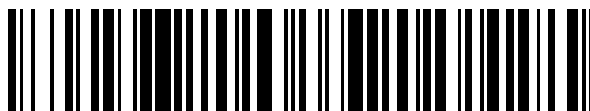


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 402**

51 Int. Cl.:

C07C 35/08 (2006.01)

A23L 1/226 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2005** **E 05763743 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015** **EP 1791801**

54 Título: **Derivados alquilados del p-mentan-3-ol y su utilización como agentes refrescantes**

30 Prioridad:

13.05.2004 FR 0405210

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

04.03.2016

73 Titular/es:

**ROBERTET S.A. (100.0%)
37, Avenue Sidi Brahim
06130 Grasse, FR**

72 Inventor/es:

**JOULAIN, DANIEL;
FUGANTI, CLAUDIO;
SERRA, STEFANO y
VECCHIONE, ANDREA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 562 402 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

Derivados alquilados del *p*-mentan-3-ol y su utilización como agentes refrescantes

La presente invención se refiere a nuevos derivados cristalizados alquilados del *p*-mentan-3-ol y a su aplicación, principalmente como agentes refrescantes.

- 5 Existe una necesidad continua de sustancias que producen un efecto de frescor en la boca o sobre la piel. En el caso de los alimentos, incluyendo las bebidas, caramelos, chicles y productos de higiene bucal, corporal o medicamentosa, se buscan sobre todo sustancias que producen específicamente una sensación de frío, sin aportar otros efectos en el campo del aroma o el gusto. Ya se conocen numerosas sustancias químicamente definidas que están dotadas de un poder refrescante intenso. La más conocida es el *l*-mentol, el constituyente principal de determinados aceites esenciales de mentas (*Mentha spp.*), por ejemplo *Mentha arvensis*, de la que se puede aislar en estado de gran pureza por cristalización. Ya sea de origen natural o sintético, gracias a su precio módico, el mentol tiene numerosas aplicaciones en las preparaciones alimentarias y de higiene bucal. Sin embargo, además de su volatilidad demasiado elevada, el *l*-mentol posee varios otros inconvenientes, como un olor típico que recuerda evidentemente a la menta, así como un gusto amargo, que lo hace inadecuado en las formulaciones para las que estos atributos son indeseables. Además, puede provocar una sensación de quemazón cuando se utiliza a alta concentración, y a veces puede provocar interacciones con los demás componentes de las mezclas aromáticas.

Por esta razón, desde hace tiempo, se ha buscado sintetizar sustancias que procuran una sensación fisiológica de frescor lo más intensa y duradera posible, con una ausencia de amargor y de olor.

Será igualmente deseable disponer de dichas sustancias en forma cristalizada.

- 20 Una primera solución consiste en aumentar el peso molecular del mentol conservando su estructura de base. Los derivados hidroxilados del mentol como el hidroxil-8-*p*-mentan-3-ol se describen en la patente US 5 959 161. El mono-succinato de mentilo y sus aplicaciones como agente refrescante se reivindican en las patentes US 5 725 865 y 5 843 466. De forma similar, el mono-glutarato correspondiente se describe en WO 2003/043431. Los carbonatos mixtos de mentilo y de polioles como el glicerol y el propilen-glicol, descritos en la patente US 3 419 543 son también buenos candidatos. El lactato de *l*-mentilo se describe en DE-A-2 608 226.

- Otra solución consiste en injertar sobre el mentol un radical sustituido con grupos alquilados e hidroxilados para obtener derivados que portan el radical mentoxil-. Así, se ha constatado que numerosos derivados de esta categoría responden a las exigencias explicitadas anteriormente. Se pueden citar, entre otros, (-)-mentoxipropano-1,2-diol descrito en la patente US 4 459 425 por la empresa Takasago Perfumery Co. Los acetales cíclicos de la mentona se relacionan con esta categoría, como el glicerol-acetal descrito en la patente US 5 266 592.

- Otra categoría de productos refrescantes con esqueleto *p*-mentan-3-ilo es aquella en la que se injerta una función carboxamida sobre el ciclo. Entre los numerosos derivados que se han sintetizado y reivindicado en diversas patentes por la empresa Wilkinson Sword Ltd., la *N*-etil-*p*-mentano-3-carboxamida, denominada WS-3, se produce y se utiliza ampliamente en este momento. Se ha encontrado igualmente que el resto *p*-mentan-3-ilo no es indispensable y que las *N*-alquilcarboxamidas convenientemente sustituidas pueden ser muy activas; éste es el caso para la 2-isopropil-*N*,2,3-trimetilbutiramida, también denominada WS-23.

- Recientemente, la empresa Nestec ha descubierto en la malta torrefacta determinados derivados de pirrolidinil-furanonas, y en particular la 4-metilo-3-(1-pirrolidinil)-[5H]furanona, dotados de efecto refrescante muy intenso. La utilización de estas sustancias como agentes refrescantes se reivindica en la patente US 6 592 884. No obstante, en las condiciones habituales de utilización de los productos con efecto refrescante, la utilización de estas enaminas se obstaculiza por su estabilidad relativamente mediocre, con producción de olor desagradable de pirrolidina y pardeamiento importante.

- La solicitud francesa N° 2 359 604 describe utilización de un derivado del mentol que posee un grupo 2-hidroxietilo sobre el carbono 3 del resto *p*-mentanilo, como una nueva sustancia refrescante. De hecho, el 3-hidroxi-*p*-mentan-3-etanol obtenido según el método descrito en este documento tiene el aspecto de un líquido meloso, constituido por al menos dos parejas de estereo-isómeros, cada uno en la proporción aproximada 85:15. Se ha observado más tarde que el procedimiento de obtención de esta mezcla era también la causa de la presencia de varios otros constituyentes menores que alteran negativamente el comportamiento esperado, principalmente por la presencia de un olor mentolado perceptible, y de un gusto amargo.

- Los documentos M. Perry et al. (Bull. Soc. Chim. Fr., n° 10, 1969, páginas 3J74-3580 y J. Kulesza et al.: Riechstoffe, Aromen, Körperpfle gemittel, vol. 24, n° 8, 1974, páginas 226-229) describen un compuesto que responde a la fórmula A de la presente solicitud de patente europea en la que R² es un átomo de hidrógeno y R¹ un radical -(CH₂-OH). Pero estos documentos no se interesan ni por las propiedades refrescantes de este compuesto ni menos por su forma cristalizada.

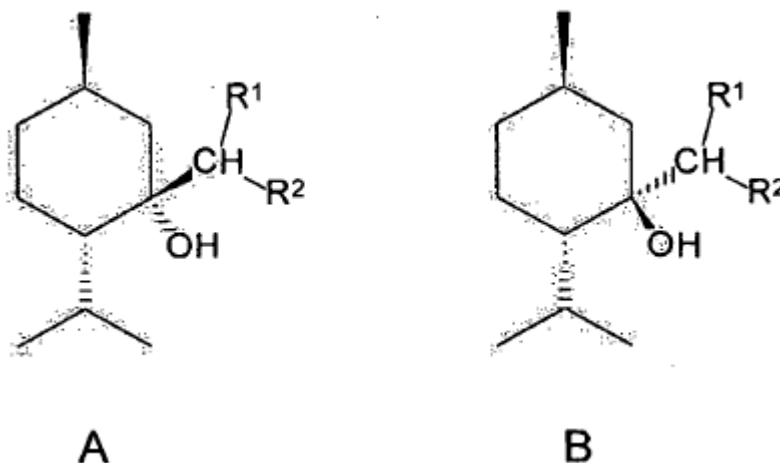
- 55 De forma sorprendente, la solicitante ha descubierto que nuevos derivados cristalizados alquilados en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol procuraban una sensación fisiológica de frescor intenso y duradero, con una ausencia de amargor y

de olor.

El documento Fuganti C, et al. (Tetrahedron: Asymmetry 19, 2008, páginas 2425-2437, publicado después del depósito de la presente solicitud de patente, describe, entre otros, compuestos de la familia de los descritos en la presente solicitud y los estudia en su forma cristalizada

- 5 Este documento muestra bien que estos compuestos en forma cristalizada superan los inconvenientes enunciados para el 3-(2'-hidroxi-etil)-p-mentan-3-ol en forma líquida.

Es por esto por lo que la presente solicitud tiene por objeto un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol, de fórmula A o B,



10 en las que:

- Cuando R^2 representa hidrógeno, entonces R^1 representa un radical hidroxilo o un grupo $-CH_2OH$, o
- Cuando R^2 representa un radical metilo, entonces R^1 representa un radical hidroxilo o un grupo $-(CH_2)_n-OH$, con $n = 2$ ó 3 , o
- Cuando R^2 representa un radical hidroxilo, entonces R^1 representa un radical metilo o un grupo $-(CH_2)_n-OH$, con $n = 1, 2$ ó 3 .

En las condiciones preferentes de aplicación de la invención, R^2 representa hidrógeno o un radical metilo. En otras condiciones preferentes de aplicación de la invención, R^2 representa un radical hidroxilo. En otras condiciones preferentes más de aplicación de la invención, n tiene el valor 0, 1 ó 2 y particularmente el valor 0 ó 1.

Entre los compuestos de la invención se pueden citar más particularmente

- 20 - (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **1a**,
 - (-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **1b**,
 - (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol **2a**,
 - (-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol **2b**

25 Las fórmulas de los compuestos identificados figuran al final de la descripción. La presente solicitud también tiene por objeto un procedimiento de preparación de un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol de fórmula A o B anterior en la que R^2 representa H y R^1 representa un grupo $-(CH_2)_n-OH$ en el que n es igual a 1, caracterizado porque se efectúa una reacción de Reformatzki entre un α -halógenoacetato de alquilo y la (-)-mentona pura más del 95%, seguido de la reducción del β -hidroxiéster así obtenido en diol-1,3 mediante un hidruro como $LiAlH_4$ para obtener los isómeros del 3-hidroxi-*p*-mentan-3-etanol esperados.

30 La presente solicitud tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol de fórmula A anterior en la que R^2 representa hidrógeno y R^1 representa un grupo $-(CH_2)_n-OH$ en el que $n = 0$, caracterizado porque se condensa un halogenuro de vinilmagnesio como el bromuro de vinilmagnesio con la (-)-mentona, después se procede a una acetilación del vinilcarbinol terciario obtenido, después se procede a una ozonólisis para obtener un ozónido que se reduce preferentemente in-situ,
 35 principalmente mediante borohidruro de sodio, después se hidroliza el acetato así formado, para obtener el diol-1,2

esperado, que se aísla y si se desea se purifica por ejemplo por cristalización.

La presente solicitud tiene además por objeto un procedimiento de preparación de un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol de fórmula B anterior en la que R² representa hidrógeno y R¹ representa un grupo -(CH₂)_n-OH en el que n = 0 caracterizado porque se prepara de forma selectiva una cianhidrina de la (-)-mentona, que se reduce con un hidruro para obtener el diol-1,2 esperado, que se aísla y si se desea se purifica por ejemplo por cristalización.

Los derivados del *p*-mentan-3-ol objeto de la presente invención poseen propiedades y cualidades muy interesantes. Procuran principalmente una sensación de frescor, sin producción del olor característico del mentol y sin amargor.

Estas propiedades justifican la utilización de los derivados del *p*-mentan-3-ol descritos anteriormente, en la perfumería, la cosmetología.

Es por esto por lo que la presente solicitud tiene también por objeto una composición de perfumería o cosmética, o también una composición alimentaria, caracterizada porque contiene un derivado del *p*-mentan-3-ol descrito anteriormente, principalmente a título de refrescante o por su olor mentolado.

Estas composiciones pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y presentarse en las formas utilizadas comúnmente, por ejemplo a título no limitativo: lociones, lociones para después del afeitado, aguas de colonia, desodorantes, champúes, cremas para afeitado, pastas dentífricas y otros productos para la higiene bucal, ungüentos, aerosoles, la aromatización de productos alimentarios entre ellos: caramelos, chicles, helados cremosos, bebidas, citadas a título no limitativo, y tabacos.; se preparan según los métodos habituales.

El o los derivados del *p*-mentan-3-ol pueden incorporarse a excipientes empleados habitualmente en estas composiciones, tales como la goma arábiga, lactosa, almidón, vehículos acuosos o no, conservantes.

La presente invención tiene además por objeto un procedimiento de preparación de una composición descrita anteriormente, caracterizado porque se mezcla, según los métodos conocidos por sí mismos, el o los derivados del *p*-mentan-3-ol con ingredientes aceptables.

Las condiciones preferentes de aplicación de los derivados del *p*-mentan-3-ol descritas anteriormente se aplican igualmente a otros objetos de invención apuntados anteriormente, principalmente a las composiciones de perfumería o cosmética.

Los ejemplos que siguen ilustran la presente solicitud.

Ejemplos 1 y 2: (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **1a** y (-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **1b**.

Una disolución de 0,1 moles de (-)-mentona pura al 85% y 0,16 moles de bromoacetato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano (THF) se añade con cuidado a una suspensión hirviendo y agitada de 0,3 moles de cinc en polvo previamente activada con una pequeña cantidad de yodo. Cuando la reacción se ha iniciado, se interrumpe el calentamiento y se sigue la adición para que la reacción exotérmica mantenga el reflujo del disolvente. Una vez se ha terminado la adición, se calienta de nuevo durante una hora. Se filtra la mezcla de reacción enfriada sobre Celite, se lava ésta con 250 ml de THF y 250 ml de acetato de etilo.

Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución diluida de ácido clorhídrico y con disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca y los disolventes se evaporan. El residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice, utilizando como disolvente de elución hexano que contiene proporciones crecientes de acetato de etilo. Se aíslan así los dos aductos diastereoisómeros de Reformatzki en la proporción 4:1 (rendimiento 70-75%).

Cada hidroxi-éster separado, en disolución al 20% en THF seco, se añade a una suspensión hirviendo de 1,5 equivalentes molares de aluminiohidruro de litio en THF.

Después de tres horas de reflujo, se enfría y se añaden sucesivamente acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae con éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se secan y se eliminan los disolventes.

El residuo se cromatografía sobre una pequeña columna de gel de sílice, utilizando la mezcla hexano-acetato de etilo 95:5 como disolvente de elución. Se obtiene un aceite que se solidifica. El sólido bruto se cristaliza en 1,5 a 2 volúmenes de hexano, para dar lugar a cada uno de los dos dioles diastereoisómeros con un rendimiento de 70-80%.

Análisis:

(-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **1a**. F. 80-82°C; [α]_D -16°; RMN 1H α 0,77-0,98 (2H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,5Hz), 0,91 (6H, d, J = 6,7Hz), 1,03 (1H, ddd, J = 12,9, 3,5, 2,0Hz), 1,27-1,59 (3H, m), 1,60-1,93 (3H, m), 2,12-2,36 (2H, m), 2,23 (2H, s), 3,70-3,83 (1H, m), 3,99 (1H, ddd, J = 14,5, 10,3, 4,1Hz); RMN 13C δ 17,6, 20,0, 22,1, 23,3,

25,2, 27,5, 34,6, 40,5, 45,9, 49,7, 58,6, 75,0; espectro de masa: m/z 200 (M^+), 185, 155, 137, 115 (100%), 97, 81, 69, 55; espectro IR (nujol): ν (cm^{-1}) 856, 1.072, 3.299, 3.378.

(-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **1b**. F. 84-88°C; $[\alpha]_D$ -33,4°; RMN ^1H δ 0,80-1,02 (1H, m), 0,85 (3H, d, J = 6,7Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,2Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,7Hz), 1,1 (2H, m), 1,26-1,50 (1H, m), 1,57-1,80 (3H, m), 1,83-2,00 (1H, m), 2,04-2,26 (2H, m), 2,30 (2H, s), 3,72-3,85 (1H, m), 3,93 (1H, ddd, J = 13,9, 10,8, 3,1Hz); RMN ^{13}C δ 19,6, 22,4, 24,1, 24,8, 24,9, 30,3, 32,6, 35,1, 47,1, 54,1, 59,2, 77,1; espectro de masa: m/z 200 (M^+), 185, 155, 149, 143, 137, 129, 121, 115 (100%), 97, 88, 81, 69, 55; espectro IR: (nujol): ν (cm^{-1}) 866, 871, 1.157, 3.308.

Estos dos dioles tienen un efecto refrescante intenso, y sobre sin amargor ni olor mentolado perceptibles.

Ejemplo 3: (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol **2a**.

Se prepara previamente una disolución de bromuro de vinilmagnesio poniendo 0,15 moles de magnesio en virutas y 0,13 moles de bromuro de vinilo en disolución al 15% en THF. Esta disolución se añade bajo nitrógeno a una disolución de 0,1 moles de (-)-mentona en 80 ml de THF, a una temperatura comprendida entre -20° y -30°C. Después de dos horas de agitación, la mezcla de reacción se lleva a la temperatura ambiente. Después se enfría a 0°C, y se añade una disolución de cloruro de amonio. Se decanta la fase acuosa y se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución helada de ácido clorhídrico 0,1 N, bicarbonato de sodio saturado y con disolución salina concentrada. Después de secar sobre sulfato de sodio, el residuo aceitoso (16,3 g) obtenido después de eliminar los disolventes, se pone en disolución en 100 ml de anhídrido acético, al que se añaden 2,5 g (0,03 moles) de acetato de sodio. Esta mezcla se lleva a ebullición con agitación durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado. Después de dejarla durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se extrae dos veces con 250 ml de una mezcla de hexano y de acetato de etilo 1:1. La fase orgánica se lava varias veces con agua, con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con disolución salina concentrada. El residuo aceitoso obtenido después de secar y evaporar los disolventes se cromatografía sobre 200 g de gel de sílice (MN Kieselgel 60 - Macherey & Nagel), operando la elución con la mezcla hexano/acetato de etilo 4:1. Se recogen así 11,2 g (rendimiento 50%) del vinilcarbinol acetilado, y 20% de vinilcarbinol inalterado. El derivado acetilado se pone en disolución en 80 ml de una mezcla de metanol y de diclorometano, y se somete a ozonólisis a -70°C. Se elimina el exceso eventual de ozono por burbujeo de nitrógeno, y se trata la mezcla de reacción con una disolución etanólica de borohidruro de sodio (1 equivalente molar). Se eleva la temperatura a 20-25°C, y, después de dos horas, la mezcla de reacción se diluye en agua helada, y se extrae dos veces con 150 ml de diclorometano. Después de evaporar los disolventes, el residuo se disuelve en 100 ml de metanol y se calienta en baño maría durante 2 horas con 10 ml de una disolución de potasa al 40% en agua. Se evapora el metanol a baja temperatura bajo presión reducida, se diluye en agua helada y se lleva el pH a 5 mediante ácido acético. La mezcla de reacción se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano. Después de eliminar el disolvente, queda un producto bruto que se cristaliza en 2 volúmenes de hexano con enfriamiento durante una noche a -20°C; se obtienen 6,3 g del producto deseado **2a** (rendimiento 73%).

Análisis:

F. 80-2°C; $[\alpha]_D$ -6,7°; RMN ^1H δ 0,77-1,05 (2H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,2Hz), 0,91 (6H, d, J = 7,0Hz), 0,18 (1H, ddd, J = 6,6, 4,3, 2,3Hz), 1,35-1,60 (2H, m), 1,61-1,84 (3H, m), 1,66 (2H, s), 2,08 (1H, dh, J = 2,3, 7,0Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,8Hz), 3,73 (1H, d, J = 10,8Hz); RMN ^{13}C δ 18,2, 20,5, 22,4, 23,6, 26,1, 27,8, 35,1, 44,9, 47,4, 63,4, 75,0; espectro de masa: m/z 186 (M^+), 155 (100%), 137, 125, 111, 101, 95, 81, 74, 69, 55, 43; espectro IR (nujol): ν (cm^{-1}) 819, 906, 1.042, 1.165, 1.265, 3.219, 3.526.

Ejemplo 4: (-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol **2b**

Se añaden sobre 10 g de (-)-mentona (13 ml, 64 mmoles) eterato de de trifluoruro de boro (7,8 ml, 58 mmoles) y cianuro de trimetilsililo (7,2 ml, 58 mmoles). Se agita la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, después a 60°C durante 30 minutos. Se interrumpe la reacción añadiendo en frío 100 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Se extrae la mezcla con éter (3 veces 100 ml), y se lavan los extractos orgánicos reunidos con una disolución de bicarbonato de sodio al 5%, después con disolución salina concentrada. Después de secar sobre sulfato de sodio, y evaporar los disolventes, el residuo se cromatografía sobre una columna de silicagel, con elución con la mezcla hexano/éter 9:1. Se aíslan así 4 g de la cianhidrina deseada (con el grupo ciano en configuración axial) con un rendimiento de 38%.

Esta cianhidrina (3g, 17 mmoles) se disuelve en 75 ml de tolueno anhidro bajo nitrógeno. Enfriando a -40°C, se añade de forma oportuna hidruro de di-isobutilaluminio (30 ml de una disolución 1,2M en tolueno). Después de finalizar la adición, se mantiene la agitación a esta temperatura durante una hora. Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla agitada de 40 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio helado (40 ml) y de éter (40ml). Se añaden 60 ml de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 5%, y se agita el conjunto vigorosamente durante dos horas a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla de reacción con éter (dos veces 100 ml), y las fases orgánicas reunidas se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de metanol, y se trata a temperatura ambiente con borohidruro de sodio (20 mmoles, 0,76 g). Los tratamientos habituales suministran 2,1 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía sobre columna de silicagel, con elución con la mezcla

hexano/acetato de etilo 4:1 y después 1:1. Se obtienen 1,9 g de diol puro **2b**.

Análisis:

5 F 48-50°C; $[\alpha]_D$ -19,6°; RMN ^1H δ 0,73-1,02 (2H, m), 0,79 (3H, d, J = 7,0Hz), -0,91 (3H, d, J = 7,0Hz), 0,97 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,1 (1H, dq, J = 13,1, 3,1 Hz), 1,23-1,36 (1H, m), 1,38-1,58 (1H, m), 1,64 (1H, ddd, J = 10,1, 6,6, 3,1 Hz), 1,70-1,81 (1H, m), 2,04-2,24 (2H, m), 3,15 (2H, bs), 3,63 (1H, d, J = 11,2Hz), 3,69 (1H, d, J = 11,2Hz); RMN ^{13}C δ 19,5, 22,4, 23,6, 24,7, 30,1, 35,0, 44,9, 52,0, 62,9, 76,4; EI-MS m/z 186 (M+), 169, 155, 137, 111, 101, 95, 83, 81, 69, 59, 55, 43, 41.

Ejemplo 5: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-(etano-1,2-diol) **3**

10 A una disolución del vinilcarbinol anterior (0,1 moles) en 100 ml de diclorometano, se añaden por partes, agitando a 0°C, ácido 3-cloroperbenzoico (1,1 equivalentes molares de una suspensión al 70% en agua). Después de 10 horas, el precipitado de ácido 3-clorobenzoico se filtra sobre buchner. El filtrado se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de purificar por cromatografía sobre columna de gel de sílice, se obtiene el epoxi-carbinol en la forma de un aceite, con un rendimiento del 80%. Se disuelve en 70 ml de THF, se añaden 0,5
15 equivalentes molares de hidróxido de litio disuelto en el mínimo de agua, y se agita el conjunto a 50°C durante 2 horas. Se reduce el volumen de la mezcla de reacción por evaporación del disolvente bajo presión reducida, y se reparto en una mezcla de agua y éter. La fase orgánica se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y con disolución salina concentrada. Después de eliminar los disolventes, el triol **3** esperado se aísla con un rendimiento del 60% después de purificar por cromatografía sobre columna de gel de sílice con elución con la mezcla hexano/acetato de etilo 1:1.

20 Análisis:

F 34-6°C; $[\alpha]_D$ -14,6°; RMN ^1H δ 0,70-1,10 (4H, m), 0,80 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,2-1,9 (8H, m), 3,29 (1H, dd, J = 6,6, 4,25Hz), 3,71 (1H, dd, J = 12,0, 7,0Hz), 3,88 (1H, m); RMN ^{13}C δ 18,4, 21,9, 23,1, 23,9, 25,7, 30,5, 33,6, 38,3, 45,9, 61,0, 61,2, 65,7; espectro de masa: m/z 198, 183 (100%), 167, 155, 149, 139, 125, 119, 111, 105, 95, 81, 67, 55; espectro IR (nujol): ν (cm⁻¹) 896, 984, 1.032, 1.065, 3.382.

25 El efecto refrescante de este compuesto que puede existir en la forma de dos isómeros **3a** y **3b**, es intenso, y su amargor permanece prácticamente imperceptible. El carácter hidrófilo de este compuesto permite utilizarlo en las aplicaciones para las que se busca esta propiedad.

30 Los poderes rotatorios específicos se han medido a la concentración de 1% (peso/vol) en cloroformo, y los espectros de RMN se han registrado con un espectrómetro que opera a 250 MHz, con el cloroformo como disolvente salvo indicación contraria.

CONTRA EJEMPLOS

También se prepararon compuestos cercanos a los de la invención.

35 Cuando se aplica la metodología de síntesis del ejemplo 1 a la *l*-isomentona, la *d*-mentona o la *d*-isomentona, se obtienen tres parejas de dioles con las configuraciones (1*S*,3*R*,4*S*) y (1*S*,3*S*,4*S*), (1*S*,3*R*,4*R*) y (1*S*,3*S*,4*R*), (1*R*,3*R*,4*R*) y (1*R*,3*S*,4*R*) respectivamente. Todos estos dioles tienen un efecto refrescante, pero ninguno con un grado comparable a los preparados a partir de la *l*-mentona.

40 Los dioles **4**, **5** y **6** siguientes tienen una intensidad de efecto refrescante disminuida y un amargor perceptible, incluso severo en el caso del compuesto **4**. Se observan los mismos inconvenientes en el caso del diol-1,4 **7** y del diol-1,5 **8** siguiente. La introducción de un radical metoximetil- sobre la estructura del (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol, como en el caso de los dioles isómeros **9a** y **9b** siguientes, tiene por efecto (sobre todo para uno de ellos), incrementar a la vez la sensación refrescante y el amargor.

Ninguno de los dos isómeros, del triol **10** procura una sensación refrescante con un grado de intensidad comparable a la de los dioles 1, 2 ó 3.

45 Los derivados O-alkilados del (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol y del (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol no están dotados de efecto refrescante particularmente intenso y su amargor es demasiado importante, como en el caso del diol **11**.

50 La preparación de ésteres de la única función alcohol primario del (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol o del (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol, como el acetato **12** y el mono-succinato **13**, ha dado lugar a compuestos con cualidades decepcionantes. Ocurre lo mismo para los carbonatos mixtos del (*l*)-mentol con (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol **14**, o con el (1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol **15**.

EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN:

EJEMPLO I

1 - Composición perfumante para loción después del afeitado.

	Esencia de lavanda	250
5	Dihidromircenol	50
	Esencia de geranio	20
	Esencia de madera de rosa de Brasil	100
	Esencia de pachulí	10
	Linalol	100
10	Acetato de linalilo	50
	Alcohol feniletílico	200
	Aldehído hexilcinámico	50
	Brasilato de etileno	100
	Cumarina	50
15	(-)-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-hidroxi- <i>p</i> -mentano-3-etanol	20

1.000 g

2 - Aplicación de esta composición a la preparación de lociones para después del afeitado, en las que se utiliza entre 0,5 y 1% aproximadamente de esta composición en la loción de fórmula siguiente.

20	Irgasán DP 300	0,15
	Alantoína	0,2
	Propilen-glicol	2
	Alcohol de 96°	45,3
	Composición perfumante	0,5
25	Cremofores RH 40	0,5- 2
	Agua desmineralizada	CS 100g

EJEMPLO II

1 - Composición perfumante para crema de afeitado.

	Esencia de pachulí redestilada	220
30	Esencia de lavandín Abrialis	90
	Esencia de semillas de apio	70
	Alcohol feniletílico	70
	Resinoide de incienso	100
	Resinoide de gálbano	60
35	Atrarato de metilo al 10% en citrato de etilo	50
	Exaltólido	10
	Hexahidro-hexametilciclopentabenzopirano al 50% en citrato de etilo	150

ES 2 562 402 T3

	Aldehído hexilcinámico	120
	3-hidroxi- <i>p</i> -mentano-3-(etano-1,2-diol)	60
		1.000 g
5	<u>2 - Aplicación de esta composición perfumante a la preparación de crema de afeitado.</u>	
	Se utilizaron entre aproximadamente 0,5 a 1% de composición perfumante en la crema de afeitado con la fórmula siguiente:	
	Estearina triple presión	32,5 g
	Ácidos grasos de Coco destilados de Copra (UNIPROL)	12,5 g
10	Sorbitol al 70 %	15 g
	Sosa % a 100= 1° sea a 40%	2,2 g
	Potasa 100%	8,2 g
	Bórax	1g
	Silicato de sodio neutro al 40 %	1g
15	Lanolina	0,1 g
	Composición perfumante	1 g
	Agua	26,5 g
	EJEMPLO III	
	Perfume para desodorante corporal aerosol	
20	Aldehído 4- <i>t</i> -butilmetilhidrocinámico	100
	Metilionona gamma	10
	Eugenol	5
	Linalol	100
	Geraniol	30
25	Acetato de bencilo	50
	Acetato de vetiverilo	30
	Salicilato de bencilo	220
	Acetato de estiralilo al 10% en citrato de etilo	15
	Aldehído hexilcinámico	120
30	Alcohol cinámico	100
	Esencia de petitgrain de Paraguay	100
	Brasilato de etileno	100
	(-)-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-hidroxi- <i>p</i> -mentano-3-metanol	20
35		1.000 g

Se utilizó esta composición perfumante en una formulación para aerosol tal como:

Irgasán DP300	0,5
Miristato de isopropilo	11,5
Perfume según la fórmula anterior	0,2-1

- 5 Alcohol de 96° QS 100

El llenado del frasco se efectúa mediante 70% de la mezcla anterior y 30% de gas propulsor para aerosol a 2,5 bares (mezcla propano/butano).

EJEMPLO IV

Composición aromatizante para enjuagues bucales.

- 10 Se utilizan aproximadamente 0,2 g de (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol por litro de enjuague bucal preparado. Se obtiene un efecto refrescante.

EJEMPLO V

Composición aromatizante de pastas dentífricas.

- 15 Se utilizan aproximadamente entre 0,05 y 0,2% en peso de (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol respecto al producto terminado. Un modo de realización preferente prevé añadir aproximadamente 0,1 a 0,15% en peso de sacarinato de sodio, empleado como edulcorante para suprimir el amargor ligero que puede presentar la composición.

EJEMPLO VI

Composición aromatizante de tabacos.

- 20 Se utilizan aproximadamente 0,05 g de (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol por kilogramo de tabaco. Se obtiene un efecto refrescante.

EJEMPLO VII

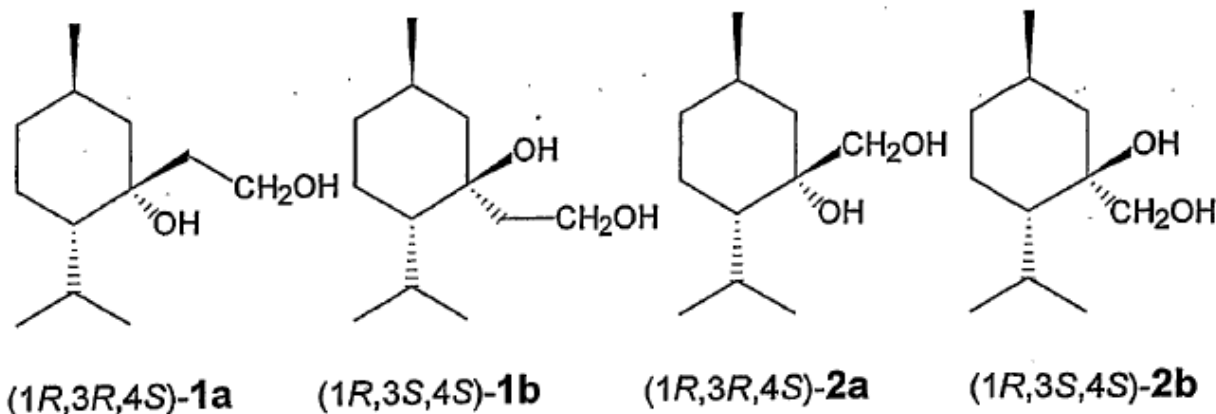
Composición aromatizante de azúcares cocidos.

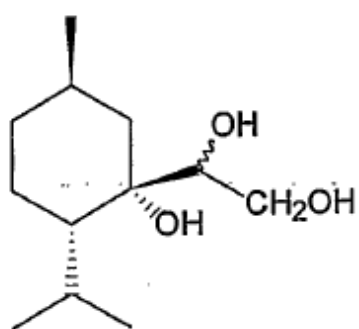
- 25 Se prepara una disolución de sacarosa (350 g) en agua (110 g) que se cuece a 107°C. Se añaden 150g de jarabe de glucosa y se cuece a 148°C. Se añaden a la temperatura de aproximadamente 120° aroma, ácido cítrico y colorante a los que se añaden 0,2 g por kilogramo de producto final de (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol. Se obtiene un efecto refrescante muy claro.

EJEMPLO VIII

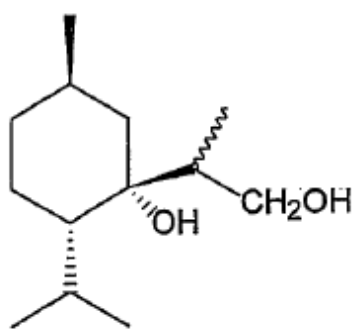
Composición aromatizante de chicles.

- 30 En una pasta de chicle preparada según el modo de operación habitual, se añaden 0,2 a 0,8 g de (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol por kilogramo de producto terminado.

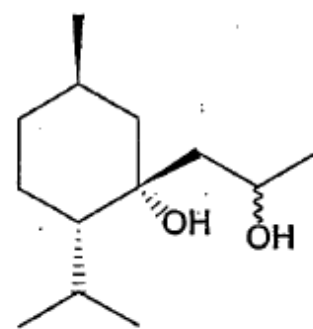




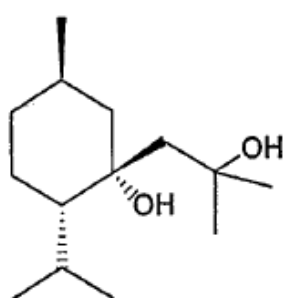
3a/3b



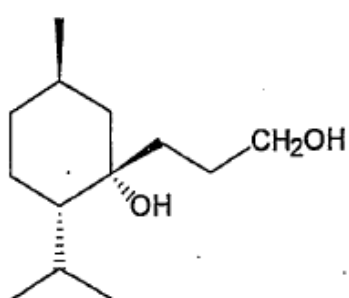
4



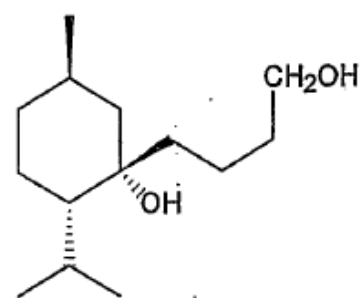
5



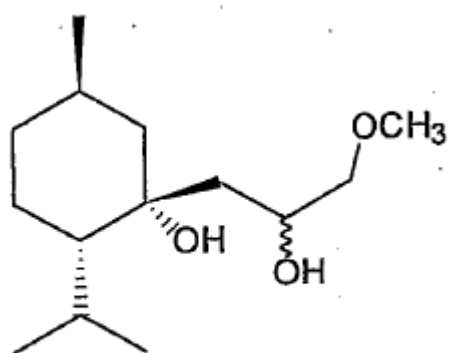
6



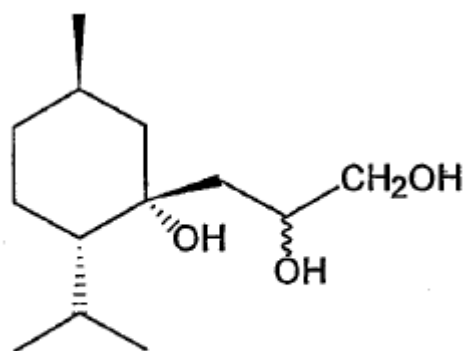
7



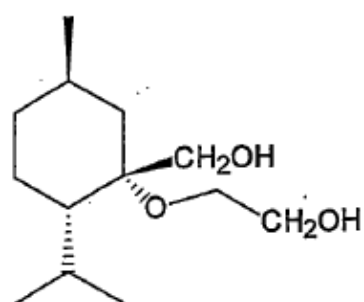
8



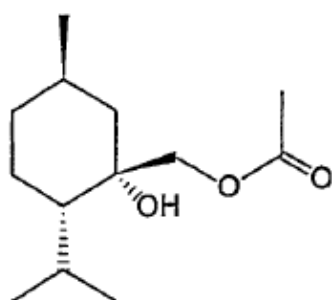
9a/9b



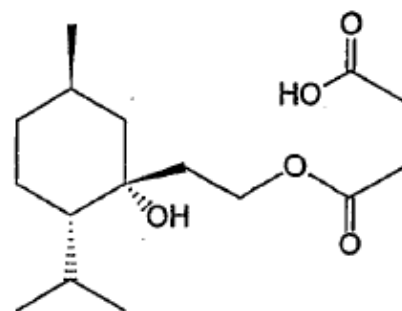
10a/10b



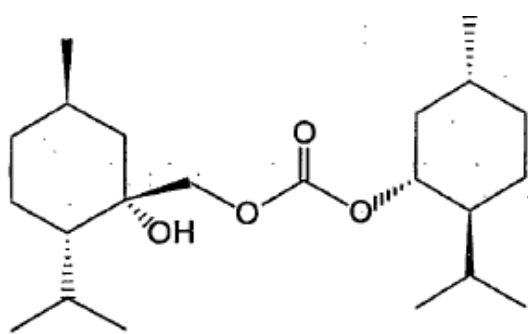
11



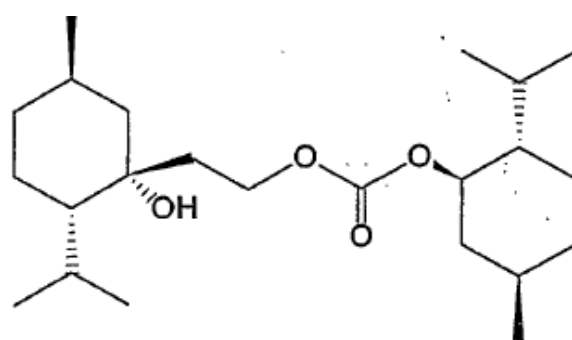
12



13



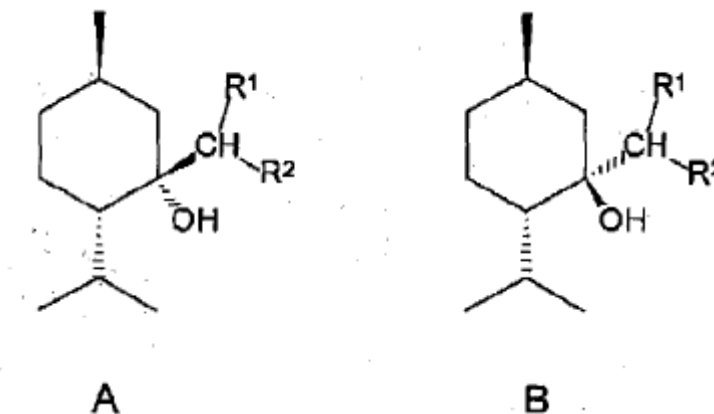
14



15

REIVINDICACIONES

1. Un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol, de fórmula A o B,



en las que,

- 5 - cuando R^2 representa hidrógeno, entonces R^1 representa un radical hidroxilo o un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, o
 - cuando R^2 representa un radical metilo, entonces R^1 representa un radical hidroxilo o un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, con $n = 2$ ó 3 , o
 - cuando R^2 representa un radical hidroxilo, entonces R^1 representa un radical metilo o un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, con $n = 1, 2, 3$.
2. Un derivado según la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa hidrógeno o un radical metilo.
- 10 3. Un derivado según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R^2 representa un radical hidroxilo.
4. Un derivado según la reivindicación 1, caracterizado porque n tiene el valor 1.
5. Un derivado según la reivindicación 1 elegido entre
 - (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol,
 - (-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-etanol,
 - 15 - (-)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol,
 - (-)-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-*p*-mentano-3-metanol
6. Un procedimiento de procedimiento de preparación de un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol, de fórmula A o B según la reivindicación 1 en la que R^2 representa H y R^1 representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en el que n es igual a 1, caracterizado porque se efectúa una reacción de Reformatzki entre un α -halógenoacetato de alquilo y la (-)-mentona pura más del 95%, seguido de la reducción del β -hidroxiéster así obtenido en diol-1,3 mediante un hidruro para obtener los isómeros del 3-hidroxi-*p*-mentan-3-etanol esperados que se aíslan si se desea.
7. Un procedimiento de procedimiento de preparación de un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol de fórmula A según la reivindicación 1 en la que R^2 representa hidrógeno y R^1 representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en el que $n = 0$, caracterizado porque se condensa un halogenuro de vinilmagnesio con la (-)-mentona, después se procede a una acetilación del vinilcarbinol terciario obtenido, después se procede a una ozonolisis para obtener un ozónido que se reduce, después se hidroliza el acetato así formado para obtener el diol-1,2 esperado, que se aísla y si se desea se purifica.
- 25 8. Un procedimiento de preparación de un derivado cristalizado alquilado en 3 del (1*R*,4*S*)-*p*-mentan-3-ol de fórmula B según la reivindicación 1 en la que R^2 representa hidrógeno y R^1 representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en el que $n = 0$, caracterizado porque se prepara de forma selectiva una cianhidrina de la (-)-mentona, que se reduce con un hidruro para obtener el derivado esperado, que se aísla y si se desea se purifica.
9. Una composición de perfumería o cosmética caracterizada porque contiene un derivado del *p*-mentan-3-ol tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5.
- 35 10. Una composición alimentaria caracterizada porque contiene un derivado del *p*-mentan-3-ol tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5.