

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 862 911 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
09.09.1998 Patentblatt 1998/37

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 7/46**, C11D 3/50

(21) Anmeldenummer: **98102945.7**

(22) Anmeldetag: **20.02.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **05.03.1997 DE 19708924**

(71) Anmelder: **HAARMANN & REIMER GMBH**
D-37601 Holzminden (DE)

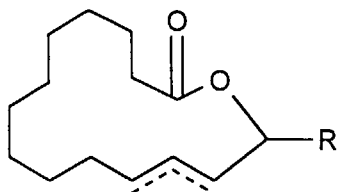
(72) Erfinder:
• **Bertram, Heinz-Jürgen, Dr.**
Berkeley Heights, NJ 07922 (US)

• **Koch, Oskar, Dr.**
37079 Göttingen (DE)
• **Wörner, Peter**
37603 Holzminden (DE)
• **Surburg, Horst, Dr.**
37603 Holzminden (DE)

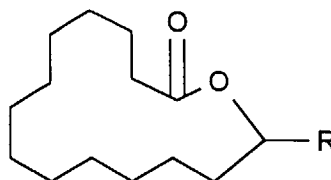
(74) Vertreter:
Petrovicki, Wolfgang, Dr. et al
Bayer AG
Konzernbereich RP
Patente und Lizenzen
51368 Leverkusen (DE)

(54) **Verwendung makrocyclischer Lactone als Riechstoffe**

(57) Verbindungen der Formeln



und/oder



worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

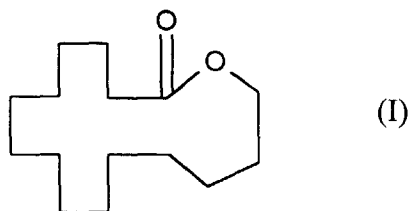
besitzen außergewöhnliche olfaktorische Eigenschaften.

EP 0 862 911 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von macrocyclischen Lactonen als Riechstoffe.

Moschus ist bekanntlich selten und teuer. Deshalb sind Duftstoffe mit moschusähnlichem Geruch, die besser zugänglich sind, begehrte Komponenten für die Duftstoffindustrie. 15-Pentadecanolid der Formel



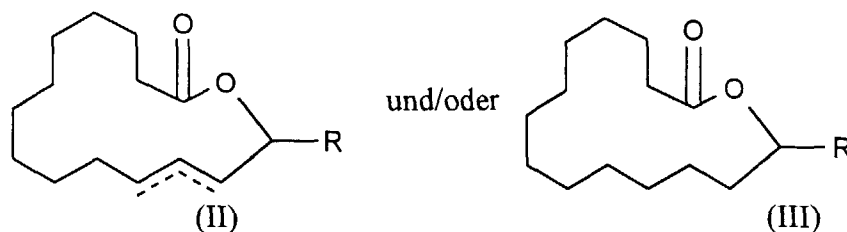
ist Bestandteil des Angelicawurzelöls und besitzt einen zarten moschusartigen Geruch und die Fähigkeit, als Fixativ zu wirken. Man hat sich deswegen schon intensiv mit der Herstellung solcher makrocyclischen Lactone befaßt. Die heute wichtigsten Synthesen gehen von 13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)en aus, das z.B. durch radikalische Addition von Allylalkohol an Cyclododecanon und säurekatalysierte Dehydratisierung des resultierenden 2-(γ-Hydroxypropyl)-cyclododecanons hergestellt werden kann (DE-AS 21 36 496).

Nach einem anderen Verfahren addiert man Wasserstoffperoxid oder Alkylperoxid an 13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)en in Gegenwart von Schwefelsäure. Thermische oder UV-initiierte Spaltung des entstandenen 12-Hydroperoxy-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadecans (III) führt zu 15-Pentadecanolid (I) und zu 15-Pentadecenoliden, die zu I hydriert werden können (DE-AS 2 026 056).

Gemäß dem russischen Urheberschein 1 133 274 wird das 12-Oxo-15-pentadecanolid in Gegenwart von Raney-Nickel zum 12-Hydroxy-15-pentadecanolid reduziert, dieses anschließend beispielsweise in Gegenwart von Phosphorsäure zu den entsprechenden 15-Pentadec-11- und -12-enoliden dehydratisiert und diese Produkte in Gegenwart eines Nickelkatalysators zu I hydriert.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß sowohl Tetradecenolide, deren C=C-Doppelbindungen in 11- oder 12-Position stehen, als auch die entsprechend gesättigten Verbindungen wertvolle organoleptische Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung ist also die Verwendung von Verbindungen der Formeln



worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

als Riechstoffe.

Lactone II und damit auch III können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden. So gelingt ihre Herstellung durch Metathesereaktion an Nickel-Katalysatoren (S. Inoue et al; Nippon Kagaku Kaishi (1985), 425), durch Claisen-Umlagerung (D. W. Knight et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1986), 161; R. L. Funk et al. Tetrahedron 42 (1986), 2831) und thermische oder photochemische Fragmentierung von Peroxiden (DE-OS 20 26 056) oder anderen Derivaten (DE-OS 41 15 182).

Besonders vorteilhaft gelingt die Herstellung der Lactone II bzw. III, wenn man das leicht herstellbare 12-Hydroper-

oxy-13-oxabicyclo[10.3.0]pentadecan bzw. 12-Hydroperoxy-14-methyl-oxabicyclo[10.3.0]pentadecan unter Zusatz von Kupfer-(II)- und Eisen-(II)-salzen in Anlehnung an ein von S. L. Schreiber et al. (J. Amer. Chem. Soc. 102 (1980), 6163) zur Synthese von Recifeiolide angegebenes Verfahren fragmentiert.

Sowohl für die ungesättigten als auch für die gesättigten Lactone sind die hervorragenden olfaktorischen Eigenschaften bisher nicht erkannt worden. Zwar wird Lacton III (R=H) in der Literatur mit einem sandelartigen Geruch beschrieben (Helv. Chim. Acta 78, 440 (1995)), aber die von uns hergestellte Ware besitzt einen ausgesprochen weichen, lang anhaltenden Moschus- und Nitromoschus-Charakter. Unser Befund gilt im gleichen Maß auch für die isomeren Verbindungen der Lactone II.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden makrocyclischen Lactone sind im einzelnen:

cis-Tetradecen-(11)-olid-(14,1)

trans-Tetradecen-(11)-olid-(14,1)

cis-Tetradecen-(12)-olid-(14,1)

trans-Tetradecen-(12)-olid-(14,1)

cis-14-Methyl-tetradecen-(11)-olid-(14,1)

trans-14-Methyl-tetradecen-(11)-olid-(14,1)

cis-14-Methyl-tetradecen-(12)-olid-(14,1)

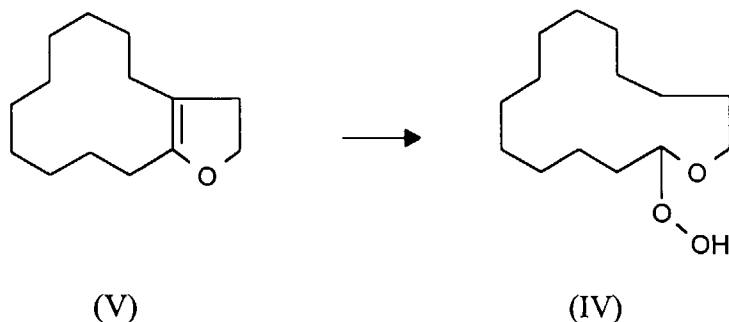
trans-14-Methyl-tetradecen-(12)-olid-(14,1)

Tetradecanolid-(14,1)

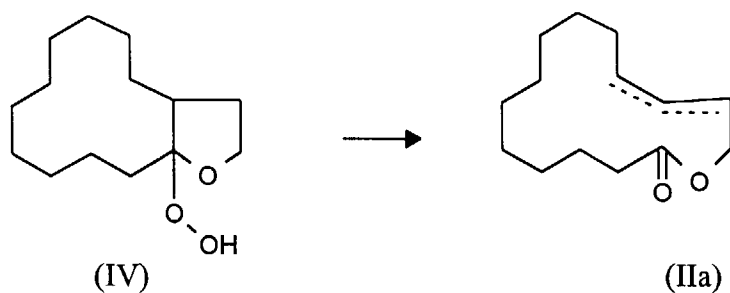
14-Methyl-tetradecanolid-(14,1).

Die aufgezählten Riechstoffe können einzeln wie auch im Gemisch wegen ihrer hervorragenden olfaktorischen Eigenschaften in einer breiten Palette von Riechstoffkompositionen verwendet werden. Es hat sich gezeigt, daß durch geschicktes Mischen dieser Verbindungen mit anderen Ingredienzien Riechstoffnoten verstärkt werden können. Ein weiteres wichtiges Charakteristikum dieser Verbindungen ist ihre Eignung, beim Mischen mit anderen Ingredienzien "Abrundung" und "Intensität des Anfangsgeruches" von Riechstoffkompositionen zu bewirken. "Abrundung" bezieht sich auf eine Eigenschaft einer Riechstoffkomposition, die sich darin äußert, daß beim Zusammengeben der einzelnen Komponenten ein harmonischer Geruchseindruck entsteht und keine der einzelnen Riechstoffkomponenten aus dem Bouquet der Komposition herausragt. Der Begriff "Intensität des Anfangsgeruchs" bezieht sich auf den ersten Eindruck, den eine Riechstoffkomposition erweckt, also auf die Charakterisierung des Anfangsgeruchs. Bekanntlich ist es eine der wesentlichen Aufgaben der Kompositionsarbeit, "Abrundung" und "Intensität des Anfangsgeruchs" besonders ausgewogen zu gestalten. Die Lactone II und III gestatten die Formulierung neuartiger interessanter Kompositionen. Mengen von 8-15 Gew.-% Lacton, bezogen auf Komposition, sind bevorzugt.

Außer in der Feinparfümerie können derartige Kompositionen zur Parfümierung von Kosmetika wie Cremes, Lotionen, Aerosolen, Toilettenseifen, technischen Artikeln, Waschmitteln, Weichspülern, Desinfektionsmitteln und Textilbehandlungsmitteln dienen. Für diesen Zweck sind 1-5 Gew.-%, bezogen auf zu parfümierendes Substrat, bevorzugt.

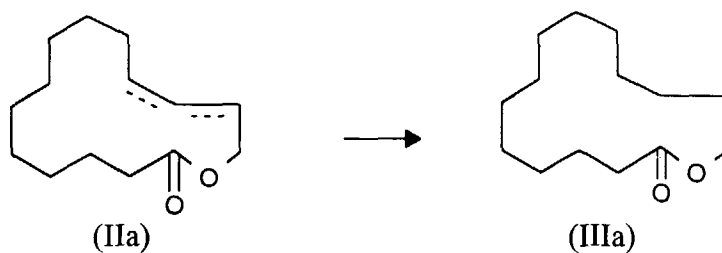
Beispiele**1. Herstellung des Hydroperoxids**

In einem 2-Ltr.-Dreihalskolben werden 880 g Essigsäure vorgelegt und bei 0°C 154 g des Enolethers V zugegeben. Man dosiert dann innerhalb von 30 min eine Mischung aus 147 g 30-proz. Perhydrol und 36 g halbkonz. Schwefelsäure, rührt bei der angegebenen Temperatur noch 15 min nach und filtriert das ausgefallene Produkt ab. Es wird mit 250 ml 50-proz. Essigsäure sowie mit 5 x 400 ml Wasser neutralgewaschen. Man suspendiert das weiße Kristallisat in 500 g Methyl-t.-butylether (MTBE), trennt die sich absetzende Wasserphase ab und erhält 150 g des Hydroperoxids IV.

2. Herstellung des Cyclotetradecenolids

In einem 6-Ltr.-Dreihalskolben wird eine Lösung von 114 g Kupfer-(II)-acetat in 2.250 g Wasser vorgelegt und unter Rühren eine Suspension von 150 g von IV in 500 g (MTBE) zugegeben. Man dosiert dann bei RT innerhalb von 15 min eine Lösung von 172 g Eisen-(II)-sulfat in 760 g Wasser, rührt noch 30 min nach Zugabe und stellt mit 550 g 2 N Salzsäure auf pH 1. Anschließend wird das Produkt mit 3 x 1.500 g MTBE extrahiert, die org. Phase mit Bicarbonat neutral gewaschen und destilliert, wonach 107 g des Cyclotetradecenolids IIa als Isomerengemisch vorliegen.

3. Herstellung des Cyclotetradecanolids



52 g des ungesättigten Lactons IIa werden in isopropanolischer Lösung unter Zusatz von Pd/C Katalysator bei 40°C hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators entfernt man das Lösungsmittel, destilliert den verbleibenden Rückstand und erhält 42 g des Cyclotetradecanolids IIIa.

4. Präparation eines Parfümöls

Ingredienzien	Menge in g
Bergamottöl	100
Vertocitral	2
Hexenylsalicylat, cis-3	13
Profarnesol	10
Isoananat	5
Hexähydroiraldein	25
Hedion	200
Indol	5
Linalool	150
Mandarinenöl, ital.	50
Octalacton, gamma	5
Phenoxanol	50
Rosaphen	100
Boisanol	100
Sandolen	30
Cumarin	10
Vanillin	10
Verbindung IIIa	135
Summe	1.000

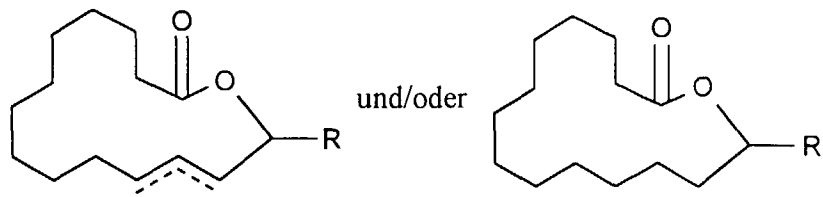
Durch Zugabe von 8-15 % der Substanz IIIa erhält diese süß-orientalische Komposition eine verstärkte Fondnote durch einen Moschuseindruck, der am besten mit Nitromoschus zu charakterisieren ist.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formeln

5

10



15

worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

20

als Riechstoffe.

25

30

35

40

45

50

55