

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 240**

51 Int. Cl.:

C07C 235/28 (2006.01)

A61K 8/42 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10799865 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2455363**

54 Título: **Método para preparar espilantol y producto intermedio para su preparación**

30 Prioridad:

14.07.2009 JP 2009165530

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

23.10.2014

73 Titular/es:

**TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
(100.0%)**

**37-1, Kamata 5-chome Ohta-ku
Tokyo-to 144-8721, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, SHIGERU;
ISHIDA, KENYA;
YAGI, KENJI y
UJIHARA, HIDEO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 512 240 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

Método para preparar espilantol y producto intermedio para su preparación

Campo técnico

La presente invención se refiere a un éster de amida que permite la elaboración de espilantol, el cual es útil como agente saborizante y fragancia en un estado aromáticamente favorable.

Antecedentes de la técnica

El espilantol (N-isobutil-2,6,8-decatrienamida) es conocido por producir un estímulo de ardor o entumecimiento y/o una sensación de estimulación punzante, y se utiliza como especia y/o hierba en alimentos y bebidas. Particularmente, se conoce un isómero (2E, 6Z, 8E) como un componente principal de *Spilanthus oleracea*, y como componente eficaz que tiene acciones fuertes de entumecimiento y astringentes. El isómero (2E, 6Z, 8E) es útil como un componente de estímulo sensorial en una amplia variedad de productos, tal como alimentos, bebidas, fragancias y cosméticos. Mientras tanto, como método para obtener espilantol, existe un método conocido, por ejemplo, en el cual el espilantol se deriva de productos de origen natural, tal como mediante extracción a partir de *Spilanthus oleracea*. Además, los documentos 1, 2 y 3, etc., que son literatura no patente, describen métodos para sintetizar el espilantol. Sin embargo, tales métodos no se consideran métodos de producción aplicables industrialmente. Casualmente, la literatura patente 1 describe varios métodos de producción aplicables industrialmente.

Lista de citas

Literatura patente

Literatura patente 1: W02009/091040 A1

Literatura no patente

Literatura no patente 1: J. Am. Chem. Soc., 2461-2463, (1955)

Literatura no patente 2: Naturally Occurring Insecticides, 149-156 (1971)

Literatura no patente 3: Tetrahedron, 731-741 (1987)

Compendio de la invención

Problema técnico

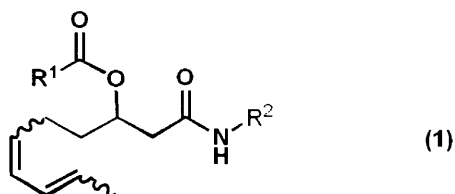
Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para elaborar espilantol aromáticamente favorable con alto rendimiento, y un intermedio novedoso utilizado en el método.

Solución al problema

Los inventores de la presente han estudiado seriamente para lograr el objeto descrito anteriormente. Como resultado, los inventores han descubierto que mediante el uso de un éster de amida novedoso como un intermedio, se obtiene espilantol aromáticamente favorable de pureza alta y con alto rendimiento.

En otras palabras, la presente invención incluye los siguientes contenidos.

[1] Un éster de amida representado por la siguiente fórmula general (1) :



en donde R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y un grupo fenilo puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y un átomo halógeno, R² representa un grupo hidrocarburado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, y cada línea ondulada representa una configuración cis, una configuración trans o una mezcla de ambas configuraciones.

[2] El éster de amida según [1], en el cual R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

[3] El éster de amida según [2], en donde R^1 es un grupo metilo.

[4] El éster de amida según cualquiera de [1] a [3], en donde R^2 es un grupo isobutilo o un grupo s-butilo.

Además, se describe un método para producir 2, 6, 8-decatrienamida, que incluye hacer reaccionar el éster de amida según una cualquiera de [1] a [4] con un compuesto básico.

- 5 Además, se describe un alimento, bebida, fragancia, cosmético o agente farmacéutico, que incluye 2,6,8-decatrienamida sintetizada mediante el método descrito en el párrafo anterior y que tiene una pureza química del 80% o más y un contenido de un isómero 2E,6Z,8E del 65% o mayor.

Efectos ventajosos de la invención

- 10 La presente invención proporciona un intermedio novedoso útil en la elaboración de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol), útil como agente saborizante y fragancia. El uso del intermedio permite la elaboración de espilantol favorable aromáticamente y de alta pureza con alto rendimiento.

Descripción de realizaciones

De aquí en adelante se describirá la presente invención en más detalle.

- 15 Un compuesto de la presente invención representado por una fórmula general (1) es un éster de amida que puede obtenerse mediante el método que se describe a continuación.



Los ejemplos de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono representado por R^1 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo y similares.

- 20 Además, R^1 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo y un grupo t-butilo. Los ejemplos de grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi y un grupo t-butoxi. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. R^1 es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo metilo es el más preferible, por encima de todos.

- 30 Los ejemplos de grupo hidrocarbonado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono representado por R^2 incluyen: grupos alquilo lineales o ramificados, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo 2-metilbutilo y un grupo hexilo; un grupo fenilo y grupos fenilo sustituidos con alquilo, tal como un grupo toilo y un grupo xililo; y grupos aralquilo tal como un grupo bencilo y un grupo fenetilo. R^2 es preferiblemente un grupo isobutilo o un grupo s-butilo.

- 35 Los ejemplos de agentes acilantes utilizados en la presente memoria incluyen anhídridos ácidos ($R^1\text{COOCOR}^1$), cloruros ácidos ($R^1\text{COCl}$) y similares. Los ejemplos de R^1 incluyen aquellos descritos anteriormente. Los ejemplos específicos de anhídrido ácido incluyen anhídrido acético, anhídrido propanoico, anhídrido butírico y similares. Los ejemplos de cloruro ácido incluyen cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de benzoilo y similares.

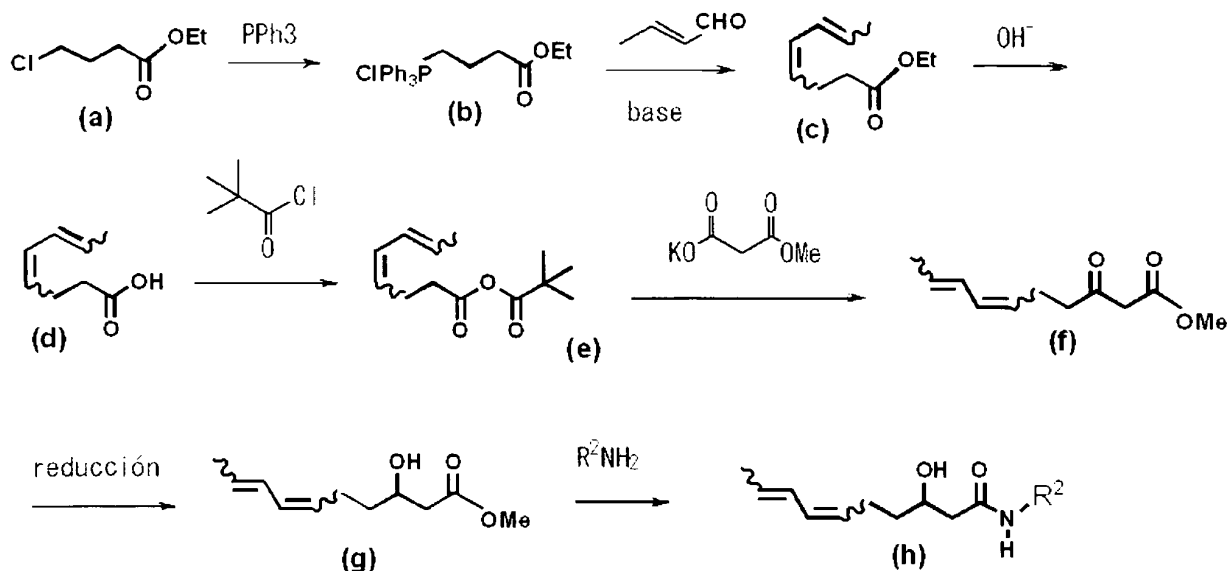
- 40 Mientras tanto, cuando el compuesto (h) se somete a una reacción de acilación, es preferible que coexista un compuesto básico. Los ejemplos de compuestos básicos utilizados incluyen trietilamina, tributilamina, piridina, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Entre estos, se prefiere la trietilamina.

- 45 La reacción de acilación para el compuesto (h) puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente -5°C a 100°C , preferiblemente 10°C a 30°C . El período de reacción de alrededor de aproximadamente 1 hora a 6 horas es suficiente. Los ejemplos de un disolvente que pueden usarse en la reacción incluyen tolueno, hexano, heptano, éter dietílico y tetrahidrofurano. Entre estos, se prefiere el tolueno. La cantidad de agente acilante utilizada es de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1,05 veces a 1,2 veces la del compuesto (h) en términos de moles.

Después de que la reacción está completa, el producto puede purificarse mediante extracción, destilación, diversas

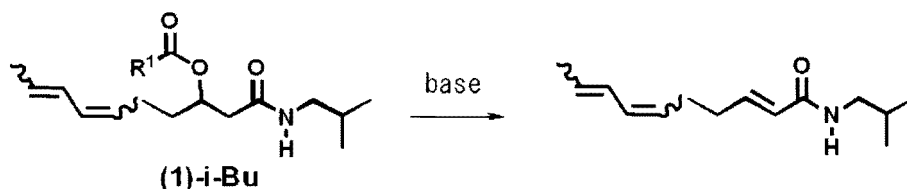
cromatografías o similares.

Cabe destacar que el compuesto (h) que es la materia prima del éster de amida del compuesto de la presente invención puede producirse, por ejemplo, mediante el método que se describe a continuación.



- 5 (en donde cada línea ondulada representa una configuración cis, una configuración trans o una mezcla de ambas configuraciones).

Además, se describirá un método para producir produciendo N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol) utilizando el compuesto (1)-i-Bu que es el éster de amida de la presente invención representado por la fórmula general (1) en la cual R^2 es un grupo isobutilo. El método de producción se ilustra en el siguiente esquema.



- 10 Los ejemplos de compuestos básicos que se utilizan en la presente memoria incluyen aminas, alquil-litios, reactivos de Grignard, hidruros metálicos, amidas metálicas, alcoholatos metálicos y similares. Los ejemplos específicos del compuesto básico incluyen trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio, cloruro de t-butilmagnesio, hidruro de sodio, amidas de litio, diisopropilamida de litio, metóxido de sodio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio y similares. Los ejemplos preferidos de compuestos básicos incluyen t-butoxido de sodio y t-butoxido de potasio.

- 15 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C a 50°C , preferiblemente 5°C a 10°C . El período de reacción de alrededor de aproximadamente 1 hora a 5 horas es suficiente. Los ejemplos de un disolvente que pueden usarse en la reacción incluyen tolueno, heptano y tetrahidrofurano. Entre estos, se prefiere el tolueno. La cantidad de compuesto básico utilizada es de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1,05 veces a 1,2 veces la del compuesto (1)-i-Bu en términos de moles. Después de que la reacción está completa, el producto puede purificarse mediante extracción, destilación, diversas cromatografías o similares.

- 20 El espilantol obtenido de este modo es útil como aditivo saborizante en alimentos, bebidas, fragancias, cosméticos, productos farmacéuticos y similares, por sí solo o en combinación con estimulantes de los sentidos (el sentido del gusto, la sensación dérmica y similares) tal como agentes refrescantes o de calor, y similares, y más específicamente útiles como componente eficaz para proporcionar o potenciar la sensación de frescura, la sensación de calor, la sensación alcohólica, la sensación de carbonatación, el efecto de secreción de saliva o similares.

- 25 Los ejemplos de los agentes refrescantes existentes antes mencionados incluyen mentol, mentona, alcanfor, pulegol, isopulegol, cineol, aceite de menta, aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de eucalipto, 1-metoxipropán-1,2-diol, N-alkil-p-mentan-3-carboxamida, N-[(4-cianometil)fenil]-p-mentanocarboxamida, 3-1-mentoxi-2-metilpropan-1,2-diol, p-mentan-3,8-diol, 2-1-mentoxietan-1-ol, 3-1-mentoxipropán-1-ol, lactato de 1-mentilo, mentona glicerol cetal, N-metil-2,2-isopropilmetil-3-metilbutanamida, glioxilato de mentilo, glutarato de

monomentilo, succinato de monomentilo, glutarato de dimentilo, succinato de dimentilo, aceite de menta, aceite de menta piperita, hierbabuena y similares. Estos pueden utilizarse solos o mezclando opcionalmente dos o más de ellos.

Además, los ejemplos de agentes de calor (agente saborizante picante) incluyen éter etílico de vanililo, éter propílico de vanililo, éter butílico de vanililo, propilenglicol acetal de vanilina, propilenglicol acetal de etil vanilina, capsaicina, gingerol, aceite de pimienta roja, oleoresina de gengibre, vanilamida de ácido nonílico, oleoresina de jambú, extracto de pimienta japonesa, sanshool-I, sanshool-II, sanshoamida, extracto de piper nigrum, chavicina, piperina y similares. Estos pueden utilizarse solos o mezclando opcionalmente dos o más de ellos.

Cabe destacar que el espilantol puede utilizarse directamente mezclado en diversos productos, tales como alimentos, bebidas, fragancias, cosméticos y productos farmacéuticos. Particularmente, es posible primero mezclar el espilantol en una composición saborizante o de fragancia, junto con el estimulante de los sentidos descrito anteriormente, y después mezclar esta composición saborizante o de fragancia en un producto.

Los ejemplos de alimentos y bebidas incluyen bebidas, tal como bebidas frutales, vinos frutales, bebidas lácteas, bebidas carbonatadas, refrescos y preparaciones bebibles; postres congelados, tal como helados, sorbetes y caramelos helados; postres como gelatina y pudín; preparaciones dulces estilo occidental, tal como tartas, galletas, chocolate y chicles; preparaciones dulces estilo japonés, tal como pan de mermelada de judías, mermelada de judías dulces y uiro; mermeladas; caramelos; panes; té o bebidas de lujo, tal como té verde, té de Oolong, té negro, té de hoja de caqui, té de camomila, té de bambú japonés, té de moras, té de Houttuynia cordata, té Pu-erh, té de Mate, té de Rooibos, té de Gymnema, té de guayaba, café y cocoa; sopas, tales como la sopa de estilo japonés, sopa de estilo occidental y sopa china; condimentos saborizantes; diversas bebidas y alimentos instantáneos; diversos aperitivos; y similares.

Los ejemplos de las fragancias y cosméticos incluyen productos de fragancia, tales como perfume, agua de baño y agua de colonia; cuidados básicos de la piel, tal como crema para lavar el rostro, crema de limpieza, crema fría, crema para masajes, loción de leche, tonificador de la piel, loción de belleza, desmaquillante y para eliminar la mascarilla; cosméticos de acabado, tal como base, polvo suelto para rostro, polvo compacto para rostro, polvos de talco, lápiz de labios, crema para labios, rouge, delineador de ojos, rímel, sombra de ojos y crema para el contorno de los ojos; cosméticos para el cabello, tal como pomada, loción, aceite para cabello, tratamiento para el cabello, crema para el cabello, tónico capilar, líquido para el cabello, aerosol para el cabello, tónico capilar revitalizante y tinte para el cabello; cosméticos medicinales, tal como bronceadores, antitranspirante, loción y gel para después de afeitarse, preparación para la permanente, jabón medicinal, champú medicinal y cosméticos medicinales para la piel; productos para el cuidado del cabello, tal como champú, rinse, rinse en champú, acondicionador, tratamiento y mascarilla capilar; limpiadores corporales, tal como jabón, jabón corporal, champú corporal y jabón de manos; preparaciones para bañarse, tal como preparaciones de baño (sales de baño, pastillas de baño, líquido de baño y similares), baño de espuma (baño de burbujas y similares), aceites de baño (perfume de baño, cápsulas de baño y similares), baño de leche, gel de baño y cubitos de baño; limpiadores faciales; acabados suaves; desodorantes o aromáticos; repelentes; preparaciones bucales, tal como crema dentífrica, enjuague bucal y enjuague de boca; otros productos varios; y similares.

Los ejemplos de productos farmacéuticos incluyen preparaciones dérmicas externas, tal como preparaciones de cataplasmas y ungüentos, pastillas, medicinas orales, y similares.

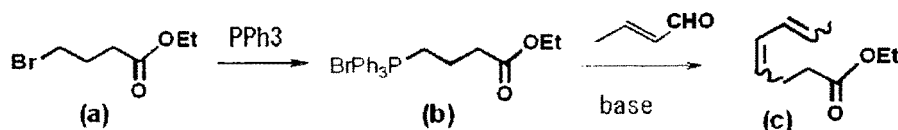
La cantidad de espilantol que puede agregarse y mezclarse en varios alimentos, bebidas, fragancias, cosméticos y productos farmacéuticos varía en gran medida, dependiendo del objetivo o similares, pero es preferiblemente 0,00001 a 30% en masa, más preferiblemente 0,0001 a 10% en masa, basándose en un objetivo normal.

[Ejemplos]

De aquí en adelante, la presente invención se describirá más específicamente por medio de ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos comparativos, pero la presente invención no se limita a estos.

(Ejemplo de referencia 1) Producción de N-isobutil-3-hidroxi-6,8-decadienamida

(1) Etapa de reacción de Wittig

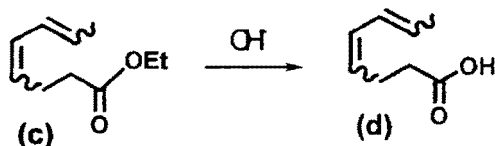


En una corriente de nitrógeno, se colocaron 4-bromobutanoato de etilo (a) (195 g, 1,0 mol), trifenilfosfina (288 g, 1,1 mol) y acetonitrilo (195 ml) en un matraz de 1 L, seguido de agitación a 90 °C durante 40 horas. La solución de reacción se agregó por goteo a tolueno (800 ml) y se enfrió hasta 20 °C. Un sólido blanco que se precipitó se filtró y

se secó a presión reducida (50 °C/1,33 mbar [133 Pa] (1 torr)). De esta manera se obtuvo una sal de fosfonio (b) (420 g, 92 % de rendimiento).

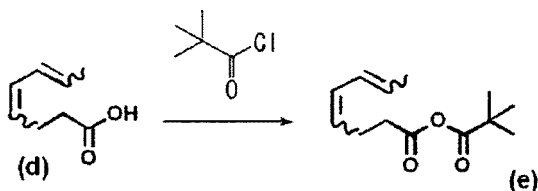
A continuación, en una corriente de nitrógeno, se colocaron la sal de fosfonio (b) (420 g, 0,92 mol), tolueno (1600 mL), carbonato de potasio (506,2 g, 3,66 mol) y crotonaldehído (256,7 g, 3,66 mol) en un matraz de 5 L, seguido de agitación a 65 °C durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se colocó agua (840 g) en esta, seguida de agitación durante 30 minutos, y después se sometió a separación de líquido. El disolvente se evaporó de la capa orgánica a presión reducida. Un sólido que se precipitó de esta manera se retiró por filtración. Esta solución se destiló a presión reducida (65 a 70 °C/2 mbar [200 Pa] (1,5 torr)) y se obtuvo 4,6-octadienoato de etilo (c) (114,4 g, 74 % de rendimiento).

(2) Etapa de hidrólisis



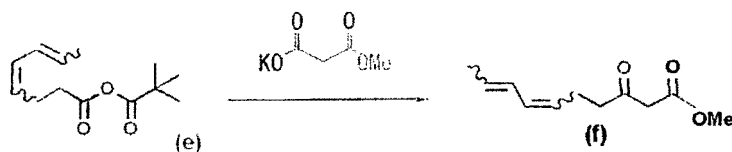
Una solución acuosa al 20% de hidróxido de potasio (477 g, 1,7 mol) y 4,6-octadienoato de etilo (c) (114,4 g, 0,68 mol) se colocaron en un matraz de cuatro bocas, seguido de agitación a 45 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó heptano (230 ml), y después se le agregó ácido clorhídrico al 35 % (177 g) por goteo. Después de la separación de líquido, la capa orgánica se lavó con agua (230 ml) y se evaporó el disolvente de esta a presión reducida. De esta manera se obtuvo ácido octadienoico (d) (90,6 g, 95% de rendimiento).

(3) Etapa mixta de síntesis de anhídrido ácido



En una corriente de nitrógeno, se agregaron ácido 4,6-octadienoico (d) (90,6 g, 0,65 mol), tolueno (720 mL) y cloruro de pivaloilo (85,7g, 0,71 mol) en un matraz de reacción de 2 L, seguido de enfriamiento hasta 5 °C. Se agregó trietilamina (71,9 g, 0,71 mol) por goteo durante 1 hora. Después, la temperatura se aumentó gradualmente hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Después de lavar tres veces con agua (270 ml) y la subsiguiente concentración, se obtuvieron 139,8 g de anhídrido del ácido de 4,6- octadienoato de pivaloilo en bruto (e).

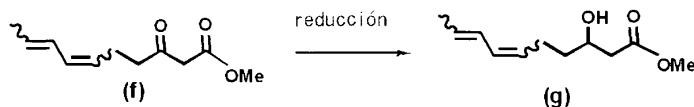
(4) Etapa de reacción de homologación



El anhídrido del ácido de 4,6-octadienoato de pivaloilo en bruto (e) (139,8 g) obtenido en la etapa (3) anterior, THF (140 ml) y trietilamina (69,3 g, 0,685 mol) se colocaron en un matraz de 500 mL, seguido de enfriamiento hasta 5 °C. Se le agregó imidazol (45,2 g, 0,72 mol), seguido de agitación durante 1 hora.

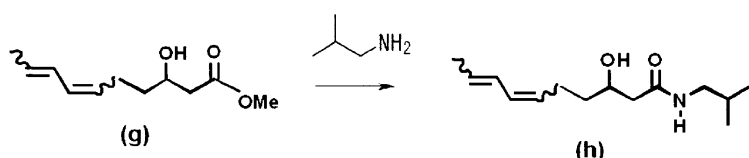
En una corriente de nitrógeno, se colocaron cloruro de magnesio (75,3 g, 0,79 mol), THF (560 ml) y sal monopotásica de malonato de metilo (155 g, 0,996 mol) en otro matraz de 2 L preparado. La solución de reacción antes mencionada se agregó por goteo durante 1 hora, seguida de agitación adicional durante 5 horas. Una solución acuosa al 35% de ácido clorhídrico (265 g, 2,55 mol) se agregó por goteo, seguida de separación de líquido. La capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa al 10% de carbonato de sodio (660 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, seguido de destilación a presión reducida (90 °C/0,67 mbar [0,67 hPa] (0,5 torr)). De esta manera se obtuvo 3-oxo-6, 8-decadienoato de metilo (f) (88,8 g, 70 % de rendimiento).

(5) Etapa de reducción



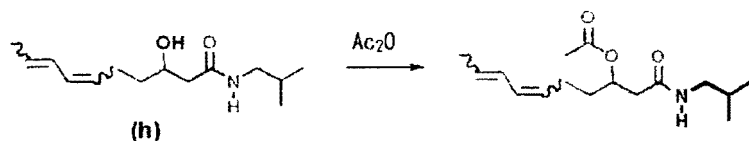
En una corriente de nitrógeno, se colocaron borohidruro de sodio (5,1 g, 0,14 mol) y THF (360 ml) en un matraz de 1 L, seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Se le agregó por goteo 3-oxo-6,8-decadienoato de metilo (f) (88,8 g, 0,45 mol) durante 1 hora. Después de completar la adición por goteo, se le agregó por goteo una solución acuosa al 35% de ácido clorhídrico (47 g), seguida de dos extracciones con acetato de etilo (180 mL). Después se lavó la capa orgánica con agua (178 mL) y el disolvente retiró a presión reducida. De esta manera se obtuvo hidroxí-6,8-decadienoato de metilo (g) (86,1 g, 0,43 mol, 96 % de rendimiento).

(6) Etapa de amidación



Se colocaron 3-hidroxi-6,8-decadienoato de metilo (g) (86,1 g, 0,43 mol) e isobutilamina (95,3 g, 1,3 mol) en un matraz de 500 mL, seguido de agitación a 90 °C durante 24 horas. Después de recuperar la isobutilamina a presión reducida, se le agregó heptano (700 ml), seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Se precipitó un sólido blanco que se filtró y se secó a presión reducida. De esta manera se obtuvo N-isobutil-3-hidroxi-6,8-decadienamida (h) (85,2 g, 0,35 mol, 82 % de rendimiento).

(Ejemplo 1) Producción de N-isobutil-3-acetoxi-6,8-decatrienamida



En una corriente de nitrógeno, se colocaron N-isobutil-3-hidroxi-6,8-decadienamida (h) (80,0 g, 0,336 mol), tolueno (240 ml), trietilamina (39,65 g, 0,403 mol) y DMAP (0,21 g, 0,0017 mol) en un matraz de 500 ml. Mientras se ajustaba la temperatura de reacción a 20 °C, se agregó por goteo anhídrido acético (37,7 g, 0,370 mol) durante 1 hora. Después de agitar durante 3 horas, se le agregó agua (160 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica que se obtuvo de esta manera se lavó con una solución acuosa al 0,5% de ácido clorhídrico (100 ml) y se lavó cuatro veces con agua (200 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y se obtuvo N-isobutil-3-acetoxi-6,8-decatrienamida (93,0 g, 0,331 mol, 98,6 % de rendimiento).

GC/MS (m/e); 281 (M⁺, 10 %), 238 (4), 221 (95), 206 (12), 192 (7), 178 (5), 155 (4), 149 (13), 128 (4), 115 (73), 107 (53), 93 (60), 79 (68), 57 (100), 43 (68), 30 (21)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,88 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 1,69 a 1,72 (m, 4H), 1,74 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,03 (s, 3H), 2,17 a 2,22 (m, 2H), 2,41 a 2,51 (m, 2H), 3,04 a 3,07 (m, 2H), 5,10 a 5,16 (nt, 1H), 5,18 a 5,24 (m, 1H), 5,64 a 5,70 (m, 1H), 5,85 (br, 1H), 5,91 a 5,99 (m, 1H), 6,21 a 6,27 (m, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 18,23, 20,00, 21,11, 23,44, 28,41, 33,87, 41,71, 46,83, 71,25, 126,54, 127,50, 129,43, 129,83, 131,10, 169,30, 170,56

(Ejemplo de referencia 2) Producción de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida



Se colocaron t-BuONa (35,03 g, 0,361 mol) y tolueno (600 ml) en un matraz de 1000 mL, seguido de enfriamiento hasta -5 °C. Se agregó N-isobutil-3-acetoxi-6,8-decatrienamida (93,0 g, 0,331 mol) por goteo durante 2 horas, seguido de agitación durante 1 hora. Se le agregó agua (200 ml) y la capa orgánica se separó. Después se lavó con agua (186 mL) cuatro veces y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida (130

a 135 °C/ 0,13 mbar [13 Pa] (0,1 torr)) y se obtuvo N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol) (67,0 g) con un rendimiento de 84,0 %.

A este respecto, la pureza de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida fue del 96,8 % y las proporciones de isómeros del resto alqueno fueron de: 79,0 % para (2E,6Z,8E), 17,5 % para (2E,6E,8E) y 3,5 % para (2E,6Z,8Z).

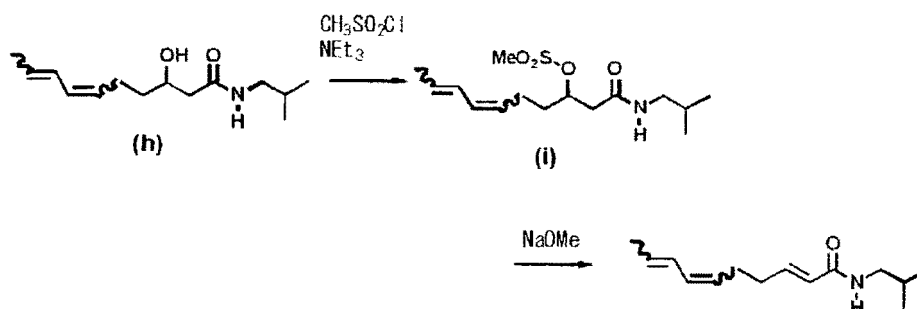
5 GC/MS (m/e); 221 (M⁺, 10%), 206 (3), 192 (4), 178 (2), 167 (2), 141 (70), 126 (44), 98 (30), 81 (100), 69 (15), 53 (17), 41 (24)

10 ¹H-NMR (CDCl₃); S 6,82 (dt, 1H, J = 15,3, 6,7 Hz), 6,28 (dd, 1H, J = 10,7, 15,0 Hz), 5,97 (dd, 1H, J = 10,7, 10,7 Hz), 5,87 (bs, 1H), 5,85 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,69 (dg, 1H, J = 15,0, 6,7 Hz), 5,26 (dt, 1H, J = 10,7, 6,8 Hz), 3,14 (dd, 2H, J = 6,8, 6,8 Hz), 2,31 (dt, 2H, J = 6,8, 6,8 Hz), 2,26 (dq, 2H, J = 6,7, 6,8 Hz), 1,81 (dg, 1H, J = 6,8, 6,8 Hz), 1,77 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,7 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃); S 166,45, 143,74, 130,29, 129,83, 128,03, 127,09, 124,65, 47,26, 32,50, 28,97, 26,79, 20,53, 18,67

(Ejemplo comparativo 1)

15 Como se ilustra más adelante, después de que 3-hidroxi-6,8-decadienamida (h) se convirtió en el éster del ácido metanosulfónico (i), se sintetizó N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol) mediante la eliminación del resto de metanosulfonato. La evaluación de estabilidad y sensorial de éste se compararon con las de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol) obtenido en el ejemplo de referencia 2 anterior.



20 En una corriente de nitrógeno, se colocaron N-isobutil-3-hidroxi-6,8-decadienamida (h) (85,2 g, 0,35 mol), acetato de etilo (680 ml) y trietilamina (72,1 g, 0,70 mol) en un matraz de 1 L equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de adición, seguido de enfriamiento hasta 5 °C. Después se le agregó cloruro de metanosulfonilo (44,7 g, 0,392 mol) por goteo durante 1 hora. Después de completar la adición por goteo, se le agregó agua (170 ml), seguida de separación del líquido. Se lavó adicionalmente con agua (170 ml) tres veces y se retiró el disolvente a presión reducida. De esta manera se obtuvo N-isobutil-3-sulfoniloxi-6,8-decadienamida (i) (108,9 g, 98% de rendimiento).

N-isobutil-3-sulfoniloxi-6,8-decadienamida (i)

GC/MS (m/e); 317 (M⁺, 3 %), 301 (18), 288 (2), 260 (3), 243 (1), 222 (48), 206 (12), 192 (7), 178 (5), 155 (4), 141 (18), 128 (40), 115 (50), 107 (53), 93 (63), 79 (80), 57 (100), 41 (68)

30 Se agregó una solución al 28 % de metóxido de sodio-metanol (75,5 g, 0,39 mol) por goteo durante 1 hora a una solución preparada mediante la disolución de N-isobutil-3-sulfoniloxi-6,8-decadienamida (i) (108,9 g) en THF (425 ml) y enfriamiento hasta 0 °C. Después de completar la adición por goteo, se realizó agitación adicional durante 2 horas. Se le agregó agua (170 g), seguida de separación de líquidos. Se lavó con agua (170 ml) dos veces y se retiró el disolvente a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se destiló a presión reducida (140 °C/0,4 mbar [40 Pa] (0,3 torr)) y se obtuvo N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol) (58,8 g) con un rendimiento del 76 % (a partir de N-isobutil-3-hidroxi-6,8-decadienamida (h)).

A este respecto, la pureza de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida fue del 97,2% y las proporciones de isómeros del resto alqueno fueron de: 78,2% para (2E,6Z,8E), 18,0% para (2E,6E,8E) y 3,8% para (2E,6Z,8Z).

(Evaluación de estabilidad)

40 El producto en bruto de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida obtenido en el ejemplo de referencia 2 antes de la destilación y el producto en bruto obtenido en el ejemplo comparativo 1 se compararon, como se muestra a continuación, para verificar la estabilidad térmica a 180 °C, asumiendo una destilación a temperatura alta.

En una corriente de nitrógeno, se colocaron juntos 1 g de cada uno de los productos en bruto en un matraz con 0,1 g de hexadecano como una sustancia patrón interno, seguido de agitación a 180 °C durante 6 horas. Mediante

cromatografía de gases, la proporción de área de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida se comparó con la proporción de área de la sustancia patrón interno para medir el porcentaje restante de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida.

El porcentaje restante después de 3 horas fue del 98 % en el ejemplo de referencia y 89 % en el ejemplo comparativo 1. Esto confirmó que N-isobutil-2,6,8-decatrienamida producida mediante el método de producción descrito en la presente memoria tiene, aparentemente, una estabilidad térmica mejorada.

(Evaluación sensorial)

La evaluación sensorial se llevó a cabo utilizando soluciones acuosas que contenían respectivamente 10 ppm de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida obtenidas en el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo comparativo 1. La Tabla 1 muestra el resultado.

[Tabla 1]

	Olor	Evaluación sensorial (acciones de entumecimiento y astringente)
Ejemplo de referencia 2	poco olor	claro y fuerte
Ejemplo comparativo 1	se percibieron un olor poco placentero a pescado y/o un olor similar a amina	agente saborizante fuerte pero ligeramente extraño

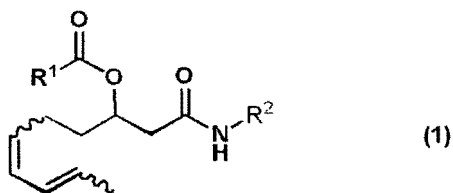
Se confirmó que, en comparación con N-isobutil-2, 6, 8-decatrienamida obtenida en el ejemplo comparativo 1, N-isobutil-2,6,8-decatrienamida obtenida en el ejemplo 2 prácticamente no tenía olor inusual y presentaba acciones de entumecimiento y astringentes excelentes.

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un intermedio novedoso útil en la elaboración de N-isobutil-2,6,8-decatrienamida (espilantol), útil como agente saborizante y de fragancia. El uso del intermedio permite la elaboración de espilantol de pureza alta con rendimiento alto, en donde el espilantol también es favorable en términos de estabilidad térmica, olor y eficacia.

REIVINDICACIONES

1. Un éster de amida representado por la siguiente fórmula general (1) :



en donde R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y un grupo fenilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y un átomo halógeno, R² representa un grupo hidrocarbonado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, y cada línea ondulada representa una configuración cis, una configuración trans o una mezcla de ambas configuraciones.

2. El éster de amida según con la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.
3. El éster de amida según la reivindicación 2, en donde R¹ es un grupo metilo.
4. El éster de amida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es un grupo isobutilo o un grupo s-butilo.