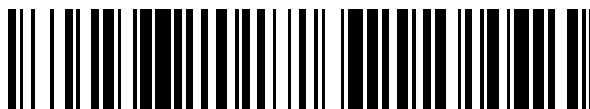


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 766**

51 Int. Cl.:

C11B 9/00 (2006.01)

C07C 49/115 (2006.01)

C07C 49/21 (2006.01)

C07C 49/557 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011** **E 11723700 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2580309**

54 Título: **Biciclo-cetonas como ingredientes perfumantes**

30 Prioridad:

08.06.2010 EP 10165239

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

21.10.2014

73 Titular/es:

FIRMENICH SA (100.0%)
1, route des Jeunes, P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH

72 Inventor/es:

BIRKBECK, ANTHONY A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 510 766 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

Biciclo-cetonas como ingredientes perfumantes.

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere al campo de la perfumería. Más particularmente, la misma se refiere al uso como un ingrediente perfumante de algunos derivados de biciclo-cetona de fórmula (I), como se muestra en el presente documento posteriormente. Además, la presente invención comprende también aspectos tales como unos en los que el compuesto de la invención es parte de una composición perfumante o de un producto de consumo perfumante.

Técnica anterior

- 10 A nuestro mejor saber y entender, los presentes compuestos son nuevos compuestos químicos.

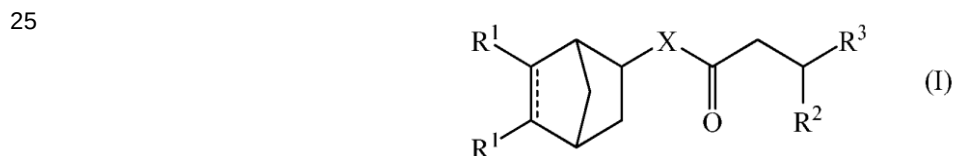
- Los compuestos con la estructura química más cercana y de los que se describen que tienen propiedades organolépticas valiosas son aquellos de los que se informa en el documento US 6184419, y en particular la 2-ciclohexil-1,6-heptadien-3-ona. Sin embargo, de estos compuestos de la técnica anterior se informa que tienen notas de hojas verdes-gálbano (es decir una nota de hojas verdes picantes y ácida/agresiva) y notas con olor de frutas, más otras notas que están ausentes de olor de los compuestos de la presente invención, en otras palabras una nota completamente diferente.

- Los compuestos con la estructura química más cercana y de los que se describe que tienen propiedades organolépticas valiosas son aquellos de los que se informa en el documento WO 09/128026, y en particular la 1-ciclohexil-5-hexen-2-ona. Sin embargo, de estos compuestos de la técnica anterior se informa que tienen una nota de olor de piña-afrutada, en otras palabras un olor y tonalidad completamente diferentes.

Nada en las dos técnicas anteriores sugiere que los compuestos de la invención podrían tener su olor específico (como se informa posteriormente) o incluso que no tienen para nada un olor.

Descripción de la invención

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que un compuesto de C_{13} - C_{16} de fórmula



- 30 en la que la línea punteada representa un enlace sencillo de carbono-carbono o un doble enlace de carbono-carbono;

un R^1 es un átomo de hidrógeno y el otro R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

X representa un grupo $C=CH_2$ o $C=CHCH_3$ o un grupo CHR^2 o un grupo CHR^2CHR^2 ; cada R^2 , independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y

R^3 representa

- 35 - un grupo de fórmula $CR^4=C(R^4)_2$, cada R^4 representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; o
- un grupo de fórmula



R^4 tiene el mismo significado dado anteriormente; y

dicho compuesto está en la forma de un enantiómero puro o una mezcla de los mismos; puede ser utilizado como un ingrediente perfumante, por ejemplo para impartir un olor caracterizado por una dualidad de notas del tipo de glicolato, alifáticas de hojas verdes y notas de piña-afrutadas, naturales.

De acuerdo con una realización particular de la invención, dichos compuestos (I) son aquellos en los que la línea punteada representa un enlace sencillo de carbono-carbono;

un R^1 es un átomo de hidrógeno y el otro R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

X representa un grupo $C=CH_2$ o un grupo CH_2 o CHR^2CHR^2 ;

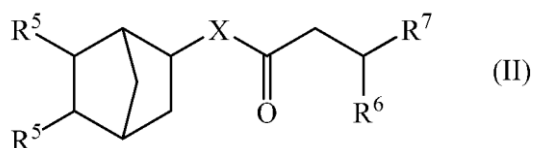
5 cada R^2 , independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo,

R^3 representa

- un grupo de fórmula $CR^4=C(R^4)_2$, R^4 representa, simultáneamente o independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el compuesto (I) es de fórmula

10



en la que un R^5 es un átomo de hidrógeno y el otro R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

15 X representa un grupo como se definió en la fórmula (I);

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

R^7 representa un grupo de fórmula $CR^8=CHR^8$, cada R^8 , independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20 De acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores de la invención, X puede representar un grupo $C=CH_2$ o CHR^6 o CHR^6CHR^6 , en el que cada R^6 es como se definió anteriormente. En particular, X puede representar un grupo CHR^6 o CHR^6CHR^6 , tal como un grupo de CH_2 o de CH_2CH_2 , o simplemente representa un grupo de CHR^6 o de CH_2 .

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, cada R^1/R^5 es un átomo de hidrógeno.

25 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, cada R^2/R^6 es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R^3/R^7 es un grupo de fórmula $CH=CH_2$.

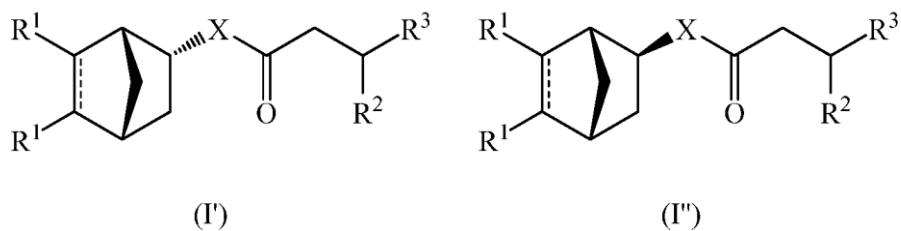
30 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, cada R^8/R^4 es un átomo de hidrógeno.

El compuesto (I), como se definió anteriormente en una cualquiera de las realizaciones, también es un objetivo de la presente invención puesto que el mismo es un compuesto novedoso.

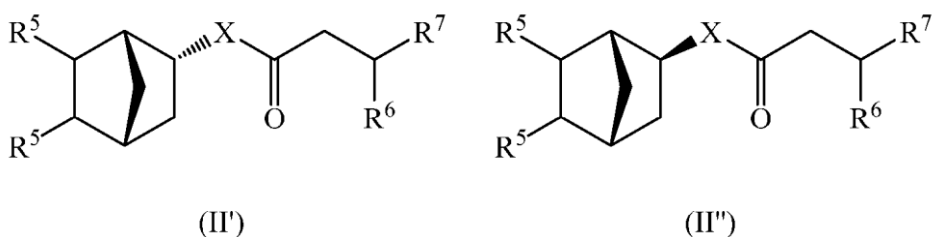
De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, dichos compuestos (I) son compuestos de C_{13} - C_{14} .

35 Por razones de claridad, por la expresión "en los que la línea punteada representa un enlace sencillo de carbono-carbono o un enlace sencillo o doble enlace de carbono-carbono", o semejantes, se entiende el significado normal entendido por una persona experta en la técnica, es decir que la unión total (línea continua y punteada) entre los átomos conectados por la línea punteada, por ejemplo el carbono 2 y el carbono 3, es un enlace sencillo de carbono-carbono o un doble enlace.

40 Como se mencionó anteriormente, el compuesto (I) puede estar en la forma de un enantiómero puro o una mezcla de los mismos. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la invención se refiere a una mezcla de diastereómeros endo y exo de fórmulas



o para el compuesto (II) una mezcla de los diastereómeros de fórmula



en las que la totalidad de R^1 hasta R^7 , X y las líneas punteadas, tienen el mismo significado que se indicó anteriormente.

- De acuerdo con una realización particular de la invención, la mezcla de los compuestos (I') y (I''), o (II') y (II''), comprende al menos 50 %, o aún al menos 60 %, de un diastereómero (I'), o (II'), el porcentaje está relacionado con el peso total de la mezcla.

Como ejemplos específicos de los compuestos de la invención se pueden citar, como un ejemplo no limitativo, la 1-((1RS,2RS,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona (en particular en la forma de una mezcla 70/30 de la 1-((1RS,2RS,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona y la 1-((1RS,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona) que posee un olor que está asociado con una nota de hojas verdes del tipo del glicolato (es decir relativamente dulce y no agresiva) con una nota afrutada-de piña de intensidad semejante, y además dicho compuesto también posee una nota de alga marina. La nota total es muy fuerte, especialmente para tal tipo de olor. Los recuerdos del perfil olfativo de una síntesis bien balanceada de las notas de hojas verdes de los glicolatos (por ejemplo glicolato de alil amilo o fenoxiacetato de alilo) y la nota de la piña de algunos derivados alílicos (por ejemplo, el heptanoato o caproato de alilo).

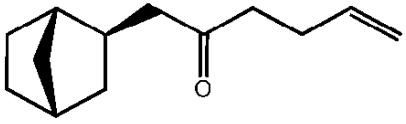
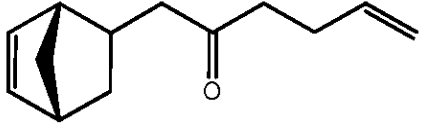
Como otro ejemplo, se puede citar un compuesto muy apreciado por el fabricante de perfumes, especialmente la 1-((1RS,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)hept-6-en-3-ona que posee un olor caracterizado por una dualidad de notas del tipo de glicolato, alílicas de hojas verdes, y notas afrutadas-de piña naturales, pero que se diferencia del ejemplo anterior porque también tiene un indicio adicional muy ligero de una nota de hojas verdes, y porque es menos poderosa que una citada anteriormente.

Como otros ejemplos específicos, pero no limitativos, de los compuestos de la invención, se pueden citar los siguientes en la tabla 1:

Tabla 1: Compuestos de la invención y sus propiedades de olor

Estructura y nombre del compuesto	Notas de olor
2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)hepta-1,6-dien-3-ona	Olor que posee notas del glicolato de amilo y de la piña

(continuación)

 1-((1RS,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ona	Un olor fuerte que asocia una nota de hojas verdes del tipo de glicolato con una nota afrutada-de la piña de una intensidad semejante. Cercano al olor de la 1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona
 1-((1RS,4RS)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-hex-5-en-2-ona	Cercano al olor de la 1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona, pero se diferencia porque tiene una nota grasosa y porque es más débil que el compuesto mencionado anteriormente.

De acuerdo con una realización particular de la invención, los compuestos de fórmula (I) son 1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona, y en particular una mezcla de 1-((1RS,2RS,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona y 1-((1RS,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona), 1-((1RS,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)hept-6-en-3-ona o 1-((1RS,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ona.

Cuando el olor del compuesto (I) de la invención se compara con aquel de los compuestos de la técnica anterior divulgados en el documento US 6184419, entonces los compuestos de la invención se distinguen por sí mismos porque tienen la tonalidad de la nota de hojas verdes que no es picante, que es más dulce y que es mucho menos agresiva que los compuestos de la técnica anterior (una nota de gálbano que está asociada con una nota pirazínica, de hojas verdes, química y picante, agresiva, ácida). Además, aunque los compuestos de la invención poseen notas de hojas verdes y afrutadas de intensidad semejante, los compuestos divulgados en el documento US 6184419 poseen un carácter de gálbano mucho más fuerte que uno de la piña. Otra diferencia importante es que los presentes compuestos (I) están careciendo, o no poseen notas metálicas, de madera, de grosella negra o anísicas, significativas, como lo contrario de los compuestos divulgados en el documento US 6184419.

Cuando el olor del compuesto (I) de la invención es comparado con aquel de los compuestos de la técnica anterior descritos en WO 09/128026, entonces los compuestos de la invención se distinguen por sí mismos porque tienen una nota de hojas verdes.

Dichas diferencias conducen a los compuestos de la invención y a los compuestos de la técnica anterior que van a ser adecuados cada uno para diferentes usos, es decir para impartir diferentes impresiones organolépticas.

Como se mencionó anteriormente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como un ingrediente perfumante. En otras palabras, se refiere a un procedimiento para conferir, mejorar, actualizar o modificar las propiedades del olor de una composición perfumante o de un artículo perfumado, tal procedimiento comprende agregar a la composición o artículo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I). Por el "uso de un compuesto de fórmula (I)" se tiene que entender también aquí el uso de cualquier composición que contenga un compuesto (I) y que pueda ser empleado ventajosamente en la industria de la perfumería.

Dichas composiciones, que en efecto pueden ser empleadas ventajosamente como ingredientes perfumantes, también son un objeto de la presente invención.

Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es una composición perfumante que comprende:

- i) como un ingrediente perfumante, al menos un compuesto de la invención como se definió anteriormente;
- ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de un portador de perfumería y una base de perfumería; y
- iii) opcionalmente al menos un adyuvante de perfumería.

Por "portador de perfumería" se entiende aquí un material que es prácticamente neutral desde un punto de vista de la perfumería, es decir que no altera significativamente las propiedades organolépticas de los ingredientes

perfumantes. Dicho portador puede ser un líquido o un sólido.

Como portador líquido se pueden citar, como ejemplos no limitativos, un sistema emulsionante, es decir un sistema de un solvente y un sistema tensioactivo, o un solvente utilizado comúnmente en perfumería. Una descripción detallada de la naturaleza y el tipo de los solventes utilizados comúnmente en perfumería no puede ser exhaustiva. Sin embargo, se pueden citar como ejemplos no limitativos los solventes tales como dipropilenglicol, ftalato de dietilo, miristato de isopropilo, benzoato de bencilo, 2-(2-etoxietoxi)-1-etanol o citrato de etilo, los cuales son los más utilizados comúnmente. Para las composiciones que comprenden tanto un portador de perfumería como una base de perfumería, otros portadores de perfumería adecuados, que aquellos especificados previamente, también pueden ser etanol, mezclas de agua/etanol, limoneno u otros terpenos, isoparafinas tales como aquellas conocidas bajo la marca registrada Isopar® (origen: Exxon Chemical) o los éteres de glicol y los ésteres del éter del glicol tales como aquellos conocidos bajo la marca registrada Dowanol® (origen: Dow Chemical Company).

Como un portador sólido se pueden citar, como ejemplos no limitativos, gomas o polímeros absorbentes, o incluso materiales de encapsulación. Los ejemplos de tales materiales pueden comprender materiales plastificantes y formadores de pared, tales como los mono, di o trisacáridos, almidones naturales o modificados, hidrocoloides, derivados de celulosa, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, proteínas o pectinas, o aún los materiales citados en los textos de referencia tal como en H. Scherz, Hydrokolloids: Stabilisatoren, Dickungs- und Gehermittel in Lebensmittel, Band 2 der Schriftenreihe Lebensmittelchemie, Lebensmittelqualität, Behr's Verlag GmbH & Co., Hamburgo, 1996. La encapsulación es un proceso bien conocido por una persona experta en la técnica, y puede ser efectuada, por ejemplo, utilizando técnicas tales como el secado por rociado, la aglomeración o aún la extrusión; o consiste de una encapsulación de recubrimiento, incluyendo las técnicas de coacervación y de coacervación compleja.

Por "base de perfumería" se entiende aquí una composición que comprende al menos un co-ingrediente perfumante.

Dicho co-ingrediente perfumante no es de fórmula (I). Además, por "co-ingrediente perfumante" se entiende aquí un compuesto, que es utilizado en una preparación perfumante o una composición para impartir un efecto hedónico. En otras palabras, tal co-ingrediente, que va a ser considerado como uno que es perfumante, debe ser reconocido por una persona experta en la técnica como uno que es capaz de impartir o modificar de un modo positivo o agradable el olor de una composición, y no solo porque tiene un olor.

La naturaleza y el tipo de los co-ingredientes perfumantes presentes en la base no garantizan una descripción más detallada aquí, que en cualquier caso podría no ser exhaustiva, la persona experta es capaz de seleccionarlos con base en su conocimiento general y de acuerdo con el uso o aplicación propuesta y el efecto organoléptico deseado. En términos generales, estos co-ingredientes perfumantes pertenecen a clases químicas tan variadas como los alcoholes, las lactonas, los aldehídos, las cetonas, los ésteres, los éteres, los acetatos, los nitrilos, los terpenoides, los compuestos heterocíclicos nitrogenados o sulfurados y los aceites esenciales, y los co-ingredientes perfumantes pueden ser de origen natural o sintético. Muchos de estos co-ingredientes son listados en cualquier caso en los textos de referencias tales como el libro por S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, 1969, Montclair, New Jersey, EUA, o sus versiones más recientes, o en otros trabajos de naturaleza semejante, así como en la abundante literatura de patentes en el campo de la perfumería. También se entiende que los co-ingredientes también pueden ser compuestos conocidos para liberar de una manera controlada varios tipos de compuestos perfumantes.

Por "adyuvante de perfumería" se entiende aquí un ingrediente capaz de impartir un beneficio agregado adicional tal como un color, una resistencia a la luz particular, una estabilidad química, etc. Una descripción detallada de la naturaleza y el tipo del adyuvante utilizado comúnmente en las bases perfumantes puede no ser exhaustiva, pero tiene que ser mencionado que los ingredientes son bien conocidos para una persona experta en la técnica.

Una composición de la invención que consiste de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un portador de perfumería representa una realización particular de la invención así como la composición perfumante que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), al menos un portador de perfumería, al menos una base de perfumería, y opcionalmente al menos un adyuvante de perfumería.

Es útil mencionar aquí que se tiene la posibilidad de que, en las composiciones mencionadas anteriormente, más de un compuesto de fórmula (I) sea importante porque hace posible que la persona que prepara el perfume prepare notas, perfumes, que posean la tonalidad del olor de varios compuestos de la invención, creando así nuevas herramientas para este trabajo.

Por razones de claridad, también se entiende que cualquier mezcla que resulte directamente de una síntesis química, por ejemplo un medio de la reacción sin una purificación adecuada, en la cual el compuesto de la invención podría estar involucrado como una materia prima, un producto intermedio o un producto final, podría no ser considerada como una composición perfumante de acuerdo con la invención debido a que la mezcla no proporciona el compuesto inventivo en una forma adecuada para perfumería.

Además, el compuesto de la invención también puede ser utilizado ventajosamente en la totalidad de los campos de la perfumería moderna, es decir la perfumería fina o funcional, para impartir un olor de manera positiva o para

modificar el olor de una manera positiva de un producto de consumo dentro del cual el compuesto (I) es agregado. En consecuencia, un producto de consumo perfumante que comprende:

- i) como un ingrediente perfumante, al menos un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente; y
- ii) una base de perfumería fina o funcional;

5 también es un objeto de la presente invención.

Por razones de claridad, se tiene que mencionar que, por "producto de consumo perfumante" se entiende un producto de consumo que se espera que suministre al menos efecto perfumante, en otras palabras es un producto de consumo perfumado para. Por razones de claridad, se tiene que mencionar que, por "base de perfumería fina o funcional" se entiende aquí un producto de consumo que es compatible con los ingredientes perfumantes y se espera que suministre un olor agradable a la superficie a la cual el mismo es aplicado (por ejemplo, la piel, el

10 cabello, un textil, o una superficie de la casa). En otras palabras, un producto de consumo perfumante de acuerdo con la invención comprende la formulación funcional, así como agentes benéficos adicionales de manera opcional, que corresponden al producto de consumo deseado, por ejemplo un detergente o un refrescante del medio ambiente, y una cantidad efectiva olfatoria de al menos un compuesto de la invención.

15 La naturaleza y el tipo de los constituyentes de la base de perfumería fina o funcionalizada no garantizan una descripción más detallada aquí, la cual en cualquier caso podría ser no exhaustiva, la persona experta es capaz de seleccionarlas con base en su conocimiento general y de acuerdo con la naturaleza y el efecto deseado de dicho producto.

Los ejemplos no limitativos de una base de perfumería fina o funcional, adecuada, pueden ser un perfume, tal como un perfume fino, una colonia o una loción para después del afeitado; un producto para el cuidado de tejidos, tal como un detergente líquido o sólido, un suavizante de tejidos, un refrescante de tejidos, agua para una plancha, un papel, o un blanqueador; un producto para el cuidado del cuerpo, tal como un producto para el cuidado del cabello (por ejemplo, un champú, una preparación colorante del cabello o una solución de rociado para el cabello), una preparación cosmética (por ejemplo una crema desvanecedora o un desodorante o un antitranspirante), un producto para el cuidado de la piel (por ejemplo un jabón perfumado, una espuma, aceites o un gel para la ducha o el baño, o un producto de higiene); un producto para el cuidado del medio ambiente, tal como un ambientador o un ambientador en polvo "listo para ser utilizado"; o un producto para el cuidado del hogar, tal como un limpiador, un detergente para los platos o un detergente para superficies duras.

Algunas de las bases para el producto de consumo mencionadas anteriormente pueden representar un medio agresivo para el compuesto de la invención, de modo que puede ser necesario proteger este último de la descomposición prematura, por ejemplo por encapsulación o por la aglutinación química a otra sustancia química que es adecuada para liberar el ingrediente de la invención durante un estímulo externo adecuado, tal como una enzima, la luz, el calor o el cambio de pH.

Las proporciones en las cuales los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser incorporados en los diversos artículos o composiciones mencionados anteriormente varían dentro de un amplio intervalo de valores. Estos valores dependen de la naturaleza del artículo que va a ser perfumado y del efecto organoléptico deseado, así como de la naturaleza de los co-ingredientes en una base dada cuando los compuestos de acuerdo con la invención son mezclados con los co-ingredientes perfumantes, los solventes o los aditivos utilizados comúnmente en la técnica.

Por ejemplo, en el caso de las composiciones perfumantes, las concentraciones típicas son del orden de 0,01 % hasta 10 % en peso, o aún mayor, de los compuestos de la invención basado en el peso de la composición dentro de la cual los mismos son incorporados. Las concentraciones inferiores que estas, tales como del orden de 0,001 % hasta 5 % en peso, pueden ser utilizadas cuando estos compuestos son incorporados en los artículos perfumados, el porcentaje está relacionado con el peso del artículo.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con un procedimiento como se describe en los ejemplos.

Ejemplos

La invención será descrita ahora con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica, las temperaturas están indicadas en grados centígrados (°C); los datos espectrales de RMN son registrados en CDCl₃ (si no se establece de otra manera) con una máquina de 360 o 400 MHz para ¹H y ¹³C, los desplazamientos químicos δ están indicados en ppm con respecto a TMS como estándar, las constantes de acoplamiento J son expresadas en Hz.

Ejemplo 1**Síntesis de los compuestos de fórmula (I)****Preparación de 1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona****a) 2-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetato de metilo**

- 5 En un autoclave s/s, con carbón vegetal tratado con paladio (2,0 g, 10 % de Pd/C) se agregó al 2-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)acetato de metilo (ref. G. A. Olah, A-H, Wu, O. Farooq, G. K. Surya Prakash, *Synthesis*, **1988**, 537-538] (65,5 g, 0,39 moles) y la suspensión se evacuó, luego se purgó con gas hidrógeno (3 x). Luego se agitó la suspensión bajo una atmósfera de gas hidrógeno (85 bares) durante 12 horas. La suspensión se filtró a través de un tapón corto de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó además por destilación de bulbo a bulbo 150-160 °C a 0,3 mbares y dio el éster saturado, 63,1 g, 95 % como un aceite incoloro (mezcla de los isómeros endo/exo, 70:30).

¹H RMN: 3,65 (s, 3H), 2,33 (d, J=1, 0,6H), 2,31 (s, 1,4H), 2,31-2,10 (m, 3H), 1,97 (s am., 0,3H), 1,93-1,78 (m, 1,4H), 1,56-1,42 (m, 3H), 1,39-1,01 (m, 2H), 0,66 (ddd, J = 12,2, 5,3, 2,4, 0,7H).

- 15 ¹³C RMN: 174,1, 173,7 (s), 51,4, 51,38 (c), 41,2 (d), 41,1 (t), 40,2 (d), 39,8 (t), 38,4 (t), 37,4 (t), 37,1 (d), 36,8 (d), 36,6 (d), 36,4, 35,2, 30,0, 29,8, 28,6, 22,6 (t).

b) 2-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-etanol

- Una solución del éster saturado obtenido bajo a) (63,1 g, 0,375 moles) en éter dietílico anhidro (200 ml) se agregó lentamente por goteo a una suspensión agitada mecánicamente de LiAlH₄ (10 g, 0,25 mol) en éter dietílico anhidro (300 ml) a temperatura ambiente. La reacción exotérmica permitió que se calentara a un reflujo suave. La suspensión se dejó enfriar y agitó durante unas 12 horas más. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se agregó agua (10 ml) cuidadosamente, seguido por NaOH acuoso al 15 % (10 ml) y luego agua (30 ml). El MgSO₄ anhidro se agregó entonces, la suspensión se agitó durante unos 30 minutos más, luego se filtró. La torta del filtro se lavó con éter, luego el filtrado combinado se concentró *in vacuo* para dar el alcohol, 51,6 g, 98 %.

- 25 ¹H RMN: 3,62 (t, J=7,2, 2H), 2,19, (s am., 0,3H), 2,15 (t, J=4,6, 0,7H), 2,09 (t, J=3,8), 1,96 (s am., 0,3H), 1,90-1,80 (m, 0,7H), 1,76 (dddd, J=11,8, 11,3, 4,5, 2,7, 1H), 1,66-1,25 (m, 7H), 1,19-1,00 (m, 2H), 0,63 (ddd, J=11,6, 5,0, 2,5, 0,7H).

¹³C RMN: 62,6, 61,6 (t), 41,2, 40,0 (d), 39,9 (t), 38,4 (d), 38,1 (t), 37,0 (d), 36,9 (t), 36,6, 36,3 (d), 36,0, 35,3, 30,4, 30,1, 28,8, 22,5 (t).

c) 2-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetaldehído

- 30 Se suspendió el clorocromato de piridinio (116 g, 0,54 mol) en diclorometano (1000 ml) que contiene gel de sílice (150 g). Después de 15 minutos de agitación mecánica, una solución del alcohol obtenido bajo b) (54 g, 0,385 mol) en diclorometano (400 ml) se agregó rápidamente por goteo. Después de 30 minutos se agregó una porción adicional del clorocromato de piridinio (5 g) y la suspensión se agitó durante unos 30 minutos más, luego se diluyó con éter (500 ml). Se agregó celite (25 g) y se agitó durante unos 15 minutos más, luego se filtró a través de un tapón de celite/sílice. La torta del filtro se lavó con éter y el filtrado combinado se concentró *in vacuo* para dar el aldehído puro, 56 g que se emplearon directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) 1-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ol

- Las virutas de magnesio (11 g, 0,458 mol) se agitaron magnéticamente bajo éter dietílico anhidro (20 ml), se agregaron varias gotas del 4-bromo-1-buteno para empezar la reacción de Grignard, una vez que el éter dietílico anhidro iniciado (100 ml) se agregó seguido por una solución del 4-bromo-1-buteno (63,45 g, 0,47 mol) en éter dietílico anhidro (200 ml). Se observó una reacción exotérmica y la velocidad de adición fue tal que un reflujo suave se mantuvo. Después de la separación completa de las virutas de magnesio se dejó enfriar la suspensión a temperatura ambiente. A continuación, se agregó lentamente una solución del aldehído obtenido bajo c) (54 g, 0,39 mol) en éter dietílico anhidro (200 ml) por goteo a tal velocidad para mantener un reflujo suave. La solución se agitó durante unas 12 horas más, luego se vertió en una mezcla de hielo y cloruro de amonio saturado. La mezcla así obtenida se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y los solventes se removieron *in vacuo*, para dar el alcohol con un rendimiento del 91 %.

¹H RMN: 5,90-5,79 (m, 1H), 5,08-4,95 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 1H), 2,28-2,06 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,64-1,00 (m, 12H), 0,67-0,57 (m, 0,7H).

- 50 ¹³C RMN: 138,7, 138,68 (d), 114,7, 114,72 (t), 71,0, 70,9, 70,3, 69,6 (d), 44,9, 44,7 (t), 41,9 (d), 40,9 (t), 40,7, 40,6 (d), 40,5 (t), 40,0 (t), 39,83, 39,82 (t), 38,7 (t), 38,4 (d), 37,9 (t), 37,3 (d), 37,14, 37,1 (t), 37,0, 36,9 (d), 36,8, 36,7, 36,6 (t), 36,5, 36,4, 36,3 (d), 35,4, 35,2 (t), 30,2 30,14, 30,12, 30,1 (t), 22,6, 22,5 (t).

e) 1-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ona

Se suspendió clorocromato de piridinio (60 g, 0,28 mol) en diclorometano (500 ml) que contiene gel de sílice (200 g). Después de 15 minutos de agitación mecánica, una solución del alcohol obtenido bajo d) (35 g, 0,18 mol) en diclorometano (200 ml) se agregó rápidamente por goteo. Después de 60 minutos, se agregó una porción adicional del clorocromato de piridinio (5,0 g) en una porción y la suspensión se agitó durante unos 60 minutos más, luego se diluyó con éter (500 ml). Se agitó durante unos 15 minutos más, luego se filtró a través de un tapón de celite/sílice. La torta del filtro se lavó con éter y el filtrado combinado se concentró *in vacuo* para dar la acetona sin refinar, 30,6 g como un aceite café verdusco. La purificación adicional por destilación utilizando una columna Vigreux a 0,11 mbares y 60-130 °C dio la acetona deseada 21 g. La destilación de bulbo a bulbo de la cetona sin refinar a 130 °C a 0,11 mbares dio la cetona pura 15,5 g, 44,8 %, como una mezcla de los isómeros endo:exo (70:30).

¹H RMN: 5,86-5,75 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,97 (ddt, J=10,2, 1,7, 1,3, 1H), 2,52-2,36 (m, 3H), 2,35-2,11 (m, 4H), 1,94-1,88 (m am., 1H), 1,83 (dddd J=12,3, 11,9, 4,7, 3,0, 1H), 1,55-1,16 (m, 6H), 1,16-1,04 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 0,3H) y 0,58 (ddd, J = 12,3, 5,3, 2,7, 0,7H) ppm.

¹³C RMN: 210,4, 210,0 (s), 137,3 (d), 115,1 (t), 50,2, 46,3, 42,0 (t), 41,3, 40,2 (d), 39,8, 38,1 (t), 37,3, 37,1 (d), 36,9 (t), 36,8, 35,5 (d), 35,2, 30,0, 29,9, 28,5, 27,8, 22,8 (t).

Preparación de 1-((1RS,2SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ona**a) 4-((1RS,2SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-oxobutanoato de metilo**

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendió metóxido de sodio (15,61 g, 289 mmoles) en el carbonato de dimetilo (120ml). La mezcla se calentó bajo reflujo y una solución de 1-((1RS,2R,4RS)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)propan-2-ona (20g, 131 mmoles, véase W. Reusch. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1882) en carbonato de dimetilo (120 ml) se agregó lentamente por goteo durante 1 hora. El metanol formado se removió por medio de un azeótropo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas más, luego se enfrió y se concentró a sequedad *in vacuo*. El sólido se repartió entre NH₄Cl saturado que contiene HCl al 10 % (5 ml) y éter. La fase acuosa se volvió a extraer con éter, y luego la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el cetoéster sin refinar. La purificación adicional por destilación utilizando una columna Vigreux, 0,13 mbares, p. e. 70 °C, proporcionó el cetoéster puro, 21 g.

¹³C RMN: 202,4 (c), 167,7 (c), 52,3 (CH₃), 50,3 (CH₂), 49,2 (CH₂), 41,2 (CH), 38,0 (CH₂), 37,1 (CH), 36,7 (CH), 35,3 (CH₂), 29,8 (CH₂), 28,5 (CH₂).

b) 2-(2-(1RS,2SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetil)pent-4-enonato de metilo

Una mezcla de carbonato de potasio (6,85 g, 49,9 mmoles) y yoduro de sodio (0,6 g, 4 mmoles) se suspendió en metanol (25 ml) y luego se calentó a 50 °C para dar una solución de color amarillo tenue. Una solución del cetoéster obtenida bajo a) (10,0 g, 47,6 mmoles) en metanol (10 ml) se agregó rápidamente, luego se agitó durante unos 90 minutos más a 50 °C, luego se agregó cloruro de alilo (4,65 ml, 57 mmoles) durante 5 minutos. La solución se calentó a 50 °C durante unas 15 horas más. La suspensión se enfrió, luego se vertió en NH₄Cl y se extrajo dos veces con éter. La fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el cetoéster de alilo sin refinar. La purificación adicional por destilación de bulbo a bulbo a 0,2 mbares y 165 °C dio el cetoéster de alilo deseado en una cantidad de 8,65 g como una mezcla de los isómeros (1:1).

¹³C RMN: 204,2 (c), 169,7 (c), 134,3 (CH), 117,5 (CH₂), 58,5, 58,4 (CH), 52,4 (CH₃), 49,6, 49,5 (CH₂), 41,2, 41,0 (CH), 38,1, 38,0 (CH₂), 36,8, 36,7 (CH), 35,31, 35,29 (CH₂), 32,3, 32,2 (CH₂), 29,81, 29,78 (CH₂), 28,6, 28,5 (CH₂).

c) 1-((1RS,2SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-ona

El cetoéster de alilo (8,0 g, 32 mmoles) se disolvió en etanol (100 ml) que contiene hidróxido de potasio (2,7 g, 47,9 mmoles) y la solución se calentó bajo reflujo durante 2 horas para dar una solución amarilla. La solución se enfrió, luego se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se agregó HCl concentrado para dar un pH de 2. Esta solución se calentó a 60 °C durante unos 45 minutos más, luego se enfrió. Se extrajo con éter (2 x), la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar la cetona sin refinar en una cantidad de 6,93 g como un aceite amarillo tenue. La purificación adicional por cromatografía en un cartucho Puriflash (Si-HP 80G) con el acetato de ciclohexano:etilo (99:1) como el eluyente en el cual solamente las fracciones puras se combinaron, dio la cetona pura en una cantidad de 0,7 g como un aceite incoloro.

¹³C RMN: 210,0 (c), 137,2 (CH), 115,1 (CH₂), 50,2 (CH₂), 42,0 (CH₂), 41,3 (CH), 38,1 (CH₂), 37,4 (CH), 36,8 (CH), 35,3 (CH₂), 29,9 (CH₂), 28,6 (CH₂), 27,8 (CH₂).

Preparación de 2-(biciclo[2.2.1]hepta-2-il)hepta-1,6-dien-3-ona**a) 2-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acrilaldehído**

El aldehído preparado previamente (5,5 g, 39,8 mmoles) se suspendió en una solución de formaldehído (37 % acuosa, estabilizada con metanol, 3,3 ml) y luego se calentó rápidamente a reflujo. Luego se agregó rápidamente dibutilamina (1,07 ml) por medio de una jeringa. La suspensión se calentó bajo reflujo durante unas 2 horas más, luego se enfrió. Se extrajo dos veces con éter, la fase orgánica combinada se lavó con agua, luego con HCl (5%), luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el enal sin refinar, 4,5 g. (endo:exo, 2:1).

¹³C RMN: 195,3, 195,2 (CH), 154,8, 151,4, (c), 133,5, 131,6 (CH₂), 40,6 (CH), 40,4 (CH₂), 39,7, 39,4, 39,0 (CH), 37,0 (CH), 36,7 (CH), 36,66 (CH₂), 35,7 (CH₂), 32,8, 30,0, 29,9, 28,8, 22,9 (CH₂).

b) 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hepta-1,6-dien-3-ol

A las piezas de magnesio (1,08 g, 45 mmoles) suspendidas y agitadas en éter anhidro (3 ml) se agregó el 1,2-dibromoetano (varias gotas) seguido por varias gotas del 4-bromo-1-butenol. Una vez que se inició la formación de Grignard, se agregó lentamente por goteo el resto del 4-bromo-1-butenol (5,94 g, 44 mmoles) en éter anhidro (40 ml) a una velocidad de tal modo que sea mantenido un reflujo suave. Después del consumo del magnesio, el enal (4,4 g, 29,5 mmoles) en éter anhidro (40 ml) se agregó lentamente por goteo. Se dejó que se logre el reflujo durante la adición, luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La solución se vertió sobre hielo y NH₄Cl saturado. Se extrajo dos veces con éter, luego la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el alcohol sin refinar como una mezcla de isómeros, 6,1 g. La purificación adicional por medio de destilación de bulbo a bulbo a 0,1 mbares y 150 °C dio el alcohol puro como una mezcla de endo:exo (2:1) de isómeros y 1:1 de los diastereoisómeros (5,05 g).

¹³C RMN: 157,4, 153,3, 152,4, 138,6, 138,5, 138,4, 114,8, 114,78, 109,9, 108,6, 107,2, 106,5, 75,2, 75,1, 74,4, 74,3, 43,7, 43,5, 43,4, 43,1, 41,9, 40,9, 40,6, 40,5, 40,4, 40,0, 38,8, 37,7, 37,1, 36,6, 36,4, 36,2, 35,8, 35,3, 35,2, 35,2, 34,8, 33,8, 33,4, 30,5, 30,4, 30,2, 30,2, 30,1, 30,0, 28,7, 28,6, 22,9, 22,8.

c) 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hepta-1,6-dien-3-ona.

Se agregó la mezcla de alcoholes (5,0 g, 24,3 mmoles) en pentano (5 ml) en una porción a una suspensión agitada de dióxido de manganeso (42 g, 485 mmoles) en pentano (250 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una porción adicional de dióxido de manganeso (20 g) se agregó y la suspensión se agitó durante unos 30 minutos más a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con pentano. Los solventes se removieron *in vacuo* para dar la cetona sin refinar, 4,11 g como un aceite amarillo tenue. La destilación de bulbo a bulbo a 140 °C y a 0,1 mbares proporcionó entonces la enona deseada en una cantidad de 3,53 g como una mezcla de los isómeros endo y exo (7:3).

¹³C RMN: 202,3, 201,8, 153,2, 150,2 (c), 137,5, 137,4 (CH), 121,9, 120,4, 115,1, 115,08 (CH₂), 41,4, 41,1, 40,7 (CH), 40,5 (CH₂), 40,0 (CH), 37,7, 37,5, 37,4 (CH₂), 37,2, 36,8 (CH), 35,7, 33,1, 30,0, 28,8, 28,5, 28,46, 22,9 (CH₂).

Preparación de 1-((1SR,2RS,4RS)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hept-6-en-3-ona**35 a) Mezcla de (E/Z)-1-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hepta-1/2,6-dien-3-ona**

Un matraz de 100 ml de tres bocas se equipó con un aparato de Kutscher-Steudel lleno con una solución de NaCl saturada y tolueno (5 ml). Se agregó piperidina (1,21 g, 14,25 mmoles) a una solución de ácido benzoico (1,74 g, 14,25 mmoles) en alilacetona (9,33 g, 0,95 mmoles) y tolueno (45 ml). Se agregó el (1SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-carbaldehído (5,90 g, 47,5 mmoles) en una porción y la solución se calentó bajo reflujo durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a 25°, se hidrolizó con una solución acuosa de HCl al 5 %, (250 ml) y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O, NaOH al 5 %, H₂O y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar un aceite amarillo (8,27 g). La destilación de bulbo a bulbo a 90-115°/0,05 mbares produjo las enonas, 7,56 g como una mezcla de los isómeros de doble enlace E/Z y α,β y β,γ.

¹³C RMN: 208,6, 199,7, 199,6, 152,4, 152,1, 146,1, 137,9, 137,6, 137,4, 137,3, 137,2, 137,1, 136,6, 136,0, 134,3, 133,2, 132,4, 129,4, 128,8, 115,1, 115,0, 110,4, 110,3, 50,7, 50,3, 49,7, 49,7, 48,0, 47,9, 45,6, 45,5, 44,4, 44,1, 42,9, 42,4, 42,2, 41,7, 41,4, 41,2, 41,0, 39,5, 39,1, 34,0, 32,7, 32,6, 31,7, 28,2, 28,1, 27,8, 27,7.

b) 1-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hept-6-en-3-ona

Bajo una atmósfera de argón, se agregaron el 1,2-bis(difenilfosfin)benceno (13,5 mg, 0,03 mmoles, se pesó en una cámara para uso con guantes) y Cu(OAc)-H₂O (60 mg, 0,3 mmoles) al tolueno desgasificado y desoxigenado (30 ml) para dar una solución azul-verde que se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 10 minutos previo a la introducción rápida de polimetilhidrosilano (5,32 g, 89 mmoles). La mezcla de la reacción se volvió progresivamente desde azul-verde hasta amarilla-verde. Después de 20 minutos, la mezcla de enona destilada recientemente

obtenida anteriormente (5,96 g, 29,5 mmoles) se agregó por medio de una jeringa. La mezcla de la reacción llegó a ser café oscura (después de 5 minutos) y la temperatura se elevó a casi 35°C. Después de 15 horas a temperatura ambiente, los solventes se removieron *in vacuo*, el residuo se disolvió en THF (112 ml) y se trató sucesivamente con HCl concentrado (0,446 ml) y H₂O (1,60 ml). La solución amarilla se agitó a 50° durante 2 horas. Luego se enfrió la solución a temperatura ambiente, se vertió en NaHCO₃ saturado (150 ml), se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La destilación de bulbo a bulbo a 100-150°/0,05 mbares dio 7,47 g de un líquido amarillo de la mezcla de la cetona deseada y los alcoholes insaturados (alcohol totalmente saturado presente < 4 %). La purificación adicional por cromatografía en un cartucho Puriflash (Si-HP 200G) con tolueno:tetrahidrofurano (299:1 luego 199:1 luego 99:1, 49:1) como el eluyente dio la cetona deseada ligeramente impura 1,65 g como un aceite incoloro seguido por los alcoholes que resultaron de la reducción 1,2 de varios isómeros. La purificación adicional de la cetona por cromatografía en un cartucho Puriflash (Si-HP 40G) con ciclohexano:acetato de etilo (98:2 luego 99:1 luego 97:3) como el eluyente dio la cetona deseada (3:1, endo:exo) la cual se purificó por destilación de bulbo a bulbo a 100-105°/0,05 mbares en una cantidad de 1,07 g.

¹³C RMN: 210,7 (c), 137,2 (CH), 115,2 (CH₂), 41,9 (CH), 41,8 (CH₂), 41,4 (CH₂), 41,0 (CH), 38,0 (CH₂), 36,5 (CH), 35,2 (CH₂), 30,7 (CH₂), 30,0, 28,7, 27,8 (CH₂).

Preparación de 1-((1RS,4RS)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)hex-5-en-2-ona

a) (1RS,4RS)-5-(bromometil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno

En un autoclave s/s, se calentó una mezcla del dímero de ciclopentadieno (71,7 g, 542 mmoles) y bromuro de alilo (98g, 813 mmoles) se calentó a 185° durante 12 horas, luego se enfrió. La mezcla se concentró *in vacuo*, luego se destiló a 27-35 °C a 0,2 mbares para dar el bromuro sin refinar en una cantidad de 127 g. La destilación fraccionada a 82-85 °C a 30 mbares proporcionó el bromuro deseado en una cantidad de 101,6 g como una mezcla endo:exo 85:15.

¹³C RMN: 138,2, 131,6 (CH), 49,7 (CH₂), 45,5 (CH), 43,1 (CH), 42,1 (CH), 38,3, 32,8 (CH₂).

b) 1-((1RS,4RS)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)hex-5-en-2-ol

A las piezas de magnesio (1,54 g, 63 mmoles) suspendidas y agitadas en THF anhidro (3 ml) se agregó yodometano (varias gotas) seguido por varias gotas de bromuro insaturado. La reacción se inició por agitación suave a reflujo, luego se agregó lentamente por goteo una solución que contiene el resto del bromuro insaturado (10 g, 53,5 mmoles) en THF anhidro (40 ml) a una velocidad tal que un reflujo suave se mantuvo. Después del consumo del magnesio, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente, luego se agregó lentamente por goteo el 4-pentenal (4,95 g, 58,8 mmoles) en THF anhidro (40 ml) a tal velocidad que se mantenga un reflujo suave. La mezcla se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, luego la solución se vertió sobre hielo y NH₄Cl saturado. Se extrajo dos veces con éter, luego la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el alcohol sin refinar como una mezcla de isómeros, 10,0 g como un aceite anaranjado. La purificación adicional por cromatografía Puriflash Si-HP 80G con ciclohexano:acetato de etilo (99:1) como el eluyente dio el alcohol como una mezcla de isómeros (85:15 endo:exo y diastereoisómeros), 1,5 g.

¹³C RMN: 138,6, 137,3, 137,1, 132,5, 132,2 (CH), 114,7 (CH₂), 70,85, 70,8 (CH), 49,7, 49,5 (CH₂), 46,2, 45,3 (CH), 42,7 (2), 42,6 (CH), 42,5, 42,4 (CH₂), 37,0, 36,9 (CH₂), 35,2, 35,0 (CH), 32,7, 32,2 (CH₂), 30,1, 30,0 (CH₂), 26,9 (CH₂).

c) 1-((1RS,4RS)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)hex-5-en-2-ona

El PCC (3,23 g, 15 mmoles) se suspendió en una suspensión agitada vigorosamente de gel de sílice (4,0 g) en CH₂Cl₂ (50ml). Después de 15 minutos, se agregó por goteo una solución del alcohol obtenido anteriormente (1,5 g, 7,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente durante unas 3 horas más. Luego se diluyó con éter (30 ml) y se agregó celite (5 g) y luego se filtró a través de una almohadilla de celite/sílice. Se lavó con éter y el filtrado se concentró *in vacuo*. La destilación de bulbo a bulbo a 160 °C a 0,4 mbares dio la cetona deseada como una mezcla de los isómeros endo:exo (85:15), 1,22 g.

¹³C RMN: 210,4 (c), 137,8, 137,2 (CH), 132,2 (CH), 115,1 (CH₂), 49,7 (CH₂), 48,2 (CH₂), 45,7 (CH), 42,6 (CH), 42,0 (CH₂), 33,7 (CH), 32,4, 27,8 (CH₂).

Ejemplo 2

Preparación de una composición perfumante

Una composición perfumante para el detergente de la máquina lavaplatos líquido se preparó mezclando los siguientes ingredientes:

ES 2 510 766 T3

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes en peso</u>
	Acetato de isobornilo	150
	Acetato de feniletilo	20
	Acetato de estirilalilo	20
5	Aldehído C 10	25
	Aldehído C 8	10
	Aldehído hexilcinámico	80
	Anetol	10
	2-metil-pentanoato de etilo ¹⁾	25
10	Butirato de etilo	5
	Caproato de etilo	10
	Aceite esencial de limón	50
	Nitrilo de citronelilo	25
	Acetato de verdilo	100
15	Damascona Alfa	10
	Dihidromircenol	100
	Aceite esencial de eucalipto	80
	Aceite esencial de Gálbano al 10 %*	20
	Geraniol	20
20	Habanolide® ²⁾	100
	Hivernal® ³⁾	15
	Ocimeno	5
	Isoeugenol	5
	Lima	90
25	Limoneno	350
	Linalool	130
	Metilantranilato de metilo	5
	Hedione® ⁴⁾	50
	Fenetilol	60
30	Alfa pineno	50
	Aceite de rosa	30
	Salicilato de amilo	90
	Sclareolate® ⁵⁾	25
	Terpineol	15
35	Timol al 10 %*	10
	Verdox® ⁶⁾	200
	2,4-Dimetil-3-ciclohexen-1-carbaldehído	<u>10</u>
		2000

* en dipropilenglicol

1) origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

2) pentadecenolida; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

5 3) 3-(3,3-dimetil-5-indanil)propanal mezcla de 3-(1,1-dimetil-5-indanil)propanal; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

4) cis-dihidrojasmonato de metilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

5) (S)-2-(1,1-dimetilpropoxi)propanoato de propilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

6) acetato de 2-terc-butil-1-ciclohexilo; origen: International Flavors & Fragrances, EUA.

10 La adición de 100 partes en peso de 1-(bíciclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona (como una mezcla endo/exo 70/30) a la composición descrita anteriormente elevó la fragancia por el refuerzo de las notas de manzana/afrutadas-de piña mientras que se imparte una frescura con su nota de hojas verdes. Cuando en lugar del compuesto de la invención se utilizó la misma cantidad de 2-ciclohexil-1,6-heptadien-3-ona, entonces el efecto fue ligeramente metálico y mucho más fuerte, agresivo y picante así como menos natural, adicionalmente la nota afrutada no fue modificada más que solo ligeramente. Cuando en lugar del compuesto de la invención se utilizó la misma cantidad de 2-ciclohexil-1-ciclohexil-5-hexen-2-ona, el efecto total fue solo percibido entre las notas de piñas de la composición original (por ejemplo butirato o caproato de alilo, 2-metil-pentanoato de metilo, etc.).

Ejemplo 3

Preparación de una composición perfumante

Un agua de tocador para hombre fue preparada mezclando los siguientes ingredientes:

20	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes en peso</u>
	Acetato de hexilo	10
	Acetato de citronelilo	10
	Acetato de geranilo	20
	Aldehído de C 10 al 10 %*	20
25	2-Metil-pentanoato de etilo al 10 % ¹⁾	20
	Gamma undecalactona al 10 %*	20
	Aceite esencial de bergamota	200
	Boisambrene Forte ²⁾	15
	Calone® al 10 %* ³⁾	30
30	Cashmeran® ⁴⁾	10
	Cedróxido	40
	4-Ciclohexil-2-metil-2-butanol	100
	Butirato de dimetil bencil carbinilo	10
	Cumarina	25
35	Damascona alfa al 10 %*	40
	Dihidromircenol	570
	Etilpralina	10
	Etilvainillina	10
	Exaltolide® ⁵⁾	50
40	Floralozone ⁶⁾	10

ES 2 510 766 T3

	3-(4-Metoxifenil)-2-metilpropanal	25
	Gaiac	10
	Geraniol	20
	Habanolide® ⁷⁾	50
5	Hivernal® ⁸⁾	100
	Iso E® ⁹⁾ Super	800
	Isobutirato de Cis-3-hexenol	5
	Aceite esencial de lavanda	120
	Linalool	200
10	Aceite esencial de mandarina	40
	Muscenona Delta ¹⁰⁾	40
	Hedione® ¹¹⁾	100
	Nirvanol® ¹²⁾	10
	Aceite de pachulí	50
15	Aceite esencial de naranja	100
	Romandolide® ¹³⁾	150
	Salicilato de amilo	50
	Salicilato de cis-3-hexenol	10
	Sandela® ¹⁴⁾	30
20	Sclareolate® ¹⁵⁾	60
	Terpineol Alfa	30
	Trimofix® ¹⁶⁾	10
	4-Metil-3-decen-5-ol	5
	Vainillina	20
25	Acetato de 2-terc-butil-1-ciclohexilo	20
	Violettyne al 10 %** ¹⁷⁾	10
	2,4-Dimetil-3-ciclohexen-1-carbaldehído	<u>5</u>
		3200
	* en dipropilenglicol	
30	** en miristato de isopropilo	
	1) origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza	
	2) etoximetilo-éter ciclododecílico; origen: Kao Chemicals, Japón	
	3) 7-metil-2H,4H-1,5-benzodioxepin-3-ona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza	
	4) 1,2,3,5,6,7-hexahidro-1,1,2,3,3-pentametil-4-indenona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza	
35	5) pentadecanolida; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza	
	6) 3-(4/2-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal; origen: International Flavors & Fragrances, EUA	

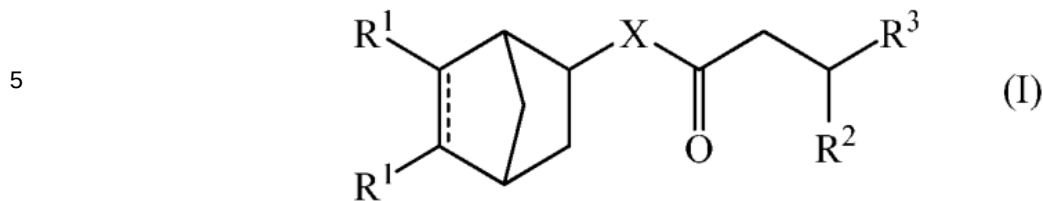
- 7) pentadecenolida; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 8) 3-(3,3-dimetil-5-indanil)propanal mezcla de 3-(1,1-dimetil-5-indanil)propanal; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 5 9) 1-(octahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-etanona; origen: International Flavors & Fragrances, EUA
- 10) 3-metil-5-ciclopentadecen-1-ona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 11) metil cis-dihidrojasmonato; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 12) 3,3-dimetil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 10 13) propanoato de (1S,1'R)-[1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etoxicarbonil]metilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 14) 5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopentenil)-3-metilpentan-2-ol; origen: Givaudan SA, Vernier, Suiza
- 15) (S)-2-(1,1-dimetilpropoxi)propanoato de propilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
- 16) Mezcla de los isómeros de 1-(2,6,10-trimetil-1(2),5,9-ciclododecatrien-1-il)-1-etanona; origen: International Flavors & Fragrances, EUA
- 15 17) 1,3-undecadien-5-ino; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

La adición de 100 partes en peso de 1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-ona (como una mezcla endo/exo 70/30) al agua de tocador descrita anteriormente impartió a esta última un cambio de notas afrutada-de hojas verdes claro que refuerza las notas de lavanda. La nueva fragancia adquirió también un aspecto de alga marina agradable.

- 20 Cuando en lugar del compuesto de la invención se utilizó la misma cantidad de 2-ciclohexil-1,6-heptadien-3-ona, entonces el efecto fue ligeramente metálico y fue mucho más intenso, de tono de hojas verdes/pirazínico-gálbano, seco, agresivo y picante así como menos natural y afrutado, que la fragancia obtenida con el compuesto de la invención. Ningún aspecto de alga marina fue notado en tal caso.
- 25 Cuando en lugar del compuesto de la invención se utilizó la misma cantidad de 2-ciclohexil-1-ciclohexil-5-hexen-2-ona, el efecto total fue un tono más afrutado, como para mujer, y sin el cambio al tono de hojas verdes provisto por el compuesto de la invención. Además, esta fragancia tuvo un impacto mucho menor que uno con el compuesto de la invención.

REIVINDICACIONES

1. El uso como un ingrediente perfumante de un compuesto de C₁₃-C₁₆ de fórmula



en la que la línea punteada representa un enlace sencillo de carbono-carbono o un doble enlace de carbono-carbono;

10 un R¹ es un átomo de hidrógeno y el otro R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

X representa un grupo C=CH₂ o C=CHCH₃ o un grupo CHR² o un grupo CHR²CHR²;

cada R², independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y

R³ representa

15 - un grupo de fórmula CR⁴=C(R⁴)₂, cada R⁴ representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; o

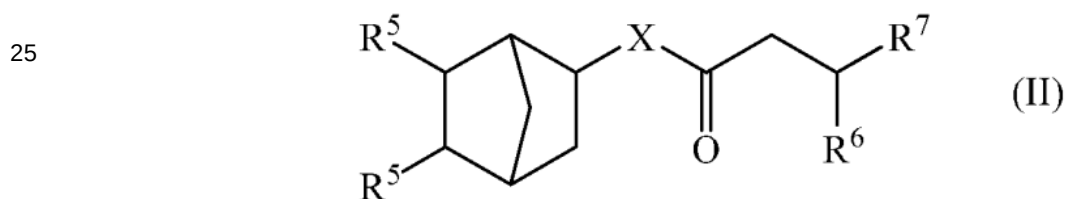
- un grupo de fórmula



R⁴ tiene el mismo significado dado anteriormente; y

dicho compuesto está en la forma de un enantiómero puro o una mezcla de los mismos.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto (I) es de fórmula



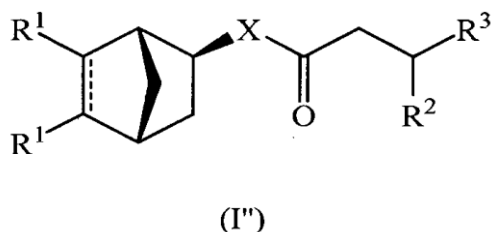
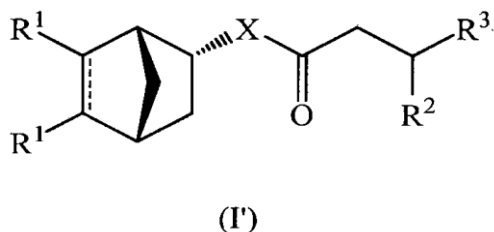
en la que un R⁵ es un átomo de hidrógeno y el otro R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

30 X representa un grupo como se definió en la reivindicación 1;

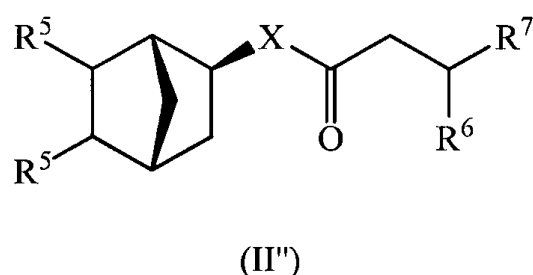
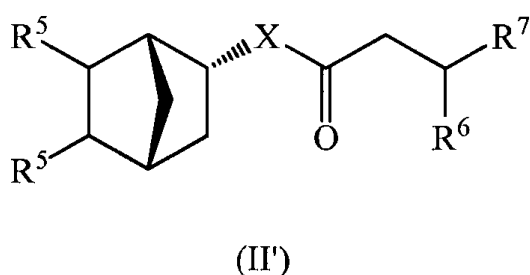
cada R⁶, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

R⁷ representa un grupo de fórmula CR⁸=CHR⁸, cada R⁸, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

35 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** dicho compuesto (I) o (II) está en la forma de una mezcla de diastereómeros endo y exo de fórmulas



5 o respectivamente de fórmulas



en las que la totalidad de R¹ hasta R⁷, X y las líneas punteadas, tienen el significado que se indicó en la reivindicación 1 o 2.

- 10 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** dicha mezcla de los diastereómeros endo y exo comprende al menos 50 % del diastereómero (I'), o (II''), el porcentaje está relacionado con el peso total de la mezcla.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** dicha X representa un grupo CHR⁶ o un grupo CHR⁶CHR⁶, en el que cada R⁶ es como se definió de acuerdo con la reivindicación 2.
- 15 6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** dicho compuesto es 1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona, 1-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hept-6-en-3-ona o 1-((1RS,2SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ona.
7. Una composición perfumante, que comprende:
- i) al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
 - ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de un portador de perfumería y una base de perfumería; y
 - iii) opcionalmente al menos un adyuvante de perfumería.
- 20 8. Un producto de consumo perfumante, que comprende:
- i) al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y
 - ii) una base de perfumería fina o funcional.
- 25 9. Un producto de consumo perfumante de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la base de perfumería fina o funcional es un perfume, un producto para el cuidado de tejidos, un producto para el cuidado del cuerpo, un producto para el cuidado del medio ambiente o un producto para el cuidado del hogar.
- 30 10. Un producto de consumo perfumante de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la base de perfumería fina o funcional es un perfume fino, una colonia, una loción para después del afeitado, un detergente líquido o sólido, un suavizante de tejidos, un refrescante de tejidos, agua para las planchas, un papel, un blanqueador, un champú, una preparación colorante, una solución de rociado para el cabello, una crema desvanecedora, un desodorante o un antitranspirante, un jabón perfumado, una espuma, aceite o gel para la ducha o el baño, un producto de higiene, un ambientador, un ambientador en polvo "listo para su uso", un

limpiador, un detergente para lavar platos o un detergente para las superficies duras.

11. Un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** dicho compuesto es
 1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-hex-5-en-2-ona, 1-((1RS,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hept-6-en-3-ona o
 5 1-((1RS,2SR,4SR)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)hex-5-en-2-ona.