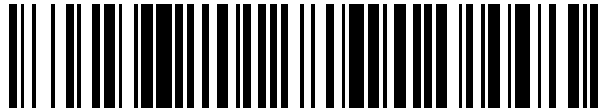


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 041**

51 Int. Cl.:

C11B 9/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 13/00 (2006.01)
C11D 3/50 (2006.01)
C07C 35/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 13178178 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2657328**

54 Título: **Composición de fragancia**

30 Prioridad:

29.06.2005 JP 2005189328
31.03.2006 JP 2006096628

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2015

73 Titular/es:

KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, Nihonbashi Kayaba-cho 1-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8210, JP

72 Inventor/es:

TOKI, NAOTOSHI;
ISHIDA, KOSAKU y
FUKUDA, KAZUYUKI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 530 041 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

Composición de fragancia

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un alcohol de decalina que tiene una estructura específica.

10 **Técnica anterior**

Recientemente, tanto en Japón como en otros países, a medida que varía el estilo de vida, la afluencia y la opulencia y el acercamiento a y efecto sobre la emoción provocada por la fragancia ha atraído la atención como factores para mejorar la calidad de vida. Al mismo tiempo, se ha demandado el desarrollo de fragancias que sean
15 altamente seguras y puedan lograr efectos altamente significativos cuando se mezclan pequeñas cantidades en vista de la carga sobre el entorno.

Las fragancias sintéticas que tienen una estructura policíclica y un olor leñoso y similar a ámbar se conocen por provocar un reminiscencia natural de madera natural o ámbar gris y adicionalmente persisten eficazmente, incluso
20 con pequeñas cantidades aplicadas, sobre diversos objetos tales como la piel, pelo y ropas de manera que se potencie el valor de las mismas desde los puntos de vista de tanto preferencia como funcionalidad.

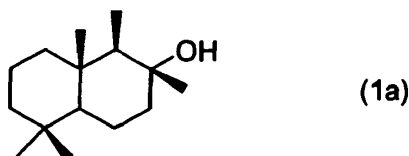
Ejemplo típicos de tales fragancias sintéticas incluyen acetilcedreno, isolongifolanona y éter cedrilmetílico; sin embargo, todos estos se preparan usando madera natural como materiales de partida, y de ahí que la excesiva tala produzca diversos problemas medioambientales tales como inundaciones. Por consiguiente, ha aumentado la
25 demanda de fragancias sintéticas preparadas usando materiales de partida distintos de madera.

G. Ohloff et ál. han prestado desde hace tiempo atención al esqueleto de decalina en relación con compuestos que tienen una estructura policíclica, y han informado que el 9-nordrimanol que tiene cuatro grupos metilo desarrolla un
30 olor que se parece mucho al del ámbar basándose en un estudio sintético sobre los alcoholes de decalina sustituidos con muchos grupos metilo; sin embargo, los alcoholes de decalina sustituidos con cinco o más grupos metilo o alcoholes de decalina con grupos etilo introducidos en ellos son inodoros, o no han creado interés (Documento no de patente 1). Adicionalmente, todavía no se ha desarrollado ningún procedimiento de producción industrial para ninguno de estos compuestos, y ninguno de estos compuestos se ha utilizado hasta la fecha como
35 fragancia.

Adicionalmente, el 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2,5,5-trimetil-2-naftalenol que tiene un esqueleto de octalina similar al esqueleto de decalina y grupos hidroxilo, y que se ha usado como fragancia, huele fuerte y de ahí que pueda mostrar su efecto en una pequeña cantidad de mezcla; sin embargo, este compuesto tiene un fuerte olor animalico y, por
40 tanto, tiene el inconveniente de ser de mala versatilidad en general.

Similarmente, el 7-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,6,7-tetrametilnaftaleno que tiene un esqueleto de octalina y un grupo acetilo y que se prepara a partir de mirceno, un material de partida natural, tiene versatilidad general, pero da un olor áspero y seco, y por tanto tiene el inconveniente de que tales características de este compuesto son
45 difícilmente compatibles con fragancias tales como perfumes que se requiere que tengan una alta calidad y una impresión de ser diferenciados.

Por otra parte, el 8-drimanol que tiene una estructura estérica representada por la fórmula (1a) no se estudió en el estudio de compuestos de fragancia que tienen un esqueleto de decalina llevado a cabo por G. Ohloff et ál.; en el
50 Documento no de patente 1 se ha informado que (9βH)-driman-8β-ol que tiene una estructura estérica diferente es inodoro, pero en su interior no se encuentra descripción adicional sobre el olor de driman-8β-ol.



Adicionalmente, J. R. Hlubucek encontró que *Nicotiana tabacum* L. en el tabaco griego contiene el compuesto representado por la fórmula (1a), e intentó preparar el compuesto representado por la fórmula (1a) a partir de drim-7-en-11-ol, pero el olor del compuesto preparado no se describió y no se conoce la importancia del mismo como fragancia (Documento no de patente 2).

C. R. Enzell obtuvo una mezcla que contiene 8-drimanol mediante una bioconversión de (z)-abienol, pero no se encuentra descripción sobre el aspecto de esta mezcla como fragancia (Documento no de patente 3).

[Documento no de patente 1] Croatica Chemica Acta, 58 (4), pág. 491 (1985)

[Documento no de patente 2] Acta Chemica Scandinavica, B 28, n.º 3 pág. 289 (1974)

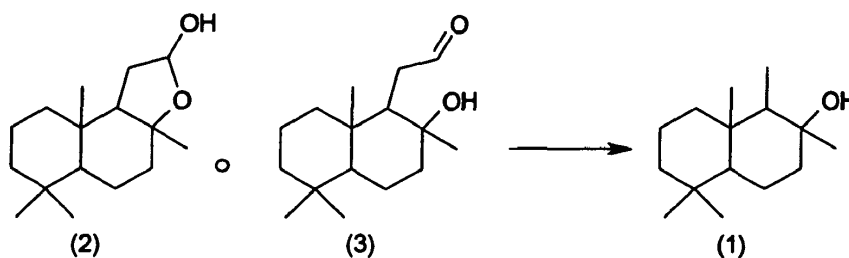
[Documento no de patente 3] Acta Chemica Scandinavica, 49, pág. 375 (1995)

5

Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de producción de un alcohol de decalina (1) sometiendo un hemiacetal (2) o un aldehído (3) a una reacción de descarbonilación.

10



Modos para llevar a cabo la invención

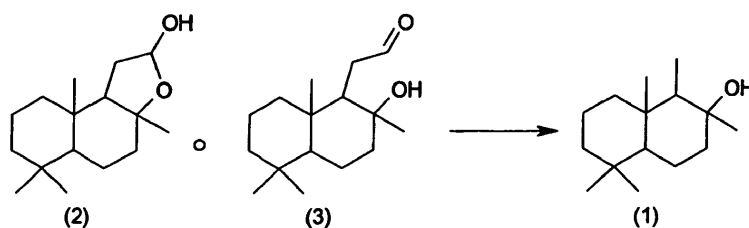
15 La presente invención se refiere a una composición de fragancia altamente versátil que provoca un olor de ámbar gris natural y puede obtener efectos para potenciar la calidez y una calidad de olor incluso en pequeñas cantidades.

Los presentes inventores han encontrado que el 8-drimanol, representado por la fórmula anterior (1a) y que nunca se ha encontrado que se aplique como fragancia, se caracteriza porque el 8-drimanol emite un fuerte olor de ámbar cuando se calienta aunque el propio 8-drimanol tiene un débil olor similar a ámbar leñoso.

20

Como procedimiento de producción de 8-drimanol (1a), el procedimiento anteriormente mencionado es conocido porque el drim-7-en-11-ol se usa como material de partida (Documento no de patente 2); sin embargo, este procedimiento usa un compuesto no fácilmente disponible como material de partida, y adicionalmente requiere 6 etapas. Por consiguiente, el 8-drimanol (1a) se produce preferentemente mediante el procedimiento de producción del alcohol de decalina (1) basado en la reacción de descarbonilación, representada por la siguiente fórmula de reacción, de hemiacetal (2) o aldehído (3). Según este procedimiento, el alcohol de decalina (1) puede producirse eficazmente mediante un número de etapas más pequeño.

25



30

[Conversión de hemiacetal (2) o aldehído (3) en alcohol de decalina (1)]

35 El procedimiento de producción de alcohol de decalina (1), según la presente invención, basado en la reacción de descarbonilación de hemiacetal (2) o aldehído (3), puede llevarse a cabo haciendo reaccionar estos compuestos usando un complejo de metal de transición. El hemiacetal (2) y el aldehído (3) pueden usarse cada uno solo o como una mezcla de los mismos.

40 Como complejo de metal de transición se prefieren complejos de rodio, complejos de rutenio y complejos de hierro; los complejos de rodio son más preferibles. De estos se prefieren halotris(trifenilfosfina)rodio (I) y halocarbonilbis(trifenilfosfina)rodio (I); clorotris(trifenilfosfina)rodio (I); $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, clorocarbonilbis(trifenilfosfina)rodio (I); $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, y similares son más preferibles.

45 El complejo de metal de transición se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 20 moles, más preferentemente de 1 a 2 moles, basado en 1 mol de la cantidad total de hemiacetal (2) y aldehído (3).

Adicionalmente, añadiendo una cantidad apropiada de un ligando de fosfina bidentado al complejo de rodio, la cantidad del complejo de rodio usado puede reducirse drásticamente, y por consiguiente la reacción puede hacerse posible con una cantidad catalítica del complejo. Ejemplos del ligando de fosfina bidentado usado incluyen 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 1,4-bis(difenilfosfino)butano; es particularmente útil 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

50

Si se añade un ligando de fosfina bidentado, la cantidad de adición del ligando de fosfina bidentado es de 1 a 50 moles, más preferentemente de 1 a 4 moles, basado en 1 mol del complejo de rodio. En este caso, la cantidad del complejo de rodio es apropiadamente de 0,00001 a 1 mol, y preferentemente de 0,001 a 0,05 moles desde el punto de vista de economía y productividad, basado en 1 mol de la cantidad total de hemiacetal (2) y aldehído (3).

El complejo de rodio y el ligando de fosfina bidentado pueden añadirse intermitentemente en el transcurso de la reacción. Adicionalmente, el complejo de rodio y el ligando de fosfina bidentado pueden añadirse por separado, o el ligando puede coordinarse con el complejo de rodio antes de la adición.

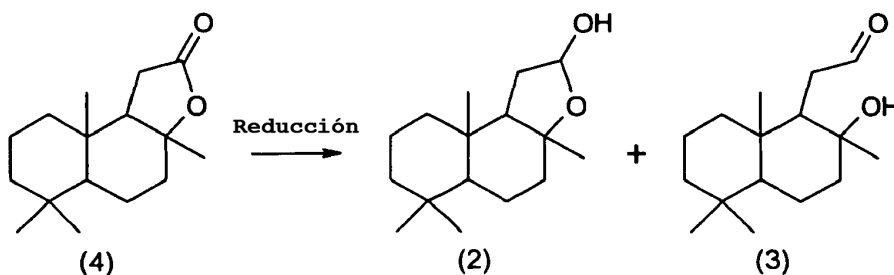
Como disolvente de reacción se prefieren disolventes que contienen halógeno o aromáticos. Por ejemplo, se prefieren diclorometano, benceno, tolueno y xileno. En la reacción con una cantidad catalítica del complejo de rodio, el xileno es más preferible debido a que el xileno es aplicable a una reacción a alta temperatura. La cantidad de disolvente es de 1 a 100 ml, y preferentemente aproximadamente de 1 a 10 ml desde el punto de vista de la productividad, basado en 1 g de la cantidad total de hemiacetal (2) y aldehído (3).

En la atmósfera en la que se hace actuar el complejo de metal de transición sobre el hemiacetal (2) o aldehído (3), un gas inerte tal como un gas nitrógeno o gas argón se usa preferentemente. La temperatura de reacción se fija preferentemente a temperaturas exclusivas de temperaturas extremadamente altas, y normalmente preferentemente fijadas a 20 hasta 120 °C. La reacción con una cantidad catalítica del complejo de rodio es un modo de reacción en el que el monóxido de carbono se descarga fuera del sistema de reacción y, por consiguiente, la reacción se lleva a cabo preferentemente en un flujo de gas nitrógeno a reflujo del disolvente, y de ahí que la temperatura de reacción se fije preferentemente a una temperatura en la vecindad del punto de ebullición del disolvente.

El punto terminal de la reacción puede fijarse en el momento en el que el hemiacetal (2) y el aldehído (3) desaparecen basándose en la cromatografía de gases, cromatografía de líquidos en capa fina o similares. El tiempo de reacción es normalmente de 1 a 24 horas.

[Conversión de esclareolida (4) en hemiacetal (2) y aldehído (3)]

Adicionalmente, el hemiacetal (2) y aldehído (3) usados en la reacción anteriormente mencionada pueden producirse reduciendo esclareolida (4).



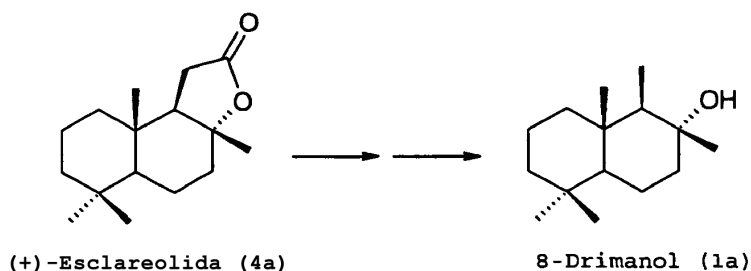
Como agente reductor se prefieren hidruros metálicos; el hidruro de aluminio es más preferible. La cantidad del agente reductor es preferentemente de 0,1 a 5 moles, más preferentemente de 0,5 a 2 moles, basado en 1 mol de esclareolida (4).

Como disolvente se prefieren aquellos disolventes que tienen un bajo punto de congelación; por ejemplo, se prefieren diclorometano, hexano y tolueno. Los disolventes anhidros son más preferibles.

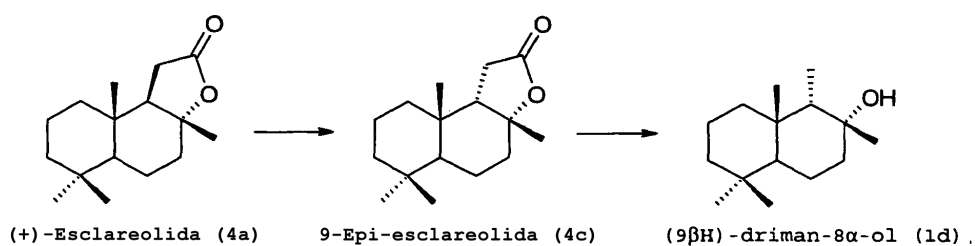
La atmósfera en la que un agente reductor se hace actuar sobre la esclareolida (4) es preferentemente una atmósfera de un gas inerte tal como gas nitrógeno o gas argón bajo condiciones anhidras. La temperatura de reacción se fija preferentemente a bajas temperaturas, más preferentemente se fija a -78 °C hasta -40 °C.

El punto terminal de la reacción puede fijarse en el momento en el que la esclareolida (4) desaparece basándose en cromatografía de gases, cromatografía de líquidos en capa fina o similares. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 2 horas.

Según el procedimiento de la presente invención, cuando la (+)-esclareolida (4a) obtenida oxidando (-)-esclareol, que es un extracto obtenido de salvia sclarea natural, se usa como esclareolida (4), el 8-drimanol (1a) se obtiene como alcohol de decalina (1). No se ha sabido que el 8-drimanol (1a) sea útil como fragancia; el 8-drimanol (1a) emite solo un débil olor a ámbar a temperatura ambiente, pero se caracteriza porque el 8-drimanol (1a) emite un fuerte y sorprendente olor a ámbar calentando a temperaturas corporales hasta 50 °C.

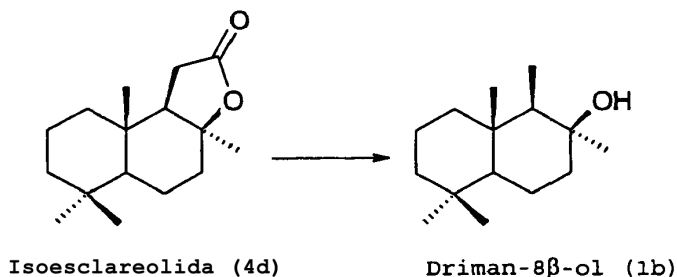


5 Calentando la (+)-esclareolida (4a) en ácido fórmico en presencia de ácido sulfúrico concentrado se obtiene 9-epi-esclareolida (4c) (Documento no de patente 1). Llevando a cabo la reacción de la presente invención usando esta epi-forma puede obtenerse (9βH)-driman-8α-ol (1d). Este compuesto tiene un grupo hidroxilo en una posición ecuatorial del mismo modo que en 8-drimanol (1a) y tiene una estructura estérica similar a la de 8-drimanol (1a) para tener un olor a ámbar.

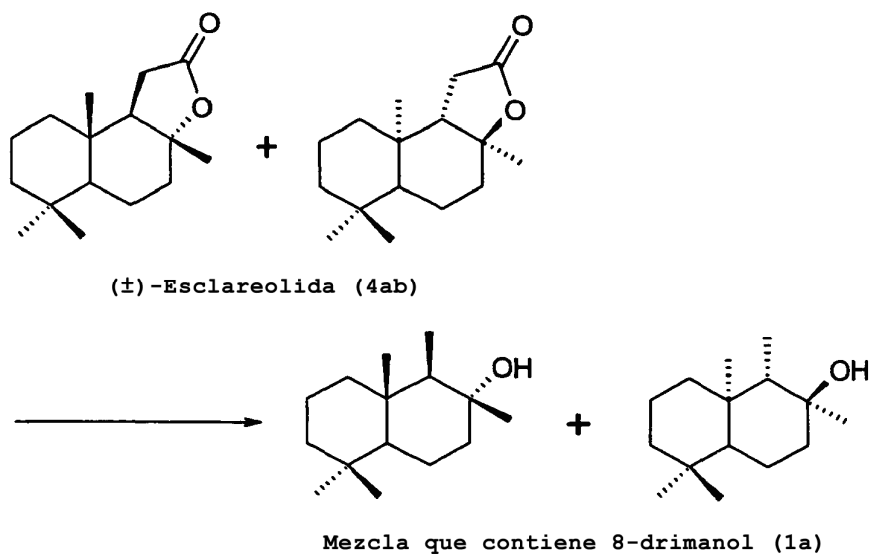


10

Adicionalmente, cuando la iso-esclareolida (4d) se usa como esclareolida (4), se obtiene driman-8β-ol (1b).



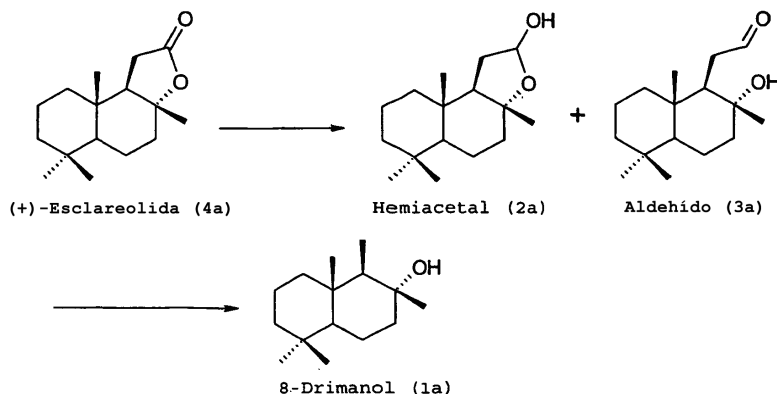
15 Además, como esclareolida (4) también puede usarse una mezcla; una mezcla que contiene 8-drimanol (1a) puede producirse más económicamente a partir de (±)-esclareolida (4ab) obtenida de ácido homofarnesílico o similares por medio de un procedimiento hasta ahora conocido (documento JP-A-8-506103).



20

Ejemplos**Ejemplo de producción 1**

5 [Producción de 8-drimanol (1a)]



10 En un matraz de cuatro bocas de 200 ml equipado con un agitador y un termómetro, 5 g de (+)-esclareolida y 60 ml de diclorometano anhidro se dispusieron en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron mientras se agitaban a -78 °C. A la disolución así preparada se añadieron lentamente gota a gota 22 ml de una disolución en n-hexano de hidruro de diisobutilaluminio usando una jeringuilla y se agitó mientras que se enfriaba durante 25 minutos. A partir de ahí, 12,5 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron lentamente y la disolución se calentó mientras se agitaba hasta temperatura ambiente. La disolución se diluyó con éter dietílico, luego se agitó durante 1,5 horas, luego se añadió sulfato de magnesio anhidro y se agitó durante un tiempo, y luego se filtró con Celite. El filtrado se concentró por eliminación a presión reducida dando 4,75 g (rendimiento: 95 %) de un cristal blanco (una mezcla de hemicetal (2a) y aldehído (3a)).

20 A continuación, 2 g de la sustancia sólida obtenida se disolvieron en 320 ml de diclorometano en un matraz de cuatro bocas de 1 l y se agitaron durante algunos minutos. A la disolución se añadieron 7,5 g de clorotris(trifenilfosfina)rodio (I), y la disolución se agitó durante 13 horas en condiciones de reflujo. A partir de ahí, la disolución se hizo volver a temperatura ambiente, luego se agitó adicionalmente durante 30 minutos, y a partir de ahí se filtró. El filtrado se sometió a eliminación a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 en volumen) dando 1,2 g (rendimiento: 60 %) de 8-drimanol (1a).

25 Se identificó que el compuesto así obtenido era 8-drimanol (1a) basándose en los siguientes espectros.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ : ppm): 0,79 (3H, s), 0,80 (3H, s), 0,87 (3H, s), 0,83-0,94 (4H, m), 1,11 (3H, s), 1,13-1,31 (4H, m), 1,36-1,45 (3H, m), 1,52-1,65 (3H, m), 1,89 (1H, m)

30 RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ : ppm): 7,83, 14,81, 19,09, 20,91, 22,04, 23,55, 33,63, 33,88, 38,18, 40,23, 42,28, 44,81, 55,93, 56,47, 73,35

IR [$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): cm^{-1}]: 3314, 2925, 1463, 1377, 1158, 1077, 937, 722

35 [α] $^{25}_{\text{D}}$ -20,9° (c 0,57, CHCl_3)

[Evaluación del olor]

40 Una hoja de lámina de aluminio se dispuso sobre una placa caliente, 0,1 g del componente (a) obtenido mediante el procedimiento anteriormente mencionado se dispuso sobre la hoja de lámina de aluminio, y el olor se evaluó mientras que la temperatura se iba elevando; los resultados obtenidos son del siguiente modo.

Temperatura ambiente: Se identificó un débil olor leñoso.

40 °C: Se intensificó la sensación a ámbar.

50 °C: Se identificó un fuerte olor a ámbar con dulzura.

45 60 °C: Se identificó un olor a ámbar extremadamente fuerte.

Ejemplo de producción 2

50 [Producción de 8-drimanol (1a) con una cantidad de catalizador de 0,034 equivalentes]

En un matraz de cuatro bocas de 300 ml equipado con un termómetro, un tubo de reflujo y una barra agitadora se dispusieron 1,92 g (2,08 mmoles) de clorotris(trifenilfosfina)rodio (I), 1,89 g (4,58 mmoles) de 1,3-

bis(difenilfosfino)propano y 139 ml de xileno deshidratado, y el aire en el matraz se sustituyó con nitrógeno. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura del baño de aceite de 80 °C, y se calentó a medida que se agitaba durante 15 minutos. Entonces, al matraz se añadieron 15,36 g (60,9 mmoles) de una mezcla de hemiacetal (2a) y aldehído (3a) obtenida del mismo modo que en el Ejemplo de producción 1, y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura del baño de aceite de 155 °C, y se calentó a reflujo y mientras que se agitaba durante 9 horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción, la sustancia sólida se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y se sometió tres veces a purificación en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) dando 6,28 g (pureza: 99 %, 27,8 mmoles, rendimiento: 46 %) de 8-drimanol (1a).

10 Ejemplo de producción 3

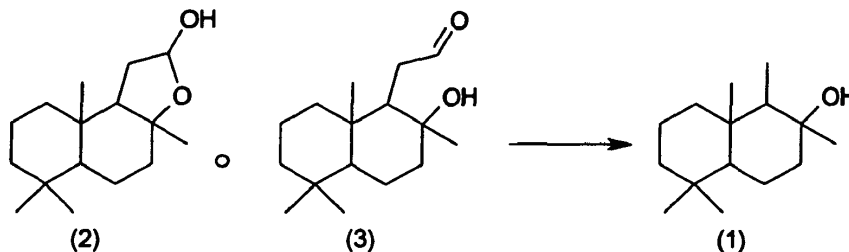
[Producción de 8-drimanol (1a) con una cantidad de catalizador de 0,0025 equivalentes]

En un matraz de cuatro bocas de 100 ml equipado con un termómetro, un tubo de reflujo y una barra agitadora se dispusieron 0,139 g (0,15 mmoles) de clorotris(trifenilfosfina)rodio (I), 0,068 g (0,165 mmoles) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 10 ml de xileno deshidratado, y el aire en el matraz se sustituyó con nitrógeno. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura del baño de aceite de 80 °C, y se calentó a medida que se agitaba durante 15 minutos. Entonces, al matraz se añadieron 1,27 g (5 mmoles) de una mezcla de hemiacetal (2a) y aldehído (3a) obtenida del mismo modo que en el Ejemplo de producción 1, y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura del baño de aceite de 155 °C, y se calentó a reflujo y mientras que se agitaba en un flujo de nitrógeno. Después de un tiempo transcurrido de 8 horas se añadieron adicionalmente 0,068 g (0,165 mmoles) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano para mejorar la tasa de reacción, y después de un tiempo transcurrido total de 10 horas se identificó que los materiales de partida habían desaparecido casi completamente. A la mezcla de reacción se añadieron 2,54 g (10 mmoles) de la mezcla de hemiacetal (2a) y aldehído (3a) y 20 ml de xileno deshidratado, y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura del baño de aceite de 155 °C a reflujo y mientras se agitaba en un flujo de nitrógeno. En el transcurso de la reacción se encontró que la tasa de reacción disminuyó, y por tanto todavía se añadieron adicionalmente 0,068 g (0,165 mmoles) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano para que la tasa de reacción se recuperara al mismo nivel que en la etapa inicial. Dichas operaciones se repitieron para usar una cantidad total de 0,272 g (0,66 mmoles) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y una cantidad total de 60 ml de xileno deshidratado, y así, una cantidad total de 15,24 g (60 mmoles) de la mezcla de hemiacetal (2a) y aldehído (3a) se convirtió en 8-drimanol (1a) (rendimiento de CG basado en patrón interno: 76 %).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de alcohol de decalina (1) sometiendo hemiacetal (2) o aldehído (3) o una mezcla de los mismos a una reacción de descarbonilación:

5



2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha descarbonilación se lleva a cabo en presencia de un complejo de metal de transición.

10

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho complejo de metal de transición está seleccionado de complejos de rodio, complejos de rutenio y complejos de hierro.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho complejo de metal de transición es un complejo de rodio.

15

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicho complejo de rodio es halotris(trifenilfosfina)rodio (I) o halocarbonilbis(trifenilfosfina)rodio (I).

6. El procedimiento según la reivindicación 4 o 5, en el que dicho complejo de rodio está presente en combinación con un ligando de fosfina bidentado.

20

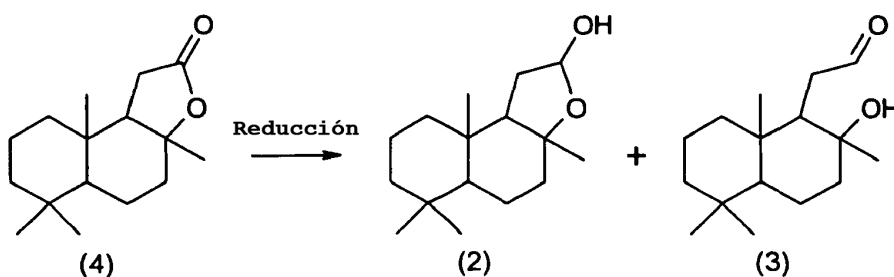
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el ligando de fosfina bidentado es 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano o 1,4-bis(difenilfosfino)butano.

25

8. El procedimiento según la reivindicación 6 o 7, en el que la cantidad del complejo de rodio es de 0,00001 a 1 mol basado en 1 mol de la cantidad total de hemiacetal (2) y aldehído (3), y la cantidad del ligando de fosfina bidentado es de 1 a 50 moles basado en 1 mol del complejo de rodio.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente, antes de la reacción de descarbonilación, una etapa de producir el hemiacetal (2), el aldehído (3) o la mezcla de los mismos reduciendo una esclareolida representada por la fórmula (4):

30



35

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que la reducción se realiza con un hidruro metálico como agente reductor.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el alcohol producido de la fórmula (1) es 8-drimanol (1a):

40

