

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication: **0 424 787 A2**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: **90119869.7**

(51) Int. Cl.⁵: **C11B 9/00, A61K 7/46**

(22) Date de dépôt: **17.10.90**

(30) Priorité: **27.10.89 CH 3894/89**

(43) Date de publication de la demande:
02.05.91 Bulletin 91/18

(84) Etats contractants désignés:
CH DE FR GB LI NL

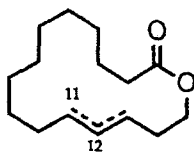
(71) Demandeur: **FIRMENICH SA**
1, route des Jeunes
CH-1211 Genève 8(CH)

(72) Inventeur: **Fankhauser, Peter**
51, avenue de Vaudagne
CH-1217 Meyrin(CH)
Inventeur: **Fantini, Piero, c/o Prof. Wenkert**
Lab.
D-006 Dep. of Chem., Univ. of California San
Diego
La Jolla, California 92093(US)

(74) Mandataire: **Salvadori, Giuseppe, Dr.**
c/o Firmenich S.A. Case Postale 239
CH-1211 Genève 8(CH)

(54) **Utilisation de lactones macrocycliques insaturées à titre d'ingrédients parfumants.**

(57) Les lactones macrocycliques insaturées de formule



(I)

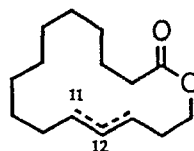
possédant une double liaison de configuration trans dans l'une des positions 11 ou 12 telles qu'indiquées par les lignes pointillées, ainsi que leurs mélanges, sont utiles en tant qu'ingrédients parfumants pour préparer des compositions parfumantes et articles parfumés, auxquelles elles confèrent des notes musquées et animales, d'une rare puissance et substantivité.

EP 0 424 787 A2

UTILISATION DE LACTONES MACROCYCLIQUES INSATUREES A TITRE D'INGREDIENTS PARFUMANTS

La présente invention a trait au domaine de la parfumerie. Elle concerne plus particulièrement l'utilisation à titre d'ingrédient parfumant d'au moins une pentadécénolide de formule

5



(I)

10

possédant une double liaison de configuration trans dans l'une des positions 11 ou 12 telles qu'indiquées par les lignes pointillées.

Les composés susmentionnés sont des lactones macrocycliques insaturées dont la structure chimique est connue. Elles ont, en effet, été citées en tant que produits secondaires ou intermédiaires d'un procédé de préparation de macrolides saturées odoriférantes telles que la pentadécanolide, connue sous le nom commercial d'EXALTOLIDE® (origine : Firmenich SA, Genève, Suisse), et analogues [voir, par exemple, le brevet français n° 7019709 ou J. Becker et G. Ohloff, Helv. Chim. Acta 54, 2889 (1971)]. Selon ce procédé, on scindait un peroxyde approprié au moyen d'énergie thermique ou de radiation, ou encore d'agents chimiques, pour obtenir un mélange contenant les lactones saturées désirées, ainsi que les lactones insaturées correspondantes. Les lactones saturées étaient alors soit séparées de ce mélange par les techniques de séparation usuelles, soit obtenues par hydrogénation dudit mélange ou des lactones insaturées y contenues. Ainsi formulé, le procédé décrit dans l'art antérieur cité fournissait une solution au problème posé par la préparation de l'EXALTOLIDE® et analogues, les dérivés insaturés correspondants obtenus en même temps n'étant que des produits non désirés dudit procédé. En effet, la valeur olfactive individuelle de ces dérivés insaturés n'ayant pas été reconnue, le procédé cité comportait, de manière constante, une étape d'hydrogénation apte à transformer lesdits dérivés insaturés en les lactones saturées désirées. Cette étape était d'ailleurs revendiquée en tant que caractéristique essentielle du procédé décrit dans l'art antérieur.

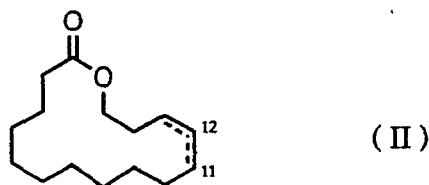
Or, nous avons maintenant découvert que les lactones insaturées, et en particulier celles de configuration trans susmentionnées, à savoir les trans-pentadéc-12-én-15-olide et trans-pentadéc-11-én-15-olide, possèdent des propriétés odorantes très intéressantes et qu'elles peuvent de ce fait être utilisées avantageusement pour la préparation de compositions parfumantes et de produits parfumés. Nous avons établi que ces lactones et leurs mélanges servent à développer des notes odorantes de type musqué, animal, très puissantes et très performantes pour des notes de ce type, l'odeur de la trans-pentadéc-11-én-15-olide étant cependant moins puissante que celle de la trans-pentadéc-12-én-15-olide. Cette dernière possède, par ailleurs, une connotation musquée-ambrette et fruitée-poire plus marquée et est préférée selon l'invention.

Par rapport à leur analogue saturé, à savoir la pentadécanolide ou EXALTOLIDE®, les pentadécénolides susmentionnées, ainsi que leurs mélanges, possèdent des notes odorantes nettement plus animales, avec une connotation qui rappelle le musc naturel. Par ailleurs, elles ont l'avantage de posséder des notes odorantes dont la puissance, le volume et la ténacité sont nettement supérieurs à ceux de la note odorante caractérisant la pentadécanolide. En particulier, la substantivité de leur note se révèle être nettement supérieure non seulement à celle de la note de l'EXALTOLIDE®, mais également à la substantivité de la note odorante d'un corps musqué aromatique bien connu et apprécié des parfumeurs, à savoir la GALAXOLIDE® 50 IPM (1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthyl-cyclopenta-γ-2-benzopyrane; origine : IFF Inc.), comme le confirment les exemples présentés plus loin.

Lorsque nous avons comparé les pentadécénolides (I) et leurs mélanges avec une autre macrolide isomère connue de l'état de la technique, à savoir la pentadéc-10-én-15-olide, décrite dans les brevets US 4,490,404, 4,541,950, 4,559,168 et 4,568,470, nous avons également constaté que les compositions chimiques susmentionnées de la présente invention possédaient des propriétés olfactives nettement supérieures à celles du composé connu cité. En effet, il a été observé que le composé connu, ou pentadéc-10-én-15-olide, possédait une note musquée beaucoup moins puissante et tenace que celle des composés selon l'invention, aussi plus aldéhydée et un peu grasse. Son odeur était réminiscente de celle de la cyclopentadécانون, commercialisée sous le nom d'EXALTONE® (origine : Firmenich SA, Genève), et totalement dépourvue du côté ambrette et fruitée-poire qui rend les composés selon l'invention particulière-

ment intéressants.

D'autre part, nous avons également constaté que les composés de formule (I) possèdent des notes odorantes qui sont distinctes de celles de leurs isomères représentés par la formule



possédant une double liaison de configuration cis dans l'une des positions 11 ou 12 telles qu'indiquées par les lignes pointillées. Ces derniers présentent, en effet, des notes olfactives de type musqué, moins animales et élégantes, ainsi que moins puissantes, que celles des trans-pentadécénolides (I) correspondantes.

Selon l'invention, les lactones macrocycliques insaturées précitées peuvent être utilisées en parfumerie dans des applications très variées. Elles se prêtent aussi bien à la préparation de parfums et eaux de Cologne, qu'au parfumage de produits fonctionnels tels les savons, les gels de douche ou bain, les shampoings, les désodorisants corporels ou d'air ambiant, les produits cosmétiques et les produits d'entretien. En raison de la substantivité de leur note, elles se révèlent particulièrement avantageuses pour le parfumage de détergents ou de revitalisants textiles.

Dans ces applications, ces lactones insaturées peuvent être utilisées à l'état pur ou en mélange avec un ou plusieurs ingrédients parfumants, des solvants ou des supports usuels. En particulier, ces pentadécénolides se combinent de façon très harmonieuse entre elles, ou encore avec la lactone saturée correspondante déjà citée, à savoir la pentadécanolide. Les mélanges de trans-pentadéc-11-én-15-olide et trans-pentadéc-12-én-15-olide peuvent contenir des proportions relatives de ces deux lactones variant dans une gamme de valeurs très étendue. Nous avons constaté que les mélanges contenant des quantités équivalentes de trans-pentadéc-12-én-15-olide et de trans-pentadéc-11-én-15-olide, ou un surplus de la première, étaient très avantageuses du point de vue olfactif, possédant des propriétés odorantes d'une valeur comparable à celle de leurs composantes individuelles. Nous avons néanmoins établi que des proportions relatives de ces deux lactones autres que celles mentionnées fournissaient des mélanges parfumants dont la qualité olfactive était toujours supérieure à celle de l'EXALTOLIDE® et dont l'emploi pour des applications selon l'invention était toujours avantageux.

D'autre part, bien que les isomères de configuration cis représentés par la formule (II) possèdent des notes odorantes moins animales que celles des pentadécénolides (I), leur présence dans des mélanges d'isomères ne nuit pas à l'effet olfactif global, pour autant que lesdits mélanges contiennent une quantité prépondérante de pentadécénolides (I) de configuration trans, c'est-à-dire que le poids de ces composés trans soit de 60% ou plus du poids du mélange. Les mélanges d'isomères insaturés ayant un contenu global en pentadécénolides (I) de l'ordre de 70% en poids ou plus sont préférés selon l'invention. Ces mélanges des quatre isomères exhalent une note musquée puissante légèrement ambrette.

Ces mélanges d'isomères insaturés de configuration trans et cis, ainsi que les mélanges décrits ci-après qui contiennent encore de la pentadécanolide, ont des propriétés olfactives qui conviennent parfaitement aux applications selon l'invention et présentent l'avantage d'être moins onéreux que les autres compositions chimiques selon l'invention, car ils peuvent être obtenus directement de la synthèse, comme il est décrit plus loin, et ne requièrent pas une séparation des ingrédients individuels.

Nous avons également observé que lorsqu'on ajoute la trans-pentadéc-12-én-15-olide ou la trans-pentadéc-11-én-15-olide, ou encore un mélange des deux ou contenant une quantité prépondérante des deux, à l'EXALTOLIDE®, on obtient des ingrédients parfumants selon l'invention dont la note musquée est beaucoup plus puissante et tenace que celle de cette dernière, la connotation animale de cette note se trouvant également renforcée. Dans ce contexte, et suivant l'effet parfumant désiré, on peut mélanger ces lactones saturées et insaturées dans des proportions relatives fort variées, sans que l'harmonie du mélange en soit affectée. Par ailleurs, cet effet enrichissant du point de vue olfactif se révèle clairement, même pour des concentrations faibles de lactones insaturées, par exemple de 5% en poids ou moins encore, par rapport à la concentration d'EXALTOLIDE®.

Les proportions dans lesquelles les trans-pentadéc-11-én-15-olide et trans-pentadéc-12-én-15-olide, ou leurs mélanges, peuvent être utilisées pour les applications en parfumerie selon l'invention peuvent varier dans une gamme de valeurs très étendue. L'homme du métier sait par expérience que ces proportions

dépendent de la nature du produit que l'on désire parfumer, ainsi que de celle des coingrédients auxquels ces lactones sont ajoutées pour préparer une composition parfumante donnée. C'est ainsi que des concentrations de l'ordre de 1 à 10%, voire même 20% en poids, par rapport au poids de composition dans laquelle ces lactones sont incorporées, peuvent être utilisées. Ces concentrations peuvent être inférieures aux valeurs citées lors du parfumage d'articles tels que les savons et gels de douche ou bain, les shampoings, les produits cosmétiques ou les détergents ou revitalisants textiles.

Les lactones macrocycliques insaturées susmentionnées peuvent être préparées à partir de 2-(3-hydroxypropyl)-1-cyclododécanone (dont la préparation est décrite dans le brevet FR 70 19709 précité) suivant un procédé analogue à celui décrit par S. L. Schreiber et al. dans J. Am. Chem. Soc. 102, 6163 (1980) et 107, 2980 (1985) pour la préparation de macrolides. Les conditions spécifiques de préparation de ces lactones ont été les suivantes.

Dans un ballon à 4 cols équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule d'introduction, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et maintenu sous azote, on a introduit 30 g (125 mmole) de 2-(3-hydroxypropyl)-1-cyclododécanone et 137,5 g (2,29 mole) d'acide acétique glacial. On a maintenu le tout sous agitation à température ambiante jusqu'à obtenir un mélange homogène. On a alors ajouté un mélange froid de 12,5 g d'eau et 12,5 g d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 50%. Le mélange réactionnel a été refroidi à 0 °C et ensuite, 10 ml d'eau oxygénée à 70% ont été introduits goutte à goutte pendant 15 min; la température est remontée à 7 °C. Après la fin de cette introduction, l'agitation a été maintenue pendant 15 min. à 0 °C. Le précipité formé a été filtré, lavé à l'eau, ensuite avec NaHCO₃ (aqueux) dilué. On a obtenu 62,0 g de produit humide. Après séchage, on a obtenu 25,6 g (rend. 80%) de 14a-hydroxypéroxy-cyclododéca[b]-pyranne qui a été utilisé pour la suite de la synthèse. P. f. 104 °-106 °C.

Données analytiques :

IR (KBr) : 3320, 2920, 2850, 1465, 1445, 1430, 1415, 1370, 1350, 1310, 1280, 1250, 1220, 1205, 1190, 1180, 1160, 1150, 1120, 1090, 1080, 1055, 1015, 980, 950, 900, 870, 840, 795, 725, 640, 595 cm⁻¹
 RMN (¹H, 360MHz, CDCl₃) : 7,39, 7,40(2s,1H) ; 3,84-3,70(m,2H) ; 2,06-1,94(m,1H) ; 1,88-1,00(m,24H) δ ppm
 RMN (¹³C, 360MHz, CDCl₃) : 107,96(s) ; 61,55(t) ; 36,07(d) ; 28,88(t) ; 26,66(t), 26,29(t), 26,22(t), 25,72-(t), 25,00(t), 24,10(t), 22,55(t), 22,39(t), 21,64(t), 19,62(t) δ ppm
 SM : 238(M⁺-H₂O,1), 223(23), 210(1), 197(3), 178(1), 161(2), 151(3), 137(4), 123(9), 109(15), 95(32), 81-(41), 71(86), 55(100), 41(64).

Dans un ballon à 3 cols, équipé d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et maintenu sous azote, on a préparé une solution saturée d'acétate cuprique [Cu(OAc)₂, 8,5 g] dans le méthanol (200 ml). On a filtré pour séparer le sel non dissous. A la solution bleue, on a ajouté 12,8 g (50 mmole) de 14a-hydroxypéroxy-cyclododéca[b]-pyranne par portions et, après 30 min. d'agitation, 1,5 g de FeSO₄, suivi, 2 h plus tard, d'une nouvelle addition de 1,5 g de FeSO₄. Le mélange réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. On a versé sur NaCl aqueux saturé, extrait à l'éther isopropylique et ensuite, lavé avec NaCl aqueux saturé et NaHCO₃ aqueux saturé. On a séché la phase organique sur Na₂SO₄, filtré et concentré. On a ainsi obtenu 11,4 g de produit brut. Ce produit a ensuite été distillé sur une colonne Vigreux pour fournir 8,7 g de produit pur. L'analyse de ce produit a montré qu'il s'agissait d'un mélange contenant environ 43% de trans-pentadéc-11-én-15-olide, 26% de trans-pentadéc-12-én-15-olide, 18% de cis-pentadéc-11-én-15-olide, 5% de cis-pentadéc-12-én-15-olide et 8% de pentadéc-canolide.

P. éb. 88-93 °C/40 Pa

Ce mélange a été soumis à une séparation chromatographique sur colonne capillaire DBWax de 30 m de longueur et 0,53 mm de diamètre utilisant de l'hélium (50KgPa) comme gaz porteur, pour fournir les deux trans-pentadécénolides susmentionnées à l'état pur et un mélange des deux cis-pentadécénolides citées ci-dessus.

Les données analytiques de ces composés étaient les suivantes :

trans-pentadéc-11-én-15-olide

temps de rétention : 25,35 min

RMN(¹H,360MHz,CDCl₃) : 1,18-1,42(m,10H) ; 1,72(m,4H) ; 1,75(m,2H) ; 2,04(m,2H) ; 2,18(m,2H) ; 2,34-(m,2H) ; 4,10(t,J≈6Hz,2H) ; 5,36(dt,J≈16,6Hz,1H) ; 5,41(dt,J≈16,6Hz,1H) δ ppm

SM : 238(M⁺,6), 178(2), 150(4), 136(4), 123(7), 109(12), 95(36), 81(80), 68(100), 55(49), 41(54)

trans-pentadéc-12-én-15-olide

temps de rétention : 25,59 min

RMN(¹H,360MHz,CDCl₃) : 1,18-1,70(m,16H) ; 2,06(m,2H) ; 2,30(t,J≈7Hz,2H) ; 2,32(m,2H) ; 4,11(t,J≈5Hz,2H) ; 5,44(m,2H) δ ppm

SM : 238(M⁺,5), 178(1), 150(3), 136(4), 123(12), 109(16), 95(36), 82(63), 68(100), 55(64), 41(60)

cis-pentadéc-11-én-15-olide (A) et cis-pentadéc-12-én-15-olide (B)

5 temps de rétention : 26,11 min

RMN(¹H,360MHz,CDCl₃) : 1,18-1,72(m) ; 1,67(m,2H,A) ; 2,04(m,2H de A et 2H de B) ; 2,19(m,2H,A) ; 2,30-(t,J≈7Hz,2H,B) ; 2,35(t,J≈6Hz,2H,A) ; 2,41(m,2H,B) ; 4,12(t,J≈6Hz,2H,B) ; 4,14(t,J≈6Hz,2H,A) ; ≈5,3-5,6-(m,2H,B) ; 5,34(m,1H,A) ; 5,41(m,1H,A) δ ppm

SM : 238(M⁺,5), 178(1), 150(4), 136(4), 123(7), 109(14), 95(35), 81(66), 68(100), 55(54), 41(57)

10 L'invention sera maintenant décrite plus en détail à l'aide des exemples suivants, présentés à titre purement illustratif. Dans ces exemples, la trans-pentadéc-11-én-15-olide, la trans-pentadéc-12-én-15-olide, ainsi que leurs mélanges selon l'invention, sont désignées sous le nom générique de (E,Z)-pentadéc-11-(12)-én-15-olide. Nous avons, en effet, constaté que, malgré les différences olfactives mentionnées plus haut entre les différents isomères de cette pentadécénolide, les conclusions des essais comparatifs décrits
15 dans les exemples qui suivent étaient tout aussi valables pour l'une quelconque des compositions chimiques susmentionnées.

Exemple 1

Test de substantivité sur linge

25 A un adoucissant textile standard non parfumé, on a ajouté, respectivement, (E,Z)-pentadéc-11(12)-én-15-olide, EXALTOLIDE® (origine : Firmenich SA, Genève, Suisse) et GALAXOLIDE® 50 IPM (origine : IFF Inc.), dans les quantités indiquées dans le Tableau (parties en poids) ci-après, pour préparer trois échantillons d'un adoucissant textile parfumé.

Tableau

Ingrédients	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3
Adoucissant standard non parfumé	99,9	99,9	99,8
(E,Z)-Pentadéc-11(12)-én-15-olide	0,1	-	-
EXALTOLIDE®	-	0,1	-
GALAXOLIDE® 50 IPM	-	-	0,2

40 Dans trois machines à laver le linge, on a traité séparément trois lots de textiles mixtes standard, contenant des textiles en coton, en fibre acrylique et en nylon, avec respectivement les échantillons 1, 2 et 3 préparés ci-dessus. Les trois lots de textiles ainsi traités ont été ensuite évalués à l'aveugle par un panel de sept experts parfumeurs aussi bien à l'état humide qu'après leur séchage.

45 Les résultats de ces évaluations comparatives ont montré que, de l'avis de six des sept parfumeurs, le lot de textiles traité avec l'échantillon 1, contenant la (E,Z)-pentadéc-11(12)-én-15-olide, exhalait une odeur beaucoup plus puissante à la sortie de la machine à laver, et durable après le séchage, que l'odeur du linge traité avec l'échantillon 3, contenant la GALAXOLIDE® 50 IPM. Seul un parfumeur a préféré ce dernier lot.

50 D'autre part, l'évaluation du lot de textiles traité avec l'échantillon 1, par rapport à celui traité avec l'échantillon 2 contenant l'EXALTOLIDE®, a également établi la supériorité de la note odorante de la (E,Z)-pentadéc-11(12)-én-15-olide, du point de vue puissance et substantivité, sur celle de l'EXALTOLIDE®, les parfumeurs ayant tous préféré l'odeur du lot de textiles mentionné en premier lieu.

Exemple 2

Préparation d'une eau de toilette masculine

On a préparé une composition parfumante de base de type musqué pour une eau de Cologne masculine en mélangeant les ingrédients suivants :

5

10

15

20

25

30

35

Ingrédients	Parties en poids
Acétate de benzyle	20
Alcool cinnamique à 50%*	50
n-Octanal à 10%*	5
n-Décanal à 10%*	25
n-Dodécanal à 10%*	30
Aldéhyde hexylcinnamique	40
Méthylantranilate d'hydroxycitronellal à 10%*	20
Essence de bergamote	80
Essence de citron	30
Coumarine	10
Ethylvanilline à 10%*	25
Essence de galbanum à 10%*	25
LILIAL® ¹⁾	50
IRALIA® ²⁾	20
Essence de labdanum	10
Absolue de lavande	50
Essence de menthe crépue	5
Everninate de méthyle	20
HEDIONE® ³⁾	100
Essence de petitgrain	5
Terpinéol	15
Iso E Super ⁴⁾	55
α -Ionone	10
AMBROX® DL ⁵⁾ à 10%*	20
Essence d'ylang extra	10
Essence de sauge sclérée	25
Absolue de jasmin	10
Essence de lavandin	35
Total	800

* dans le dipropylène glycol

40

1) 3-(4-tert-butyl-1-phényl)-2-méthylpropanal ; origine : L. Givaudan SA, Vernier, Suisse

2) méthylionone ; origine : Firmenich SA, Genève, Suisse

3) dihydrojasmonate de méthyle ; origine : Firmenich SA, Genève, Suisse

4) 2-acétyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8-tétraméthylnaphtalène ; origine : IFF Inc.

45

5) tétraméthyl perhydronaphtofuranne ; origine : Firmenich SA, Genève, Suisse

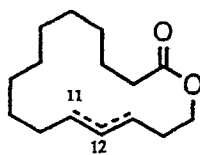
50 A cette composition de base, on a ajouté d'une part 400 parties en poids de (E,Z)-pentadéc-11(12)-én-15-olide pour préparer une composition A nouvelle et, d'autre part, 400 parties en poids d'EXALTOLIDE® pour préparer une composition B. Les compositions A et B ont été évaluées par un panel d'experts parfumeurs. De l'avis unanime de ces derniers, la composition A possédait une note odorante beaucoup plus musquée, animale et puissante que celle de la composition B.

55

Revendications

1. Utilisation à titre d'ingrédient parfumant d'au moins une pentadécénolide de formule

5



(I)

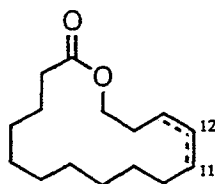
10

possédant une double liaison de configuration trans dans l'une des positions 11 ou 12 telles qu'indiquées par les lignes pointillées.

2. Utilisation selon la revendication 1 de la trans-pentadec-12-en-15-olide.

3. Utilisation selon la revendication 1 d'un mélange contenant une quantité prépondérante de pentadécénolides de formule (I), accompagnées de moindres quantités de pentadécénolides de formule

15



(II)

20

possédant une double liaison de configuration cis dans l'une des positions 11 ou 12 telles qu'indiquées par les lignes pointillées.

25

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le contenu du mélange en pentadécénolides de formule (I) est d'environ 70% en poids ou plus.

5. Utilisation selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que ledit mélange contient, à titre additionnel, de la pentadécanolide.

30

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le contenu du mélange en pentadécénolides est d'au moins 3% en poids, par rapport au poids du mélange.

7. Composition parfumante contenant à titre d'ingrédient parfumant une pentadécénolide ou un mélange de pentadécénolides telle que définie à l'une des revendications 1 à 6.

8. Produit parfumé contenant à titre d'ingrédient parfumant une pentadécénolide ou un mélange de pentadécénolides telle que définie à l'une des revendications 1 à 6.

35

9. A titre de produit parfumé selon la revendication 8, un parfum ou une eau de toilette, un savon, un gel de douche ou de bain, un shampoing, un produit cosmétique, un désodorisant corporel ou d'air ambiant, un détergent ou un revitalisant textile, ou un produit d'entretien.

40

45

50

55