



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107001201 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580062028.0

P·科拉姆卡尔

(22)申请日 2015.11.17

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(30)优先权数据

11247

5796/CHE/2014 2014.11.18 IN

代理人 徐国栋 林柏楠

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2017.05.16

C07C 29/17(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07C 31/135(2006.01)

PCT/EP2015/076792 2015.11.17

C07C 403/16(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C11B 9/00(2006.01)

W02016/079103 EN 2016.05.26

(71)申请人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

(72)发明人 S·鲁德纳尔 R·派尔泽

M·布鲁罗伊格 V·斯瓦米纳坦

S·欣达勒卡尔 N·古普特

权利要求书2页 说明书12页

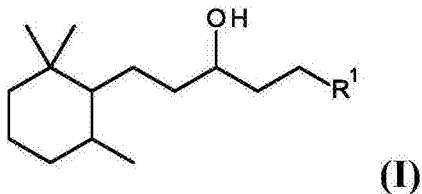
(54)发明名称

制备1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇的方法

(57)摘要

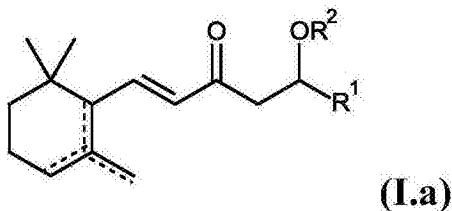
本发明涉及1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇的制备方法。本发明还涉及5-烷氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-烯-3-酮以及这些作为香料或调料的用途,含有5-烷氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-烯-3-酮的含香料组合物和/或香料产品,以及通过将所述烷氧基烯酮包含在组合物中而赋予或改变组合物的香味或风味的方法。

1. 一种制备通式 (I) 化合物的方法:



其中R¹选自C₁-C₄烷基,其包括

i) 在碱和醇R²-OH的存在下使含有α-紫罗酮、β-紫罗酮或γ-紫罗酮或其混合物的组合与醛R¹-(C=O)H反应,得到包含至少一种通式(I.a)化合物的反应产物,



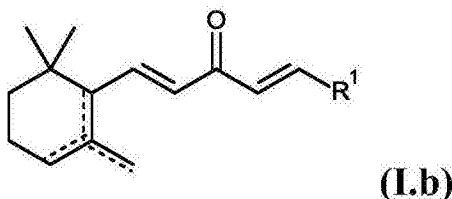
其中

R¹如上所定义,且

R²是氢或C₁-C₆-烷基,和

虚线表示可以排列在绘制的三个位置之一中的单个双键,

ii) 用酸处理步骤i)中得到的反应产物,得到通式(I.b)的酮,



iii) 在氢化催化剂存在下用氢气氢化步骤ii)中得到的酮I.b。

2. 根据权利要求1的方法,其中步骤i)中使用的碱选自金属氢氧化物。

3. 根据权利要求1和2的方法,其中R¹是甲基。

4. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中醇R²-OH选自甲醇、乙醇或异丙醇。

5. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中步骤i)在-10至50℃的温度下进行。

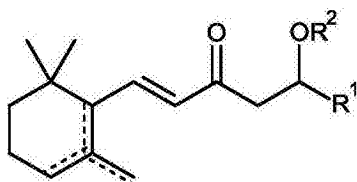
6. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中将含有至少一种通式(I.a)化合物的步骤i)的反应混合物直接应用于步骤ii)。

7. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中步骤iii)中使用的氢化催化剂包含至少一种选自镍、铑和钯的金属。

8. 根据前述权利要求中任一项的方法,还包括通过蒸馏纯化步骤iii)中获得的反应混合物。

9. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中步骤i)和ii)或步骤iii)或者所有步骤i)至iii)以连续方式进行。

10. 通式(I.a)的化合物,



(I.a)

其中

R^1 是 C_1 - C_4 -烷基,

R^2 是 C_1 - C_6 -烷基,和

虚线表示可以排列在绘制的三个位置之一中的单个双键。

11. 根据权利要求10的化合物,其中 R^1 是甲基, R^2 是 C_1 - C_3 烷基。

12. 化合物5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基己烯-1-基)己-1-烯-3-酮。

13. 根据权利要求10至12中任一项所定义的通式(I.a)化合物作为香料或调料的用途。

14. 一种香料或调料组合物,其包含

a) 至少一种如权利要求10至12中任一项所定义的化合物(I.a),

b) 任选地至少一种不同于权利要求10至12中任一项所定义的化合物(I.a)的芳香化学物质,和

c) 任选地至少一种载体,

条件是组合物包含组分b)或c)中的至少一种。

15. 一种产品,其包含至少一种如权利要求10至12中任一项所定义的化合物(I.a)和/或如权利要求14所定义的组合物,其选自衣物洗涤剂、织物洗涤剂、化妆品制剂、芳香卫生制品、食品、食品添加剂、香料分配器、香水、药物制剂和作物保护组合物。

16. 一种赋予或改变组合物的香味或风味的方法,所述方法包括将至少一种如权利要求10至12中任一项所定义的通式(I.a)化合物以赋予或改变组合物的香味或风味的量引入到组合物中。

制备1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇的方法

[0001] 本发明涉及1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇的制备方法。本发明还涉及5-烷氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-链烯-3-酮以及这些作为香料或调料的用途,涉及含香料的组合物和/或含有5-烷氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-链烯-3-酮的芳香制品,以及通过将所述烷氧基链烯酮包含在这种组合物中而赋予或改变组合物的香味或风味的方法。

背景技术

[0002] 香料尤其在化妆品领域以及洗衣和清洁洗涤剂方面非常有意义。天然来源的香料主要是昂贵的,通常其可用量受限制,并且由于环境条件的波动,它们的含量、纯度等也会有变化。因此极感兴趣的是用可合成获得的物质至少部分地代替天然来源的香料。

[0003] 合成的1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇如1-(2,6,6-三甲基-环己基)-戊-3-醇和1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇是有价值的芳香化学物质。特别地,1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇被广泛用于通常包含至少一种芳香化合物的产品和组合物中,例如在衣物和织物洗涤剂、肥皂、香水等中。

[0004] 现有技术中已知几种制备1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇的方法。

[0005] 通常,1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇通过柠檬醛(3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛)与相应的2-链烷酮在碱的存在下醛醇缩合,然后将相应的醛醇缩合产物酸催化环化而得到。得到的1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-链烯-3-酮然后以已知的方式氢化成所需的1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇。

[0006] DE2455761和EP1400503例如描述了通过使用阮内镍氢化相应的1-(2,6,6-三甲基环己基)-1-链烯-3-酮而制备含有高比例反式异构体的1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-链烷-3-醇的方法。

[0007] EP10062771描述了通过使用钌催化剂氢化相应的1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-链烯-3-酮而制备具有高含量反式异构体的1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇的方法。

[0008] 1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇通常按照以下已知方法获得,例如,描述于Hibbert等人,J. Am. Chem. Soc., 1924, Vol. 46, 第119-130页,和Naves等人, Helv. Chim. Acta, 1943, Vol. 26, 第2151-2165页,其包括柠檬醛(3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛)与2-戊酮在碱存在下醛醇缩合,然后酸催化环化,随后氢化得到的1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-己烯-3-酮。在可选方法中,首先将柠檬醛环化成环柠檬醛(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-甲醛),然后与2-戊酮缩合并随后氢化。从柠檬醛开始的1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇的技术合成的详细概述可以在H. Surburg和J. Panen, Common Flavor and Fragrance Materials, 第4版, 第85页及其引用的参考文献中找到。

[0009] EP1749810A1描述了通过在铑-催化剂存在下催化氢化1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-1-己烯-3-酮制备具有至少30重量%的相应反式异构体的1-(2,2,6-三甲基环己基)-己-3-醇。

[0010] US4623750和EP0118809A2描述了1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇的制备方法,

其中环柠檬醛首先氢化成二氢环柠檬醛,然后与2-戊酮缩合,最后再次氢化。

[0011] 所有这些都是基于容易获得的柠檬醛作为本体材料,但需要使用昂贵的2-链烷酮如2-戊酮或其他昂贵的特种化学品。

[0012] 令人惊讶的是,没有描述用于生产1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇的方法,其直接从散装化学品紫罗酮和乙醛开始。一般来说,使用紫罗酮与醛类醛醇缩合反应很少被描述,如果是,那么使用非常强的碱,如丁基锂(BuLi)。

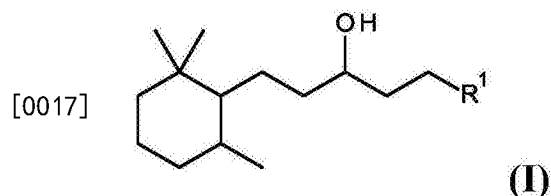
[0013] Valla等人,Tetrahedron Letters,2005,Vol.46(39),第6671-6674页描述了通过将两种试剂回流数小时而使 β -紫罗酮与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA)反应。使用烷基锂或烷基镁卤化物将所得的烯胺酮进一步转化成1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)-1,4-二烯-3-酮。

[0014] Kepler等人,J.Med.Chem.,1988,Vol.31,第713-716页描述了使用非常强的碱,即丁基锂和二异丙胺,使 β -紫罗酮与乙醛反应。反应在 -78°C 下使用THF作为溶剂进行。除了缩合反应在非常强碱的存在下在有机溶剂中进行的事实,这对于大规模生产是至关重要的,Kepler等人没有描述相应的缩合产物进一步转化为1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)-己-1,4-二烯-3-酮和/或1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇。

发明内容

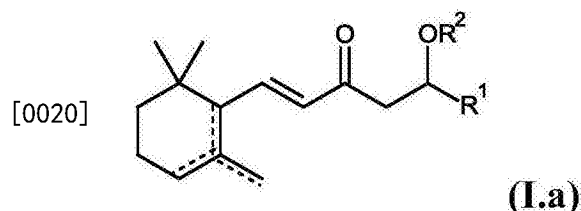
[0015] 本发明的目的是提供一种制备1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇的方法,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇,其从廉价且容易获得的原料开始,其是简单的(少量合成步骤),并且不需要使用危险和/或昂贵的试剂。该方法应以良好的总收率提供1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇。

[0016] 令人惊讶的是,所述目的通过制备通式(I)的化合物实现,



[0018] 其中 R^1 选自 C_1 - C_4 烷基,其包括

[0019] i) 在碱和醇 R^2 -OH的存在下使包含 α -紫罗酮, β -紫罗酮或 γ -紫罗酮或其混合物的组合物与醛 R^1 - $(\text{C}=\text{O})\text{H}$ 反应,得到包含至少一种通式(I.a)化合物的反应产物,



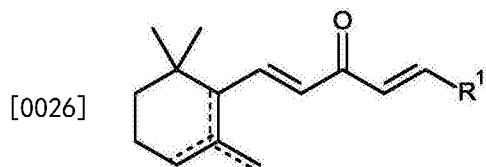
[0021] 其中

[0022] R^1 如上所定义且

[0023] R^2 是氢或 C_1 - C_6 -烷基,和

[0024] 虚线表示可以排列在绘制的三个位置之一中的单个双键,

[0025] ii) 用酸处理步骤i)中得到的反应产物,得到通式(I.b)的酮,



(I.b)

[0027] iii) 在氢化催化剂存在下用氢气氢化步骤ii)中得到的酮I.b。

[0028] 此外,令人惊讶地发现,未知的中间体(1.a)(其中R¹为C₁-C₄-烷基且R²为C₁-C₆-烷基)表现出令人愉快的器官感觉性质,并且可有利地用作香料或调料。

[0029] 因此,本发明还涉及通式(I.a)的化合物,其中R¹是C₁-C₄-烷基,R²是C₁-C₆-烷基,以及它们作为香料或调料的用途。

[0030] 本发明还涉及香料或风味组合物,其包含

[0031] a) 至少一种化合物(I.a),其中R¹是C₁-C₄-烷基,R²是C₁-C₆-烷基,

[0032] b) 任选地至少一种不同于化合物(I.a)的芳香化学物质,其中R¹是C₁-C₄-烷基,R²是C₁-C₆-烷基,以及

[0033] c) 任选地至少一种载体,

[0034] 条件是组合物包含组分b)或c)中的至少一种。

[0035] 本发明还涉及包含至少一种化合物(I.a)的产物,其中R¹是C₁-C₄-烷基且R²是C₁-C₆-烷基,和/或如上定义的香料或风味组合物,选自衣物洗涤剂、织物洗涤剂、化妆品制剂、芳香卫生制品、食品、食品添加剂、香料分配器、香水、药物制剂和作物保护组合物。

[0036] 本发明还涉及赋予或改变组合物的香味或风味的方法,该方法包括在组合物中以赋予或改变组合物的香味或风味的量包含或引入至少一种通式(I.a)的化合物,其中R¹是C₁-C₄-烷基且R²是C₁-C₆-烷基。

[0037] 本发明具有以下一个或多个优点:

[0038] -本发明方法以良好的总收率提供1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇。

[0039] -本方法简单而有效,仅使用三个步骤由廉价和易于获得的紫罗酮提供1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇。

[0040] -本方法的特点是良好的原子经济性,仅留下水和/或醇R²-OH作为主要副产物。

[0041] -本方法不需要使用危险和/或昂贵的试剂,但令人惊讶的是使用廉价和简单的碱如醇中的NaOH进行操作,即使在工业规模上也能容易地安全处理。

[0042] -由于本方法的上述有利特征,1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇,特别是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇,可以毫无困难地以大型工业规模提供。

[0043] -通式(I.a)化合物,其中R¹为C₁-C₄-烷基且R²为C₁-C₆烷基,具有有利的感官特性,特别是令人愉快的气味。因此,它可以有利地用作香料或调料或作为含香料组合物和/或香料的成分。

[0044] -由于其物理性质,通式(I.a)的化合物(其中R¹为C₁-C₄-烷基且R²为C₁-C₆-烷基)对于其它香料和含香料制剂如特别是香水的其它常规成分具有特别好的,实际上通用的溶剂性质。

[0045] 发明详述

[0046] 为了本发明的目的,表述“C₁-C₆-烷基”包括具有1至6个碳原子的直链或具有3至6个碳原子的支化烷基。其中有甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、2-己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1-乙基-2-甲基丙基等。优选的C₁-C₆-烷基包括直链C₁-C₄烷基或支化C₃-C₄-烷基。

[0047] 表述“C₁-C₆烷基”一词在其定义中包含表述“C₁-C₄-烷基”。

[0048] 通过本发明方法获得的1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇通常是如上所定义通式(I)化合物。

[0049] 从式(I)可以看出,环己烷环的1位和2位的碳原子以及带有羟基的烷基链的3位的碳原子可以具有(R)-或(S)-构型。因此,1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇可以以八种不同的立体异构体存在。

[0050] 因此,术语“1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇”包括含有相应的1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇的全部八种立体异构体的混合物,其中立体异构体可以以相等的量存在,或其中这些立体异构体中的至少一种过量存在。

[0051] 通常,通过本方法获得的1-(2,6,6-三甲基环己基)-链烷-3-醇是八种立体异构体的混合物,其中这些立体异构体中的至少一种过量存在。

[0052] 一般来说,通式(I)、(I.a)和(I.b)化合物中的基团R¹选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。优选地,通式(I)、(I.a)和(I.b)化合物中的基团R¹选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。特别优选的是通式(I)、(I.a)和(I.b)化合物中的基团R¹是甲基或乙基。

[0053] 为了本发明的目的,式(1.a)和(1b)中描绘的虚线表示可以排列在绘制的三个位置之一中的单个双键。使用紫罗酮的惯用命名法,因此是 α -、 β -或 γ -位的双键(参见**Römpf-Lexikon** Naturstoffe, Thieme 1997, 第334-335页)。

[0054] 为了本发明的目的,表述“紫罗酮”是指 α -紫罗酮, β -紫罗酮或 γ -紫罗酮或其混合物。

[0055] 在本发明的优选实施方案中,基团R¹是甲基。因此,特别优选的通式(I)化合物是1-(2,6,6-三甲基环己基)-己-3-醇。

[0056] 步骤i)

[0057] 已经令人惊讶地发现,在廉价和简单的碱以及醇R²-OH的存在下,含有 α -紫罗酮, β -紫罗酮或 γ -紫罗酮或其混合物的组合物与醛R¹-(C=O)H的简单缩合反应以良好的收率得到相应的通式(I.a)的 β -羟基酮和 β -烷氧基酮。

[0058] 通常,在强碱存在下进行缩合反应。可用于本方法的缩合反应的合适的碱是无机碱和/或强有机碱。合适的碱是例如无机碱或碱形成物,例如金属钾或钠;碱金属和碱土金属的氢氧化物、氢化物、氧化物和氮化物。其中包括LiOH、NaOH、KOH、RbOH、CsOH、Mg(OH)₂、Ca(OH)₂、LiH、NaH、Na₂O、氨基钠(NaNH₂)或二异丙基氨基锂(LDA)。

[0059] 在优选的实施方案中,本方法的步骤i)在金属氢氧化物的存在下进行。优选的金属氢氧化物是碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,例如LiOH、NaOH、KOH、Mg(OH)₂或Ca

(OH)₂。特别优选的金属氢氧化物是NaOH和KOH。

[0060] 通常,本方法步骤i)中使用的碱以基于反应混合物中存在的紫罗酮的总摩尔量为0.5-4当量的量应用。优选地,碱以基于反应混合物中存在的紫罗酮的总摩尔量为0.7-2当量,特别是1-1.2当量的量应用。

[0061] 用作缩合反应原料的紫罗酮组合物可以包含纯 α -紫罗酮、 β -紫罗酮或 γ -紫罗酮或其混合物。组合物中纯紫罗酮或其混合物的量为至少80重量%,特别是至少90重量%,例如至少95重量%。

[0062] 通常,在缩合反应中用作原料的紫罗酮可以使用已建立的方法生产,或者可以容易地从商业来源获得。

[0063] 通常,本方法步骤i)中使用的醛R¹-(C=O)H选自直链和支化C₂-C₅-链烷醛。优选地,本方法步骤i)中使用的醛R¹-(C=O)H选自乙醛(乙醛)、丙醛、正丁醛、2-甲基丁醛、正戊醛和3-甲基丁醛。更优选地,醛R¹-(C=O)H选自乙醛、丙醛、正丁醛和2-甲基丁醛。特别优选的是本方法步骤i)中所用的醛R¹-(C=O)H是乙醛。

[0064] 通常,本方法步骤i)中使用的醇R²-OH选自直链和支化C₁-C₆-链烷醇。优选醇R²-OH选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、正戊醇、正己醇及其混合物。更优选地,醇R²-OH选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇及其混合物。特别优选本方法步骤i)中使用的醇R²-OH选自甲醇、乙醇或异丙醇。

[0065] 缩合反应可以在不存在或存在任何不同于R²-OH的添加溶剂的情况下进行。

[0066] 如果二聚反应在不同于R²-OH的溶剂的存在下进行,所用的有机溶剂优选在反应条件下是惰性的。其中包括例如脂族烃、卤代脂族烃以及芳族和取代的芳族烃和醚。优选溶剂选自戊烷、己烷、庚烷、粗汽油、石油醚、环己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二丁醚、THF、1,4-二恶烷、1,2-二甲氧基乙烷及其混合物。

[0067] 缩合反应优选在不存在任何不同于R²-OH的添加溶剂的情况下进行。

[0068] 缩合反应通常可以在环境压力、减压或升高的压力下进行。缩合反应优选在环境压力下进行。

[0069] 通常,缩合反应在-10至50℃的温度范围内进行,优选在-5至40℃的温度范围内进行。特别地,缩合反应在0至30℃的温度范围内进行。

[0070] 缩合反应可以在不存在惰性气体或在惰性气体存在下进行。表述惰性气体通常是指在主要反应条件下不参加与参与反应的原料、试剂或溶剂或者与所得产物的任何反应的气体。优选在没有添加任何惰性气体的情况下进行缩合反应。

[0071] 在缩合反应的一个优选实施方案中,将包含 α -紫罗酮, β -紫罗酮或 γ -紫罗酮或其混合物的组合物与醛R¹-(C=O)H一起放入合适的反应容器中。然后加入醇R²-OH和金属氢氧化物的混合物。将所得反应混合物搅拌1至数小时,例如1至10小时,优选1至7小时。

[0072] 优选的是,选择反应条件,特别是碱的量,反应温度和反应时间使得紫罗酮的转化率在10至98%的范围内,优选在30至90%的范围内,更优选50至85%,特别是65至85%的范围。

[0073] 本方法步骤i)得到的缩合产物可以是通式(I.a)化合物的单一化合物或两种或更多种通式(I.a)化合物的混合物。通常,步骤i)中获得的缩合产物是两种通式(I.a)化合物的混合物。通常,缩合产物作为 β -烷氧基烯酮和相应的 β -羟基烯酮的混合物获得,其中 β -烷

氧基烯酮过量存在。具体地说,缩合产物作为 β -烷氧基烯酮和相应的 β -羟基烯酮的混合物得到,其中 β -烷氧基烯酮以基于 β -烷氧基烯酮和相应的 β -羟基烯酮的总量为至少60重量%,优选至少80重量%或更多,例如90重量%的量存在。

[0074] 优选地,缩合产物包含80-99.9重量%,更优选85-99.9重量%,特别是90-99重量%的量的 β -烷氧基烯酮。

[0075] 本方法步骤i)还可以进一步包括通过蒸馏或通过使用其它纯化方法如柱色谱来纯化缩合产物。

[0076] 步骤ii)

[0077] 在本方法步骤ii)中,用酸处理步骤i)中获得的反应产物以得到通式(I.b)的酮,消除水和/或醇 R^2-OH 。对应于本方法步骤ii)的消除反应可以使用本领域技术人员熟知的方法进行。

[0078] 通常,在酸存在下进行消除。合适的酸是例如无机酸如硫酸、盐酸或磷酸,有机酸如乙酸、甲酸、三氟乙酸或磺酸,如甲磺酸或对甲苯磺酸。

[0079] 消除反应可以使用通式(I.a)的纯化缩合产物或通过直接使用本方法步骤i)中获得的反应混合物进行。

[0080] 在本发明的优选实施方案中,步骤i)的含有至少一种通式(I.a)的化合物的反应混合物直接用于本方法步骤ii)。在这方面,术语“直接”是指将反应混合物施用到本方法步骤ii)中,而不提取反应混合物,且不以其它方式纯化反应混合物。

[0081] 在该优选实施方案中,消除反应也可以以步骤i)的反应混合物的酸性后处理的形式进行,其中酸,特别是无机酸作为水溶液施用。

[0082] 消除的副产物(水和/或醇 R^2-OH)可以容易地从目标反应产物中分离出来,例如通过蒸馏。

[0083] 步骤iii)

[0084] 根据本发明方法的步骤iii)包括在氢化催化剂存在下用氢气氢化步骤ii)中获得的酮I.b。使用本领域技术人员熟知的用于双键氢化的方法和催化剂进行催化氢化。

[0085] 用于双键氢化的合适催化剂是例如催化剂,其包含元素周期表第VIII过渡族的至少一种金属(例如铂,铑,钯,钴,镍或钌,优选钌或钯)单独地或与来自元素周期表第I或VII过渡族的至少一种金属(例如铜或铈)一起使用。过渡金属通常沉积在载体材料上。通常,可以使用现有技术中描述的用于这种催化剂的任何载体材料。合适的载体材料是例如单一或混合金属氧化物如二氧化锆(ZrO_2)、氧化锌(ZnO)、氧化镁(MgO)、二氧化钛(TiO_2)、氧化铝、 $TiO_2-Al_2O_3$ 、 $ZrO_2-Al_2O_3$ 或硅铝酸盐、二氧化硅(SiO_2)、磷酸化氧化铝、硫酸化二氧化锆、混合金属氧化物、水滑石、碳化硅(SiC)、碳化钨(WC)、炭、活性炭、碳、硫酸化碳、硅藻土、粘土、铝磷酸盐或硫酸钡、或其组合。

[0086] 其它合适的催化剂也是镍基催化剂,例如阮内催化剂,优选阮内镍。

[0087] 在本方法的优选实施方案中,氢化催化剂包含至少一种选自镍、铑和钯的金属。

[0088] 通常,负载型氢化催化剂的金属含量为0.1-30重量%,优选为0.5-20重量%,特别是1-15重量%。

[0089] 通常,氢化催化剂以基于反应混合物中化合物1b的量为0.1至20重量%,优选0.5至15重量%的量施用。

[0090] 氢化可以通过类似于用于氢化具有类似官能团的有机化合物的已知氢化方法进行,特别是类似于Hibbert等人,J. Am. Chem. Soc., 1924, Vol. 46, 第119-130页,和Naves等人, Helv. Chim. Acta, 1943, Vol. 26, 第2151-2165页所述的氢化方法。为此,液相或气相形式的、优选液相的形式的有机化合物在氢的存在下与催化剂接触。液相可以例如通过催化剂流化床(流化床法),或者可以通过固定床催化剂(固定床法)。

[0091] 在本发明的方法中,优选在固定床反应器中进行氢化。

[0092] 氢化可以在存在或不存在有机溶剂的情况下进行。如果在有机溶剂的存在下进行氢化,则优选在氢化条件下为惰性的有机溶剂。可用于氢化反应的合适的溶剂是例如脂族烃,例如戊烷、己烷、庚烷、粗汽油、石油醚或环己烷,芳族烃如苯、甲苯或二甲苯,酯类如乙酸乙酯,醚类如甲基叔丁基醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,4-二恶烷或1,2-二甲氧基乙烷,低级链烷醇如甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇,二亚烷基二醇或者其单或二醚,以及上述有机溶剂的混合物。

[0093] 氢化通常在升高的氢气压力下进行。通常,氢化在1至300巴,优选50至300巴,特别是100至300巴的氢气压力下进行。

[0094] 氢化通常在20-300°C,优选50-300°C的温度下进行。

[0095] 当在没有任何外部惰性有机溶剂的情况下进行氢化时,优选氢压为1至300巴,特别是100至300巴,温度为20至300°C,优选100至300°C。

[0096] 如果氢化是在外部惰性有机溶剂如MeOH的存在下进行,则氢化通常在1至180巴的氢气压力和20至140°C的温度下进行。

[0097] 用于氢化的氢气的量通常为通式(1.b)化合物的双键完全氢化理论上所需的氢的化学计量量的1至100倍。

[0098] 在本方法步骤iii)的一个优选实施方案中,氢化在氢气氛围下在1至300巴的压力和20至300°C的温度下在惰性溶剂中和在氢化催化剂存在下进行,氢化催化剂选自阮内镍,炭上钯或炭上钌,其中加氢催化剂以基于施用的化合物1.b的量为0.1至15重量%的量使用。

[0099] 氢化可以被设计为连续地或间歇地进行,在此优选连续设计的方法。分批氢化可以使用常规用于该目的的反应装置,例如搅拌反应器。本发明的氢化优选在固定床反应器中以上流式或下流式连续进行。这里的氢气可以与待氢化原料的溶液并流地或逆流地通过催化剂。

[0100] 用于进行流化床催化剂氢化和固定床催化剂氢化的合适装置在现有技术中是已知的,例如来自Ullmanns **Enzyklopädie** der Technischen Chemie [Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry], 第4版,第13卷,第135页,以及来自P.N.Rylander, "Hydrogenation and Dehydrogenation", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 第5版,在光盘上。

[0101] 在本方法的优选实施方案中,步骤i)和ii)或步骤iii)或者所有步骤i)至iii)以连续方式进行。

[0102] 本发明方法还可以进一步包括纯化步骤iii)中获得的通式(I)化合物,例如通过蒸馏。

[0103] 用于纯化通式(I)化合物的优选蒸馏装置是例如蒸馏塔,例如任选地装有泡罩塔

盘、筛板、筛盘、包装或填料材料的板式塔或旋带精馏塔,例如薄膜蒸发器、降膜蒸发器、强制循环蒸发器、Sambay蒸发器等及其组合。用于纯化通式(I)化合物的特别优选的蒸馏装置是蒸馏塔,特别是旋带精馏塔。

[0104] 在蒸馏纯化后,通式(I)化合物通常可以以高纯度获得,例如,至少80%的纯度。通常,通式(I)化合物作为如上所定义八个立体异构体的混合物得到。

[0105] 新型化合物1.a

[0106] 本发明还涉及通式(I.a)的化合物,其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基, R^2 是 C_1-C_6 -烷基。

[0107] 由式(I.a)可知,带有烷氧基的烷基链的5位的碳原子可具有(R)-或(S)-构型。此外,烷基链的1和2位的碳原子之间的双键可以具有E-或Z-构型。因此,如上定义的化合物(I.a)可以以(1E,5R)-,(1E,5S)-,(1Z,5R)-或(1Z,5S)-异构体的形式存在,或这些立体异构体的混合物的形式,以下称为(1E/Z,5R/S)-异构体混合物。0、‘

[0108] 因此,本发明涉及化合物(I.a)的(1E,5R)-,(1E,5S)-,(1Z,5R)-或(1Z,5S)-立体异构体,其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基和 R^2 是 C_1-C_6 -烷基,以及这些立体异构体的混合物。

[0109] 通常,如上定义的化合物(I.a)以(1E/Z,5R/S)-立体异构体混合物存在。通常,其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基且 R^2 是 C_1-C_6 -烷基的化合物(I.a)以(1E/Z,5R/S)-立体异构体混合物的形式存在,其主要含有(1E,5R)-和(1E,5S)-异构体,或其(1E,5R)-和(1E,5S)-立体异构体的混合物的形式,其不含有相应的Z-异构体,下文称为(1E,5R/S)-立体异构体混合物。

[0110] 优选地,本发明涉及化合物(I.a),其中 R^1 是 C_1-C_3 -烷基, R^2 是 C_1-C_4 -烷基。

[0111] 更优选的是通式(I.a)的化合物,其中 R^1 是甲基或乙基, R^2 是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。

[0112] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及通式(I.a)的化合物,其中 R^1 是甲基, R^2 是 C_1-C_3 -烷基。

[0113] 特别优选的通式(I.a)化合物是5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基己烯-1-基)己-1-烯-3-酮。这包括5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基己烯-1-基)-己-1-烯-3-酮的纯(1E,5R)-、(1E,5S)-、(1Z,5R)-或(1Z,5S)-立体异构体以及其(1E/Z,5R/S)-和(1E,5R/S)-立体异构体混合物,如上所定义。

[0114] 如前所述,令人惊讶地发现,通式(I.a)的化合物(其中 R^1 是 C_1-C_4 烷基, R^2 是 C_1-C_6 -烷基)具有有利的感官特性,特别是令人愉快的气味。

[0115] 因此,本发明还涉及如上定义通式(I.a)化合物(其中 R^1 为 C_1-C_4 -烷基且 R^2 为 C_1-C_6 -烷基)作为香料或调料的用途。

[0116] 强烈的气味印象应被理解为意味着即使在非常低的气体-空间浓度下也能获得精确感知的芳香化学品的特性。可以通过阈值确定来确定强度。阈值是相对气体空间中的物质的浓度,即使不再需要定义,气味印象仍然可以由代表性测试板感知到。被认为是大多数气味强烈的物质类别,即具有非常低阈值的那些是硫醇,其阈值为ppb/ m^3 范围。寻找新的芳香化学物质的目的是找到具有尽可能低的阈值的物质,以允许最低可能的使用浓度。越接近这个目标,越是人们谈论的“强烈”气味物质或芳香化学物质。

[0117] “愉快的气味”或“有利的感官特性”是描述芳香化学物质所传达的气味印象的愉悦度和精确度的享乐表述。

[0118] “愉悦度”和“精确度”是本领域技术人员,即香料商,熟悉的术语。愉悦度通常指自

发产生、积极感知、愉快的感觉印象。但是，“愉悦”并不一定是“甜蜜”的代名词。“愉悦”也可以描述麝香或檀香的气味。“精确度”通常是指自发产生感官印象-对于相同的测试面板-可以产生与某些特定内容相同的提示。

[0119] 例如，物质可以具有与“苹果”的气味自然地相似的气味：则气味将恰好是“苹果”。如果这种苹果气味非常愉快，因为气味让人联想到例如一个甜的、完全成熟的苹果，气味将被称为“愉悦”。然而，典型的酸苹果的气味也可以是精确的。如果两种反应都是在嗅到物质的情况下产生的，则在该实施例中，这是一种愉悦和精确的苹果气味，那么该物质具有特别有利的感官特性。

[0120] 本发明还涉及如上定义的通式 (I.a) 的化合物 (其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基， R^2 是 C_1-C_6 -烷基) 在产物和/或组合物中的用途，其通常包含至少一种芳香化合物，即至少一种香料和/或调味剂。这种组合物包括例如衣物洗涤剂，织物洗涤剂，化妆品制剂，其它芳香卫生制品如尿布、卫生巾、腋窝垫、纸巾、湿巾、卫生纸、口袋纸巾等，食品，食品补充剂如口香糖或维生素产品，香料分配器如室内空气清新剂、香水，药物制剂以及作物保护产品。

[0121] 通常，这些组合物通过将如上所定义的通式 (I.a) 化合物 (其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基且 R^2 是 C_1-C_6 -烷基) 任选地与一种或多种其它芳香化合物一起加入现有制剂 (其之前不包含芳香化合物或者其之前包含一种或多种不同于通式 (I.a) 化合物 (其中 R^1 为 C_1-C_4 -烷基且 R^2 为 C_1-C_6 -烷基) 的其它芳香化合物) 中而配制。这种组合物通常还包含载体，其可以是化合物、化合物混合物或其它添加剂，其没有或没有明显的感官特性。载体也可以是具有明显感官特性的化合物或添加剂，或包含与通式 (I.a) 化合物 (其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基且 R^2 是 C_1-C_6 -烷基) 不同的一种或多种其它芳香化合物的化合物混合物，以及任选的一种或多种没有或没有明显感官特性的化合物。

[0122] 在根据本发明的组合物中，如上定义的化合物 I.a 通常以习惯用于制剂助剂的量施用。更具体地，化合物 I.a 的量基于组合物的总量为 0.001 至 50 重量%，特别是 0.01-20 重量%，特别是 0.1 至 10 重量%。

[0123] 如上定义的化合物 I.a 优选用于衣物洗涤剂和织物洗涤剂、化妆品制剂和其它芳香卫生制品中。特别优选在化妆品制剂如香水和芳香卫生制品中使用如上所定义的化合物 I.a。

[0124] 本发明还涉及赋予或改变组合物的香味或风味的方法，该方法包括在组合物中以赋予或改变组合物的香味或风味的量包含或引入至少一种通式 (I.a) 的化合物 (其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基且 R^2 是 C_1-C_6 -烷基)。改性所需的通式 (I.a) 化合物 (其中 R^1 为 C_1-C_4 -烷基且 R^2 为 C_1-C_6 -烷基) 的总量取决于组合物的性质和应用目的，因此可以在宽范围内变化。通常，包含/引入组合物中的化合物 I.a 的总量为 0.001 至 50 重量%，特别是在 0.01 至 20 重量%。

[0125] 优选使用通式 (I.a) 的强烈且精确嗅觉化合物 (其中 R^1 为 C_1-C_4 -烷基且 R^2 为 C_1-C_6 -烷基) 作为香料。合适的应用领域是所有需要某种气味的应用，无论是以目标方式掩盖更难闻的气味或产生某种气味或某些气味。

[0126] 因此，本发明还涉及含有香料的组合物和/或香料产品，其含有至少一种通式 (I.a) 的化合物 (其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基且 R^2 是 C_1-C_6 -烷基) 和载体材料。

[0127] 根据本发明，在含香料的组合物和/或香料产品中，如上所定义的化合物 I.a 的总浓度没有特别限制。它可以在很大范围内进行更改，具体取决于使用目的。通常使用习惯用

于香料的量。含香料的组合物和/或香料中的化合物1.a的总量通常为0.001至20重量%，特别是在0.01至10重量%。

[0128] 载体材料可以是具有上述特性的化合物、化合物混合物或其它添加剂。合适的载体材料可以包括液体或油基载体材料以及蜡状或固体载体材料。

[0129] 合适的液体或油基载体材料例如选自水，醇如乙醇、脂族二醇和熔点在20℃以下的多元醇如乙二醇、甘油、二甘油、丙二醇、二丙二醇，环状硅氧烷(硅液体)如六甲基环三硅氧烷或十甲基环五硅氧烷，植物油如分馏的椰子油或熔点在20℃以下的脂肪醇的酯如乙酸肉豆蔻酯或乳酸肉豆蔻酯，以及熔点在20℃以下的脂肪酸的烷基酯如肉豆蔻酸异丙基酯。

[0130] 合适的蜡状或固体载体材料例如选自熔点在20℃以上的脂肪醇如肉豆蔻醇、硬脂醇或鲸蜡醇，熔点在20℃以上的多元醇和脂肪醇酯，合成石油衍生的蜡如石蜡，水不溶性多孔矿物如二氧化硅、硅酸盐如滑石、微孔硅铝酸盐矿物(沸石)，粘土矿物如膨润土，或磷酸盐如三聚磷酸钠，纸，纸板，木材，非织造螺紫短纤维或羊毛纤维。

[0131] 合适的载体材料例如还选自水溶性聚合物如聚丙烯酸酯或季铵化聚乙烯吡咯烷酮或水醇溶性聚合物如特定的热塑性聚酯和聚酰胺。聚合物载体材料可以以不同的形式存在，例如以凝胶、糊剂或水不溶性固体颗粒如微胶囊或易碎涂层的形式存在。

[0132] 根据使用目的，载体材料还可以包含其它添加剂或助剂，例如表面活性剂或表面活性剂混合物、增粘剂如分子量为400至20000Da的聚乙二醇、润滑剂、结合剂或凝结剂如硅酸钠、分散剂、助洗剂盐、填料盐、颜料、染料、荧光增白剂、抗再沉积剂等。

[0133] 根据本发明的组合物和/或香料产品的典型应用是洗衣和清洁洗涤剂的领域，用于人或动物体的香料制剂，用于房间如厨房、湿室、汽车或重型货车、用于真实或人造植物，用于衣服，用于鞋和鞋垫，用于家具用品，用于地毯，用于空气加湿器和空气清新剂，用于化妆品如香水。

[0134] 本发明还包括含有一种或多种通式(I.a)化合物(其中R¹是C₁-C₄-烷基且R²是C₁-C₆-烷基)的添味剂组合物作为组分A和至少另一种称为添味剂或芳香物质的化合物作为组分B，例如一种或多种以下化合物B1至B11：

[0135] B1：二氢茉莉酮酸甲酯(例如己二酮)，

[0136] B2：4,6,6,7,8,8-六甲基-1,3,4,6,7,8-六氢环戊二烯并[g]苯并吡喃(例如Galaxolide™)，

[0137] B3：2-甲基-3-(4-叔丁基苯基)丙醛(Lysmeral™)，

[0138] B4：2-甲基-3-(4-异丙基苯基)丙醛(仙客来醛)，

[0139] B5：2,6-二甲基-7-辛烯-2-醇(二氢月桂烯醇)，

[0140] B6：3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇(芳樟醇)，

[0141] B7：3,7-二甲基-反-2,6-辛二烯-1-醇(香叶醇)，

[0142] B8：2,3,8,8-四甲基-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-2-萘基甲基酮(Iso E Super™)，

[0143] B9：α-己基肉桂醛，

[0144] B10：3,7-二甲基-6-辛烯-1-醇(香茅醇)，

[0145] B11：α-或β-或δ-突厥酮。

[0146] 合适的气味物质制剂是例如JP11-071312A，第[0090]段至[0092]段所公开的制剂。来自JP11-035969A，第[0039]至[0043]段的制剂也同样适用。

实施例

[0147] I) 气相色谱分析:

[0148] GC系统和分离方法:

[0149] GC系统:Agilent 6890N

[0150] GC柱:HP-5 (30m (长), 0.32mm (ID), 0.20 μ m (FD))

[0151] 温度程序:60 $^{\circ}$ C至250 $^{\circ}$ C, 6 $^{\circ}$ C/min, 250 $^{\circ}$ C 20分钟, 注射器温度250 $^{\circ}$ C, 检测器温度280 $^{\circ}$ C。

[0152] II) 生产实施例:

[0153] 实施例II.1

[0154] β -紫罗酮与乙醛的反应

[0155] 向30.0g β -紫罗酮(0.26mol)和17.4g(22mL)乙醛(0.39mol)的混合物中加入15g KOH(0.26mol)在100mL甲醇中的溶液,同时保持温度在5至10 $^{\circ}$ C。然后将反应混合物在15 $^{\circ}$ C下搅拌4小时,直到达到65%的 β -紫罗酮转化率。通过GC分析反应溶液,显示40%甲氧基化合物和20%醛醇产物以及35%未反应的 β -紫罗酮的存在。反应混合物用稀酸中和,并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并蒸馏除去溶剂,得到58g粗反应混合物。粗反应产物通过柱色谱纯化,然后回收17g未反应的 β -紫罗酮,并加入14g 5-羟基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮(醛醇缩合产物)和16g 5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮(甲氧基化合物)。获得的产品纯度均>95%(GC, FID检测器信号的面积%)。

[0156] 实施例II.2:

[0157] 消除5-羟基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮中的水:

[0158] 向1g TBME中的羟基化合物(醛醇缩合产物)的溶液中加入0.3mL硫酸,搅拌4小时。TLC显示原料完全转化。将反应混合物用碳酸氢钠溶液洗涤,粗产物=1g。将粗产物通过快速色谱纯化,得到0.4g所需产物。

[0159] 消除5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮中的甲醇:

[0160] 将在甲苯中的0.5g甲氧基化合物和催化量的对甲苯磺酸(pTSA)(12mg)的混合物回流20分钟。TLC显示原料消失。将反应混合物冷却至室温,用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。溶剂蒸发得1g粗产物。柱色谱法得到0.15g纯产物。

[0161] III) 分析表征:

[0162] III.1) 5-羟基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮的分析表征

[0163] 使用高分辨率GC-MS和 ^1H - ^{13}C -1D/2D-NMR测定5-羟基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮的特性。

[0164] ^1H -NMR-分析(300MHz, CDCl_3):

[0165] δ =7.35 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.2 (d, 3H), 1.05 (s, 6H)。

[0166] ^{13}C -NMR-分析(300MHz, CDCl_3):

[0167] δ =198.89, 142.76, 136.32, 136.01, 130.92, 73.72, 56.31, 47.25, 39.72, 34.04, 33.57, 28.79, 28.74, 21.76, 19.55, 18.38。

[0168] III.2) 5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮的分析表征

[0169] 使用高分辨率GC-MS和 ^1H - ^{13}C -1D/2D-NMR测定5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮的特性。

[0170] ^1H -NMR分析(300MHz, CDCl_3):

[0171] $\delta=7.35$ (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), $2.0-2.9$ (m, 12H), 2.1 (dd, 1H), 1.8 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.2 (d, 3H), 1.05 (s, 6H)。

[0172] ^{13}C -NMR分析(300MHz, CDCl_3):

[0173] $\delta=201.08, 143.28, 137.26, 135.90, 130.1, 64.12, 47.91, 39.73, 34.04, 33.66, 28.79, 28.76, 22.40, 21.76, 18.76$ 。

[0174] IV) 气味条测试:

[0175] 为了评价5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮的气味的质量和强度,进行气味条测试。

[0176] 为此,将吸收纸条浸入含有1至10重量%的5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮的乙醇溶液中。在蒸发溶剂(约30秒)后,通过训练有素的香料商来嗅觉地评价香味印象。

[0177] 气味条测试结果:

[0178] 气味印象:

[0179] 强度:4,干梅:4,突厥酮:3,甜:4,果香:3,烟草:2。

[0180] 挥发性:

[0181] 在闻香纸条上的持久性(>48h)

[0182] 从气味条测试结果可以推断出,5-甲氧基-1-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)己-1-烯-3-酮是嗅觉有价值的化合物。