

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380104961.7

[51] Int. Cl.

C07C 321/28 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1307152C

[22] 申请日 2003.12.12

[21] 申请号 200380104961.7

[30] 优先权

[32] 2002.12.19 [33] GB [31] 0229453.6

[86] 国际申请 PCT/CH2003/000814 2003.12.12

[87] 国际公布 WO2004/056765 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.3

[73] 专利权人 吉万奥丹股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

[72] 发明人 A·高克

[56] 参考文献

US 4200660A 1980.4.29

JP 7-278099A 1995.10.24

FUR CONTAINING ANALOGS OF SYNTHETIC ESTROGENS IN THE SYNTHESIS OF SUL, j org chem, Vol. 17 1952

审查员 刘广南

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘明海

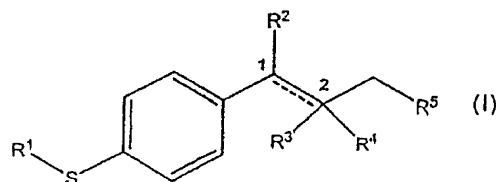
权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

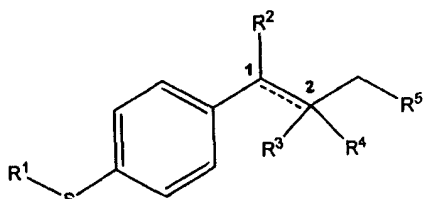
作为芳香化合物的烷基硫烷基-苯

[57] 摘要

式(I)的烷基硫烷基-苯, 其中 C_1 和 C_2 之间的键是单键; 或者 C_1 和 C_2 之间的键与虚线一起是双键, 并且 R^1 至 R^5 具有说明书所述的含有。该化合物可在风味剂和芳香剂中使用。



1 下式 I 的化合物作为风味剂或芳香剂的用途:



其中

i) C_1 和 C_2 之间的键是单键;

R^1 是甲基、乙基、异丙基、正丙基;

R^2 和 R^3 独立地是氢或甲基; 或者

R^2 和 R^3 在一起是二价基团 $(CH_2)_n$ 、 $C(CH_3)_2$ 或 $CH(CH_3)$, 所述二价基团与跟其相连的碳原子一起形成环烷烃环;

R^4 和 R^5 独立地为氢或甲基; 或者

R^4 和 R^5 在一起是二价基团 $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_{n-1}CH(CH_3)_2$ 或 $(CH_2)_{n-1}CH(CH_3)$, 所述二价基团与跟其相连的碳原子一起形成环烷烃环;

n 是 1、2、3 或 4 的整数; 并且

其中存在至少一个环烷烃环; 或者

ii) C_1 和 C_2 之间的键与虚线一起表示双键;

R^1 是甲基、乙基、异丙基、正丙基;

R^2 是氢或甲基;

R^3 和 R^4 在一起是氢或甲基; 并且

R^5 是氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基或仲丁基。

2、权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述化合物选自 1-环丙基甲基-4-甲基硫烷基-苯, 1-环丁基甲基-4-甲基硫烷基-苯, 1-环戊基甲基-4-甲基硫烷基-苯, 1-丙-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯和 1-己-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯。

3、权利要求 1 或 2 的化合物在芳香或风味组合物中的用途。

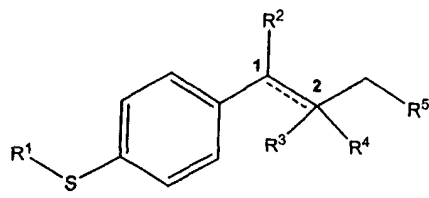
4、含有权利要求 1-2 任一项中所定义的化合物或其混合物的芳香用品。

5、权利要求 4 的芳香用品，其中芳香用品是香水、家用产品、洗衣用产品、身体护理用产品或化妆品。

6、含有权利要求 1-2 任一项中所定义的化合物或其混合物的风味用品。

7、一种增味或增香产品的方法，通过将权利要求 1-2 任一项中的一种或多种化合物添加至所述产品中。

8、下式 I 的化合物：



其中

i) C_1 和 C_2 之间的键是单键；

R^1 是甲基、乙基、异丙基、正丙基；

R^2 和 R^3 独立地是氢或甲基；或者

R^2 和 R^3 在一起是二价基团 $(CH_2)_n$ 、 $C(CH_3)_2$ 或 $CH(CH_3)$ ，所述二价基团与跟其相连的碳原子一起形成环烷烃环；

R^4 和 R^5 独立地为氢或甲基；或者

R^4 和 R^5 在一起是二价基团 $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_{n-1}CH(CH_3)_2$ 或 $(CH_2)_{n-1}CH(CH_3)$ ，所述二价基团与跟其相连的碳原子一起形成环烷烃环；

n 是 1、2、3 或 4 的整数；并且

其中存在至少一个环烷烃环；或者

ii) C_1 和 C_2 之间的键与虚线一起表示双键；

R^1 是甲基、乙基、异丙基、正丙基；

R^2 是氢或甲基；

R^3 和 R^4 在一起是氢或甲基；并且

R^5 是氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基或仲丁

基，

前提条件是如果 R^1 是乙基， R^2 是氢并且 R^3 和 R^4 在一起是氢，则 R^5 不是氢；或者

如果 R^1 是甲基， R^2 是氢，并且 R^3 和 R^4 在一起是氢，则 R^5 不是氢或甲基。

9、权利要求 8 的化合物，选自 1-环丙基甲基-4-甲基硫烷基-苯，1-环丁基甲基-4-甲基硫烷基-苯，1-环戊基甲基-4-甲基硫烷基-苯，1-丙-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯和 1-己-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯。

作为芳香化合物的烷基硫烷基-苯

本发明涉及烷基硫烷基-苯，具体说具有辛香和茴香香气的化合物，本发明还涉及所述化合物的生产方法及含有一种或多种这些化合物的风味和芳香组合物。

具有辛香和茴香香气的化合物在风味剂和芳香剂领域中是令人感兴趣的。

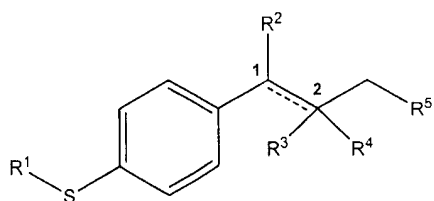
然而，某些分子，例如丁子香酚和茴香脑，虽然具有这种令人感兴趣的香气，却具有储存时变色的缺陷，因此它们的使用通常限于变色不成问题或者可以被遮掩的某些应用中。

然而，对这些分子的结构性改进，不是导致不能保留辛香和茴香的风味特征，就是虽然保留了风味特征，但它们的强度和丰富度大大减弱。

因此，仍需要提供不具有现有技术分子所具有的缺陷、而是能够保留其辛香和茴香香气的分子，并且所述分子是扩散性和牢固性的(substantive)。

现在发现，可以开发出某些化合物，它们对变色是稳定的，并且仍然是牢固性和扩散性的并且具有合意的辛香和茴香香气。

因此，本发明一个方面提供下式 I 的化合物作为风味剂或芳香剂的用途：



其中

i) C₁和C₂之间的键是单键；

R¹是甲基、乙基、异丙基、正丙基；

R²和R³独立地是氢或甲基；或者

R^2 和 R^3 一起是二价基团 $(CH_2)_n$ 、 $C(CH_3)_2$ 或 $CH(CH_3)$ ，所述二价基团与跟其相连的碳原子一起形成环烷烃环；

R^4 和 R^5 独立地为氢或甲基；或者

R^4 和 R^5 一起是二价基团 $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_{n-1}CH(CH_3)_2$ 或 $(CH_2)_{n-1}CH(CH_3)$ ，所述二价基团与跟其相连的碳原子一起形成环烷烃环；

n 是 1、2、3 或 4 的整数；并且

其中存在至少一个环烷烃环；或者

ii) C_1 和 C_2 之间的键与虚线一起表示双键；

R^1 是甲基、乙基、异丙基、正丙基；

R^2 是氢或甲基；

R^3 和 R^4 一起是氢或甲基；并且

R^5 是氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基或仲丁基。

式 I 的化合物中可以含有一个或多个手性中心，并且就此它们可以是以立体异构体的混合物形式存在，或者可以将它们解析成异构体纯的形式。立体异构体的解析会增加制备的复杂性及将这些化合物纯化的过程，所以，出于经济原因，优选简单地以它们立体异构体混合物的形式来使用这些化合物。然而，如果期望制备单一的立体异构体，则可以根据本领域已知的方法来实现，例如制备型 HPLC 和 GC 或通过立体有择性合成。

特别优选的其中 C_1 和 C_2 之间的键是单键的式 I 化合物是 1-环丙基甲基-4-甲基硫烷基-苯，1-环丁基甲基-4-甲基硫烷基-苯，1-环戊基甲基-4-甲基硫烷基-苯和 1-环己基甲基-4-甲基硫烷基-苯。

特别优选的其中 C_1 和 C_2 之间的键与虚线一起是双键的式 I 化合物是 1-丙-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯和 1-己-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯。

式 I 的化合物可以单独使用，或者以混合物的形式使用以形成芳香组合物，该组合物构成本发明的另一方面。除此之外，化合物可以与其它已知的风味剂或增香剂分子组合使用，其中所述风味剂或增香剂分子选自目前可获得的广泛的天然和合成分子，和/或与一种或多种常规在芳香或风味组合物中与增香剂或风味剂结合使用的成分或赋形

剂掺混使用。

式 I 的化合物可以与各种已知的增香剂结合使用，以便产生令人兴趣的香气。下面所列的非限定性物质包括可以与本发明化合物结合使用的已知增香剂分子的实例：

天然产品：树苔净油，罗勒油，热带水果油(如，香柠檬油，柑橘油等等)，乳香净油，桃金娘油，玫瑰草油，绿叶刺蕊草油，橙叶油，苦艾油，熏衣草油，玫瑰油，茉莉油，衣兰油。

醇类：金合欢醇，香叶醇，芳樟醇，橙花醇，苯乙醇，玫瑰醇，肉桂醇，(Z)-己-3-烯-1-醇，薄荷醇， α -萜品醇。

醛类：柠檬醛， α -己基肉桂醛，铃兰醛，甲基紫罗兰酮，马鞭草烯酮，努特卡酮，香叶基丙酮。

酯类：苯氧基乙酸烯丙酯，水杨酸苄酯，丙酸肉桂酯，乙酸香茅酯，乙酸癸酯，乙酸二甲基苄基原酯，丁酸二甲基苄基原酯，乙酰乙酸乙酯，异丁酸顺-3-己烯酯，水杨酸顺-3-己烯酯，乙酸芳樟酯，二氢茉莉酮酸甲酯，丙酸苏合香酯，乙酸岩兰草酯，乙酸苄酯，乙酸香叶酯。

内酯类： γ -十一内酯， δ -癸内酯，环十五烷内酯，12-氧杂十六内酯。

缩醛类：Viridine(苯乙醛二甲缩醛)。

其它香料中常用的化合物：吲哚，对-盖烷-8-硫醇-3-酮，甲基丁子香酚，丁子香酚，茴香脑。

本发明的化合物可以是以纯的形式使用，并且简单地掺混以形成组合物。或者或除此之外，可以将它们用截留材料截留，所述截留材料例如聚合物、胶囊、微囊和毫微胶囊、脂质体、成膜剂、吸收剂，例如碳或沸石、环状低聚糖及其混合物，或者可以将它们与底物化学键合，其中所述底物当施加外部刺激如光、酶等等时能够释放式 I 的化合物，并且这些截留的形式可以在本发明的组合物中使用。

组合物可以非必须地含有其它本领域公知的赋形剂，包括消泡剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、酶、脂肪、风味增强剂、风味剂、树胶、润滑剂、多糖、防腐剂、蛋白质、增溶剂、溶剂、稳定剂、糖-衍生物、表面活性剂、甜味剂、维生素、蜡等

等。可以使用的溶剂是本领域技术人员已知的，并且包括例如乙醇、乙二醇、丙二醇、丙三醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二乙酯和邻苯二甲酸二甲酯。

用于风味或芳香用品的吸收剂、截留材料、赋形剂、稀释剂或溶剂可以参见例如 "Perfume and Flavor Materials of Natural Origin", S.Arctander, Ed., Elizabeth, N.J., 1960; "Perfume and Flavor Chemicals", S.Arctander, Ed., Vol.I&II, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, USA, 1994; "Flavourings", E.Ziegler 和 H.Ziegler (ed.), Wiley-VCH Weinheim, 1998, 及 "CTFA Cosmetic Ingredient Handbook", J.M.Nikitakis (ed.), 第 1 版, The Cosmetic, Toiletry and Frangrance Association, Inc., Washington, 1988.

本发明的化合物可以在芳香用品中使用，例如在精细香料和功能性香料的任何领域中，例如香水、家用产品、洗衣用产品、身体护理用产品和美容品。在用含有它们的洗涤剂洗涤或用含有它们的柔软剂调理过的织物上，可以充分感受到本发明化合物的高度扩散性和牢固性。典型辛香茴香气味已在湿织物上被感受到并且可在干织物上保留例如 2-4 天的较长时间。

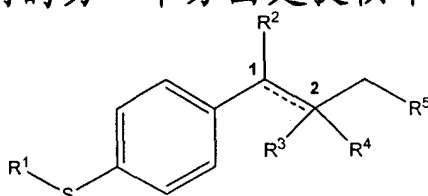
式 I 化合物可以在风味用品中使用并且可用于改进例如用于辛辣调味品和肉的辛香风味料和调料。它们可以在芳香、草药香和辛香风味料、干果 (heavy fruit) 风味料 (例如葡萄干、李干) 和以黄樟油、冬青油为香料的无醇饮料用风味料中使用。化合物还非常适合用于漱口用品。

在风味用品中，式 I 化合物在组合物中的存在量可以为 0.001-1000 mg/kg，更优选 0.05-500 mg/kg。

当在芳香用品中使用时，式 I 化合物可以是以宽变化范围的量使用，取决于具体的应用，例如，可以是约 0.001 至约 10 wt%。一种应用可以是含有约 0.001-0.05wt% 的织物柔软剂中。另一种应用可以是含约 0.1-10 wt% 的含醇溶液中。优选的浓度可以是在约 0.1-5 wt%

之间变化。然而，这些数值不应当认为是对本发明的限制，因为富有经验的香料调配者使用较低的浓度也可以达到效果或使用较高的浓度可能产生新的谐香。

虽然文献中已描述过一种化合物，但其它的化合物未曾描述过并且是新的。由此，本发明的另一个方面是提供下式 I 的化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有与上相同的含义，前提条件是如果 C_1 和 C_2 之间的键与虚线一起表示双键， R^1 是乙基， R^2 是氢并且 R^3 和 R^4 一起是氢，则 R^5 不是氢。

式 I 的化合物可以由可通常获得的起始原料和反应物按照本领域已知的合成方式来合成。式 I 的苯-(4-烷基硫烷基-环烷基)化合物(即， R^2 和 R^3 与跟它们相连的碳原子一起形成环烷烃环)可以由相应的 4-烷基硫烷基-苯基羰基化合物，例如 4-甲基硫烷基苯甲醛，在 Wittig 反应条件反应，接着将中间体烷基硫烷基链烯基苯，例如 1-甲基硫烷基-4-丙烯基-苯，在本领域公知的 Simmons-Smith 反应条件下环烷基化来合成。

式 I 的苯-(4-烷基硫烷基-环烷基-甲基)化合物(即， R^4 和 R^5 与跟它们相连的碳原子一起形成环烷烃环)可以由相应的 4-烷基硫烷基-苯例如茴香硫醚 ($C_6H_5SCH_3$) 和相应的羧酸氯化物例如环丙烷羧酸氯化物开始，接着将中间体酮，例如环丙基-(4-甲基硫烷基-苯基)-甲酮，在本领域公知的 Wolff-Kishner 反应条件下还原而合成。

关于反应条件的进一步细节在实施例中给出。

下面是举例说明部分明的一系列非限定性实施例。

实施例 1: 1-丙-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯

向乙基-三苯基-溴化磷 (14.63g, 39.4mmol) 于 THF 中的冷却悬浮液 (-10°C) 中添加 BuLi (存在于己烷中的 1.6 M 溶液, 24.6ml)。将混合物搅拌 10 min, 然后冷却至 -78°C 。滴加 4-(甲硫基)-苯甲醛 (5.00g,

32.3mmol), 并且将混合物搅拌另外 10 min, 然后倾入 NH_4Cl 的饱和溶液中。将混合物用戊烷稀释并且将有机相分离, 用水和盐水洗涤并且干燥 (MgSO_4)。将残余物进行球对球 (bulb-to-bulb) 蒸馏, 得到无色油状的 1-丙-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯 (3.22g, 60%, E/Z 异构体的混合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.24-7.15 (m, 4H), 6.36-6.14/5.79-5.71 (2m, 2H), 2.46/2.44 (2s, 3H), 1.89-1.84 (m, 3H) ppm. MS (EI): 164 (M^+ , 100), 149 (14), 117 (69), 115 (58), 91 (12), 77 (8), 63 (9), 51 (5). IR (atr): 3019w, 2919w, 1592w, 1492s, 1435m, 1092m, 964s, 836s, 780s cm^{-1} .

气味描述: 茴香, 薄荷香, 茴香脑

实施例 2: 1-己-1-烯基-4-甲基硫烷基-苯

按照类似于实施例 1 的过程合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.24-7.14 (m, 4H), 6.35-6.12/5.66-5.59 (2m, 2H), 2.44/2.43 (2s, 3H), 2.35-2.16 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 4H), 0.91/0.89 (2t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. GC/MS (EI, major isomer): 206 (M^+ , 80), 163 (100), 150 (21), 135 (14), 116 (92), 91 (9), 77 (5), 63 (4). IR (atr): 2956m, 2922m, 2857m, 1493s, 1436m, 1094m, 965s, 838m, 801m cm^{-1} .

气味描述: 黄樟香, 水果香, 梨香, 乡土香

实施例 3: 1-环丁基甲基-4-甲基硫烷基-苯

a) 环丁基-(4-甲基硫烷基-苯基)-甲酮

将溶解于二氯乙烷 (10ml) 中的环丁烷羧酸氯化物 (4.50g, 38mmol) 滴加至 AlCl_3 (4.81g, 38mmol) 于二氯乙烷 (20ml) 中的冷 (-10°C) 悬浮液中。以使温度不超过 10°C 的速率, 向此溶液添加甲基硫烷基-苯 (4.49g, 36mmol)。将混合物在冰浴中搅拌 45 min 之后, 将其倾在水上并且用二氯乙烷萃取。将有机相分离, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并且真空浓缩, 得到结晶固体 (6.78g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.81-7.79 (m, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.95 (quint., $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.23 (m, 4H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H) ppm. GC/MS (EI): 206 (M^+ , 18), 178 (2), 151 (100), 123 (7), 108 (8), 79 (5), 45 (6).

b) 1-环丁基甲基-4-甲基硫烷基-苯

将粗环丁基-(4-甲基硫烷基-苯基)-甲酮 (6.78g, 33mmol)、 K_2CO_3 (1.82g, 13mmol) 和二甘醇的悬浮液加热至 90°C 并且用 10 分钟的

时间添加水合肼 (3.96g, 66mmol)。将混合物进一步加热至 210℃ 20 min。将混合物冷却至室温之后, 将其用己烷稀释, 并且将有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且真空浓缩。将残余物进行球对球蒸馏, 得到 2.72g (43%) 无色油。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.17-7.15 (m, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.05-7.03 (m, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H) ppm. GC/MS (EI): 192 (M⁺, 59), 164 (33), 137 (100), 122 (18), 117 (38), 115 (24), 91 (15), 78 (6), 55 (8). IR (atr): 2969m, 2921m, 2858w, 1493s, 1438m, 1097m, 832m, 802m cm⁻¹.

气味描述: 花香, 黄樟香, 肉桂香, 甜味

实施例 4: 1-环丙基甲基-4-甲基硫烷基-苯

按照类似于实施例 3 的过程合成。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.21-7.15 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.99-0.89 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.23-0.12 (m, 2H) ppm. GC/MS (EI): 178 (M⁺, 57), 150 (28), 137 (100), 122 (21), 91 (21), 78 (10), 63 (6). IR (atr): 3075w, 3000w, 2919w, 1493m, 1016m, 814s, 651w cm⁻¹.

气味描述: 清新, 黄樟香, 龙蒿香, 乡土香

实施例 5: 1-环戊基甲基-4-甲基硫烷基-苯

按照类似于实施例 3 的过程合成。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.19-7.17 (m, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.10-7.08 (m, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.73-1.47 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H) ppm. GC/MS (EI): 206 (M⁺, 25), 137 (100), 122 (11), 91 (6), 78 (3), 41 (7). IR (atr): 2948s, 2919m, 2865m, 1493s, 1438m, 1097m, 967m, 829m, 794m cm⁻¹.

气味描述: 花香, 黄樟香, 肉桂香, 甜味。

实施例 6

用以下成分制备木香、辛香芳香剂

	重量份
乙酸芳樟酯	20.0
Ambrettolide™	6.0
巴拉圭 Bois de Gaiac 精油	8.0

巴西酸亚乙酯	200.0
Calone™, 10 %于 DPG 中	3.0
砂仁 (Cardamome grains) 精油	3.0
Cashmeran™	1.0
Cassis base 345 FH	8.0
香橡精油	35.0
环己醛	50.0
二氢月桂烯醇	70.0
双丙二醇	167.0
Fixoboïs 66606 B	25.0
Galaxolide™50 PHT	150.0
ISO E Super™	95.0
薰衣草精油, Barreme 型	7.0
合成芳樟醇	10.0
Mandarine Italie Orpure	5.0
Nirvanolide™	13.0
印度尼西亚, 肉豆蔻精油	7.0
Pyralone, 10%于 DPG 中	2.0
Thibetolide™	75.0
Velvione™	40.0
1-环丙基甲基-4-甲基硫烷基-苯	3.0
	1000

在此木香辛香芳香剂中, 1-环丙基甲基-4-甲基硫烷基-苯极好地混合了香料的木香与新鲜辛香。该化合物给头香赋予了饱满浓厚的辛香, 而且还给风干后的辛香木香带来清新感。