



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 265 582**

(51) Int. Cl.:
C07D 213/16 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 13/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03753726 .3**
(86) Fecha de presentación : **02.10.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1562904**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54) Título: **Derivados de piridina útiles como materiales de fragancia.**

(30) Prioridad: **22.11.2002 GB 0227253**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

(73) Titular/es: **Quest International Services B.V.**
Huizerstraatweg 28
1411 GP Naarden, NL

(72) Inventor/es: **Munro, David**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 de piridina útiles como materiales de fragancia.

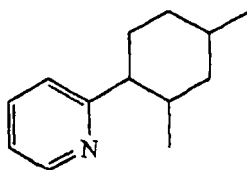
El documento DE4029776 describe derivados de trimetil-hexahidroindeno sustituidos con piridilo útiles como perfumes con notas de madera y verdes y alta tenacidad

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de fragancia, su procedimiento de producción y su uso en perfumes y productos perfumados.

Resumen de la invención

En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto que tenga la estructura



Este compuesto se conoce como 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina, pero por brevedad y simplicidad en la presente memoria descriptiva se denominará “la piridina”, “la nueva piridina” o “la piridina de la invención”.

La piridina de la invención puede poseer fragancia o propiedades de olor que en general se consideran interesantes, agradables o atractivas.

La nueva piridina de la invención tiene tres centros estereogénicos, es decir quirales, y, por tanto, puede existir en un total de ocho formas isoméricas, más particularmente como 2-[(1S,2S,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, 2-[(1S,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, 2-[(1S,2S,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, 2-[(1R,2S,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, 2-[(1S,2S,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, 2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, y la invención incluye dentro de su alcance cada isómero individual y también mezclas de dos o más isómeros. Por tanto, las mezclas de isómeros de la piridina de la invención se denominan en esta descripción en singular, p. ej., como la piridina, de forma que las referencias a la piridina se pueden referir a una u otra forma isomérica o a mezclas de isómeros.

Cada isómero individual de la piridina de la invención puede poseer sus propias propiedades de olor. Las calidades de olor de dos de los ocho posibles isómeros de la nueva piridina se han valorado del siguiente modo:

	<u>Olor(seco)</u>	<u>Olor (fresco)</u>
	Pomelo	Pomelo
	Ruibarbo	Ruibarbo
	Verde	Verde
	Metálico	
2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina		
	<u>Olor (seco)</u>	<u>Olor (fresco)</u>
	Hoja de tomate	Hoja de tomate
	Menta	Menta
	Pepitas	

2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina

Un isómero preferido de la piridina de acuerdo con la invención por su nota de olor deseable que en general puede describirse como reminiscencia de hoja de tomate es la 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina. Como se describirá más adelante, ese isómero se suele producir como parte de una mezcla con 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina.

Por tanto, en todavía un aspecto más, la presente invención proporciona la piridina de la invención en forma de una mezcla de 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina.

Se ha encontrado que tal mezcla de isómeros posee un amplio intervalo de estabilidad química y olfativa, de modo que encuentra un uso potencial en una serie de productos. La mezcla también posee excelentes propiedades de radiancia, donde la radiancia es una medida de la facilidad con la que se percibe el olor de una o más moléculas, normalmente dentro de un ambiente cerrado. Por tanto, la radiancia es una función del umbral del olor y de la volatilidad de una/s moléculas concretas. En general, con el fin de obtener la note de olor deseada reminiscencia de hoja de tomate a partir de tal mezcla, la mezcla contiene convenientemente 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina en una cantidad entre el 80% y el 20% en peso del peso total de la mezcla, preferentemente entre el 70% y el 30% en peso, más preferentemente aproximadamente el 30% en peso, y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina en una cantidad de entre el 20% y el 80% en peso del peso total de la mezcla, preferentemente entre el 30% y el 70% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 70% en peso.

Las propiedades de olor de la piridina de la invención significan que puede usarse como tal para impartir, reforzar o mejorar el olor de una amplia variedad de productos, o que puede usarse como componente de un perfume (o composición de fragancia) para contribuir a su carácter de olor al olor global de tal perfume. con los fines de esta invención, un perfume está destinado a significar una mezcla de materiales de fragancia, si se desea mezclados con o disueltos en un disolvente adecuado o mezclados con un sustrato sólido, que se usa para impartir un olor deseado en la piel y/o producto para el que un olor agradable es indispensable o deseable. Ejemplos de tales productos son: polvos para lavar tejidos, líquidos para lavado, suavizantes de tejidos y otros productos relacionados con el cuidado de tejidos; detergentes y limpieza doméstica, productos para decapado y desinfección; ambientadores del aire, nebulizadores y bolas odoríferas para locales; jabones, geles de baño y ducha, champúes, suavizantes de pelo y otros productos de limpieza personal; cosméticos tales como cremas, ungüentos, aguas de tocador, lociones para antes del afeitado, lociones para después del afeitado, lociones para la piel y otras, polvos de talco, desodorantes corporales y antiperspirantes, etc.

Otros materiales de fragancia que se pueden combinar de un modo ventajoso con la piridina de la invención en un perfume son, por ejemplo, productos naturales tales como extractos, aceites esenciales, absolutos, resinoides, resinas, hormigones, etc., pero también materiales sintéticos tales como hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, ácidos, ésteres, acetales, cetales, nitrilos, et., incluidos compuestos saturados e insaturados, compuestos alifáticos, carbocíclicos y heterocíclicos.

Dichos materiales de fragancias se mencionan, por ejemplo, en S. Arctander, *Perfume and Flavour Chemicals* (Montclair, N. J., 1969), en S. Arctander, *Perfume and Flavour Natural Origin* (Elizabeth, N. J., 1960) y en "Flavour and Fragrance Materials" 1991 Allured Publishing Co. Wheaton, IL, EE.UU.

Ejemplos de materiales que se pueden usar en combinación con la piridina son: geraniol, acetato de geraniol, linalol, acetato de linalilo, tetrahidrolinalol, citranelol, acetato de citranelilo, dihidromircenol, acetato de dihidromircenilo, tetrahidromircenol, terpineol, acetato de terpinilo, nopol, acetato de nopilo, 2-fenil-etanol, acetato de feniletilo, alcohol bencílico, acetato de bencilo, salicilato de bencilo, acetato de estíralilo, benzoato de bencilo, salicilato de amilo, dimetilbencil-carbinol, acetato de triclorometilfenil-carbinilo, acetato de p-terc-butilciclohexilo, acetato de isonolilo, acetato de vetiverilo, vetiverol, α -hexilcinnamaldehído, 2-metil-3-(p-terc-butilfenil)propanal, 2-metil-3-(p-isopropilfenil)propanal, 2-(p-terc-butilfenil)propanal, 2,4-dimetil-ciclohex-3-enil-carbohexaldehído, acetato de triciclodecenilo, propionato de triciclodecenilo, 4-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-ciclohexenocarboxialdehído, 4-(4-metil-3-pentenil)-3-ciclohexenocarboxialdehído, 4-acetoxi-3-pentil-tetrahidropirano, 3-carboximetil-2-pentilciclopentano, 2-n-heptilciclopentanona, 3-metil-3-pentil-2-ciclopentanona, n-decanal, n-dodecanal, 9-decenol-1, fenoxietilo, isobutirato, fenilacetaldehído, dimetilacetal, fenilacetaldehído, dietilacetal, nitrito de geraniol, nitrilo de citranelilo, acetato de cedrilo, 3-isocanfilciclohexanol, éter cedril metílico, isolongifolanona, nitrilo de aubepina, aubepina, heliotropina, cumarina, eugenol, vainilla, óxido de difenilo, hidroxicitranelalo, iononas, metiliononas, isometiliononas, ironas, cis-3-hexenol y ésteres de los mismos, almizcles de indano, almizcles de tetralina, almizcles de isocromano, cetonas macrocíclicas, almizcles de macrolactona, brasilato de etileno.

Los disolventes que se pueden usar para perfumes que contienen la piridina de la invención son, por ejemplo: etanol, isopropanol, dietilenglicol, éter monoetílico, dipropilenglicol, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, miristato de isopropilo, etc.

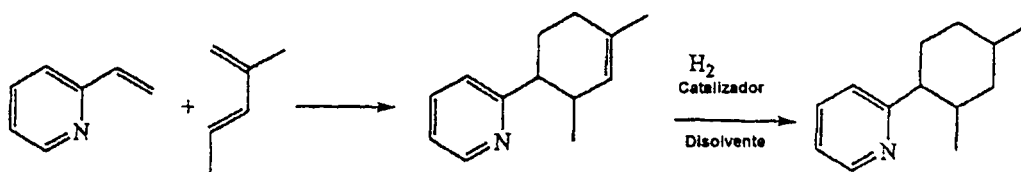
Las cantidades en las que se puede usar la piridina de la invención en perfumes o en productos que se van a perfumar pueden variar dentro de unos límites y dependen, entre otros, de la naturaleza del producto, de la naturaleza y la cantidad de los otros componentes del perfume en el que la piridina se usa y del efecto olfativo deseado. Por tanto, sólo es posible especificar límites amplios que, sin embargo, proporcionan suficiente información para que el experto en la técnica sea capaz de usar la piridina según la invención para su propósito específico. Normalmente, un perfume comprende la piridina de la invención en una cantidad olfativamente específica. En perfumes, una cantidad del 0,01% en peso o más de la piridina de la invención generalmente tendrán un efecto olfativo claramente perceptible.

Preferentemente, la cantidad es de 0,1 a 80% en peso, más preferentemente de al menos 1%. La cantidad de la piridina según la invención presente en productos será, generalmente de al menos 10 ppm en peso, preferentemente de al menos 100 ppm, más preferentemente de al menos 1000 ppm. Sin embargo, niveles de hasta aproximadamente 20% en peso se pueden usar en casos concretos, en función del producto que se va a perfumar.

En otro aspecto, la invención proporciona un perfume que comprende la piridina de la invención en una cantidad olfativamente eficaz.

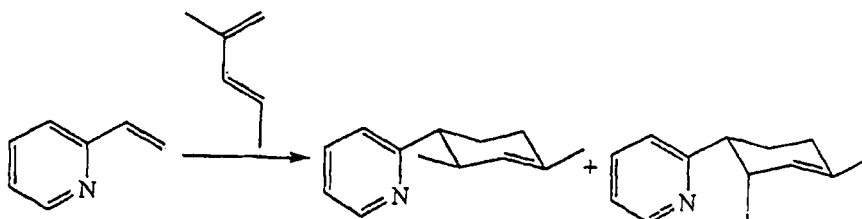
La invención también cubre un producto perfumado que comprende la piridina de la invención.

La piridina de la invención, es decir 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina, puede sintetizarse mediante la reacción de Diels-Alder entre 2-vinilpiridina y 2-metil-1,3-pentadieno para producir 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina, que a continuación se somete a una reacción de hidrogenación para dar 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina. La reacción puede mostrarse específicamente del siguiente modo:



Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparar un compuesto de acuerdo con la invención, que comprende la reacción de 2-vinilpiridina y 2-metil-1,3-pentadieno para causar que la reacción de Diels-Alder produzca 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina, y someter la 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina a una reacción de hidrogenación para dar 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina.

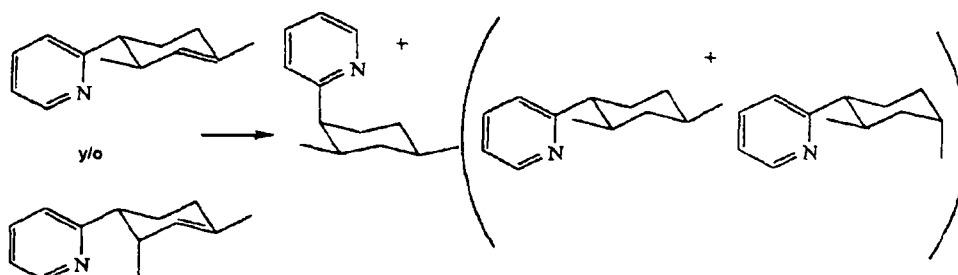
La reacción de Diels-Alder se lleva a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo de 150°C a 200°C, preferentemente a aproximadamente 190°C. La reacción, normalmente también se lleva a cabo bajo presión, por ejemplo en el intervalo de 3 bares a 6 bares, preferentemente de aproximadamente 5 bares, para dar 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina como una mezcla de isómeros que típicamente comprende como los isómeros predominantes de la mezcla, los diaestereoisómeros 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il]piridina y 2-[(1R,2S)-2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il]piridina del siguiente modo:



Estos isómeros normalmente se forman en cantidades aproximadamente iguales.

La reacción de hidrogenación se puede realizar sobre la mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina o sobre un isómero individual que se puede separar de la mezcla, por ejemplo mediante cromatografía en columna (sílice; hexano al 85%: éter terciario-butílico de metilo (en la presente memoria descriptiva "MTBE") AL 15%).

La reacción de hidrogenación normalmente se lleva a cabo en presencia de un catalizador de la hidrogenación, por ejemplo paladio sobre soporte de carbono o níquel Raney, en un disolvente tal como etanol. La reacción puede llevarse a cabo de forma conveniente a una temperatura de aproximadamente 80°C y a una presión de aproximadamente 5 bares durante un tiempo de aproximadamente 2 horas, y, generalmente, tiene como resultado la producción de una mezcla de isómeros de la piridina de la invención, del siguiente modo:



Normalmente, esta mezcla de isómeros se separa usando técnicas de separación conocidas tales como cromatografía. Por ejemplo, la 2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina se puede aislar mediante cromatografía en columna en forma de un único isómero (p. ej., por GLC 100% rpa), mientras que la 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y la 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina se obtienen, generalmente, una mezcla.

Las cantidades relativas de cada isómero individual dependen de las condiciones exactas usadas para su formación y de si la reacción de hidrogenación se lleva a cabo sobre la mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina o sobre un isómero individual de la misma. Por ejemplo, se ha encontrado que cuando la reacción de hidrogenación se realiza sobre la 2-[(1R,2S)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina, el producto mayoritario formado en la mezcla resultante de isómeros de la piridina de la invención es 2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina. Por el contrario, la hidrogenación de 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina convenientemente da una mezcla de los isómeros 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina como el principal producto de la reacción.

Se han obtenido buenos resultados en términos de reproducibilidad y selectividad para la 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina mediante una reacción de hidrogenación, por ejemplo sobre 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina usando níquel Raney como el catalizador de la hidrogenación. Por tanto, el catalizador de la hidrogenación que se prefiere en la actualidad es níquel Raney.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la piridina de la invención en forma de una mezcla de 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, que comprende la reacción de 2-vinilpiridina y 2-metil-1,3-pentadieno para causar que la reacción de Diels-Alder produzca una mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina, separar el isómero 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina de la mezcla y someterlo a una reacción de hidrogenación como un procedimiento de una etapa que se lleva a cabo usando níquel Raney como catalizador de la hidrogenación para dar una mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina y aislar de la misma 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina como una mezcla.

Sin embargo, los presentes inventores han observado que cuando se emplea níquel Raney como catalizador, la reacción de hidrogenación puede, antes de la finalización de la reacción, comenzar a sobrefuncionar, por ejemplo reduciendo el anillo de piridina para producir un subproducto de piperidina. Por esta razón, puede ser ventajoso realizar la reacción de hidrogenación en dos etapas. La etapa 1 se puede llevar a cabo usando níquel Raney como catalizador de la hidrogenación y deteniendo la reacción cuando comienza a sobrerreducir. El progreso de la reacción puede ser controlado de forma conveniente por un experto habitual usando técnicas conocidas, p. ej. GLC. La etapa 2 se puede llevar a cabo a continuación con paladio al 5% soportado sobre carbono (Pd/C) como catalizador de la hidrogenación para conducir a la finalización de la reacción. Puede ser necesario separar los productos de la reacción de la etapa 1, por ejemplo mediante cromatografía en columna de sílice, antes de que se realice la segunda etapa de la reacción de hidrogenación de forma que se elimine cualquier subproducto de piperidina.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento de preparar la piridina de la invención en la forma de una mezcla de 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina que comprende la reacción de 2-vinilpiridina y 2-metil-1,3-pentadieno para causar que la reacción de Diels-Alder produzca una mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina, separar el isómero 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina de la mezcla y someterla a una reacción de hidrogenación que se lleva a cabo como un procedimiento de dos etapas para dar una mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina y aislar de la misma 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina como una mezcla.

Preferentemente, la reacción de hidrogenación de dos etapas se lleva a cabo usando níquel Raney para la primera etapa de hidrogenación y paladio soportado sobre carbono para la segunda etapa de hidrogenación.

Esta invención se describirá además, a modo de ilustración, en los siguientes ejemplos, donde los índices de Kovats y su significación se encuentran en el documento WO 99/18926.

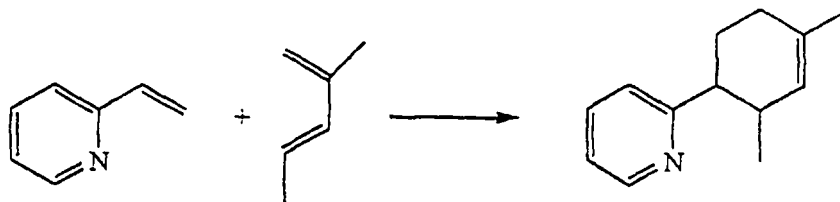
Condiciones de GC/GLC usadas para los análisis en los siguientes ejemplos:

Instrumento:	Hewlett Packard HP 6890 Gas Chromatograph
Columna:	Columna capilar SE54
Programa de temperatura:	100°C (temperatura inicial de la estufa), pendiente a 12°C/min a 250°C
Gas portador:	Hidrógeno
Volumen disolvente/inyección:	Acetona/0,1 µl

ES 2 265 582 T3

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la síntesis de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina mediante la siguiente reacción de Diels-Alder



2-vinilpiridina (200 g, 1,9 mol) y 2-metil-1,3-pentanodieno (200 g, 2,4 mol) se cargaron en la autoclave de Buchi de 1 litro y después se calentaron juntos hasta 190°C a una presión de 5 bares durante 3 horas en agitación. Tras enfriar, la mezcla de reacción se destiló al vacío usando una columna Vigreux de 25,4 cm (10 pulgadas). Tras un ciclo corto de cabeza, p.b. 85°C/0,5 mbares, se obtuvo 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina (44,9%) en forma de una mezcla de isómeros como se muestra a continuación. Kovats 1472, 1485, 1494 y 1511.

	Fracción 2 (72 g) p.b. 100°C/0,3 mbares	Fracción 3 (74 g) p.b.. 100°C/0,3 mbares	Fracción 4 (14 g) p.b. 100°C/0,3 mbares
KOVATS 1472	52,1%	47,3%	36,8%
KOVATS 1485	4,3%	4,8%	4,8%
KOVATS 1494	4,2%	5,2%	5,8%
KOVATS 1511	32,7%	41,1%	47,9%

Las fracciones 3 y 4 se combinaron. La purificación mediante cromatografía (sílice; hexano al 90%: MTBE 10%) dio, en primer lugar, un aceite incoloro (30,2 g) que se identificó como 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina. La posterior elución dio una mezcla de 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina y 2-[(1R,2S)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (19,7 g), seguido por -[(1R,2S)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (27,1 g).

2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (Kovats 1472)



RNM ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8,44 (d, 6-piridilo), 7,42 (dd, 4-piridilo), 6,95 (d, 3-piridilo), 6,90 (dd, 5-piridilo), 5,15 (d, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2,40 (m, 2-ciclohexilo), 2,30 (ddd, 1-ciclohexilo), 2,0-1,85 (m, 5,6-ciclohexilo CH_2), 1,55 (d, 4- CH_3), 0,65 (d, 2- CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 20,2 (CH_3 , 2-ciclohexilo), 23,5 (CH_3 , 4-ciclohexilo), 30,1 (CH_2 , 6-ciclohexilo), 30,5 (CH_2 , 5-ciclohexilo), 34,2 ($\text{CH}-\text{CH}_3$), 50,6 (CH , 1-ciclohexilo), 121,0 (CH , 3-piridilo), 122,2 (CH , 5-piridilo), 127,5 ($\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 132,8 (c: $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 136,0 (CH , 4-piridilo), 149,2 (CH , 6-piridilo), 165,5 (c, 2-piridilo).

2-[(1R,2S)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (Kovats 1511)



RNM ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8,40 (d, 6-piridilo), 7,42 (dd, 4-piridilo), 6,95 (d, 3-piridilo), 6,90 (dd, 5-piridilo), 5,31 (d, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 3,0 (ddd, 1-ciclohexilo), 2,41 (m, 2-ciclohexilo), 2,0-1,7 (m, 5,6-ciclohexilo CH_2), 1,55 (d, 4- CH_3), 0,40 (d, 2- CH_3).

ES 2 265 582 T3

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 15,9 (CH_3 , 2-ciclohexilo), 21,5 (CH_3 , 6-ciclohexilo), 23,5 (CH_3 , 4-ciclohexilo), 30,5 (CH_2 , 5-ciclohexilo), 34,2 ($\text{CH}-\text{CH}_3$), 45,2 (CH , 1-ciclohexilo), 120,8 (CH , 3-piridilo), 121,8 (CH , 5-piridilo), 127,6 ($\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 132,8 ($\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 135,8 (CH , 4-piridilo), 148,9 (CH , 6-piridilo), 164,5 (C , 2-piridilo).

Ejemplo 2

Este ejemplo describe la síntesis de 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina.

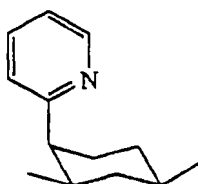
La 2-[(1R,2S)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (39,8, 0,21 mol) preparado como se describe en el Ejemplo 1 anterior, se disolvió en etanol (500 ml) y la solución se transfirió a una autoclave de Buchi de 1 litro. A continuación se añadió Pd/C5% (5 g) y la mezcla de reacción hidrogenada a una presión de hidrógeno de 5 bares calentando en un baño de aceite. No se produjo casi captación de hidrógeno hasta que la temperatura alcanzó 80°C, tras lo cual la captación de fue relativamente rápida y se completó en 2 horas. A continuación, se tomó muestras de la mezcla de la reacción y se analizó mediante GLC y tlc. Los resultados del análisis GLC se muestran en la siguiente tabla, donde la mezcla de reacción se comparó con el patrón de olor estándar identificado en la presente memoria descriptiva como "Lote n° 5", una composición que contiene 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina (Kovats 1434, 20%) y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina (Kovats 1454, 73%). Los resultados son los siguientes:

Lote n° 5	Mezcla de reacción
	KOVATS 1422 40%
KOVATS 1434 20%	KOVATS 1435 11%
KOVATS 1454 73%	KOVATS 1453 12%
	KOVATS 1499 11%

El análisis de la mezcla de reacción mediante tlc (sílice; hexano 90%; MTBE 10%) indicó sólo dos productos, en el que el producto menos polar corresponde a 2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina. La mezcla de reacción se enfrió a continuación y el catalizador se eliminó mediante filtración a través de un lecho de 1,5 cm de Celite. El etanol se eliminó del filtrado al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en las mismas condiciones usadas para el análisis tlc, para dar un aceite incoloro (15,6 g) identificado como 2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina. La posterior elución dio un aceite incoloro (7,1 g, 14%), que se destiló en trayecto corto, p.b. 95°C/0,0 mbares. Este material se comparó con el lote n° 5 y mediante GLC se mostró que era una mezcla de isómeros, 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina como se muestra a continuación:

Lote n° 2	Mezcla purificada
	KOVATS 1435 36%
KOVATS 1434 20%	KOVATS 1453 60%

2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina

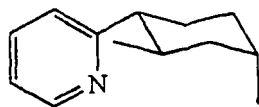


RNM ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8,50 (d, 6-piridilo), 7,45 (dd, 4-piridilo), 7,10 (d, 3-piridilo), 7,00 (dd, 5-piridilo), 3,00 (ddd, 1-ciclohexilo), 2,00-1,40 (m, ciclohexilo), 1,00 (d, CH_3), 0,74 (d, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 20,3 (CH_3), 23,0 (CH_3), 30,0 (CH_2), 31,6 (CH_2), 33,1 ($\text{CH}-\text{CH}_3$), 35,4 (CH , CH_3), 38,9 (CH_2), 46,6 (CH , 1-ciclohexilo), 120,7 (CH , 3-piridilo), 124,2 (CH , 5-piridilo), 135,4 (CH , 5-piridilo), 148,7 (CH , 6-piridilo), 164,9 (CH , 2-piridilo)

ES 2 265 582 T3

2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina



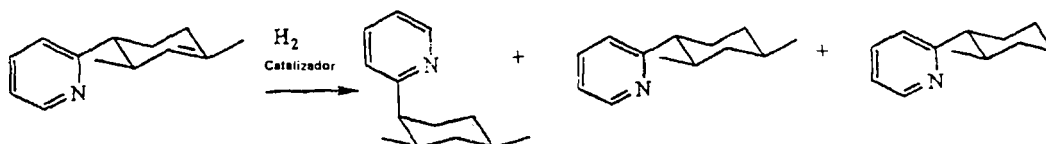
RNM ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8,42 (d, 6-piridilo), 7,43 (dd, 4-piridilo), 7,05 (d, 3-piridilo), 6,95 (dd, 5-piridilo), 2,1 (ddd, 1-ciclohexilo), 2,15-1,20 (m, ciclohexilo), 1,05 (d, CH_3), 0,60 (d, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 18,4 (CH_3), 20,7 (CH_3), 27,7 (CH-CH_3), 28,1 (CH_2), 30,3 (CH-CH_3), 31,8 (CH_2), 41,1 (CH_2), 54,5 (CH, 1-ciclohexilo), 120,9 (CH, 3-piridilo), 122,2 (CH, 5-piridilo), 136,0 (CH, 4-piridilo), 149,2 (CH, 6-piridilo), 165,8 (CH, 2-piridilo).

Ejemplo 3

Este ejemplo describe la hidrogenación de 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina y compara el rendimiento de los catalizadores de la hidrogenación, níquel Raney y 5% de paladio/carbono.

La reacción es la siguiente:



Ejemplo 3A

La 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (58 g, 0,31 mol) se disolvió en etanol (500 ml) y se añadió níquel Raney (DE Fluka) (5 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave Buchi a una presión de hidrógeno de 5 bares calentando en un baño de aceite. Se produjo poca captación de hidrógeno hasta que la temperatura alcanzó 80°C, tras lo cual la captación de fue rápida. Se obtuvieron muestras de la mezcla de reacción a 1 hora y dos horas.

Ejemplo 3B

En un experimento distinto, la 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (58 g, 0,31 mol) se disolvió en etanol (500 ml) y se añadió 5% de Pd/c (6 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en las condiciones descritas en el Ejemplo 3a anterior.

Los resultados de estos experimentos se indican en la tabla siguiente:

KOVATS	2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina	Lote n° 5	Ejemplo 3A Mezcla de reacción (1 hora)	Ejemplo 3A Mezcla de reacción (2 horas)	Ejemplo 3B
1418			5%	5%	3%
1433		20%	10%	10%	51%
1452		73%	21%	23%	18%
1466			3%	-	7%
1475			6%	9%	6%
1484	82%		34%	26%	-
1489	5%		4%	6%	2%
1500	7%		8%	10%	3%

ES 2 265 582 T3

Los resultados muestran que para el Ejemplo 3A, la proporción de isómeros deseados en Kovats 1433/1452 es muy buena, predominando el isómero preferido, 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina. En las mismas condiciones de la reacción, pero usando el catalizador paladio/carbono al 5%, las proporciones de isómeros se invirtieron a favor del isómero en Kovats 1433, es decir 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina.

Ejemplo 4

Este ejemplo describe la reacción de hidrogenación de dos etapas 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina en presencia de níquel Raney y 5% de paladio/carbono.

Etapas 1

La 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina (60 g, 0,32 mol) se disolvió en etanol (500 ml) y se añadió níquel Raney (DE Fluka) (5 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave Buchi a una presión de hidrógeno de 5 bares calentando en un baño de aceite. Se produjo poca captación de hidrógeno hasta que la temperatura alcanzó 80°C, tras lo cual la captación de fue rápida. Se obtuvieron muestras de la mezcla de reacción a 2 horas y los resultados se compararon con los obtenidos en el Ejemplo 3A.

KOVATS	2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1]piridina	Lote nº 5	Ejemplo 3A Mezcla de reacción (1 hora)	Ejemplo 3A Mezcla de reacción (2 horas)	Mezcla de reacción de la que se han obtenido las muestras (2 horas)
1418			5%	5%	4%
1433		20%	10%	10%	9%
1452		73%	21%	23%	28%
1466			3%	-	2%
1475			6%	9%	9%
1484	82%		34%	26%	26%
1489	5%		4%	6%	7%
1500	7%		8%	10%	10%

Etapas 2

La mezcla de la reacción de la etapa 1 (60 g) se sometió a cromatografía en sílice, usando una mezcla de hexano (90%) y MTBE (10%) como eluyente.

El disolvente se eliminó al vacío a partir de las fracciones 9 a 13 recolectadas, dando un aceite incoloro (16,7 g) que a continuación se destiló en trayecto corto para dar 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina en forma de un aceite incoloro (1) (14,3 g) p.b. 90°C/0,0 mbares.

Las fracciones 14-33 recolectadas se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro (21,9) que todavía contenía el material de partida. Este aceite se disolvió en etanol (40 ml) y se añadió 5% Pd/C (2,5 g). A continuación, la mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave Buchi a una presión de hidrógeno de 5 bares. Se suministró calentamiento externo mediante baño en aceite, habiendo poca captación de hidrógeno hasta que la temperatura interna de la mezcla de reacción alcanzó 80°C, tras lo cual la captación fue bastante rápida y completa en 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo (HYFLO es una marca comercial) para eliminar el catalizador, el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía (sílice; hexano 90%: MTBE 10%), para dar un aceite incoloro (16,2 g). Esto se destiló en trayecto corto para dar 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina en forma de un aceite incoloro (2) (13,8 g) b.p. 90°C/0,0 mbares.

El análisis de los productos (1) y (2) (rendimiento total 47%) mediante GLC dio las siguientes:

(1)	KOVATS 1433 (21%)	KOVATS 1452 (73%)
(2)	KOVATS 1433 (45%)	KOVATS 1450 (54%)

ES 2 265 582 T3

Ambos productos contenían cantidades elevadas del isómero deseado en Kovats 1450/2. El uso de níquel Raney proporciona una buena proporción de isómeros de 2-[(1R,2R, 4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R, 4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina, pero la reacción se puede sobre-reducir antes de finalizar, lo que tiene como resultado la producción de un subproducto de piperidina. La interrupción de la reacción en esta etapa, por ejemplo antes de que la sobre-reducción se convierta en un problema demasiado grande, y después llevar la reacción hasta su finalización usando Pd/C 5% proporciona proporciones isoméricas más favorables que cuando el Pd/C 5% simplemente se usa como catalizador de hidrogenación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

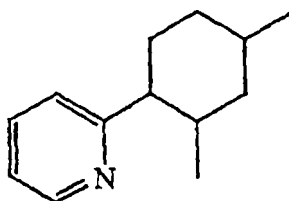
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



2. Un compuesto según la reivindicación 1, en forma de un isómero individual seleccionado de

(i) 2-[(1S,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina

(ii) 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina;

(iii) 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina;

(iv) 2-[(1S,2S,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina;

(v) 2-[(1S,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina;

(vi) 2-[(1S,2S,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina;

(vii) 2-[(1R,2S,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina; y

(viii) 2-[(1R,2S,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina;

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en forma de una mezcla de dos o más de los isómeros especificados.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de una mezcla de 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que la mezcla contiene 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina en una cantidad de entre 80% y 20% en peso del peso total de la mezcla y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina en una cantidad de entre 20% y 80% en peso del peso total de la mezcla.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, preparado mediante una reacción de Diels-Alder entre 2-vinilpiridina y 2-metil-1,3-pentadieno para producir 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina, y someter la 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina a una reacción de hidrogenación.

7. Un perfume que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en una cantidad olfativamente eficaz.

8. Un producto perfumado que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un perfume de acuerdo con la reivindicación 7.

9. Un procedimiento para preparar 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina, que comprende hacer reaccionar 2-vinilpiridina con 2-metil-1,3-pentadieno para causar una reacción de Diels-Alder para producir 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina, y someter la 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina a una reacción de hidrogenación para dar 2-(2,4-dimetilciclohexil)piridina.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, que comprende hacer reaccionar 2-vinilpiridina con 2-metil-1,3-pentadieno para causar una reacción de Diels-Alder para producir una mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-il)piridina, separar el isómero 2-[(1R,2R)-2,4-dimetilciclohex-en-1-il]piridina de la mezcla y someterlo a una reacción de hidrogenación para dar una mezcla de isómeros de 2-(2,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)piridina y aislar de la misma 2-[(1R,2R,4R)-2,4-dimetilciclohexil]piridina y 2-[(1R,2R,4S)-2,4-dimetilciclohexil]piridina como una mezcla.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción de hidrogenación se lleva a cabo como un procedimiento de etapas usando níquel Raney como catalizador de la hidrogenación.

12. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción de hidrogenación se lleva a cabo como un procedimiento de dos etapas.

ES 2 265 582 T3

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la reacción de hidrogenación de dos etapas se lleva a cabo usando níquel Raney para la primera etapa de la hidrogenación y paladio soportado sobre carbono para la segunda etapa de la hidrogenación.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65