

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 943 559**

(51) Int. Cl.:

C07C 69/675 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)
C11D 3/50 (2006.01)
A61Q 13/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2020 PCT/JP2020/006278**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2020 WO20175241**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2020 E 20762322 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2023 EP 3932901**

(54) Título: **Compuesto de éster de ácido isobutírico que tiene n-butiriloxi en posición alfa, composición de perfume y uso como perfume**

(30) Prioridad:

27.02.2019 JP 2019034484

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

14.06.2023

(73) Titular/es:

MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.
(100.0%)
5-2, Marunouchi 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-8324, JP

(72) Inventor/es:

OKAMOTO, ATSUSHI y
YOKOBORI, UMI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 943 559 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

Compuesto de éster de ácido isobutírico que tiene n-butiriloxi en posición alfa, composición de perfume y uso como perfume

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de éster isobutírico que tienen un grupo n-butiriloxi en la posición α , composiciones de fragancia y uso como fragancia.

10

Antecedentes de la técnica

Se sabe que algunos ésteres isobutíricos son compuestos útiles como fragancias. Por ejemplo, el documento no de patente 1 describe que diferentes ésteres isobutíricos se usan principalmente como saborizantes, y todos los siguientes ésteres isobutíricos son materiales saborizantes que tienen un olor a frutas; específicamente, el isobutirato de metilo da un olor dulce a albaricoque, el isobutirato de propilo da un marcado olor a piña, el isobutirato de butilo da un olor fresco a manzana y plátano, y el isobutirato de isoamilo da un olor dulce a albaricoque y piña.

Adicionalmente, el documento de patente 1 desvela que, como un éster isobutírico que tiene un enlace con el oxígeno en la posición α , un éster alquílico lineal o ramificado del ácido α -alcoxiisobutírico, el éster alquílico que tiene 4 a 12 átomos de carbono, es útil como fragancia, y el α -etoxiisobutirato de n-hexilo tiene un aroma similar a lavanda.

Listado de citas**25 Documentos de patente**

Documento de patente 1: U.S. 3.368.943

30

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: "Gosei Koryo: Kagaku a Shohin Chishiki, zoho shimban (Synthetic fragrance: chemistry and product knowledge, new enlarged edition)", The Chemical Daily Co. Ltd., 2016, 580 a 582

35

Sumario de la invención

35

Problema técnico

Un objetivo a conseguir por medio de la presente invención es proporcionar un compuesto de éster isobutírico que tenga un grupo n-butiriloxi en la posición α , útil como fragancia e ingrediente de fragancia. Asimismo, un objetivo a conseguir por medio de la presente invención es proporcionar una composición de fragancia que contenga el compuesto como principio activo y el uso del compuesto como fragancia.

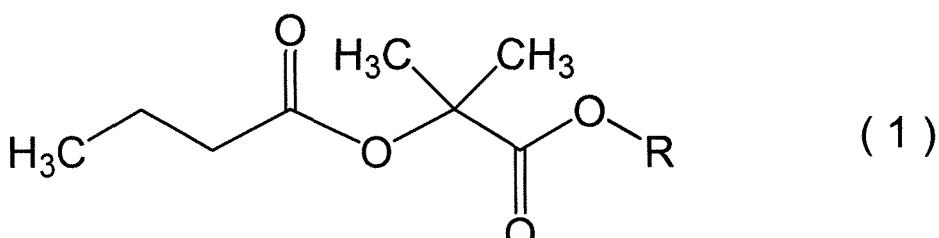
Solución al problema

Los presentes inventores han sintetizado diferentes compuestos y han realizado una investigación diligente de sus aromas. Por tanto, los presentes inventores descubrieron que los compuestos de éster particulares del ácido isobutírico que tienen un grupo n-butiriloxi en la posición α son útiles como fragancias e ingredientes de fragancias.

Es decir, la presente invención es como se indica a continuación.

50

<1> Un compuesto, representado por la Fórmula (1):



en donde, en la Fórmula (1), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

<2> El compuesto de acuerdo con <1>, en donde, en la Fórmula (1), R se selecciona del grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo isobutilo.

- <3> El compuesto de acuerdo con <1> o <2>, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo metilo.
 <4> El compuesto de acuerdo con <1> o <2>, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo etilo.
 <5> El compuesto de acuerdo con <1> o <2>, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo n-propilo.
 <6> El compuesto de acuerdo con <1> o <2>, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo isopropilo.
 5 <7> El compuesto de acuerdo con <1> o <2>, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo n-butilo.
 <8> El compuesto de acuerdo con <1> o <2>, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo isobutilo.
 <9> Una composición de fragancia que comprende un compuesto descrito en una cualquiera de <1> a <8> como principio activo.
 <10> Uso del compuesto descrito en una cualquiera de <1> a <8> como fragancia.
 10 <11> El uso de acuerdo con <10>, en donde el compuesto descrito en una cualquiera de <3>, <4>, y <6> imparte un olor con tono afrutado tipo damascona, tono floral o tono a madera.

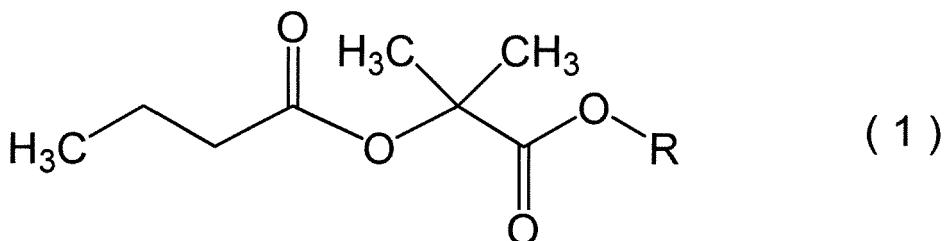
Efectos ventajosos de la invención

- 15 De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un compuesto de éster isobutírico que tenga un grupo n-butiriloxi en la posición α , útil como fragancia e ingrediente de fragancia. Por otro lado, de acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar una composición de fragancia que contenga el compuesto como principio activo y el uso del compuesto como fragancia.

20 Descripción de algunas realizaciones

[Compuesto representado por la Fórmula (1)]

- 25 Un compuesto de acuerdo con la presente invención está representado por la siguiente Fórmula (1). El compuesto representado por la siguiente Fórmula (1) también se denomina "éster isobutírico de acuerdo con la presente invención" o "compuesto de acuerdo con la presente invención".



- 30 En la Fórmula (1), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos específicos de R incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo (grupo 2-metilpropilo), un grupo sec-butilo (grupo 1-metilpropilo), un grupo *terc*-butilo, un grupo ciclopropilo y un grupo ciclobutilo.

- 35 Cuando R tiene un carbono asimétrico, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede incluir solo uno de los isómeros ópticos derivados del mismo, o puede ser una mezcla que incluya una pluralidad de isómeros ópticos en cualquier proporción.

- 40 El compuesto representado por la Fórmula (1) es un compuesto nuevo.

Los ésteres isobutíricos de la presente invención representados por la Fórmula (1) son útiles como fragancias e ingredientes de fragancias y presentan aromas tales como tono floral, tono verde, tono afrutado y similares.

- 45 De forma particularmente preferida, R es un grupo metilo.

De forma particularmente preferida, R es un grupo etilo.

De forma particularmente preferida, R es un grupo n-propilo.

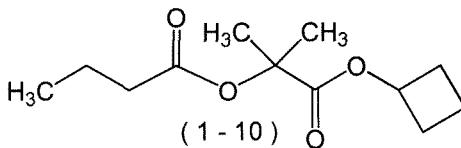
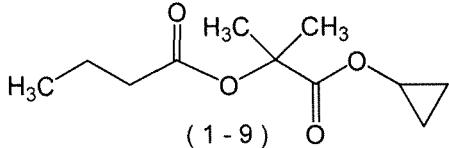
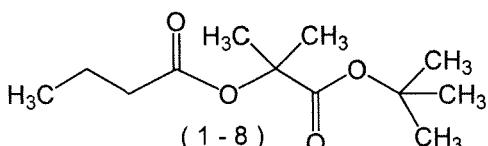
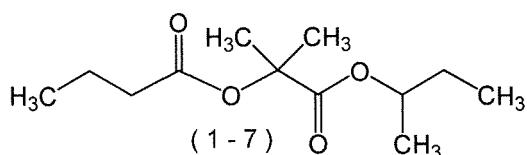
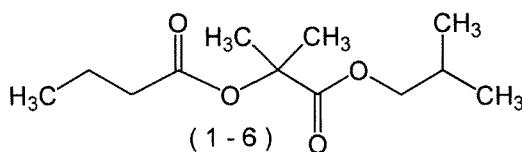
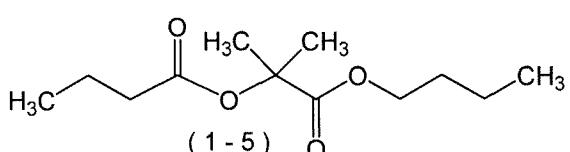
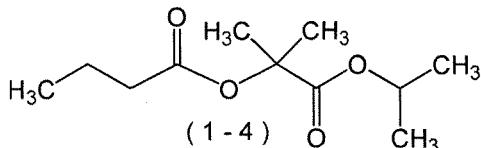
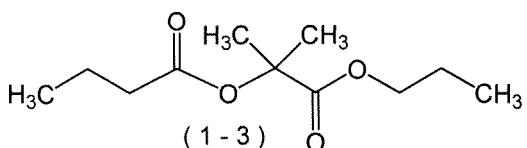
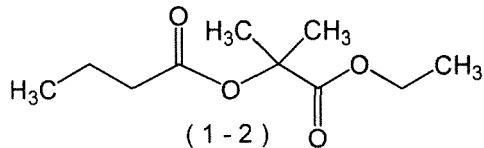
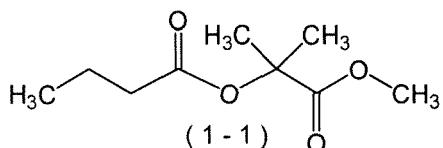
- 50 De forma particularmente preferida, R es un grupo isopropilo.

De forma particularmente preferida, R es un grupo n-butilo.

- 55 De forma particularmente preferida, R es un grupo isobutilo.

En la presente invención, los ejemplos de un compuesto representado por la Fórmula (1) incluyen un compuesto representado por cualquiera de las siguientes Fórmulas (1-1) a (1-10), y los compuestos particularmente preferibles

incluyen un compuesto representado por cualquiera de las siguientes Fórmulas (1-1) a (1-6).



En los últimos años, existe una tendencia a centrarse más en la toxicidad y el impacto ambiental de los productos químicos, y las fragancias o las composiciones de fragancias no son una excepción. Existe un aumento en el número de casos en los que una fragancia que se ha usado en el pasado está severamente restringida en las condiciones de uso o su uso está prohibido debido a sus propiedades de sensibilización para el cuerpo humano, la tendencia a acumularse en el medio ambiente y similares. Por tanto, existe una fuerte demanda de una fragancia y una composición de fragancia que tenga un menor impacto ambiental. Por consiguiente, el ingrediente de fragancia preferentemente tiene una excelente biodegradabilidad.

- 20
 El compuesto de acuerdo con la presente invención contiene un compuesto excelente en biodegradabilidad, y desde la perspectiva de la biodegradabilidad, R es preferentemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo isobutilo.
- 25
 El éster isobutílico de acuerdo con la presente invención es útil como fragancia debido a que el compuesto tiene un aroma excelente, como se describe a continuación. En general, una fragancia rara vez se usa sola y, a menudo, se usa en una formulación de fragancia (composición de fragancia) producida mediante la formulación de una pluralidad de fragancias de acuerdo con el fin. El éster isobutílico de acuerdo con la presente invención es útil como fragancia que se va a mezclar en una formulación de fragancia (composición de fragancia) (también denominada "ingrediente de fragancia"). Como fragancia, puede usarse solo uno de los compuestos representados por la Fórmula (1) anterior o pueden usarse en combinación dos o más de los compuestos.

Adicionalmente, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede incluir una pequeña cantidad de impurezas, subproductos, contaminantes y similares siempre que los efectos de la presente invención no se vean comprometidos.

- 35
 El éster isobutílico de acuerdo con la presente invención representado por la Fórmula (1) tiene un aroma con tono floral, tono verde, tono afrutado o similar, y también es excelente en difusividad. Asimismo, el éster isobutílico de acuerdo con la presente invención representado por cualquiera de las Fórmulas (1-1), (1-2), y (1-4) tiene un aroma con tono afrutado tipo damascona, tono floral o tono a madera, y también es excelente en difusividad.

40

El éster isobutírico de acuerdo con la presente invención puede usarse solo como fragancia y agregarse a diferentes productos de perfumería y cosméticos, materiales médicos y sanitarios, así como suministros medicinales, artículos de uso doméstico, alimentos y similares para impartirles de este modo un aroma. Alternativamente, el éster isobutírico de acuerdo con la presente invención se puede mezclar con otro ingrediente de fragancia o similar para preparar una composición de fragancia (formulación de fragancia) descrita a continuación, que se puede mezclar en diversos productos para impartir un aroma. Entre estos, desde la perspectiva de obtener un aroma deseado, se prefiere que el compuesto de acuerdo con la presente invención se mezcle en una composición de fragancia como ingrediente de fragancia y que la composición de fragancia se mezcle en un producto para perfumar el producto.

10 [Composición de fragancia]

La composición de fragancia (formulación de fragancia) de acuerdo con la presente invención contiene el éster isobutírico de acuerdo con la presente invención como principio activo. Hay que tener en cuenta que el éster isobutírico de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado siempre que contenga al menos un éster isobutírico de acuerdo con la presente invención, y pueden estar contenidos dos o más ésteres isobutíricos.

20 Solo se requiere que la composición de fragancia de acuerdo con la presente invención contenga el éster isobutírico de acuerdo con la presente invención como principio activo, y otros ingredientes no están particularmente limitados. Sin embargo, la composición de fragancia contiene preferentemente otro ingrediente de fragancia (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado "fragancia conocida").

25 Hay que tener en cuenta que la "composición de fragancia (formulación de fragancia)" es una composición que se agrega a diferentes productos de perfumería y cosméticos, suministros medicinales, alimentos, bebidas y similares para impartirles un aroma, o una composición que se usa tal cual en un perfume o similar. La composición de fragancia puede contener un aditivo tal como un disolvente, según sea necesario, además de la conocida fragancia.

30 La cantidad de éster isobutírico de acuerdo con la presente invención mezclado depende del tipo del éster isobutírico de acuerdo con la presente invención, el tipo de aroma pretendido, la intensidad del aroma y similares. La cantidad del éster isobutírico de acuerdo con la presente invención representado por la Fórmula (1) en la composición de fragancia es preferentemente del 0,001% en masa o superior, más preferentemente del 0,01 % en masa o superior, incluso más preferentemente del 0,1 % en masa o superior, preferentemente del 90 % en masa o menos, más preferentemente del 70 % en masa o menos e, incluso más preferentemente, del 50 % en masa o menos.

35 La fragancia conocida no está particularmente limitada siempre que sea un componente de fragancia conocido, y se puede usar una amplia gama de fragancias. Por ejemplo, una o dos o más de las siguientes fragancias pueden seleccionarse y usarse en cualquier relación de mezcla.

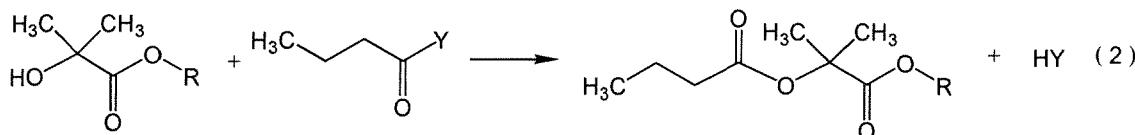
Ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos tales como limoneno, α -pineno, β -pineno, terpineno, cedreno, longifoleno y valenceno; alcoholes tales como el linalool, citronelol, geraniol, nerol, terpineol, dihidromircenol, 40 etilinalool, farnesol, nerolidol, cis-3-hexenol, cedrol, mentol, borneol, alcohol β -feniletílico, alcohol bencílico, fenilhexanol, 2,2,6-trimetilciclohexil-3-hexanol, 1-(2-t-butilciclohexiloxi)-2-butanol, 4-isopropilciclohexano metanol, 4-t-butilciclohexanol, 4-metil-2-(2-metilpropil)tetrahidro-2H-piran-4-ol, 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol, 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol, isocanafilciclohexanol y 3,7-dimetil-7-metoxicooctan-2-ol; 45 fenoles tales como eugenol, timol y vainillina; ésteres tales como formiato de linalilo, formiato de citronelilo, formiato de geranilo, acetato de n-hexilo, acetato de cis-3-hexenilo, acetato de linalilo, acetato de citronelilo, acetato de geranilo, acetato de nerilo, acetato de terpinilo, acetato de nopol, acetato de bornilo, acetato de isobronilo, acetato de o-t-butilciclohexilo, acetato de p-t-butilciclohexilo, acetato de triciclodécenilo, acetato de bencilo, acetato de estiralilo, acetato de cimamilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetato de 3-pentiltetrahidropiran-4-ilo, propionato de citronelilo, propionato de triciclodécenilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de etil-2-ciclohexilo, propionato de bencilo, 50 butirato de citronelilo, n-butirato de dimetilbencilcarbinilo, isobutirato de triciclodécenilo, 2-nonenoato de metilo, benzoato de metilo, benzoato de bencilo, cinamato de metilo, salicilato de metilo, salicilato de n-hexilo, salicilato de cis-3-hexenilo, tiglato de geranilo, tiglato de cis-3-hexenilo, jasmonato de metilo, metildihidro jasmonato, 2,4-dihidrox-3,6-dimetilbenzoato de metilo, glicidato de etilmetylfenilo, antranilato de metilo y FRUITATE; aldehídos tales como n-octanal, n-decanal, n-dodecanal, 2-metilundecanal, 10-undecenal, citronelal, citral, hidroxicitronelal, dimetil 55 tetrahidrobenzaldehído, 4(3)-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-ciclohexeno-1-carboaldehído, 2-ciclohexilpropanal, aldehído p-t-butil- α -metilhidrocinámico, aldehído p-isopropil- α -metilhidrocinámico, aldehído p-etyl- α , α -dimetilhidrocinámico; aldehído α -amilcinámico, aldehído α -hexilcinámico, piperonal y aldehído α -metil-3,4-metilendioxihidrocinámico; 60 cetonas tales como metilheptenona, 4-metileno-3,5,6,6-tetrametil-2-heptanona, amil ciclopentanona, 3-metil-2-(cis-2-penteno-1-il)-2-ciclopenten-1-on, metilciclopentenolona, cetonas de rosa, γ -metilionona, α -ionona, carbona, mentona, alcanfor, nootkatona, bencil acetona, anisilacetona, metil- β -naftilacetona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, maltol, 7-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,6,7-tetrametilnaftaleno, muscona, civetona, ciclopentadecanona y ciclohexadecanona; acetales y cetales tales como acetoaldehído etilfenilpropil acetal, citraldietil acetal, acetal de glicerina de fenilacetatoaldehído y cetales de etilenglicol de acetoacetato de etilo; éteres tales como anetol, β -naftilmethyl éter, β -naftiletil éter, óxido de limoneno, óxido de rosa, 1,8-cineol y dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2, 1-b]furano racémico o fotoactivo; nitrilos tales como nitrilo de citronelilo; lactonas tales como γ -nonalactona, γ -undecalactona, σ -decalactona, γ -jasmolactona, cumarina, ciclopentadecanolida, ciclohexadecanolida, ambretolida, brasilito de etileno 65

y 11-oxahexadecanolida; aceites esenciales naturales y extractos naturales de naranja, limón, bergamota, mandarina, menta, hierbabuena, lavanda, camomila, romero, eucalipto, salvia, albahaca, rosa, geranio, jazmín, ylang-ylang, anís, clavo, jengibre, nuez moscada, cardamomo, cedro, ciprés japonés, madera de sándalo, vetiver, pachulí y ládano; y otros materiales de fragancia tales como fragancias sintéticas.

- 5 Además, la composición de fragancia también puede contener, como componentes ademas de los ingredientes de fragancia, un tensioactivo tal como lauril polioxieteno éter sulfato; un disolvente tal como dipropilenglicol, ftalato de dietilo, etilenglicol, propilenglicol, miristato de metilo, citrato de trietilo o similares; un antioxidante; un agente colorante y similares.
- 10 El éster isobutírico de acuerdo con la presente invención representado por la Fórmula (1), que tiene un aroma de un tono floral, un tono verde, un tono afrutado o similar, puede impartir un tono floral, tono verde o tono afrutado más natural cuando se combina con una fragancia conocida. Por tanto, el éster isobutírico se agrega de manera provechosa a diferentes productos de perfumería y cosméticos, material médico y sanitario, así como a los suministros medicinales, artículos de uso doméstico, alimentos y similares para impartirles de este modo un aroma. El éster isobutírico de acuerdo con la presente invención representado por cualquiera de las Fórmulas (1-1), (1-2) y (1-4) se combinan de manera útil con una fragancia conocida o similar, impartiendo de este modo un aroma debido a que el éster isobutírico tiene un aroma con tono afrutado tipo damascona, tono floral o tono a madera.
- 15 Ejemplos de productos a los que se puede agregar una composición de fragancia que contiene los ésteres isobutíricos de acuerdo con la presente invención representados por la Fórmula (1) para impartir un aroma y mejorar el aroma del objeto incluyen diferentes productos tales como de perfumería y cosmética, material médico y sanitario, productos variados, bebidas, alimentos, productos quasi-farmacéuticos y suministros medicinales. La composición de fragancia se puede usar como un componente de aroma en, por ejemplo, productos de fragancia tales como perfumes y colonias; cosméticos para el cabello tales como champús, enjuagues, tónicos para el cabello, cremas capilares, mousses, geles, pomadas, aerosoles y similares; cosméticos para la piel tales como lociones para la piel, esencias, cremas, lociones lechosas, compresas, bases, polvos faciales, barras de labios y diferentes productos de maquillaje; diversos detergentes para la salud y sanitarios, tales como detergentes para lavar platos, detergentes de ropa, suavizantes, detergentes desinfectantes, detergentes antiolor, fragancias de interior, cuidados de muebles, limpiacristales, 30 limpiadores de muebles, limpiasuelos, desinfectantes, insecticidas, agentes blanqueadores, bactericidas, repelentes y similares; productos quasi-farmacéuticos tales como pastas de dientes, enjuagues bucales, aditivos para el baño, productos antitranspirantes y líquidos permanentes; productos variados tales como papel higiénico y pañuelos desechables; suministros medicinales; alimentos y similares.
- 35 La cantidad de la composición de fragancia mezclada en el producto no está particularmente limitada, y la cantidad de la composición de fragancia mezclada se puede seleccionar entre una amplia gama, en función del tipo, la naturaleza y los beneficios sensoriales del producto a perfumar. Por ejemplo, la cantidad puede ser del 0,00001% en masa o superior, preferentemente del 0,0001 % en masa o superior, más preferentemente del 0,001 % en masa o superior. En el caso de una fragancia tal como un perfume o similar, por ejemplo, la cantidad puede ser del 100% en masa, 40 preferentemente del 80 % en masa o menos, más preferentemente del 60 % en masa o menos e, incluso más preferentemente, del 40 % en masa o menos.

[Método para producir éster isobutírico de la presente invención]

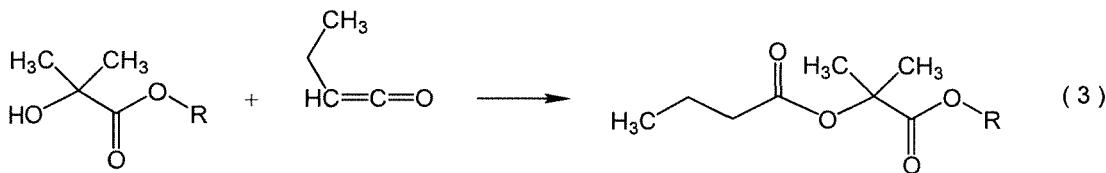
- 45 El método de producción del éster isobutírico de acuerdo con la presente invención representado por la Fórmula (1) no está particularmente limitado y puede seleccionarse apropiadamente entre métodos conocidos y usarse.
- Ejemplos del mismo incluyen un método que incluye hacer reaccionar un éster α -hidroxisobutírico con un agente de acilación en presencia o ausencia de un catalizador para acilar el grupo hidroxilo en la posición α . Ejemplos del agente de acilación a usar incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido butírico, anhídridos carboxílicos tales como anhídrido butírico, haluros carboxílicos tales como cloruro de butirilo y bromuro de butirilo, y compuestos de cetena tales como etil cetena. Además, se pueden usar dos o más agentes de acilación seleccionados de estos en combinación en cualquier relación.
- 55 La fórmula de reacción cuando se usa un ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico, o un haluro de ácido carboxílico se muestra como la siguiente Fórmula (2).



- 60 En la Fórmula (2), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Y depende del tipo de agente de acilación y representa, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo n-butiriloxi, cloro,

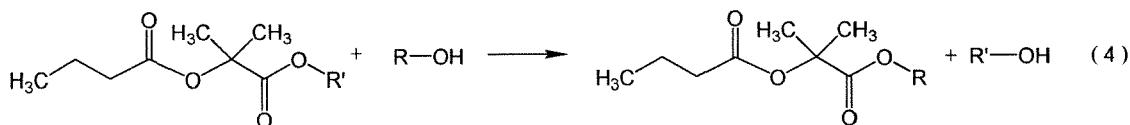
bromo, yodo o similares.

La fórmula de reacción cuando se usa un compuesto de cetena se muestra como la siguiente Fórmula (3).



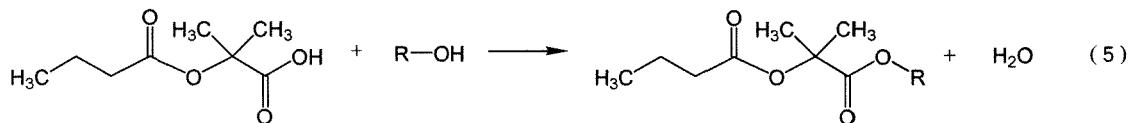
En la Fórmula (3), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Asimismo, se puede producir un éster α-n-butiriloxiisobutírico objetivo sometiendo a transesterificación un éster α-n-butiriloxiisobutírico con un alcohol de diferentes tipos en presencia de un catalizador. La fórmula de reacción para esta reacción se muestra como la siguiente Fórmula (4).



15 En la Fórmula (4), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. R' no está particularmente limitado siempre que sea un grupo alquilo diferente de R.

20 De manera similar, se puede producir un éster α-n-butiriloxiisobutírico objetivo sometiendo a esterificación un ácido α-n-butiriloxiisobutírico con un alcohol en presencia de un catalizador. La fórmula de reacción para esta reacción se muestra como la siguiente Fórmula (5).



En la Fórmula (5), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Catalizadores, métodos de reacción, condiciones de reacción y aparatos de reacción conocidos se pueden usar como catalizador, método de reacción, condiciones de reacción, aparatos de reacción y similares para ser usados para estas reacciones, y no hay ninguna limitación particular al respecto. Además, como método para purificar el compuesto obtenido de Fórmula (1), se puede usar un método de purificación conocido, y no hay limitación al respecto.

30 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle adicional con referencia a los ejemplos, aunque la presente invención no se limita a estos ejemplos.

35 El rendimiento de la reacción se evaluó de acuerdo con la siguiente expresión.

Rendimiento de la reacción (%) = [(número de moles de producto éster en la solución de reacción) / (número de moles de materia prima éster en la solución alimentada)] × 100 %

40 <Condiciones del análisis por cromatografía de gases (GC)>

Aparato: GC-2010 (comercializado por Shimadzu Corporation, nombre comercial)

Detector: FID

45 Columna: DB-1 (columna capilar comercializada por J&W Scientific, Inc., nombre comercial) (0,25 mmφ x 60 m x 0,25 μm)

<Análisis del espectro de RMN>

50 La identificación del éster se realizó por medición de ¹H-RNM y medición de ¹³C-RMN. Las condiciones de medición se muestran a continuación.

Aparato: ECA500 (comercializado por JEOL Ltd., nombre comercial)

[¹H-RMN]Nucleido: ¹H

Frecuencia de medición: 500 MHz

5 Muestra de medición: solución de CDCl₃ al 5 %[¹³C-RMN]Nucleido: ¹³C

10 Frecuencia de medición: 125 MHz

Muestra de medición: solución de CDCl₃ al 5 %

<Cromatografía de gases-espectrometría de masas (análisis GC-MS)>

15 La identificación de los compuestos también se realizó determinando el peso molecular por medición por GC-MS (método de ionización química [Cl⁺], espectrometría de masas de alta resolución [milimasa]). Las condiciones de medición se muestran a continuación.

Aparato de GC: Agilent 7890A (comercializado por Agilent Technologies, nombre comercial)

20 Condiciones de medición por GC

Columna: DB-1 (columna capilar comercializada por J&W Scientific, Inc., nombre comercial) (0,25 mmφ x 30 m x 0,25 µm)

Aparato de MS: JMS-T100GCV (comercializado por JEOL Ltd., nombre comercial)

25 Condiciones de medición por MS: método de ionización química

Condiciones del detector: 200 eV, 300 µA

Gas reactivo: isobutano

30 Lo exacto. Se describieron los valores de masa de los fragmentos detectados en estado protonado por el método de ionización química y la fórmula de composición química así atribuida.

<Aislamiento del producto por método cromatográfico>

35 Los materiales descritos a continuación se usaron para el aislamiento del producto mediante un método de cromatografía.

Carga: Wakogel C-200 (comercializado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., nombre comercial)

Disolvente de desarrollo: acetato de etilo-hexano

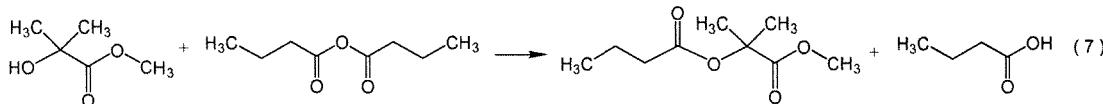
40 <Ejemplo 1: Síntesis de α-n-butiriloxiisobutirato de metilo>

45 20,0 g de α-hidroxiisobutirato de metilo (comercializado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), 29,4 g de anhídrido butírico (comercializado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se cargaron 13,6 g de piridina (comercializada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 2,1 g de 4-dimetilaminopiridina (comercializada por Wako

50 Pure Chemical Industries, Ltd.) en un matraz de fondo redondo de vidrio de 200 ml equipado con un condensador y un agitador, y se hizo reaccionar con agitación a temperatura ambiente a 40 °C durante 24 horas. A partir del análisis GC de la solución de reacción, se confirmó que el α-hidroxiisobutirato de metilo se consumió completamente por la reacción con anhídrido butírico y que se obtuvo α-n-butiriloxiisobutirato de metilo con un rendimiento de reacción del 93 % mediante la reacción de la siguiente fórmula (7). A continuación, se realizó una operación de lavado tres veces con una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El producto lavado se secó sobre sulfato de magnesio. Posteriormente, se obtuvo 21,2 g de α-n-butiriloxiisobutirato de metilo (pureza por análisis GC (en lo sucesivo en el presente documento, también denominada pureza GC): >99,9 %) mediante cromatografía en columna. Los resultados del análisis espectral de RMN y el análisis GC-MS del producto se muestran a continuación.

55 [α-n-Butiriloxiisobutirato de metilo]

60 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,55 (6H, s), 1,65 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz) 2,29 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,72 (3H, s)¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 13,46, 18,34, 24,59, 36,14, 52,27, 77,83, 172,65, 173,19Exacto. Masa 189,11383(C₉H₁₆O₄, pico principal), 157,08676(C₈H₁₂O₃)



<Ejemplo de referencia 1: Síntesis de α -hidroxiisobutirato de etilo>

- 5 En un matraz de vidrio de 300 ml equipado con un tubo de destilación, 56,7 g de α -hidroxiisobutirato de metilo (comercializado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), se cargaron 33,2 g de etanol (comercializado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 0,92 g de tetraetóxido de titanio (comercializado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se realizó una reacción de transesterificación a presión normal con calentamiento y reflujo. La reacción se llevó a cabo durante 96 horas mientras se extraía del sistema el metanol producido. Como resultado, se obtuvo α -hidroxiisobutirato de etilo con un rendimiento de reacción del 97 %. Despues de agregar agua al sistema de reacción para inactivar el catalizador, la destilación se realizó a presión reducida para obtener 46,9 g de α -hidroxiisobutirato de etilo (pureza GC: 99,6 %) como la fracción a 71 mmHg y 77 °C.

<Ejemplos de referencia 2 a 5: Síntesis de diferentes ésteres α -hidroxiisobutíricos>

- 15 Usando el mismo aparato de reacción que en el ejemplo de referencia 1, se sometió a transesterificación una cantidad apropiada de α -hidroxiisobutirato de metilo (comercializado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) con un alcohol diferente (n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol) en presencia de un catalizador adecuado tal como tetraalcóxido de titanio y/o alcóxido de sodio, y en algunos casos en presencia conjunta de un disolvente tal como hexano o tolueno, en condiciones de reacción apropiadas con calentamiento. La reacción de transesterificación se completó mientras el metanol producido por la reacción se extraía del sistema por destilación o a través de azeótropo con un disolvente de reacción en las condiciones de reacción. Se realizó la misma operación de separación que en el Ejemplo de referencia 1 para obtener cada uno de los siguientes ésteres α -hidroxiisobutíricos. También se muestra la pureza GC del éster isobutírico obtenido.

- 25 α -Hidroxiisobutirato de n-propilo (pureza GC: 99,8 %)
 α -Hidroxiisobutirato de isopropilo (pureza GC: 99,6 %)
 α -Hidroxiisobutirato de n-butilo (pureza GC: 99,9 %)
 α -Hidroxiisobutirato de isobutilo (pureza GC: 99,6 %)

30 <Ejemplo 2: Síntesis de α -n-butiriloxiisobutirato de etilo>

- Usando un aparato de reacción similar al del Ejemplo 1, se realizó una reacción usando α -hidroxiisobutirato de etilo preparado en el Ejemplo de referencia 1, anhídrido butírico (comercializado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), piridina (comercializada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 4-dimetilaminopiridina (comercializada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cantidades apropiadas. La operación se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener α -n-butiriloxiisobutirato de etilo (pureza GC: 99,83 %). Los resultados del análisis espectral de RMN y el análisis GC-MS del producto se muestran a continuación.

40 [α -n-Butiriloxiisobutirato de etilo]

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,54 (6H, s), 1,65 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz), 2,29 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7,0 Hz)

45 ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 13,51, 13,99, 18,37, 24,56, 36,17, 61,15, 77,90, 172,56, 172,67

Exacto. Masa 203,13157($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$, pico principal), 157,08746($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$)

<Ejemplos 3 a 6: Síntesis de éster α -n-butiriloxiisobutírico>

- 50 Usando un aparato de reacción similar al del Ejemplo 2, se realizó una reacción usando cada éster α -hidroxiisobutírico preparado en los Ejemplos de referencia 2 a 5, anhídrido butírico (comercializado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), piridina (comercializada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 4-dimetilaminopiridina (comercializada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cantidades apropiadas. La operación se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener cada uno de los siguientes ésteres α -n-butiriloxiisobutíricos con cromatografía en columna. La pureza GC de los ésteres resultantes y los resultados del análisis espectral de RMN y el análisis GC-MS se muestran en combinación.

[Ejemplo 3: α -n-butiriloxiisobutirato de n-propilo]

60 Pureza GC: 99,81 %

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,55 (6H, s), 1,61-1,69 (4H, m), 2,29 (2H,

t, J = 7,5 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,5 Hz)

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 10,29, 13,53, 18,34, 21,82, 24,62, 36,18, 66,76, 77,96, 172,56, 172,75

5 Exacto. Masa 217,14467(C₁₁H₂₀O₄, pico principal), 157,08749(C₈H₁₂O₃)

[Ejemplo 4: α-n-Butiriloxiisobutirato de isopropilo]

Pureza GC: 99,96 %

10 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,53 (6H, s), 1,65 (2H, sextuplicate, J = 7,5 Hz), 2,28 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,03 (1H, septuplicate, J = 6,5 Hz)

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 13,59, 18,42, 21,55, 24,53, 36,22, 68,57, 77,98, 172,15, 172,48

15 Exacto. Masa 217,14709(C₁₁H₂₀O₄, pico principal), 175,09776(C₈H₁₄O₄)

[Ejemplo 5: α-n-butiriloxiisobutirato de n-butilo]

20 Pureza GC: 99,91 %

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,37 (2H, sextuplicate, J = 7,5 Hz), 1,54 (6H, s), 1,58-1,69 (4H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,5 Hz)

25 ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 13,54, 13,65, 18,35, 19,04, 24,61, 30,45, 36,19, 65,05, 77,96, 172,56, 172,77

Exacto. Masa 231,16103(C₁₂H₂₂O₄, pico principal), 157,08815(C₈H₁₂O₃)

[Ejemplo 6: α-n-Butiriloxiisobutirato de isobutilo]

30 Pureza GC: 99,62 %

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,56 (6H, s), 1,65 (2H, sextuplicate, J = 7,5 Hz), 1,94 (1H, m), 2,29 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,90 (2H, d, J = 6,5 Hz)

35 ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 13,57, 18,33, 19,00, 24,66, 27,65, 36,20, 71,24, 78,01, 172,56, 172,72

Exacto. Masa 231,16303(C₁₂H₂₂O₄, pico principal), 157,08976(C₈H₁₂O₃)

40 Los resultados de la evaluación del aroma realizada por un perfumista para los diferentes ésteres α-n-butiriloxiisobutíricos obtenidos mediante el método descrito anteriormente se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Fórmula estructural	Evaluación del aroma
1		Floral tipo rosa (tipo damascona) Picante Afrutado
2		Floral tipo rosa (tipo damascona) Picante Afrutado tipo coco Verde menta

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural	Evaluación del aroma
3		Floral tipo rosa Picante Verde menta Afrutado tipo coco
4		Floral tipo rosa (tipo damascona) Afrutado Verde menta
5		Afrutado tipo plátano Verde Afrutado tipo coco
6		Afrutado tipo plátano Verde menta Afrutado tipo coco

<Evaluación de la biodegradabilidad del material de fragancia>

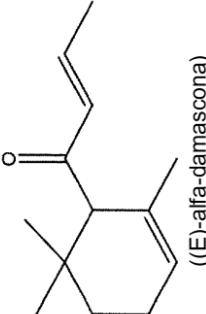
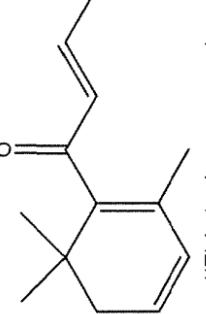
- 5 Uno de los métodos para evaluar la biodegradabilidad de un compuesto es la directriz de la OCDE 301 C para ensayo. De acuerdo con el método, es posible evaluar la biodegradabilidad del compuesto a partir de la demanda bioquímica de oxígeno y la tasa real de absorción de oxígeno en una solución acuosa en la que coexisten el compuesto y los microorganismos aerobios.
- 10 El programa informático de cálculo "Biowin5" y "Biowin6" es conocido y se usa en un método para estimar fácilmente y con precisión a partir de la estructura química la probabilidad de biodegradación del compuesto conforme a este método de prueba.
- 15 El programa informático está disponible al público como uno de los módulos del programa informático de cálculo denominado "The Estimations Programs Interface for Windows" versión 4.1, creado por la "United States Environmental Protection Agency" (EPA) con el fin de evaluar los efectos ambientales de las sustancias químicas, y se usa en la clasificación de compuestos para el "Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals"(GHS) y la revisión de las nuevas sustancias químicas por la "United States Environmental Protection Agency". Este programa informático se usó para evaluar la diferencia de biodegradabilidad entre los materiales de fragancia existentes y los compuestos de acuerdo con la presente invención.
- 20 (E)-α-damascona y (E)-β-damascenona, con una nota floral, se seleccionaron como ejemplos representativos de materiales de fragancia existentes similares a los compuestos de acuerdo con la presente invención, y evaluados junto con los compuestos de acuerdo con la presente invención. Las fórmulas SMILES usadas para la entrada al programa informático y los resultados de salida de las probabilidades de buena degradabilidad por "Biowin5 (modelo de predicción lineal)" y "Biowin6 (modelo de predicción no lineal)" se muestran en las Tablas 2 a 3. Un mayor valor de los resultados indica mejor degradabilidad: para un valor de 0.5 o superior, el compuesto se consideró como de buena degradabilidad (símbolo "A" en la tabla), y para un valor inferior a 0.5, el compuesto se consideró como de baja degradabilidad (símbolo "B" en la tabla).
- 25 De la Tabla 2 a la Tabla 3, los resultados obtenidos muestran que se esperaba que los compuestos de acuerdo con la presente invención tuvieran una mejor biodegradabilidad en comparación con (E)-α-damascona y (E)-β-damascenona, que eran los materiales de fragancia existentes similares a los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los resultados indicaron que los compuestos de acuerdo con la presente invención se biodegradan fácilmente después de ser liberados al medio ambiente como fragancias y, por tanto, presentan un menor impacto
- 30
- 35

sobre el medio ambiente.

Tabla 2

Ejemplo	Fórmula estructural	SMILES	Biowin5		Biowin6	
			Probabilidad de degradación	Puntuación	Probabilidad de degradación	Puntuación
1		CC(C(C)(C)OC(=O)C)=O	1,008	A	0,965	A
2		CC(C(OCC)=O)(C)OC(CCC)=O	1,015	A	0,966	A
3		CC(C(OCCC)=O)(C)OC(CCC)=O	1,023	A	0,967	A
4		CC(C(OC(C)C)=O)(C)OC(CCC)=O	0,874	A	0,919	A
5		CC(C(OCCCC)=O)(C)OC(CCC)=O	1,031	A	0,968	A
6		CC(C(OCC(C)C)=O)(C)OC(CCC)=O	0,882	A	0,921	A

Tabla 3

Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	SMILES	Biowin5		Biowin6	
			Probabilidad de degradación	Puntuación	Probabilidad de degradación	Puntuación
1	 <chem>CC1(C)C(C(=O)C=C)C(=O)C(C)=CCC1</chem> (<i>E</i> -alpha-damascone)		0,398	B	0,216	B
2	 <chem>CC1(C)C(C(=O)C=C)C(=O)C(C)=CC1</chem> (<i>E</i> -beta-damascenone)		0,378	B	0,213	B

<Ejemplo 7: Composiciones de fragancia tipo RAMO DE FLORES

- 5 Se formuló una composición de fragancia añadiendo 5,0 partes en masa del α -n-butiriloxisobutirato de isopropilo obtenido en el Ejemplo 4 a 95,0 partes en masa de una composición de fragancia que tenía una composición mostrada en la Tabla 4.
- 10 De acuerdo con la evaluación del aroma por un perfumista, la adición del α -n-butiriloxisobutirato de isopropilo del Ejemplo 4 a la composición de fragancia que tiene la composición descrita en la Tabla 4 añadió un carácter afrutado y floral tipo rosa, y se consiguió una sensación floral con una magnífica dulzura y expansión. Como resultado, se proporcionó una composición de fragancia aromática de tono muguet fragante más natural y elegante que tenía impartida un carácter floral tipo rosa y afrutado.
- 15 El aroma de esta composición de fragancia parece ser adecuado para perfumar champús, lociones para la piel, cremas para la piel, emulsiones, suavizantes, jabones y similares.

Tabla 4

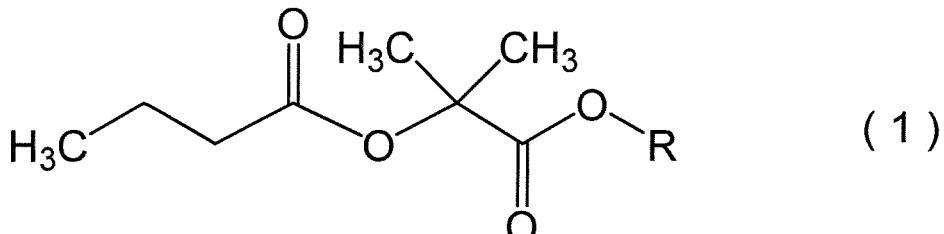
Ingredientes mezclados	partes en masa
HIDROXI CITRONELAL	10,0
JASMIN BASE A - 15363/FC (Yamamoto Perfumery)	7,0
ISO E SUPER (IFF)	8,0
AMBRETTOLIDA (IFF)	0,8
ACETATO DE BENCILLO	1,0
PROPIONATO DE BENCILLO	0,6
ACEITE DE CITRONELA	0,1
CITRONELOL	8,0
ALDEHÍDO DE CYCLAMEN	0,7
GALAXOLIDA 50BB (IFF)	4,5
GERANIOL	6,5
ALDEHÍDO HEXIL CINÁMICO	1,5
CRISTAL INDOFLOR (Symrise)	0,5
ALDEHÍDO DE LIRIO	20,0
LINALOOL	2,5
HEDION (Firmenich)	10,0
NEROL	3,0
Fenil acetaldehído dimetil acetal	0,3
Alcohol feniletílico	10,0
Total	95,0

Aplicabilidad industrial

- 20 Un compuesto de éster isobutírico que tiene un grupo n-butiriloxi en la posición α de acuerdo con la presente invención tiene un aroma excelente y se espera que se use como fragancia. Adicionalmente, el uso del compuesto como ingrediente de fragancia puede proporcionar una composición de fragancia excelente en propiedades aromáticas. La composición, cuando se mezcla en diversos productos, muestra las propiedades perfumantes deseadas.
- 25 Por otro lado, se demostró que los compuestos obtenidos en los Ejemplos tienen cada uno una excelente biodegradabilidad y un bajo impacto sobre el medio ambiente y son adecuados para su uso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, representado por la Fórmula (1):



5

En donde, en la Fórmula (1), R representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la Fórmula (1), R se selecciona del grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo isobutilo.
- 15 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo metilo.
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo etilo.
5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo n-propilo.
- 20 6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo isopropilo.
7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo n-butilo.
8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en la Fórmula (1), R es un grupo isobutilo.
- 25 9. Una composición de fragancia que comprende el compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como principio activo.
10. El uso del compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como fragancia.
- 30 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 y 6 imparte un olor con tono afrutado similar a damascona, tono floral o tono a madera.