

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 865**

51 Int. Cl.:
C07C 255/31 (2006.01)
C07C 43/303 (2006.01)
C07C 47/11 (2006.01)
C07C 47/225 (2006.01)
C07C 49/21 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07847910 .2**
96 Fecha de presentación: **06.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094650**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **USO DE DERIVADOS CANFOLÉNICOS COMO COMPONENTES DE FRAGANCIA EN PERFUMERIA Y AROMATIZACIÓN.**

30 Prioridad:
08.12.2006 EP 06291891
08.12.2006 US 873586 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2012

73 Titular/es:
V. MANE FILS
620, ROUTE DE GRASSE
06620 BAR SUR LOUP, FR

72 Inventor/es:
MANE, Jean;
PLESSIS, Caroline y
CHANOT, Jean-Jacques

74 Agente: **Veiga Serrano, Mikel**

ES 2 373 865 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

Uso de derivados canfolénicos como componentes de fragancia en perfumería y aromatización

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere al campo de fragancias y aromas. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos derivados canfolénicos y a su uso en los campos de la perfumería y aromatización.

10 **Estado de la técnica**

Se han descrito en la bibliografía varios derivados canfolénicos, que tienen una cadena de alquilo C₁-C₄ o C₁-C₅ o alqueno C₂-C₄ o C₂-C₅ ramificada en posición 1' del ciclo canfoleno, como odorizantes, como en los documentos EP 0 203 528, EP 0 466 019, EP 1 008 579, EP 0 841 318 o en el documento US 5.057.158. Particularmente, estos documentos se ocupan de derivados de ciclopentanobutanol, ciclopentenbutenol y ciclopentenopentenol, que presentan un olor a aceite madera de sándalo característico.

El solicitante se centró en una nueva familia de compuestos de ciclopentano o ciclopenteno sustituidos con una cadena lateral de al menos 6 átomos de carbono. El solicitante encontró que se conocía un compuesto de esta familia, 3-metil-6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)-hex-4-enal pero que nunca se describieron propiedades organolépticas para este compuesto.

Sorprendentemente, y a pesar del hecho de que habitualmente se conocen derivados canfolénicos por su fragancia a madera de sándalo, los nuevos derivados canfolénicos presentaban olores inesperados, tales como floral, frutal o marino.

La necesidad de nuevos compuestos es de gran importancia para el desarrollo de la industria de aromas y fragancias, que recientemente tuvo que afrontar requisitos normativos internacionales más estrictos acerca del uso de determinados materiales, así como preocupaciones medioambientales y demandas del consumidor de prestaciones mejoradas. Por tanto, es un reto poder fabricar nuevos compuestos de fragancia.

En otras palabras, este nuevo enfoque resuelve un problema técnico que es proponer nuevos aromas o compuestos de fragancia, preferiblemente mediante procedimientos de fabricación sencillos y económicos.

Los términos "fragancia" y "de fragancia", tal como se usan en el presente documento, se usan de manera intercambiable siempre que se haga referencia a un compuesto o una mezcla de compuestos, que se pretende que estimulen agradablemente el sentido del olfato.

Los términos "aroma" y "aromatizante", tal como se usan en el presente documento, se usan de manera intercambiable siempre que se haga referencia a un compuesto o una mezcla de compuestos, que se pretende que estimulen agradablemente el sentido del gusto y el olfato. También en el significado de la invención, el término "aromatizante" se refiere al aromatizante de cualquier líquido o sólido, ser humano o animal, en particular de bebidas, productos lácteos, helados, sopas, salsas, salsas para mojar, platos, productos cárnicos, sustancias auxiliares culinarias, galletas saladas o aperitivos. También significa el aromatizante de cervezas, vinos y tabacos.

La expresión "compuesto organoléptico", tal como por ejemplo fragancias y aromas, tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos de la invención que estimulan el sentido del olfato o del gusto, y por tanto se perciben como que tienen un olor y/o aroma característico.

La expresión "cantidad olfativa eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa un nivel o una cantidad de compuesto de fragancia/aromatizante presente en un material al que el compuesto incorporado presenta un efecto sensorial.

Mediante el término "enmascaramiento" quiere decirse reducir o eliminar malos olores o la percepción de malos aromas generada por una o más moléculas que entran en la composición de un producto.

El término "alquilo" o "grupo alquilo", en la presente invención, significa cualquier cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada, que tiene preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono y denominada en el presente documento grupo alquilo C₁₋₅, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo.

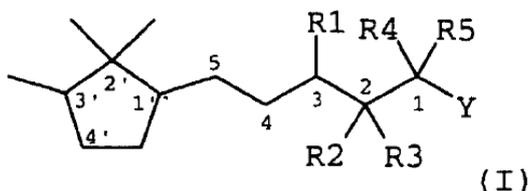
El término "alqueno" o "grupo alqueno", en la presente invención, significa cualquier cadena hidrocarbonada mono o poliinsaturada lineal o ramificada, que tiene preferiblemente 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono y denominada en el presente documento grupo alqueno C₂₋₅, tal como por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo o pentenilo.

El término "isómero", en la presente invención, significa moléculas que tienen la misma fórmula química, lo que significa mismo número y tipos de átomos, pero en la que los átomos están dispuestos de manera distinta. El

término "isómero" incluye isómeros estructurales, isómeros geométricos, isómeros ópticos y estereoisómeros.

Objeto de la invención

5 Por tanto, esta invención se refiere a un derivado canfolénico de fórmula general (I)



en la que

- 10
- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,
 - Y representa un grupo CN, un grupo C(O)R₆ o un grupo CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,
- 15
- y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o forman juntos un ciclo, y preferiblemente Y representa CN, CHO, C(O)CH₃, C(O)C₂H₅ o CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₅-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o forman juntos un ciclo
- 20
- el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4' en la fórmula (I), y
 - la cadena lateral, opcionalmente, tiene un doble enlace entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4
 - siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.
- 25

Ventajosamente, los compuestos de la invención son los de fórmula general (I) anteriormente en el presente documento, en la que

- 30
- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo etilo,
 - Y representa un grupo CN, un grupo C(O)R₆ o un grupo CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,
- 35
- y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o forman juntos un ciclo, y preferiblemente Y representa CN, CHO, C(O)CH₃, C(O)C₂H₅ o CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o forman juntos un ciclo,
- 40
- el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4' en la fórmula (I), y
 - la cadena lateral, opcionalmente, tiene un doble enlace entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4
 - siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.
- 45

Ventajosamente, los compuestos de la invención son los de fórmula general (I) anteriormente en el presente documento, en la que

- 50
- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,
- 55
- Y representa CN, CHO, C(O)CH₃, C(O)C₂H₅, o CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅

lineal o ramificado o forman juntos un ciclo,

- el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4' en la fórmula (I), y

5 • la cadena lateral, opcionalmente, tiene un doble enlace entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4

- siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

10 Según otra realización ventajosa, los compuestos de la invención son los de fórmula general (I) anteriormente en el presente documento, en la que

- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo etilo, e

15 • Y representa CN, CHO, C(O)CH₃, C(O)C₂H₅, o CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o forman juntos un ciclo,

20 • el anillo de 5 miembros y la cadena lateral están insaturados, preferiblemente la cadena lateral está monoiinsaturada

- siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

25 Según otra realización ventajosa, los compuestos de la invención son los de fórmula general (I) anteriormente en el presente documento, en la que

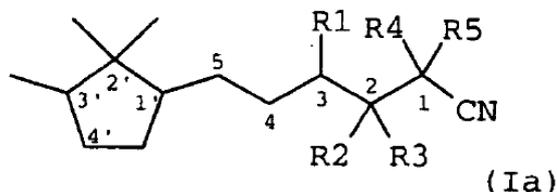
- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,

30 • Y representa CN, CHO, C(O)CH₃, C(O)C₂H₅ o CR₆(OR_α)(OR_β), en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o forman juntos un ciclo,

35 • el anillo de 5 miembros y la cadena lateral están insaturados, preferiblemente la cadena lateral está monoiinsaturada

- siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

40 Según una primera realización de la invención, los derivados canfolénicos de la invención son de fórmula general (Ia),



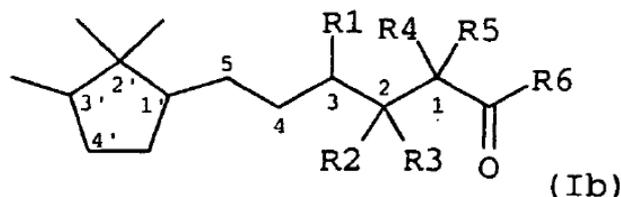
45 en la que

- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, y preferiblemente R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo etilo,

50 • el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4', y

- la cadena lateral está opcionalmente insaturada entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4 en la fórmula (Ia).

55 Según una segunda realización de la invención, los derivados canfolénicos de la invención son de fórmula general (Ib),

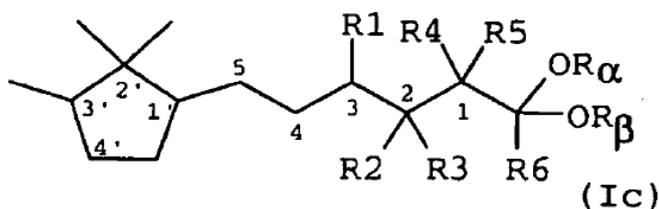


en la que

- 5 • R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alqueno C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, y preferiblemente R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo etilo,
- 10 • el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C_{3'} y C_{4'}, y
- la cadena lateral está opcionalmente insaturada entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4 en la fórmula (Ib), y
- 15 • R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alqueno C₂₋₅ o alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, preferiblemente, R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente R₆ es un átomo de hidrógeno,
- siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

Según una tercera realización de la invención, los derivados canfolénicos de la invención son de fórmula general (Ic),

20



en la que

- 25 • R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alqueno C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, y preferiblemente R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo etilo,
- 30 • el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C_{3'} y C_{4'} en la fórmula (Ic), y
- la cadena lateral está opcionalmente insaturada entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4 en la fórmula (Ic), y
- 35 • R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alqueno C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, preferiblemente, R_α y R_β son simultáneamente un grupo metilo o un grupo etilo, o
- R_α y R_β forman juntos un ciclo, preferiblemente un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros.

Esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), tal como se describió anteriormente, pero también a cualquiera de sus diversos isómeros.

40

Según una realización preferida de la invención, los derivados canfolénicos de la invención se seleccionan del grupo que comprende:

- 45 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (+)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (-)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-(2,2,3-

5 trimetil-ciclopentil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enonitrilo, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanitrilo, 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanitrilo, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-3-enonitrilo, 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (+)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (-)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enal, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enal, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enal, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4E)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal, 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal, 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal, 2,4-dimetil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal, 7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona, (4E)-7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona, (4Z)-7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona, 2-(6,6-dietoxi-3-etilhexil)-1,1,5-trimetil-ciclopentano, 4-(6,6-dietoxi-hex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno, 4-((2E)-6,6-dietoxi-hex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno, 4-((2Z)-6,6-dietoxihex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno.

20 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) tal como se describió anteriormente, y al uso de uno o más isómeros de 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal como agentes de fragancia o aromatizantes. Esta invención también se refiere a una composición de fragancia o aromatizante que contiene al menos un derivado canfolénico de la invención y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, que nunca se ha descrito como compuesto organoléptico.

25 Esta invención incluye cualquier composición de fragancia o aromatizante que comprende uno o más isómeros de un compuesto de fórmula (I), y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal. Según una realización preferida, esta invención se refiere a una composición que comprende al menos dos o tres isómeros de un compuesto de fórmula (I), y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

30 Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con otros componentes perfumantes o aromatizantes, disolventes, aditivos o fijadores, usados comúnmente y que el experto en la técnica puede elegir según el efecto deseado y la naturaleza del producto para perfume o aroma.

Descripción detallada de la invención

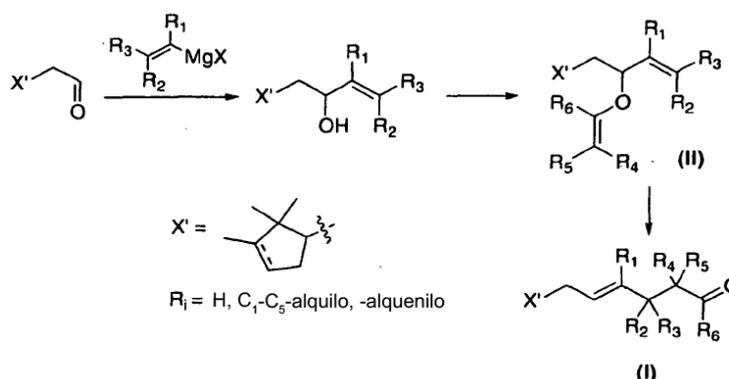
35 En una primera realización, la invención se refiere al uso de al menos un derivado canfolénico o una composición que los contiene tal como se describió anteriormente en el campo de la perfumería para la preparación de concentrados y bases perfumadas, fragancias, perfumes y productos similares; composiciones tópicas; composiciones cosméticas tales como por ejemplo cremas faciales y corporales, leches limpiadoras, tratamientos faciales, polvos de talco, aceites capilares, champús, lociones capilares, sales y aceites de baño, geles de baño y ducha, jabones, antitranspirantes y desodorizantes corporales, cremas y lociones para antes, durante y después del afeitado, cremas, pastas dentífricas, enjuagues bucales, pomadas; productos de limpieza, tales como por ejemplo suavizantes, detergentes, desodorizantes de aire y suministros de limpieza domésticos. Por tanto, la invención también se refiere a una composición de fragancia que incluye al menos un compuesto de fórmula (I) o uno o más isómeros de un compuesto de fórmula (I).

45 En una segunda realización, la invención se refiere al uso de los compuestos o la composición tal como se describió anteriormente, como agentes aromatizantes para la preparación de artículos o composiciones aromatizantes, tales como por ejemplo bebidas, productos lácteos, helados, sopas, salsas, salas para mojar, platos, productos cárnicos, sustancias auxiliares culinarias, galletas saladas o aperitivos y también cervezas, vinos y tabacos. Por tanto, la invención también se refiere a una composición aromatizada que incluye al menos un compuesto de fórmula (I) o uno o más isómeros de un compuesto de fórmula (I).

55 En una tercera realización, la invención se refiere al uso de los compuestos o la composición tal como se describió anteriormente, como agentes enmascarantes de olores y/o aromas, y a cualquier composición farmacéutica, cosmética o alimenticia que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o uno o más isómeros de un compuesto de fórmula (I). Por tanto, esta invención también se refiere a cualquier composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente en el presente documento, en combinación con cualquier excipiente adecuado, especialmente un excipiente farmacéutico o cosmético o dietético.

60 Los compuestos de la invención pueden usarse en una concentración comprendida en un intervalo de desde el 0,001% hasta el 99% en peso, preferiblemente desde el 0,1% hasta el 50% en peso, más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 30% en peso. El experto en la técnica sabe que estos valores dependen de la naturaleza de la composición/artículo que va a perfumarse y/o aromatizarse, la intensidad deseada del perfume y/o aroma, y de la naturaleza de los otros componentes presentes en dicha composición o artículo. Según una realización preferida de la invención, los compuestos se usan en una cantidad olfativa eficaz.

5 Los nuevos derivados de la presente invención pueden prepararse fácilmente en diferentes formas con reacciones conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse derivados de fórmula general (I), tal como se describió anteriormente, en los que Y es un grupo C(O)R₆ y en los que el doble enlace entre C2-C3 está ausente, mediante una redistribución de Claisen, tal como se muestra en el esquema 1, a partir de compuestos de fórmula (II), en la que R1 a R6 son tal como se describió anteriormente en el presente documento. Las moléculas de fórmula (II) pueden obtenerse mediante la condensación de un reactivo de Grignard apropiadamente sustituido con canfolenaldehído, saturado o no, seguido por transesterificación con el éter vinílico adecuado o reacción con haluros alílicos apropiados, según procedimientos conocidos.

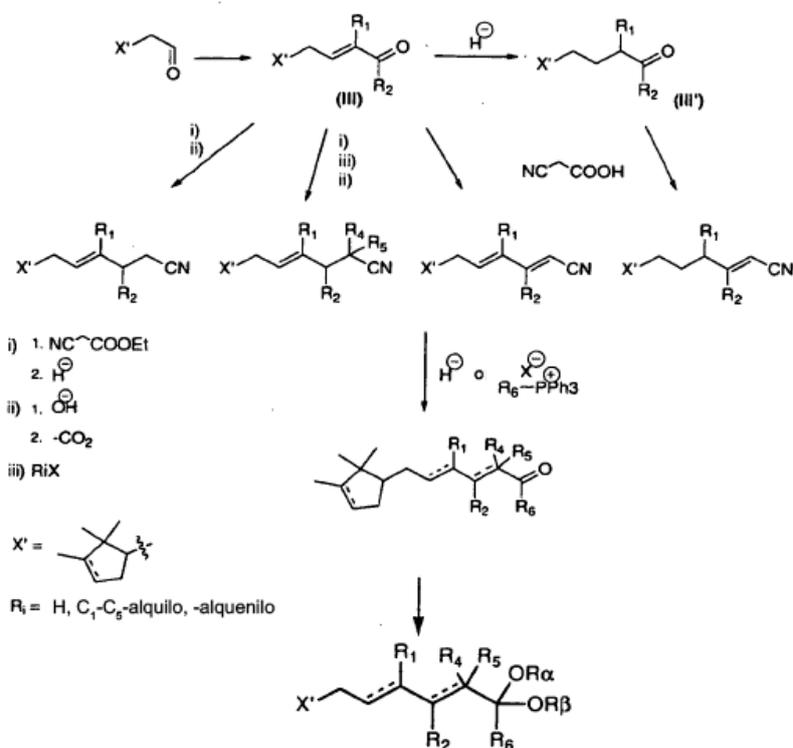


10

Esquema 1

15 Los nuevos derivados de fórmula (I), en la que R₁₋₅ tienen el mismo significado que se definió en la fórmula (I), en la que Y es un grupo CN, pueden obtenerse mediante una condensación de Knoevenagel-Doebner entre compuesto de fórmula (III) y ácido cianoacético o cianoacetato de etilo, seguido por reducción de uno o más dobles enlaces, tal como se muestra en el esquema 2. Los compuestos (III) se obtienen a partir de canfolenaldehído y oxo-compuestos apropiados mediante crotonización, según procedimientos conocidos en la técnica, y pueden usarse directamente o su α,β-insaturación puede reducirse antes de la condensación de Knoevenagel.

20



Esquema 2

5 Cuando se obtienen derivados de fórmula (I), siendo Y un grupo ciano, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es un grupo C(O)R₆, son fáciles de preparar, por ejemplo mediante una reducción con hidruro de diisobutilaluminio o mediante una alquilación con derivados de fosfonio. Los compuestos de fórmula (I), en la que Y es un grupo CR₆(OR_α)(OR_β) se obtienen entonces de manera sencilla a partir de (I), siendo Y un grupo C(O)R₆ mediante acetalización con el alcohol o diol apropiado.

10 El canfolenaldehído, el material de partida, o bien es comercial o bien se prepara a partir de α-pineno, mediante óxido de pineno, según el procedimiento conocido. El aldehído (S)-(-)-canfolénico y su enantiómero (R)-(+) puede prepararse a partir de (1R)-(+) y (1S)-(-)-α-pineno, respectivamente. El doble enlace puede hidrogenarse para preparar compuestos de fórmula (I), tal como se describió anteriormente, en los que está ausente el doble enlace cíclico.

15 Los siguientes ejemplos detallan los procedimientos de preparación de los compuestos de la invención y su uso. Estos ejemplos se presentan con un único objetivo de ilustración y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo

20 Se sometió a reflujo una suspensión de cloruro de (3-ciano-propil)-trifenilfosfonio (fácilmente preparado mediante la reacción conocida entre trifenilfosfina y 4-cloro-butironitrilo) en tolueno, con carbonato de potasio, canfolenaldehído comercial y una cantidad catalítica de ácido benzoico, durante 24 horas. Entonces se enfrió y se filtró la mezcla. Se lavó dos veces el filtrado con agua tibia, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporaron los disolventes dando un aceite bruto, que se trituró con t-butil metil éter para precipitar la mayoría del óxido de fosfina. Tras la filtración, se evaporaron los disolventes y se destiló el aceite bruto.

25 El compuesto así obtenido es una mezcla cis/trans (90:10). P. e. = 98-100°C/0,7 6-0,7 9 torr

Isómero cis:

30 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,6-1,65 (m, 3H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,95-2,4 (m, 3H), 2,4-2,55 (m, 4H), 5,2-5,3 (m, 1H), 5,3 5-5,7 (3, 2H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃): δ 13,0 2, 17,93, 20,13, 23,76, 26,28, 28,32, 35,93, 47,15, 50,66, 119,82, 212,99, 125,57, 133,51, 148,83.

35 Isómero trans: datos seleccionados

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃): δ 0,8 0 (s, 3H), 1,0 1 (s, 3H).

40 ¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃): δ 18,14, 28,81, 33,69, 50,41, 122,08, 126,41, 134,25, 148,89.

IR (película, cm⁻¹): 798m, 1013w, 1360m, 1444m, 1463m, 1653w, 2246w, 2835m, 2866s, 2895s, 2930s, 2956s, 3013w, 3035w.

45 EM (EI, intensidad (%)): 203 (M+, 10), 188 (100), 171 (38), 160 (19), 147 (35), 133 (19), 121 (31), 109 (83), 108 (91), 107 (26), 105 (24), 95 (26), 94 (31), 93 (44), 91 (44), 81 (19), 79 (40), 77 (33), 55 (36), 53 (27), 41 (72), 39 (26).

Ejemplo 2: Preparación de (+)-(1'R)-(6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo

50 Se preparó a partir de (R)-(+)-canfolenaldehído según el ejemplo 1.
α_D(puro) = + 1,92°

Ejemplo 3: Preparación de 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enonitrilo

55 Se preparó 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enonitrilo a partir de 2H-dihidro-canfolenaldehído y cloruro de (3-cianopropil)-trifenilfosfonio, según el ejemplo 1.

El producto se obtiene como una mezcla cis/trans (90:10) mixture.

60 P.e. = 82°C/0,0 2 torr

Isómero cis:

65 ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃): δ 0,53 (s, 3H), 0,82 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,88 (s, 3H), 1,05-1,25 (m, 2H), 1,25-1,55 (m, 2H), 1,55-1,90 (m, 3H), 2,05-2,25 (m, 1H), 2,27-2,47 (m, 4H), 5,20-5,40 (m, 1H), 5,45-5,65 (m, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 13,82, 14,33, 17,47, 23,24, 25,60, 28,13, 28,27, 29,85, 44,97, 50,89, 119,34, 124,67, 133,30.

Isómero trans:

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , datos seleccionados): δ 0,50 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 12,54, 17,67, 19,65, 25,80, 27,84, 28,01, 33,69, 35,45, 50,18, 50,52, 119,34, 125,05, 133,03. IR (película, cm^{-1}): 1367m, 1388w, 1428m, 1453m, 1465m, 1660w, 1710w, 1727w, 2247m, 28870s, 2955s, 3013m.

EM (EI, intensidad (%)): 205 (M+, 1), 190(7), 188(4), 162(8), 148(13), 134(8), 120(6), 111(72), 109(18), 95(24), 84(33), 70(22), 69(100), 67(25), 55(38), 41(41).

Ejemplo 4: Preparación de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo

A una suspensión de cloruro de (3-ciano-propil)-trifenilfosfonio (véase el ejemplo 1) en tetrahidrofurano se le añadió en porciones un equivalente molar de terc-butóxido de potasio. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió la mezcla (baño de hielo) antes de añadir lentamente yoduro de metilo. Se agitó adicionalmente la mezcla durante 1 hora y se añadió en porciones otro equivalente de terc-butóxido de potasio. Tras agitar a temperatura ambiente durante otra hora, se añadió canfolenaldehído y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua:t-butil metil éter (50:50). Se acidificó la fase acuosa separada y se extrajo tres veces con t-butil metil éter. Se lavaron dos veces con agua las capas orgánicas combinadas, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado y con salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio, se evaporaron los disolventes y se purificó el producto bruto mediante destilación.

P.e. = 104-106°C/0,7-0,8 torr

El compuesto se obtiene como una mezcla cis/trans (50:50).

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3): δ 0,79 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,58-1,63 (m, 3H), 1,63-2,53 (m, 12H), 2,41 (s, 3H), 5,2-5,25 (m, 1H), 5,25-5,38 (m, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 12,57, 15,64 y 15,84, 16,31 y 22,72, 19,68, 25,84 y 25,87, 27,56, 28,36 y 28,5, 35,07, 35,48 y 35,52, 46,68, 50,34 y 50,53, 119,47 y 119,52, 121,56 y 121,69, 127,43 y 128,48, 130,79 y 130,9, 148,41 y 148,49.

IR (película, cm^{-1}): 799m, 1013w, 13560m, 1382w, 1445m, 1462m, 1691w, 2246w, 2835m, 2866m, 2930s, 2956s, 3036w.

EM (EI, intensidad (%), isómero cis): 217 (M+, 12), 202 (19), 185 (13), 146 (12), 122 (45), 121 (93), 109 (100), 108 (93), 107 (83), 95 (31), 93 (48), 91 (48), 81 (63), 79 (54), 77 (35), 67 (76), 55 (37), 53 (34), 41 (66), 39 (23).

EM (EI, intensidad (%), isómero trans): 217 (M+, 15), 202 (27), 185 (5), 146 (10), 122 (54), 121 (100), 109 (99), 108 (100), 107 (90), 95 (33), 93 (48), 91 (50), 81 (64), 79 (53), 77 (35), 67 (75), 55 (35), 53 (33), 41 (61), 39 (22).

Ejemplo 5: Preparación de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanonitrilo

Se condensó 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-but-2-enal (obtenido a partir de un procedimiento conocido) con ácido cianoacético en presencia de 2,6-lutidina a temperatura ambiente proporcionado 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hexa-2,4-dienonitrilo. Tras eliminar los subproductos pesados, se hidrogenó el 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hexa-2,4-dienonitrilo bruto bajo presión de H_2 ($p_{\text{H}_2} = 20$ bares; temperatura ambiente) dando 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanonitrilo.

P.e. = 95°C/0,0 7 torr

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3): δ 0,4 9 (s, 3H), 0,82 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,8 5 (s, 3H), 0,9 1 (2 d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,0-1,8 (m, 13H), 2,2 5-2,4 2 (m, 2H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 13,91 y 14,43, 14,93 y 15,0, 18,77 y 19,06, 25,68 y 25,72, 27,5 y 27,69, 28,24 y 28,38, 30,13, 32,1 y 32,27, 32,55, 35,35 y 35,65, 42,32, 45,24, 50,85 y 51,17.

IR (película, cm^{-1}): 1365m, 1385w, 1427w, 1465m, 2246w, 2869s, 2955s.

EM (EI, intensidad (%)): 221 (M+, 3), 206 (6), 204 (9), 178 (18), 84 (100), 83 (26), 70 (56), 69 (83), 55 (58), 41 (45).

Ejemplo 6: Preparación de 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanonitrilo

5 Se preparó 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanonitrilo a partir de 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-but-2-enal (preparado a partir de canfolenaldehído y propanal, mediante un procedimiento conocido) y ácido cianoacético según el ejemplo 5.

El compuesto se obtiene como una mezcla de isómeros (70:30). P.e. = 112°C/0,03 torr

10 ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, protones comunes): δ 0,46 (s, 3H), 0,7-0,9 (m, 9H), 0,9-1,5 (m, 12H), 1,5-1,85 (m, 3H).

Isómeros principales: δ 2,27 (t, 2H, J = 7,4 Hz); isómeros minoritarios: δ 2,54 (t, 2H, J = 7,2 Hz).

15 ¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃):

Isómeros principales: δ 10,18 y 10,52, 13,73 y 13,76, 14,27, 14,52 y 14,66, 24,72 y 25,16, 25,54 y 25,58, 27,0 y 27,27, 28,19 y 28,23, 28,58 y 28,83, 29,97 y 30,04, 31,31 y 31,39, 38,05 y 38,25, 42,12 y 42,15, 45,08 y 45,11, 50,93 y 51,14, 119,89.

20 Isómeros minoritarios (datos seleccionados): δ 10,55 y 10,88, 25,46 y 25,92, 26,97 y 27,05, 30,68 y 31,02, 39,12 y 39,23, 50,9 y 50,99. IR (película, cm⁻¹): 1118w, 1244w, 1367m, 1384w, 1461m, 1738w, 2247w, 2869s, 2956s.

EM (EI, intensidad (%)): 235 (M+, 1), 220 (3), 192 (10), 84 (162), 83 (26), 70 (67), 69 (89), 55 (49), 41 (43).

25 Ejemplo 7: Preparación de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-3-enonitrilo

Se condensó 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-butiraldehído (obtenido fácilmente a partir de 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-but-2-enal) con ácido cianoacético en presencia de 2,6-lutidina a temperatura ambiente proporcionando 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-3-enonitrilo, como una mezcla de isómeros (40:60).

30 P.e. = 95°C/0,03 torr

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃): δ 0,49 (s, 3H), 0,7-0,9 (m, 6H), 0,9-1,4 (m, 5H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,6-2,1 (m, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,03 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 5,1-5,2 (m, 1H).

35 Isómero minoritario (datos seleccionados): δ 1,73 (d, 3H, J = 1,3 Hz).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃):

40 Isómero principal: δ 13,82, 14,37, 16,16, 16,39, 25,56, 28,04, 28,46, 30,05, 38,4, 42,25, 45,11, 50,29, 111,11, 118,63, 142,96.

Isómero minoritario: δ 13,82, 14,37, 16,02, 16,39, 23,13, 28,15, 28,25, 28,46, 31,13, 38,4, 42,31, 45,19, 50,61, 111,72, 118,63, 143,09.

45 IR (película, cm⁻¹): 920w, 1049w, 1366m, 1386m, 1418w, 1453m, 1466m, 1669w, 1754w, 2250w, 2869s, 2954s.

EM (EI, intensidad (%)): 219(M+,1), 204(5), 179(8), 124(9), 109(26), 95(16), 84(67), 83(32), 81(17), 70(44), 69(100), 67 (26), 55(40), 41(49).

50 219(M+,1), 204(7), 124(15), 109(69), 95(23), 84(49), 83(26), 82(36), 81(20), 70(35), 69(100), 67(30), 55(39), 41(48).

Ejemplo 8: Preparación de 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal

55 Se añadió gota a gota una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a una disolución de 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo a una velocidad tal que la temperatura permanece por debajo de 40°C. Tras la adición, se calentó la disolución a 80°C durante 2 horas. Se realizó cuidadosamente la hidrólisis vertiendo la disolución de reacción en una mezcla de ácido acético y hielo. Se extrajo dos veces la fase acuosa con t-butil metil éter y se lavaron dos veces con agua las fases orgánicas combinadas, con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio, se evaporaron los disolventes dando un aceite bruto. La purificación consistió en una evaporación de balón a balón antes de la destilación.

P.e. = 76-78°C/0,2 torr

65 ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃):

Isómero cis: δ 0,8 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 3H), 1,65-2,6 (m, 9H), 5,15-5,25 (m, 1H), 5,25-5,55 (m, 2H), 9,78 (t, 1H, J = 1,5 Hz).

5 Isómero trans: (datos seleccionados) δ 0,76 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 9,66 (m, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): (isómero cis) δ 12,58, 19,67, 20,11, 25,85, 27,77, 35,52, 43,76, 46,69, 50,31, 121,6, 127,2, 131,09, 148,49, 202,15.

10 IR (película, cm^{-1}): 798m, 1013w, 1360m, 1384w, 1409w, 1444m, 1463m, 1727s, 2719w, 2833m, 2866m, 2894s, 2930s, 2955s, 3010m, 3035w.

EM (EI, intensidad (%)): 206 (M+, 8), 191 (19), 173 (12), 147 (28), 121 (30), 109 (48), 108 (100), 107 (45), 105 (20), 97 (21), 95 (36), 93 (52), 91 (36), 81 (27), 79 (65), 77 (30), 69 (36), 67 (76), 55 (46), 53 (21), 43 (24), 41 (80), 39 (26).

15 Ejemplo 9: Preparación de (+)-(1'R)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal

Se preparó a partir del nitrilo del ejemplo 2, según el ejemplo 8.

20 αD (puro) = + 2°

Ejemplo 10: Preparación de 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enal

25 Se obtuvo 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enal a partir de 6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hex-4-enonitrilo, según el ejemplo 8.

Se obtuvo el producto como una mezcla cis/trans (90:10).

Isómero cis:

30 ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3): δ 0,51 (s, 3H), 0,80 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,86 (s, 3H), 1,05-1,25 (m, 2H), 1,25-1,90 (m, 5H), 2,02-2,20 (m, 1H), 2,25-2,52 (m, 4H), 5,12-5,50 (m, 2H), 9,74 (t, 1H, J = 1,5 Hz).

35 ^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 13,82, 14,24, 20,03, 25,60, 28,15, 29,87, 42,18, 43,74, 44,99, 50,97, 126,75, 131,28, 202,01.

Isómero trans:

40 ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , datos seleccionados) δ 0,47 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 9,72 (t, 1H, J = 1,6 Hz).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): 12,52, 13,24, 25,13, 25,79, 27,72, 35,48, 42,09, 43,41, 45,10, 50,28, 127,16, 130,99, 201,9 2.

45 IR (película, cm^{-1}): 1366m, 1388m, 1409w, 1453m, 1466m, 1728s, 2719m, 2870s, 2955s, 3010m.

EM (EI, intensidad (%)): 208(M+, 1), 193(3), 124(6), 111(33), 109(25), 95(28), 80(25), 79(22), 69(100), 67(24), 55(38), 41(40).

50 Ejemplo 11: Preparación de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal

Se preparó 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal a partir de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo según el ejemplo 8, como una mezcla cis/trans (60:40).

55 ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3):

Isómero cis: δ 0,77 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 3H), 1,70-2,05 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,25-2,55 (m, 3H), 5,15-5,25 (m, 2H), 9,77 (t, 1H, J = 1,7 Hz).

Isómero trans: (datos seleccionados) δ 1,5 7-1,60 (m, 3H), 9,74 (t, 1H, J = 1,9 Hz).

60 ^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3):

Isómero cis: δ 12,57 y 19,67, 23,09, 24,28, 25,86, 28,31, 35,60, 42,25, 46,66, 50,66, 121,63, 126,41, 132,67, 148,50, 202,28.

65

Isómero trans: δ 12,57 y 19,67, 16,13, 25,88, 28,45, 31,96, 35,53, 42,13, 46,66, 50,51, 121,68, 125,35, 132,74, 148,50, 202,61.

Ejemplo 12: Preparación de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal

5 Se preparó 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal a partir de 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanonitrilo según el ejemplo 8.

10 $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3): δ 0,49 (s, 3H), 0,74-0,91 (m, 6H), 0,82 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,91-1,56 (m, 10H), 1,56-1,85 (m, 4H), 2,35-2,5 (3, 2H), 9,78 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3): δ 13,92 y 14,42, 19,29 y 19,6, 25,71 y 25,74, 27,66 y 27,85, 28,28 y 28,42, 28,69 y 29,21, 30,17, 32,68 y 32,93, 35,8 y 36,08, 41,71 y 41,83, 42,31, 45,27, 50,95 y 51,26, 203,04.

15 IR (película, cm^{-1}): 1365w, 1387w, 1465m, 1729s, 2714w, 2869s, 2931s, 2955s.

EM (EI, intensidad (%)): 224 (M+, 2), 207 (6), 163 (9), 110 (20), 109 (36), 95 (34), 85 (33), 84 (70), 83 (34), 81 (29), 70 (79), 69 (100), 67 (23), 57 (19), 55 (66), 43 (22), 41 (55).

20 Ejemplo 13: Preparación de 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal

Se preparó 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal a partir de 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanonitrilo según el ejemplo 8. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna y consiste en una mezcla de isómeros (50:50).

25 $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3): δ 0,4 5 (s, 3H), 0,7-0,95 (m, 9H), 0,78 (d, 3H, $J=6,7$ Hz), 0,95-1,35 (m, 12H), 1,35-1,65 (m, 3H), 1,65-1,85 (m, 3H), 2,34 y 2,38 (2 td, 2H, $J = 1,7$ y $1,5$ Hz, $J = 7,8$ y $7,6$ Hz), 9,73 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz).

30 $^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3): δ 10,45 y 10,77, 13,78, 14,30, 24,93 y 25,68, 25,24, 25,58, 27,19 y 27,21, 28,24, 30,03, 31,87 y 31,90, 38,55 y 38,68, 41,20 y 41,42, 42,18, 45,14, 51,07 y 51,11, 202,98.

IR (película, cm^{-1}): 1051m, 1103m, 1367m, 1385m, 1461s, 1728s, 2715w, 2869s, 2955s.

35 EM (EI, intensidad (%)): 238 (M+,1), 223(4), 209(4), 177(6), 123(8), 110(20), 109(27), 99(19), 95(27), 84(66), 83(37), 81 (26), 70(79), 69(100), 67(23), 57(19), 55(81), 43(30), 41(65).

Ejemplo 14: Preparación de 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal

40 Se obtuvo 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal, siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, a partir de un nitrilo preparado según el ejemplo 5 a partir de 5-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-pent-3-en-2-ona (preparada a partir de canfolenaldehído y acetona).

Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna.

45 $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3): δ 0,47 (s, 3H), 0,80 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz), 0,83 (s, 3H), 0,94 (2d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 1,0-1,55 (m, 10H), 1,55-1,85 (m, 2H), 2,03 (o, 1H, $J = 6,5$ Hz), 2,18 y 2,24 (td, 2H, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz) y 2,34 y 2,42 (td, 2H, $J = 2$ Hz, $J = 5,8$ Hz), 9,74 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz).

50 $^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3): δ 13,85, 14,31, 19,86 y 20,05, 25,63, 26,14 y 26,22, 28,12 y 28,25, 28,21, 30,12, 30,47 y 30,58, 37,28 y 37,39, 42,20, 45,19, 20,79 y 50,85, 50,99 y 51,17, 202,99 y 203,02.

IR (película, cm^{-1}): 1127w, 1367m, 1384m, 1464s, 1728s, 2712m, 2869s, 2954s.

55 EM (EI, intensidad (%)): 224(M+, 1), 109(13), 95(21), 84(61), 83(28), 81(22), 70(86), 69(100), 67(18), 55(52), 43(23), 41(51).

Ejemplo 15: Preparación de 2,4-dimetil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopentil)-hexanal

60 Se alquiló el aldehído del ejemplo 12 con yoduro de metilo, según un procedimiento conocido, mediante su diisobutilenammina, obtenida con diisobutilamina a través de eliminación de agua azeotrópica en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de PTSA.

Se purificó el producto obtenido mediante cromatografía en columna, consiste en una mezcla de isómeros, 2 grupos observables en RMN, razón (60:40), compuestos cada uno por 2 diastereoisómeros.

65

Isómeros principales:

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3): δ 0,48 (s, 3H), 0,80 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,83 (s, 3H), 0,87 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 0,92-1,51 (m, 10H), 1,06 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,51-1,87 (m, 3H), 9,55 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 9,57 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 13,85, 14,10 y 14,26, 14,35, 19,66 y 19,99, 25,64, 27,63, 28,20, 30,10, 30,51 y 30,95, 35,73 y 36,02, 38,17 y 38,51, 42,24, 44,13, 45,20, 50,83 y 51,17, 205,40.

Isómeros minoritarios:

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , datos seleccionados): δ 0,88 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,05 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 9,59 (2d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 13,24 y 13,38, 13,85, 14,35, 19,10 y 19,43, 25,68, 27,42, 28,34, 30,10, 30,41 y 30,60, 36,40 y 36,67, 37,33 y 37,92, 42,24, 44,23, 45,20, 50,88 y 51,14, 205,35.

IR (película, cm^{-1}): 1367w, 1380w, 1464m, 1709m, 1729s, 2704w, 2870s, 2956s.

EM (EI, intensidad (%)): 238 (M+), 223 (1), 180 (6), 125 (15), 109 (32), 99 (22), 97 (22), 95 (27), 84 (62), 83 (37), 81 (21), 71 (20), 70 (73), 69 (100), 57 (21), 55 (72), 43 (39), 41 (57).

Ejemplo 16: Preparación de 7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona

Se preparó 7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona a partir del nitrilo del ejemplo 1 según un procedimiento conocido. Se obtiene como una mezcla cis/trans (95:5).

P.e. = 76-78°C/0,04 torr

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) δ 0,78 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 3H), 1,65-1,9 (m, 2H), 1,9-2,4 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 2,4-2,55 (m, 2H), 5,15-5,25 (m, 1H), 5,25-5,5 (m, 2H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 12,59, 19,69, 21,71, 25,86, 27,73, 29,92, 35,52, 43,55, 46,69, 50,38, 121,61, 127,75, 130,65, 148,51, 208,43.

IR (película, cm^{-1}): 578w, 798m, 1013w, 1161m, 1361s, 1412m, 1438s, 1462s, 1654w, 1719s, 2836m, 2867s, 2957s, 3009m, 3036m.

EM (EI, intensidad (%)): 220(M+,2), 205(3), 187(4), 162(5), 150(8), 147(38), 121(17), 109(34), 108(86), 107(24), 93(51), 91(31), 81(20), 79(36), 77(24), 67(41), 55(22), 43(100), 41(28).

Ejemplo 17: Preparación de 2-(6,6-dietoxi-3-etil-hexil)-1,1,5-trimetil-ciclopentano

Se preparó 2-(6,6-dietoxi-3-etil-hexil)-1,1,5-trimetil-ciclopentano tratando el compuesto del ejemplo 13 con etanol, en presencia de ortoformiato de trietilo con una cantidad catalítica de PTSA. El producto bruto era lo suficientemente puro como para no purificarse adicionalmente. Consiste en una mezcla de isómeros (50:50).

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3): δ 0,47 (s, 3H), 0,75-0,9 (m, 3H), 0,8 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,83 (s, 3H), 0,9-1,37 (m, 10H), 1,19 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz), 1,37-1,67 (m, 3H), 1,67-1,85 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 4,45 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): δ 10,68 y 10,99, 13,87, 14,37, 15,33, 25,58 y 26,02, 25,67, 27,36 y 27,41, 27,64 y 28,01, 28,33, 30,15, 30,47 y 30,74, 32,16 y 32,20, 38,98 y 39,05, 42,25, 51,23, 60,67, 103,32.

IR (película, cm^{-1}): 1016m, 1064s, 1126s, 1345w, 1375m, 1460m, 2870s, 2956s.

EM (EI, intensidad (%)): 312 (M+, 1), 268(1), 103(100), 95(9), 75(31), 69(22), 55(15), 47(14), 41(9).

Ejemplo 18: Preparación de 4-(6,6-dietoxi-hex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno

Se preparó 4-(6,6-dietoxi-hex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno según el ejemplo 17, partiendo del aldehído del ejemplo 8.

P.e. = 94°C/0,07 torr

Isómero cis:

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃): δ 0,77 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,17 (t, 6H, J = 7,1), 1,50-1,90 (m, 7H), 1,90-2,35 (m, 5H), 3,54 (m, 4H), 4,46 (t, 1H, J = 5,7), 5,15-5,25 (m, 1H), 5,25-5,47 (m, 2H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃): δ 12,51, 15,28, 19,63, 22,57, 25,82, 27,69, 33,46, 35,49, 46,65, 50,45, 60,84, 102,33, 121,67, 128,84, 129,89, 148,37.

Isómero trans: datos seleccionados

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃): δ 0,74 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃): δ 129,60, 130,42.

IR (película, cm⁻¹): 798w, 1014w, 1064s, 1130s, 1360w, 1375m, 1444m, 1744w, 2871s, 1931s, 2957s, 3007m, 3037w.

Ejemplo 19: Descripción olfativa de los derivados canfolénicos de la invención

Los olores de los compuestos de la invención se han descrito mediante un panel de evaluación profesional y se han recogido en la tabla 1 a continuación en el presente documento.

Tabla 1:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	Dobles enlaces	Descripción del olor
1-2	H	H	H	H	H	CN	C ₃ -C ₄ C ₃ ¹ -C ₄ ¹	Floral, ligeramente a madera (madera de cedro)
4	CH ₃	H	H	H	H	CN	C ₃ -C ₄ C ₃ ¹ -C ₄ ¹	Frutal, ligeramente anísico
8-9	H	H	H	H	H	CHO	C ₃ -C ₄ C ₃ ¹ -C ₄ ¹	Floral (lirio del valle), verde, muy intenso
11	CH ₃	H	H	H	H	CHO	C ₃ -C ₄ C ₃ ¹ -C ₄ ¹	Floral (lirio del valle), Lialal®, Lyrall®
16	H	H	H	H	H	C(O)CH ₃	C ₃ -C ₄ C ₃ ¹ -C ₄ ¹	Verde (hojas de higo), dulce
18	H	H	H	H	H	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	C ₃ -C ₄ C ₃ ¹ -C ₄ ¹	Plástico, no muy intenso
3	H	H	H	H	H	CN	C ₃ -C ₄	No muy intenso, floral (Helional®, Floralozone®)
10	H	H	H	H	H	CHO	C ₃ -C ₄	Intenso, floral (lirio del valle), verde
7		H	-	H	H	CN	C ₂ -C ₃	Lactónico, a madera, un poco a animal
5	CH ₃	H	H	H	H	CN	Ninguno	Dulce, exquisito, no muy intenso
6	CH ₃ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CN	Ninguno	Iris, zanahoria, pulverulento, plástico
12	CH ₃	H	H	H	H	CHO	Ninguno	Verde, lactónico (cera), plástico, ligeramente a madera
15	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CHO	Ninguno	Ninguno
13	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CHO	Ninguno	Dulce (furaneol), animal (Costus, cabra), un poco metálico
14	H	CH ₃	H	H	H	CHO	Ninguno	Marino, ozónico, transparente (Melonal®)
17	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	Ninguno	Frutal (manzana), alcohólico, animal, cresólico

Ejemplo 20: Composición de fragancia que contiene 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal

Se preparó un acorde de tipo lirio del valle tal como se describe a partir de los siguientes componentes:

Acetato de bencilo	10	10
Alcohol cinámico	20	20
Es. de limón	10	10
Citronelol	65	65

ES 2 373 865 T3

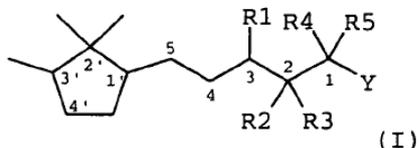
Acetato de citronelilo	100	100
Geraniol	90	90
Cis-3-hexenol	15	15
Acetato de cis-3-hexenilo	5	5
Indol	5	5
Lemarome®	10	10
Metilheptenona, MIP al 10%	10	10
Nerol	10	10
Alcohol feniletílico	100	100
6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal	-	50
DPG	550	500

Se usaron estas 2 composiciones en una base de champú a dilución habitual, conocida por el experto en la técnica, y las muestras que contenían el compuesto de fórmula (I) mostraron una nota más verde, de tipo vegetal, un poco a hongos, confiriendo un aspecto muy natural a la nota del lirio del valle.

5

REIVINDICACIONES

1. Derivados canfolénicos de fórmula general (I)



5

caracterizado porque

10

- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,

- Y representa un grupo CN, un grupo C(O)R₆ o un grupo CR₆(OR_α) (OR_β),

15

en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, y R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alquenilo C₂, C₃, C₄ o C₅ o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅ lineal o ramificado y pueden formar juntos un ciclo,

- el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4' en la fórmula (I), y

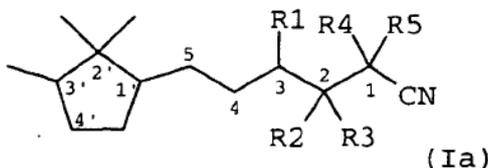
20

- la cadena lateral, opcionalmente, tiene un doble enlace entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4,

- siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

2. Derivados canfolénicos, según la reivindicación 1, de fórmula general (Ia),

25



caracterizado porque

30

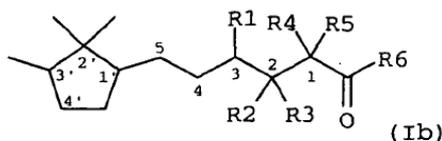
- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,

- el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4' en la fórmula (Ia), y

35

- la cadena lateral está opcionalmente insaturada entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4 en la fórmula (Ia).

3. Derivados canfolénicos, según la reivindicación 1, de fórmula general (Ib),



40

caracterizado porque

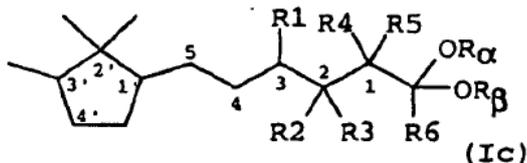
45

- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,

- el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4',

- la cadena lateral está opcionalmente insaturada entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4 en la fórmula (Ib), y
- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alqueno C₂, C₃, C₄ o C₅ o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅ lineal o ramificado, preferiblemente, R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente R₆ es un átomo de hidrógeno,
- siempre que el derivado no sea 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

4. Derivados canfolénicos, según la reivindicación 1, de fórmula general (Ic),



Caracterizado porque

- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alqueno C₂-C₅ o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado,
 - el anillo de 5 miembros está saturado o tiene un doble enlace entre C3' y C4' en la fórmula (Ic),
 - la cadena lateral está opcionalmente insaturada entre C1 y C2 y/o entre C3 y C4 en la fórmula (Ic), y
 - R_α y R_β representan simultáneamente un grupo alqueno C₂, C₃, C₄ o C₅ o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅ lineal o ramificado, preferiblemente, R_α y R_β son simultáneamente un grupo metilo o un grupo etilo,
 - R_α y R_β pueden formar juntos un ciclo, preferiblemente un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros.
5. Derivados canfolénicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque se seleccionan dichos derivados del grupo que comprende:

6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (+)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (-)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4Z)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, (4E)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enonitrilo, 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (+)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (-)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1S)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-((1R)-2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4E)-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4E)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, (4Z)-4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 4-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 4-etil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 2,4-dimetil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, 7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona, (4E)-7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona, (4Z)-7-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hept-5-en-2-ona, 2-(6,6-dietoxi-3-etil-hexil)-1,1,5-trimetil-ciclopentano, 4-(6,6-dietoxihex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno, 4-((2E)-6,6-dietoxihex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno, 4-((2Z)-6,6-dietoxihex-2-enil)-1,5,5-trimetil-ciclopenteno.

6. Composición de fragancia o aromatizante caracterizado porque contiene al menos un derivado canfolénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal.

7. Uso de un derivado canfolénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, o de una composición según la reivindicación 6, caracterizado porque se usan en perfumería para la preparación de concentrados y bases perfumadas, fragancias y perfumes;

- 5 composiciones tópicas; composiciones cosméticas tales como crema facial y corporal, leches limpiadoras, tratamiento facial, polvos de talco, aceites capilares, champús, lociones capilares, sales y aceites de baño, geles de baño y ducha, jabones, antitranspirantes corporales y desodorizantes, cremas y lociones para antes, durante y después del afeitado, cremas, pastas dentífricas, enjuagues bucales, pomadas; productos de limpieza, tales como suavizantes, detergentes, desodorizantes de aire y suministros de limpieza domésticos.
- 10 8. Uso de un derivado canfolénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, o de una composición según la reivindicación 6, caracterizado porque se usa como agentes aromatizantes para la preparación de artículos o composiciones aromatizantes, tales como bebidas, productos lácteos, helados, sopas, salsas, salsas para mojar, platos, productos cárnicos, sustancias auxiliares culinarias, galletas saladas o aperitivos y también cervezas, vinos y tabacos.
- 15 9. Uso de un derivado canfolénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, o de una composición según la reivindicación 6, caracterizado porque se usa como agentes enmascarantes de olores y/o aromas, particularmente en una composición farmacéutica, cosmética o alimenticia.
- 20 10. Uso de un derivado canfolénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o 3-metil-6-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-enil)-hex-4-enal, o de una composición según la reivindicación 6, caracterizado porque se usa en combinación con otros componentes perfumados o aromatizados, disolventes o aditivos.