

Kemija mirisa: 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen

Stefanović, Ines

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:208378>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ines Stefanović

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kemija mirisa: 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro- 2,3,8,8-tetrametilnaftalen

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2021. godina

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

18. lipnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

10. rujna 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	IV
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Kemija mirisa	1
1.2. OTNE	2
§ 2. 2-ACETIL-1,3,4,5,6,7-HEKSAHIDRO-2,3,8,8-TETRAMETILNAFTALEN.....	4
2.1. Svojstva	4
2.1.1. <i>Fizikalno-kemijska svojstva</i>	<i>4</i>
2.1.2. <i>Mirisni prag</i>	<i>5</i>
2.2. Sinteza	6
2.2.1. <i>Diels-Alderova reakcija</i>	<i>7</i>
2.2.2. <i>Reaktanti</i>	<i>10</i>
2.2.3. <i>Postupak.....</i>	<i>12</i>
2.3. Sinteza izomera	16
2.3.2. <i>2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen.....</i>	<i>18</i>
2.4. Osjet mirisa.....	20
2.5. Toksikologija	20
2.6. Uloga OTNE- u industriji mirisa	21
§ 3. ZAKLJUČAK	22
§ 4. POPIS KRATICA.....	23
§ 5. LITERATURNI IZVORI.....	XXIV

§ Sažetak

Sintetska molekula 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen, otkrivena je 1973. godine laboratorijskom sintezom iz mircena i 3-metilpent-3-en-2-ona. Vrsta reakcije kojom se navedena molekula dobiva je Diels-Alderova reakcija, usklađena cikloadicijska reakcija poznate stereokemije. Skupa sa svojim strukturnim izomerima od kojih se jedan dobiva kao nusprodukt u prethodno spomenutoj sintezi, a drugi također Diels-Alderovom reakcijom sa drukčijim reaktantima, ima veliku ulogu u industriji mirisa kao spoj koji je prisutan u brojnim proizvodima, najčešće kozmetičkim (parfemi, dezodoransi, kreme, itd.). Kemija mirisa je kompleksna grana znanosti koja i dalje predstavlja neistraženo područje zbog nepoznatih mehanizama osjeta mirisa i nerazjašnjenog odnosa između strukture molekule i mirisa iste.

§ 1. UVOD

1.1. Kemija mirisa

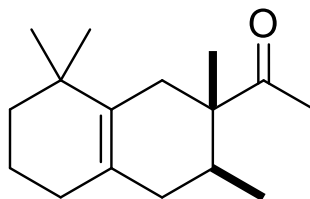
Miris je, uz okus, jedini osjet čiji je podražaj kemijski, odnosno podražaj čine različite molekule, za razliku od na primjer sluha, dodira i vida čiji je podražaj fizičke prirode (svjetlost, zvuk, temperatura i tlak).¹ Također, miris je direktno povezan s emocionalnim dijelom ljudskoga mozga i dijelom mozga odgovornim za procesuiranje memorije.² Taj odnos otvara brojna pitanja na koja znanost još nema odgovor. Iako je kemija mirisa i dalje u razvitku, u protekla dva desetljeća došlo je do značajnog napretka te znanosti. Otkriveni su geni za G-protein-sprengute receptore koji imaju ključnu ulogu u prepoznavanju mirisnih molekula kod ljudi, sa time da se G-receptori još nisu uspješno kristalizirali te im se stoga ne zna detaljna struktura.³ Nadalje, konstantno se otkrivaju nove mirisne supstance koje mogu biti početne točke za daljnja istraživanja te za pronalazak odgovora na pitanje: „Kakva poveznica postoji, ako postoji, između strukture molekule i njenog mirisa?“. Odnosno, zašto neke tvari izrazito slične strukture mirišu drukčije, suprotno tvarima koje su potpuno različite strukture, a mirišu gotovo jednako? Za odgovorima na ta i druga, slična pitanja, tragalo se dugo godina te je postavljeno više različitih hipoteza (elektronska topološka, vibracijska, itd.).⁴

Same molekule koje posjeduju miris imaju neke zajedničke karakteristike poput toga da su relativno lako hlapljive i molekulske mase do 300 Da. Te molekule pripadaju širokom spektru klasa tvari koje uključuju brojne strukture. Mirisne supstance mogu biti primjerice esteri, ketoni, aldehidi, alkoholi. Prisutnost polarnih skupina (hidroksilne, karbonilne) redovito znatno mijenja miris molekule. Nadalje, te supstance mogu posjedovati heteroatome poput sumpora, dušika, kisika, itd. Mogu biti zasićene ili nezasićene, razgranate ili nerazgranate, pa i aromatske strukture. Mogu posjedovati kiralne centre čija konfiguracija uvjetuje kako i kojim intenzitetom će miris molekule biti percipiran, što posljedično dovodi do toga da enantiomeri (stereoizomeri koji su međusobno u odnosu kao zrcalne slike) iste molekule imaju posve drukčiji miris.^{5,6} Nešto što je predstavljalo iznenađenje znanstvenicima koji se bave kemijom mirisa bilo je to da podjedinice većih i kompleksnijih molekula nisu u interakciji na način da produciraju neki novi, unikatan miris, već svaka podjedinica producira vlastiti te je miris cjelokupne molekule samo suma mirisa autonomnih jedinica. Do zaključaka vezanih za kemiju

mirisa, između ostalog kako predvidjeti miris molekule pomoću različitih tehnika, dolazi se i pomoću komputacijske kemije. S razvitkom kompjuterske tehnologije, došlo je do mogućnosti konstrukcije olfaktofora, trodimenzionalnih modela odoransa specifičnog mirisa, koje daju uvid u to kakvu bi strukturu ciljna molekula trebala imati (lokacije vodikovih veza, parcijalnih naboja, itd.).⁴ Kompleksnost kemije mirisa leži u kompleksnosti kombinatorijalnog mehanizma kojima jedinice percipiraju miris te u razlici između svake jedinice (spol, dob, kulturološko podrijetlo, itd.).^{3,7} Općeniti cilj kemije mirisa je dobiti uvid u složenu evoluciju osjeta njuha, shvatiti kako miris utječe na ljude danas i iskoristiti ista saznanja u svim aspektima ljudskog života te u znanosti (npr. medicina) i industriji.^{3,7,8}

1.2. OTNE

Policiklički spoj, 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen, sintetička je molekula vrlo karakterističnog drvenasto-jantarnog mirisa. Naziva se još i oktahidro-tetrametil-naftalenil-etanon, skraćeno OTNE. Navedeni spoj je po svom kemijskom sastavu keton, gdje je acetilna skupina koja se nalazi na drugom C atomu vrlo vjerojatno izrazito bitna za miris molekule, uzimajući u obzir njegovu cjelokupnu strukturu. OTNE posjeduje karakteristična fizikalno-kemijska svojstva te ima strukturne izomere koji s njim dijele važnu ulogu u industriji mirisa.^{9,10}

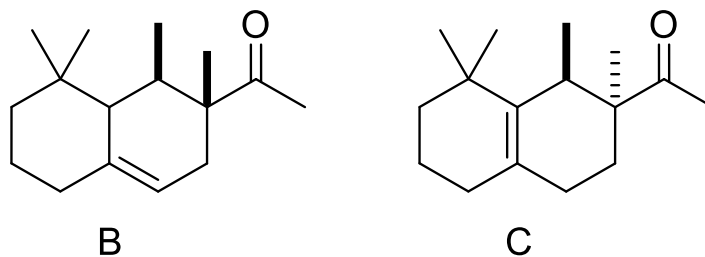


Slika 1. Struktura 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalena (OTNE)

Dva bitna strukturna izomera, koja se od OTNE-a razlikuju po položaju jedne od četiri metilne skupine i po položaju dvostruke veze su 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen i 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen (slika 2.). Svaki od izomera postoji kao racemična smjesa dva optička izomera, (+) i (-). Njihova važnost nije bila uočena odmah, već tek kasnije kada je otkriveno da se puno teže detektiraju u odnosu na OTNE.^{3,10}

Sinteza OTNE je Diels-Alderova reakcija mircena i 3-metilpent-3-en-2-ona, pri čemu međuprodukt ciklizira i daje željeni spoj.^{10,11} Sinteze navedenih strukturnih izomera, odnosno

pojedinih enantiomera, složenije su od sinteze samog OTNE. Jedan od njih, izomer B, nastaje kao nusprodukt u samoj sintezi molekule OTNE, ali se također dobiva kao glavni produkt u znatno složenijem postupku.¹² Drugi izomer C, otkriven je kao također važan spoj u industriji mirisa koji se dobiva sličnim postupkom sinteze.⁹ Put ka sintezi svakog od pojedinačnih spojeva, kao i enantiomera B i C bit će opisan u daljnim poglavljima.



Slika 2. Strukture izomera OTNE-a; 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (B) te 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (C)

§ 2. 2-ACETIL-1,3,4,5,6,7-HEKSAHIDRO-2,3,8,8-TETRAMETILNAFTALEN

2.1. Svojstva

OTNE je sintetska molekula, što znači da ga se ne može dobiti destilacijom i ekstrakcijom iz prirodnih tvari već se proizvodi u laboratoriju prikladnim postupcima.⁹ Ranije, organska je sinteza u industriji mirisa služila kako bi se proizveli spojevi koji su vjerodostojna zamjena prirodnim spojevima, ili kako bi se jednostavno proširio spektar mirisa otkrivajući nove, inovativne molekule. Kako raste potreba za održivošću, potaknuta sve manjim površinama koje se mogu obrađivati, raste i potreba za proizvodnjom mirisnih molekula u laboratoriju. Osim toga, prirodni sastojci su skupi, često teško dostupni i rijetki te iz neprovjerenih izvora što može nagovijestiti određenu etičku problematiku. U suprotnosti sa prethodno navedenim, sinteza može biti relativno jeftin, brz proces koji ne ugrožava nikoga. Neki prirodni sastojci, koji su od velike vrijednosti u industriji mirisa, su ugrožene vrste te pod velikim rizikom da nestanu u potpunosti. Sintetska kemija je dobar alat koji na neki način daje novi život takvim sastojcima.^{10,13,14} U ovom odlomku će se objasniti svojstva sintetske molekule OTNE i raspraviti o specifičnom svojstvu mirisnih molekula, mirisnom pragu, te ga usporediti između OTNE i njegovih izomera.

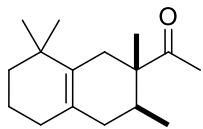
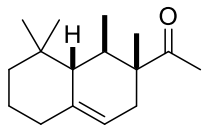
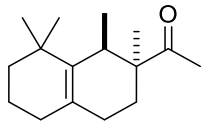
2.1.1. Fizikalno-kemijska svojstva

OTNE je bezbojna do blijedožuta tekućina drvenastog, svježeg, blagog mirisa koji podsjeća na miris jantara. Svi izomeri dijele molekulsku formulu $C_{16}H_{26}O$ te im je relativna molekulaska masa $M_r = 234,38$. OTNE ima relativno visoko vrelište na $290,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ a talište na $\sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Na sobnoj temperaturi nije zapaljiv, plamište mu je iznad $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. To znači, ako je temperatura viša od $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ te mu se tad prinese neki izvor paljenja, zapalit će se. S vodom ne reagira te ima manju gustoću od vode koja iznosi $0,96\text{ g cm}^{-3}$. Hidrofobna je i nepolarna molekula koja je vrlo slabo topljiva u vodi. Pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ topljivost u vodi iznosi $1,077\text{ mg/dm}^3$. Puno bolje se topi u alkoholu i nepolarnim otapalima. Vrlo je stabilna tvar na sobnoj temperaturi, osim u reakcijama s jakim kiselinama, lužinama te jakim oksidansima.^{9,15,16}

2.1.2. Mirisni prag

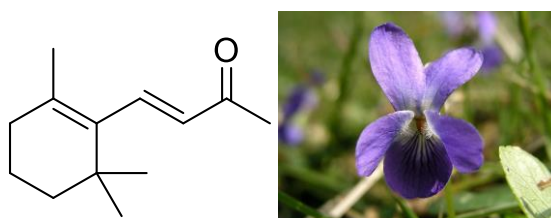
Moć i jačina mirisa određene molekule obično je određena pragom detekcije mirisa. Mirisni prag je najniža koncentracija određenog mirisnog spoja koju čovjek može detektirati. Mirisni prag djelomično ovisi o svojstvima molekule kao što su njen oblik, polarnost, parcijalni naboji te molekulska masa.¹⁷ Olfaktorni mehanizmi odgovorni za različite mirisne pragove molekula nisu dobro istraženi niti razjašnjeni, stoga mirisni prag ne može biti precizno predviđen. Umjesto predviđanja, pragovi se moraju mjeriti opsežnim testovima koristeći ljudsku procjenu što nije sasvim vjerodostojno, jer se u obzir mora uzeti činjenica da je takvo mjerenje jako individualno i neprecizno. Gledajući općenito, vrijednosti pragova detekcije mirisa kreću se od 1 ng/L ili 1 ppt (part per trillion) za molekule koje jako mirišu pa do zanemarivo malih vrijednosti za molekule bez mirisa, poput vode.¹⁸ Za 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen mirisni prag iznosi 500 ng/L, što znači da je od te koncentracije pa prema višoj OTNE moguće osjetiti osjetilom njuha. Oba strukturna izomera imaju niži mirisni prag te se posljedično mogu osjetiti u puno manjim koncentracijama. Prilikom sinteze OTNE, jedna od nečistoća je prethodno spomenuti izomer, 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen. On ima najmanji prag detekcije od sva tri izomera koji iznosi 5 pg/L.¹⁰ Vrijednosti mirisnih pragova OTNE te njegova dva važna izomera od kojih se jedan pojavljuje kao sporedan produkt njegove sinteze prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Pragovi detekcije OTNE-a i njegovih izomera

spoj	$C_{\text{prag detekcije}}/\text{ng L}^{-1}$
 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen	500
 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen	$5 \cdot 10^{-3}$
 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen	$1,5 \cdot 10^{-2} - 3,0 \cdot 10^{-2}$

2.2. Sinteza

Otkriće OTNE slijedilo je kao posljedica otkrića molekula odgovornih za miris ljubičica, β -jonona, slika 3. Nakon duge potrage za sintetskim analogom molekula mirisa ljubičica (eterično ulje ljubičica bilo je najskuplje od svih dostupnih) i nakon slučajnog otkrića β -jonona u laboratoriju 1893. godine, cilj je bio istražiti spojeve slične strukture. Znanstvenici su krenuli od polaznih točaka: Diels-Alderovih cikloadicija i strukturno jednostavnih i jeftinih spojeva kao što je mircen. Istraživali su spojeve struktura sličnih terpenoidima, prirodnim spojevima koji se mogu naći u esencijalnim uljima različitih biljaka. Tako su, 1973., John B. Hall and James M. Sanders otkrili i patentirali otkriće nove molekule OTNE.^{10,14}



Slika 3. Struktura β -jonona i cvijet ljubičice¹⁹

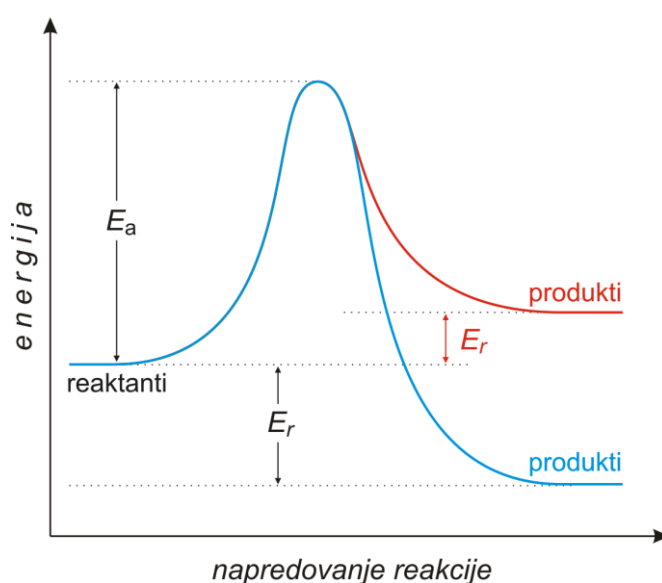
Potruga za sintetičkim sastojcima koji imaju jantarnu mirisnu aromu jednaku onome što postoji u prirodi bila je duga i kontinuirana. Kao što je spomenuto na početku poglavlja 2.1., prirodni su sastojci skupi, često su teško ili uopće nisu dostupni te im kvaliteta varira od serije do serije pri čemu podliježu uobičajenim varijacijama od prirodnih sastojaka. Otkriće OTNE, molekule koja ima aromu jantara i sivog jantara (ambergris, izlučevina kita), bilo je zbog toga vrlo korisno i cijenjeno.¹⁴



Slika 4. Kamenčići jantarne smole²⁰

2.2.1. Diels-Alderova reakcija

Industrijska sinteza OTNE uključuje Diels-Alderovu reakciju spojeva mircena i 3-metilpent-3-en-2-ona. Diels-Alderova reakcija je usklađena reakcija između konjugiranog spoja diena i dienofila, spoja sa dvostrukom ili trostrukom vezom. Njome, u jednom koraku, nastaje cikloheksenski prsten. To je reakcija bez međuprodukata (stabilne vrste, mogu se izolirati), samo s prijelaznim stanjem koje se ne može izolirati te postoji jako kratko.²¹ Odnos između E_a , prijelaznog stanja, reaktanata i produkata može se prikazati vizualno, pomoću energijskih dijagrama. Jedan takav dijagram za reakciju koja se događa u jednom koraku, je prikazan na slici 5.

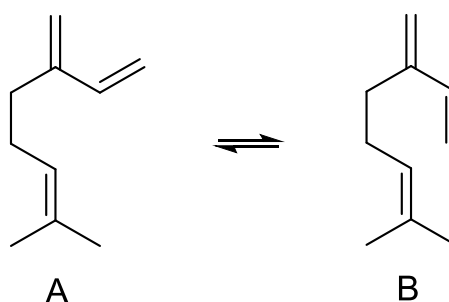


Slika 5. Energijski dijagram reakcije u jednom koraku. Vertikalna os označava potencijalnu energiju, horizontalna os je napredovanje reakcije od početka pa do završetka kada nastanu produkti. Prikazane su dvije vrste reakcija, plava linija označava egzotermnu reakciju a crvena linija endotermnu.²²

Prijelazno stanje ima jako veliku energiju, odnosno to je stanje sa najvišom energijom na putu prema produktima. Razlika između energije prijelaznog stanja i energije reaktanata je energija aktivacije,²² (E_a). Energija aktivacije predstavlja energijsku barijeru koja se mora prijeći kako bi nastali produkti. Dakle, da bi se prešla ta barijera velike potencijalne energije potrebno je sustavu dovesti energiju veću od iznosa energije aktivacije. To se postiže dovodom topline ili ozračivanjem UV zračenjem. Osim termičkom indukcijom ili fotokemijskom indukcijom,²³ energija aktivacije može se smanjiti pomoću katalizatora. Katalizatori su tvari koje povećavaju brzinu reakcije te termodinamički povoljnu reakciju koja je kinetički

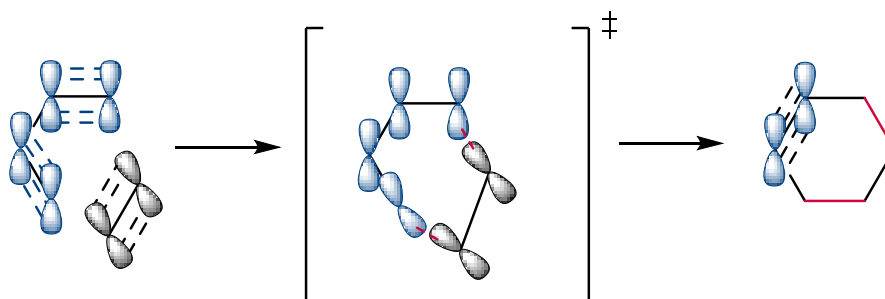
ograničena (ide vrlo sporo u realnom vremenu) pretvaraju u reakciju koja je također kinetički povoljna (i termodinamički i kinetički). Katalizatori ne mijenjaju energije reaktanata i produkata, pri čemu se ne mijenja ni njihova razlika energije niti posljedično konstanta ravnoteže. Mijenja se samo brzina do koje se dolazi do te ravnoteže. Što znači da u oba slučaja, s ili bez katalizatora, uvijek nastaje jednako produkta u odnosu na reaktante.

Diels-Alderova reakcija je jedna vrsta pericikličkih reakcija,²⁴ [4+2] cikloadicija. To znači da se odvija usklađeno (istovremeno pucanje i stvaranje veza, odnosno usklađeni pomak elektrona) i bez međuprodukata, što je karakteristika pericikličkih reakcija. U reakciji sudjeluju 4 π -elektrona diena i 2 π -elektrona dienofila koji mijenjaju svoj položaj stvarajući nove σ -veze. Dakle, iz dvije π -veze nastaju σ -veze. Kako bi reakcija bila povoljna, dien mora biti u odgovarajućem konformeru, a to je *s-cis* konformacija. Iako je *s-trans* konformer obično niže energije, posebno kod acikličkih diena, i *cis*- i *trans*- konformeri su prisutni u ravnoteži.²³



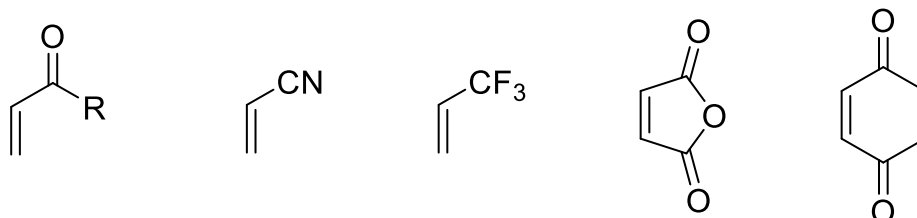
Slika 6. Prikaz ravnoteže između dva konformera mircena; A je *s-cis* konformer, B je *s-trans* konformer

Razlog zbog kojega dien mora biti u *s-cis* konformaciji je taj kako bi se p-orbitale diena i dienofila preklapile, prikazano na slici 7. Kada je dien u *s-trans* konformaciji, ne dolazi do preklapanja jer su p-orbitale predaleko.



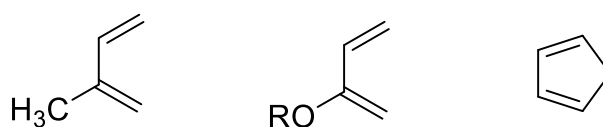
Slika 7. Prikaz nastajanja Diels-Alderovog produkta i p-orbitala koje se preklapaju u prijelaznom stanju (crvene isprekidane crte), dienofil (plava boja) je u povoljnoj *s-cis* konformaciji.

Reaktivnost diena povećava se ako ima elektron-donirajuće skupine poput alkilnih ili alkoksidnih. Dobar dienofil u strukturi ima elektron-odvlačeće skupine kao što su primjerice skupine koje sadržavaju karbonilnu ili cijano skupinu. Takve skupine elektrone iz π -veze te povećavaju elektrofilnost dienofila.²³ Molekule koje služe kao dobri dienofili i dieni prikazane su na slikama 8. i 9.



R = H, alkil, OH, OR

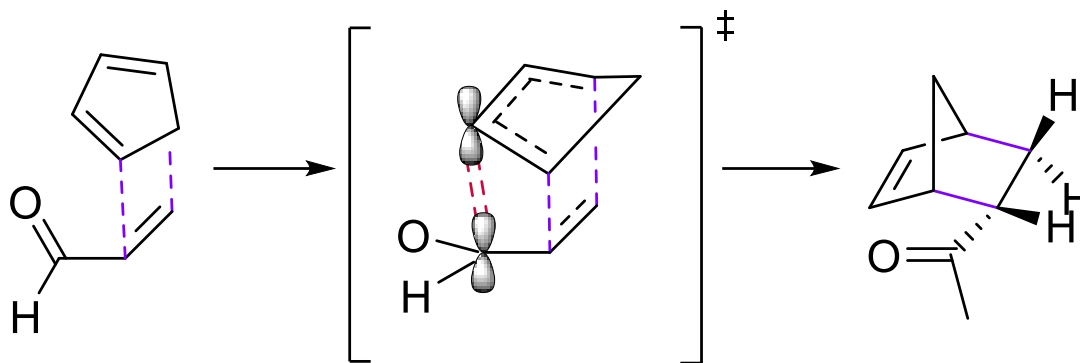
Slika 8. Neki uobičajeni dienofili



R = H, alkil

Slika 9. Neki uobičajeni dieni

Stereokemija Diels-Alderove reakcije predvidljiva je. Ako dienofil ima elektron-odvlačeću skupinu, te ako ta skupina sadrži π -vezu (karboksilna ili cijano skupina), p-orbitale u toj π -vezi stabiliziraju prijelazno stanje reakcije preklapajući se s p-orbitalama diena na jednom od dva središnja ugljikova atoma diena (C2 ili C3). To se naziva sekundarno preklapanje orbitala. Nastaje produkt u kojem se elektron-odvlačeća skupina smješta u tzv. *endo* položaj. Na slici 10. prikazano je tzv. „endo pravilo” na nastajanju bicikličkog diena te se može vidjeti kako elektron-odvlačeća skupina zapravo ulazi u „džep“ novonastalog prstena. Općenito gledano, *endo* produkt je produkt kojemu je elektron-odvlačeća skupina dienofila na istoj strani kao i supstituenti koji su „izvana“ na C1 i C4 atomima diena (vidljivo u *s-cis* konformaciji, koja je također uvjet da bi reakcija bila povoljna), odnosno na slici 10. to su vodikovi atomi na C1 i C2 atomima diena prikazanog plavom bojom (–CH₂ skupina je „ispod“).²³



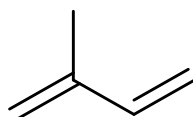
Slika 10. Prikaz nastanka Diels-Alderovog produkta endo pravilom, preklapanje p-orbitala označeno je crvenom bojom, a nove veze ljubičastom

Osim navedenog *endo* pravila, stereokemija reakcije slijedi pravila *sin*-adicije uzimajući u obzir i dien i dienofil. *Sin*-adicija je adicija dva supstituenta sa iste strane dvostruke ili trostruke veze, u suprotnosti s *anti*-adicijom gdje supstituenti odlaze na suprotne strane.²⁵ Dakle, supstituenti koji su na istoj strani diena i dienofila bit će u *cis* položaju na cikloheksenskom prstenu koji se formira u Diels-Alderovoj reakciji.

Diels-Alderova reakcija vrlo je korisan alat u organskoj sintezi. Njome mogu nastati složeni ciklički produkti iz različitih diena i dienofila. Može se lako predvidjeti kako će produkti izgledati zbog toga što je stereokemija reakcije dobro poznata.²³

2.2.2. Reaktanti

Mircen ili 7-metil-3-metiliden-okta-1,6-dien, jedan je od reaktanata u sintezi OTNE. Spada u skupinu terpena. Terpeni su raznolika skupina prirodnih nezasićenih ugljikovodika nastalih kondenzacijom izoprenskih jedinica formule $(C_5H_8)_n$, slika 11. Mircen je, konkretnije, monoterpen. Odnosno, sadržava deset ugljikovih atoma ili dvije izoprenske jedinice.²⁶

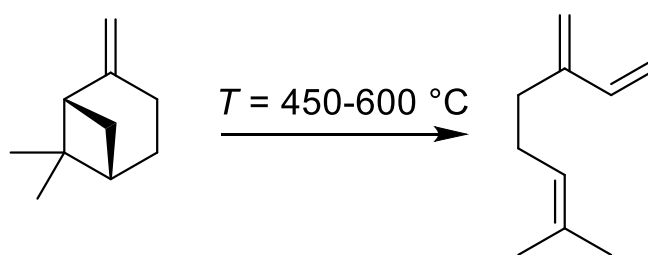


Slika 11. Struktura izoprena, C_5H_8

Mircen je na sobnoj temperaturi uljasta bezbojna tekućina ugodnog mirisa koji podsjeća na miris biljaka iz porodice Igljica (lat. *Geranium*), no na zraku nije stabilan pri čemu lako

polimerizira. U vodi na sobnoj temperaturi nije topljiv. Dobra otapala za mircen su eteri i alkoholi. Može se izolirati iz raznih prirodnih ulja kao što su ulje lovora, hmelja, kanabisa, timijana, itd. Sastojak je (do 2%) celera, manga, korijena đumbira, ružmarina i muškato oraščića. Dobio je ime po rodu biljaka *Myrtia* iz kojih se također može izolirati. Ne koristi se često zbog svoje nestabilnosti na zraku i sumnje na potencijalnu kancerogenost, no i dalje ga se može naći u nekim pićima kao što je pivo kojem daje određenu aromu. Vrlo je reaktivan što ga čini dobrim polaznim materijalom za puno raznovrsnih tvari poput polimera, insekticida, vitamina, aroma i parfema. Prekursor je u proizvodnji mentola, citrala, nerola i drugih važnih terpenoida.^{10,27}

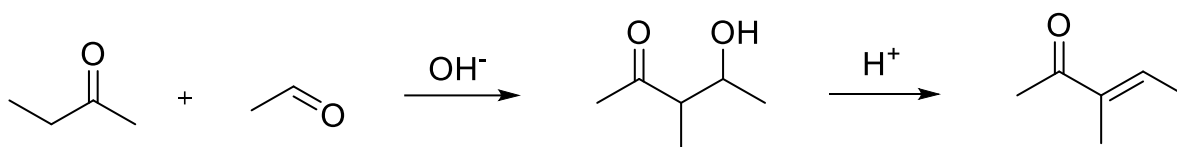
Navedeni spoj ima dva izomera, α -mircen i β -mircen. α -mircen se ne može naći u prirodi, ali se može sintetizirati u laboratoriju. β -mircen se pojavljuje u prirodi te je on konkretno reaktant u sintezi spoja OTNE.²⁸ Daljnji će se tekst referirati na prethodno navedeni izomer mircena, β -mircen. Taj se važan prekursor u organskoj sintezi industrijski dobiva pirolizom β -pinena, što je prikazano na slici 12. β -pinen se dobija iz terpentinske smole, odnosno ulja. Terpentinsku smolu izlučuju crnogorična drveća, te je β -pinen jedan od glavih nusproizvoda u manufakturi papira. Iskorištenje opisane reakcije dobivanja mircena pirolizom je visoko i ide do 85% -pa i više. Skupa s reakcijom pirolize postoje kompetitivne reakcije te postoji mogućnost da se se mircen dalje razgradi na visokim temperaturama na kojima se događa piroliza. Bez obzira na navedene poteškoće, dobivanje mircena je jeftin i jednostavan proces koji ne zahtjeva skupe reaktante, samo dovoljno visoke temperature u pećima i regulaciju istih.^{10,28}



Slika 12. Piroliza β -pinena i nastanak β -mircena

Drugi reaktant u sintezi OTNE jest 3-metilpent-3-en-2-on. Taj nezasićen alifatski keton je na sobnoj temperaturi bezbojna do blijedožuta lakozapaljiva tekućina gustoće $\rho = 0,875\text{ g cm}^{-3}$. Koristi se kao međuprodukt i prekursor spojeva slične strukture. Posjeduje blag, drvenast

miris. Njegovo dobivanje je moguće jednostavnom reakcijom aldolne kondenzacije između butan-2-ona i acetaldehida.^{29,30} Nakon njegovog nastanka u bazičnim uvjetima, enolati ion ketona butan-2-ona nukleofilno napada ugljikov atom karbonilne skupine acetaldehida. Nakon toga slijedi kiselo-katalizirana dehidratacija aldolnog međuprodukta, β -hidroksiketona (4-hidroksi-3-metil-2-pentanona). Nastaje ciljni produkt, α,β -nezasićeni spoj, 3-metilpent-3-en-2-on. Slijed reakcija je prikazan na slici 13.

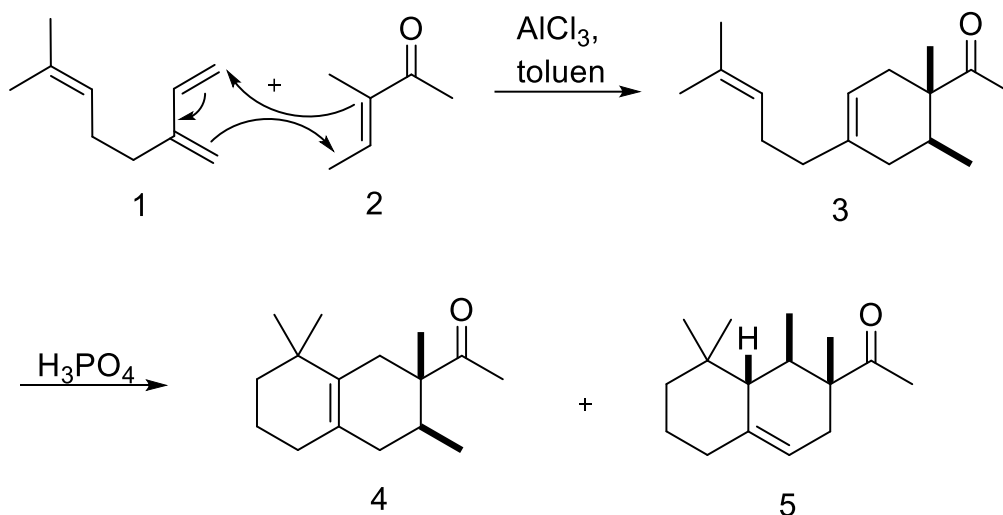


Slika 13. Priprava 3-metilpent-3-en-2-ona iz butan-2-ona i acetaldehida

2.2.3. Postupak

Sinteza OTNE odvija se u dva koraka. Prvi je korak već spomenuta Diels-Alderova reakcija, a drugi je korak kiselinom potpomognuta ciklizacija međuprodukta. U prvom koraku, mircen se dodaje u otopinu 3-metilpent-3-en-2-ona i toluena s katalizatorom, Lewisovom kiselinom - aluminijevim kloridom (AlCl₃). Dien, elektronima bogat spoj, je u ovom slučaju mircen (slika 14., 1). On, u svojoj *s-cis* konformaciji reagira s elektronima siromašnim spojem, dienofilom, 3-metilpent-3-en-2-onom (slika 14., 2). 3-metilpent-3-en-2-on služi kao vrlo dobar dienofil zbog toga što sadrži elektron-odvlačecu acetilnu skupinu. Nastanu nove sigma veze te se formira cikloheksanski prsten. Aluminijev klorid je dakle Lewisova kiselina, odnosno akceptor elektronskog para. Aluminijev klorid poboljšava djelovanje elektron-odvlačće skupine na dienofilu.³¹ Dienofil postaje elektrofilniji, podložniji nukleofilnom napadu dvostruke veze diena. Veoma brzo nastaje produkt te se AlCl₃ regenerira. Osim ubrzanja reakcije, AlCl₃ osigurava nastanak 1,4-cikloadukta, a ne 1,3-cikloadukta koji također može nastati, ali u manjoj količini.²³

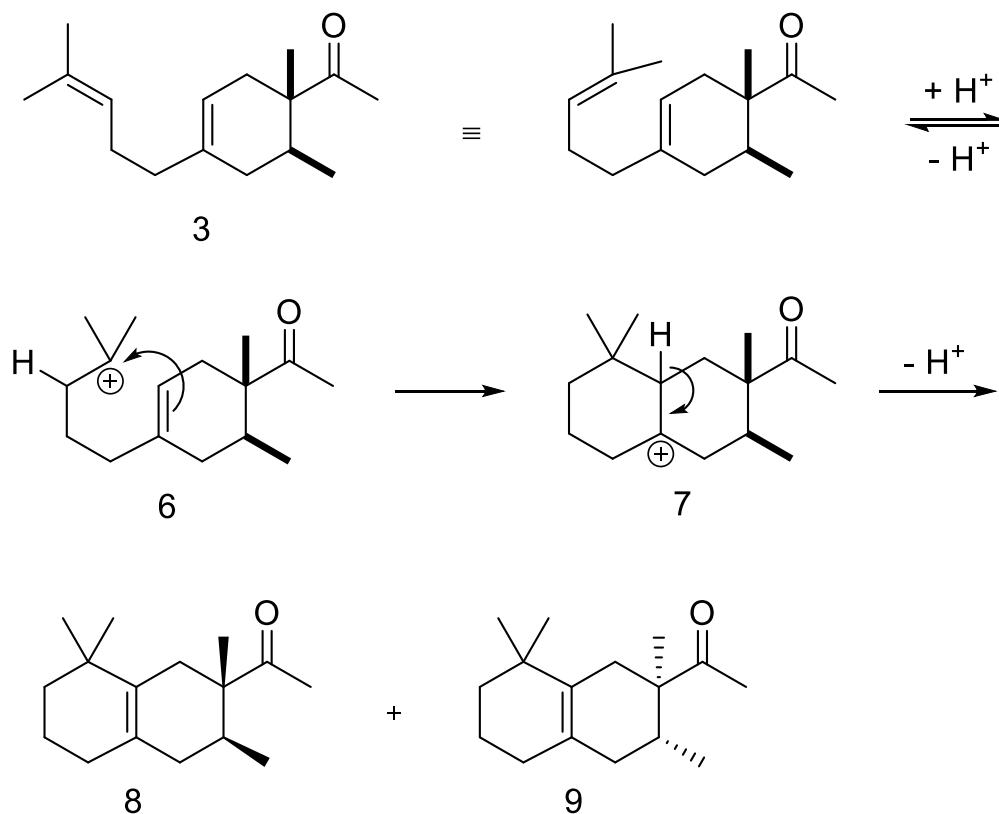
Reakcija se odvija u temperaturnom području od 0-50 °C. Diels-Alderova reakcija se može odvijati i bez katalizatora, ali je onda potrebno povisiti temperaturu na 120-180 °C.¹⁴ U drugom koraku se dodaje kiselina (fosforna kiselina, H₃PO₄) u čijoj prisutnosti međuprodukt reakcije 3 prikazan na slici 14. ciklizira pri čemu nastaju spoj OTNE (slika 14., 4) i izomer OTNE-a (slika 14., 5).



Slika 14. Sinteza OTNE (4) i nusprodukta 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (5)

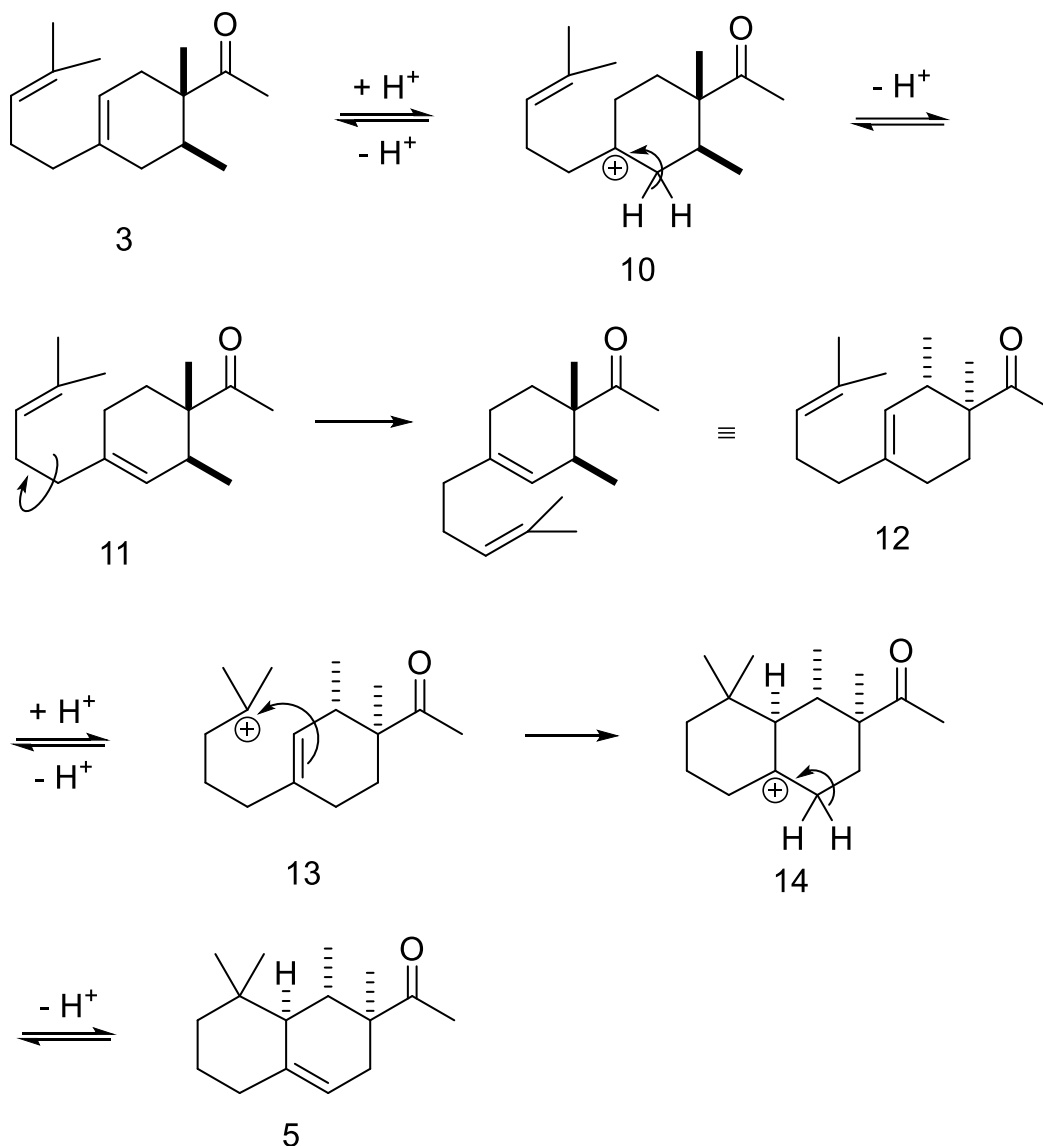
Izomer 5 (slika 14.) nastaje kao nusprodukt reakcije. Dakle, u puno manjoj količini u odnosu na glavni produkt 4 (slika 14.). Svejedno, otkriveno je kako u toj smjesi spojeva 4 i 5 koja je komercijalno nazvana *Iso E Super*¹⁰⁻¹², karakterističan miris daje upravo izomer OTNE-a, spoj 5, a ne kao što se na početku mislilo sam OTNE.¹⁰ Kao što je već opisano u poglavlju 2.1.2., 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen (4) ima čak $1 \cdot 10^5$ puta manji prag detekcije nego glavni produkt (5).

Korak koji određuje hoće li nastati 4 ili 5 je drugi korak sinteze, odnosno korak nakon nastanka međuprodukta 3, slika 15.^{6,12} Mehanizam nastanka OTNE-a, nakon prvog koraka Diels-Alderove reakcije, kreće s fosfornom kiselinom koja protonira novonastali spoj 3 na ugljikovom atomu mircenskog ostatka pri čemu nastaje stabilan tercijski karbokation u spoju 6. Tercijski karbokation biva podvrgnut nukleofilnom napadu dvostruke veze na cikloheksenskom prstenu stvarajući 7. Nadalje, voda ili konjugirana baza fosfatne kiseline, $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$, oduzimaju proton sa C9 atoma spoja 7. Nastaje racemična smjesa OTNE-a, odnosno enantiomeri 8 i 9.



Slika 15. Shema nastanka OTNE-a

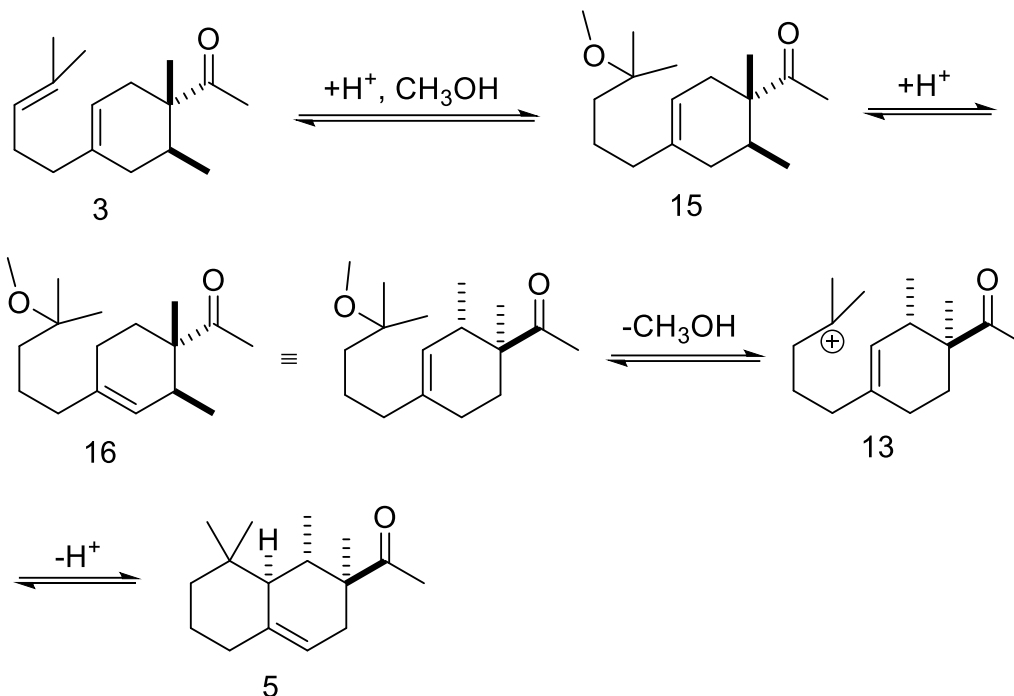
Mehanizam nastanka nusprodukta 5, slika 16., razlikuje se od nastanka OTNE-a po tome što kiselina protonira ugljikov atom koji se nalazi na cikloheksenskom prstenu u spoju 3, a ne C atom na mircenskom ostatku spoja 3. Odnosno, dvostruka veza na cikloheksenskom prstenu međuprodukta 3 izomerizira te nastaje spoj 11. Rotacijom jednostruke veze spoja 11 nastaje spoj 12. Nadalje, kiselina protonira spoj 12 te nastaje stabilni tercijarni karbokation (13) kojeg s lakoćom napada nukleofilna dvostruka veza sa cikloheksenskog prstena. Oduzimanjem protona sa spoja 14 (voda ili konjugirana baza kiseline) nastaje 5.^{6,12} 5 označava racemičnu smjesu dva enantiomera koji nastaju ovisno o stereokemiji spoja 3.



Slika 16. Shema nastanka 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (5), važnog nusprodukta industrijske sinteze OTNE-a.

Kako bi se povećao udio nusprodukta 5 te posljedično poboljšala kvaliteta mirisa smjese, potrebno je spriječiti brzu ciklizaciju međuprodukta 3 te dati vremena dvostrukoj vezi da izomerizira stvarajući 11, slika 16. Udio nusprodukta 5 može se povećati skoro dva puta, tj. do 9,2%, dodatkom fosforne kiseline i metanola u drugom koraku sinteze, tj. u koraku ciklizacije međuprodukta 3.³ Na slici 17., izomerizacijom se stvara spoj 16. Uklanjanjem alkohola iz smjese stvara se 5. Uz metanol, prikladni alkoholi mogu biti etanol, izopropanol i 2-metoksietanol. Također, opisano je i korištenje octene kiseline.¹⁰ Industrijska sinteza OTNE-

a je izrazito regioselektivna prema OTNE-u, no i dalje udio produkata može varirati te se stvaraju metode kojima se dolazi do optimalnog omjera dva navedena produkta.

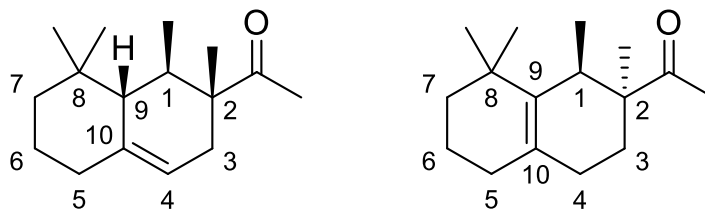


Slika 17. Metoda dobivanja većeg udjela 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (5) prilikom sinteze OTNE-a koristeći metanol

2.3. Sinteza izomera

Prvi sintetiziran izomer OTNE-a bila je prethodno opisana nečistoća koja nastaje (< 5% nusprodukta) u procesu sinteze samoga OTNE, 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen. No, njegova sinteza nije bila prikladna za proizvodnju na industrijskoj skali zbog prevelikog broja koraka i korištenih reagensa¹². Stoga, potaknuti time da pronadu spoj slične strukture koji se istovremeno može lako proizvoditi, znanstvenici su otkrili drugi izomer i mirisni analog OTNE-a, 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen, te razvili sintezu koja je prikladna za proizvodnju istoga na industrijskoj skali⁶. Osim toga, važno je otkriće bilo da u racemičnim smjesama pojedinačnih izomera OTNE-a, nusprodukta i novootkrivenog analoga, enantiomeri koji predstavljaju glavne produkte (veći udio u smjesi koja je dobivena nakon sinteze) zapravo su manje važnosti zbog slabijeg mirisa, tj. višeg mirisnog praga. Odnosno, otkriveno je da su, još specifičnije, bitni pojedini enantiomeri:

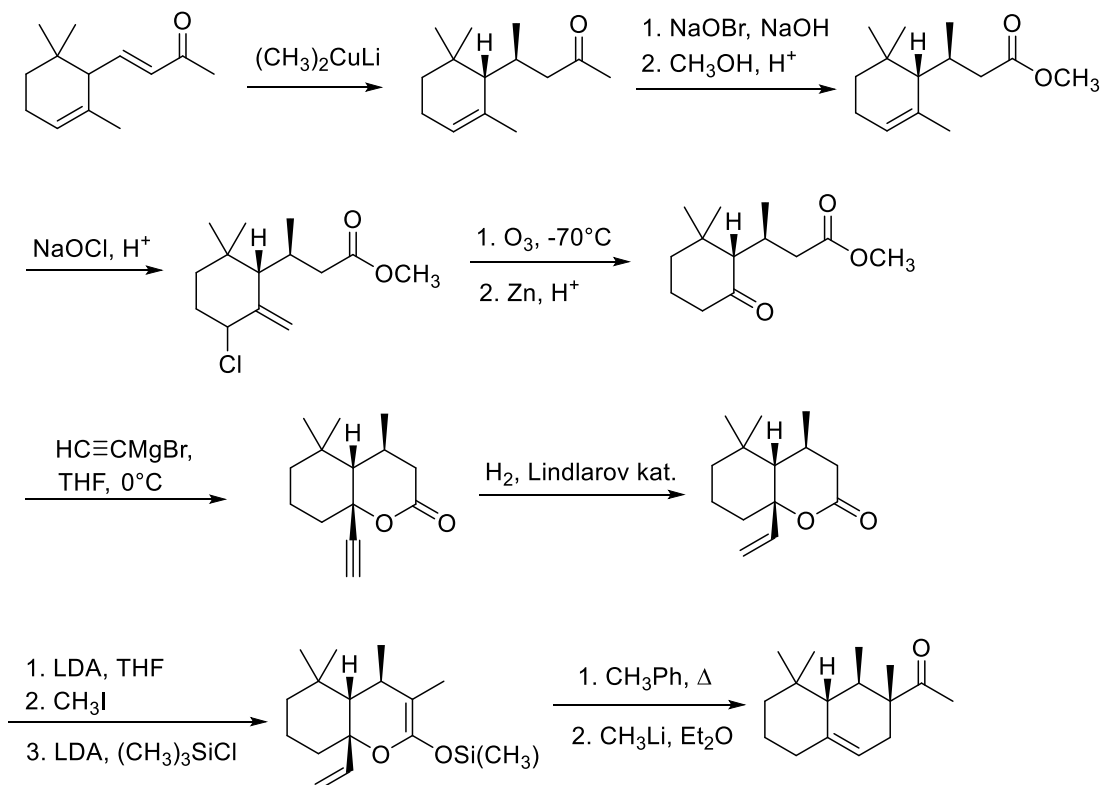
(+)-*1R,2R,9S*-2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen i (-)-*1R,2S*-2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen, slika 18.¹⁰



Slika 18. Struktura (+)-*1R,2R,9S*-2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (lijevo) i (-)-*1R,2S*-2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena (desno)

2.3.1. 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen

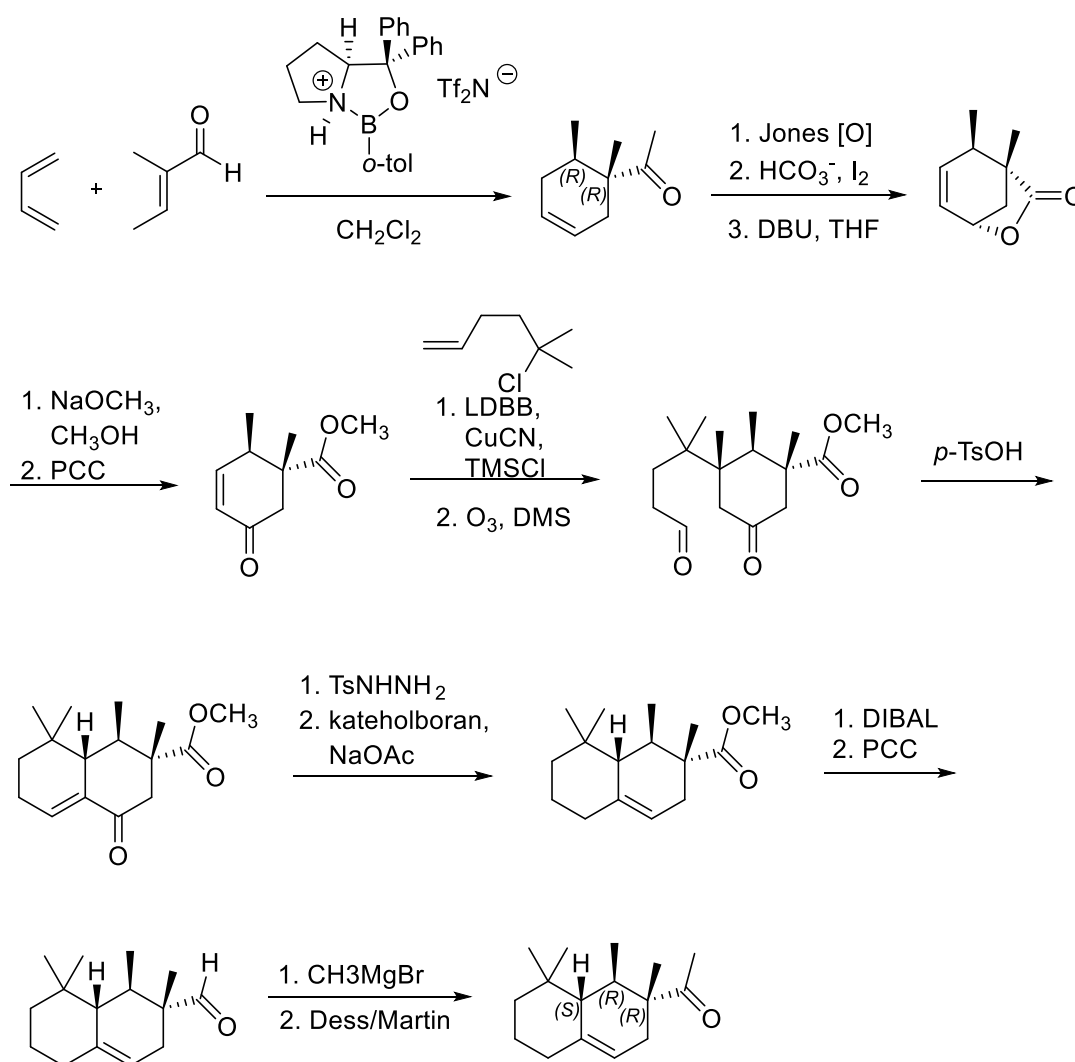
Određen se izomer OTNE-a prvi put laboratorijski sintetizirao kao glavni produkt iz α -jonona i Gilmanovog reagensa (litij dimetilokuprat). Navedenom sintezom dobiva se smjesa enantiomera, a na slici 19. prikazano je dobivanje samo jednog, (+)-*1R,2R,9S*-2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena. Prikazana je sinteza vrlo neprikladna za industrijsku proizvodnju te se njome spoj ne dobija na takav način na većoj skali.^{6,11,12}



Slika 19. Shema dobivanja 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena

Bitan enantiomer spoja 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena, (+)-*1R,2R,9S*-2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen dobiva se enantiospecifičnom sintezom buta-1,3-diena i 2-metil-2-butenala uz kiralni Corey-Bakshi-Shibata katalizator (slika 20.).³²

Miris navedenog (+)-enantiomera je jak, čist i ugodan te je njegov mirisni prag $5 \cdot 10^{-3}$, za razliku od (-)-enantiomera čiji je miris slab te se skoro uopće ne osjeti.^{3,10}

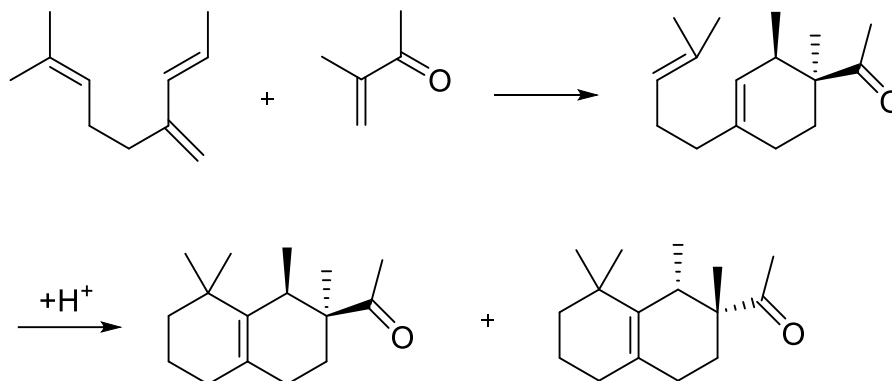


Slika 20. Shema dobivanja (+)-*1R,2R,9S*-2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena

2.3.2. 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen

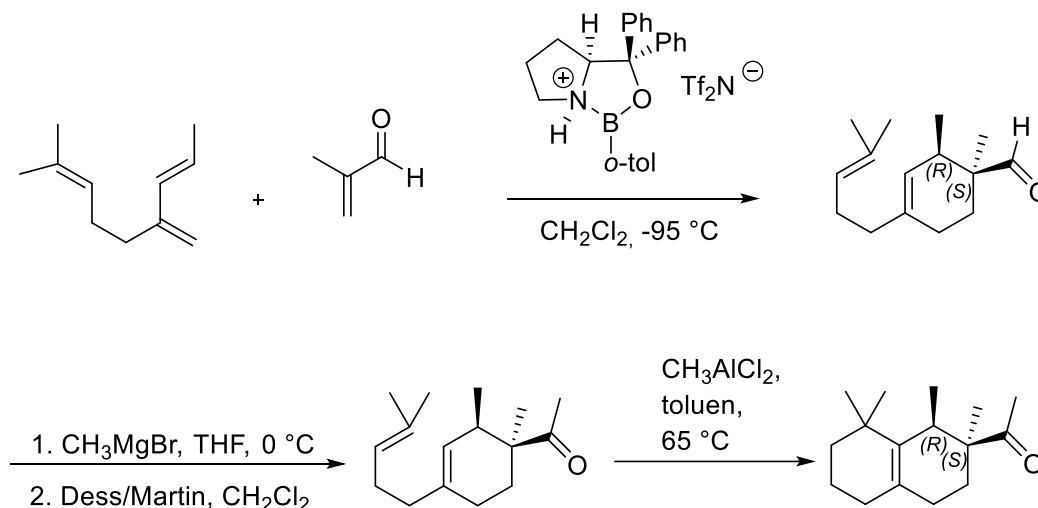
Drugi izomer OTNE-a, 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen, ima jak i potentan miris. Za njega je razvijena veoma jednostavna i ekonomična metoda dobivanja,

stoga se može dobiti na velikoj industrijskoj skali. Reakcijom homomircena (2-metil-6-metilen-nona-2,7-dien) s 3-metilbutan-2-onom može se dobiti racemična smjesa enantiomera (slika 21.).⁶



Slika 21. Dobivanje racemične smjese 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena

Kao što je spomenuto na početku poglavlja 2.3., otkriveno je da enantiomer (-)-*1R,2S*-2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen zapravo posjeduje ugodan miris, za razliku od (+)-enantiomera koji ima slabo drvenast, neugodan, oštar i ustajao miris.^{10,32} (-)-enantiomer, dobio se enantioselektivnom reakcijom homomircena i 3-metilbutan-2-ona (slika 22.) uz Corey-Bakshi-Shibata katalizator.³²



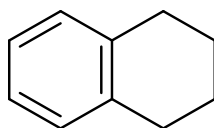
Slika 22. Shema dobivanja (-)-*1R,2S*-2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena

2.4. Osjet mirisa

Proces olfakcije kod ljudi započinje kada lako hlapljive molekule, odoranti, uđu u nosnu šupljinu. Te molekule aktiviraju receptore u njušnom epitelu. Odoranti su također izloženi specifičnim veznim proteinima i enzimima (citokrom P450s, esteraze) koji imaju ulogu u njihovoj razgradnji. Njušni receptori se nalaze u organelama cilijama (trepetiljke) olfaktornih neurona. Vežanjem dovoljnog broja liganada (odoranti) za receptore dolazi do lančane kaskade reakcija koje naposljetku generiraju električni signal u sinapsama na drugom kraju olfaktornog neurona. Signal dolazi do mozga te čovjek percipira miris. Miris određene molekule ne ovisi o jednom specifičnom tipu njušnog receptora za kojeg se veže ta molekula (princip „ključ-brava”), već je posljedica kombinatnog mehanizma vezanja molekule na set različitih receptora. Dakle, odorant se može vezati za više njušnih receptora i obrnuto – pojedini njušni receptor može prepoznati više različitih odoranta. Drugim riječima, prepoznaje se specifičan uzorak vezanja za puno različitih receptora. Njušni receptori spadaju u kategoriju 7TM receptora, odnosno receptora sa sedam transmembranskih domena te funkcioniraju u sprezi sa G-proteinima, proteinima koji se vežu za nukleotide gvanina i hidroliziraju GTP.^{33,34}

2.5. Toksikologija

Ne postoje podaci koji bi pokazali je li OTNE toksičan ili kancerogen za ljude, ali je štetan za vodeni okoliš s dugotrajnim negativnim posljedicama. Skuplja se na površinskim vodama i u vodenim organizmima. Iako se većinom smatra da nije štetan za ljude, postoje slučajevi prevelike osjetljivosti na opisivani spoj u kojima bi mogao biti klasificiran kao potencijalni alergen, kao na primjer uočene iritacije kože i glavobolje kod pojedinaca. Određeni derivati tetralina (slika 23.), koji posjeduju slični dekalinski kostur supstituiran metilnim skupinama kao i 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen, neurotoksični su.¹⁶



Slika 23. Struktura tetralina

2.6. Uloga OTNE- u industriji mirisa

OTNE se prvenstveno koristi u potrošačkoj industriji kao jako čest sastojak u parfemima, dezodoransima, sapunima, šamponima, osvježivačima prostora, deterdžentima, itd. Koristi se i kao sastojak koji daje aromu duhanu te se dodaje u tvari kojima treba povećati plasticitet, fleksibilnost i smanjiti viskoznost (engl. plasticizer). Proizvodi se u vrlo visokim količinama; oko 3000 tona godišnje, što ga sprječava da postane izrazito skup sastojak.⁹ On se također smatra fiksativom u parfumerskoj industriji.³⁵ Fiksativ označava tvar koja “fiksira” sastojke smjese te ih na neki način drži skupa. Odnosno, to je tvar koja mijenja brzinu isparavanja drugih sastojaka smjese. Takvu tvar karakterizira visoka molekulska masa te nizak tlak para (relativno nizak, u odnosu na druge sastojke smjese) i samim time visoko vrelište.³⁶

§ 3. ZAKLJUČAK

Spoj 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2,3,8,8-tetrametilnaftalen, dobiva se Diels-Alderovom reakcijom iz mircena i 3-metilpent-3-en-2-ona.^{10,11} Mircen, spoj kojeg se može naći u eteričnim uljima raznih biljaka, dobiva se pirolizom β -pinena¹⁰, a 3-metilpent-3-en-2-on aldolnom kondenzacijom²⁹. Sinteza OTNE-a je jednostavna te se koristi u industrijskoj proizvodnji. Uz OTNE, dobiva se i oko 5% nusprodukta 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena. Kasnije je otkriveno da je taj nusprodukt u sintezi OTNE-a važan zbog svog intenzivnog i ugodnog mirisa. Kako bi se povećao udio nusprodukta, u jednom se koraku sinteze može dodati alkohol (metanol ili dr.) ili octena kiselina. Naveden spoj prvi je put dobiven kao glavni produkt reakcijom α -jonona s Gilmanovim reagensom¹². Tom se reakcijom dobila smjesa dva enantiomera. Enantiospecifičnom sintezom iz buta-1,3-diena i 2-metil-2-butenala dobiva se (+)-*1R,2R,9S*-2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen, enantiomer koji zapravo daje miris racemičnoj smjesi 2-acetil-1,3,5,6,7,9-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalena.³² Osim tog izomera, postoji i drugi izomer OTNE-a koji je također važan u industriji mirisa; 2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen. On se dobiva Diels-Alderovom reakcijom homomircena s 3-metilbutan-2-onom.⁶ Enantiospecifična reakcija, kojom se nadalje dobiva bitan enantiomer navedenog spoja ((-)-*1R,2S*-2-acetil-1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftalen) reakcija je koja također uključuje homomircen i 3-metilbutan-2-on ali ide uz poseban kiralni katalizator.³² OTNE i njegovi strukturni analozi imaju bitnu ulogu u industriji mirisa. OTNE se nalazi u velikoj većini parfema i kozmetičkih proizvoda zbog svog karakterističnog drvenasto-jantarnog mirisa. Postoji rasprava o štetnosti OTNE-a za ljude i okoliš. Utvrđeno je da je iznimno štetan za vodeni okoliš i vodene organizme jer se zadržava u površinskim vodama i nakuplja u organima vodenih organizama, stoga se teži prema tome da se osigura ekološki prihvatljivije dobivanje OTNE-a.^{3,16} Kemija mirisa složena je grana znanosti zbog kompleksnosti i neistraženosti samog osjeta mirisa. Nalazi svoju primjenu u brojnim aspektima ljudskog života s ciljem poboljšanja istog.

§ 4. POPIS KRATICA

DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DIBAL	diizobutilaluminijev hidrid
DMS	dimetil-sulfid
Et	etilna skupina
GTP	gvanozin-trifosfat
LDA	litijev diizopropilamid
LDBB	litijev 4,4'-di- <i>tert</i> -butilbifenilid
<i>o</i> -tol	<i>ortho</i> -toluen
PCC	piridinijev klorokromat
Ph	fenilna skupina
THF	tetrahidrofuran
TMSCl	trimetilsilil-klorid
<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -toluensulfonska skupina

§ 5. LITERATURNI IZVORI

1. A. Buettner, *Springer handbook of odor*, Springer, 2017, str. 1.
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Sense_of_smell (datum pristupa 7.8.2021.)
3. N. Armanino, J. Charpentier, F. Flachsmann, A. Goeke, M. Linger, P. Kraft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 16310-16344.
4. C. S. Sell, *Chemistry and the sense of smell*, John Wiley & Sons, 2014, str. 404-419.
5. A. Buettner, *Springer handbook of odor*, Springer, 2017, str. 12.
6. G. Fráter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **54** (1998) 7633-7703.
7. M. Genva, T. K. Kemene, M. Deleu, L. Lins, M. Fauconnier, *Int. J. Mol. Sci.* **20** (2019) 3018
8. C. S. Sell, *Chemistry and the sense of smell*, Wiley, New Jersey, 2014, str. 423-424.
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Tetramethyl_acetyloctahydronaphthalenes (datum pristupa 4. svibnja 2021.)
10. A. Stepanyuk, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **15** (2019) 2590–2602.
11. P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Frater, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 2980-3010.
12. C. Nussbaumer, G. Fráter, *Helv. Chim. Acta.* **82** (1999) 1016-1024.
13. M. M. Bomgardner, *C&EN* **97** (2019) 30-35.
14. J. B. Hall, J. M. Sanders, *Perfume compositions and perfume articles containing one isomer of an octahydrotetramethyl acetone*, U. S. Patent 3929677, 1973.
15. J. Scognamiglio, C.S. Letizia, V.T. Politano, A.M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **62** (2013) S120-S132
16. Bonnie L. Carson, *1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl) ethanone, Review of Toxicological Literature*, National Institute of Environmental Health Sciences, North Carolina, 2001.
17. https://en.wikipedia.org/wiki/Odor_detection_threshold (datum pristupa 7. svibnja 2021.)
18. N. Baldovini, J. Filippi, *Natural Fragrant Raw Materials; Springer handbook of odor*, Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2017., str. 41.
19. <https://hr.wikipedia.org/wiki/Ljubica> (datum pristupa 17. srpnja 2021.)
20. <https://en.wikipedia.org/wiki/Amber> (datum pristupa 17. srpnja 2021.)

21. https://en.wikipedia.org/wiki/Diels%E2%80%93Alder_reaction (datum pristupa 15. svibnja 2021.)
22. Generalić, Eni. "Energija aktivacije." *Englesko-hrvatski kemijski rječnik & glosar*. 20 Oct. 2018. KTF-Split.
23. L. G. Wade, *Organic Chemistry*, Pearson, Boston, 2013, 684-692.
24. J. D. Robert, M. C. Caserio, *Basic Principles of Organic Chemistry*, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA., 1977, 492-499.
25. https://en.wikipedia.org/wiki/Syn_and_anti_addition (datum pristupa 8. lipnja 2021.)
26. L. G. Wade, *Organic Chemistry*, Pearson, Boston, 2013, 1215-1217
27. <https://en.wikipedia.org/wiki/Myrcene> (datum pristupa 9. svibnja 2021.)
28. A. Behr, L. Johnen, *ChemSusChem*, **2** (2009) 1072-1095.
29. <https://en.wikipedia.org/wiki/3-Methyl-3-penten-2-one> (datum pristupa 12. svibnja 2021.)
30. L. Li, P. Hong, A. Kiss, H. Tian, X. Wang, T. Qiu, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **96** (2020)
31. https://en.wikipedia.org/wiki/Lewis_acid_catalysis (datum pristupa 15. svibnja 2021.)
32. S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (2006) 1346-1352.
33. C. S. Sell, *Chemistry and the sense of smell*, Wiley, New Jersey, 2014, str. 33-40.
34. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto jr., L. Stryer, W. H. Freeman, *Biochemistry*, New York, 2002, str. 962-965.
35. S. McCartney, S. Scriven, *The Perfume Companion: The Definitive Guide to Choosing Your Next Scent*, Frances Lincoln Publishing, London, 2021, str. 281.
36. [https://en.wikipedia.org/wiki/Fixative_\(perfumery\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Fixative_(perfumery)) (datum pristupa 2. svibnja 2021.)