolitas), minerales arcillosos, por ejemplo, bentonita, o fosfatos, por ejemplo, tripolifosfato de sodio, papel, cartón, madera, fibras no tejidas discontinuas de rayón o vellones de fibra.

Los materiales portadores apropiados también se seleccionan, por ejemplo, entre polímeros solubles en agua, tales como ésteres de ácido poliacrílico o polivinilpirrolidona cuaternizada o polímeros solubles en alcohol en agua, tales como poliésteres termoplásticos específicos y poliamidas. El material portador polimérico puede estar presente en diferentes formas, por ejemplo en forma de un gel, una pasta o partículas sólidas insolubles en agua, tales como microcápsulas o recubrimientos friables.

Dependiendo del propósito de uso, los materiales portadores pueden comprender además otros aditivos o auxiliares, por ejemplo tensioactivos o mezclas de tensioactivos, viscosificadores, tales como polietilenglicoles con un peso molecular de 400 a 20.000 Da, lubricantes, aglutinantes o agentes aglomerantes, tales como silicato de sodio, agentes dispersantes, sales constructoras de detergentes, sales de relleno, pigmentos, colorantes, abrillantadores ópticos, agentes antirredeposición y similares.

Las aplicaciones típicas de tales composiciones y/o los materiales de fragancia están en el campo de los detergentes para ropa y limpieza, preparaciones de fragancias para el cuerpo humano o animal, para habitaciones tales como cocinas, cuartos húmedos, automóviles o vehículos pesados, para plantas reales o artificiales, para ropa, para calzado y plantillas de calzado, para muebles, para alfombras, para humidificadores de aire y para ambientadores, para cosméticos tales como perfumes.

La 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, que se obtiene por el procedimiento de la presente invención, es también particularmente apropiado para la preparación de combinaciones de odorantes que comprenden 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona o la mezcla no racémica del mismo como componente A y al menos un compuesto adicional conocido como una sustancia odorante o aromática, como componente B, tal como, por ejemplo, uno o más de los siguientes compuestos B1 a B11:

B1: metil dihidrojasmonato (por ejemplo hediona),

B2: 4,6,6,7,8,8-hexametil-1,3,4,6,7,8-hexahidrociclopenta[g]benzopiran (por ejemplo Galaxolide™),

B3: 2-metil-3-(4-tert-butilfenil)propanal (Lysmeral™),

B4: 2-metil-3-(4-isopropilfenil)propanal (ciclamenaldehído),

B5: 2,6-dimetil-7-octen-2-ol (dihidromircenol),

B6: 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (linalool),

B7: 3,7-dimetil-trans-2,6-octadien-1-ol (geraniol),

B8: 2,3,8,8-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenil metil cetona (Iso E Super™),

B9: alfa-hexilciclamenaldehído,

B10: 3,7-dimetil-6-octen-1-ol (citronelol),

B11: alfa- o beta- o delta-damascona.

Las formulaciones apropiadas de sustancias olorosas son, por ejemplo, las formulaciones divulgadas en JP 11-071312 A, párrafos [0090] a [0092]. Las formulaciones de JP 11-035969 A, párrafos [0039] a [0043] también son igualmente apropiadas.

Ejemplos

I) Análisis cromatográfico de gases:

Sistema GC y procedimiento de separación:

Sistema GC: Agilent 7890A

Columna GC: HP-5 (60 m (Longitud), 0.32 mm (ID), 1.0 μm (Película))

Programa de temperatura: 100°C a 225°C en 5°C/min, 10 minutos at 225°C, 225°C hasta 280°C en 5°C/min.

II) Ejemplos de producción:

Ejemplo II.1

Oxidación de beta-cariofileno en tolueno a 230 °C con N_2O (40 bares)

Se carga un autoclave de 300 ml con 30,0 g de beta-cariofileno (88 % en peso obtenido de Aldrich Chemicals) en 70,0 g de tolueno y se enjuaga 3 veces con N_2 (50 bares). El recipiente se presuriza luego con N_2O (40 bares) a temperatura ambiente. La agitación magnética se enciende y el autoclave se calienta a la temperatura de reacción (230 °C) durante 3 horas. Durante la reacción, la presión en el autoclave fue de aproximadamente 70-75 bares. Después de enfriar a temperatura ambiente y despresurización lenta, la solución se analizó con GC cuantitativa usando dioxano como estándar interno (columna HP-5: 60 m (longitud), 0,32 mm (ID), 1.0 μm (película)/100 °C a 225 °C en 5 °C/min, 10 minutos a 225 °C, 225 °C hasta 280 °C en 5 °C/min). La conversión de beta-cariofileno fue del 97 %. Los rendimientos de (I), (II), (III), (IV) y (V) donde se encuentra el 40 %, 10 %, 3 %, 1 % y 2 % respectivamente.

Ejemplo II.2:

Oxidación de β-cariofileno a 210 °C con N_2O (40 bares) sin solvente añadido

Se carga un autoclave de 300 ml con 100 g de beta-cariofileno (88 % en peso obtenido de Aldrich Chemicals) y se enjuaga 3 veces con N_2 (50 bares). El recipiente se presuriza luego con N_2O (40 bares) a temperatura ambiente. La agitación magnética se enciende y el autoclave se calienta a la temperatura de reacción (210 °C) durante 3 horas. Durante la reacción, la presión en el autoclave fue de aproximadamente 70 a 75 bares. Después de enfriar a temperatura ambiente y despresurización lenta, la solución se analizó con GC cuantitativa usando dioxano como estándar interno (columna HP-5: 60 m (longitud), 0,32 mm (ID), 1,0 μm (película)/100 °C a 225 °C en 5 °C/min, 10 minutos a 225 °C, 225 °C hasta 280 °C en 5 °C/min). La conversión de beta-cariofileno fue del 58 % y la selectividad de (I), (II), (III) y (IV) donde se encuentra el 59 %, 15 %, 8 % y 2 %, respectivamente. La proporción 4R/4S-diastereomérica de 1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil] etanona en el producto en bruto fue de 64:36.

Ejemplo II.3:

El producto en bruto obtenido en el ejemplo II.2 se purificó mediante destilación fraccionada usando una columna de banda de hilatura en la que 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se obtuvo en una pureza de 99,6 %. La identidad y la pureza del producto final se determinaron por medio de GC (% de área de la señal del detector FID). La 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona consiste en una mezcla de los diastereoisómeros 4R y 4S, en la que se encontró que el isómero 4R es el principal y el isómero 4S el diastereoisómero secundario. Se pudieron obtener varias proporciones diastereoméricas 4R/4S, siendo la más alta 97/3. La configuración relativa del isómero principal en esta mezcla 97/3 se podría identificar como 1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona a través de análisis de rayos X del derivado de 2,4-dinitrofenilhidrazona del mismo.

III) Caracterización analítica de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona

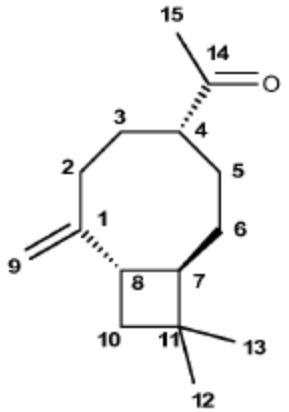
La identidad de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona se determinó adicionalmente usando GC-MS de alta resolución y ^1H- y ^{13}C-1D/2D-RMN.

GC-MS de alta resolución:

calculado:	220,1827
encontrado:	220,1851 (diastereoisómero 4R principal)
	220,1824 (diastereoisómero 4S secundario)

Análisis ^{13}C-RMN:

1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona



Número atómico	Desplazamientos ^{13}C medidos (multiplicidad)[1]	Desplazamientos ^{13}C calculados (multiplicidad)[2]	Desplazamientos ^{13}C de la literatura (multiplicidad)[3]
14	210,69 (s)	210, 7 ± 0,0 (s)	211,58 (s)
1	150,91 (s)	150,9 ± 0,0 (s)	151,66 (s)
9	109,44 (t)	109,4 ± 0,0 (t)	109,61 (t)
7	53,85 (d)	53,9 ± 0,0 (d)	48,35 (d) *
4	47,69 (d)	47,7 ± 0,0 (d)	54,25 (d) *
8	42,01 (d)	42,0 ± 0,0 (d)	42,34 (d)
2	36,07 (t)	36,1 ± 0,0 (t)	35,97 (t)
10	35,41 (t)	36,6 ± 1,1 (t)	36,32 (t)
11	33,28 (s)	33,3 ± 0,0 (s)	33,70 (s)
12	29,74 (q)	29,2 ± 2,4 (q)	22,48 (q) *
15	28,07 (q)	29,0 ± 0,9 (q)	30,07 (q)
6	26,95 (t)	26,9 ± 0,9 (t)	25,34 (t)
3	24,96 (t)	25,0 ± 0,0 (t)	28,44 (t) *
5	21,72 (t)	21,7 ± 0,0 (t)	27,33 (t) *
13	21,43 (q)	22,6 ± 0,0 (q)	21,72 (q)

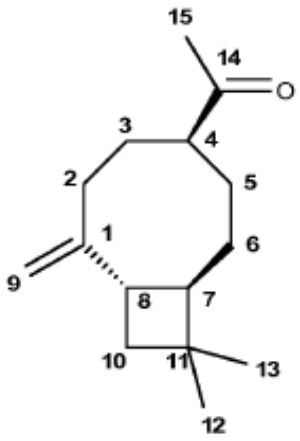
1) Se midieron las secuencias de pulso HSQC, NOESY, DEPT e INADEQUATE en $CDCl_3$ a 20 °C para asegurar las asignaciones

2) Calculado con el procedimiento de código HOSE (Anal. Chim. Acta. 1978, Vol. 103, pp. 355-365)

3) Compuesto 3 en Matsubara et al., Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1985, vol. 59 (1), pp. 19-24; los picos marcados con * muestran una desviación considerable

Los desplazamientos de ^{13}C-RMN medidos para 1-[(1R,4R,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona están en excelente acuerdo con los valores calculados. Las desviaciones significativas entre los datos reportados en la literatura y los datos calculados/medidos de esta invención arrojan dudas sobre la exactitud de la asignación estructural en la literatura.

1-[(1R,4S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona



Número atómico	Desplazamientos ^{13}C medidos (multiplicidad)[1]	Desplazamientos ^{13}C calculados (multiplicidad)[2]	Desplazamientos ^{13}C de la literatura (multiplicidad)[3]
14	210,69 (s)	210, 7 ± 0,0 (s)	211,63 (s)
1	153,86 (s)	150,9 ± 0,0 (s)	151,66 (s)
9	109,16 (t)	109,4 ± 0,0 (t)	109,09 (t)
7	52,75 (d)	53,9 ± 0,0 (d)	51,16 (d)
4	50,81 (d)	47,7 ± 0,0 (d)	53,14 (d) *
8	40,71 (d)	42,0 ± 0,0 (d)	48,30 (d) *
2	40,65 (t)	36,1 ± 0,0 (t)	40,70 (t)
10	33,35 (t)	36,6 ± 1,1 (t)	40,93 (t) *
11	33,38 (s)	33,3 ± 0,0 (s)	33,63 (s)
12	30,05 (q)	29,2 ± 2,4 (q)	22,60 (q) *
15	27,87 (q)	29,0 ± 0,9 (q)	30,07 (q)
6	26,95 (t)	26,9 ± 0,0 (t)	28,03 (t)
3	29,27 (t)	25,0 ± 0,0 (t)	31,00 (t)
5	27,69 (t)	21,7 ± 0,0 (t)	29,43 (t)
13	22,56 (q)	22,6 ± 0,0 (q)	21,72 (q)

1) Se midieron las secuencias de pulso HSQC, NOESY, DEPT e INADEQUATE en $CDCl_3$ a 20 °C para asegurar las asignaciones

2) Calculado con el procedimiento de código HOSE (Anal. Chim. Acta. 1978, Vol. 103, pp. 355-365)

3) Compuesto 4 en Matsubara et al., Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1985, Vol. 59(1), pp. 19-24; los picos marcados con * muestran una desviación considerable

Los desplazamientos de ^{13}C-RMN medidos para 1-[(1R,4S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona están en excelente acuerdo con los valores calculados. Las desviaciones significativas entre los datos reportados en la literatura y los datos calculados/medidos de esta invención arrojan dudas sobre la exactitud de la asignación estructural en la literatura.

IV) Ensayos de tiras aromáticas:

Para evaluar la calidad y la intensidad del olor de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, se realizaron ensayos de tira de aroma con diferentes proporciones de diastereoisómeros 4R/4S.

Para este propósito, se sumergieron tiras de papel absorbente en una solución que contenía de 1 a 10 % en peso de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]-etanona en etanol. Después de la evaporación del solvente (aproximadamente 30 segundos), la impresión del olor fue evaluada por medio del olfato de un perfumista entrenado.

Resultados del ensayo de la tira aromática:

Impresión de olor:

- 4R/4S = 97/3: ámbar, amaderado, almizclado, polvoriento, especiado, picante, femenino.

- 4R/4S = 88/12: ámbar, amaderado, tabaco, polvoriento, femenino.

- 4R/4S = 82/18: ámbar, amaderado, tabaco, polvoriento, femenino

- 4R/4S = 75/25: ámbar, amaderado, tabaco, polvoriento, femenino

Volatilidad:

Larga duración en papel secante (> 48h)

Como se puede deducir de los resultados del ensayo de la tira de olor, 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona es un compuesto olfativamente valioso.

V) Composición del perfume:

Se preparó una formulación de aplicación que contenía 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona con una proporción de diastereoisómeros 4R/4S de 97/3 (Cariofileno cetona F17) usando la siguiente receta.

Formulación de la aplicación para Cariofileno cetona F17, Pimienta Pomelo F.C.2252

Ingrediente (Base):	Cantidad (partes en peso):
Paracimeno	2
Aceite de palmarosa	2
Muscenona	3
Khusinyl	3
Aceite de Eucalipto Glóbulo	3
Cariofileno	4
Agrunitryl	5
Amberketal	5
Acetato de cis 3 hexenilo	5
Ambrette F.C.56/1	8
Aceite de madera Gaiac	10
Helional	10
Dihidromircenol	10
Glicolierral	12

Aceite de Hierbabuena	12
Aceite de pimienta negra	12
Safran F.C.1936	12
Ride Encens 50 %	15
Cashmeran	15
Cumarina	15
Ambroxan	15
Madera de sándalo 2167/2	20
Helvetolide	20

(continuación)

Ingrediente (Base):	Cantidad (partes en peso):
Aceite ligero de Patchouli	20
Aceite de cardamomo	22
Aceite Vetyver Haiti	25
Acetato de estirilo	35
Tonalid	40
Etil Linalol	40
Brassilato de etileno	50
Acetato de Linalilo	60
Hedione	70
Metil Pamplemousse	70
Aceite de limon Italia	100
Pentalid	100
Total (Base)	**850**
Cariofileno cetona F17	**150**
Total (Formulación)	**1000**

Descripción de la impresión de olor:

Desde la parte superior, tener en cuenta que la Cariofileno cetona F17 envuelve todas las notas ásperas y herbales y redondea la evaporación de la fragancia. Proporciona una sustancialidad muy sutil y lineal. También lleva mucho tiempo durante la evaporación las notas altas frescas y ligeras - mantiene la frescura. El material es especiado, picante y amaderado. También hay aspectos del cuero y del tabaco.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 1-[(1R,4R/S,8S)-10,10-dimetil-7-metileno-4-biciclo[6.2.0]decanil]etanona, que comprende hacer reaccionar (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno con N_2O.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el N_2O se aplica a una presión en el intervalo de 5 a 325 bar.

3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la relación molar de N_2O a (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metilenobiciclo[7.2.0]undec-4-eno está en el intervalo de 1:50 a 10:1.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo de 100 a 300 °C.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metileno-biciclo[7.2.0]undec-4-eno se hace reaccionar con N_2O de manera continua.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la purificación de la mezcla de reacción por destilación.