

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 841**

51 Int. Cl.:

C07C 47/11 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010** **E 10191119 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013** **EP 2322495**

54 Título: **Compuestos de 4-alquilciclohexanopropanal novedosos y su uso en composiciones de perfume**

30 Prioridad:

16.11.2009 US 619288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2013

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES
INC. (100.0%)
521 West 57th Street
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**LEVORSE, ANTHONY T.;
BELKO, ROBERT P.;
AMORELLI, BENJAMIN y
MONTELEONE, MICHAEL G.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 400 841 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

Compuestos de 4-alkilciclohexanopropanal novedosos y su uso en composiciones de perfume.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas entidades químicas y a la incorporación y al uso de las nuevas entidades químicas como materiales de fragancia.

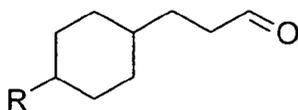
Antecedentes de la invención

10 Existe una progresiva necesidad en la industria de fragancias de proporcionar nuevos compuestos químicos para facilitar a los perfumistas y otras personas la capacidad de crear nuevas fragancias para perfumes, colonias y productos para la higiene personal. Los expertos en la técnica aprecian cómo pequeñas diferencias en las estructuras químicas pueden dar como resultado diferencias inesperadas y significativas en olor, notas y características de las moléculas. Estas variaciones permiten a los perfumistas y otras personas aplicar nuevos compuestos en la creación de nuevas fragancias. Por ejemplo, los compuestos de benceno que difieren ligeramente en los sustituyentes tienen perfiles de olor completamente diferentes [Ishikawa, *et al.*, International Journal of Quantum Chemistry 79: 101-108 (2000)]. En el caso de los *terc*-butilciclohexanos, se dice que el olor depende de la conformación de los compuestos y, por tanto, análogos que adoptan la misma conformación tienen un olor similar. Por consiguiente, se muestra que muchos compuestos *trans* comparten un acusado olor del tipo orina-sudor, mientras que los compuestos *cis* correspondientes son inodoros o en su mayoría tienen un olor amaderado o floral indefinible y débil. Sin embargo, se muestra que algunos otros *trans*- y *cis*-*terc*-butilciclohexanos poseen actividades sensoriales opuestas [Ohloff, *et al.*, Helvetica Chimica Acta 66, Fasc. 5: 1343-1354 (1983)]. Por tanto, es difícil para los expertos en la técnica predecir si una estructura dada sería eficaz en actividades sensoriales. La identificación de productos químicos de fragancia deseable sigue representando retos difíciles.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona productos químicos novedosos y su uso ventajoso e inesperado en la potenciación, mejora o modificación de la fragancia de perfumes, colonias, aguas de tocador, productos personales y similares.

25 De forma más específica, la presente invención se refiere a compuestos de 4-alkilciclohexanopropanal novedosos que presentan un fuerte e inesperado efecto de fragancia y a un procedimiento para mejorar, potenciar o modificar una formulación de fragancia mediante la adición de una cantidad olfativa aceptable de 4-alkilciclohexanopropanales representados por la Fórmula I expuesta a continuación:



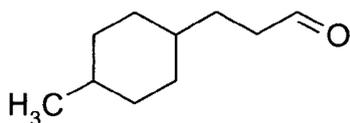
Fórmula I

30 en la que R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y sec-butilo.

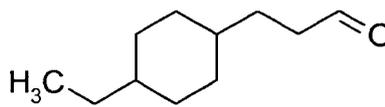
Estas y otras realizaciones de la presente invención serán evidentes mediante la lectura de la siguiente memoria descriptiva.

Descripción detallada de la invención

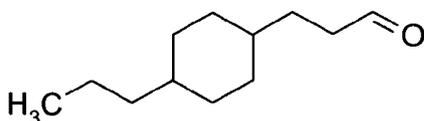
35 Es conocido por los expertos en la técnica que la Fórmula I, tal como se ha definido antes, proporciona los siguientes compuestos novedosos:



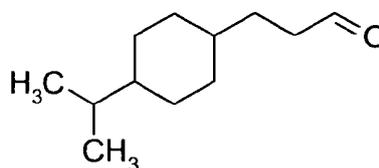
Fórmula II



Fórmula III

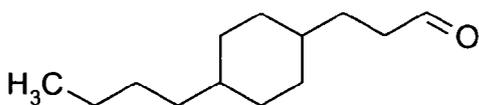


Fórmula IV

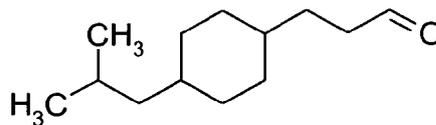


Fórmula V

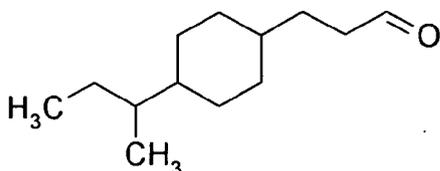
40



Fórmula VI



Fórmula VII



Fórmula VIII

5

Se apreciará que los compuestos de Fórmula II, IV y VI no forman parte de la invención pero son de utilidad para comprender la invención.

Los expertos en la técnica reconocerán que:

la Fórmula II representa 4-metilciclohexanopropanal;

10 la Fórmula III representa 4-etilciclohexanopropanal;

la Fórmula IV representa 4-propilciclohexanopropanal;

la Fórmula V representa 4-isopropilciclohexanopropanal;

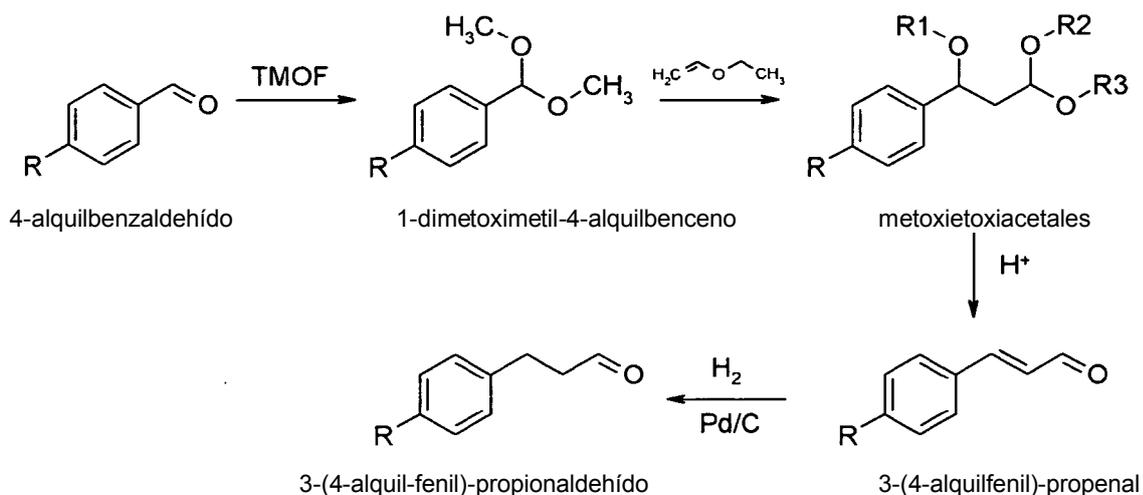
la Fórmula VI representa 4-butilciclohexanopropanal;

la Fórmula VII representa 4-isobutilciclohexanopropanal; y

15 la Fórmula VIII representa 4-sec-butilciclohexanopropanal.

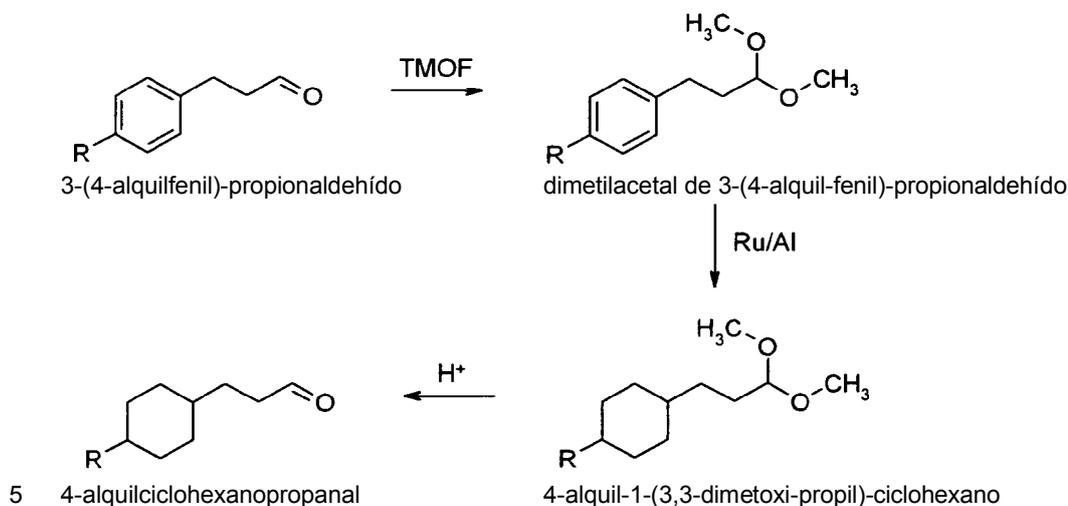
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de 3-(4-alkil-fenil)-propionaldehídos, que se sintetizan en primer lugar por medio de la reacción de Hoaglin-Hirsch usando los 4-alkilbenzaldehídos correspondientes (disponibles de forma comercial de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) Las etapas de reacción se pueden representar por los Esquemas generales 1 y 2 mostrados a continuación:

20 Esquema 1: Preparación de 3-(4-alkil-fenil)-propionaldehídos.



25

Esquema 2: Preparación de compuestos diana, 4-alkilciclohexanopropanales.



en los que R se define como anteriormente;

R₁, R₂ y R₃ representan independientemente metilo o etilo;

TMOF representa ortoformiato de trimetilo;

10 Pd/C representa catalizador de paladio sobre carbón; y

Ru/Al representa catalizador de rutenio sobre alúmina.

Los expertos en la técnica reconocerán que los anillos aromáticos sustituidos en posiciones 1,4 contenidos en los compuestos de la presente invención dan lugar a una serie de isómeros cis y trans. En el presente documento se pretende que los compuestos descritos en el mismo incluyan mezclas isoméricas de tales compuestos, así como los isómeros que se pueden separar usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Técnicas adecuadas incluyen cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alta resolución, denominada HPLC y, en particular, cromatografía en gel y microextracción en fase sólida, denominada SPME.

El uso de los compuestos de la presente invención se puede aplicar extensamente a los actuales productos de perfumería, incluyendo la preparación de perfumes y colonias, el perfumado de productos para la higiene personal tales como jabones, geles de ducha, y productos para la higiene del cabello, productos para el cuidado de tejidos, así como ambientadores y preparaciones cosméticas. Estos compuestos también se pueden usar para perfumar agentes de limpieza, tales como, pero sin que dar limitados a los mismos, detergentes, materiales para lavavajillas, composiciones de lavado, limpiacristales y similares. En estas preparaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otras composiciones perfumantes, disolventes, adyuvantes y similares. Los expertos en la técnica conocen la naturaleza y la variedad de los demás componentes que también pueden emplearse.

Se pueden emplear muchos tipos de fragancias en la presente invención, siendo la única limitación la compatibilidad con los demás componentes que se estén empleando. Fragancias adecuadas incluyen, pero sin quedar limitadas a las mismas, frutas tales como almendra, manzana, cereza, uva, pera, piña, naranja, fresa, frambuesa; almizcle, aromas florales tales como del tipo lavanda, del tipo rosa, del tipo iris, del tipo clavel. Otros aromas agradables incluyen aromas herbales y del bosque derivados de pino, píce y otros olores del bosque. Las fragancias también se pueden derivar de diversos aceites, tales como aceites esenciales, o de materiales vegetales tales como menta piperita, menta verde y similares. En la patente de Estados Unidos n.º 4.534.891 se proporciona una lista de fragancias adecuadas. Otra fuente de fragancias adecuadas se encuentra en *Perfumes, Cosmetics and Soaps*, segunda edición, publicado por W. A. Poucher, 1959. Entre las fragancias proporcionadas en este tratado se encuentran acacia, Cassie, Chipre, ciclamen, helecho, gardenia, espino, heliotropo, madreselva, jacinto, jazmín, lila, lirio, magnolia, mimosa, narciso, heno recién cortado, flor de azahar, orquídea, Reseda, guisante de olor, trébol, nardo, vainilla, violeta, alhelí amarillo y similares.

Se entiende que los términos "formulación de fragancia", "composición de fragancia" y "composición de perfume" significan lo mismo y se refieren a una formulación que está destinada a proporcionar un carácter de fragancia a un perfume, una colonia, agua de tocador, un producto para la higiene personal, un producto para el cuidado de tejidos y similares. La formulación de fragancia de la presente invención es una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

Se entiende que cantidad olfativa aceptable significa la cantidad de un compuesto en una formulación de fragancia, en la que el compuesto contribuirá a sus características olfativas individuales. Sin embargo, el efecto olfativo de la formulación de fragancia será la suma del efecto de cada uno de los ingredientes de fragancia. Así, los compuestos de la presente invención se pueden usar para mejorar o potenciar las características aromáticas de la formulación de fragancia, o modificar la reacción olfativa a la que contribuyen otros componentes en la formulación. La cantidad olfativa aceptable puede variar dependiendo de muchos factores que incluyen otros componentes, sus cantidades relativas y el efecto olfativo que se desea.

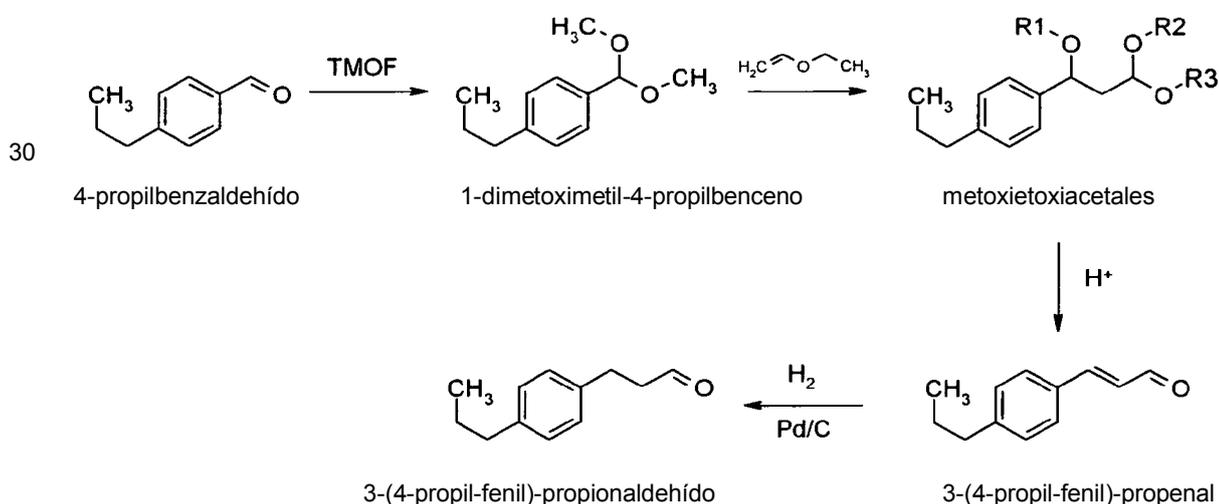
La cantidad de los compuestos de la presente invención empleada en una formulación de fragancia varía de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 70 por ciento en peso, preferentemente de 0,005 a aproximadamente 10 por ciento en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 por ciento en peso, e incluso más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 por ciento en peso. Los expertos en la técnica podrán emplear la cantidad deseada para proporcionar la intensidad y el efecto de fragancia deseados. Además de los compuestos de la presente invención, también se pueden usar otros materiales junto con la formulación de fragancia. También se pueden usar sin apartarse del alcance de la presente invención materiales bien conocidos tales como tensioactivos, emulsionantes, polímeros para encapsular la fragancia.

Cuando se usan en una formulación de fragancia, los compuestos de la presente invención proporcionan características florales, de lirio del valle y verdes inesperadas y hacen la formulación de fragancia más deseable y perceptible. Las cualidades de olor encontradas en los compuestos de la presente invención ayudan en embellecer y potenciar el acorde acabado y mejorar el comportamiento de otros materiales en la formulación de fragancia.

A continuación se proporcionan realizaciones específicas de la presente invención. Otras modificaciones de esta invención resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Se entiende que tales modificaciones están dentro del alcance de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, todos los porcentajes son porcentajes en peso, se entiende que ppm representa partes por millón, se entiende que l es litro, se entiende que ml es mililitro, se entiende que kg es kilogramo, se entiende que g es gramo, y Pa son Pascales (Pa). Se entiende que IFF tal como se usa en los ejemplos significa International Flavors & Fragrances Inc., Nueva York, NY, EE.UU.

Los Ejemplos II, VI y VII se refieren a compuestos de fórmulas IV, II y IV, respectivamente, y son útiles para comprender la invención.

Ejemplo I



Preparación de 3-(4-propil-fenil)-propionaldehído: Se cargó un matraz de reacción con 4-propilbenzaldehído (1,064 kg, disponible comercialmente de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), metanol (500 ml) y ortoformiato de trimetilo (TMOF) (1,144 kg, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, Inc.). Se enfrió la masa de reacción hasta -10 a 0 °C y se añadió, en una porción, ácido clorhídrico (al 37%, 1 g). La reacción fue instantánea y se permitió que la temperatura aumentara hasta 25 °C durante 30 minutos. La masa de reacción se inactivó entonces con acetato de sodio (20 g) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvo el producto intermedio en bruto, 1-dimetoximetil-4-propil-benceno (1,388 kg) y se cargó en un segundo matraz de reacción a 25 °C. Se añadió trifluoruro eterato de boro (1 g, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, Inc.) A continuación, se alimentó etil vinil éter (684 g, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, Inc.) durante 4 horas manteniendo la temperatura a 25-30 °C. La masa de reacción se inactivó con carbonato de sodio saturado (500 ml). Se obtuvieron los metoxietoxiacetales intermedios en bruto, que estaban contenidos en la fase orgánica y se confirmaron mediante análisis de RMN. Se hidrolizaron los metoxietoxiacetales en bruto en presencia de agua (500 ml) que contenía ácido

clorhídrico (al 37%, 50 g) a 90 °C durante 5 horas y, posteriormente, se sometieron a hidrogenación de forma catalítica en 2-propanol (200 ml) usando paladio sobre carbón (al 5%, 1 g) e hidrógeno en un autoclave Zipper de 1 l proporcionando el producto 3-(4-propilfenil)-propionaldehído (1,008 kg), que tenía un punto de ebullición de 115 °C a una presión de 799,9344 Pa (6 mmHg).

5 El análisis de RMN de los metoxietoxiacetales intermedios fue el siguiente:

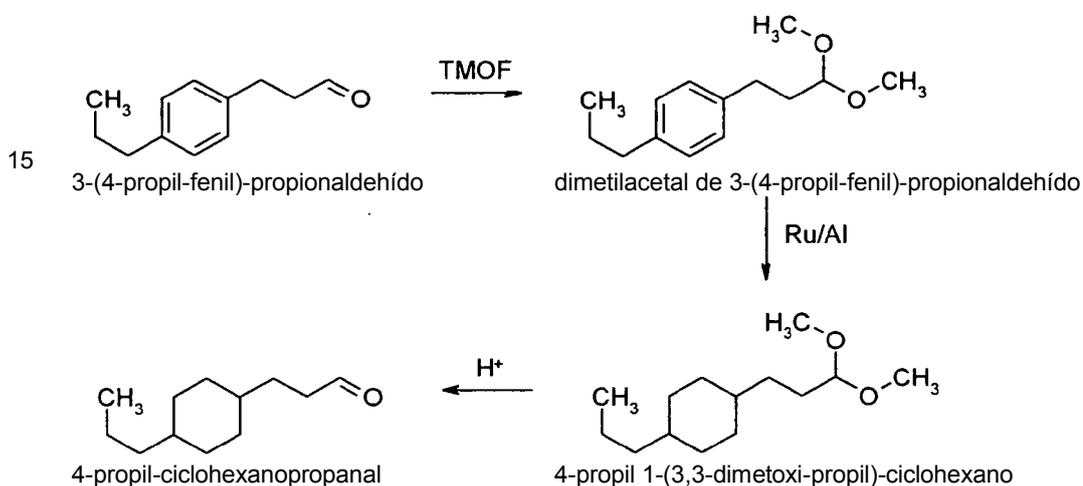
RMN de ^1H : 0,94 ppm (t, 3H, J=7,02 Hz), 1,13-1,27 ppm (m, 9H), 1,529-1,68 ppm (m, 2H), 1,84-1,91 ppm (m, 1H), 2,06-2,14 ppm (m, 1H), 2,55-2,59 ppm (m, 2H), 2,66 ppm (t, 2H, J=7,59 Hz), 3,17 ppm (s, 3H), 3,30 ppm (s, 3H), 3,33 ppm (s, 3H), 3,35-3,67 ppm (m, 6H), 4,19-4,60 ppm (m, 2H), 7,15 ppm (d, 2H, J=5,94 Hz), 7,21 ppm (d, 2H, J=7,33 Hz), 7,32 ppm (d, 2H, J=7,85 Hz), 7,78 ppm (d, 2H, J=7,94 Hz), 9,95 ppm (s, 1H).

10 El análisis de RMN de 3-(4-propil-fenil)-propionaldehído fue el siguiente:

RMN de ^1H : 0,93 ppm (t, 3H, J=7,34 Hz), 1,62 ppm (m, 2H, J=7,52 Hz), 2,55 ppm (t, 2H, J=7,66 Hz), 2,75 ppm (t, 2H, J=7,56 Hz), 2,92 ppm (t, 2H, J=7,56 Hz), 7,10 ppm (s, 4H), 9,81 ppm (s, 1H).

Se describió que el compuesto 3-(4-propil-fenil)-propionaldehído tenía notas florales, de lirio del valle y verdes.

Ejemplo II



20 **Preparación de 4-propilciclohexanopropanal (Fórmula IV):** Se cargó un matraz de reacción con 3-(4-propilfenil)-propionaldehído (240 g, preparado como anteriormente), metanol (200 ml) y TMOF (150 g). La masa de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió, en una porción, ácido clorhídrico (al 37%, 1 g). La reacción era exotérmica y la temperatura aumentó hasta 23 °C. La masa de reacción se inactivó con metóxido de sodio en metanol (al 25%, 10 g) y el disolvente se eliminó mediante evaporación. Se cargaron a continuación en un autoclave Zipper de 1 l el dimetilacetal de 3-(4-propil-fenil)-propionaldehído intermedio en bruto, (300 g), 2-propanol (100 ml) y rutenio sobre alúmina (3 g). El autoclave se purgó con nitrógeno seguido por hidrógeno. Se presurizó el autoclave con hidrógeno a 3447,38 kPa (500 psi) y se calentó hasta 150 °C durante 6 horas. A continuación, se enfrió el recipiente de autoclave hasta temperatura ambiente, se despresurizó y se purgó con nitrógeno. La masa de reacción se filtró a través de Celite para separar el catalizador y se hidrolizó adicionalmente en presencia de agua (2 l) que contenía ácido clorhídrico (al 37%, 2 g) a 90 °C durante 5 horas. Se separó la fase orgánica y se lavó con disolución saturada de carbonato de sodio (500 ml). La posterior destilación fraccionada produjo 4-propilciclohexanopropanal (188 g), que tenía un punto de ebullición de 107 °C a una presión de 933,256 Pa (7 mmHg).

RMN de ^1H : 0,85-0,95 ppm (m, 4H), 1,13-1,56 ppm (m, 11H), 1,60 ppm (q, 2H, J=7,24 Hz), 1,72-1,75 ppm (m, 2H), 2,29-2,35 ppm (m, 2H), 9,74-9,76 ppm (m, 1H).

35 Se describió que el compuesto 4-propilciclohexanopropanal tenía intensas notas florales, de lirio del valle y verdes.

Ejemplo III

40 **Preparación de 4-metilciclohexanopropanal (Fórmula II):** Se preparó 4-metilciclohexanopropanal de manera similar a como se ha descrito en los Ejemplos I y II. En primer lugar, se usó 4-metilbenzaldehído (140 g, disponible comercialmente de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) para obtener 3-(4-metil-fenil)-propionaldehído (130 g) con un punto de ebullición de 120 °C a una presión de 2799,769 Pascal (Pa). Seguidamente, se usó 3-(4-metil-fenil)-propionaldehído (180 g) para proporcionar 4-metilciclohexanopropanal (104 g) con un punto de ebullición de 112 °C a una presión de 3199,736 Pascal (Pa) (24 mmHg).

RMN de ^1H : 0,85-0,97 ppm (m, 5H), 1,13-1,73 ppm (m, 10H), 2,40-2,45 ppm (m, 2H), 9,76-9,77 ppm (2s, 1H).

Se describió que el compuesto 4-metilciclohexanopropanal tenía intensas notas florales, de lirio del valle y verdes.

Ejemplo IV

5 **Preparación de 4-etilciclohexanopropanal (Fórmula III):** Se preparó 4-etilciclohexanopropanal de manera similar a como se ha descrito en los Ejemplos I y II. En primer lugar, se usó 4-etilbenzaldehído (925 g, disponible comercialmente de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) para obtener 3-(4-etil-fenil)-propionaldehído (878 g) con un punto de ebullición de 129 °C a una presión de 1599,868 Pascal (Pa). Seguidamente, se usó 3-(4-etil-fenil)-propionaldehído (350 g) para proporcionar 4-etilciclohexanopropanal (201 g) con un punto de ebullición de 85 °C a una presión de 399,967 Pascal (Pa) (3 mmHg).

10 RMN de ^1H : 0,81-0,95 ppm (m, 5H), 1,05-1,77 ppm (m, 12H), 2,39-2,45 ppm (m, 2H), 9,76-9,77 ppm (2s, 1H).

Se describió que el compuesto 4-etilciclohexanopropanal tenía intensas notas florales, de lirio del valle y verdes.

Ejemplo V

15 **Preparación de 4-isobutilciclohexanopropanal (Fórmula VII):** Se preparó 4-isobutilciclohexanopropanal de manera similar a como se ha descrito en los Ejemplos I y II. En primer lugar, se usó 4-isobutilbenzaldehído (600 g, disponible comercialmente de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) para obtener 3-(4-isobutil-fenil)-propionaldehído (568 g) con un punto de ebullición de 119 °C a una presión de 666,611 Pascal (Pa). Seguidamente, se usó 3-(4-isobutil-fenil)-propionaldehído (400 g) para proporcionar 4-isobutilciclohexanopropanal (245 g) con un punto de ebullición de 107 °C a una presión de 586,618 Pascal (Pa) (4,4 mmHg).

20 RMN de ^1H : 0,80-0,96 ppm (m, 8H), 1,02 ppm (t, ~33% de 2H, J =7,05 Hz), 1,12 ppm (t, ~67% de 2H, J =7,14 Hz), 1,24-1,35 ppm (m, 4H), 1,43-1,74 ppm (m, 7H), 2,42 ppm (q, 2H, J =7,67 Hz), 9,75-9,77 ppm (m, 1H).

Se describió que el compuesto 4-isobutilciclohexanopropanal tenía intensas notas florales, de lirio del valle y verdes.

Ejemplo VI

La fórmula de fragancia ejemplificada a continuación demuestra que un compuesto de 4-alkilciclohexanopropanal confiere caracteres de lirio del valle y verde a una fórmula de fragancia de almizcle.

25

Ingredientes	Partes*	
	+	-
Caproato de alilo	10	10
Alcohol de la hoja	5	5
Kharismal®	15	15
Seveniff®	100	100
Alfa Damascona	5	5
Cashmeran®	10	10
Nebulone®	50	50
Iso E Super®	100	100
Phenoxanol®	65	65
Vivaldie®	20	20
Verdox®	70	70
Undecavertol	5	5
Applelide®	40	40
4-Propilciclohexanopropanal (Fórmula IV)	45	--
DPG	--	45
Total	540	540

* "+" representa una fórmula que contiene compuesto de 4-alkilciclohexanopropanal; y "-" representa una fórmula que no contiene compuesto de 4-alkilciclohexanopropanal.

Ejemplo VII

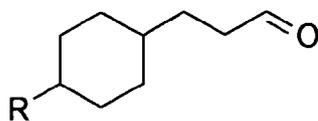
30 La fórmula de fragancia ejemplificada a continuación demuestra que un compuesto de 4-alkilciclohexanopropanal confiere caracteres de lirio del valle y verdes a una fórmula de fragancia femenina.

Ingredientes	Partes*	
	+	-
Salicynalva®	80	80
Delta Damascona	25	25
Gamma Decalactona	2	2
Dimetiloctenol	10	10
Alcohol feniletílico	20	20
Montaverdi®	5	5
Geraniol	150	150
Linalool	50	50
Iso E Super®	123	123
Cashmeran®	25	25
Applelide®	100	100
Galbascone®	15	15
Alcohol de la hoja	5	5
Globanone®	20	20
Aldehído C10	30	30
Kharismal®	25	25
Vainillina	5	5
4-Propilciclohexanopropanal (Fórmula IV)	10	--
DPG	--	10
Total	700	700

* “+” representa una fórmula que contiene compuesto de 4-alkilciclohexanopropanal; y “-” representa una fórmula que no contiene compuesto de 4-alkilciclohexanopropanal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto:



en el que R se selecciona del grupo que consiste en etilo, isopropilo, isobutilo y sec-butilo.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-etilciclohexanopropanal.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-isopropilciclohexanopropanal.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-isobutilciclohexanopropanal.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-sec-butilciclohexanopropanal.