

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 264**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/92** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2008 E 08253766 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2060567**

54 Título: **Compuestos regioespecíficos de furano y su uso en perfumes**

30 Prioridad:

**19.11.2007 US 942020**  
**13.11.2008 US 270545**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.04.2015**

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES,  
INC. (100.0%)**  
**521 WEST 57TH STREET**  
**NEW YORK, NEW YORK 10019, US**

72 Inventor/es:

**BODEN, RICHARD y**  
**JONES, PAUL DANIEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 534 264 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos regioespecíficos de furano y su uso en perfumes

5 Ámbito de la presente invención

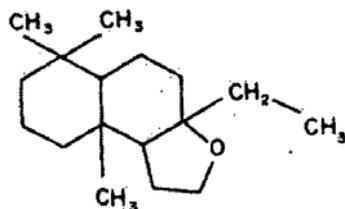
La presente invención se refiere a nuevas sustancias químicas y a la incorporación y uso de las nuevas sustancias químicas como materiales para perfumes.

10 Antecedentes de la presente invención

En la industria de la perfumería hay una necesidad continua de nuevos productos químicos, con el fin de ofrecer a los perfumistas y a otras personas la posibilidad de crear nuevas fragancias para perfumes, colonias y productos de cuidado personal. Los especialistas en la materia aprecian cómo las diferencias en la estructura química de la molécula pueden dar lugar a diferencias de olor, notas y características de una molécula. Estas variaciones y la continua necesidad de descubrir nuevos productos químicos y usarlos para desarrollar nuevas fragancias permiten a los perfumistas aplicar los nuevos compuestos a la creación de nuevos aromas. Uno de los objetivos de una persona experta en el arte de la perfumería es encontrar nuevos productos químicos que mejoren las prestaciones desde el punto de vista olfativo, bien porque sus cualidades olfativas sean más peculiares y originales o su olor más intenso, o bien por ambas cosas. Una persona con esta experiencia sabe muy bien que no se puede basar en similitudes estructurales para predecir si un nuevo producto químico será un ingrediente aromático más interesante o si será realmente una fragancia.

La presente invención es otro ejemplo de esta realidad y aporta precisamente una nueva e inesperada contribución a este campo.

25 La composición GRISALVA® se describe en Opdyke D.L.J. y otros: "Monographs on fragrance raw materials (part I)" [*Monografías sobre materias primas aromáticas (1ª parte)*], Food and Chemical Toxicology [*Alimentos y toxicología química*], vol. 20, nº 6 Spec., 1982, página 695:

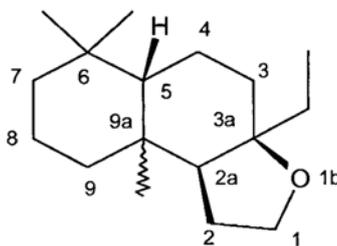


(componente principal)

30

Resumen de la presente invención

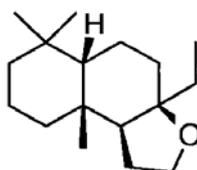
35 La presente invención se refiere a la mezcla de diastereoisómeros de la estructura I según la reivindicación 9 de la misma.



Estructura I

40 En la presente invención se revela un proceso según la reivindicación 1 para sintetizar una mezcla diastereoisómera que tiene la estructura I.

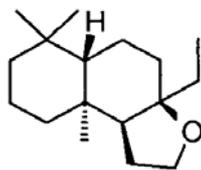
Otra forma de ejecución de la presente invención ofrece la estructura II



45

según la reivindicación 4 de la misma.

Otra forma más de ejecución de la presente invención ofrece la estructura III



5 según la reivindicación 5 de la misma.

Otro aspecto de la presente invención ofrece un proceso para preparar un componente isómero de estructura II según la reivindicación 2 de la misma.

10 Otro aspecto de la presente invención ofrece un proceso para preparar un componente isómero de estructura III según la reivindicación 3 de la misma.

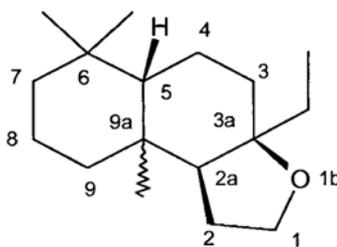
15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para mejorar, realzar o modificar una formulación de perfume según las reivindicaciones 6, 7, 8 o 10 de la misma.

Descripción detallada de la presente invención

20 Sorprendentemente se ha encontrado que los isómeros y la mezcla diastereoisómera de la presente invención poseen propiedades organolépticas superiores. Además los isómeros y la mezcla diastereoisómera tienen claras ventajas para aplicaciones de perfumería, en comparación con sus respectivas mezclas racémicas conocidas del estado técnico previo.

25 En nuestro proceso mejorado hemos encontrado sorprendentemente un procedimiento de formación de un anillo regioespecífico que produce una mezcla diastereoisómera y componentes isómeros individualmente sustancialmente puros.

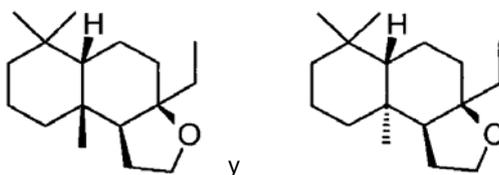
En el curso de las presentes investigaciones se ha encontrado que la estructura I



30 Estructura I

posee valiosas propiedades odorantes en comparación con la composición GRISALVA® comercialmente disponible.

35 La estructura I comprende los dos isómeros de estructura II y III



Estructura II

Estructura III

40 La estructura I posee notas aromáticas más potentes y de olor más limpio, más ambarino, de madera y ámbar gris. En la estructura I el carácter mantecoso también es más agradable, más cremoso y muy atractivo. En la calidad general de la estructura I hay una clara diferencia que también es evidente en las notas de fondo. Incluso tras ocho horas en el papel secante, la estructura I se manifiesta de modo más intenso, con más carácter de madera y mayor entidad.

45 Se ha comprobado que los compuestos tienen valiosas propiedades odorantes y que por tanto se pueden usar como fragancias.

Las notas olfatorias de la estructura I se pueden describir como poseedoras de agradables fragancias maderales, ambarinas, florales, cremosas, potentes, mantecosas, dulces. La estructura II posee notas de madera, de ládano y de ámbar gris y la estructura III notas de madera, ambarinas, de ionona y fragancias fuertes.

5 En base a sus notas olfatorias, la mezcla diastereoisómera de estructura I y los isómeros individuales de estructura II y III son especialmente adecuados para modificar e intensificar composiciones conocidas. En particular hay que destacar su extraordinaria fuerza olfatoria, que contribuye de manera muy general al ajuste de las composiciones.

10 Un especialista en la materia reconocería que las composiciones de perfume manufacturadas contienen muchos compuestos distintos a niveles variables. Por ejemplo, la composición GRISALVA<sup>®</sup>, que comercializa International Flavors & Fragrances Inc., puede contener al menos catorce compuestos distintos. En el ejemplo VI se proporcionan los datos de cromatografía de gases de GRISALVA<sup>®</sup> y de la calidad mejorada de la presente invención. La relación cis/trans entre las estructuras II y III en GRISALVA<sup>®</sup> es de 14/5, en comparación con la relación cis/trans entre las estructuras II y III de aproximadamente igual a 41/34 obtenida por el proceso mejorado. Por consiguiente la mezcla diastereoisómera puede tener una relación de isómeros cis/trans de al menos 30/50 hasta aproximadamente 50/30. 15 La relación cis/trans también puede estar en un intervalo de aproximadamente 35/45 hasta aproximadamente 45/35. Como es sabido del especialista, la relación de isómeros cis/trans se puede incrementar por destilación, eliminando las impurezas isómeras de cabeza y cola.

20 Una composición de fragancias puede contener una cantidad de estructura I, potenciadora de aromas, en que la mezcla diastereoisómera puede tener una relación de isómeros cis/trans de al menos 30/50 hasta aproximadamente 50/30. La relación cis/trans también puede estar en el intervalo de aproximadamente 35/45 hasta aproximadamente 45/35.

25 Según la presente invención la pureza de las estructuras II y III es considerablemente superior. La estructura II tiene un nivel de pureza de al menos un 70%, preferiblemente de al menos un 80%, con mayor preferencia de un 90%, más preferiblemente de un 95%, más preferiblemente de un 97,5% y más preferiblemente de un 99%. La estructura III tiene un nivel de pureza de al menos un 70%, preferiblemente de al menos un 80%, con mayor preferencia de un 90%, más preferiblemente de un 95%, más preferiblemente de un 97,5% y más preferiblemente de un 99%.

30 Según la presente invención sustancialmente puro se define como un nivel de pureza de aproximadamente el 70% y superior.

35 Una composición de fragancias puede contener una cantidad de estructura II o de estructura III, potenciadora de aromas, en la cual cada una de las estructuras tiene un nivel de pureza de al menos un 70%, preferiblemente de al menos un 80%, con mayor preferencia de un 90%, más preferiblemente de un 95%, más preferiblemente de un 97,5% y más preferiblemente de un 99%.

40 Una composición de fragancias también puede contener ambas estructuras II y III, con un nivel de pureza de al menos un 70%, preferiblemente de al menos un 80%, con mayor preferencia de un 90%, más preferiblemente de un 95%, más preferiblemente de un 97,5% y más preferiblemente de un 99% para cada estructura.

En las reivindicaciones 6, 7, 8 y 10 de la presente invención también se ofrecen métodos para mejorar, potenciar o modificar una formulación de fragancias.

45 El uso de los compuestos de la presente invención es ampliamente aplicable a los productos usuales de perfumería, incluyendo la preparación de perfumes y colonias, la aromatización de productos de cuidado personal tales como jabones, geles de ducha y productos para el cuidado del cabello, así como ambientadores y preparados cosméticos. La presente invención también se puede emplear para perfumar productos de limpieza tales como – sin limitarse a ellos - detergentes, materiales lavavajillas, composiciones de lavado, limpiacristales y similares. 50

En estas preparaciones los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o combinados con otras composiciones aromatizantes, disolventes, coadyuvantes y similares. La naturaleza y variedad de los ingredientes adicionales que pueden utilizarse también son conocidas de los especialistas.

55 En la presente invención se pueden usar muchos tipos de fragancias, con la única limitación de su compatibilidad con los demás componentes. Entre las fragancias adecuadas cabe mencionar, sin limitarse a ellas, las de tipo frutal, tales como almendra, manzana, cereza, uva, pera, piña, naranja, fresa, frambuesa, almizcle, esencias florales como las de lavanda, rosa, lirio, clavel. Otros aromas agradables incluyen esencias de hierbas y de árboles derivadas del pino, de píceas y otros perfumes forestales. Las fragancias también pueden provenir de varios aceites, por ejemplo de aceites esenciales o de sustancias vegetales tales como menta, hierbabuena y análogas. 60

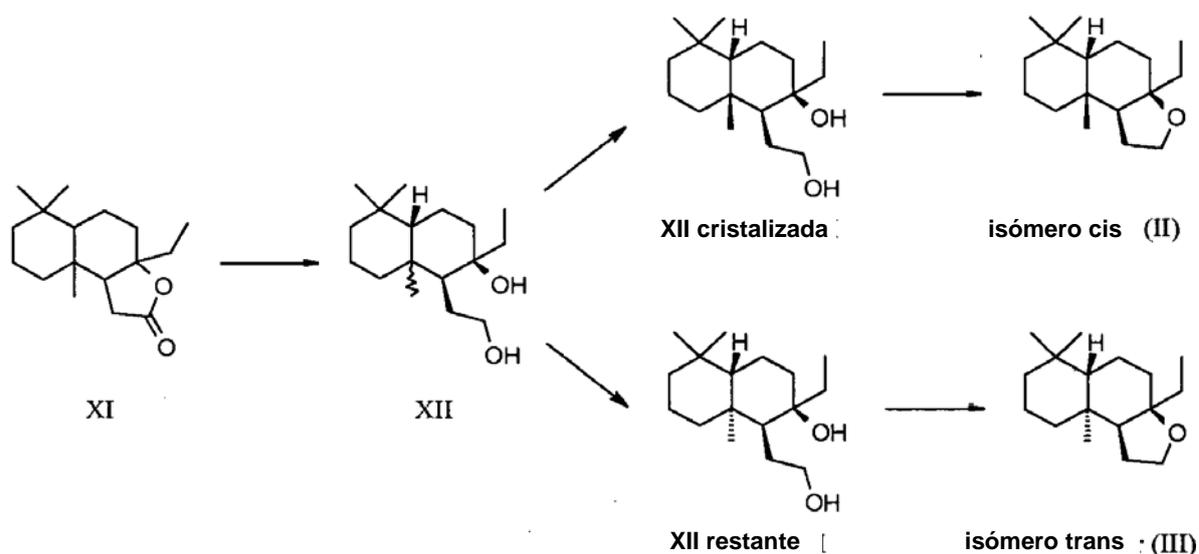
65 En la patente US nº 4,534,891 figura una lista de fragancias adecuadas. Otra relación de fragancias apropiadas se encuentra en "Perfumes, Cosmetics and Soaps" [*Perfumes, cosméticos y jabones*], 2ª edición, publicado por W. A. Poucher, 1959. Entre las fragancias enumeradas en este tratado figuran: acacia, casia, chipre, ciclamen, helecho, gardenia, espino, heliotropo, madreSelva, jacinto, jazmín, lila, lirio, magnolia, mimosa, narciso, heno recién cortado, orquídea, reseda, guisante de olor, trébol, nardo, vainilla, violeta, alhelí y análogas.

Se entiende por cantidad olfatoria efectiva aquella cantidad de un compuesto que como componente individual de las composiciones de perfume contribuye a sus características olfativas particulares, pero el efecto olfatorio de la composición del perfume es la suma de los efectos de cada uno de los ingredientes aromatizantes o fragancias. Así, los compuestos de la presente invención se pueden usar para variar las propiedades aromáticas de la composición del perfume o para modificar la reacción olfatoria aportada por otro ingrediente de la composición. La cantidad varía en función de muchos factores, incluyendo los demás ingredientes, sus proporciones relativas y el efecto deseado.

El nivel de compuesto de la presente invención empleado en el artículo perfumado oscila aproximadamente entre el 0,005 y el 10% en peso, preferiblemente entre un 0,5 y un 8 y con mayor preferencia entre un 1 y un 7% en peso. Además de los compuestos se pueden emplear otros agentes junto con la fragancia. Sin apartarse del ámbito de la presente invención también pueden usarse otras sustancias bien conocidas, tales como surfactantes, emulsionantes y polímeros para encapsular la fragancia.

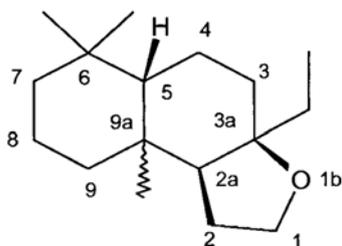
Otra manera de indicar el nivel de los compuestos de la presente invención en la composición perfumada es como porcentaje en peso respecto a las sustancias añadidas para impartir la fragancia deseada. El contenido de los compuestos de la presente invención puede variar ampliamente, desde un 0,005 hasta un 70% en peso respecto a la composición perfumada, preferiblemente desde un 0,1 hasta un 50 y con mayor preferencia desde un 0,2 hasta un 25% en peso. Los especialistas en la materia tienen la capacidad de emplear el nivel necesario de compuestos de la presente invención para proporcionar la fragancia y la intensidad deseadas.

Las estructuras II y III se pueden obtener según el esquema siguiente:



Las etapas individuales del proceso están basadas en procedimientos químicos conocidos del especialista.

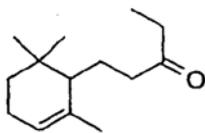
Según una de las formas de ejecución de la presente invención, una mezcla diastereoisómera de la estructura conocida por el especialista en la materia como 3a-etil-6,6,9a-trimetil-dodecahidronafto[2,1-b]furano:



se prepara llevando a cabo las siguientes etapas:

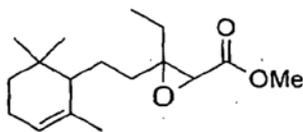
(1) un compuesto de la estructura IV, conocido por el especialista en la materia como 1-(2,2,6-trimetil-ciclohexil)-pentan-3-ona,

(IV)



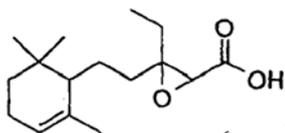
5 se somete a una condensación de Darzen para producir un compuesto de estructura V, el éster metílico del ácido 3-etil-3-[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-etil]-oxiran-2-carboxílico

(V)



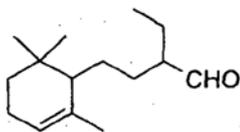
10 (2) el compuesto de la estructura V se saponifica para producir un compuesto de estructura VI, conocido por el especialista en la materia como ácido 3-etil-3-[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-etil]-oxiran-2-carboxílico,

(VI)



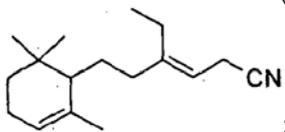
15 (3) el compuesto de la estructura VI se piroliza para dar un compuesto de estructura VII, 2-etil-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-butiraldehído]

20 (VII)



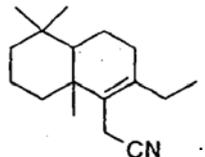
25 (4) el compuesto de la estructura VII se somete a una reacción de Knoevenagel con ácido cianoacético para dar un compuesto de estructura VIII, 4-etil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-2-enil)hex-3-enonitrilo

(VIII)



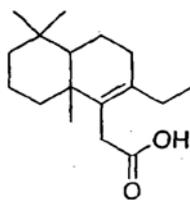
30 (5) se produce un compuesto de estructura IX, conocido por el especialista en la materia como 2-etil-5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-naftalen-1-il)-acetonitrilo, sometiendo la estructura VIII a una reacción de cierre de anillo

(IX)



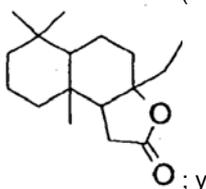
35 (6) se saponifica el compuesto de la estructura IX para dar un compuesto de estructura X, conocido por el especialista en la materia como ácido 2-etil-5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-naftalen-1-il)-acético,

(X)



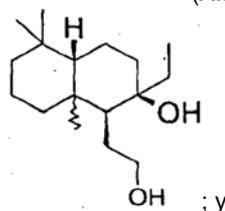
5 (7) el compuesto de la estructura X se cicla para dar un compuesto de estructura XI, conocido por el especialista en la materia como 3a-etil-6,6,9a-trimetil-decahidro-nafto[2,1-b]furan-2-ona,

(XI)

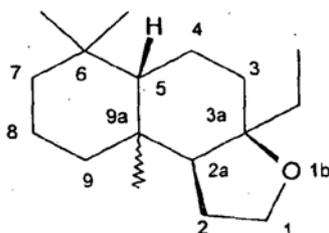


10 (8) el compuesto de la estructura XI se reduce para producir la estructura XII, conocida por el especialista en la materia como 2-etil-1-(2-hidroxi-etil)-5,5,8a-trimetil-decahidro-naftalen-2-ol,

(XII)



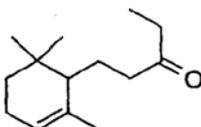
15 (9) el compuesto de la estructura XII se somete a una reacción de cierre de anillo para obtener la mezcla diastereoisómera de estructura I:



20 Según otra forma de ejecución de la presente invención, los componentes isómeros individuales se obtienen siguiendo el proceso detallado a continuación:

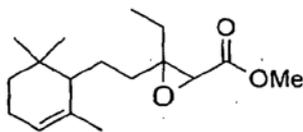
25 (1) un compuesto de la estructura IV

(IV)



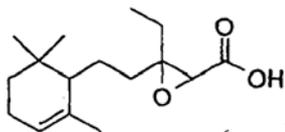
30 se somete a una condensación de Darzen para producir un compuesto de estructura V, el éster metílico del ácido 3-etil-3-[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-etil]-oxiran-2-carboxílico

(V)



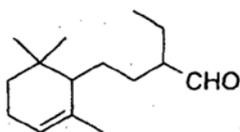
5 (2) el compuesto de la estructura V se saponifica para producir un compuesto de estructura VI, conocido por el especialista en la materia como ácido 3-etil-3-[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-etil]-oxiran-2-carboxílico,

(VI)



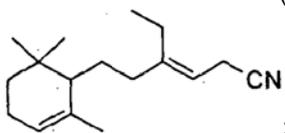
10 (3) el compuesto de la estructura VI se piroliza para dar un compuesto de estructura VII, 2-etil-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-butiraldehído]

(VII)



15 (4) el compuesto de la estructura VII se somete a una reacción de Knoevenagel con ácido cianoacético para dar un compuesto de estructura VIII, 4-etil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-2-enil)hex-3-enonitrilo

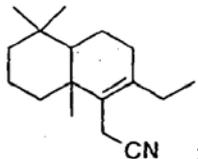
(VIII)



20 (5) se produce un compuesto de estructura IX, conocido por el especialista en la materia como 2-etil-5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-naftalen-1-il)-acetonitrilo, sometiendo la estructura VIII a una reacción de cierre de anillo

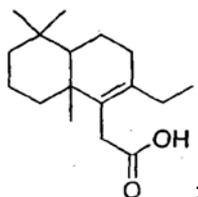
25

(IX)



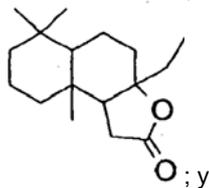
30 (6) se saponifica el compuesto de la estructura IX para dar un compuesto de estructura X

(X)



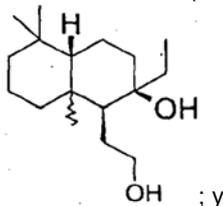
35 (7) el compuesto de la estructura X se cicla para dar un compuesto de estructura XI

(XI)

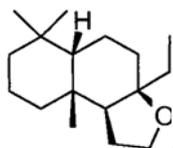


(8) el compuesto de la estructura XI se reduce para producir la estructura XII

(XII)

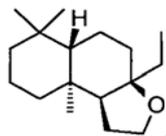


(9) el compuesto de la estructura XII se cristaliza para formar cristales que se recogen por filtración a vacío y se someten a una reacción de cierre de anillo, obteniéndose el isómero cis de estructura II: (3aR,5aS,9aR,9bS)-3a-etil-6,6,9a-trimetildodecahidronafto[2,1-b]furano



En una forma del proceso empleada para obtener el isómero *trans* de estructura III se puede llevar a cabo la siguiente etapa adicional.

(10) La muestra restante que contenía estructura XII se calentó, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se sembró con los cristales recogidos en la filtración anterior. Los cristales formados se recogieron por filtración a vacío y se sometieron a una reacción de cierre de anillo, obteniéndose el isómero *trans* de estructura III: (3aR,5aS,9aS,9bS)-3a-etil-6,6,9a-trimetildodecahidronafto[2,1-b]furano



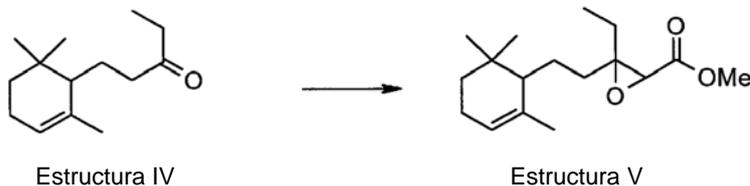
Es normal que puedan efectuarse modificaciones concernientes a los reactivos y a las condiciones de reacción.

Las aportaciones siguientes son formas de ejecución específicas de la presente invención. Otras modificaciones de la misma dentro del alcance de las reivindicaciones resultarán evidentes para los especialistas en la materia y se entiende que están dentro del ámbito de la presente invención. Tal como se usan aquí, todos los porcentajes están referidos a peso, si no se indica de otra forma; ppm significa partes por millón y g gramos. Tal como se usa en los ejemplos IFF significa International Flavors & Fragrances Inc., New York, NY, USA. Todas las sustancias aromáticas mencionadas en los ejemplos se pueden adquirir de la IFF.

Ejemplo I

Preparación de la mezcla diastereoisómera y de los componentes isómeros individuales

Etapas 1: condensación de Darzen



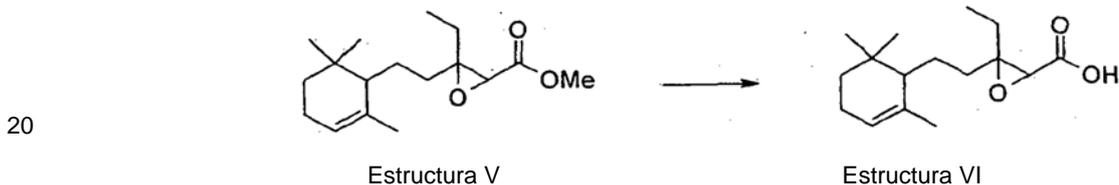
## Procedimiento:

5 En un matraz de 5 l bajo atmósfera de nitrógeno se introdujo tolueno (1 l) y *tert*-butóxido potásico (336 g), y la mezcla agitada se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$ . A lo largo de 10 minutos se añadió dihidrometil ionona (582 g), manteniendo la temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ . Se agregó cloroacetato de metilo (313 g) durante 4 horas para que la temperatura no subiera de  $0^{\circ}\text{C}$ .

10 La mezcla reactiva se agitó durante 1,5 horas más, calentando hasta la temperatura ambiente (la CG indicó un 80% de conversión) y la reacción se paró añadiendo 2 l de solución de ácido acético al 3%. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua hasta quedar neutra, antes de purificarla por destilación al vacío.

15 El éster crudo se purificó por destilación, utilizando un aparato de destilación al vacío formado por un matraz de destilación de 3 l provisto de una columna de platos difusores de 2 pulgadas (5,08 cm) que contenía malla de acero inoxidable, de una columna de destilación al vacío y de un separador de fracciones. El producto se destiló con 25 g de primol.

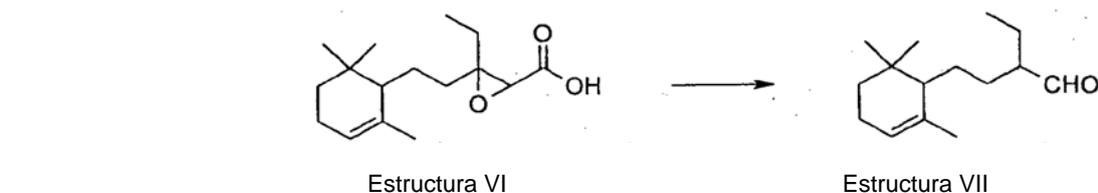
## Etapa 2: saponificación del éster glicídico



## Procedimiento:

25 En un matraz de 5 l bajo atmósfera de nitrógeno se introdujo el éster (1014 g) y metanol (2 l), y la mezcla reactiva se enfrió a  $0 - 5^{\circ}\text{C}$ . Se añadió hidróxido sódico (reacción exotérmica) durante 15 minutos de manera que la temperatura de la reacción no subiera de  $20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vertió en agua (2 l) y tolueno (800 ml) – se agitó la mezcla y se descartó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con tolueno (800 ml), descartando la capa orgánica. La capa acuosa se devolvió al matraz de reacción y se enfrió a  $5^{\circ}\text{C}$ . Se agregó ácido fosfórico a la solución agitada (reacción exotérmica) durante 15 minutos de manera que la temperatura de la reacción no subiera de  $20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla reactiva cruda se vertió en un embudo de decantación y se separaron las capas.

## 35 Etapa 3: pirólisis del ácido carboxílico



## Procedimiento:

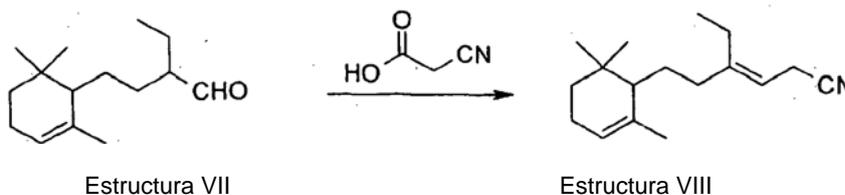
Se añadió primol al matraz de 3 l y se hizo vacío (5 - 9 mm Hg, es decir 667-1200 Pa) en el sistema.

45 Después de calentar el primol a  $210^{\circ}\text{C}$  se le agregó la mezcla cruda de ácido durante 6,5 horas – el producto destila durante la dosificación. Una vez completada la dosificación, el vacío se aumentó hasta 1,5 mm Hg (200 Pa) y se mantuvo durante 15 minutos. La mezcla destilada se lavó con bicarbonato sódico saturado, luego con salmuera y se purificó por destilación al vacío.

50 El aldehído crudo se purificó por destilación con un aparato de destilación al vacío formado por un matraz de destilación de 2 l provisto de una columna de platos difusores de 2" (50,8 mm) que contenía malla de acero inoxidable, de una columna de destilación al vacío y de un separador de fracciones.

## Etapa 4: reacción de Knoevenagel

55



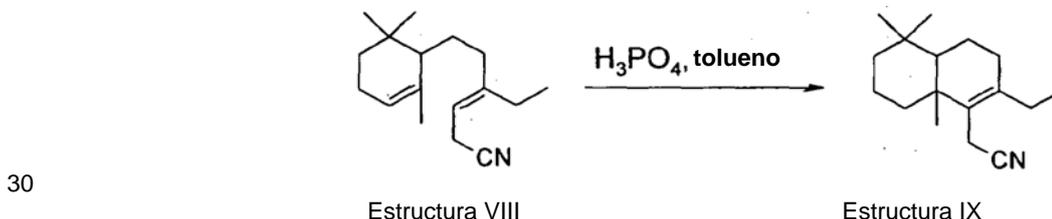
5 Procedimiento:

El aldehído se introdujo en el matraz de reacción de 3 l bajo atmósfera de nitrógeno y después se le agregó ácido cianoacético, DMF, 2-etilhexilamina y ácido acético. La mezcla en agitación se puso al vacío (120 mm; 16 KPa) y se calentó a 80 – 85°C. Nota: el ácido cianoacético empieza a descomponerse cerca de los 90°C. Durante la reacción destila agua y algo de DMF. Al final de la destilación (35 minutos) se incrementa el vacío hasta 70 mm y la mezcla reactiva se agita durante otros 30 minutos (para destilar más agua de la reacción) – el material de partida restante se controla por CG. Nota: no aumentar la temperatura por encima de 85°C, ya que el ácido cianoacético se empieza a descomponer cerca de los 90°C. Se puede añadir más ácido cianoacético, 2-etilhexilamina y ácido acético (0,1 eq de cada). Se quitó el vacío de la mezcla reactiva, se retiró el aparato de destilación al vacío, se conectó una columna de reflujo de 12 pulgadas (30,5 cm) unida a un burbujeador de gas y se agregó anhídrido acético. La mezcla reactiva se calentó a 130°C y se observó un fuerte desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Al terminar el desprendimiento de CO<sub>2</sub> (2 h) la temperatura se elevó a 140°C y la mezcla reactiva se agitó durante 30 minutos más o hasta cesar la liberación adicional de CO<sub>2</sub>. La mezcla reactiva se enfrió a 50°C, se vertió en 500 ml de agua, se agitó y se separaron las capas (pH aq = 5 - 6).

20 La capa acuosa se extrajo con bicarbonato sódico saturado (200 ml) y el producto crudo se purificó por destilación fraccionada.

25 El nitrilo crudo se purificó por destilación fraccionada, utilizando una columna empaquetada Goodloe® (malla metálica). El producto se destiló con 101 g de primol.

Etapa 5: cierre de anillo catalizado por ácido fosfórico



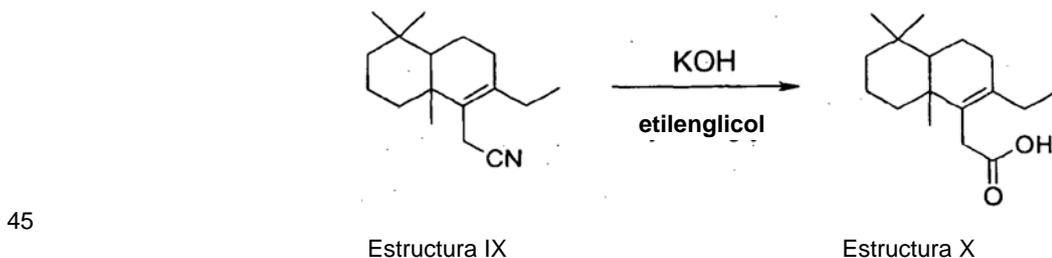
30

Procedimiento:

35 El nitrilo se introdujo en un matraz de 2 l bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de tolueno y ácido fosfórico. La mezcla reactiva se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas y después se eliminaron 450 ml de tolueno a través de una trampa Bidwell. La mezcla reactiva se enfrió a 50°C, se vertió en agua (1 l) y tolueno (250 ml), se agitó y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado y luego con salmuera. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor (80°C, 40 mm = 5,33 KPa) y el nitrilo bicíclico crudo se usó en la siguiente etapa sin purificarlo más.

40

Etapa 6: saponificación de nitrilo a ácido



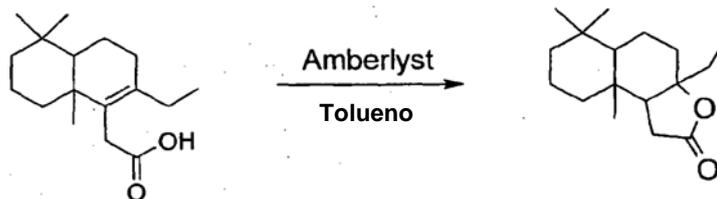
45

Procedimiento:

50 El nitrilo bicíclico se introdujo en un matraz de 3 l bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de etilenglicol e hidróxido potásico, y se calentó a reflujo durante 4,5 horas.

El reflujo empezó a 150°C, pero al eliminarse vapor de agua a través del condensador la temperatura de reacción subió hasta aproximadamente 170°C. La mezcla reactiva se enfrió, se vertió en agua (1,5 l) y tolueno, se agitó, se separaron las capas y se descartó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con tolueno (250 ml x 2) y las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (conc.) a pH 1 y se extrajo con tolueno (750 ml, luego 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron por destilación azeotrópica, usando un matraz de 3 l con 3 bocas, provisto de agitador mecánico, manta calefactora, termopar, un condensador de reflujo de 12" (30,5 cm) y una trampa Bidwell. La solución cruda del producto en tolueno se usó en la siguiente etapa sin purificarla más.

Etapa 7: ciclación del ácido (anillo BC) catalizada por Amberlyst-15



Estructura X

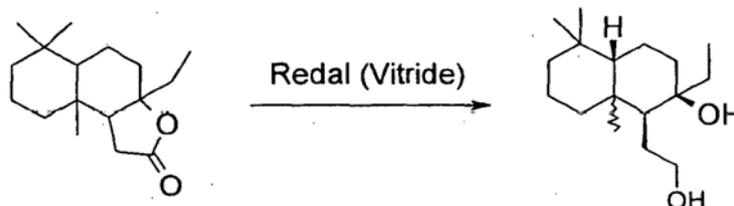
Estructura XI

Procedimiento:

La solución en tolueno del ácido bicíclico se introdujo en un matraz de 3 l bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió Amberlyst-15 y la mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 10 horas. Se enfrió la mezcla reactiva y la resina de Amberlyst se lavó con tolueno (250 ml). El disolvente se eliminó mediante un rotavapor (80°C, 40 mm = 5,33 KPa) y la lactona de GRISALVA cruda se purificó por destilación al vacío.

La lactona cruda se purificó por destilación, utilizando un aparato de destilación al vacío formado por un matraz de destilación de 500 ml provisto de una columna de platos difusores de 2" (50,8 mm) que contenía malla de acero inoxidable, de una columna de destilación al vacío y de un separador de fracciones. No se pasó agua de refrigeración por el condensador.

Reducción de lactona a diol



Estructura XI

Estructura X

Procedimiento:

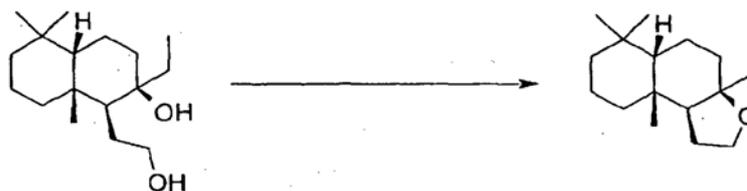
Se introdujo tolueno (1794 g) y lactona en un matraz de 5 l bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se calentó a 80°C. Se dosificó Vitride® durante 1 hora (reacción exotérmica), manteniendo la temperatura a 80°C, y la mezcla reactiva se agitó 2 horas más. La mezcla reactiva se enfrió a 75°C y se añadió acetato de etilo (exotermia media). La mezcla reactiva se agitó a 75°C durante 30 minutos y se agregó una solución de hidróxido sódico al 2,5% (1 l) precalentada a 75°C. La mezcla reactiva se agitó durante 1 hora y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua caliente (500 ml x 3) hasta que el pH del agua fue de 7,5. El producto crudo en tolueno se secó por destilación azeotrópica, utilizando un matraz de 5 l con 3 bocas, provisto de agitador mecánico, manta calefactora, termopar, un condensador de reflujo de 12" (30,5 cm) y una trampa Bidwell. El producto crudo resultante se sometió a una reacción de cierre de anillo y la mezcla obtenida se analizó por CG.

La mezcla diastereoisómera tiene notas suaves de madera, ámbar y florales.

Separación de los componentes isómeros

Durante este procedimiento se eliminaron aproximadamente 100 ml de disolvente. El producto se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 12 horas (por la noche). Los cristales formados se recogieron por filtración a vacío y se obtuvieron 110 g (tras el secado) de agujas duras incoloras escasamente solubles en tolueno.

Los cristales se sometieron a una reacción de cierre de anillo y el éter resultante dio el mismo tiempo de retención en la CG que el isómero cis de GRISALVA. Al diol recogido y al éter formado se les asignó la siguiente configuración estereoquímica:



5

El isómero cis de estructura II tiene notas de madera, ládano y ámbar gris.

Se encontró que el isómero cis de estructura II tenía una pureza del 95,4%. Los datos analíticos se obtuvieron con un cromatógrafo de gases modelo 6890N de Agilent Technologies.

RMNH: 0,82 ppm (s, 3H); 0,88 ppm (t, 3H); 0,89 ppm (s, 3H); 1,10 ppm (s, 3H); 1,23 ppm (m, 1H); 1,25 ppm (m, 1H); 1,32 ppm (m, 1H); 1,32 ppm (m, 1H); 1,40 ppm (m, 1H); 1,42 ppm (m, 1H); 1,43 ppm (m, 1H); 1,43 ppm (m, 1H); 1,53 ppm (m, 1H); 1,60 ppm (m, 1H); 1,65 ppm (m, 1H); 1,67 ppm (m, 1H); 1,67 ppm (m, 1H); 1,72 ppm (m, 1H); 1,83 ppm (m, 1H); 2,03 ppm (m, 1H); 3,62 ppm (m, 1H); 3,80 ppm (m, 1H).

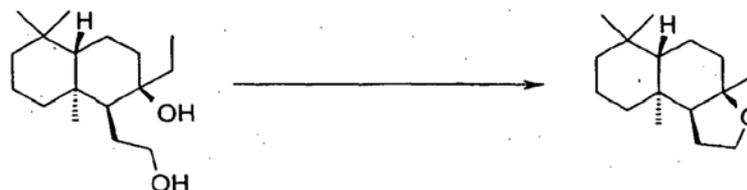
15

El licor madre se calentó a reflujo y se eliminaron 1,2 l de tolueno. La solución resultante se enfrió a la temperatura ambiente, se sembró con los cristales recogidos en la filtración anterior y se dejó en reposo durante 12 horas (por la noche). Los cristales formados se recogieron por filtración a vacío y se obtuvieron 60 g (tras el secado) de cristales blancos finos fácilmente solubles en tolueno.

20

Los cristales se sometieron a una reacción de cierre de anillo y el éter resultante dio el mismo tiempo de retención en la CG que el isómero trans de GRISALVA. Por tanto al diol recogido y al éter formado se les asignó provisionalmente la siguiente configuración estereoquímica:

25



El isómero trans de estructura III tiene notas de madera, ionona ambarina y una fuerte fragancia.

Se encontró que el isómero trans de estructura III tenía una pureza del 87,3%. Los datos analíticos se obtuvieron con un cromatógrafo de gases modelo 6890N de Agilent Technologies.

RMNH: 0,80 ppm (s, 3H); 0,89 ppm (t, 3H, J = 6,5 Hz); 1,02 ppm (bd, 1H, J = 13,5 Hz); 1,07 ppm (s, 3H); 1,11 ppm (s, 3H); 1,14 ppm (d, 1H, J = 13,5 Hz, de t, J = 4,4 Hz); 1,21 ppm (d, 1H, J = 12 Hz, de d, J = 4 Hz); 1,33 ppm (d, 1H, J = 13 Hz, de t, J = 4,5 Hz); 1,37 ppm (d, 1H, J = 13 Hz, de q, J = 4 Hz); 1,42 ppm (m, 1H); 1,49 ppm (m, 1H); 1,57 ppm (d, 1H, J = 14 Hz, de t, J = 4 Hz); 1,61 ppm (d, 1H, J = 14 Hz, de q, J = 6,5 Hz); 1,63 ppm (m, 1H); 1,66 ppm (bt, 1H, J = 9 Hz); 1,67 ppm (m, 1H); 1,71 ppm (d, 1H, J = 14 Hz, de q, J = 6,5 Hz); 1,74 ppm (d, 1H, J = 14 Hz, de t, J = 4 Hz); 1,97 ppm (m, 1H); 2,07 ppm (m, 1H); 3,67 ppm (m, 1H); 3,82 ppm (m, 1H).

40 Ejemplo II

Incorporación de 3a-etil-6,6,9a-trimetil-dodecahidro-nafto[2,1-b]furano a una formulación de perfume

Ambretolida	40
Biclononalactona	23
Cashmeran® 15	15
Damascona delta	1
Dihidromircenol	50
Etilenbrasilato	140
Geraniol África	6
3a-Etil-6,6,9a-trimetil-dodecahidro-nafto[2,1-b]furano	50
Iso E Super® 325	325
Kohinool®	50
Esencia de limón	55

# ES 2 534 264 T3

(continuación)

Linalol	15
Acetato de linalilo	25
Esencia de mandarina Md LMR	45
Dihidro-jasmonato de metilo	100
Esencia de naranja	20
Sanjinol	40
TOTAL	1000

Este es un acorde cítrico floral almizcleño, diseñado para perfumes alcohólicos.

5

Ejemplo III

Incorporación de (3aR,5aS,9aR,9bS)-3a-etil-6,6,9a-trimetildodecahidronafto[2,1-b]furano a una formulación de perfume

10

Triplal®	5
Salicilato de bencilo	55
Bourgeonal	30
Citronelol	15
Cyclamal	10
Dihidromircenol	75
Acetato de dimetilbencilcarbinilo	35
Fleuramona	8
Floralozona	4
(3aR,5aS,9aR,9bS)-3a-Etil-6,6,9a-trimetildodecahidronafto[2,1-b]furano	10
Salicilato de cis-3-hexenilo	15
Aldehído hexilcinámico	200
Salicilato de hexilo	60
Lilial	200
Dihidro-jasmonato de metilo	85
Lactona almizcle	30
Esencia de naranja	20
Tetrahidromircenol	75
Undecanal	3
Zenolide	65
TOTAL	1000

Este es un acorde floral, balsámico, ambarino, diseñado para perfumes alcohólicos.

15

Ejemplo IV

Incorporación de (3aR,5aS,9aS,9bS)-3a-etil-6,6,9a-trimetildodecahidronafto[2,1-b]furano a una formulación de perfume

Ingrediente	Partes
(3aR,5aS,9aS,9bS)-3a-Etil-6,6,9a-trimetildodecahidronafto[2,1-b]furano	1
Bornafix®	3
Citranalva	1
Cedrafix	2,5
Celestolida	4
Esencia de cítricos destilada	12
Cyclacet	3
Dihidromircenol	40
Fleuranil	1
Geranio Borbón Oliffac®	0,5
Aldehído hexilcinámico	4,5
Iso E Super	2,5
Kharismal	4
Koavona	1,5
Acetato de linalilo	5
Fenoxanol	5
Preciclemona B	1,5
Pseudo-Acetato de linalilo	5
Acetato de estiralilo	1

(continuación)

Vigoflor	1
Zenolide	1
TOTAL	100

Esta es una fragancia cítrica.

5

Ejemplo V

Lo siguiente es un ejemplo comparativo entre la composición de GRISALVA® que comercializa la IFF Inc. y la estructura I. La medición de los olores fue realizada por un CG habilitado como perfumista y por un panelista de perfumes.

10

Las notas aromáticas son las siguientes:

Composición de GRISALVA®: madera, ámbar gris, algo intenso, no tan mantecoso como la estructura I, ambarino.

15

Estructura I: cremoso, más maderal, potente, ambarino, mantecoso, más suave, buen cuerpo.

La calidad olfativa de la estructura I es más potente, de olor más limpio, más ambarino, más maderal y ámbar gris que la comercial GRISALVA®. El carácter mantecoso del nuevo material es más suave, cremoso y muy atractivo. Hay una clara diferencia de calidad global, que también es evidente en la nota de fondo. Después de ocho horas en el papel secante la estructura I parece ser más fuerte, más maderal, más sustancial.

20

En la tabla I las descripciones de intensidad, sustantividad y calidad están valoradas sobre una escala de 1 a 10, siendo 1 el extremo inferior de la escala y 10 el extremo superior de la misma. La nota de fondo se determina al cabo de 6 horas.

25

Tabla I

GRISALVA®	Producto al 0,1% en alcohol "fresco"	Producto al 0,1% en alcohol "nota de fondo"
Intensidad	5,0	3,0
Sustantividad	5,0	2,0
Calidad	5,0	3,0
Estructura I		
Intensidad	5,5	4,0
Sustantividad	6,0	4,5
Calidad	7,0	4,5

Tabla II

30

GRISALVA®	Producto al 1,0% en alcohol "fresco"	Producto al 1,0% en alcohol "nota de fondo"
Intensidad	5,5	3,5
Sustantividad	6,0	4,0
Calidad	5,5	4,5
Estructura I		
Intensidad	6,5	4,0
Sustantividad	7,5	5,5
Calidad	8,0	6,0

Tabla III

GRISALVA®	Producto al 10,0% en alcohol "fresco"	Producto al 10,0% en alcohol "nota de fondo"
Intensidad	7,0	6,0
Sustantividad	7,0	6,0
Calidad	7,0	6,5
Estructura I		
Intensidad	9,0	7,0
Sustantividad	8,0	7,5
Calidad	8,5	8,0

EJEMPLO VI

El siguiente ejemplo aporta datos analíticos que demuestran una diferencia importante de composición entre ambos productos. Los datos analíticos se obtuvieron con el uso de un cromatógrafo de gases 6890N.

5 El pico 4 y el pico 5 corresponden a las estructuras III y II.

Calidad actual de GRISALVA®	Porcentaje (%)
Pico 1	1,17
Pico 2	1,90
Pico 3	8,80
Pico 4	5,14
Pico 5	13,98
Pico 6	1,60
Pico 7	7,60
Pico 8	1,10
Pico 9	8,52
Pico 10	5,63
Pico 11	2,30
Pico 12	12,45
Pico 13	15,74
Pico 14	1,85
Pico 15	7,84

Diferencia restante completada por picos menores que totaliza 100%.

Calidad mejorada	Porcentaje (%)
Pico 1	4,28
Pico 2	3,10
Pico 3	4,59
Pico 4	33,82
Pico 5	41,23
Pico 6	1,31
Pico 7	1,07

10 Diferencia restante completada por picos menores que totaliza 100%.

En comparación con la mezcla comercial la calidad mejorada contiene niveles mucho más elevados de los dos picos 4 y 5. La relación cis/trans de la mezcla diastereoisómera es de aproximadamente 41/33 en la calidad mejorada, en comparación con un 14/5 en la calidad comercial.

15

Ejemplo VII

Para seguir demostrando las propiedades organolépticas de cada variante se prepararon dos fórmulas con la misma dosificación. Luego se prepararon diluciones a un nivel de 10,0% en etanol y se valoraron. La siguiente fragancia contiene la GRISALVA® comercialmente disponible:

20

Descripción:	Partes:
Aldehído C-8 + BHT	0,10
Aceite esencial de anís estrellado USP	2,00
Pimienta acre para CMPD	0,10
Goma de benzoína especial BLO	0,40
Cashmeran	0,10
Citral Extra Nat	0,10
Citronelol Coeur	5,00
Civet artificial Ind/Arom XBS W/O MX	0,10
Cumarina	1,80
Acetato de dimetilbencilcarbinilo	0,50
Dipropilenglicol	20,00
Galaxolida 50 PCT Dep	1,00
Geranio África	0,20
GRISALVA	5,20
Hexenol, B, Gama Extra	0,70
Kharismal	11,30
Lavandino Abrialis especial	0,50
Esencia de limón Cal CP2 "PFG"	5,00
Linalol sint.	3,00

## ES 2 534 264 T3

(continuación)

Acetato de linalilo	8,00
Liral BHT	6,00
Antranilato de metilo (USDEA)	0,20
Almizcle Z 4	1,00
Esencia de pachulí ligera BLO	10,00
Sándalo indio núcleo BHT	2,00
Esencia de hierbabuena	2,50
Stabiliff	0,10
Esencia de mandarina "PFG"	2,00
Terpinoleno rectificado BHT	0,50
Vainillina ex lignina	0,60
Vertofix Coeur	8,00
Ylang 1	2,00
Total:	100,00

Esta fórmula de fragancia posee aromas de lavanda, menta, caramelo, cítricos, vainilla, hierbas y madera.

5

### Ejemplo VIII

Para seguir demostrando las propiedades organolépticas de cada variante se prepararon dos fórmulas con la misma dosificación. Luego se prepararon diluciones a un nivel de 10,0% en etanol y se valoraron. La siguiente fragancia contiene estructura I:

10

Descripción:	Partes:
Aldehído C-8 + BHT	0,10
Aceite esencial de anís estrellado USP	2,00
Pimienta acre para CMPD	0,10
Goma de benzoína especial BLO	0,40
Cashmeran	0,10
Citral Extra Nat	0,10
Citronelol Coeur	5,00
Civet artificial Ind/Arom XBS W/O MX	0,10
Cumarina	1,80
Acetato de dimetilbencilcarbinilo	0,50
Dipropilenglicol	20,00
Estructura I	5,20
Galaxolida 50 PCT Dep	1,00
Geranio África	0,20
Hexenol, B, Gama Extra	0,70
Kharismal	11,30
Lavandino Abrialis especial	0,50
Esencia de limón Cal CP2 "PFG"	5,00
Linalol sint.	3,00
Acetato de linalilo	8,00
Liral BHT	6,00
Antranilato de metilo (USDEA)	0,20
Almizcle Z 4	1,00
Esencia de pachulí ligera BLO	10,00
Sándalo indio núcleo BHT	2,00
Esencia de hierbabuena	2,50
Stabiliff	0,10
Esencia de mandarina "PFG"	2,00
Terpinoleno rectificado BHT	0,50
Vainillina ex lignina	0,60
Vertofix Coeur	8,00
Ylang 1	2,00
Total:	100,00

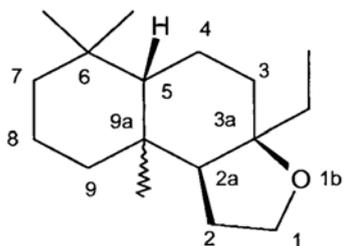
La fragancia que contiene la estructura I es un producto terminado mucho más fresco, con notas acentuadas de menta suave, madera y ámbar, también más de tipo lavanda y herbáceo. El aroma de la fórmula que contiene la estructura I también se percibe como más intenso, limpio y tostado. La adición de la estructura I permite potenciar la fragancia, aumentar las notas globales de madera y cítricos, dando la impresión de más dimensiones y de mayor cuerpo.

15

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar una mezcla diastereoisómera de la siguiente fórmula:

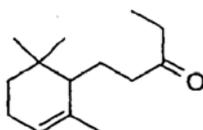
5



que comprende las siguientes etapas:

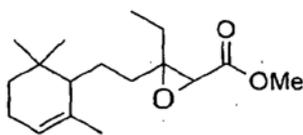
10 (1) someter un compuesto de la estructura IV

(IV)



15 a una condensación de Darzen para producir un compuesto de estructura V

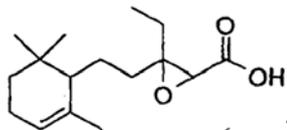
(V)



20

(2) saponificar el compuesto de la estructura V para producir un compuesto de estructura VI

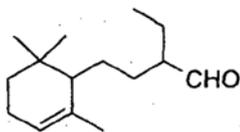
(VI)



25

(3) pirolizar el compuesto de la estructura VI para producir un compuesto de estructura VII

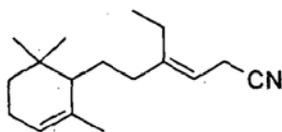
(VII)



30

(4) someter el compuesto de la estructura VII a una reacción de Knoevenagel con ácido cianoacético para producir un compuesto de estructura VIII

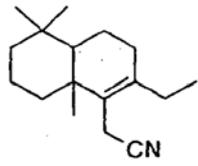
(VIII)



35

(5) producir un compuesto de estructura IX, sometiendo el compuesto VIII a una reacción de cierre de anillo

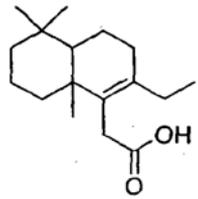
(IX)



5

(6) saponificar el compuesto de la estructura IX para producir un compuesto de estructura X

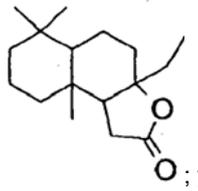
(X)



10

(7) ciclar el compuesto de la estructura X para producir un compuesto de estructura XI

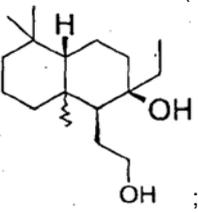
(XI)



15

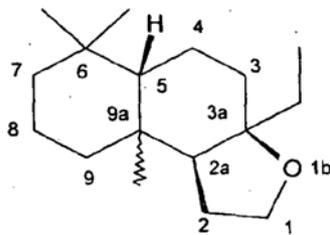
(8) reducir el compuesto de la estructura XI para producir una estructura XII

(XII)



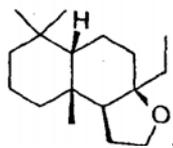
20

(9) someter una mezcla diastereoisómera de la estructura XII a una reacción de cierre de anillo para producir la mezcla diastereoisómera de la estructura I:



25

2. Proceso para preparar un componente isómero de la fórmula

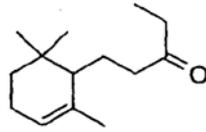


que comprende las siguientes etapas:

30

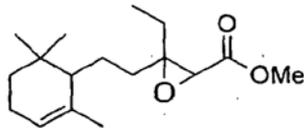
(1) someter un compuesto de la estructura IV

(IV)



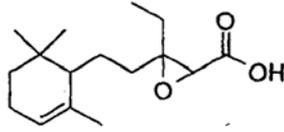
5 a una condensación de Darzen para producir un compuesto de estructura V

(V)



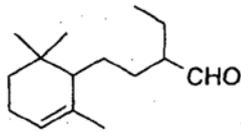
10 (2) saponificar el compuesto de la estructura V para producir un compuesto de estructura VI

(VI)



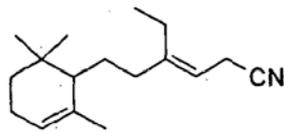
15 (3) pirolizar el compuesto de la estructura VI para producir un compuesto de estructura VII

(VII)



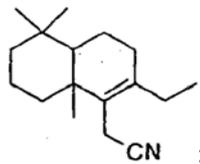
20 (4) someter el compuesto de la estructura VII a una reacción de Knoevenagel con ácido cianoacético para producir un compuesto de estructura VIII

(VIII)



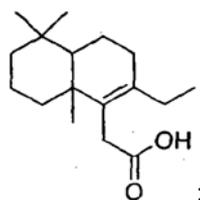
25 (5) producir un compuesto de estructura IX, sometiendo el compuesto VIII a una reacción de cierre de anillo

(IX)



30 (6) saponificar el compuesto de la estructura IX para producir un compuesto de estructura X

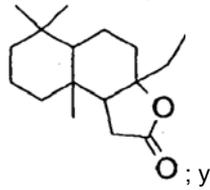
(X)



35

(7) ciclar el compuesto de la estructura X para producir un compuesto de estructura XI

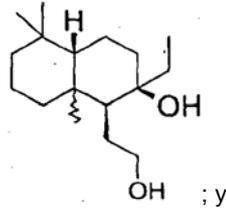
(XI)



5

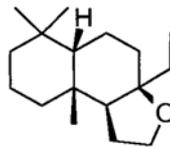
(8) reducir el compuesto de la estructura XI para producir una estructura XII

(XII)



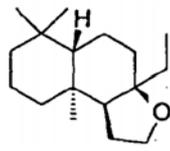
10

(9) cristalizar el compuesto de la estructura XII para formar cristales y someter los cristales a una reacción de cierre de anillo, obteniéndose el isómero cis de estructura II:



15

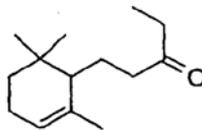
3. Proceso para preparar un componente isómero de la fórmula



20

(1) someter un compuesto de la estructura IV

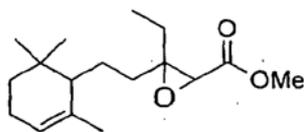
(IV)



25

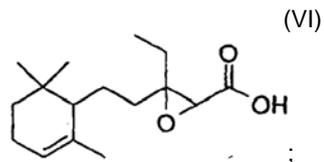
a una condensación de Darzen para producir un compuesto de estructura V

(V)



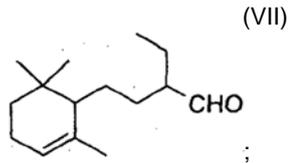
30

(2) saponificar el compuesto de la estructura V para producir un compuesto de estructura VI



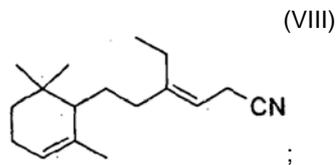
5

(3) pirolizar el compuesto de la estructura VI para producir un compuesto de estructura VII



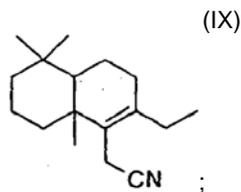
10

(4) someter el compuesto de la estructura VII a una reacción de Knoevenagel con ácido cianoacético para producir un compuesto de estructura VIII



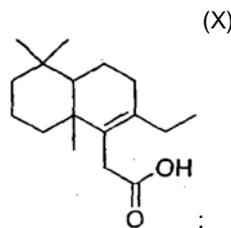
15

(5) producir un compuesto de estructura IX, sometiendo el compuesto VIII a una reacción de cierre de anillo



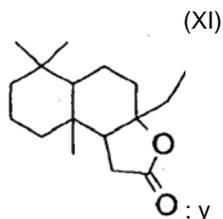
20

(6) saponificar el compuesto de la estructura IX para producir un compuesto de estructura X



25

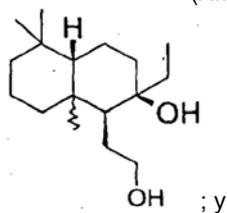
(7) ciclar el compuesto de la estructura X para producir un compuesto de estructura XI



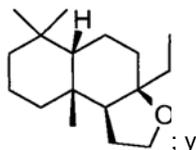
30

(8) reducir el compuesto de la estructura XI para producir una estructura XII

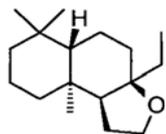
(XII)



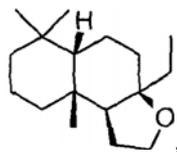
- 5 (9) cristalizar el compuesto de la estructura XII para formar cristales y someter los cristales a una reacción de cierre de anillo, obteniéndose el isómero cis de estructura II:



- 10 (10) cristalizar la muestra restante que contiene estructura XII para formar cristales y someter los cristales a una reacción de cierre de anillo, obteniéndose el isómero trans de estructura III:



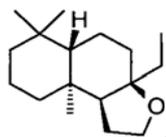
- 15 4. Un compuesto



que tiene al menos una pureza del

- 20 (i) 70%; o  
 (ii) 80%; o  
 (iii) 90%; o  
 (iv) 95%; o  
 (v) 97.5%; o  
 25 (vi) 99%.

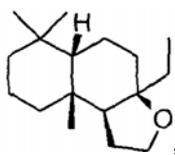
5. Un compuesto



30 que tiene al menos una pureza del

- 35 (i) 70%; o  
 (ii) 80%; o  
 (iii) 90%; o  
 (iv) 95%; o  
 (v) 97.5%; o  
 (vi) 99%.

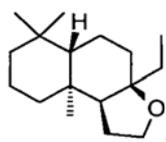
- 40 6. Un método para mejorar, potenciar o modificar una formulación de fragancia mediante la adición de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto:



que tiene al menos una pureza del

- 5 (i) 70%; o  
 (ii) 80%; o  
 (iii) 90%; o  
 (iv) 95%; o  
 (v) 97.5%; o  
 (vi) 99%.

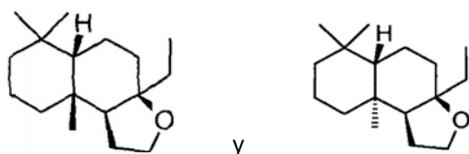
7. Un método para mejorar, potenciar o modificar una formulación de fragancia mediante la adición de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto:



15 que tiene al menos una pureza del

- 20 (i) 70%; o  
 (ii) 80%; o  
 (iii) 90%; o  
 (iv) 95%; o  
 (v) 97.5%; o  
 (vi) 99%.

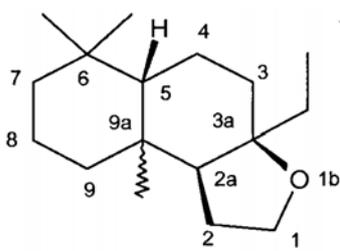
8. Un método para mejorar, potenciar o modificar una formulación de fragancia mediante la adición de una cantidad olfativamente aceptable de los siguientes compuestos:



30 cada uno de los cuales tiene al menos una pureza del

- (i) 70%; o  
 (ii) 80%; o  
 (iii) 90%; o  
 (iv) 95%; o  
 (v) 97.5%; o  
 (vi) 99%.

9. Una mezcla diastereoisómera de la estructura:



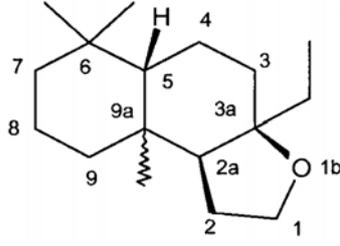
40 que tiene una relación de isómeros cis/trans de:

- 45 (i) 30/50 hasta 50/30; o  
 (ii) 35/45 hasta 45/35; o  
 (iii) 41/34; o

(iv) 30/45.

10. Un método para mejorar, potenciar o modificar una formulación de fragancia mediante la adición de una cantidad olfativamente aceptable de una mezcla diastereoisómera de la estructura:

5



que tiene una relación de isómeros cis/trans de:

10

- (i) 30/50 hasta 50/30; o
- (ii) 35/45 hasta 45/35; o
- (iii) 41/34; o
- (iv) 30/45.