

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 373**

51 Int. Cl.:
C07D 307/06 (2006.01)
C07D 307/28 (2006.01)
A61L 9/01 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08748379 .8**
96 Fecha de presentación: **03.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2152682**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE DIHIDROFURANOS Y TETRAHIDROFURANOS 2,5-DISUSTITUIDOS Y 2,2,5-TRISUSTITUIDOS Y SU UTILIZACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE PERFUMES.**

30 Prioridad:
05.06.2007 GB 0710700

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
**GIVAUDAN SA
CHEMIN DE LA PARFUMERIE 5
1214 VERNIER, CH**

72 Inventor/es:
KRAFT, Philip

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 371 373 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

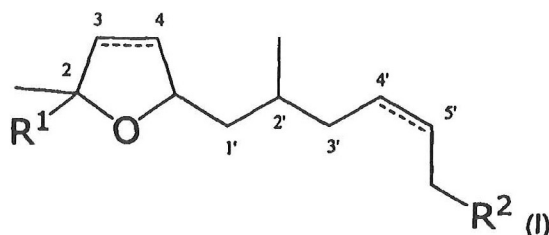
Derivados de dihidrofuranos y tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos y 2,2,5-trisustituídos y su utilización para la preparación de perfumes

La presente invención se refiere a furanos disustituídos y trisustituídos, concretamente a 5-(2'-metilalqu-4'-enil)-2,5-dihidro-/tetrahidrofuranos 2-metil-sustituídos y 5-(2'-metilalquil)-2,5-dihidro-/tetrahidrofuranos 2-metil-sustituídos, y su utilización como sustancias odorantes. La presente invención se refiere además a un procedimiento para su preparación, y a composiciones de perfume que comprenden a los mismos.

En la industria de las fragancias existe una demanda constante de nuevos compuestos que aumenten, modifiquen o mejoren notas de olor. Las denominadas 'soliflores', reconstituciones e interpretaciones de notas de flores únicas, marcaron el inicio de la técnica de la perfumería, y los acordes florales aún forman la parte central de la paleta del perfumista. Casi la mitad de los perfumes vendidos al por menor tienen aún una predominante floral o nota floral, por ejemplo jazmín, rosa, madreSelva, lila o lirio.

De forma sorprendente, los presentes inventores han descubierto ahora una nueva clase de compuestos que constituyen nuevos compuestos odorantes florales mediante la combinación de notas florales comunes con tonalidades frutales, a menudo en la dirección de los cítricos, o tonalidades frutales especiadas, y una más o menos pronunciada fresca verde, junto con cantidades de un efecto efervescente altamente deseable, a la vez que son aún duraderos y transparentes en su utilización. Esta interacción de notas florales y frutales en un único compuesto genera un efecto efervescente único, que queda acentuado por matices verdes más o menos pronunciados que transmiten una fresca adicional. Los documentos WO 2005/087756 y CH 685390 dan ambos a conocer compuestos con estructura similar. Sin embargo, ninguno de estos compuestos produce una combinación de notas tanto florales como frutales.

De este modo, la presente invención se refiere en uno de sus aspectos a un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es etilo, propilo o isopropilo;

el enlace entre C-3 y C-4 es un enlace simple, o la línea de puntos junto con el enlace entre C-3 y C-4 representa un enlace doble; y

el enlace entre C-4' y C-5' es un enlace simple, o la línea de puntos junto con el enlace entre C-4' y C-5' representa un enlace doble, bien en configuración (E) o bien en (Z).

Los compuestos de fórmula (I) en los que la línea de puntos junto con el enlace entre C-3 y C-4 representa un doble enlace, y el enlace entre C-4' y C-5' es un enlace simple, o la línea de puntos junto con el enlace entre C-4' y C-5' representa un enlace doble, representan aspectos particulares de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el enlace entre C-3 y C-4 es un enlace simple, y el enlace entre C-4' y C-5' es un enlace simple, o la línea de puntos junto con el enlace entre C-4' y C-5' representa un doble enlace.

Compuestos de fórmula (I) particularmente preferentes son (4'Z)-2,2-dimetil-5-(2'-metil-oct-4'-enil)-2,5-dihidrofurano, 2,2-dimetil-5-(2'-metil-octil)tetrahidrofurano, (4'Z)-2-metil-5-(2'-metil-oct-4'-enil)tetrahidrofurano y 2-metil-5-(2'-metil-octil)tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar solos o mezclados con otras fragancias seleccionadas del extenso grupo de moléculas naturales y sintéticas, tales como extractos y aceites etéreos, alcoholes, aldehídos y cetonas, éteres y acetales, ésteres y lactonas, macrociclos y heterociclos.

La lista siguiente comprende unos cuantos ejemplos ilustrativos de fragancias conocidas, que armonizan igualmente bien con los compuestos de la presente invención:

- Aceites y extractos etéreos, por ejemplo, aceite de bergamota, aceite de coriandro, aceite de gálbano, aceite de geranio, esencia de jazmín, aceite de limón, aceite de lima, aceite de neroli, esencia de musgo de roble, aceite de pachulí, aceite de naranja amarga ("petitgrain"), aceite de rosa, aceite de sándalo o aceite del ilang-ilang;

5 - Alcoholes, por ejemplo citronelol, dihidromircenol, Ebanol[®], eugenol, geraniol, linalool, alcohol feniletílico, Sandalore[®], Super Muguet[®], terpineol o Timberol[®];

- Aldehídos y cetonas, por ejemplo α -amilcinamaldehído, decanal, Hedione[®], hidroxicitronelal, isoeugenol, Iso E Super[®], Isoraldeine[®], metil ionona o vanillina;

10 - Éteres y acetales, por ejemplo Ambrofix[®], geranil metil éter, Magnolan[®], óxido de rosa o Spirambrene[®]

- Ésteres y lactonas, por ejemplo ambretólido, acetato de bencilo, salicilato de bencilo, cumarina, γ -decalactona, brassilato de etileno, Serenofide[®], Thibetolide[®], γ -undecalactona o acetato de vetivenilo;

15 - heterociclos, por ejemplo galbacina, indol, isobutilquinolina.

Debido a su carácter frutal-floral único, los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para su utilización como notas florales frutales transparentes frescas, en el corazón de fragancias femeninas finas, colonias unisex, o en composiciones para aplicaciones para el lavado de ropa o cuidado del hogar.

Además de la mezcla con otras fragancias, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con uno o más ingredientes o excipientes utilizados convencionalmente en conjunción con fragancias en composiciones de perfume, por ejemplo materiales de vehículo, y otros agentes auxiliares comúnmente utilizados en la técnica, por ejemplo, disolventes tales como dipropilenglicol (DPG), miristato de isopropilo (IPM), y citrato de trietilo (TEC).

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones de fragancia, por ejemplo en cualquier sector de perfumería fina y funcional, tal como perfumes, productos para el cuidado del hogar, productos para el lavado de ropa, productos de cuidado corporal y cosméticos. Los compuestos se pueden utilizar en cantidades que varían ampliamente, dependiendo de la aplicación específica y de la naturaleza y cantidad de otras fragancias. Las proporciones en las que el compuesto de la presente invención se utiliza en aplicación pueden variar dentro un intervalo de valores grande y dependerá de la naturaleza de las aplicaciones que se pretenden perfumar, por ejemplo, la naturaleza de los coingredientes, y el efecto particular que el perfumista busca. Sin embargo, de forma general, se puede utilizar hasta aproximadamente el 30% en peso en fragancias finas, por ejemplo, de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 15% en peso, y hasta aproximadamente el 50% en peso en base a la composición de perfume en otras aplicaciones de fragancia, por ejemplo productos para el lavado de ropa. Sin embargo, estos valores se dan solamente a modo de ejemplo, dado que el perfumista experimentado puede conseguir efectos o puede crear además acordes nuevos con concentraciones menores o mayores.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la aplicación de fragancia simplemente mezclando directamente la composición de perfume con la aplicación de fragancia o, en una etapa anterior, se pueden confinar con un material de confinamiento, tal como polímeros, cápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, liposomas, formadores de película, absorbentes tales como carbono o zeolitas, oligosacáridos cíclicos y mezclas de los mismos, o se pueden enlazar químicamente a substratos, que están adaptados para liberar la molécula de fragancia tras aplicación de un estímulo externo, tal como luz, enzimas, o similares y, a continuación, mezclar con la aplicación.

De este modo, la presente invención da a conocer además un procedimiento de fabricación de una aplicación de fragancia y productos de consumo resultado del mismo. El procedimiento comprende la incorporación en la misma de un compuesto de fórmula (I) como un ingrediente de fragancia, bien mezclando directamente el compuesto con la aplicación o bien mezclando una composición de perfume que comprende un compuesto de fórmula (I), que a continuación se puede mezclar con una aplicación de fragancia, utilizando técnicas y procedimientos convencionales. Mediante la adición de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto de la presente invención, o una mezcla de los mismos, las notas de olor de una aplicación de fragancia se mejorarán, potenciarán o modificarán.

De este modo, la presente invención da a conocer además un procedimiento para mejorar, potenciar o modificar una aplicación de fragancia mediante la adición a la misma de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de los mismos.

La presente invención da a conocer además una aplicación de fragancia que comprende:

- a) como sustancia odorante un compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos; y
- b) una base de producto de consumo.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, 'aplicación de fragancia' significa cualquier producto, tal

como fragancias finas, por ejemplo agua de perfume y agua de colonia; productos de cuidado del hogar, por ejemplo detergentes para lavavajillas, limpiadores de superficies, ambientadores; productos para el lavado de ropa, por ejemplo suavizantes, lejía, detergente; productos de cuidado corporal, por ejemplo loción para después del afeitado, champú, gel de ducha, sales de ducha y baño, productos de higiene; y cosméticos, por ejemplo desodorantes, cremas antiarrugas, que comprenden una sustancia odorante. Esta lista de productos se da a modo ilustración y no se pretende que constituya de ningún modo limitación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de Wittig del acetato de 3-metil-5-oxopentilo con haluros de alquil C₃-C₅ trifenilfosfonio, y saponificación posterior dando como resultado alqu-5-enaes 3-metilo sustituidos. Mediante la reacción de estos 3-metil alqu-5-enaes con reactivos de Grignard de but-3-in-2-ol y 2-metilbut-3-in-2-ol, respectivamente, son accesibles 1,4-dioles diinsaturados, que se pueden ciclar a 5-(2'-metilalqu-4'-enil)-2,5-dihidrofuranos 2-metil-sustituidos por medio de reactivos de deshidratación comunes, tales como hidrógeno sulfato potásico. A continuación, la hidrogenación conduce al correspondiente tetrahidrofurano, mientras que la hidrogenación selectiva del triple enlace en la etapa del alquinodiol, por ejemplo mediante hidrogenación Lindlar prolongada, o la hidrogenación del doble en la etapa de 3-metilalqu-5-enal, permite la síntesis de todas las permutaciones del enlace doble cubiertas por la fórmula general (I). De este modo, el doble enlace se puede colocar selectivamente. Modificando las condiciones de la reacción de Wittig, se puede controlar además la estereoquímica del doble enlace Δ^4 en la cadena lateral. Esto, así como la síntesis o resolución de enantiómeros o diastereoisómeros específicos es técnica anterior general; la fórmula general comprende no solamente todos los isómeros de enlace doble, sino que además todas las composiciones enantioméricas y diastereoméricas posibles. Sin embargo, debido a simples limitaciones de coste, la preparación de mezclas diastereoisoméricas con dobles enlaces de configuración (Z) es generalmente ventajosa.

La presente invención se describe ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que no constituyen limitación. Estos ejemplos son solamente a modo de ilustración y se entiende que se pueden hacer variaciones y modificaciones por un experto en la técnica. Los datos de RMN se dan relativos a un estándar de TMS.

Ejemplo 1: (4'Z)-2,2-Dimetil-5-(2'-metiloct-4'-enil)-2,5-dihidrofurano

Se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de 46,3 g (413 mmol) de tert-butóxido potásico en 250 ml de THF seco entre -15°C y -10°C a una mezcla agitada de 150 g (376 mmol) de bromuro de butil trifenilfosfonio en 500 ml de THF seco. Después de la adición completa, se mantuvo la agitación a -10°C durante 30 min, antes de la adición gota a gota de 65,3 g (413 mmol) de acetato de 3-metil-5-oxopentilo en 250 ml de THF seco durante un periodo de 30 min. Se mantuvo la agitación 15 min adicionales a -10°C, antes de que se retirara el baño de refrigeración y se permitiera a la mezcla de reacción que se atemperara hasta temperatura ambiente. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 1 l de agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con 1 l de éter cada vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida. El material crudo (191 g) se purificó mediante cromatografía flash (1,00 Kg de gel de sílice, pentano/éter, 19:1, R_f = 0,40) para proporcionar 57,9 g (78%) de acetato de (5Z)-3-metilnon-5-enilo como un líquido incoloro.

En la siguiente etapa, 55,0 g (278 mmol) de este acetato de (5Z)-3-metilnon-5-enilo se disolvieron en 600 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua. Con fuerte agitación, se añadieron 55,5 g (1,39 mol) de hidróxido sódico y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se eliminó el etanol en un evaporador rotatorio a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con 300 ml de agua. El producto crudo se extrajo dos veces con 500 ml de éter cada vez, y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con 300 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato sódico y eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante (51,2 g) se purificó mediante cromatografía flash (1,00 Kg de gel de sílice, pentano/éter, 9:1, R_f = 0,11) para proporcionar 39,9 g (92%) de (5Z)-3-metilnon-5-en-1-ol como un líquido incoloro.

Se añadió gota a gota una solución de 10,4 g (95,6 mmol) de bromuro de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano seco durante un periodo de 30 minutos a una suspensión agitada vigorosamente de 2,32 g (95,6 mmol) de virutas de magnesio en 15 ml de tetrahidrofurano seco, iniciándose la reacción por el calentamiento ocasional con una pistola de calor. Después de agitar la mezcla de reacción durante 90 minutos a reflujo, se deja enfriar a temperatura ambiente, y se añadió una solución de 3,54 g (42,2 mmol) de 2-metilbut-3-in-2-ol en 40 ml de tetrahidrofurano seco gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se hizo fluir de nuevo durante 3 h, el baño de calentamiento se retiró y se añadió una solución de 6,50 g (42,2 mmol) de (5Z)-3-metilnon-5-en-1-ol en 40 ml de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente, con agitación, durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante toda la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se detuvo la reacción vertiendo en 100 ml de una solución saturada acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se separó y se extrajo la acuosa tres veces con 500 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo resultante (10,8 g) se purificó mediante cromatografía flash (200 g de gel de sílice, pentano/éter, 1:1, R_f = 0,22) para proporcionar 7,76 g (77%) de (9Z)-2,7-dimetiltridec-9-en-3-ino-2,5-diol como un aceite incoloro.

A temperatura ambiente, se añadieron 520 mg (0,488 mmol) de paladio al 10% sobre sulfato de bario y 190 mg (1,47 mmol) de quinoleína a una solución agitada de 7,70 g (32,3 mmol) de este (9Z)-2,7-dimetiltrideca-9-en-3-ino-2,5-diol en 170 ml de etanol. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces y se evacuó y se purgó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión y temperatura ambiente, antes de la evacuación y purga con nitrógeno. El matraz de reacción se abrió al aire, y el catalizador se filtró por succión sobre una capa de Celite. Después de la separación del disolvente en un evaporador rotatorio a presión reducida, el producto bruto resultante (8,07 g) se purificó mediante cromatografía flash (100 g de gel de sílice, pentano/éter, 1:1, $R_f = 0,28$) para proporcionar 4,28 g (55%) de (3Z,9Z)-2,7-dimetiltrideca-3,9-dien-2,5-diol como un aceite incoloro.

En un aparato de destilación Kugelrohr, se calentaron 4,20 g (17,5 mmol) de (3Z,9Z)-2,7-dimetiltrideca-3,9-dien-2,5-diol y 300 mg (2,21 mmol) de KHSO_4 a 150°C a 120 mbar, con confinamiento del producto de reacción que se evapora en un bulbo a -78°C. La temperatura se incrementó gradualmente hasta 180°C, hasta que no hubo más material condensado en la trampa de frío. El destilado resultante (2,27 g) se purificó mediante cromatografía (200 g de gel de sílice, pentano/éter, 99:1, $R_f = 0,66$ para pentano / éter, 19:1) para proporcionar 2,14 g (55%) del compuesto del título. Purificación adicional por destilación Kugelrohr proporcionó a 70-80°C/ 0,05 mbar 1,14 g (29%) de (4'Z)-2,2-dimetil-5-(2'-metiloct-4'-enil)-2,5-dihidrofurano como una mezcla de diastereoisómeros líquida incolora.

IR (película): $\nu = 1174 / 1029 / 1099$ (ν C-O-C), 1377 / 1359 / 1364 (δ_s CH₃), 1459 (δ_{as} CH₃), 963 (δ C=CH), 1717 (ν C=C, anillo) cm^{-1} . - RMN de ¹H (CDCl₃). $\delta = 0,90$ (t, J = 7,5 Hz, 3 H, 8'-H₃), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 3 H, 2'-Me), 1,28 / 1,32 (2s, 6 H, 2-Me₂), 1,36 (c, J = 7,5 Hz, 2 H, 7'-H₂), 1,43-1,60 (m, H 2, 1'-H₂), 1,65-1,77 (m, 1 H, 2'-H), 1,90-2,10 (m, 4 H, 3', 6'-H₂), 4,87 (m_c, 1 H, 5-H), 5,34-5,45 (m, 2 H, 4', 5'-H), 5,65-5,73 (m, 2 H, 3-, 4-H). - RMN de ¹³C (CDCl₃). $\delta = 13,8 / 13,8$ (2c, C-8'), 19,7 / 20,2 (2c, 2'-Me), 22,8 / 22,8 (2t, C-7'), 27,9 / 28,0 (2c, 2-Me_{ax}), 29,4 / 29,4 (2t, C-6'), 29,4 / 29,5 (2c, 2-Me_{ec}), 30,2 / 30,5 (2d, C-2'), 34,7 / 35,1 (2t, C-3'), 44,3 / 44,5 (2t, C-1'), 83,2 / 83,6 (2d, C-5), 86,8 / 86,9 (2s, C-2), 128,0 / 128,2 / 128,4 / 128,8 (4d, C-4', 5'), 130,6 / 130,8 (2d, C-4), 135,0 / 135,1 (2d, C-3). - EM (IE): m/e (%) = 41 (27) [C₃H₅⁺], 55 (15) [C₄H₇⁺], 69 (11) [C₅H₉⁺], 81 (11) [C₆H₉⁺], 97 (100) [C₆H₉O⁺], 109 (4) [C₇H₉O⁺], 137 (32) [C₉H₁₃O⁺], 165 (6) [C₁₁H₁₇O⁺], 179 (2) [M⁺ - CH₃ - C₂H₄], 189 (1) [M⁺ - CH₃ - H₂O], 207 (6) [M⁺ - CH₃], 222 (1) [M⁺].

Descripción del olor: dulce, nota afrutada y floral con alguna reminiscencia de jazmín y grosella negra, y acentos adicionales de verde efervescente.

Ejemplo 2: 2,2-Dimetil-5-(2'-metiloctil) tetrahidrofurano

A temperatura ambiente, una suspensión agitada de 100 mg (0,95 mmol) de paladio al 10% sobre carbono y 500 mg (2,25 mmol) de (4Z)-2,2-dimetil-5-(2'-metiloct-4'-enil)-2,5-dihidrofurano en 10,0 ml de acetato de etilo se evacuó y se purgó tres veces con nitrógeno. Después de tres ciclos adicionales de evacuación y purga con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente, durante toda la noche bajo una presión positiva de hidrógeno. A continuación, el matraz de reacción se evacuó y se purgó de nuevo con nitrógeno, y se abrió al aire. El catalizador se separó por filtración al vacío sobre una capa de Celite y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante (590 mg) se purificó por destilación Kugelrohr para proporcionar a 90-115°C/ 0,5 mbar 450 mg (88%) de 2,2-dimetil-5-(2'-metiloctil) tetrahidrofurano como un líquido incoloro odorífero.

IR (película): $\nu = 1139/1043$ (ν COC), 1460 (δ_{as} CH₃), 1377/1364 (δ_s CH₃) cm^{-1} . - RMN de ¹H (CDCl₃) $\delta = 0,87$ (t, J = 6,5 Hz, 3 H, 8'-H₃), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, 2'-Me), 1,22 / 1,24 (2s, 6 H, 2-Me₂), 1,25-1,29 (m, 6 H, 3'-H₂-5'-H₂), 1,30-1,60 (m, 7H, 1'-, 6'-, 7'-H₂, 2'-H), 1,69-1,74 (m, 3H, 3-H₂, 4-H_b), 2,01 (m_c, 1 H, 4- H_a), 4,02 (m_c, 1 H, 5-H). - RMN de ¹³C (CDCl₃) $\delta = 14,1 / 14,1$ (2c, C-8'), 19,8 / 20,0 (2c, 2'-Me), 22,7 / 22,7 (2t, C-7'), 26,8 / 26,8 (2t, C-4'), 28,2 / 28,2 / 29,4 / 29,4 (4c, 2-Me₂), 29,6 / 29,6 (2t, C-5'), 30,0 / 30,3 (2d, C-2'), 31,8 / 31,9 (2t, C-6'), 32,2 / 32,6 (2t, C-4), 37,4 / 37,5 (2t, C-3'), 38,6 / 38,6 (2t, C-3), 44,0 / 44,3 (2t, C-1'), 76,7 / 77,0 (2d, C-5), 79,9 / 80,0 (2s, C-2). - EM (IE): m/e (%) = 43 (38) [C₃H₇⁺], 55 (21) [C₄H₇⁺], 70 (11) [C₅H₁₀⁺], 81 (52) [C₆H₉⁺], 99 (100) [C₆H₁₁O⁺], 109 (3) [C₇H₉O⁺], 193 (2) [M⁺ - CH₃-H₂O], 211 (5) [M⁺ - CH₃].

Descripción del olor: dulce, nota afrutada y floral, con cierta reminiscencia a rosas y pomelo, y una frescura verde metálica chispeante.

Ejemplo 3: (4'Z)-2-Metil-5-(2'-metiloct-4'-enil)tetrahidrofurano

Se añade gota a gota una solución de 10,4 g (95,6 mmol) de bromuro de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano seco durante un periodo de 30 minutos a una suspensión agitada vigorosamente de 2,32 g (95,6 mmol) de virutas de magnesio en 15 ml de tetrahidrofurano seco, iniciándose la reacción por el calentamiento ocasional con una pistola de calor. Después de agitar la mezcla de reacción durante 90 minutos a reflujo, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se añadió gota a gota con agitación una solución de 2,95 g (42,1 mmol) de but-3-in-2-ol en 40 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se llevó de nuevo a reflujo durante 3 h, se retiró el baño de calentamiento y se añadió una solución de 6,50 g (42,2 mmol) de (5Z)-3-metilnon-5-en-1-ol (véase arriba) en 40 ml de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente, con agitación, durante un periodo de 30 min. La mezcla de

reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante toda la noche y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se detuvo la reacción vertiéndola en 100 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con 500 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo resultante (8,85 g) se purificó mediante cromatografía flash (200 g de gel de sílice, pentano/éter, 1:1, $R_f = 0,21$) para proporcionar 7,71 g (82%) de (9Z)-7-metiltridec-9-en-3-ino-2,5-diol como un aceite incoloro.

A temperatura ambiente, se añadieron 550 mg (0,516 mmol) de paladio al 10% sobre sulfato de bario y 200 mg (1,55 mmol) de quinoleína a una solución agitada de 7,60 g (33,9 mmol) de este (9Z)-7-metiltridec-9-en-3-ino-2,5-diol en 170 ml de etanol. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces y se evacuó se purgó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno a presión y temperatura ambiente, antes de la evacuación y purga con nitrógeno. El matraz de reacción se abrió en el aire, y el catalizador se filtró por succión sobre una capa de Celite. Después de la separación del disolvente en un evaporador rotatorio a presión reducida, el producto crudo resultante (6,87 g) se purificó mediante cromatografía flash (100 g de gel de sílice, pentano/éter, 1:1, $R_f = 0,10$) para dar 6,15 g (80%) de (9Z)-7-metiltrideca-9-eno-2,5-diol como un aceite incoloro.

En un aparato de destilación Kugelrohr se calentaron 6,15 g (26,9 mmol) de (9Z)-7-metiltrideca-9-eno-2,5-diol y 270 mg (1,99 mmol) de KHSO_4 a 150°C a 120 mbar, confinando el producto de reacción que se evapora en un bulbo a -78°C . La temperatura se incrementó gradualmente hasta 180°C , hasta que no hubo más material condensado en la trampa de frío. El destilado resultante (5,82 g) se purificó mediante cromatografía flash (200 g de gel de sílice, pentano/éter, 99:1, $R_f = 0,58$ para pentano/éter, 19:1) para proporcionar el compuesto del título. La purificación adicional por destilación Kugelrohr proporcionó a $95-150^\circ\text{C}/31$ mbar, 4,51 g (80%) de (4'Z)-2-metil-5-(2'-metiloct-4'-enil)tetrahidrofurano como un líquido incoloro odorífero.

IR (película): $\nu = 1091$ (δ C-O-C), 1376 (δ_s CH_3), 968 (δ C = CH), 1458 (δ_{as} CH_3) cm^{-1} . - RMN de ^1H (CDCl_3) $\delta = 0,87$ (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H, 2'-Me) 1,090 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H, 8'- H_3), 1,21 / 1,23 (2d, $J = 6,5$ Hz, 3 H, 2-Me), 1,37 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, 7'- H_2), 1,40 (mc, 2 H, 1'- H_2), 1,42-1,70 (m, 3 H, 3-, 4- H_b , 2'-H), 1,83-2,10 (m, 6 H, 3-, 4- H_a , 3'-, 6'- H_2), 3,91 (mc, 1 H, 2-H), 4,08 (mc, 1 H, 5-H), 5,33-5,44 (m, 2 H, 4', 5'-H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3) $\delta = 13,6 / 13,8 / 13,8 / 14,1$ (4c, C-8'), 19,4 / 19,5 / 19,8 / 20,0 (4c, 2'-Me), 21,3 / 21,4 / 21,5 / 21,5 (4c, 2-Me), 22,6 / 22,7 / 22,8 / 22,8 (4t, C-7'), 29,4 / 29,4 / 29,4 / 29,4 (4t, C-6'), 30,8 / 30,9 / 31,1 / 31,6 (4d, C-2'), 31,9 / 32,0 / 32,7 / 32,8 / 32,9 / 33,0 / 33,8 / 33,9 (8t, C-3, -4), 34,6 / 34,7 / 34,9 / 35,0 (4t, C-3'), 42,8 / 43,0 / 43,1 / 43,5 (4t, C-1'), 74,1 / 74,2 / 74,9 / 75,0 / 76,5 / 77,0 / 77,5 / 77,9 (8d, C-2, -5), 128,1 / 128,3 / 128,5 / 128,6 / 130,6 / 130,8 / 131,7 / 131,9 (8d, C-4, -5). - EM (IE): m/e (%) = 41 (53) [C_3H_5^+], 55 (40) [C_4H_7^+], 68 (32) [$\text{C}_8\text{H}_{14}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 81 (38) [$\text{C}_8\text{H}_{14}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 85 (61) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$], 95 (12) [$\text{C}_8\text{H}_{14}^+ - \text{CH}_3$], 98 (11) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}^+$], 110 (41) [$\text{C}_8\text{H}_{14}^+$], 125 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}^+$], 167 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 181 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 195 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 210 (1) [M^+].

Descripción del olor: dulce, nota afrutada y floral con alguna reminiscencia de lila, lirio del valle, y cilantro, y una tonalidad verde prominentemente fresca.

Ejemplo 4: 2-Metil-5-(2-metiloctil)tetrahidrofurano

A temperatura ambiente, una suspensión agitada de 150 mg (1,43 mmol) de paladio al 10% sobre carbono y 1,50 g (7,13 mmol) de (4'Z)-2-metil-5-(2'-metiloct-4'-enil)-tetrahidrofurano en 15,0 ml de acetato de etilo se evacuó tres veces con posterior purga con nitrógeno. Después de tres ciclos adicionales de evacuación y purga con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente, durante toda la noche bajo una presión positiva de hidrógeno. A continuación, el matraz de reacción se evacuó y se purgó de nuevo con nitrógeno, y se abrió al aire. El catalizador se separó por filtración al vacío sobre una capa de Celite y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante (1,51 g) se purificó por destilación Kugelrohr para proporcionar a $45-55^\circ\text{C}/0,5$ mbar 1,45 g (96%) de 2-metil-5-(2'-metiloctil) tetrahidrofurano como un líquido incoloro odorífero.

IR (película): $\nu = 1091/1010$ (ν C-O-C), 1375 (δ_s CH_3), 1459 (δ_{as} CH_3) cm^{-1} - RMN de ^1H (CDCl_3) $\delta = 0,88$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H, 8'- H_3), 0,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H, 2'-Me), 1,11 a 1,37 (m, 12 H, 1'- H_2 , 3'- H_2 -7'- H_2), 1,21 / 1,23 (2d, $J = 7,0$ Hz, 3 H, 2-Me), 1,46 (mc, 2 H, 3-, 4- H_b), 1,59 (mc, 1 H, 2-H), 1,94-2,08 (m, H_2 , 3-, 4- H_a), 3,90 (mc, 1 H, 2-H), 4,07 (mc, 1 H, 5-H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3) $\delta = 14,1 / 14,1 / 14,1 / 14,1$ (4c, C-8'), 19,6 / 19,7 / 20,0 / 20,1 (4c, 2'-Me), 21,3 / 21,4 / 21,5 / 21,5 (4c, 2-Me), 22,7 / 22,7 / 22,7 / 22,7 (4t, C-7'), 26,8 / 26,8 / 26,8 / 26,8 (4t, C-4'), 29,6 / 29,6 / 29,6 / 29,6 (4t, C-5'), 30,0 / 30,1 / 30,3 / 30,5 (4d, C-2'), 31,9 / 31,9 / 31,9 / 31,9 (4t, C-6'), 31,6 / 32,0 / 32,7 / 32,8 / 32,9 / 33,0 / 33,9 / 34,0 (8t, C-3, -4), 37,3 / 37,4 / 37,5 / 37,6 (4t, C-3'), 43,5 / 43,6 / 43,8 / 43,9 (4t, C-1'), 74,1 / 74,2 / 74,9 / 75,0 (4d, C-5), 76,6 / 77,0 / 77,6 / 78,0 (4d, C-2). - EM (IE): m/e (%) = 41 (18) [C_3H_5^+], 57 (12) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 67 (10) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 85 (100) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$], 194 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 212 (1) [M^+].

Descripción del olor: dulce, nota afrutada y floral, que recuerda a jazmín y cítricos con un fondo fresco, verde y efervescente.

Ejemplo 5: Fragancia Fina Unisex

Compuesto / Ingrediente	partes en peso 1/1000
Ambretólido ((10E)-oxacicloheptadec-10-en-2-ona)	14
AMBROFIX [®]	65
((3aR,5aS,9aS,9bR)-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano)	
CASHMERAN [®] (1,2,3,5,6,7-hexahidro-1,1,2,3,3-pentametil 4 <i>H</i> -inden-4-ona)	25
Cumarina	10
<i>delta</i> -Decalactona	25
Ftalato de dietilo	180
Dipropilen glicol (DPG)	80
Brasilato de etileno	160
GEORGYWOOD [™]	55
Benzoato de ((Z)-1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftaten-2-il)etanona)	
(3Z)-hex-3-enilo al 10% en DPG	25
ISO E SUPER [®]	100
(1-(2',3',8',8'-tetrametil-1',2',3',4',5',6',7',8'-octahidronaftalen-2'-il)etanona)	
Lilial (3-(4- <i>tert</i> -butilphenil)-2-metilpropanal)	25
Nerolina (2-Etoxi naftaleno)	3
Pasta de raíz de Orris al 10% en DPG	25
Prunolida (gamma-nonalactona)	8
Tropional (2-Metil-(1',3'-benzodioxol-5-il)propanal)	35
UNDECAVERTOL [®] (4-Metildec-3-en-5-ol)	80
Vertofix Coeur (fracción comercial de acetil cedreno)	65
(4' <i>Z</i>)-2,2-Dimetil-5-(2'-metiloct-4'-enil)-2,5-dihidrofurano (Ejemplo 2)	20

5 Al 2%, el (4'*Z*)-2,2-dimetil-5-(2'-metiloctil) tetrahidrofurano (ejemplo 2) transmitió a esta fragancia amaderada unisex una frescura floral, con un efecto verde metálico efervescente que induce una reminiscencia al aceite de hoja de violeta en la nota de salida. En la nota central la fragancia se convirtió en dulce y cálida, más rosada, y el (4'*Z*)-2,2-dimetil-5-(2'-metiloctil)tetrahidrofurano potenció además el efecto de la raíz de orris aumentando de este modo la riqueza general de la fragancia.

ES 2 371 373 T3

Ejemplo 6: Aceite de perfume marino afrutado para suavizante de tejidos

Compuesto / Ingrediente	partes en peso 1/1000
AZURONE [®]	
(7-(3-metilbutilo)-2H-1,5-benzodioxepin-3 (4H)-ona), al 10% en TEC*	4
Acetato de bencilo	20
Alpha-Damascona	7
Ftalato de dietilo	120
Dihidromircenol	50
Acetato de dimetilbencil carbinilo	75
Etil vainillina al 10% en DPG	4
Evernilo (2,4-dihidroxil-3,6-dimetilbenzoato de metilo)	2
Florhidral (3-(3'-isopropilfenil)butanal)	5
(3Z)-Hex-3-en-1-ol	3
Salicilato de hexilo	55
ISO E SUPER [®]	80
(1-(2',3',8',8'-tetrametil-1',2',3',4',5',6',7',8'-octahidronaftalen-2'-il)etanona)	
Kephalis (4-(1'-etoxivinil)-3,3,5,5-tetrametilciclohexanona)	20
Lilial (3-(4-tert-butilfenil)-2-metilpropanal)	55
Linalool	40
Mentil Diantilis (2-etoxi-4-(metoximetil)fenol)	7
Nerolina (2-etoxinaftaleno)	8
Aceite de pachulí	10
PEONIL [®] (<i>alpha</i> -ciclohexilideno bencenoacetoneitrilo)	100
2-Feniletanol	55
Radjanol (2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)but-2-en-1-ol)	50
SERENOLIDE [®]	80
(2-(1'-(3',3'-dimetilciclohexil)etoxi)-2-metilpropil ciclopropanocarboxilato)	
Acetato de verdilo	50
2,2-Dimetil-5-(2'-metiloctil) tetrahidrofurano (Ejemplo 2)	100

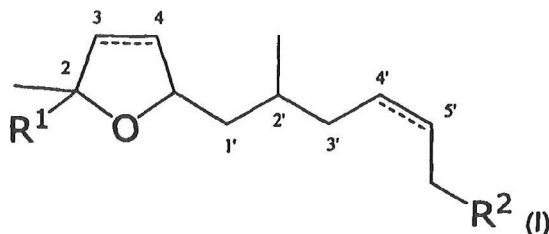
*TEC = Citrato de trietilo

- 5 Al 10%, el 2,2-dimetil-5-(2'-metiloctil) tetrahidrofurano (ejemplo 2) hizo el olor más dulce, almizclado y seco, y potenció el efecto del neroli con un impulso hesperídico adicional, más perceptible en la nota central. De este modo aportó un volumen adicional a esta composición, y una sensación de cuidado y confort en la aplicación funcional del aceite de perfume.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

10

15

en la que

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es etilo, propilo o isopropilo;

20 el enlace entre C-3 y C-4 es un enlace simple, o la línea de puntos junto con el enlace entre C-3 y C-4 representa un enlace doble; y

el enlace entre C-4' y C-5' es un enlace simple, o la línea de puntos junto con el enlace entre C-4' y C-5' representa un enlace doble, bien en configuración (E) o bien en (Z).

25 2. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado de la lista de (4'Z)-2,2-dimetil-5-(2'-metiloct-4'-enil)-2,5-dihidrofurano, 2,2-dimetil-5-(2'-metiloctil)tetrahidrofurano, (4'Z)-2-metil-5-(2'-metiloct-4'-enil)tetrahidrofurano y 2-metil-5-(2-metiloctil)tetrahidrofurano.

3. Aplicación de fragancia que comprende

30 a) un compuesto, tal como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

b) una base de producto de consumo.

35 4. Aplicación de fragancia, según la reivindicación 3, en la que el producto de base se selecciona del grupo que comprende fragancias finas, productos de cuidado del hogar, productos para el lavado de ropa, productos de cuidado corporal y cosméticos.

5. Utilización de un compuesto, tal como los definidos en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una mezcla de los mismos, como ingrediente de fragancia.

40 6. Procedimiento para mejorar, aumentar o modificar una composición de perfume o aplicación de fragancia que comprende la etapa de incorporar una cantidad eficaz de un compuesto, tal como los definidos en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una mezcla de los mismos a un material de base.