

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. März 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/022784 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07B 57/00, C07C 33/12

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): IL, JP, SG, US.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09827

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. September 2002 (03.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten IL, JP, SG, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 44 888.0 12. September 2001 (12.09.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG [DE/DE]; Henkelstr. 67, 40589 Düsseldorf (DE).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

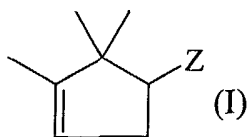
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MARKERT, Thomas [DE/DE]; Lottenstr. 55, 40789 Monheim (DE). MOSANDL, Armin [DE/DE]; Würzburger Str. 13, 97337 Dettelbach (DE). BILKE, Steffi [DE/DE]; Jahnstrasse 40, 40885 Ratingen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR DETERMINING THE ENANTIOMER RATIO TRIMETHYLCYCLOPENTENE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DES ENANTIOMERENVERHÄLTNISSSES VON TRIMETHYLCYCLOPENTEN-DERIVATEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for determining the enantiomer ratio of trimethylcyclopentene derivatives of structure (I), wherein Z is an alkyl radical having 1 - 10 C atoms, can be saturated or olefinically unsaturated, straight-chained or branched and which is substituted by an OH or CHO group, by means of capillary gas chromatography, wherein a stationary phase is applied containing a compound selected from the group of Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin and Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin and at least one polysiloxane, wherein the mixing ratio of Cyclodextrin derivatives and polysiloxanes is adjusted to a value ranging from 10: 90 to 50: 50.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Trimethylcyclopenten-Derivaten der Struktur (I), worin Z einen Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, der gesättigt oder olefinisch ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein kann und der durch eine OH- oder CHO-Gruppe substituiert ist, bedeutet, durch Kapillargaschromatographie, wobei man eine stationäre Phase einsetzt, die mindestens eine Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und mindestens ein Polysiloxan enthält, wobei man das Mischungsverhältnis von Cyclodextrinderivaten und Polysiloxanen auf einen Wert im Bereich von 10 : 90 bis 50 : 50 einstellt.

WO 03/022784 A1

## **"Verfahren zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Trimethylcyclopenten-Derivaten"**

---

### **Gebiet der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Sandelriechstoffen, bei denen es sich strukturell um Trimethylcyclopenten-Derivate handelt.

### **Stand der Technik**

Sandelriechstoffe stellen eine bedeutende Klasse von Riechstoffen dar. Eine große Zahl dieser Riechstoffe ist strukturell dadurch charakterisiert, daß sie einen 4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en)-1-yl-Rest als gemeinsames Strukturelement enthalten. Dieses Strukturelement ist in der Regel mit einem Alkylrest verknüpft, der gesättigt oder olefinisch ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein kann und der eine OH- oder eine CHO-Gruppe enthält. Der genannte Rest enthält ein Chiralitätszentrum, nämlich am C-1. Dies bedeutet, daß die entsprechenden Sandelriechstoffe als Mischung von Enantiomeren vorliegen können. Da häufig nur eines der Enantiomeren geruchlich wertvoll ist, ist eine rasche und zuverlässige Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses für die Praxis von großer Bedeutung. Eine solche ist dem Fachmann aber bis heute auf dem hier in Rede stehenden Fachgebiet nicht bekannt.

In diesem Zusammenhang sei auf folgendes hingewiesen: 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol, das ein Chiralitätszentrum am C-1 des Cyclopentenringes aufweist, und das von verschiedenen Herstellern kommerziell vertrieben wird, ist ein sehr wichtiger synthetischer Sandelriechstoff; hier haben jüngere Fachpublikationen unterschiedliche Anschauungen hinsichtlich der Frage vertreten, welches Enantiomer für den ausgeprägten Sandelgeruch verantwortlich ist. Buchbauer et. al haben 1997 angegeben, das (R)-(+)-Enantiomer habe eine süße,

an Rose erinnernde Duftnote, das (S)-(-)-Enantiomer dagegen weise den typischen Sandelduft sowie animalische Noten auf [G. Buchbauer et al., Chirality 1997, Seiten 380-385]. Dagegen vertraten Bajgrowicz et al. 1998 die Auffassung, der ausgeprägte Sandelduft sei auf das (R)-(+)-Enantiomer zurückzuführen [J. Bajgrowicz et al. Helv. Chimica Acta 1998, Seiten 1349-1358]. Bajgrowicz et al. haben selbst darauf hingewiesen, daß in der Literatur gegensätzliche Struktur-Geruchs-Korrelationen bezüglich 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol publiziert worden sind, nämlich zum einen die gerade erwähnte Publikation von Buchbauer et al., zum anderen EP-A- 829 463.

Im übrigen berichten Engewald et al. über die Enantiomerentrennung von  $\alpha$ -Campholen-Derivaten durch Kapillargaschromatographie mittels permethylierter Cyclodextrinphasen [W. Engewald et al., Journal of Chromatography A, 1995, Seiten 475-484 und Seiten 485-494]. Ihre Bemühungen zur Enantiomerentrennung von 2-Methyl-4-(3-ethyl-2,2-dimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-3-enal und 2-Methyl-4-(3-ethyl-2,2-dimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-3-enol auf permethylierten Cyclodextrinphasen blieben allerdings ohne Erfolg. Dies ist auch im Hinblick auf die oben bezüglich 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol zitierten Ergebnisse, da sich die untersuchten Stoffe strukturell sehr nahestehen, zu erwarten.

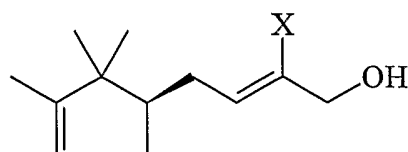
**Cyclodextrine** sind cyclische Oligomere aus  $\alpha$ -1,4-verknüpften Glucopyranoseeinheiten und bereits seit 1891 bekannt. Sie entstehen durch mikrobiellen Abbau von Stärke. Die Zahl der Glucoseeinheiten kann dabei bis zu 12 erreichen, am besten untersucht sind jedoch die aus 6, 7, und 8 Monomeren ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Cyclodextrin). Alle diese Moleküle bilden eine Art Konus, dessen Größe von der Anzahl der Glucoseeinheiten abhängt. Die primären Hydroxygruppen am C-6 bilden einen Rand des Konus, die sekundären an C-2 und C-3 den zweiten. Im Inneren überwiegen aliphatische CH-Bindungen. Diese Anordnung führt zu einem Molekül mit einem hydrophilen äußeren Rand und einer lipophilen Tasche. Weil

Cyclodextrine ungiftig und biologisch abbaubar sind, haben sie in vielen Bereichen Anwendung gefunden. So werden lipophile Wirkstoffe von Medikamenten in Cyclodextrine eingeschlossen, um die Aufnahme in das wäßrige System des Körpers zu verbessern.

**EP-A- 1 031 629** beschreibt ein Verfahren zur Herstellung stereoisomerer Carbonsäureester. Im experimentellen Teil wird die Bestimmung der absoluten Konfiguration und des Enantiomeren- und Diastereomerenüberschusses näher beschrieben. Demnach wurde der Enantiomerenüberschuß der Carbonsäureester gaschromatographisch mittels einer Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -cyclodextrin-Säule (25 m x 0,25 mm, Prof. W.A. König, Universität Hamburg) bestimmt. Der Enantiomerenüberschuß des Alkohols wurde per Gaschromatographie über eine Heptakis-(2,3,6-tri-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin-Säule (50 m x 0,25 mm, CS-Chromatographie-Service, Langerwehe) bestimmt.

**EP-A- 997 534** beschreibt ein Verfahren zur Trennung racemischer Mischungen von Arylalkylcarbonsäureestern. Die chemische und optische Reinheit der Verbindungen wurden über NMR- und GC-Analyse im Vergleich zum Racemat nachgewiesen bzw. bestimmt. Die GC-Analysen wurden mit einer Optima 5-Säule (25 m x 0,25 mm; Macherey & Nagel, Düren, Germany) zur Bestimmung des Umsatzes und Reinheit und mit einer Heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -cyclodextrin-Säule (25 m x 0,25 mm, Prof. W.A. König, Universität Hamburg) zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durchgeführt.

**EP-A- 829 463** beschreibt Butenole der nachstehend wiedergegebenen Formel:



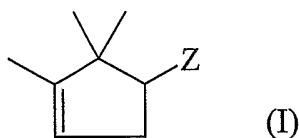
Darin bedeutet der Rest X eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen. Diese Butenole sollen sich durch einen ausgeprägten Sandelduft auszeichnen. Die genannte EP-A

weist bei der Würdigung des Standes der Technik darauf hin, daß Versuche zur Enantiomerentrennung von 2-Ethyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-2-buten-1-ol mittels Gaschromatographie unter Einsatz einer chiralen Säule (nachfolgend auch als Enantio-GC bezeichnet) fehlgeschlagen sind (vergleiche EP-A- 829 463, Seite 2, Zeilen 22-24).

### Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein Verfahren bereitzustellen, das eine rasche und zuverlässige Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Sandelriechstoffen, die einen (2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-Rest als gemeinsames Strukturelement enthalten, gestattet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Trimethylcyclopenten-Derivaten der Struktur (I)



worin Z einen Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, der gesättigt oder olefinisch ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein kann und der durch eine OH- oder CHO-Gruppe substituiert ist, bedeutet, durch Kapillargaschromatographie, wobei man eine stationäre Phase einsetzt, die mindestens eine Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und mindestens ein Polysiloxan enthält, wobei man das Mischungsverhältnis von Cyclodextrinderivaten und Polysiloxanen auf einen Wert im Bereich von 10 : 90 bis 50 : 50 einstellt.

Es sei ausdrücklich angemerkt, daß es für den Fachmann überraschend ist, daß die oben genannte Aufgabe durch das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung

gelöst wird. Zwar ist aus dem Stand der Technik wie oben dargestellt bekannt, daß sich mittels Enantio-GC spezielle Substanzen analytisch charakterisieren lassen, jedoch gehört es gleichfalls zum allgemeinen Fachwissen, daß sich solche speziellen Ergebnisse nicht ohne weiteres und ohne erfinderischen Beitrag auf andere Substanzklassen übertragen lassen. Dies wird auch durch den ebenfalls bereits zitierten Hinweis in der EP-A- 829 463 belegt, wonach Versuche zur Enantiomerentrennung von 2-Ethyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-2-buten-1-ol mittels Enantio-GC fehlgeschlagen sind.

Die **Herstellung der Verbindungen (I)** ist dem Fachmann bekannt und erfolgt nach an sich bekannten Syntheseverfahren der organischen Chemie. Für die wichtige Klasse der ggf. 2-Alkyl-substituierten 4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-enyl)-but-2-en-1-ole, die attraktive Sanderiechstoffe darstellen, geht ein allgemein bekannter Syntheseweg von  $\alpha$ -Campholenaldehyd aus, der sich in Gegenwart üblicher Katalysatoren mit entsprechenden kurzkettigen Aldehyden und Ketonen, zum Beispiel Propionaldehyd, 2-Butanon oder 3-Pentanon in einer gemischten Aldolkondensation umsetzen läßt, wobei über intermediäre Aldolkondensationsprodukte unter Wasserabspaltung direkt die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldolkondensationsprodukte erhalten werden. Zweckmäßigerweise führt man die Reaktion mit einem Überschuß der reaktiveren und leichter flüchtigen Komponenten durch. Als Katalysatoren kommen zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriumamid, Kalium-tert.-butanolat oder heterogene Katalysatoren wie Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid in Frage. Die Carbonylfunktion der Aldolkondensationsprodukte läßt sich in einer weiteren Reaktion selektiv zur OH-Gruppe reduzieren, zum Beispiel mittels komplexer Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid oder Lithium- bzw. Natriumborhydrid. Es ist auch möglich, die CHO-Funktion der Aldolkondensationsprodukte mittels Wasserstoff in Gegenwart von Cu-Zn-Katalysatoren zu reduzieren.

Die **stationäre Phase** enthält neben den erfindungsgemäß einzusetzenden Cyclodextrinderivaten zusätzlich mindestens ein Polysiloxan, wobei man das Mischungsverhältnis von Cyclodextrinderivaten und Polysiloxanen auf einen Wert im Bereich von 10 : 90 bis 50 : 50 einstellt. Die Mischungsverhältnisse bedeuten im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets Gewichtsverhältnisse.

Dabei sind Bereiche von 20 : 80 bis 50 : 50 und insbesondere 30:70 bis 50 : 50 besonders bevorzugt.

Besonders geeignete Polysiloxane sind "SE 52" und "OV 1701-vi". Diese Substanzen sind dem Fachmann bekannt (SE 52 besteht zu 5% aus Diphenyl- und zu 95% aus Dimethyl-Polysiloxan; OV 1701-vi besteht zu 14% aus Cyanopropylphenyl- und zu 86% aus Dimethyl-Polysiloxan) und kommerziell verfügbar.

Es hat sich gezeigt, daß sich folgende stationäre Phasen besonders gut zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe eignen:

- Mischungen aus (2,3-Di-O-methyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD und SE 52.
- Mischungen aus (2,3-Di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD und OV 1701-vi

Die **Schichtdicke** der stationären Phase in der GC-Kapillare ist an sich nicht kritisch, und wird insbesondere auf Werte im Bereich von Bereich von 0,15  $\mu\text{m}$  bis 0,35  $\mu\text{m}$  eingestellt. Werte von etwa 0,25  $\mu\text{m}$  sind besonders bevorzugt.

Als **Trägergas** wird vorzugsweise ein Gas eingesetzt, daß inert gegenüber dem zu bestimmenden Sandelriechstoff der Struktur (I) ist. Geeignet sind beispielsweise Wasserstoff, Helium, Stickstoff. Die Durchflußgeschwindigkeit ist an sich nicht kritisch. Man stellt sie insbesondere auf Werte im Bereich von 1 bis 5 ml/min ein.

Die **Länge der Kapillarsäule** ist an sich nicht kritisch und wird vorzugsweise im Bereich von 20 bis 100 m und insbesondere von etwa 30 m gewählt.

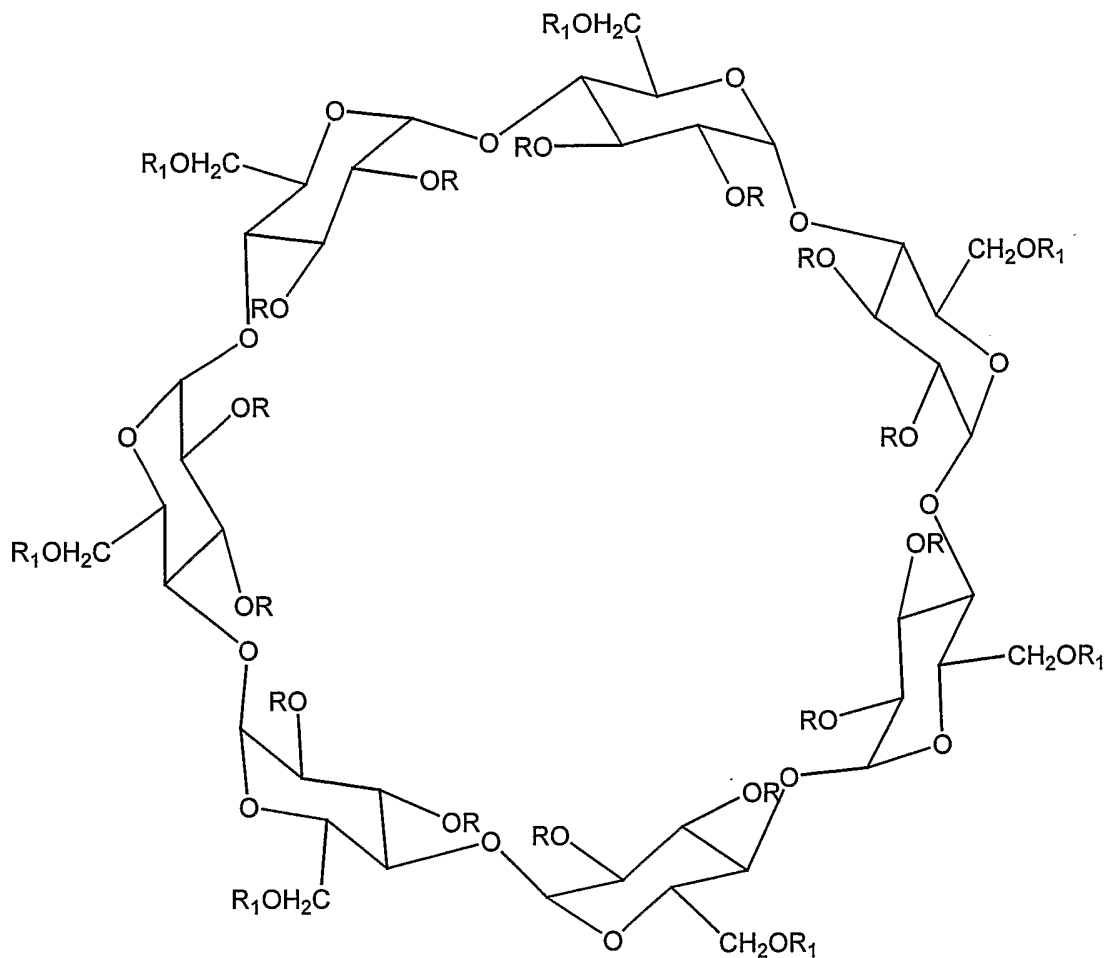
Der **innere Durchmesser der Kapillarsäule** ist an sich nicht kritisch und wird insbesondere auf Werte im Bereich von 0,1 bis 0,53 mm eingestellt. Besonders bevorzugt sind Werte im Bereich von 0,2 bis 0,3 mm.

Das **Material der Kapillarsäulen** ist an sich nicht kritisch, vorzugsweise verwendet man jedoch Duranglas oder fused-silica-Säulen.

Die **Temperatur der Säule** wird vorzugsweise auf Werte im Bereich von 20 bis 400 °C eingestellt. Dabei ist es besonders vorteilhaft, ein **Temperaturprogramm** zu fahren. Dies ist insbesondere von Bedeutung, wenn man sicherstellen möchte, daß nicht lediglich eine mehr oder minder starke Antrennung der Enantiomeren erfolgt, sondern daß eine gute Trennung - der Fachmann spricht in diesem Zusammenhang von einer "Basislinientrennung" - zuverlässig erreicht wird.

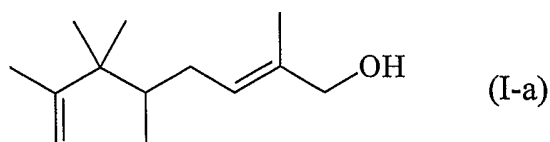
Die erfindungsgemäß einzusetzenden **Cyclodextrinderivate** sind dem Fachmann bekannt. Sie sind durch folgende Struktur gekennzeichnet:





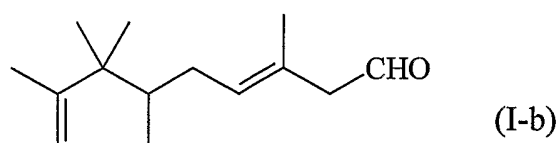
Dabei bedeutet der Rest  $R_1$  eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe und der Rest R eine Methyl- oder Acetylgruppe. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß es sich für  $R = \text{Methyl}$  um Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und für  $R = \text{Acetyl}$  um Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin handelt. Die beiden Substanzen werden nachfolgend auch abkürzend als (2,3-Di-O-methyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD und (2,3-Di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD bezeichnet.

Für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-ol (I-a),



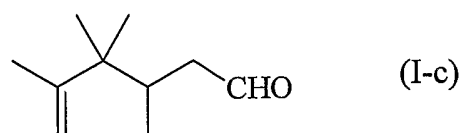
wobei als stationäre Phase (2,3-Di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD in OV 1701-vi zum Einsatz kommt, hat sich folgendes Temperaturprogramm als besonders vorteilhaft erwiesen und führt zu einer zuverlässigen Basislinientrennung: Die Anfangstemperatur von 40 °C wird 5 Minuten gehalten, dann wird mit 20 °C/min auf 80 °C geheizt, diese Temperatur wird für 200 Minuten gehalten, dann wird mit 0,5 °C/min auf 150 °C geheizt. In zahlreichen Versuchen hat sich herausgestellt, daß mit abweichenden Temperaturprogrammen wesentlich schlechtere oder unbrauchbare Ergebnisse erzielt werden.

Für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-al (I-b),



wobei als stationäre Phase (2,3-Di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD in OV 1701-vi zum Einsatz kommt, hat sich folgendes Temperaturprogramm als besonders vorteilhaft erwiesen und führt zu einer zuverlässigen Basislinientrennung: Die Anfangstemperatur von 60 °C wird 5 Minuten gehalten, dann wird mit einer Heizrate von 2 °C/min auf 210 °C geheizt und diese Temperatur wird für 10 Minuten gehalten.

Für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von alpha-Campholenaldehyd (I-c),



wobei als stationäre Phase (2,3-Di-O-methyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -CD in SE 52 zum Einsatz kommt, hat sich folgendes Temperaturprogramm als besonders vorteilhaft

erwiesen und führt zu einer zuverlässigen Basislinientrennung: Die Anfangstemperatur von 60 °C wird 5 Minuten gehalten, dann wird mit einer Heizrate von 2 °C/min auf 210 °C geheizt und diese Temperatur wird für 10 Minuten gehalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden Kapillarsäulen umfaßt mehrere Schritte und geschieht vorzugsweise wie folgt: (1) Hochtemperaturesilylierung (Desaktivierung der Oberfläche): Als Silylierungsmittel werden verschiedene Silane einzeln oder in Mischung verwendet. Insbesondere wird Phenyltrimethylsilan eingesetzt; die Silylierung erfolgt dabei bei folgendem Temperaturprogramm: 200 °C Anfangstemperatur, mit einer Heizrate von 2 °C/min auf 400 °C (bei Glassäulen) bzw. 380 °C (bei fused-silica-Säulen), die Endtemperatur wird für 12 Stunden gehalten. Nach der Silylierung wird das Silylierungsmittel durch Spülen der Säule mit verschiedenen Lösemitteln entfernt; (2) Belegung: Füllen der Säule mit der Belegungslösung (Cyclodextrinderivat und Polysiloxan in Dichlormethan/Pentan 1:1), Abdampfen des Lösemittels. Speziell bei Glassäulen (also nicht bei fused-silica-Säulen) wird den genannten Schritten noch folgende Prozedur vorgelagert: (0-a) Leaching (Entfernung von Metallionen aus der Glasoberfläche): Füllen der Säule mit 18 %iger Salzsäure, Erhitzung auf 180 °C für 15 Stunden; (0-b) Rinsing (Spülen zur Entfernung der herausgelösten Metallionen): Spülen mit 1 %iger Salzsäure; (0-c) Dehydration: Trocknung für 2 Stunden bei 280 °C.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich in ganz besonderer Weise zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses folgender Verbindungen:

- 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-ol (I-a)
- 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-al (I-b)
- $\alpha$ -Campholenaldehyd (I-c)

Dabei ist wiederum die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-ol (I-a) ganz besonders bevorzugt.

## Beispiele

### Beispiel 1

#### Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses

#### von Campholenaldehyd:

Die enantioselektive Kapillargaschromatographie von handelsüblichem Campholenaldehyd (Substanz der Fa. Glidco) wurde an einem Fisons Instruments GC 8000 Gaschromatographen, ausgestattet mit einem Split/Splitless-Injektor und einem Flammenionisationsdetektor durchgeführt (Trärgas: H<sub>2</sub>, Säulenvordruck: 95 kPa; Injektortemperatur: 240°C; Splitfluß: 30 mL/min; Detektortemperatur: 250°C). Die Trennung wurde mittels einer 30 m x 0,23 mm i.d. Duranglassäule, die mit einer stationären Phase aus 30 Gew.-% Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und 70 Gew.-% SE 52 belegt war (Filmdicke : 0,23  $\mu$ m), erzielt. Das Temperaturprogramm war wie folgt: isotherm für 5 min bei 60°C, mit einer Heizrate von 2 °C/min auf eine Endtemperatur von 210 °C, diese wurde für 10 min gehalten.

Retentionszeiten: (S)- $\alpha$ -Campholenaldehyd (26,5 min)

(R)- $\alpha$ -Campholenaldehyd (26,9 min)

### Beispiel 2

#### Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses

#### von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enal:

Die enantioselektive Kapillargaschromatographie von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enal, das aus handelsüblichem Campholenaldehyd gemäß Beispiel 1 durch Kondensation mit Propionaldehyd hergestellt worden war, wurde an einem Fisons Instruments GC 8000 Gaschromatographen, ausgestattet mit einem Split/Splitless-Injektor und einem

Flammenionisationsdetektor durchgeführt (Trägergas: H<sub>2</sub>, Säulenvordruck: 95 kPa; Injektortemperatur: 240°C; Splitfluß: 30 mL/min; Detektortemperatur: 250°C). Die Trennung wurde mittels einer 30 m x 0,23 mm i.d. Duranglassäule, die mit einer stationären Phase aus 50 Gew.-% Heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und 50 Gew.-% OV 1701-vi belegt war (Filmdicke : 0,23  $\mu$ m), erzielt. Das Temperaturprogramm war wie folgt: isotherm für 5 min bei 60°C, mit einer Heizrate von 2 °C/min auf eine Endtemperatur von 210 °C, diese wurde für 10 min gehalten.

Retentionszeiten:

(S)-2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enal (51,6 min)

(R)-2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enal (51,8 min)

**Beispiel 3**

Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses

von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol:

Die enantioselektive Kapillargaschromatographie von 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol, das durch selektive Reduktion der Aldehyd-Vorstufe gemäß Beispiel 2 hergestellt worden war, wurde an einem Fisons Instruments GC 8000 Gaschromatographen, ausgestattet mit einem Split/Splitless-Injektor und einem Flammenionisationsdetektor durchgeführt (Trägergas: H<sub>2</sub>, Säulenvordruck: 95 kPa; Injektortemperatur: 240°C; Splitfluß: 30 mL/min; Detektortemperatur: 250°C). Die Trennung wurde mittels einer 30 m x 0,23 mm i.d. Duranglassäule, die mit einer stationären Phase aus 50 Gew.-% Heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und 50 Gew.-% OV 1701-vi belegt war (Filmdicke : 0,23  $\mu$ m), erzielt.

Temperaturprogramm: isotherm bei 40°C für 5 min, mit einer Heizrate von 20°C/min auf 80°C, nach einem weiteren isothermen Schritt für 200 min, mit einer Heizrate von 0,5°C/min auf eine Endtemperatur von 150°C.

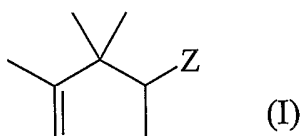
Retentionszeiten:

(S)-2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol (259,7 min)

(R)-2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-enol (261,1 min)

## P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Trimethylcyclopenten-Derivaten der Struktur (I)



worin Z einen Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, der gesättigt oder olefinisch ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein kann und der durch eine OH- oder CHO-Gruppe substituiert ist, bedeutet, durch Kapillargaschromatographie, wobei man eine stationäre Phase einsetzt, die mindestens eine Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin und mindestens ein Polysiloxan enthält, wobei man das Mischungsverhältnis von Cyclodextrinderivaten und Polysiloxanen auf einen Wert im Bereich von 10 : 90 bis 50 : 50 einstellt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei man das Mischungsverhältnis von Cyclodextrinderivaten und Polysiloxanen auf einen Wert im Bereich von 30:70 bis 50 : 50 einstellt
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei der Verbindung (I) um 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-ol handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei der Verbindung (I) um 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-but-2-en-1-al handelt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei der Verbindung (I) um alpha-Campholenaldehyd handelt.
6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, wobei man als stationäre Phase Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin in OV 1701-vi einsetzt.



7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei man als stationäre Phase Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin in SE 52 einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 3, wobei man als stationäre Phase Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -Cyclodextrin in OV 1701-vi einsetzt und wobei man bei der Durchführung der Chromatographie folgendes Temperaturprogramm fährt: Halten der Anfangstemperatur von 40 °C für 5 Minuten, dann Heizen mit 20 °C/min auf 80 °C, dann Halten dieser Temperatur für 200 Minuten, anschließend Heizen mit 0,5 °C/min auf 150 °C.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
------------------------------

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
---	---

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Telefaxnr.	Telefonnr.