

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 267**

51 Int. Cl.:

C07C 255/03 (2006.01)

C07C 255/07 (2006.01)

A61L 9/01 (2006.01)

A61K 8/40 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

C11D 3/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2008 E 08845202 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2203417**

54 Título: **Octano(eno) nitrilos sustituidos, sus procedimientos de síntesis y sus usos en perfumería**

30 Prioridad:

29.10.2007 FR 0707587

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

28.02.2014

73 Titular/es:

**V. MANE FILS (100.0%)
620, ROUTE DE GRASSE
06620 BAR SUR LOUP, FR**

72 Inventor/es:

**MANE, JEAN y
CLINET, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 445 267 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

Octano(eno) nitrilos substituidos, sus procedimientos de síntesis y sus usos en perfumería

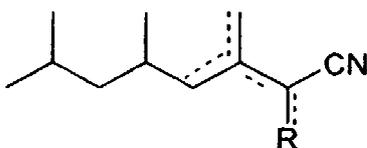
La presente invención se refiere al campo de las fragancias, y se refiere en particular a la preparación de novedosos compuestos, a su procedimiento de síntesis y a su utilización en perfumería debido a sus propiedades aromáticas. Los compuestos de la invención son trimetil-3,5,7-octano(eno) nitrilos y sus derivados α -substituidos, y la utilización de estos compuestos en perfumería especialmente como materia prima. La presente invención también se refiere a perfumes y productos perfumados que contienen dichos compuestos.

Muchos nitrilos alifáticos o aromáticos se utilizan en la actualidad en la técnica de la perfumería. Se han desarrollado tanto por su buena estabilidad en ambientes agresivos como por el hecho de su frecuente similitud olfativa con los aldehídos correspondientes; estos últimos se utilizaban en perfumería mucho antes del desarrollo de los nitrilos.

A título indicativo, la patente EP0347596 describe nitrilos alifáticos portadores de un grupo metilo en posición 5 así como su utilización en perfumería. Sin embargo, estos compuestos no están asociados a las notas olfativas de los compuestos de la presente invención.

El solicitante ha identificado que algunos trimetil-3,5,7-octano(eno) nitrilos y sus derivados que tienen un sustituyente en posición α del grupo nitrilo de fórmula general (I) representada a continuación tienen un interés real como fragancia, perfume, o como materia prima para perfumes o composiciones perfumadas. Los compuestos de la invención no solamente son novedosos en la técnica de la perfumería sino que, de acuerdo con el conocimiento del solicitante, nunca se han notificado como tales en la bibliografía. Sin embargo, la industria de perfumes está cada vez más sujeta a reglamentaciones, y busca compuestos que puedan sustituir, o identificarse con algunos compuestos cuyo uso se ha prohibido recientemente por razones de seguridad o de toxicidad.

La invención tiene especialmente por objeto los compuestos de fórmula general (I) siguientes:

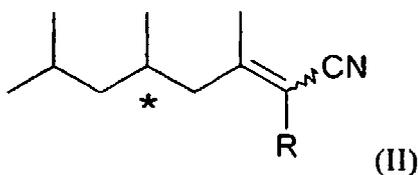


(I)

en la que R es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metileno; y en la cual el como máximo una de las cuatro líneas de puntos representa una doble enlace carbono-carbono.

Según una realización particular de la invención, la cadena principal está saturada y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metileno.

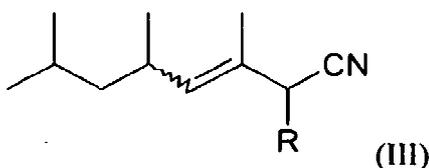
De acuerdo con otra forma de realización preferida, el compuesto según la invención responde a la fórmula (II) siguiente:



(II)

en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

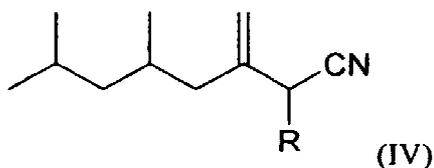
De acuerdo con otra forma de realización preferida, el compuesto según la invención responde a la fórmula (III) siguiente:



(III)

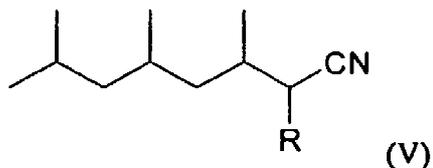
en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, el compuesto según la invención responde a la fórmula (IV) siguiente:



en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

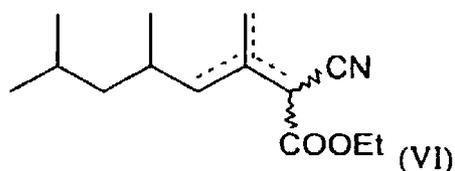
De acuerdo con otra forma de realización preferida, el compuesto según la invención responde a la fórmula (V) siguiente:



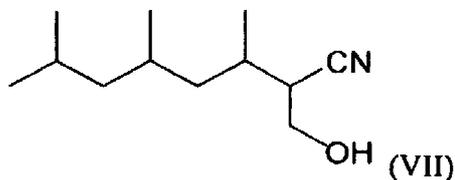
5

en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

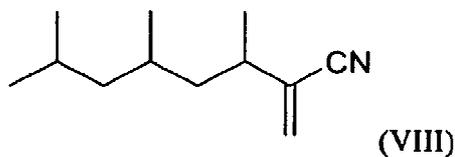
De acuerdo con otra forma de realización preferida, el éster de nitrilo insaturado que responde a la fórmula (VI) siguiente es uno de los intermediarios de reacción para la síntesis de los compuestos según la invención:



10 De acuerdo con otra forma de realización preferida, El beta-hidroxi-nitrilo que responde a la fórmula (VII) siguiente es uno de los intermediarios de reacción para la síntesis de los compuestos según la invención:

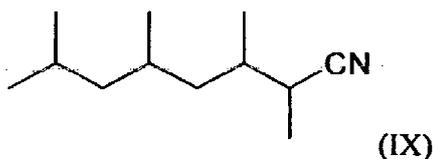


De acuerdo con otra forma de realización preferida, el compuesto según la invención responde a la fórmula (VIII) siguiente:



15

De acuerdo con otra forma de realización preferida, el compuesto según la invención responde a la fórmula (IX) siguiente:

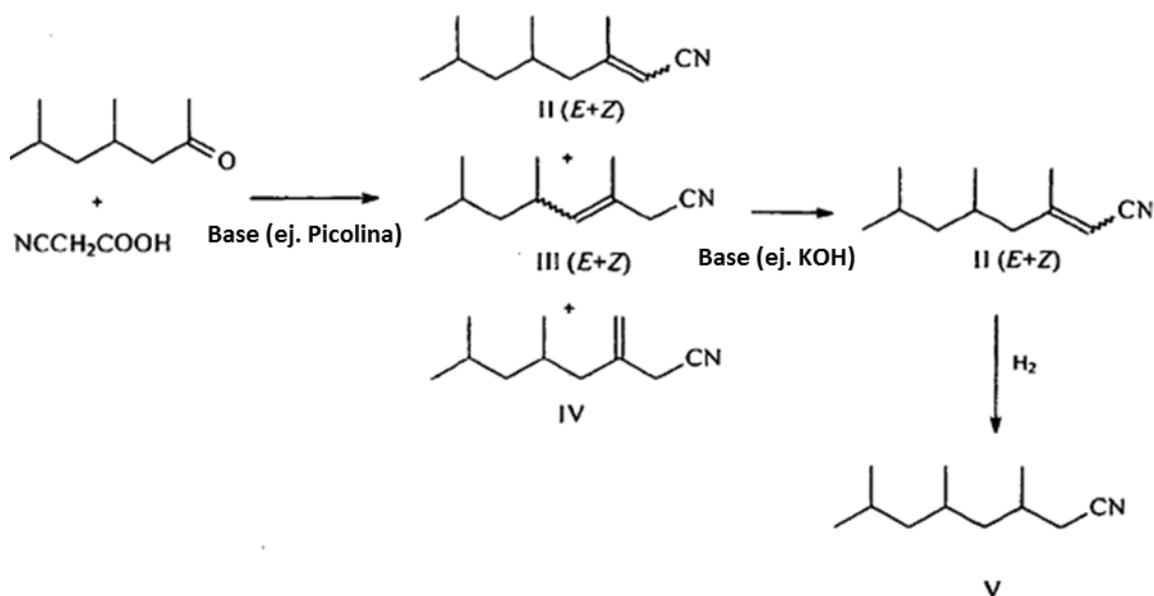


20

Los compuestos según la invención contienen uno o varios carbonos asimétricos y de hecho pueden estar en forma de mezclas de isómeros ópticos, especialmente de enantiómeros y diastereoisómeros. La presente invención pretende proteger las composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I), en forma de un isómero o de una mezcla de isómeros, en particular en forma de un enantiómero o de una mezcla de enantiómeros, o de una mezcla racémica, o de un diastereoisómero o de una mezcla de diastereoisómeros. La invención también tiene por objeto la utilización de los compuestos de fórmula general (I) como agentes aromáticos.

25

- De este modo, la invención tiene por objeto una composición, caracterizada porque incluye al menos un compuesto según la invención en forma de un isómero o de una mezcla de isómeros, de un enantiómero o de una mezcla de enantiómeros, o de una mezcla racémica, o de un diastereoisómero o de una mezcla de diastereoisómeros. De acuerdo con una realización preferida, la composición según la invención comprende una mezcla de compuestos de fórmula (II), (III), (IV) tal como se han definido más arriba. De acuerdo con otra realización de la invención, la composición incluye al menos uno de los dos isómeros Z y E del compuesto (II) tal como se ha definido más arriba o una mezcla de los citados isómeros. De acuerdo con otra realización preferida adicional, la composición incluye al menos uno de los cuatro diastereoisómeros del compuesto (V) tal como se ha definido más arriba o una mezcla de los citados cuatro diastereoisómeros.
- La invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de dos isómeros Z/E de al menos un compuesto de fórmula (II), (III) y/o (IV).
- Los compuestos de la invención tienen al menos un carbono asimétrico, la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros del compuesto (I); la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros del compuesto (II); la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros del compuesto (III); la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros del compuesto (IV); la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros del compuesto (V); la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros del compuesto (VIII); la invención tiene también por objeto una composición que comprende una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros del compuesto (IX).
- La invención tiene también por objeto una composición que comprende un solo enantiómero de un único isómero Z o E del compuesto (II); una composición que comprende un solo enantiómero o diastereoisómero de un único isómero Z o E del compuesto (III); una composición que comprende un solo enantiómero o diastereoisómero del compuesto (IV); una composición que comprende un solo enantiómero o diastereoisómero del compuesto (V); una composición que comprende un solo enantiómero o diastereoisómero del compuesto (VIII); una composición que comprende un solo enantiómero o diastereoisómero del compuesto (IX);
- Los compuestos de la invención se pueden preparar por muchos procedimientos conocidos del experto en la técnica, en particular la invención también tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención, mediante una condensación de tipo Knoevenagel²⁾ entre una cetona, especialmente la dimetil-4,6 heptanona-2 y el ácido cianoacético o sus ésteres; preferentemente, esta condensación va seguida de decarboxilaciones, tal como se representa solamente con fines ilustrativos, en el esquema A. Es evidente que el esquema representa un procedimiento de síntesis de los compuestos de la invención en los que R es un átomo de hidrógeno.
- La dimetil-4,6-heptanona-2 se consigue con facilidad, por ejemplo a partir de subproductos de la cetolización alcalina de acetona a escala industrial³⁾. Se pueden obtener en la condensación tres isómeros de posición, dos de los cuales pueden ser cis y trans, o una mezcla de éstos, distinguiéndose dichos isómeros entre sí por la posición relativa del grupo nitrilo y del doble enlace carbono-carbono creado así como por la geometría existente alrededor de dicho doble enlace (α , β : isómeros E y Z; β , γ isómeros E y Z; β : metileno).
- Las cantidades obtenidas de los diferentes isómeros en mezcla pueden variar en función de las condiciones de operación²⁾. De este modo, de manera clásica, el aumento del tiempo y de la temperatura en la etapa de decarboxilación eleva la tasa de isómeros conjugados (II), mientras que una reducción en la cantidad de catalizadores básicos favorece la formación de los isómeros β , γ insaturados (III E y Z, IV). Los compuestos (III) y (IV) se pueden separar de la mezcla por destilación en presencia de un ácido fuerte mientras que el tratamiento en presencia de potasa alcohólica permite aislar los isómeros α , β Insaturados, puros (II).



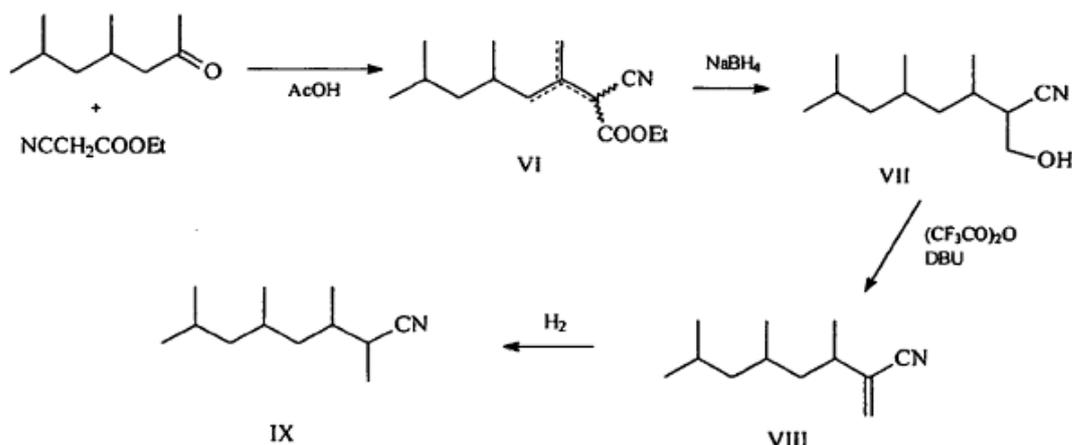
Esquema A

5 La reducción, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica a temperatura y presión ordinarias de los isómeros (II), denominados Verbetryle™, con carbono paladio, produce el nitrilo saturado (V) con un rendimiento del 88%. El compuesto (V) se denomina Dihydroverbetryle™ (esquema A).

Todos compuestos según con la invención se caracterizan por una nota olfativa «hespérides, verde» intensa, teniendo cada uno de ellos las especificidades: que la mezcla de isómeros II, III y IV en proporciones (30(II):70 (III+IV)) muestra una nota afrutada (pera), el Verbetryle™ obtenido por tratamiento básico del anterior se caracteriza en su lugar por facetas irisadas, florales algo mentoladas.

10 Dihydroverbetryle™ (V) completa su paleta olfativa con notas florales, aldehídos que recuerdan el geranonitrilo. Igualmente, es perceptible un toque a menta.

15 La sustitución del ácido cianoacético por su éster etílico en la condensación de Knoevenagel produce el éster de nitrilo insaturado (VI) (Figura 8). La reducción de este último, por ejemplo mediante borohidruro sódico produce el β-hidroxi-nitrilo (VII). Este último permite la elaboración del nitrilo α, β-insaturado (VIII) que genera el nitrilo (IX) por hidrogenación en las mismas condiciones que las citadas anteriormente.



Esquema B

El nitrilo insaturado (VIII) se caracteriza por las notas de tipo «esencia de mandarina, florales» mientras que su homólogo saturado (IX) presenta notas «lactona, afrutada y almendra dulce».

20 Los compuestos según con la invención son materias primas intensas en el plano olfativo que pueden por tanto tener uso para proporcionar, reforzar, e incluso mejorar la fragancia de una amplia variedad de productos.

La invención tiene de este modo por objeto la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) según con la invención como agente aromático, como agente de enmascaramiento de olores o como agente de neutralización de olores, solo o mezclado con uno o varios otros compuestos aromáticos conocidos del experto en la técnica, que el experto en la técnica puede elegir en función del efecto buscado. El o los agentes aromáticos adicionales pueden ser los compuestos de fórmula (I) u otros agentes aromáticos conocidos del experto en la técnica.

En el sentido de la presente invención, el término perfumería no solamente designa la perfumería en el sentido habitual del término, sino también otros ámbitos en los que el aroma de los productos es importante. Los compuestos de la invención pueden formar parte de preparaciones de perfumería en el sentido habitual del término, tales como bases y concentrados aromáticos, aguas de colonia, eaux de toilette, perfumes y productos similares; composiciones tópicas -en particular cosméticos como cremas para el rostro y el < cuerpo, polvos de talco, productos de higiene personal especialmente champús, productos de lavado para el cuerpo y el cabello, aceites para el cabello, lociones capilares, sales y aceites de baño, geles de ducha y baño, jabones de tocador, antitranspirantes y desodorantes corporales, lociones y cremas de afeitado o después del afeitado, cremas, dentífricos, enjuagues bucales, pomadas, y productos similares; y de productos de limpieza, tales como suavizantes, suavizantes para telas, detergentes, lejías, desodorantes ambientales, productos de limpieza y desinfección del hogar, y productos similares.

Los compuestos de la invención son, por tanto, compuestos aromáticos, útiles en perfumería, y, en particular como componentes de un perfume. En el contexto de la presente invención, se entiende por perfume una mezcla de sustancias aromáticas que se pueden disolver o mezclar con un soporte sólido para aportar el olor deseado a la piel o a cualquier otro soporte para el que se necesita o se desea un olor agradable. El término aromático se utiliza en el presente documento para designar un compuesto que emite un olor.

Por tanto, la invención tiene por objeto una composición de perfumería, especialmente una base o concentrado perfumante, agua de colonia, eau de toilette o perfume, caracterizada porque contiene al menos un compuesto según con la invención. La invención tiene especialmente por objeto una composición cosmética, especialmente una crema para el rostro y el cuerpo, polvos de talco, aceite para el cabello o para el cuerpo, champú, loción capilar, sal de baño, aceite de baño, gel de ducha, gel de baño, jabón de tocador, antitranspirante corporal, desodorante corporal, lociones, crema de afeitado, jabón de afeitado, crema, dentífrico, enjuague bucal, pomada, caracterizada porque contiene al menos un compuesto según con la invención. La invención tiene igualmente por objeto un producto de limpieza, especialmente un suavizante, detergente, lejía, desodorante ambiental, caracterizado porque contiene al menos un compuesto según con la invención. Otro objeto de la invención es un procedimiento de tratamiento o cuidado cosmético, preventivo o no, que utiliza al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I).

La invención también se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de la invención y al menos otra sustancia aromática, especialmente seleccionada entre productos naturales que son aceites esenciales, absolutos, retinoides, resinas, etc., pero también productos sintéticos tales como hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, ésteres, acetales, nitrilos, alifáticos, aromáticos o heterocíclicos.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en perfumería, especialmente en perfumes o composiciones perfumadas, en una amplia gama de concentraciones que depende tanto de la naturaleza del producto acabado como de la concentración del resto de ingredientes de la composición.

Preferentemente, Los compuestos según con la invención estarán incluidos en los compuestos perfumantes o en los perfumes a una concentración de al menos 0,001 % en peso con respecto al peso total de la composición: a esta concentración, su olor es perceptible. Preferentemente, los compuestos según con la invención estarán incluidos en los compuestos perfumantes o en los perfumes a una concentración de al menos 0,01% en peso con respecto al peso total de la composición. De forma ventajosa, los compuestos según con la invención estarán incluidos en los perfumes en cantidad de al menos 1 ppm en peso y preferiblemente de 10 ppm.

La invención se refiere adicionalmente a la utilización de al menos un compuesto según con la invención como agente aromático o como agente de enmascaramiento de olores o como agente de neutralización de olores, opcionalmente junto con otros agentes aromáticos.

Los ejemplos siguientes presentan, solamente con fines ilustrativos, la preparación y el uso de los compuestos de la invención; en ningún caso la invención se limita a dichos ejemplos.

Ejemplo 1: Síntesis

1.1 Preparación de la mezcla de trimetil-3,5,7 octeno nitrilos de fórmulas (II), (III) y (IV) en las que R es un átomo de hidrógeno.

La reacción se lleva a cabo en un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de un termómetro sumergido, un refrigerante ascendente provisto de un separador de fases y un embudo de decantación con compensación de presiones de 500 ml.

En el matraz se introducen sucesivamente 10 g de acetato de amonio (0,13 moles), 20,4 g de 2-picolina (0,22 mol), 160 g de tolueno y 568 g de dimetil-4,6 heptanona-2 (4 moles). El conjunto se lleva a temperatura de reflujo mientras que el agua que se separa se elimina a medida que se genera.

5 En el embudo de decantación se vierte una disolución de 170 g de ácido cianoacético (2 moles) en 70 g de agua limpia (disolución másica al 70 %). Esta disolución se añade regularmente durante 12 horas al matraz. Se forman espumas debido a la eliminación del agua y del dióxido de carbono. El agua se elimina regularmente del separador de fases. El reflujo total se mantiene 6 horas después del final de la adición; posteriormente se verifica la ausencia de liberación del dióxido de carbono. Si el destilado es transparente, se recoge en un matraz y se aparta. La operación se interrumpe cuando se obtiene una temperatura de 145--150°C en el vapor. Se interrumpe el calentamiento mientras el separador de fases se sustituye por un montaje de destilación clásico. Una bomba de anillo líquido se conecta al montaje resultante y a continuación se hace el vacío muy lentamente. El segundo destilado se recoge a medida que se realiza lo anterior hasta alcanzar una temperatura de vapor de 60 a 65°C a 2400 Pa. Se trata del exceso de cetona introducido.

15 El residuo se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca y luego se destila (Eb = 87-95°C / 667 Pa). Se recogen 210 g de nitrilo, lo que representa un rendimiento del 63,5%. La proporción de isómeros conjugados (E+Z) (II) con respecto a los isómeros no conjugados, (III) y (IV), (véase el esquema A) se determina mediante la integración de señales concretas en la RMN de protón (señales en alfa del nitrilo): para los isómeros (II), el protón vinílico está situado a 5,0 ppm para un isómero y a 5,18 ppm para el otro. Los protones localizados en α del grupo nitrilo se sitúan a 3,05 ppm para los isómeros (III) y (IV) para los que R es un átomo de hidrógeno. Así, se puede deducir que los isómeros (I) representan el 30% de la mezcla.

1.2 Preparación del trimetil-3,5,7 octen-2 nitrilo de fórmula II en la que R es un átomo de hidrógeno: (Verbetryle™).

25 En un matraz de 500 ml se introducen sucesivamente 100 g de etanol, 16,56 g de potasa cáustica (0,295 moles) y luego 210 g de nitrilo a equilibrar (1,27 moles). La mezcla se agitó 16 horas a temperatura ambiente y después se enfrió entre 0 y 5°C. Se añadió lentamente ácido fosfórico al 85% (54,4 g), se controla el pH (debe ser aproximadamente igual a 7) y a continuación el etanol se destila a presión reducida.

El residuo se rectifica a vacío a través de una columna corta y a continuación se destila a vacío (Eb = 85-90 °C / 667 Pa). El producto destilado pesa 196 g, es decir un rendimiento del 93,3%. Este producto es una mezcla de 2 isómeros E: Z en proporciones de 60:40 (cromatografía en fase de vapor). Se obtiene en forma de un líquido incoloro provisto de un olor muy característico.

30 1) IR: 3051, 2956, 2218, 1629, 1459, 1385, 1367, 829, 806, 791 cm^{-1}
 2) MS (70 eV): m/e= 165(M⁺), 164, 151, 150, 122, 108, 85, 81, 69 uma
 3) RMN ¹H: CDCl₃; 200 MHz:
 δ (ppm): 0,80 a 0,90 (m, 9H); 1,04(d*d, 7,0/ 7,0 Hz, 2H); 1,12 (d*d, 7,3/ 7,3 Hz, 2H); 1,50 s 2,00 (m, 4H); 1,92 (d, 1,6 Hz, 3H); 2,02 (d, 1,0 Hz, 3H); 2,10 a 2,40 (m, 4H); 5,10 (m,1H); 5,18 (m, 1H)
 35 Las señales subrayadas se refieren al isómero minoritario.
 4) RMN ¹³C : CDCl₃; 50MHz :
 δ (ppm):19,3; 19,4; 20,8; 22,0; 22,1; 23,0; 23,3; 23,5; 2 5,1; 44,1; 46,2; 46,3; 46,9; 96,3; 96,7; 117,2; 169,5; 164,6

1.3 Preparación del trimetil-3,5,7 octanonitrilo (V) (Dihidroverbetriilo)

40 En un autoclave de 250 ml se introducen sucesivamente 16,5 g de Verbetryle (II), 2 g de paladio sobre carbono (5%) y a continuación 150 ml de tolueno seco. La disolución resultante se agita durante 24 horas bajo 1 atmósfera (101,3 kPa) de hidrógeno, se filtra y a continuación se lava con una disolución 5 N de ácido clorhídrico. El producto obtenido se destila a vacío (Eb=92-95°C / 800 Pa) y da lugar a 15 g del nitrilo V.

El rendimiento es de 90%.

45 1) IR: 2249, 1460, 1420, 1386, 1368 cm^{-1}
 2) MS (70 eV) : m/e= 167 (M⁺), 166; 152; 129; 110(100); 96; 85; 69 uma
 3) RMN ¹H CDCl₃ 200 MHz: Mezcla de 4 diastereoisómeros.
 δ (ppm): 0,8 a 0,9 (m, 3H); 1,0 a 1,1(m, 3H); 1,1 a 2,00 (m, 7H); 2,2 a 2,35 (m, 2H).
 4) RMN ¹³C : CDCl₃; 50MHz :
 δ (ppm): 17,2; 17,5; 18,1; 18,2; 20,2; 20,4; 21,4; 21,6; 22,4; 23,1; 23,2; 23,4; 25,7; 25,8; 25,9; 26,0; 41,9; 42,0;
 50 44,6; 45,2; 94,8; 116,9; 117,0,

1.4 Preparación del carboetoxi-2 trimetil-3,5,7 octen-2 nitrilo (VI):

En un matraz de 250 ml provisto de un equipo Dean-Stark se introducen sucesivamente 25,6 g de dimetil-4,6 heptanona (0,18 moles), 14,34 g de cianoacetato de etilo (0,127 moles), 1,95 g de acetato de amonio, 6 g de ácido acético y 100 ml de metilciclohexano. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo a la vez que se separa el agua formada. Después de una hora, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se lava a neutralidad con una disolución saturada de bicarbonato sódico. El residuo se destila a vacío (800 Pa) para recuperar el exceso de cetona en exceso (6,5 g) y a continuación en alto vacío para recoger el cianoéster VI. Se recogen 25,8 g de un líquido incoloro (Eb =100-104 °C / 26 Pa), es decir un rendimiento del 85%.

El examen de espectro de RMN de protón (véase más adelante) muestra la ausencia de protón vinílico y, por consiguiente de derivados no conjugados. La integración de las señales de los radicales metilo unidos al doble enlace carbono-carbono (2,28 ppm para el isómero minoritario, 2,36 para el mayoritario) muestra la presencia de dos isómeros E/Z en proporciones 40/60.

1) IR: 2224, 1731, 1603, 1465, 1368, 1287, 1228, 1099, 1070, 858, 777 cm^{-1}

2) MS (70 eV) : m/e= 237 (M⁺), 222, 192, 180, 164, 153, 135, 125, 97, 85(100), 69 uma.

3) RMN ¹H: CDCl₃; 200 MHz : Las señales subrayadas corresponden al isómero minoritario. δ(ppm): 0,8 a 1,0 (m, 9H), 1,0 a 1,3 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,5 a 2,1 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 4,27 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J=7,2 Hz, 2H)

4) RMN ¹H CDCl₃ 200 MHz: Las señales subrayadas corresponden al isómero minoritario.

δ(ppm): 14,8; 19,7; 21,6; 22,4; 23,6; 23,7; 25,5; 25,7; 30,4; 30,9; 42,6; 46,7; 46,9; 48,6; 62,0; 106,0; 106,4; 116,3; 162,1; 162,4; 177,0; 177,1.

1.5 Preparación del hidroximetil-2 trimetil-3,5,7 octanonitrilo (VII):

La reacción se lleva a la práctica en un matraz de tres bocas de 1 l provisto de un refrigerante ascendente, un termómetro sumergido y un embudo de decantación con compensación de presiones de 250 ml. En el matraz se introducen sucesivamente 11,4 g (0,3 moles) de borohidruro sódico y a continuación 300 ml de etanol absoluto enfriado a 0 °C. En el embudo de decantación se vierte una disolución de 47,4g (0,2 moles) del cianoéster (VI) en 100 ml de etanol absoluto. El contenido del matraz se lleva a -15 °C y a continuación se añade el contenido del embudo de decantación sin sobrepasar 0 °C. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, y a continuación se trata sucesivamente con 50 ml de acetona y 200 ml de ácido clorhídrico 5N. La mezcla se agita durante 5 horas, y a continuación el etanol se elimina por destilación. El residuo se extrae 3 veces con 200 ml de éter de metilo y *t*-butilo. Las fases orgánicas se concentran y posteriormente se destilan a alto vacío. Se obtiene un líquido incoloro (30,7 g) (Eb=100 - 102 °C / 26 Pa) lo que representa un rendimiento del 78%.

1) IR: 3460, 2244, 1465, 1385, 1367, 1166, 1062, 1028, 573 cm^{-1}

2) MS (70 eV) : m/e= 197 (M⁺), 182, 152, 141, 140, 124, 110, 85, 68, 43(100) uma.

3) RMN ¹H CDCl₃; 200 MHz: Mezcla de 4 diastereoisómeros.

δ (ppm): 0,8 a 0,9 (m, 3H); 1,0 a 1,1 (m, 3H); 1,10 a 2,00 (m, 7H); 2,60 a 2,90 (m, 1H); 3,50 (s, 1H); 3,60 a 4,00 (m, 2H).

4) RMN ¹³C:CDCl₃; 50MHz: Mezcla de 4 diastereoisómeros.

δ(ppm): 13,6; 19,3; 15,5; 15,9; 16,9; 17,2; 17,9; 18,6; 19,5; 20,0; 20,2; 20,4; 20,9; 21,2; 21,4; 22,0; 22,9; 23,0; 23,1; 25,2; 25,3; 25,4; 25,6; 26,7; 26,9; 27,4; 27,5; 38,1; 38,4; 39,5; 39,6; 39,7; 40,1; 41,0; 41,2; 43,3; 44,3; 45,1; 45,6; 58,4; 58,5; 59,0; 59,2; 117,7; 117,9; 118,5; 118,6.

1.6 Preparación del metilen-2 trimetil-3,5,7 octen-2 nitrilo (VIII):

En un matraz de tres bocas de 250 ml seco y purgado con nitrógeno se introducen sucesivamente 19,7 g del cianoalcohol (VII) (0,1 moles), 150 ml de cloruro de metileno anhidro, y a continuación 18,26 g (0,11 moles) de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno). La disolución se lleva a 0 °C y a continuación se añaden 22,05 g (0,105 moles) de anhídrido trifluoroacético gota a gota sin sobrepasar 5 °C en la masa. La disolución obtenida se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se hidroliza, se seca y se concentra. El residuo se destila a vacío (800 Pa) para proporcionar 16 g del nitrilo insaturado (VIII) que destila a 105-108 °C. El rendimiento es de 89%.

1) IR: 2222, 1622, 1460, 1383, 935, 651 cm^{-1}

2) MS (70 eV) : m/e= 179 (M⁺), 178, 164, 136, 122, 108, 95, 83, 57(100) uma.

3) RMN ¹H: CDCl₃; 200 MHz : Mezcla de 2 diastereoisómeros.

δ (ppm): 0,8 a 0,9 (m, 3H); 1,00 a 1,80 (m, 9H); 2,5 (m, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,80 (d, J=2Hz, 1H).

4) RMN ¹³C CDCl₃ 50 MHz :

δ (ppm): 19,6; 19,9; 20,2; 20,7; 22,5; 22,8; 23,6; 24,0; 25,4; 25,5; 37,1; 37,4; 43,0; 43,3; 46,9; 47,3; 118,0; 118,2; 128,8; 129,2; 129,4; 130,0.

1.7 Preparación del tetrametil-2,3,5,7 octanonitrilo (IX):

5 En un autoclave de 250 ml se introducen sucesivamente 15 g del nitrilo VIII, 2 g de paladio sobre carbono (5%) y 100 ml de tolueno seco. La mezcla se agita bajo una presión normal de hidrógeno. La evolución de la reacción se controla mediante cromatografía de gases. Cuando la reacción finaliza, la mezcla de reacción se filtra, se lava con una disolución de ácido clorhídrico 5N y a continuación se concentra. El residuo se destila a vacío y se obtienen 13,65 g de un líquido incoloro, lo que representa un rendimiento del 90%.

Eb = 100-102 °C / 800 Pa

10 1) IR: 2239, 2212, 1465, 1385, 1368, 1168 cm^{-1}

2) MS (70 eV) : m/e= 181 (M⁺), 180, 166, 138, 125, 124, 110, 85, 71, 55, 43(100) uma.

3) RMN ¹H: CDCl₃; 200 MHz: Mezcla de 4 diastereoisómeros.

δ (ppm): 0,8 a 0,9 (m, 3H); 1,10 a 1,90 (m, 12H); 2.60 (m, 1H);

15 4) RMN ¹³C:CDCl₃; 50 MHz: Mezcla de 4 diastereoisómeros.

δ (ppm): 14,5; 15,3; 15,6; 16,2; 16,4; 17,4; 17,6; 19,5; 19,7; 20,5; 20,9; 22,1; 22,4; 22,8; 23,4; 23,6; 23,9; 24,2; 25,4; 25,5; 25,6; 27,8; 27,9; 28,0; 31,0; 31,5; 32,2; 32,3; 33,5; 33,8; 33,9; 40,8; 41,6; 43,1; 43,6; 46,2; 46,7; 47,7; 48,0; 122,0; 122,3; 122,7; 122,9.

Ejemplo 2: Evaluación olfativa del Verbetrilo (II) y del Dihydroverbetryle™ (V) en una composición aromática.

Descripción olfativa:

20 Verbetryle (II): verde, hespéride, irisado, floral, algo mentolado.

Dihydroverbetryle™ (V): verde, pomelo natural, algo mentolado.

Se han creado composiciones aromáticas (ensayos 2 y 3) para las que se examinó el impacto olfativo de Verbetryle™ y de Dihydroverbetryle™ por comparación con una composición que no contenía el compuesto (ensayo 1).

Componentes	Ensayo 1 (peso)	Ensayo 2 (peso)	Ensayo 3 (peso)
Composición Bergamota	100,00	100,00	100,00
Esencia de alcaravea	10,00	10,00	10,00
Terpenos del limón	100,00	100,00	100,00
Espuma de metra	10,00	10,00	10,00
Cumarina	10,00	10,00	10,00
Metil cavicol	10,00	10,00	10,00
Eugenol	10,00	10,00	10,00
Galaxolide	55,00	55,00	55,00
Esencia de lavanda	25,00	25,00	25,00
Esencia de lavándula	20,00	20,00	20,00
Esencia de piperita EE.UU.	15,00	15,00	15,00
Metil-dihidro-jasmonato	70,00	70,00	70,00
Composición Neroli	100,00	100,00	100,00
Octahidro-tetrametil-acetonaftona	100,00	100,00	100,00
Esencia de naranja	200,00	200,00	200,00
Esencia de hierbabuena	55,00	55,00	55,00
Composición de mandarina	10,00	10,00	10,00

(continuación)

Componentes	Ensayo 1 (peso)	Ensayo 2 (peso)	Ensayo 3 (peso)
Dipropilenglicol	100	70	70
Verbetryle™	0	30	0
Dihydroverbetryle™	0	0	30

Estos compuestos se ensayaron, por ejemplo, en una base de ducha nacarada a una tasa de 0,5 % en peso. La composición del ensayo 2 aporta una nota aromática masculina, mentolada a pimienta mientras que la composición del ensayo 3 aporta una nota natural, a pomelo con un ligero toque de amargor con respecto a la composición del ensayo 1.

5

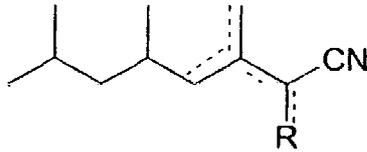
Referencias

- 1) M. ERMAN; Advances in the Chemistry of Nitriles and Amides; Perfumer and Flavorist, 27, 30, (2002).
- 2) G.JONES; The Knoevenagel Condensation; Organic Reactions 15, 204, (1967) John Wiley and Sons Ed.; Nueva York, Londres, Sidney.
- 3) A. HINNEN y J.DREUX; Bull.Soc.Chim.Fr., 1964, p. 1492.

10

REIVINDICACIONES

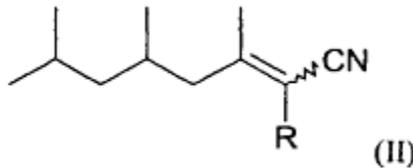
1. Compuestos de fórmula general (I) siguientes:



(I)

5 en la que R es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo metileno, y en la cual como máximo una de las cuatro líneas de puntos representa una doble enlace carbono-carbono, así como sus enantiómeros y sus diastereoisómeros.

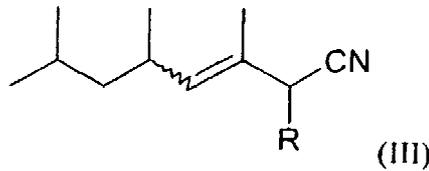
2. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general (II) siguiente:



(II)

en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, sus isómeros Z o E, sus enantiómeros.

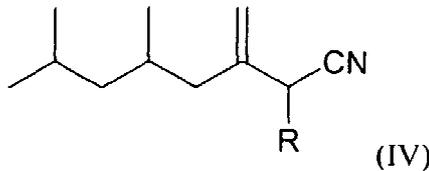
10 3. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general (III) siguiente:



(III)

en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, sus isómeros Z o E, sus enantiómeros y sus diastereoisómeros.

4. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general (IV) siguiente:

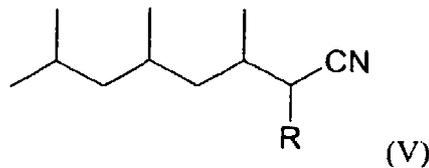


(IV)

15

en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, sus enantiómeros y sus diastereoisómeros.

5. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general (V) siguiente:

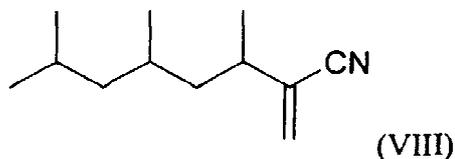


(V)

en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, sus enantiómeros y sus diastereoisómeros.

20

6. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula general (VIII) siguiente:



sus enantiómeros y sus diastereoisómeros.

- 5 7. Composición, **caracterizada porque** comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un isómero o de una mezcla de isómeros, de un enantiómero o de una mezcla de enantiómeros, o de una mezcla racémica, o de un diastereoisómero o de una mezcla de diastereoisómeros.
8. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada porque** comprende una mezcla de compuestos de fórmula (II), (III), (IV) tal como se ha definido en las reivindicaciones 2 a 4.
- 10 9. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada porque** comprende al menos uno de los dos isómeros Z y E del compuesto (II) tal como se ha definido en la reivindicación 2 o una mezcla de los citados dos isómeros.
10. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada porque** comprende al menos uno de los cuatro diastereoisómeros del compuesto (V) tal como se ha definido en la reivindicación 5 o una mezcla de los citados cuatro isómeros.
- 15 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizada porque** contiene al menos un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos otra sustancia aromática.
12. Composición de perfumería, especialmente una base o concentrado perfumante, agua de colonia, eau de tocador o perfume, **caracterizada porque** comprende al menos un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11
- 20 13. Composición cosmética, especialmente una crema para el rostro y el cuerpo, polvos de talco, aceite para el cabello o para el cuerpo, champú, loción capilar, sal de baño, aceite de baño, gel de ducha, gel de baño, jabón de tocador, antitranspirante corporal, desodorante corporal, lociones, crema de afeitado, jabón de afeitado, crema, dentífrico, enjuague bucal, pomada, **caracterizada porque** contiene al menos un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a
- 25 **11**.
14. Producto de mantenimiento, especialmente un ablandador, detergente, lejía, desodorante ambiental, **caracterizada porque** comprende al menos un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11
- 30 15. Utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, como agente aromático o como agente de enmascaramiento de olores o como agente de neutralización de olores, opcionalmente junto con otros agentes aromáticos.
- 35 16. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que una cetona, especialmente la dimetil-4,6 heptanona-2, y el ácido cianoacético o uno de sus ésteres, se someten a una condensación de Knoevenagel.