

Derivados del Mirceno utilizables como odorantes

P.J. DÍAZ, J. MAGRANER, A. ROSADO Y H. VÉLEZ

Empresa de Jabonería y Perfumería "Suchel" y Dpto. de Química Orgánica, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 30 de marzo de 1983

ABSTRACT. The results of a wide literature review about the possibilities of using myrcene as starting material for the synthesis of compounds with olfactory properties, useful in the manufacturing of fragrances, are exposed.

RESUMEN. Se expone el resultado de una amplia revisión bibliográfica sobre las posibilidades de utilización del mirceno como sustancia de partida para la síntesis de compuestos con propiedades organolépticas utilizables en la composición de perfumes.

INTRODUCCION

El aprovechamiento de la fracción hidrocarbúrica de los aceites esenciales, en general de poca utilidad para la industria de perfumería por su escaso valor organoléptico, constituye una fuente adicional de producción de materias primas aromáticas de aplicación en la práctica social.

El presente trabajo constituye el resultado de una amplia revisión bibliográfica sobre las posibilidades de transformación por vía sintética del hidrocarburo monoterpénico mirceno, el cual constituye la casi totalidad de la fracción más volátil del aceite de lemongrás cubano, con un contenido del 7 % del aceite total.

El mirceno es un compuesto altamente insaturado (I), lo cual hace que su estabilidad química sea baja. Sin embargo, mediante el uso de estabilizantes adecuados¹ el mismo puede ser almacenado por largos períodos de tiempo sin experimentar una degradación apreciable.

Las reacciones se clasificaron en varios grupos, de acuerdo a los centros reactivos implicados en las reacciones: los dobles enlaces conjugados o el doble enlace trisustituido aislado.

Reacciones que se producen a través de los dobles enlaces conjugados

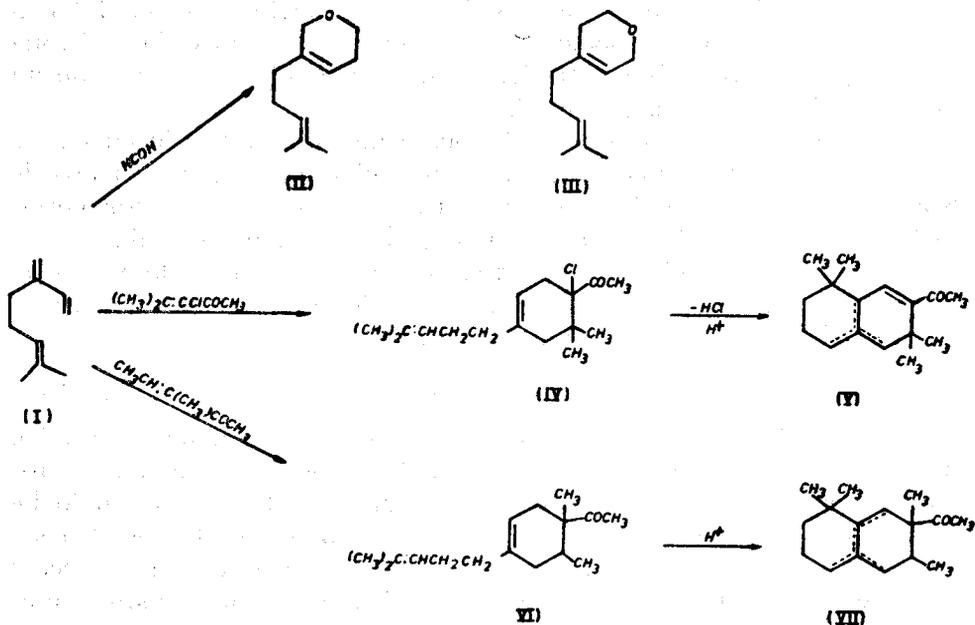
Reacción de Diels-Alder. La reacción de Diels-Alder, llamada también síntesis diénica, consiste en la adición cíclica sincrónica de compuestos 1,3-diénicos (denominados dienos) y los llamados dienófilos, dando lugar a compuestos cíclicos de seis miembros. Los dienófilos pueden ser sustratos con enlaces C=C, C=C, C=O o N=N, entre otros. La reacción favorece cuando el enlace múltiple está activado mediante sustituyentes con efecto $-I$ o $-M$ y cuando el dieno posee sustituyentes con efecto $+I$ o $+M$. La síntesis diénica es una adición cis y la configuración de los sustituyentes en el dieno y en el dienófilo se mantiene en el aducto.

Una condición indispensable para esta reacción es que el dieno se encuentre en conformación cisoide.

La reacción del mirceno con el formaldehído da lugar a este tipo de compuesto, informándose la obtención de dos aductos de estructura dihidropiránica (II, III) de aplicación en composiciones perfumísticas². Cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de SnCl_4 se obtiene el aducto III³.

Estudios recientes⁴ han permitido corroborar la formación preferencial del aducto II bajo diferentes condiciones de reacción. Su proporción en la compleja mezcla de productos obtenida depende de factores tales como el catalizador y el solvente utilizados, produciéndose competencia con otras reacciones, fundamentalmente la reacción de Prins y la polimerización del mirceno.

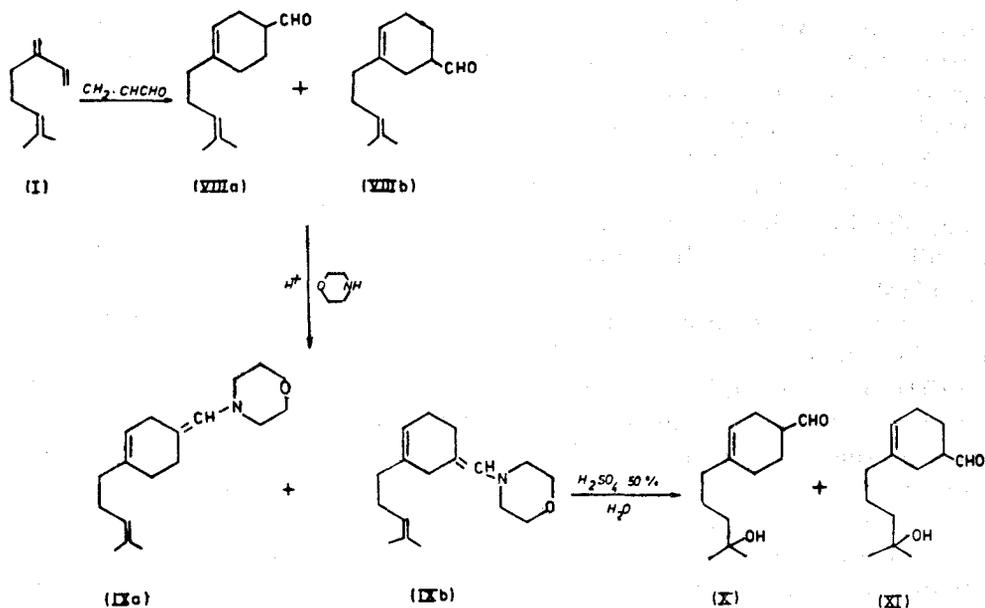
La obtención de tetrametilhexahidroacetonaftonas (V), de utilidad en composiciones cosméticas, se logra a partir del aducto de Diels-Alder (IV) que se forma por reacción del mirceno con la 4-metil-3-cloro-3-penten-2-ona; el mismo elimina ácido clorhídrico y se cicliza posteriormente mediante la acción de reactivos ácidos^{5,6}. Un proceso análogo⁷⁻⁹ es la obtención de tetrametiloctahidroacetonaftonas (VII) mediante la formación del aducto de Diels-Alder (VI) del mirceno con la 3-metil-3-penten-2-ona y su posterior ciclización con agentes ácidos, señalándose su utilidad como base de perfume en jabones, colonias y detergentes líquidos.



Se describen también, procedimientos para la obtención de aductos de Diels-Alder por reacción de los dobles enlaces conjugados del mirceno

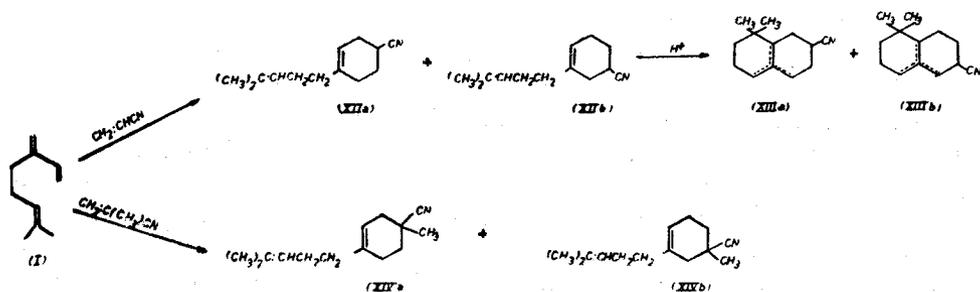
con la insaturación olefínica de otros compuestos carbonílicos α , β -insaturados, indicándose la efectividad de los mismos como constituyentes para perfumes¹⁰⁻¹².

La mezcla de los isómeros estructurales 4-(4-metil-4-hidroxiamil)- Δ^3 -ciclohexencarboxaldehído (X) y 5-(4-metil-4-hidroxiamil)- Δ^4 -ciclohexencarboxaldehído (XI), conocida en el mercado como Lyrál, se obtiene¹³ por un procedimiento nuevo y simple con rendimiento promedio de 65 % muy superior a los de otros procedimientos conocidos hasta este momento. El primer paso consiste en la formación de los aductos de Diels-Alder del mirceno con la acroleína, cuya mezcla recibe el nombre de Myrac (VIII a, b). A continuación se protege el grupo aldehído de los aductos mediante formación de la enamina (IX a, b) con morfolina, se hidrata el doble enlace trisustituido proveniente del mirceno original con ácido sulfúrico al 50 % y se efectúa una hidrólisis con ácido sulfúrico diluido para obtener el Lyrál. La no protección del grupo aldehído del Myrac o su protección a través del dimetilacetil, el diacetato o el aducto con bisulfito de sodio, conduce a muy bajos rendimientos de Lyrál. Tanto el Myrac como el Lyrál son productos de aplicación en la perfumería.



La obtención de una mezcla de nitrilos bicíclicos isómeros (XIII a, b), utilizable en composiciones perfumísticas, consiste en la formación de los aductos de Diels-Alder (XII a, b) mediante calentamiento del mirceño con acrilonitrilo en presencia de un antioxidante y la ciclización del producto resultante con una solución concentrada de ácido fosfórico¹⁴.

Un procedimiento en parte análogo al anterior¹⁵, describe la formación de los aductos de Diels-Alder (XIV a, b) del mirceno con metacrilonitrilo en presencia de un antioxidante, los cuales poseen un olor floral de utilidad en la industria de perfumería.



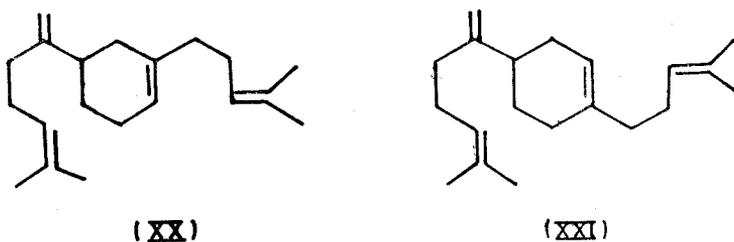
Ha sido descrita¹⁶ la formación de los aductos (XV a, b) del mirceno con la metilisopropenilcetona, los cuales se ciclizan para dar una mezcla de trimetiloctahidroacetonaftonas (XVI a, b). Estas pueden convertirse a su vez en trimetildecahidroacetonaftonas o en trimetildecahidronaftilmetilcarbinoles y sus ésteres. Tanto el aducto como sus derivados, se utilizan en composiciones perfumísticas para jabones de tocador, cremas, aguas de tocador y extractos alcohólicos.

Condiciones óptimas para la formación de aductos de Diels-Alder (XVII a, b) del mirceno con el 2-propanol, utilizando N, N-dimetilani-lina, piridina y fenol como catalizadores, constituyen el resultado de un estudio¹⁷ donde se indica que los mismos poseen una fragancia frutal agradable.

Otros investigadores¹⁸ también utilizan la reacción de Diels-Alder para la obtención de perfumes. Ellos obtienen primeramente los aductos (XVIII a, b) del mirceno con la metilvinilcetona en presencia de un antioxidante y los tratan con una solución diluida de ácido fosfórico para producir una segunda ciclización (XIX a, b). También efectúan la hidrogenación del aducto inicialmente formado y refieren además, la obtención del aducto de Diels-Alder con la metacroleína.

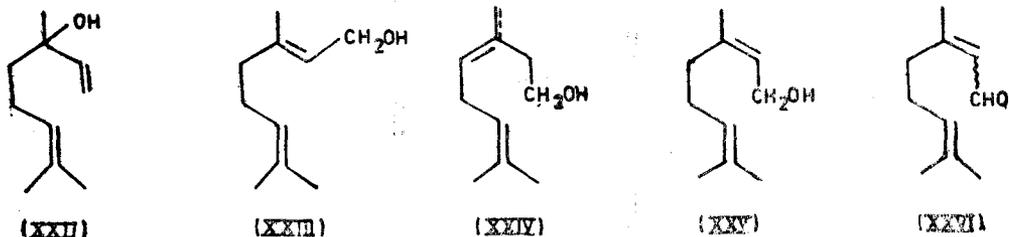
Es característico en todas estas reacciones, la obtención de rendimientos medios y bajos del aducto de Diels-Alder y por consiguiente de los productos que se forman a partir del mismo. Ello se debe a la competencia con otras reacciones, fundamentalmente, la polimerización del mirceno, a la cual es muy sensible este hidrocarburo. Los más altos rendimientos se han logrado con temperaturas bajas de reacción y la adición de antioxidantes adecuados, ya que ambos factores contribuyen a inhibir la polimerización. Mediante el uso de catalizadores apropiados puede también ejercerse determinado control sobre estas reacciones⁴.

Ciclodimerización. Una mezcla de por lo menos 4 hidrocarburos diterpénicos isómeros de estructura cíclica se obtiene como producto de la dimerización del mirceno. Las estructuras de 2 de estos isómeros corresponden con los compuestos denominados m-(XX) y p-canforeno (XXI) y su formación puede explicarse a través de una reacción de Diels-Alder, en la que los dobles enlaces conjugados de una molécula constituyen el dieno y el doble enlace terminal de dicho sistema en la otra molécula desempeña el papel de dienófilo. La mezcla de isómeros antes mencionada posee una nota marina de interés en perfumería y por ese motivo se han determinado¹⁹, a través de un diseño estadístico de experimentos, condiciones adecuadas de temperatura y tiempo de reacción para obtener rendimientos aceptables de estos compuestos.

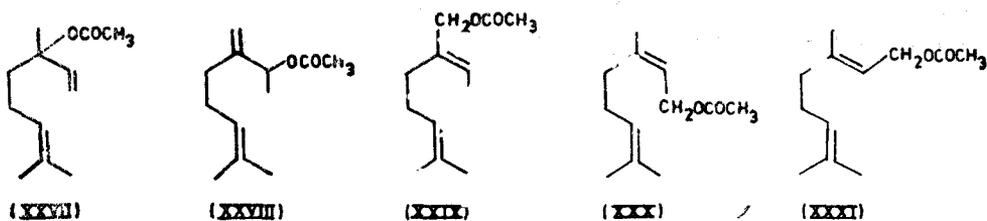


Hidratación. Los alcoholes monoterpénicos linalol (XXII) y geraniol (XXIII) pueden obtenerse en un caso a través de la reacción del mirceno con hidrógeno atómico y magnesio, en presencia de una sal compleja de tungsteno, seguida de la oxidación del intermediario con oxígeno o un gas que contenga oxígeno²⁰ y en el otro caso, mediante la reacción del mirceno con compuestos del tipo del ciclopentadieno (ej, ciclopentadieno, indeno, etc.) y magnesio, en presencia de un ácido de Lewis, seguida de la oxidación del intermediario en las mismas condiciones descritas anteriormente²¹. También se ha realizado²² la síntesis de isogeraniol (XXIV) mediante la reacción del mirceno con borato de butilo y magnesio y la posterior oxidación del intermediario con H_2O_2 .

La obtención de nerol (XXV) y citral (XXVI) con rendimientos de 45 y 36 % respectivamente, puede realizarse a partir de un complejo de π alilpaladio que se forma mediante la reacción del mirceno con $(CH_3CN)_2PdCl_2$ en una mezcla de HMPA y agua, el cual se descompone en una mezcla de MeOH-MeONa para dar el alcohol y el aldehído selectivamente. En este caso se comprobó que la utilización del solvente HMPA produjo la introducción regioselectiva del nucleófilo $-OH$ en el átomo de carbono terminal del mirceno²³. Un procedimiento similar, mediante el cual se obtienen nerol y citral con más bajos rendimientos, consiste en la utilización de diclorobisacetatonalilpaladio como catalizador y una mezcla de agua y HMPA como solvente²⁴.

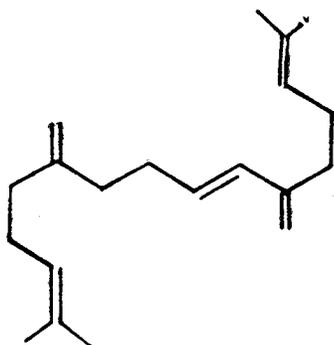


Acetólisis. En una serie de trabajos²⁵⁻²⁸ se estudia la reacción del mirceno con ácido acético catalizada con paladio, en la que se obtiene una mezcla de acetato de linalilo (XXVII), 2-acetoxi-3-metilen-7-metil-6-octeno (XXVIII), 3-acetoximetil-7-metil-2,6-octadieno (XXIX), acetato de nerilo (XXX) y acetato de geranilo (XXXI), con rendimientos del 15 al 21 % . Se utilizó como catalizador tanto el sistema Pd metálico-Cu (OAc)₂ como el sistema PdCl₂ - Ph₃P y la adición de NaOAc para mantener una concentración fija de ion acetato en el medio de reacción.



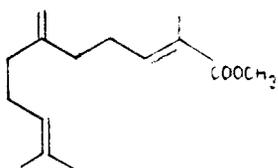
Reacciones que se producen a través de uno de los dobles enlaces conjugados

Dimerización. Se ha realizado reiteradamente²⁹⁻³⁴ la obtención de un dímero acílico (XXXII) del mirceno, de utilidad en la preparación de cosméticos. En todos los casos se indica la utilización de catalizadores, como la mezcla de bis (1,5-ciclooctadieno) níquel y tributilfosfina^{29,32,34} y compuestos de paladio con fosfina o arsina, en una base fuerte como el fenóxido de sodio^{30,31,33}. Como solvente se emplea alcohol isopropílico o una mezcla de alcohol isopropílico y éter diisopropílico.

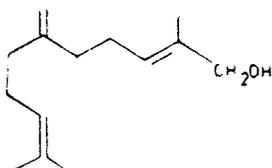


(XXXII)

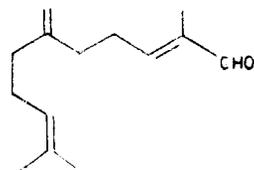
Cooligomerización con metacrilato de metilo. Un éster aposesquiterpénico (XXXIII) que posee un olor floral similar al del nerolidol se obtiene a partir de la reacción del metacrilato de metilo con el mirceno en presencia de un catalizador homogéneo de níquel, preparado mediante la reducción del bis (2,4-pentadionato), níquel (II) con etoxidietilaluminio³⁵. El rendimiento es de 7,5 %, lo cual se debe a la competencia con otras reacciones, en especial la ciclodimerización del mirceno, favorecida por las condiciones catalíticas presentes. A partir del mencionado éster se obtuvieron el alcohol (XXXIV) y el aldehído (XXXV) correspondientes, el primero mediante reducción con LiAlH_4 y el segundo por oxidación del alcohol con peróxido de níquel. Estos dos compuestos presentan olores frutales muy específicos.



(XXXIII)



(XXXIV)

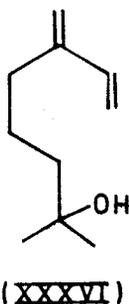


(XXXV)

Reacciones que se producen a través del doble enlace trisustituido aislado

Hidratación. La reacción del mirceno con ácido clorhídrico, seguida de la hidrólisis del producto formado, conduce a la formación de una mezcla de alcoholes terpénicos que contiene no más de 50 % de mircenol (XXXVI). Este compuesto se prepara también mediante tratamiento del mirceno con SO_2 , hidratación de la sulfona formada con un

exceso de solución de ácido sulfúrico al 50 % y descomposición del hidrato entre 140 y 160 °C para dar el mircenol puro, el cual puede esterificarse con anhídrido acético en presencia de ácido fosfórico. Este alcohol posee una nota cítrica delicada y su acetato una nota maderosa fresca similar a la colonia³⁸.

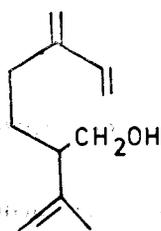


Reacciones con la formación inicial del complejo mirceno-tricarbonilhierro

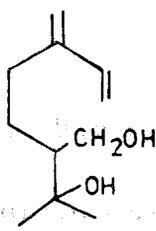
A partir del complejo mirceno-tricarbonilhierro que se forma por reacción del mirceno con pentacarbonilhierro pueden obtenerse productos de aplicación en el campo de la perfumería^{37,38}. El procedimiento consiste en la descomposición del complejo con nitrato cérico amónico después de haberse producido la reacción fundamental por el doble enlace trisustituido aislado. Se ha descrito la obtención de los compuestos siguientes, indicándose las condiciones de reacción para cada caso: 7-metoxi-7-metil-3-metilen-1-octeno; 7-acetoxi-7-metil-3-metilen-1-octeno; 7-hidroxi-7-metil-3-metilen-1-octeno (mircenol); 6-hidroxi-7-metil-3-metilen-1-octeno; 7-metil-6-acetil-3-metilen-1,7-octadieno; 6,7-hidroxi-7-metil-3-metilen-1-octeno y 6-acetoximetil-7-metil-3-metilen-1,7-octadieno.

Reacción de Prins. Se conoce como reacción de Prins a la condensación de olefinas con aldehídos en presencia de un catalizador ácido. Cuando la reacción se lleva a cabo térmicamente, en ausencia de catalizador, los productos son generalmente los característicos de reacciones "énicas". Sin embargo, las reacciones catalizadas con ácidos parecen proceder en parte a través de una adición electrofílica de un aldehído protonado a un centro nucleofílico residente en la olefina y en parte, en el sentido de una reacción "énica". Los productos principales de esta reacción son un 1,3-dioxano, un 1,3-glicol o un alcohol insaturado, en dependencia de las condiciones experimentales³⁹.

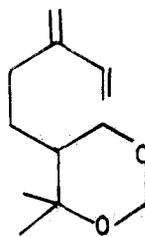
La reacción del mirceno con formaldehído o una forma polimérica del mirceno, el paraformaldehído, bajo diferentes condiciones experimentales², ha dado lugar a la formación del alcohol insaturado (XXXVII) y sus ésteres correspondientes, cuyas estructuras son consistentes con el mecanismo de la reacción de Prins. El rendimiento de estos compuestos es muy susceptible a las variaciones en las condiciones de reacción, tales como catalizador y solvente utilizados, cantidades relativas de los reaccionantes, etc., existiendo una fuerte competencia con la reacción del Diels-Alder y las reacciones de polimerización del mirceno. La utilización de ácido sulfúrico como catalizador en medio acético⁴⁰ conduce a la formación del alcohol antes mencionado conjuntamente con un acetato y además, el 1,3-diol (XXXVIII). En otros estudios sobre la reacción de Prins del mirceno, el empleo de ácido sulfúrico con p-dioxano como solvente dio lugar a la formación del 1,3-dioxano (XXXIX), mientras que el SnCl₄ en diclorometano favoreció la obtención del alcohol insaturado³.



(XXXVII)



(XXXVIII)



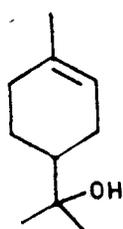
(XXXIX)

Estudios realizados más recientemente,⁴ confirman también lo antes expresado sobre la versatilidad de esta reacción, pues mediante la selección adecuada de las condiciones de reacción se puede ejercer un cierto control sobre la composición del producto total. Por ejemplo, la utilización de ácido fosfórico como catalizador en medio acético incrementa grandemente el rendimiento del alcohol insaturado y su acetato en comparación con el empleo de ácido fórmico en el mismo medio a temperaturas más altas, ya que en este último caso predomina la formación de un compuesto dihidropiránico producto de la reacción de Diels-Alder. Sin embargo, la reacción con ácido fórmico en medio acuoso favorece el curso clásico de la reacción de Prins, obteniéndose como producto principal el 1,3-dioxano.

Todos estos compuestos encuentran aplicación en el campo de la perfumería.

Reacciones que implican tanto a los dobles enlaces conjugados como al doble enlace trisustituido aislado

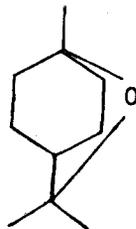
Hidratación. La reacción del mirceno con resinas de intercambio iónico^{41,42} conduce a la formación de una gran variedad de importantes compuestos monoterpénicos oxigenados, como linalol, geraniol, α -terpineol (XL), mircenol, cis-ocimeno (XLI) y 1,8-cineol (XLII), entre otros.



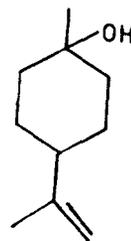
(XL)



(XLI)



(XLII)



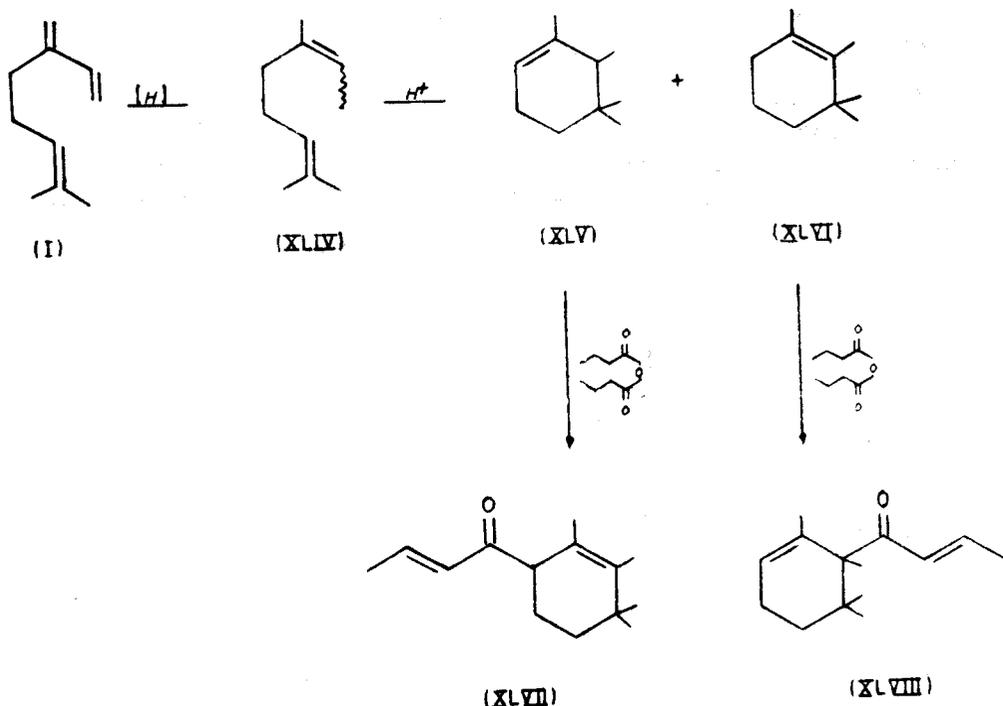
(XLIII)

También por tratamiento del mirceno con ácido monocloroacético en benceno, diclorometano o agua puede obtenerse linalol, cis-ocimeno, α -terpineol, β -terpineol (XLIII) y geraniol. La utilización de ácido dicloroacético o tricloroacético en agua produce variación en las proporciones de los mismos compuestos obtenidos⁴³.

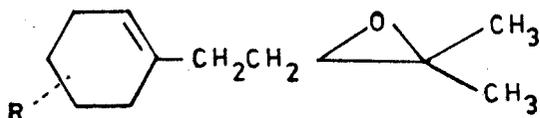
Acetólisis. Los acetatos de linalilo, geraniol, nerilo, mircenilo y α -terpineol se obtienen por reacción del mirceno con ácido acético en una atmósfera inerte, adicionándose una cierta cantidad de *terbutilcatecol* para evitar la polimerización excesiva del mirceno⁴⁴.

Hidrogenación/ciclización/reacción de Kondakov. La reacción de hidrocarburos insaturados con cloruros o anhídridos de ácido, en presencia de ácidos de Lewis, se conoce como reacción Kondakov, la cual consiste en una acilación de Friedel-Craft modificada.

Dos compuestos que reciben el nombre de metil- α -isodamescona (XLVII) y metil- α -damescona (XLVIII), los cuales poseen olores utilizables en perfumería, se obtienen como producto de la reacción de Kondakov del anhídrido crotónico con el α - (XLV) y β -ciclodihidromirceno (XLVI), en presencia de cloruro de cinc. Estos a su vez pueden obtenerse mediante la hidrogenación catalítica del mirceno con paladio y la posterior ciclización de la mezcla de cis- y tras-dihidromirceno (XLIV) con solución concentrada de ácido fosfórico⁴⁵.



Epoxidación/reacción de Diels-Alder. Compuestos (XLIX) utilizados como perfumes en jabones y detergentes se logran por epoxidación del mirceno con ácido paracético y su posterior ciclización con compuestos del tipo $CH_2:CHR$ mediante una reacción de Diels-Alder. Se obtiene una mezcla de isómeros con el grupo R en la posición 4 y 5. Estos productos también pueden obtenerse mediante la formación inicial de los aductos de Diels-Alder y la posterior epoxidación del doble enlace trisustituido original del mirceno^{46,47}.



XLIX

CONCLUSIONES

El mirceno ofrece múltiples posibilidades de transformación por vía sintética, en las que se obtienen productos con propiedades olfativas

interesantes. Por otra parte, reacciones como Diels-Alder constituyen una fuente potencial y prácticamente inagotable de compuestos con utilización en la práctica social debido a la amplia variedad de especies químicas que pueden desempeñar el papel de dienófilo en la reacción.

Sin embargo, el mirceno es un compuesto muy reactivo a causa de su alto grado de insaturación; reacciones de polimerización transcurren con una gran facilidad. Esto constituye un inconveniente para el logro de rendimientos aceptables de sus derivados sintéticos. En general, esta dificultad puede solucionarse en una gran medida mediante el empleo de agentes estabilizantes adecuados y un control efectivo de la temperatura, así como la utilización de catalizadores que aceleran el curso de la reacción deseada.

REFERENCIAS

1. OSTENDORF J. P. *Naarden News* 23, 8, 1972.
2. SOMMERVILLE W. T. US 3,030,384, 1962.
3. DE SMET A. AND ANTEUNIS M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 83, 467, 1974.
4. DÍAZ P. J., MAGRANER J., ROSADO A. Y VÉLEZ H. *Revista de Ciencias Químicas* 16, Número Especial, dic., 1985.
5. SCHREIBER W. L., SIANO J. N. AND SHUSTER E. J. US 4,076,749, 1978.
6. SCHREIBER W. L., SIANO J. N. AND SHUSTER E. J. US 4,107,208, 1978.
7. HALL J. B. AND SANDERS J. M. *Ger. Offen.* 2,408,689, 1974.
8. HALL J. B. AND SANDERS J. M. US 3,907,321, 1975.
9. HALL J. B. AND SANDERS J. M. US 3,929,677, 1975.
10. HALL J. B. US 3,965,186, 1976.
11. HALL J. B. US 3,981,924, 1976.
12. HALL J. B. US 3,929,895, 1975.
13. KOGAMI K., TAKAHASHI O. AND KUMANOTANI J. *Can. J. Chem.* 52, 125, 1974.
14. KLEIN E. *Ger. Offen.* 2,210,762, 1973.
15. DAHILL R. T. JR. US 3,714,220, 1973.
16. KITCHENS G. C. US 3,076,022, 1963.
17. ARBATSKII A. V. AND PRIKHOD'KO S. A. Tr. Vses. Nauch.-Issled. Inst. Sin. Natur. Dushist. Veshchestv 68, CA, 78,124,724, 1971.
18. MELESIKINA G. V. AND SKVORTSOVA N. I. Tr. Vses. Nauch. Issled. Inst. Sin. Natur. Dushist. Veshchestv 21, 1963, CA 61, 11841f.
19. DÍAZ P. J., MAGRANER J., ROSADO A. Y VÉLEZ H. *Revista de Ciencias Químicas*, 16, Número Especial, dic. 1985.
20. KUMOBAYASHI H., AKUTAGAWA S. AND KOMATSU A. Japan 73 30,607. CA 80, P48200u.
21. KUMOBAYASHI H., AKUTAGAWA S. AND KOMATSU A. Japan 73 30,608. CA 80, P48201v.