



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101223123 B

(45) 授权公告日 2011.11.30

(21) 申请号 200680026039.4

(22) 申请日 2006.06.29

(30) 优先权数据

PCT/IB2005/002062 2005.07.19 WO

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.01.16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2006/052177 2006.06.29

(87) PCT申请的公布数据

WO2007/010420 EN 2007.01.25

(73) 专利权人 弗门尼舍有限公司

地址 瑞士日内瓦

(72) 发明人 查尔斯·费尔 艾里斯·法里斯

(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所
11216

代理人 刘激扬

(51) Int. Cl.

C07C 49/637 (2006.01)

C11D 3/50 (2006.01)

(56) 对比文件

KHODABOCUS, AHMAD ET AL. Substituent control of stereochemistry in the divinylketene-cyclohexadienone cyclization. 《Journal of the chemical

society, chemical communications》.1989, (第12期), 783-4, 化合物15.

HATZELLIS, KONSTANTINOS ET

AL. Correction of the structure of a new sesquiterpene from cistus creticus ssp. creticus. 《J. Nat. Prod.》. 2004, 第67卷(第12期), 第1997页, 化合物8.

BANERJEE, AJOY K. ET AL. A formal total synthesis of (+)-herbertene. 《J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1》. 1988, (第8期), 第2488页右栏第38-57行, 化合物19.

FRANCK-NEUMANN, MICHEL ET AL. Synthesis of mono- and polycyclic tricarbonyliron cyclohexa-2,4-dienone complexes and phenols from tosylhydrazones of acyclic dienone complexes. 《SYNLETT》. 2002, (第12期), 第2057页化合物23.

审查员 张靖

权利要求书 2 页 说明书 12 页

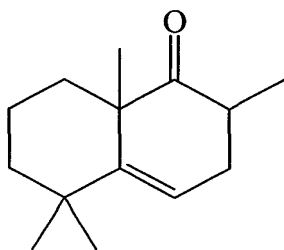
(54) 发明名称

具有粉香紫罗兰酮型气味的萘酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及一种具有粉香紫罗兰酮型气味的萘酮衍生物。具体涉及有用的加香成分5,5,8a-三甲基萘酮衍生物。此外本发明还涉及含有所述化合物的组合物或制品。

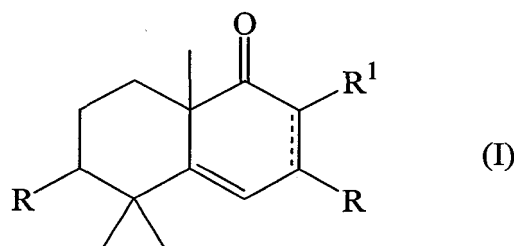
1. 下式化合物, 其为该化合物的任一立体异构体或这些立体异构体的混合物的形式,



2. 根据权利要求 1 的化合物, 该化合物为 $2\alpha, 5, 5, 8a\beta$ -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮、(2S,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮、(2R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮或 $2\alpha, 5, 5, 8a\alpha$ -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮。

3. 加香组合物, 该组合物含有:

i) 至少一种式 (I) 化合物作为加香成分, 该化合物为其任一立体异构体或这些立体异构体的混合物的形式,

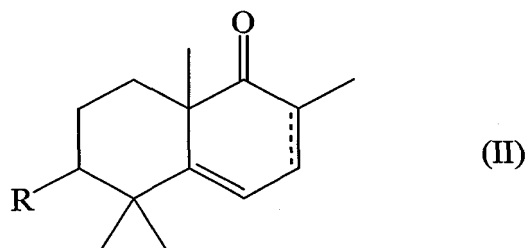


其中虚线表示单键或双键, R 代表氢原子或甲基, R^1 代表氢原子或甲基或乙基;

ii) 从由香料载体和香料基料组成的组中选出的至少一种成分; 和

iii) 非强制性选择的至少一种香料佐剂。

4. 根据权利要求 3 的加香组合物, 其特征在于所述化合物 (I) 为式 (II) 化合物, 该式 (II) 化合物为其任一立体异构体或这些立体异构体的混合物的形式,



其中 R 和虚线具有与权利要求 3 中相同的含义。

5. 根据权利要求 3 的加香组合物, 其特征在于所述化合物 (I) 为 $2\alpha, 5, 5, 8a\beta$ -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮、(2S,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮、(2R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮、 $2\alpha, 5, 5, 8a\alpha$ -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮、2,5,5,8a-四甲基-6,7,8,8a-四氢-1(5H)-萘酮、 $2\alpha, 6, 5, 5, 8a\beta$ -五甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮或 5,5,8a-三甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮。

6. 香味制品, 其含有:

- i) 至少一种权利要求 3 中定义的式 (I) 化合物作为加香成分 ;和
- ii) 消费品基料。

7. 根据权利要求 6 的香味制品,其特征在于消费品基料为固体或液体洗涤剂,织物柔软剂,卫生用品,空气清新剂,化妆制剂,织物清新剂,熨烫用水,纸张,擦净剂或漂白剂。

8. 根据权利要求 6 的香味制品,其特征在于消费品基料为香水,须后水,香皂,淋浴或沐浴盐、摩丝、油或凝胶,头发护理产品,身体护理产品,除臭剂或止汗剂。

9. 根据权利要求 6 的香味制品,其特征在于消费品基料为古龙水或洗发香波。

10. 权利要求 3 中定义的式 (I) 化合物作为加香成分的应用。

具有粉香紫罗兰酮型气味的萘酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及香料领域。更具体地涉及如下所定义的式(I)的化合物。此外,本发明涉及所述化合物在香料工业中的应用以及含有所述化合物的组合物或制品。

背景技术

[0002] 在文献 US 3072709 中, 其发明人提及 2,5,5,8a- 四甲基 -3,5,6,7,8,8a- 六氢 -1(2H)- 萘酮 (即本发明通式所包含的化合物) 可用作加香成分 (没有给出气味描述)。然而, 几年后, US 3072709 的发明人公开了一篇论文 (J. Org. Chem., 1971, 1195), 其指出通过使用该美国专利描述的步骤实际上不可能获得 2,5,5,8a- 四甲基 -3,5,6,7,8,8a- 六氢 -1(2H)- 萘酮。因此, US 3072709 提及了错误的结构, 而有效公开的产物为 3,4,4a,7,8,8a- 六氢 -2 α ,4a β ,5,8a β - 四甲基 -1(2H)- 萘酮, 并非本发明的化合物。

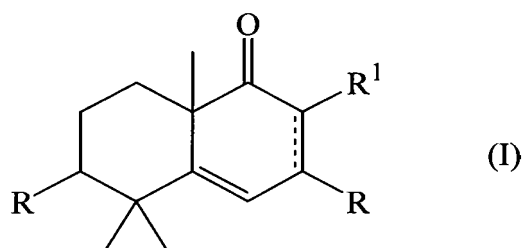
[0003] 总之,本发明的所有化合物都是新的。

[0004] 化合物全氢-2,5,5,8a-四甲基-1-萘酮和全氢-5,5,8a-三甲基-1-萘酮都已知为具有与本发明化合物最接近结构的加香成分(见 Helv. Chim. Acta, 1976, 1140)。第一个化合物描述为具有很强的琥珀气味,而第二个化合物描述为具有樟脑气味。所述结构相似物具有的感官特性与本发明的特性有相当大的不同,因此它们不可被认为暗示或预期了本发明的化合物在香料领域中的应用,其甚至缺少任何本发明化合物的感官特性。

发明内容

[0005] 我们惊奇地发现任一其立体异构体或它们的混合物形式的式(I)的化合物可被用作加香成分,例如给予粉香(powdery)紫罗兰酮和/或木香型的香韵,因此它们是本发明的第一个目的,

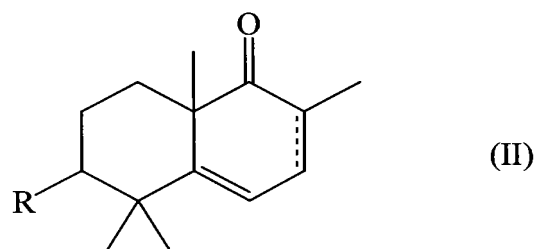
[0006]



[0007] 其中,虚线表示单键或双键,R表示氢原子或甲基,并且R¹表示氢原子或甲基或乙基。

[0008] 根据本发明的特定实施方式,加香成分为任一其立体异构体或它们的混合物形式的式(II)的化合物,

[0009]



[0010] 其中 R 具有与上述相同的含义,优选为氢原子。

[0011] 在式 (II) 的化合物中,其中虚线代表了单键,可以特别列举在相对反式构型中 2 位和 8a 位上有甲基的化合物。

[0012] 具体地,作为非限定性实例可以列举 2 α ,5,5,8a β -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮,与全氢-2,5,5,8a-四甲基-1-萘酮不同,其不具有很强的琥珀气味,而是具有木香(泥土-广藿香型)、粉香和紫罗兰酮(紫罗兰)香韵的气味。实际上,这一独特的气味香韵的组合可以获得很好的木香、鸢尾酮和轻微的广藿香气味的印象。该化合物特别适合于给予粉香紫罗兰酮香韵并且能够增加与其结合的成分或组合物的木香香韵。

[0013] 该化合物的两种对映异构体即 (2S,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮和 (2R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮,虽然具有类似于外消旋化合物的感官特性,但却显示出不同的强度,(2S,8aR) 对映异构体较 (2R,8aS) 对映异构体更强。

[0014] 根据本发明的另一化合物为 2 α ,5,5,8a α -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮,其也具有粉香紫罗兰酮气味类型,但是与上述化合物的不同在于具有更加明显的泥土型后调并且更干燥。

[0015] 此外,还可以列举 2,5,5,8a-四甲基-6,7,8,8a-四氢-1(5H)-萘酮,其具有紫罗兰酮、玫瑰、突厥酮和泥土、木香的气味,伴有紫罗兰酮型、辛辣型(藏红花)和泥土-草根(岩兰草)型的后调。就我们所知,该化合物为仅有的具有同时结合了突厥酮和木香特性的气味的化合物,因此其代表了新的香味的产生过程中的用于香料调配的唯一和非常有利的工具。

[0016] 另一实例为 2 α ,6,5,5,8a β -五甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮,其具有粉香紫罗兰酮和木香的雪松型香韵的气味。

[0017] 最后,还可列举本发明的实例 5,5,8a-三甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮,其同样显示出稍微潮湿的和花的木香型的气味。

[0018] 因此本发明的化合物属于粉香和/或木香的成分的家族并且对于调香师为添加它的组合物或制品赋予木香、粉香的类似紫罗兰酮和/或鸢尾酮的气味(在某些情况下使人联想起木香)特别有用。

[0019] 根据本发明的特定实施方式,优选的化合物为 2,5,5,8a-四甲基-6,7,8,8a-四氢-1(5H)-萘酮、(2S,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮或 2 α ,5,5,8a β -四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮。

[0020] 本发明的另一目的涉及式 (I) 化合物作为加香成分的应用。换句话说,其涉及一种赋予、增强、改进或改变加香组合物或香味制品的气味特性的方法,该方法包含向所述组合物或制品中添加有效量的至少一种式 (I) 的化合物。具体地,本发明的化合物可被用作

加香成分以赋予、增强、改进或改变木香、粉香和 / 或紫罗兰酮气味香韵。通过“式 (I) 化合物的应用”,可以理解为含有化合物 (I) 的任一组合物的应用,其可被有利地用于香料工业作为活性成分。

[0021] 实际上可被有利地用作加香成分的所述组合物也是本发明的目的。

[0022] 因此,本发明的另一目的是加香组合物,该组合物含有:

[0023] i) 至少一种如上定义的本发明的化合物作为加香成分;

[0024] ii) 从由香料载体和香料基料组成的组中选出的至少一种成分;和

[0025] iii) 非强制性选择的至少一种香料佐剂。

[0026] 通过“香料载体”,在此我们指从香料的观点来说实质上中性的材料,也就是说不明显地改变加香成分感官特性的材料。所述载体可以是液体。

[0027] 作为液体载体,可以引用作为非限制性例子的乳化系统,即溶剂和表面活性剂系统,或者通常用于香料的溶剂。香料常用的溶剂的特性和类型的详细描述是非穷举的。然而,可以引用作为非限制性例子的溶剂,例如最常用的二丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、苯甲酸苄酯、2-(2-乙氧基乙氧基)-1-乙醇或柠檬酸乙酯。

[0028] 一般而言,通过“香料基料”,在此我们指包含至少一种加香助成分的组合物。

[0029] 所述的加香助成分不是式 (I) 的化合物。此外,通过“加香助成分”,其在此指这样一种化合物,该化合物在加香制品或者组合物中使用以给予快感作用。换句话说,这样的被认为是加香成分的助成分,必须被本领域的技术人员公认为是能够以积极或合意的方式给予或改变组合物的气味,而不仅仅是具有气味。

[0030] 存在于基料中的加香助成分的性质和类型在此并不保证更加详细的描述,其在任何情况下都是非穷举的,本领域的技术人员能够基于常识并且根据预期的用途或应用以及所希望的感官效果来选择它们。笼统来说,这些加香助成分属于化学类,其可以是醇类、醛类、酮类、酯类、醚类、醋酸酯类、腈类、萜烯类、含氮或含硫杂环化合物和精油,并且所述的加香助成分可以具有天然或者合成的来源。在任何情况下,很多这些加香助成分被列在参考文本中,例如 S. Arctander 的书, *Perfume and Flavor Chemicals*, 1969, Montclair, New Jersey, USA, 或其更新的版本,或者相似性质的其它著作,以及在香料领域中的大量专利文献。还应该理解,所述的加香助成分还可以是已知以可控制的方式释放各种类型的加香化合物的化合物。

[0031] 对于含有香料载体和香料基料两者的组合物来说,除之前列举的那些外,其它合适的香料载体还可为乙醇,水 / 乙醇混合物,柠檬烯或其它萜,异链烷烃,例如已知的商标为 Isopar[®] (来源:Exxon Chemical) 的那些物质,或乙二醇醚和乙二醇醚酯,例如商标为 Dowanol[®] (来源:Dow Chemical Company) 的那些物质。

[0032] 一般而言,通过“香料佐剂”,在此我们指能够给予额外的附加好处,例如颜色、特定的抗光性、化学稳定性等的成分。对通常用于加香基料的佐剂的性质和种类的详细描述是非穷举的,但是必须提到的是所述成分对于本领域的技术人员是公知的。

[0033] 由至少一种式 (I) 的化合物和至少一种香料载体所组成的本发明的组合物,表示了本发明的一个具体实施方式以及包含至少一种式 (I) 的化合物、至少一种香料载体、至少一种香料基料和非强制性选择的至少一种香料佐剂的加香组合物。

[0034] 在此值得一提的是,在上述的组合物中,存在多于一种的式(I)的化合物的可能性是很重要的,因为这使得香料商能够制备具有本发明各种化合物气味香调的调和料、香料,从而创造了用于其工作的新手段。

[0035] 优选地,任何直接由化学合成得到的混合物(例如没有充分的纯化,其中本发明的化合物可作为起始原料、中间体或终产物)不能被认为是本发明的加香组合物。

[0036] 此外本发明的化合物还可以有利地应用于现代香料业的所有领域中,以积极地给予或改变在其中加入了所述的化合物(I)的消费品的气味。因而含有下述成分的香味制品也是本发明的目的:

[0037] i) 至少一种如上定义的式(I)的化合物作为加香成分;和

[0038] ii) 消费品基料。

[0039] 为了清楚起见,必须提及,通过“消费品基料”,在此我们指可以与加香成分相容的消费品。换句话说,根据本发明的香味制品包括功能配方,以及非强制性选择的附加的有益助剂(相应于消费品,例如,洗涤剂或空气清新剂),和至少一种嗅觉有效量的本发明的化合物。

[0040] 该消费品的组分的性质和类型在此并不保证更加详细的描述,无论如何其也是非穷举的,技术人员能够根据常识并且根据所述制品的性质和希望的效果来选择它们。

[0041] 合适的消费品的例子包括固体或液体洗涤剂和织物柔软剂以及香料业中的所有其它常规制品,即香水,古龙水或须后水,香皂,淋浴或沐浴盐、摩丝、油或凝胶,卫生用品或头发护理产品,例如洗发香波、身体护理产品、除臭剂或止汗剂,空气清新剂以及化妆制剂。作为洗涤剂,不管它们是为家庭还是为工业应用而设计的,预定的应用如,用于清洗或用于清洁各种表面,例如为织物、盘子或坚硬表面处理而设计的洗涤剂组合物或清洁产品。其它的香味制品是织物清新剂,熨烫用水、纸张、擦净剂或漂白剂。

[0042] 一些上述的消费品基料对于本发明的化合物来说是侵蚀性介质,因此保护后者防止过早的分解是非常必要的,例如通过包封方法。

[0043] 根据本发明的化合物可以结合到上述各种制品或组合物中的比例在很宽的数值范围内改变。这些数值取决于将被加香的制品的性质和所希望的感官效果,以及当本发明的化合物与加香助成分、溶剂或在该领域中常用的添加剂混合时,给定基料中的助成分的性质。

[0044] 例如,在加香组合物的情况下,基于本发明化合物所结合到的组合物的重量,本发明化合物典型浓度为以掺入其中的组合物的重量计的0.001wt%~25wt%,或更高。当这些化合物结合到香味制品上的时候,可以使用低于此的浓度,例如约为0.01wt%~15wt%,百分比以相对于制品的重量计。

具体实施方式

[0045] 实施例

[0046] 现在将通过以下的实施例进一步详细地描述本发明,其中缩写具有本领域常规含义,温度是以摄氏度(°C)来表示的;NMR光谱数据是在CDCl₃中(如果不另外说明)用360或400MHz的仪器分别对¹H和¹³C进行记录的,化学移位 δ 是以TMS为标准,用ppm表示的,耦合常数J是用Hz表示的。

[0047] 实施例 1

[0048] 式 (I) 的化合物的合成

[0049] a) 2 α , 5, 5, 8 α β -四甲基 -3, 5, 6, 7, 8, 8 α -六氢 -1(2H)-萘酮

[0050] 在 N₂ 下用 12 分钟将在己烷中的 EtAlCl₂ 溶液 (1M; 192ml; 192mmol) 添加到于 CH₂Cl₂ (500ml) 中的 2-甲基 -4-(2, 6, 6-三甲基 -1-环己烯 -1-基) 正丁醛 (40.0g; 192mmol) 的冷却的 (-10 ~ -5°C) 搅拌溶液中。0°C 下搅拌反应混合物 30 分钟, 用氯醛 (37.5ml; 56.6g; 384mmol) 处理 7 分钟。在 0°C 下搅拌该反应混合物 90 分钟并边搅拌边将其倒入含有 5% HCl、冰和 Et₂O 的 Erlenmeyer 烧瓶中。搅拌 5 分钟后, 相发生分离并将有机相用 H₂O (2x)、饱和的含水 NaHCO₃ 和盐水连续洗涤, 并进行干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发 (62.9g)。球对球蒸馏 (炉温 125°C / 0.02mb) 得到粗产物。在 SiO₂ (400g) 上用环己烷 / AcOEt 98 : 2 进行两次快速分离色谱来纯化粗产物, 得到 29.64g 的期望的化合物 (75%)。

[0051] ¹H-NMR : 1.05 (d, J = 6, 3H) ; 1.08 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.21 (m, 1H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.41-1.52 (m, 2H) ; 1.59 (m, 1H) ; 1.68-1.82 (m, 2H) ; 2.02 (m, 1H) ; 2.61 (m, 1H) ; 2.99 (m, 1H) ; 5.54 (m, 1H)

[0052] ¹³C-NMR : 216.6 (s) ; 149.1 (s) ; 117.7 (d) ; 47.8 (s) ; 41.0 (t) ; 37.2 (d) ; 36.5 (s) ; 35.8 (t) ; 33.4 (t) ; 32.3 (q) ; 29.6 (q) ; 27.6 (q) ; 18.0 (t) ; 14.4 (q)。

[0053] b) 2 α , 5, 5, 8 α α -四甲基 -3, 5, 6, 7, 8, 8 α -六氢 -1(2H)-萘酮

[0054] 在 -30 ~ -20°C 下用 LDA (1.1 当量; 由 BuLi (于己烷中 1.62M; 21.3mmol) 和于 THF (25ml) 中的二异丙胺 (22.3mmol) 获得的) 溶液处理于 THF (5ml) 中的由 a) 获得的化合物 (4.20g; 20.40mmol) 的溶液。在 -10°C 下搅拌该溶液 20 分钟, 冷却至 -78°C 并通过滴液漏斗逐滴 (10 分钟) 转移到于 THF (50ml) 中的 2-丁醇 (15.0g; 203.8mmol) 的冷却的 (-78°C) 溶液中 (20.64g (24.1ml) ; 190.0mmol)。在 -10°C 搅拌该澄清的溶液 10 分钟并在有力地搅拌下倒入两相系统 5% HCl/Et₂O。相发生分离并将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水溶液 (2x) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)、蒸发 (4.18g) 并进行球对球蒸馏 (炉温 : 125°C / 0.02mbar)。产率 : 4.05g 的期望的化合物 (产率 : 96%)。

[0055] ¹H-NMR : 1.09 (d, J = 6, 3H) ; 1.13 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.22-1.37 (m, 2H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.46 (m, 1H) ; 1.55 (m, 1H) ; 1.72-1.86 (m, 2H) ; 2.00 (m, 1H) ; 2.27-2.42 (m, 2H) ; 5.87 (m, 1H)

[0056] ¹³C-NMR : 218.5 (s) ; 150.3 (s) ; 119.3 (d) ; 48.4 (s) ; 40.7 (d) ; 40.6 (t) ; 36.3 (t) ; 35.6 (s) ; 32.4 (q) ; 30.2 (q) ; 30.1 (t) ; 23.7 (q) ; 18.2 (t) ; 14.9 (q)。

[0057] c) 2, 5, 5, 8 α -四甲基 -6, 7, 8, 8 α -四氢 -1(5H)-萘酮

[0058] i) 1, 2, 3, 4, 4 α , 7-六氢 -1, 1, 4 α , 6-四甲基 -5-(三甲基甲硅氧基) 萘

[0059] 在 -30 ~ -20°C 下用 LDA (1.1 当量; 由 BuLi (于己烷中 1.44M; 104.5mmol) 和在 THF (100ml) 中的二异丙胺 (11.52g; 114.1mmol) 制备的) 溶液处理于 THF (120ml) 中的 2 α , 5, 5, 8 α β -四甲基 -3, 5, 6, 7, 8, 8 α -六氢 -1(2H)-萘酮 (19.57g; 95.02mmol) 的溶液。在 -10°C 下将黄色 - 橘黄色的溶液搅拌 1 小时, 冷却到 -30°C 并用 TMSCl (20.64g; 190.0mmol) 处理 5 分钟。澄清的溶液在 -10°C 下搅拌 10 分钟并且在强力搅拌下倒入饱和的 NaHCO₃ 水溶液和戊烷的两相系统中。相发生分离并且将有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤两次, 干燥 (Na₂SO₄), 蒸发 (26.75g) 并进行球对球蒸馏 (炉温 : 125°C / 0.02mbar)。产率 :

25.41g (96%)。

[0060] $^1\text{H-NMR}$ (特征信号): 在 1.11、1.16、1.24 和 1.58 处为 Me 单峰。

[0061] ii) 2,5,5,8a β -四甲基-2 α -[三甲基甲硅氧基]-3,5,6,7,8,8A-六氢-1(2H)-萘酮

[0062] 在 0℃ 下用 70% mCPBA (25.49g; 103.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (250ml) 溶液逐滴地处理 1,2,3,4,4a,7-六氢-1,1,4a,6-四甲基-5-(三甲基甲硅氧基)萘 (25.41g; 91.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (200ml) 溶液。用 10% 的 Na_2SO_3 水溶液 (200ml) 结束该反应, 相发生分离并且将有机相进行洗涤 (2x 5% NaOH, 然后 2x 饱和的 NaCl 水溶液)、干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发得到 26.47g 的期望的产物。

[0063] $^1\text{H-NMR}$ (特征信号): 在 0.09、1.13、1.16、1.32 和 1.40 处为 Me 单峰。

[0064] iii) 2,5,5,8a β -四甲基-1-氧代-1,2,3,5,6,7,8,8A-八氢-2 α -萘基乙酸酯

[0065] 在 25℃ 下用 pTsOH $\cdot$ H_2O (1.0g) 和 H_2O (2ml) 处理于 Ac_2O (100ml) 中的粗 2,5,5,8a β -四甲基-2 α -[三甲基甲硅氧基]-3,5,6,7,8,8A-六氢-1(2H)-萘酮 (26.47g; 最多 91.4mmol) 溶液并且搅拌 1 小时。添加更多的水 (100ml), 该反应混合物搅拌 30 分钟。用 Et_2O 萃取产物并用 5% NaOH (3x), H_2O 和饱和的 NaCl (2x) 水溶液连续洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发 (22.73g), 进行球对球蒸馏 (炉温: 125℃ / 0.02mbar) 获得 21.98g (产率: 80%) 的期望的产物。

[0066] $^1\text{H-NMR}$ (特征信号): 在 1.13、1.17、1.38 和 1.59 处为 Me 单峰。

[0067] iv) 2,5,5,8a-四甲基-6,7,8,8a-四氢-1(5H)-萘酮

[0068] 将于 DBU (1.03g; 6.74mmol) 中的 2,5,5,8a β -四甲基-1-氧代-1,2,3,5,6,7,8,8A-八氢-2 α -萘基乙酸酯 (3.37mmol) 溶液加热到 120℃ 持续 6 小时。将反应混合物冷却至室温并且倒入 5% HCl、冰和 Et_2O 中。产物用 Et_2O 萃取并且连续用 H_2O 、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (2x) 和饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发 (0.79g)。在 SiO_2 (50g) 上使用环己烷 / AcOEt 96 : 4 进行快速分离色谱得到 473mg 的可从庚烷中结晶出来的期望的产物 (69%)。

[0069] $^1\text{H-NMR}$: 1.16 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.28 (m, 1H); 1.33 (s, 3H); 1.37 (m, 1H); 1.53 (m, 1H); 1.68-1.64 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.86 (s, 1H); 2.14 (m, 1H); 6.06 (d, J = 6, 1H); 6.78 (d, J = 6, 1H)。

[0070] $^{13}\text{C-NMR}$: 208.5 (s); 163.0 (s); 138.0 (d); 129.5 (s); 115.0 (d); 50.9 (s); 40.7 (t); 36.8 (s); 33.6 (t); 31.8 (q); 29.6 (q); 27.8 (q); 18.1 (t); 15.4 (q). MS: 204 (M^+ ; 100), 189 (74), 161 (53), 148 (42), 135 (70), 119 (19), 105 (28), 91 (37)。

[0071] d) (2R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮

[0072] i) (2R)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醇

[0073] 在 N_2 环境下将于 Et_2O (15ml) 中的酸 (2R)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁酸 (用 (-)-(S)-1-苯乙胺对外消旋酸的光学拆分获得的) (3.99g; 17.82mmol) 溶液逐滴添加到于 Et_2O (35ml) 中的 LiAlH_4 (1.36g; 35.64mmol) 的搅拌悬浊液中。缓慢地回流的反应混合物维持回流 2 小时, 冷却至 0℃ 并且用 1.5ml 的水、1.5ml 的 5% NaOH 和 3 $\times$ 1.5ml 的水仔细地处理。将悬浊液干燥 (Na_2SO_4)、过滤 (Celite)、浓缩 (3.73g) 并且该产物进行球对球蒸馏 (炉温 130℃ / 0.04mbar) 获得 3.51g 的 (2R)-2-甲

基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醇(纯度97%;产率91%)。[α]_D²⁰(CHCl₃; c = 1.57)+8.9(97% ee)。

[0074] ii) (2R)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)正丁醛

[0075] 在-78℃下将于CH₂Cl₂(15ml)中的DMSO(2.65ml;2.91g;37.24mmol)溶液用15分钟加入到乙二酰氯(2.23ml;3.29g;25.90mmol)于CH₂Cl₂(40ml)的溶液中,20分钟后,将于CH₂Cl₂(40ml)中的(2R)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醇(3.50g;97%纯度;16.19mmol)溶液逐滴加入前述的混合物中,其温度从未超过-65℃。在引入(30分钟)后,在-78℃下搅拌该乳状的悬浊液30分钟,然后滴加NEt₃(10.84ml;7.86g;77.71mmol)并且温度可以允许到达0℃。将该混合物倒入水中并用戊烷萃取,用盐水(2x)洗涤,干燥(Na₂SO₄)和蒸发。将产物进行球对球蒸馏(炉温100℃/0.6mbar):3.16g的(2R)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醛(纯度96%;产率90%)。[α]_D²⁰(CHCl₃; c = 1.10)-21.8。

[0076] iii) (2R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮

[0077] 如实施例1a所述进行,(2R)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)正丁醛(1.61g;7.76mmol)用在正己烷中的EtAlCl₂(1M;7.76ml;7.76mmol)转换为相应的萘酚(1.16g;进行色谱法之后72%;[α]_D²⁰(CHCl₃; c = 1.52)-119;由GC测得97% ee)(其被氧化(Jones氧化)(903mg;4.34mmol)),从而获得期望的化合物([α]_D²⁰(CHCl₃; c = 2.50)-130(97% ee))(877mg;产率=98%)。

[0078] NMR光谱与外消旋化合物(实施例1a)相同。

[0079] e) (2S,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮

[0080] 如实施例1d进行,但是从酸(2S)-2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁酸(用(-)-(S)-1-苯乙胺进行外消旋酸的光学拆分而获得的)起始。

[0081] NMR光谱与外消旋化合物(实施例1a)的相同。

[0082] 实施例2

[0083] 2 α ,6,5,5,8a β -五甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮的合成

[0084] 2-甲基-2-[2-(2,5,6,6-四甲基-1-环己烯-1-基)乙基]环氧乙烷的制备

[0085] 在N₂下将硫酸二甲酯(31.52g;250.2mmol)用10分钟添加到缓慢搅拌的于DMSO(200ml)中的Me₂S(16.80g;271.0mmol)溶液中。温度升至46℃(30分钟后)并让其达到室温。在强力搅拌下,一部分添加NaOH颗粒(60g;1.50mol),随后快速添加(±)-二氢- β -鸢尾酮(43.36g;208.5mmol)。持续搅拌67小时(97%转化率)。

[0086] 反应混合物倒入到冰/饱和的NaCl水溶液中并且将产物用戊烷(2x)萃取并用水(4x)洗涤。将有机相用10%的氨水搅拌2小时(与过量的硫酸二甲酯反应),分离并用饱和的NaCl水溶液(4x)洗涤,干燥(Na₂SO₄)和蒸发。粗产物用球对球蒸馏(炉温100-120℃/0.01mb),获得作为非对映异构体的混合物(约1:1;非GC分离的)的相应的环氧化物(38.04g 82%的产率)。

[0087] 95%的纯的产物对于接下来的步骤具有足够的纯度,但是还是用环己烷/AcOEt = 98:2通过色谱法(SiO₂)再纯化,接下来将N₂鼓泡吹过纯化的化合物。

[0088] ¹³C-NMR:136.4(s);127.1(2s);57.1(s);53.8(2t);39.3(d);38.2(s);37.2(2t);31.6(2t);27.2(2t);26.9(2q);24.2(t);21.7(2q);20.9(q);19.8(q);

16.6(q)。

[0089] 2-甲基-4-(2,5,6,6-四甲基-1-环己烯-1-基)正丁醛的制备

[0090] 将 Filtrol G 13(2.60g)和在步骤 1 中获得的环氧化物(26.48g;119.0mmol)于甲苯(260ml)中的混合物加热到 35℃持续 30 分钟,然后冷却至室温并在硅藻土上过滤,将其蒸发(27.04g)并进行球对球蒸馏(炉温 125℃/0.1mb)以获得作为非对映异构体的混合物(约 1:1)的相应的醛(17.09g;由 GC 得到 80%纯度)。使用环己烷/AcOEt = 95:5 通过色谱法(SiO₂(320g))纯化该产物。纯度 8:13.23g(50%产率)。

[0091] ¹³C-NMR:205.1(d);136.8(s);127.2(2s);47.2(d);39.3(d);38.1(s);31.6(t);31.1(t);27.2(t);27.0(q);26.4(t);21.8(q);20.0(2q);16.6(q);13.2(2q)。

[0092] 标题化合物的制备

[0093] 在 N₂ 条件将于正己烷中的 EtAlCl₂ 溶液(1M;22.52ml;22.52mmol)用 10 分钟加入到步骤 2 获得的醛(5.0g;22.52mmol)于 CH₂Cl₂(100ml)中的冷却的(-15℃~-5℃)搅拌溶液中。在 -5℃下搅拌 30 分钟后,边搅拌边将反应混合物倒入含有 5% HCl、冰和 Et₂O 的 Erlenmeyer 烧瓶中。相发生分离,将该有机相连续用 H₂O、饱和的 NaHCO₃ 水溶液和饱和的 NaCl 水溶液洗涤、干燥(Na₂SO₄)和蒸发(5.01g;获得的萘酚的 2 个非对映异构体)。无需纯化,将获得的萘酚溶于丙酮(70ml),冷却至 0℃并用 Jones 试剂(2.5M;9.91ml;1.1 当量)滴加处理。搅拌该绿色悬浊液 1 小时后,边搅拌边将反应混合物倒入含有饱和的 NaHCO₃ 水溶液和戊烷的 Erlenmeyer 烧瓶。该相发生分离并且用戊烷重新萃取 3 次,并且将收集的有机相连续用饱和的 NaHCO₃ 水溶液、5%的 NaOH 和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)和蒸发。使用环己烷/AcOEt = 96:4 通过 3 次色谱法(SiO₂(250g))纯化该产物获得标题的 70%产率的萘酮。

[0094] ¹³C-NMR:216.8(s);216.7(s);150.2(s);147.0(s);119.4(d);117.5(d);48.0(s);47.5(s);41.4(d);39.8(s);39.7(s);39.3(d);37.2(2d);35.7(2t);33.1(t);31.3(q);29.1(q);28.5(2q);27.2(q);27.0(2t);25.0(t);23.7(q);16.9(q);15.6(q);14.4(q);14.2(q)。

[0095] 实施例 3

[0096] 5,5,8a-三甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮的合成

[0097] i)5,5,8aβ-三甲基-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢-1α-萘酚

[0098] 在 N₂ 下将于正己烷中的 EtAlCl₂ 溶液(1M;8.56ml;8.56mmol)加入到于 CH₂Cl₂(30ml)中的 4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)正丁醛(1.66g;8.56mmol)(M. P. Zink 等,Helv. Chim. Acta 1976,59,32)冷却的(-10℃)搅拌溶液中。在 -8℃下搅拌该反应混合物 1 小时并且边搅拌边将其倒入 5%的 HCl、冰和 Et₂O 中。相发生分离,将该有机相连续用 H₂O(两次)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)和蒸发(1.64g)。用环己烷/AcOEt 95:5 通过快速分离色谱法在 SiO₂(100g)上获得 720mg 的萘酚(纯度 94%;产率 41%)。

[0099] ¹³C-NMR:147.2(s);118.0(d);75.6(d);41.1(t);39.2(s);35.5(s);33.9(t);31.6(q);30.7(q);28.3(q);24.1(t);20.7(t);18.1(t)。

[0100] ii)5,5,8a-三甲基-3,5,6,7,8,8a-六氢-1(2H)-萘酮

[0101] 将上述获得的萘酚(303mg;94%纯度;1.47mmol)溶于丙酮(5ml)中,在 0℃冷却

并且用 Jones 试剂 (2.5M ;0.70ml ;1.76mmol) 逐滴地处理。在 0℃ 下搅拌该绿色悬浊液 15 分钟后,反应混合物倒入 5% 的 NaOH 中并用戊烷萃取。相发生分离并且将其用戊烷萃取两次并用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 以及蒸发 (310mg)。该产物进行球对球蒸馏 (炉温 90℃ /0.5mbar) 以得到期望的化合物 (纯度 95% ;产率 86%)。

[0102] ¹³C-NMR :216.1(s) ;149.3(s) ;118.8(d) ;47.8(s) ;40.7(t) ;36.1(s) ;35.2(t) ;33.8(t) ;32.3(q) ;30.2(q) ;26.2(q) ;20.8(t) . 17.9(t)。

[0103] 实施例 4

[0104] 加香组合物的制备

[0105] 通过混合以下成分来制备用于洗涤剂的麝香 - 花香型加香组合物 :

[0106] 成分 重量份

[0107]	乙酸苄酯	60
[0108]	10% * 乙酸甲酯 (Carbinol acetate)	20
[0109]	10% * 苯乙酮	5
[0110]	醛 C 10	20
[0111]	醛 C 12	60
[0112]	醛 MNA	80
[0113]	10% * 邻氨基苯甲酸甲酯	20
[0114]	Cashmeran ® ¹⁾	100
[0115]	10% *Cetalox ® ²⁾	35
[0116]	柠檬油	40
[0117]	香茅醇	200
[0118]	丙酸三环癸烯酯 ³⁾	230
[0119]	二氢月桂烯醇	800
[0120]	香叶醇精油	40
[0121]	Lilia 1 ® ⁴⁾	200
[0122]	Neobutenone ® ⁵⁾	5
[0123]	玫瑰醚 (Rose oxide)	10
[0124]	10% *Romascone ® ⁶⁾	25
[0125]	水杨酸己酯	600
[0126]	10% *4- 甲基 -3- 癸烯 -5- 醇	50
[0127]	Verdox ® ⁷⁾	<u>500</u>
[0128]		3100

[0129] * 在二丙二醇中

[0130] 1) 1,2,3,5,6,7- 六氢 -1,1,2,3,3- 五甲基 -4- 二氢茛酮 ;来源 :International Flavors & Fragrances, USA ;

[0131] 2) 十二氢 -3a,6,6,9a- 四甲基 - 蔡并 [2,1-b] 呋喃 ;来源 :FirmenichSA,瑞士 ;

- [0132] 3) 来源 :Givaudan-Roure SA, Vernier, 瑞士。
- [0133] 4) 3-(4-叔丁基苯基)-2-甲基丙醛 ;来源 :Firmenich SA, 瑞士 ;
- [0134] 5) 1-(5,5-二甲基-1-环己烯-1-基)-4-戊烯-1-酮 ;来源 :FirmenichSA, 瑞士 ;
- [0135] 6) 2,2-二甲基-6-亚甲基-1-环己烷羧酸甲酯 ;来源 :FirmenichSA, 瑞士 ;
- [0136] 7) 乙酸 2-叔丁基-1-环己酯 ;来源 :International Flavors &Fragrances, 美国 ;
- [0137] 向上述加香组合中添加 400 重量份的 2 α ,5,5,8 α β -四甲基-3,5,6,7,8,8 α -六氢-1(2H)-萘酮给予该组合物强烈的粉香-鸢尾酮内涵,因此提供了具有显著增加的量和甜度的气味。
- [0138] 向上述加香组合中添加 400 重量份的 2,5,5,8 α -四甲基-6,7,8,8 α -四氢-1(5H)-萘酮导致了清新的突厥酮方面的气味,尽管事实上没有突厥酮存在。此外,花香和木香的香韵也无疑更加明显。

[0139] 实施例 5

[0140] 加香组合物的制备

[0141] 通过混合以下成分来制备男士淡香水 :

[0142] <u>成分</u>	<u>重量份</u>
[0143] 1-(1,2,3,4,5,6,7,8/3 α -八氢-3,8-二甲基-5-萘基)-1-甲基乙基乙酸酯	50
[0145] 乙酸里明酯	380
[0146] 乙酸苏合香酯 (styrallyl acetate)	50
[0147] 乙酸异冰片酯	80
[0148] 戊基肉桂醛	70
[0149] 1% *Aldéhyde MNA	10
[0150] 艾蒿 (Armoise)	15
[0151] 西印度月桂精油	15
[0152] Cetalex [®] 1)	20
[0153] 1% *覆盆子酮	20
[0154] 柠檬醛	20
[0155] 香橡-精油 (Sfuma)	260
[0156] 香茅醇	100
[0157] 丝柏精油	30
[0158] 二氢月桂烯醇	200
[0159] 丁子香酚	25
[0160] 桂皮叶油	30
[0161] 10% * 甲酸里哪酯	70
[0162] 10% * 白松香精油	20
[0163] 香叶醇	240
[0164] 天竺葵精油	50

[0165]	Habanolide ^{® 2)}	200
[0166]	Hédione ^{® 3)}	1000
[0167]	Iralia ^{® 4)} Total	120
[0168]	10% * 异丁基喹啉 (Isobutylquinoline)	25
[0169]	葛罗丝薰衣草 (Lavandin Grosso)	90
[0170]	Lilial ^{® 5)}	55
[0171]	里哪醇	420
[0172]	Lyrall ^{® 6)}	50
[0173]	橘子油	270
[0174]	10% * 甲基邻氨基苯甲酸甲酯	40
[0175]	Mousse Cristal	30
[0176]	肉豆蔻油	60
[0177]	Nirvanol ^{® 7)}	60
[0178]	广藿香油	380
[0179]	橘子精油	350
[0180]	迷迭香油	15
[0181]	萜品醇	20
[0182]	10% * γ 十一碳烷酸内酯	10
[0183]	香兰醛	35
[0184]	Verdox ^{® 8)}	10
[0185]	2,4- 二甲基 -3- 环己烯 -1- 甲醛	5
[0186]		5000
[0187]	* 在二丙二醇中	
[0188]	1) 十二氢 -3a,6,6,9a- 四甲基 - 萘并 [2,1-b] 呋喃 ;来源 :FirmenichSA,瑞士 ;	
[0189]	2) 十五内酯 ;来源 :Firmenich SA,瑞士 ;	
[0190]	3) 二氢茉莉酮酸甲酯 ;来源 :Firmenich SA,瑞士 ;	
[0191]	4) 甲基紫罗兰酮异构体的混合物 ;来源 :Firmenich SA,瑞士 ;	
[0192]	5) 3-(4- 叔丁基苯基)-2- 甲基丙醛 ;来源 :Firmenich SA,瑞士 ;	
[0193]	6) 4/3-(4- 羟基 -4- 甲基苯基)-3- 环己烯 -1- 甲醛 ;来源 :International Flavors & Fragrances,美国 ;	
[0194]	7) 3,3- 二甲基 -5-(2,2,3- 三甲基 -3- 环戊烯 -1- 基)-4- 戊烯 -2- 醇 ;来源 :Firmenich SA,瑞士 ;	
[0195]	8) 乙酸 2- 叔丁基 -1- 环己酯 ;来源 :International Flavors &Fragrances,美国 ;	
[0196]	向上述的淡香水添加 400 重量份的 2 α ,5,5,8a β - 四甲基 -3,5,6,7,8,8a- 六氢 -1(2H)- 萘酮提升了该淡香水的木香特性。当在蒸发过程中气味变得越来越具有木	

香 - 粉香时,这一效果甚至更加明显。

[0197] 400 重量份的 2,5,5,8a- 四甲基 -6,7,8,8a- 四氢 -1(5H)- 萘酮的添加给予淡香水以更明显的单类型不同的木香,更加明显的醚香和花香。因此获得的新气味也具有显著的空气效应 (aerial aspect)。