

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 001**

51 Int. Cl.:

C07C 403/16 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2003 E 03744331 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1485350**

54 Título: **Empleo de cetonas insaturadas como sustancias odoríferas**

30 Prioridad:

19.03.2002 DE 10212026

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

18.10.2013

73 Titular/es:

**KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, NIHONBASHIKAYABACHO, 1-CHOME
CHUO-KU
TOKYO 103-8210, JP**

72 Inventor/es:

**MARKERT, THOMAS;
PORRMANN, VOLKER y
RITTLER, FRANK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 426 001 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).

DESCRIPCION

Empleo de cetonas insaturadas como sustancias odoríferas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al empleo de cetonas insaturadas de estructura especial como sustancias odoríferas.

Estado de la técnica

10 Muchas sustancias odoríferas naturales, medidas en caso necesario, se encuentran disponibles en cantidad completamente insuficiente. A modo de ejemplo, para la obtención de 1 kg de esencia de rosas son necesarias 5000 kg de rosas. Las consecuencias son una producción anual mundial muy limitada, así como un precio elevado. Por lo tanto, es evidente que la industria de sustancias odoríferas tiene una demanda permanente de nuevas sustancias odoríferas con notas de olor interesantes. Por una parte, de este modo se puede completar la gama de sustancias odoríferas disponibles en la naturaleza, por otra parte, de este modo es posible poder efectuar las adaptaciones necesarias a las cambiantes tendencias modernas. Además, de este modo es posible cubrir la demanda, siempre creciente, de rectificadores de olor para productos de uso diario, como cosméticos y agentes de limpieza.

15 Por lo demás, generalmente existe una demanda constante de sustancias odoríferas que se puedan obtener de modo conveniente y con calidad uniformemente elevada, y que tengan las propiedades olfativas originales. En especial tienen que poseer perfiles de olor lo más naturales posibles y cualitativamente novedosos, de intensidad suficiente, y ser aptos para influir ventajosamente sobre el perfume de cosméticos y productos de consumo. Con otras palabras: existe una demanda constante de compuestos que presentan nuevos perfiles de olor característicos con adherencia, intensidad de olor y poder de emisión simultáneamente elevados.

20 Watanabe, Shoji; Fujita, Tsutomu; Suga, Kyoichi; Yokoyama, Toshiro, describen en J. Appl. Chem. Biotechnol. 1975, 25, 733-736, la obtención, entre otros, de un compuesto que se denomina "1-(4-metil-ciclohex-3-en-1-il)-1-oxo-4-penteno". Para el especialista es directa y claramente evidente que esta sustancia citada como compuesto (IV) indica una denominación incorrecta, y que la fórmula estructural está representada de manera incorrecta. Como se desprende de la descripción de obtención dada a conocer en la página 735 - en consonancia con el resto de la publicación -, el compuesto (III) se hizo reaccionar con cloruro de vinilmagnesio. En este caso, como es evidente inmediatamente para el especialista, forzosamente se "transfieren" grupos vinilo a (III), de modo que al compuesto producido (IV) se puede asignar una fórmula en la que la cadena lateral es más corta que un grupo CH₂. Esto coincide igualmente con que el compuesto (V) producido adicionalmente, que se forma, según parece, mediante reacción subsiguiente del producto primario con cloruro de vinilmagnesio, porta igualmente grupos vinilo. Por lo tanto, al compuesto (IV) se asigna la denominación 1-(4-metil-ciclohex-3-en-1-il)-1-oxo-3-buteno.

25 Chemical abstracts 84:179728c, "A new preparative method for cyclohexenyl alkenyl ketons", describe la generación de carboxilato de ciclohexenilo, citándose concretamente el derivado de 1-oxo-4-penteno. Se indica que se obtiene cetonas de olor dulce mediante la reacción descrita.

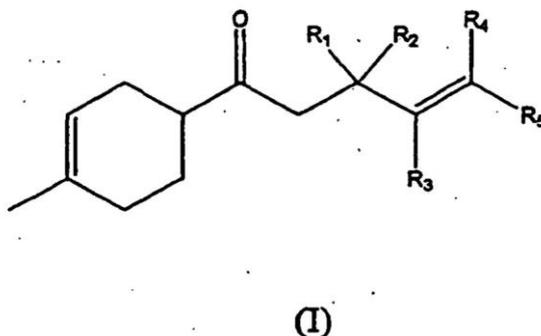
35 Chemical abstracts 87:18404v, "Synthesis of new cyclohexenyl ketones from various conjugated diene hydrocarbons", describe la reacción de carboxilatos de metilciclohexeno diferentes, como el correspondiente derivado de 4-penten-1-ona. Chemical abstracts 95: 62434q describe la síntesis de derivados de β-bisaboleno mediante aplicación de una reacción de Carroll del correspondiente cetoéster de partida.

El estado de la técnica no describe el empleo de estos compuestos como sustancias odoríferas.

40 Descripción de la invención

Se descubrió que los compuestos de la fórmula general (I) cumplen extraordinariamente los requisitos citados anteriormente en cualquier aspecto, y se pueden emplear de manera ventajosa como sustancias odoríferas con diferentes notas de olor matizadas con buena adherencia.

En primer lugar es objeto de la presente invención el empleo de cetonas insaturadas de la estructura general (I)



donde los restos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente entre sí, significan hidrógeno o grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, o cíclicos, como sustancias odoríferas.

5 En el ámbito de la presente invención son especialmente preferentes individuos químicos de la fórmula (I):

* 3,3-dimetil-1-(4-metilciclohex-3-enil)-pent-4-en-1-ona (I-b),

* 1-(4-metil-ciclohex-3-enil)-3-propil-pent-4-en-1-ona (I-c).

En el caso de empleo según la invención, los compuestos (I), y en especial los compuestos (I-b) y (I-c), se pueden emplear en mezcla entre sí. En otra forma de ejecución se emplean mezclas de los compuestos (I).

10 Los compuestos (I) se distinguen por una característica de olor en la que dominan notas frutales-herbales. Estos presentan una estabilidad suficiente en recetas de cosmética y perfumería de uso común.

La obtención de compuestos (I) se puede efectuar según procedimientos de síntesis de química orgánica conocidos en sí. De la parte de ejemplos se pueden extraer posibilidades especialmente apropiadas para la obtención de compuestos (I).

15 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general (I) citada anteriormente:

en este caso se hace reaccionar 1-acetil-4-metil-ciclo-3-hexeno o 1-(1,1-dietoxietil)-4-metilciclohex-3-eno en presencia de un catalizador ácido con alquenos con insaturación olefínica, encontrándose el grupo OH de los alquenos en posición alfa respecto al doble enlace de alquenos. El grupo OH de alcanos es preferentemente primario, pero también puede ser secundario o terciario.

20 En composiciones de perfume, los compuestos (I) intensifican la armonía y la emisión, así como la naturalidad y también la adherencia, ajustándose la dosificación a la nota de olor deseada en cada caso, bajo consideración de los componentes restantes de la composición.

25 No era previsible que los compuestos (I) presentaran las notas de olor citadas anteriormente, y con ello se encuentra otra confirmación de la experiencia general según la cual las propiedades olfativas de sustancias odoríferas conocidas no permiten tomar conclusiones irrefutables sobre las propiedades de compuestos análogos estructuralmente, ya que ni el mecanismo de la percepción de olor, ni la influencia de la estructura química sobre la percepción de olor se han investigado suficientemente, y por lo tanto no se puede prever normalmente si una estructura modificada de sustancias odoríferas conocidas conduce absolutamente a la modificación de las propiedades olfativas, ni si tales modificaciones son valoradas positiva o negativamente por el especialista.

30 Debido a su perfil de olor, los compuestos de la fórmula (I) son apropiados en especial también para la modificación y refuerzo de composiciones conocidas. En especial se debe poner de relieve su intensidad de olor extraordinaria, que contribuye muy generalmente a la refinación de la composición.

35 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden combinar con numerosos ingredientes de sustancias odoríferas conocidas, a modo de ejemplo otras sustancias odoríferas de origen natural, sintético o parcialmente sintético, esencias etéricas y extractos vegetales. La gama de sustancias odoríferas naturales puede comprender en este caso tanto componentes muy volátiles, como también componentes de volatilidad media y poco volátiles. La gama de sustancias odoríferas sintéticas puede comprender representantes de prácticamente todas las clases de sustancias.

40 Son ejemplos de sustancias apropiadas, con las que se pueden combinar los compuestos (I), en especial:

(a) productos naturales, como esencia absoluta de verdín, esencia de albahaca, esencia de agrumen, como esencia de bergamota, esencia de mandarina, etc, esencia absoluta de mástix, esencia de mirto, esencia

de palmarrosa, esencia de patchouli, esencia de petitgrain, esencia de wermut, esencia de mirra, esencia de olíbano, esencia de madera de cedro, esencia de madera de sándalo, esencia de madera de guayaco, cabreuva,

5 (b) alcoholes, como farnesol, geraniol, citronelol, linalool, nerol, alcohol feniletílico, rodinol, alcohol cinámico, sandalore [3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol], sandela [3-isocanfíl-(5)-ciclohexanol], mugetanol,

(c) aldehídos, como citral, Helional®, aldehído alfa-hexilcinámico, hidroxicitronelal, Lialal® [aldehído p-terc-butíl- α -metildihidroxicinámico], metilnonilacetaldehído,

10 (d) cetonas, como alilionona, α -ionona, β -ionona, isoraldeína, metilionona, nootkatona, calona, α -, β - y γ -irona, damascona,

(e) ésteres, como fenoxiacetato de alilo, salicilato de bencilo, propionato de cinamilo, acetato de citronelilo, acetato de decilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetoacetato de etilo, isobutirato de hexenilo, acetato de linalilo, dihidrojasmonato de metilo, acetato de vetiverilo, salicilato de ciclohexilo, isobutirato de isobornilo, evernilo,

15 (f) lactonas, como gamma-undecalactona, 1-oxaspiro[4,4]nonan-2-ona, ciclopentadecanolida, brasilato de etileno,

(g) éteres, como herbavert, ambroxano,

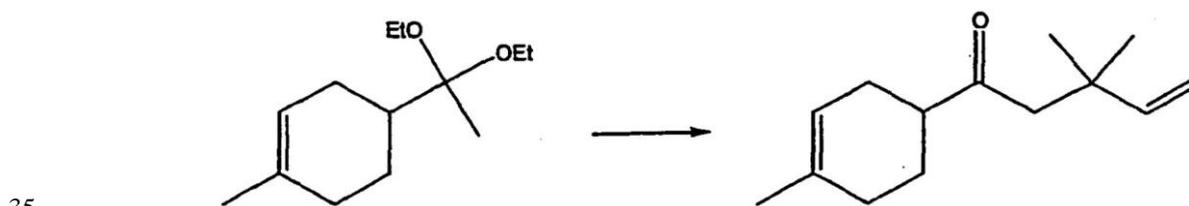
así como otros componentes utilizados frecuentemente en perfumería, como sustancias odoríferas de almizcle y madera de sándalo, indol, p-mentan-8-tiol-3-ona, metileugenol y antranilato de metilo.

20 Es notable además el modo según el cual los compuestos de la estructura (I) redondean y armonizan las notas de olor de una amplia gama de composiciones conocidas, pero sin dominar de manera desagradable.

Las fracciones empleables de compuestos (I) según la invención o sus mezclas en composiciones de sustancias odoríferas se mueven de aproximadamente un 1 a un 70 % en peso, referido a la mezcla total. Mezclas de compuestos (I) según la invención, así como composiciones de este tipo, se pueden emplear tanto para el perfumado de preparados cosméticos, como lociones, cremas, champúes, jabones, pomadas, polvos, aerosoles, dentífricos, colutorios, desodorantes, así como en la perfumería alcohólica (por ejemplo Eau de Cologne, Eau de Toilette, extractos). Del mismo modo existe una posibilidad de empleo para el perfumado de productos técnicos, como agentes de lavado y limpieza, suavizantes y agentes de tratamiento textil. Para el perfumado de otros productos diferentes, a éstos se añaden las composiciones en una cantidad de eficacia olfativa, en especial en una concentración de un 0,01 a un 2 % en peso - referido al producto total -. No obstante, estos valores no son valores límite taxativos, ya que el especialista en perfumes experimentado puede conseguir efectos también con concentraciones aún más reducidas, o puede sintetizar complejos novedosos con dosificaciones aún más elevadas.

Ejemplo 1

Obtención de 3,3-dimetil-1-(4-metilciclohex-3-enil)-pent-4-en-1-ona



Carga:

- 40
- 1) 65 g (0,3 moles) de 1-(1,1-dietoxietil)-4-metilciclohex-3-eno,
 - 2) 37,9 g (0,44 moles) de 3-metil-2-buten-1-ol (firma Aldrich),
 - 3) 1,7 g de ácido acético, concentrado,
 - 4) 1,7 g de ácido cítrico (Merck).

Instalación: instalación de agitación de 0,5 l con termómetro, refrigerante de reflujo y separador de agua.

Ejecución: los componentes 1), 2) y 3) se dispusieron conjuntamente, y se agitaron 2 horas a 85°C. Tras adición del componente 4 se agitó 2 horas más a 85°C. Se enfrió a 50°C y se añadieron 2,1 g de disolución de metilato sódico (30 % en metanol).

A continuación se calentó cuidadosamente a 175°C, se agitó 3 horas, y en este caso se extrajeron aproximadamente 20 g de etanol y 3-metil-2-buten-1-ol como destilado.

Elaboración: tras control de GC se extrajo en éter, se lavó en medio neutro, y se secó sobre sulfato sódico.

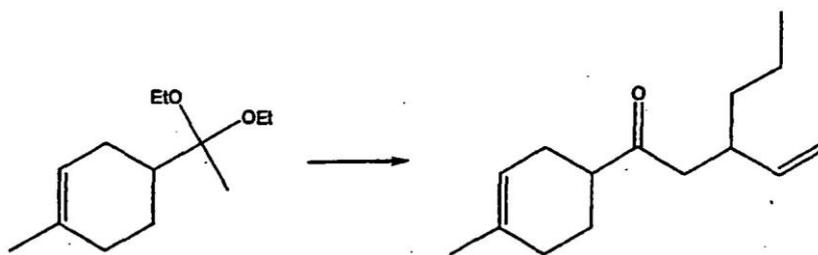
- 5 Tras la concentración por evaporación en el evaporador rotatorio se destilaron 56 g de residuo en una columna de cuerpos de relleno de 30 cm. En la corriente principal se aislaron 40,8 g de producto (punto de ebullición 76 - 93°C/0,1 mbar) con una pureza según GC de un 91,9 %.

10 Analítica: el espectro de $^1\text{H-NMR}$ (en CDCl_3 , 280 MHz) mostraba 2 grupos metilo (2 singletes, grupos metilo geminales en C-3) a 1,0 ppm y 1,1 ppm. El grupo metilo en el anillo de ciclohexeno mostraba 2 señales (en cada caso aproximadamente 1,5 Hs) a 1,55 y 1,65 ppm. Los 3 grupos CH_2 en el anillo de ciclohexeno proporcionaron señales multiplete en 1,5 (aproximadamente 2H) y 1,95 (intensidad 4H). El grupo CH_2 adyacente al grupo $\text{C}=\text{O}$ proporcionó 2 señales disociadas muy diferentes (singlete y multiplete, 2 Hs) en 2,5 ppm. El protón adyacente al grupo ceto en el anillo de ciclohexeno aparecía como multiplete fuertemente disociado en 2,2 ppm. Los protones olefínicos proporcionaron un ddd a 5,9 ppm (1H), un doblete de doblete a 5,0 ppm (2 Hs), y una señal ancha para el protón olefínico en el anillo de ciclohexeno a 5,4 ppm).

- 15 Característica de olor: en olor inicial verde, afrutado, graso, lima, y en olor residual, después de 24 horas en banda de olor afrutado, madera, muguet, bergamota.

Ejemplo 2

Obtención de 1-(4-metil-ciclohex-3-enil)-3-propil-pent-4-en-1-ona



- 20 Carga:

- 1) 65 g (0,3 moles) de 1-(1,1-dietoxietil)-4-metilciclohex-3-eno,
- 2) 44 g (0,44 moles) de trans-2-hexen-1-ol (firma Fluka),
- 3) 1,1 g de ácido acético concentrado,
- 4) 1,1 g de ácido cítrico (firma Merck).

- 25 Instalación: instalación de agitación de 0,5 l con termómetro, refrigerante de reflujo y separador de agua.

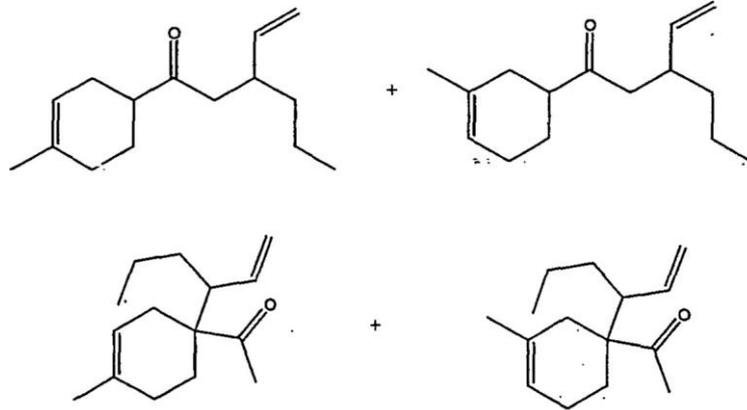
Ejecución: los componentes 1), 2) y 3) se dispusieron conjuntamente, y se agitaron 2 horas a 85°C. Tras adición del componente 4 se agitó 2 horas más a 85°C. Se enfrió a 50°C y se añadieron 2,1 g de disolución de metilato sódico (30 % en metanol). A continuación se calentó cuidadosamente a 175°C, se agitó 3 horas, y en este caso se extrajeron aproximadamente 20 g de etanol y trans-2-hexen-1-ol como destilado.

- 30 Elaboración: tras un control de GC se extrajo en éter, y se lavó en medio neutro. A continuación se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró por evaporación en el evaporador rotatorio.

Se destiló el residuo de 68 g en una columna de cuerpos de carga de 30 cm. Se obtuvieron 52,4 g de corriente principal (p. ej. aproximadamente 65-85°C/0,08-0,04 mbar) con una pureza por GC de un 97,2 %.

Rendimiento: aproximadamente un 77,8 % de la teoría.

- 35 Analítica: el espectro de $^1\text{H-NMR}$ (280 MHz en CDCl_3) mostraba casi todas las señales dobles o triples. Esto se interpreta de modo que, además de los regioisómeros ocasionados por la reacción de Diels-Alder, se presentan también los posibles isómeros debidos a la transposición de Claisen:



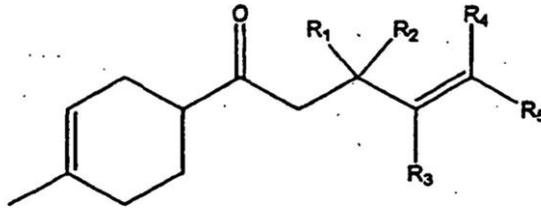
5 El grupo metilo en el extremo de las cadenas laterales proporcionó un pico de señal de triplete superpuesto en 0,9 ppm (3Hs). Entre 1,1 y 1,4 ppm se situaban 2 multipletes (aproximadamente 4 Hs), probablemente se pueden asignar los mismos a los 2 grupos CH₂ de la cadena lateral. El grupo metilo en el anillo de ciclohexeno proporcionó

10 singletes anchos en 1,6 y 1,7 ppm (en cada caso aproximadamente 1,5 Hs). En 1,9 y 2,0 ppm se encontraban 2 picos de señal adicionales (aproximadamente 3 Hs), que corresponden a un grupo CH y un grupo CH₂, que se sitúan en posición β respecto al grupo ceto y en posición adyacente respecto a un doble enlace. En 2,1 y 2,15 ppm se situaban 2 singletes, respectivamente con un eco (aproximadamente 4H), y en 2,3-2,7 ppm se situaban multipletes y 3 puntas de singlete (aproximadamente 3H) en la proximidad inmediata del grupo ceto. El CH₂ olefínico proporcionó un multiplete entre 4,9 y 5,2 ppm (2Hs), y el H olefínico adyacente un grupo de señales en correlación en 5,6 ppm (1H). El protón olefínico del anillo de ciclohexeno formaba un singlete ancho en 5,4 ppm (1H).

Característica de olor: en olor inicial verde, herbal, fresco, cítrico, nota de jasmón, y en olor residual, después de 24 horas en banda de olor: terpénico, pomelo, corteza.

REIVINDICACIONES

1.- Empleo de cetonas insaturadas de la estructura general (I)



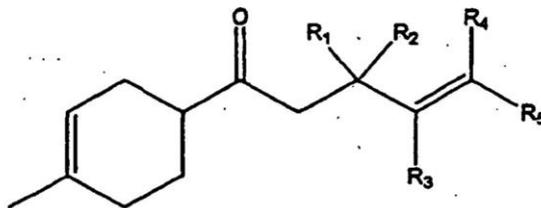
(I)

5 donde los restos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente entre sí, significan hidrógeno o grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, o cíclicos, como sustancias odoríferas.

2.- 3,3-dimetil-1-(4-metilciclohex-3-enil)-pent-4-en-1-ona.

3.- 1-(4-metil-ciclohex-3-enil)-3-propil-pent-4-en-1-ona.

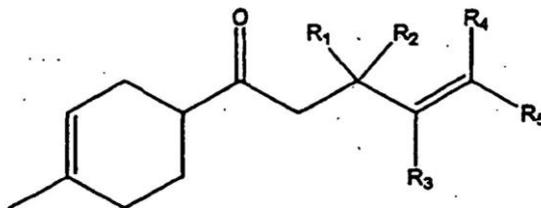
10 4.- Composiciones de sustancias odoríferas con un contenido en uno o varios compuestos (I) de la estructura general (I)



(I)

15 donde los restos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente entre sí, significan hidrógeno o grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, o cíclicos, estando contenidos los compuestos (I) en una cantidad de un 1 a un 70 % en peso - referido a la composición total -.

5.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la estructura general (I)



(I)

5 donde los restos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente entre sí, significan hidrógeno o grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, o cíclicos, caracterizado porque se hace reaccionar 1-acetil-4-metil-ciclo-3-hexeno o 1-(1,1-dietoxietil)-4-metilciclohex-3-eno en presencia de un catalizador ácido con alquenoles con insaturación olefínica, encontrándose el grupo OH de los alquenoles en posición alfa respecto al doble enlace C=C de alquenoles.