

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 071**

51 Int. Cl.:

**C07C 31/137** (2006.01)

**C07C 33/14** (2006.01)

**C07C 45/69** (2006.01)

**C07C 47/34** (2006.01)

**C07C 47/42** (2006.01)

**C11B 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2011 E 11748618 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2603483**

54 Título: **Derivados de ciclohexeno y de ciclohexeno ciclopropanado como fragancias**

30 Prioridad:

**11.08.2010 GB 201013474**

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

**02.06.2015**

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)  
Chemin de la Parfumerie 5  
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**BAJGROWICZ, JERZY A. y  
FURNISS, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

ES 2 537 071 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

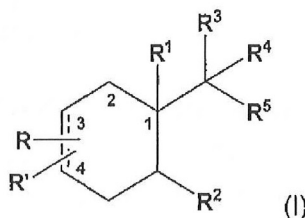
Derivados de ciclohexeno y de ciclohexeno ciclopropanado como fragancias

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos, que presentan apreciables notas aromáticas florales y hesperídicas, y a su utilización como ingrediente de fragancia. La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para su producción y a composiciones de fragancia y productos perfumados que los comprenden.

10 En la industria de las fragancias existe una demanda constante de nuevos compuestos que potencien, modifiquen o mejoren las notas aromáticas. En el campo de las fragancias siempre se han buscado con ahínco los aromas florales, y se han elaborado y comercializado muchos ejemplos. Son particularmente deseables las notas florales de rosa con matices hesperídicos.

15 Actualmente se ha descubierto que los 1-(3/4-isobutil-1/6-metilciclohex-3-enil)metanoles y sus derivados constituyen una nueva clase bien definida de odorantes, que presentan características aromáticas florales y hesperídicas deseables, que los hacen particularmente adecuados para su utilización como ingredientes de fragancia.

20 Por consiguiente, en un primer aspecto, se da a conocer la utilización como fragancia de un compuesto de fórmula (I)



en el que

25 R es isobutilo en C-3 o C-4;

R' es hidrógeno en C-3 o C-4 y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace; o

30 R' es  $-CH_2-$  y, junto con C-3 y C-4, representa un anillo de ciclopropano, y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un enlace sencillo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo;

35 R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo y etilo; y

R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno, preferentemente dos no son hidrógeno; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

45 Otros ejemplos no limitativos son los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno, y en los que R está enlazado a C-4.

Otros ejemplos no limitativos son los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.

50 Otros ejemplos no limitativos son los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo y R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo.

Otros ejemplos no limitativos son los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es metilo o etilo, R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

55 En realizaciones particulares, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan dentro del grupo que comprende 4-isobutil-1-metilciclohex-3-en-carbaldehído, 4-isobutil-6-metilciclohex-3-en-carbaldehído, 4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-en-carbaldehído, 1-(4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-enil)etanona, 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)etanol, 1-(4-isobutil-1-metilciclohex-3-enil)etanol, 1-(4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-enil)etanol, 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-

enil)propan-1-ol, 1-(6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol y 1-(6-isobutil-4-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar solos, mezclados entre sí o combinados con un material de base. Tal como se utiliza en el presente documento, el "material de base" incluye todas las moléculas odorantes conocidas seleccionadas entre el amplio abanico de productos naturales y moléculas sintéticas actualmente disponibles, tales como aceites esenciales, alcoholes, aldehídos y cetonas, éteres y acetales, ésteres y lactonas, macrociclos y heterociclos, y/o mezclados con uno o más ingredientes o excipientes utilizados convencionalmente junto con odorantes en las composiciones de fragancia, por ejemplo, materiales portadores, y otros agentes auxiliares de uso común en la técnica.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición de fragancia" se refiere a cualquier composición que comprende, como mínimo, un compuesto de fórmula (I) y un material de base, por ejemplo, un diluyente utilizado convencionalmente junto con odorantes, tales como el dipropilenglicol (DPG), el miristato de isopropilo (IPM), el citrato de trietilo (TEC) y un alcohol (por ejemplo, el etanol), y odorantes conocidos.

La siguiente lista comprende ejemplos de moléculas odorantes conocidas, que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención:

- 20 - aceites esenciales y extractos, por ejemplo, castóreo, aceite de raíz de costo, esencia de musgo de roble, aceite de geranio, esencia de musgo de árbol, aceite de albahaca, aceites de fruta, tales como aceite de bergamota y aceite de mandarina, aceite de arrayán, aceite de palmarosa, aceite de pachulí, aceite de petigrain, aceite de jazmín, aceite de rosa, aceite de sándalo, aceite de ajeno, aceite de lavanda o aceite de ylang ylang;
- 25 - alcoholes, por ejemplo alcohol cinámico, cis-3-hexenol, citronelol, Ebanol™, eugenol, farnesol, geraniol, Javanol™, linalol, mentol, nerol, alcohol fenilético, rodinol, Sandalore™, Super Muguet™, terpineol o Timberol™;
- 30 - aldehídos y cetonas, por ejemplo Azurone® (7-(3-metilbutil)-1,5-benzodioxepin-3-ona), anisaldehído, α-amilcinamaldehído, Georgywood™, hidroxicitronelal, Iso E Super®, Isoraldeine®, Hedione®, Lilial®, maltol, metil cedril cetona, metilionona, verbenona o vainillina;
- éteres y acetales, por ejemplo, Ambrox™, geranil metil éter, óxido de rosa o Spirambrene™;
- 35 - ésteres y lactonas, por ejemplo, acetato de bencilo, acetato de cedrilo, γ-decalactona, Helvetolide®, γ-undecalactona o acetato de vetivenilo;
- macrociclos, por ejemplo, ambretólido, brasilato de etileno o Exaltolide®;
- 40 - heterociclos, por ejemplo, isobutilquinolina.

Los compuestos según la fórmula (I) se pueden utilizar en una amplia gama de productos perfumados, por ejemplo, en cualquier campo de la perfumería fina y funcional, tal como en perfumes, ambientadores, productos del hogar, productos para lavar la ropa, productos para el cuidado corporal y cosméticos. Los compuestos se pueden utilizar en cantidades muy variables, en función de la aplicación específica y de la naturaleza y cantidad de otros ingredientes odorantes. Habitualmente, la proporción está comprendida entre el 0,0001 por ciento y el 5 por ciento en peso de la aplicación. En una realización, los compuestos según la presente invención se pueden utilizar en un suavizante de tejidos en una cantidad comprendida entre el 0,0001 por ciento y el 0,05 por ciento en peso. En otra realización, los compuestos según la presente invención se pueden utilizar en perfumería fina en cantidades comprendidas entre el 0,01 por ciento y el 3 por ciento en peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 2 por ciento en peso. Sin embargo, estos valores se indican únicamente a título de ejemplo, ya que el perfumista experimentado puede lograr efectos o crear nuevos acordes con concentraciones menores o mayores, por ejemplo de hasta aproximadamente el 10 por ciento en peso con respecto al producto perfumado.

Los compuestos descritos anteriormente se pueden utilizar en una base de producto de consumo simplemente mezclando directamente, como mínimo, un compuesto de fórmula (I), o una composición de fragancia con la base de producto de consumo, o bien, en una etapa anterior, se pueden encapsular con un material de encapsulamiento, por ejemplo polímeros, cápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, liposomas, formadores de película, adsorbentes tales como carbono o zeolitas, oligosacáridos cíclicos y mezclas de los mismos, o se pueden enlazar químicamente a substratos que se adaptan a efectos de liberar la molécula de fragancia tras la aplicación de un estímulo externo, tal como luz, enzimas o similares, y a continuación mezclarse con la base de producto de consumo.

De este modo, la presente invención da a conocer, además, un procedimiento para preparar un producto perfumado, que comprende la incorporación de un compuesto de fórmula (I), como ingrediente de fragancia, mezclando directamente dicho compuesto con la base de producto de consumo, o bien mezclando una composición de fragancia, que comprende un compuesto de fórmula (I), que puede mezclarse, a continuación, con una base de

producto de consumo utilizando técnicas y métodos convencionales. Mediante la adición de una cantidad olfativamente aceptable, como mínimo, de un compuesto según la presente invención, tal como se ha descrito anteriormente, se mejoran, potencian o modifican las notas aromáticas de la base de producto de consumo.

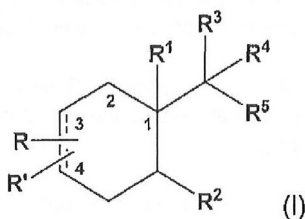
- 5 De este modo, la presente invención da a conocer, además, un procedimiento para mejorar, potenciar o modificar una base de producto de consumo mediante la adición a la misma de una cantidad olfativamente aceptable, como mínimo, de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención también da a conocer un producto perfumado, que comprende:

- 10 a) como odorante, como mínimo, un compuesto de fórmula (I); y
- b) una base de producto de consumo.
- 15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "base de producto de consumo" se refiere a una composición para su utilización como producto de consumo destinado a satisfacer determinadas acciones, tales como limpiar, suavizar y cuidar, o similares. Entre los ejemplos de dichos productos se incluyen productos de perfumería fina, como el perfume y el agua de colonia; productos para el cuidado de tejidos, productos del hogar y de cuidado personal, tales como detergentes para el cuidado de la ropa, acondicionadores de lavado, productos de limpieza personal, detergentes para lavavajillas o productos de limpieza de superficies; productos para el lavado de la ropa, como suavizantes, blanqueadores o detergentes; productos de cuidado corporal, como champús o geles de ducha; ambientadores y cosméticos, por ejemplo desodorantes o cremas eliminadoras de vello. Esta lista de productos se indica a título ilustrativo y no se debe considerar limitativa en ningún sentido.

- 25 Que tengamos conocimiento, ninguno de los compuestos definidos mediante la fórmula (I) descrita anteriormente en el presente documento ha sido descrito en la bibliografía. Los análogos más cercanos, desde un punto de vista estructural, son el 5-(but-3-en-2-il)-1-metilciclohex-3-en-carbaldehído, que se describe como poseedor de un olor alcanforado y herbáceo de pino (documento US 3.514.489) y el 4-isobutilciclohex-3-en-carbaldehído (documento JP 61-015853). Sin embargo, éste último se describe únicamente como producto intermedio.

- 30 Por consiguiente, en un aspecto adicional, se da a conocer un compuesto de fórmula (I)



- 35 en el que

R es isobutilo en C-3 o C-4;

- 40 R' es hidrógeno en C-3 o C-4 y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace; o

R' es -CH<sub>2</sub>- y, junto con C-3 y C-4, representa un anillo de ciclopropano, y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un enlace sencillo;

- 45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo y etilo; y

R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

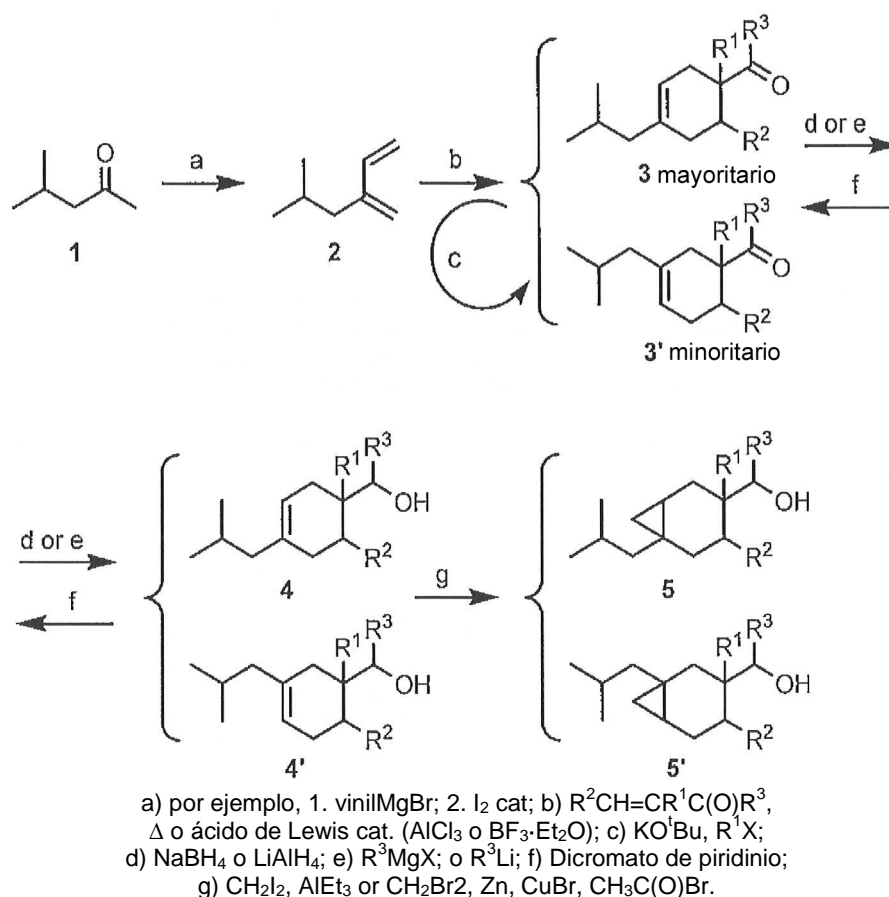
- 50 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno, preferentemente dos no son hidrógeno; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

- 55 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, tal como se muestra en el siguiente esquema 1, a partir de 5-metil-3-metilen-hex-1-eno **2** mediante cicloadición de Diels-Alder con un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado o cetona. Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones térmicas o catalíticas, que afectan a la proporción de regioisómeros y estereoisómeros de los derivados de ciclohexeno **3** y **3'** obtenidos. Los productos de la reacción de Diels-Alder se

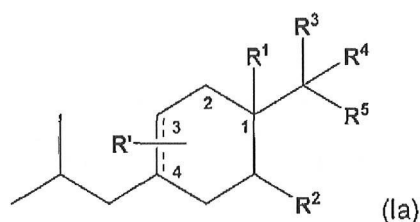
transforman adicionalmente por  $\alpha$ -alquilación (si  $R^1 = H$ ) y reducción o adición de un compuesto organometálico (por ejemplo, un reactivo de Grignard o de alquil-litio), obteniéndose alcoholes primarios o secundarios **4** y **4'**. Los alcoholes se pueden ciclopropanar a fin de obtener otros compuestos de fórmula (I), según las conocidas metodologías de Simmons-Smith o Yamamoto, obteniéndose alcoholes bicíclicos **5** y **5'**. Los alcoholes secundarios **4 + 4'** y **5 + 5'** ( $R^3 \neq H$ ) pueden oxidarse a cetonas **3 + 3'** y las correspondientes cetonas bicíclicas, respectivamente. Estas últimas también pueden obtenerse por ciclopropanación directa de **3 + 3'**. En los ejemplos se dan otras indicaciones sobre las condiciones de reacción.

Esquema 1:

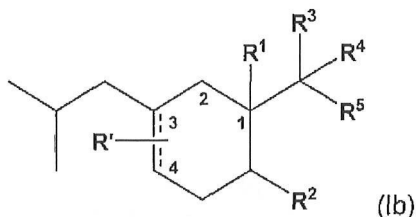


Todos los productos que se describen en los ejemplos son mezclas de regioisómeros resultantes de las orientaciones "para" y "meta" de la cicloadición de Diels-Alder (**3-5** y **3'-5'**, respectivamente), siendo los primeros siempre productos mayoritarios. La proporción de regioisómeros se puede reducir o aumentar cambiando las condiciones de la cicloadición de Diels-Alder, tal como sabe el experto en la materia. Todos los productos indicados en los siguientes ejemplos son mezclas racémicas. La proporción de enantiómeros de estas mezclas se puede modificar fácilmente utilizando catalizadores quirales, que se aplican actualmente en las reacciones de Diels-Alder asimétricas.

En otro aspecto, se da a conocer un procedimiento que comprende la etapa de cicloadición de Diels-Alder de 5-metil-3-metilen-hex-1-eno a  $R^2CH=CR^1C(O)R^3$ , obteniéndose una composición que comprende, como mínimo, el 60% en peso de un compuesto de fórmula (Ia)



y hasta el 40% en peso de un compuesto de fórmula (lb)



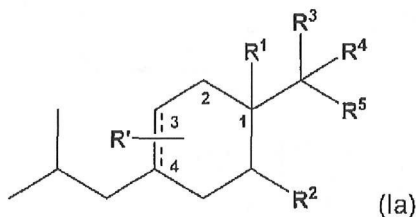
5 en los que

R' es hidrógeno y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace;

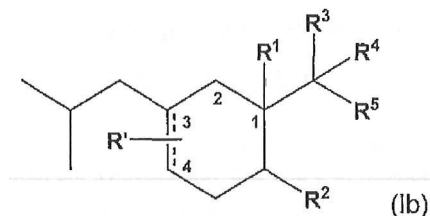
10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno, preferentemente dos no son hidrógeno; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

15 En otra realización, se da a conocer una mezcla que contiene, como mínimo, el 60% en peso, preferentemente, como mínimo, el 80% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 90-95% en peso), de un compuesto de fórmula (la)



20 y hasta el 40% en peso, por ejemplo entre el 10% y el 30% en peso, de un compuesto de fórmula (lb)



en los que

25 R' es hidrógeno y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace; o

R' es -CH<sub>2</sub>- y, junto con C-3 y C-4, representa un anillo de ciclopropano, y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un enlace sencillo;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo y etilo; y

35 R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno, preferentemente dos no son hidrógeno; y

40 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

A continuación, la presente invención se describe haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Dichos ejemplos tienen un propósito exclusivamente ilustrativo, y cabe entender que el experto en la materia puede llevar a cabo variaciones y modificaciones en los mismos.

Los espectros de RMN indicados se midieron en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, a menos que se indique lo contrario; los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indican en ppm a campo más bajo que el TMS; las constantes de acoplamiento  $J$  se indican en Hz. Los análisis de CG/EM se llevaron a cabo utilizando una columna DB-5, a menos que se indique lo contrario. Cromatografía en columna rápida: gel de sílice 60 de Brunschwig (malla de 32-63). Las descripciones aromáticas se refieren siempre a la mezcla de isómeros obtenida por la última etapa de purificación indicada en los ejemplos.

Ejemplo 1: 4-isobutil-1-metilciclohex-3-en-carbaldehído (3a)

Se suspendió  $\text{AlCl}_3$  anhidro (0,6 g, 4,1 mmol) en tolueno (250 ml) con agitación vigorosa y aplicando un flujo lento de nitrógeno. Se añadió metacroleína (90% tec., 14 ml, 160 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos, provocando un ligero aumento de la temperatura. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió 5-metil-3-metilen-hex-1-eno **2** (25 g, 140 mmol) durante 30 minutos, provocando que la temperatura aumentara adicionalmente hasta 31°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se inactivó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml). Tras una breve agitación, se separaron las fases y la fase acuosa inferior se extrajo con tolueno (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de tartrato de sodio y potasio (2 x 200 ml) y agua (300 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El aceite se purificó por destilación corta en columna de Vigreux, a presión reducida, obteniéndose **3a** como aceite incoloro (12 g, rendimiento del 48%), que contenía aproximadamente el 10% por CG de un isómero **3'a**.

**3a:**  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  9,48 (s, 1H), 5,36 (sb, 1 H), 2,35 (d,  $J = 16,7$ , 1 H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 4H), 1,70 (nonete, 1 H), 1,50 (dt,  $J = 12,9$ , 6,8, 1 H), 1,04 (s, 3H), 0,83 (d,  $J = 6,6$ , 3H), 0,81 (d,  $J = 6,6$ , 3H),  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  206,0 (d), 136,6 (s), 119,3 (d), 47,4 (t), 44,4 (s), 31,7 (t), 29,0 (t), 26,0 (d), 25,0 (t), 22,4 (c), 22,3 (c), 20,6 (c), EM: 180 (30,  $\text{M}^+$ ), 123 (56), 109 (33), 95 (100), 93 (41), 91 (31), 81 (64), 79 (32), 67 (40), 43 (67), 41 (44).

**3'a:** EM: 180 (4,  $\text{M}^+$ ), 151 (44), 109 (26), 95 (100), 93 (33), 91 (26), 81 (47), 67 (27), 57 (26), 43 (32), 41 (35).

Descripción del olor: cítrico, hesperídico, floral, marino con aspectos de corteza blanca de naranja, acuosos, de sandía, anísicos, secos amaderados y de concha de coco.

Ejemplo 2: 4-isobutil-6-metilciclohex-3-en-carbaldehído (3b)

Se disolvió crotonaldehído cis/trans (16 g, 230 mmol) en cloruro de metileno y se enfrió a -30°C. Con agitación y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gradualmente  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3,6 ml, 29 mmol). A continuación se añadió una solución de 5-metil-3-metilen-hex-1-eno **2** (21 g, 191 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a -30°C durante 1 hora y el recipiente se dejó calentar a -20°C. La solución se agitó a esta temperatura durante otras 1,5 horas antes de verterla sobre  $\text{NaOH}$  2 M (100 ml). Tras una breve agitación, se separaron las fases y la fase orgánica inferior se lavó con agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (150 ml), se separaron las fases y la parte orgánica superior se lavó con solución saturada de cloruro sódico hasta pH neutro. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío, obteniéndose **3b** en forma de aceite amarillo pálido (33 g, rendimiento del 94%; pureza del 98%). El producto se utilizó en las siguientes etapas sin más purificación.

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  9,63 (d,  $J = 3,0$ , 1 H), 5,36 (sb, 1 H), 2,32 - 1,99 (m, 5H), 1,86 - 1,60 (m, 4H), 1,03 (d,  $J = 6,3$ , 3H), 0,83 (2d,  $J = 6,3$ , 6H),  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  205,3 (s), 136,4 (s), 118,7 (d), 52,5 (d), 47,4 (t), 35,1 (t), 28,3 (d), 25,9 (d), 23,9 (t), 22,5 (c), 22,3 (c), 19,7 (c), EM: 180(36,  $\text{M}^+$ ), 123 (49), 95 (78), 93 (64), 91 (42), 67 (42), 57 (100), 55 (42), 43 (37), 41 (61).

Descripción del olor: floral, aldehydico, cítrico, hesperídico, afrutado, marino con aspectos acuosos, de melón, grasos, de corteza blanca de naranja y jugosos.

Ejemplo 3: 4-isobutil-1,6-metilciclohex-3-en-carbaldehído (3c)

Se disolvió 4-isobutil-6-metilciclohex-3-en-carbaldehído **3b** (8 g, 44 mmol) en cloruro de metileno (400 ml) y se enfrió a -3°C con agitación y en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron secuencialmente  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (6,7 g, 58 mmol) y  $\text{MeI}$  (19 g, 130 mmol) y la suspensión se agitó durante 30 minutos antes de dejarla volver a la temperatura ambiente. Tras agitar durante 3 horas más, el crudo de reacción se vertió sobre solución saturada de cloruro sódico (400 ml), se agitó durante 10 minutos y se dejaron separar las fases. La fase acuosa superior se extrajo con cloruro de metileno (150 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío, obteniéndose 8,5 g de un aceite naranja (8,5 g). El aceite se purificó por cromatografía en columna rápida (MTBE/hexano 1:9) y la combinación de las fracciones puras dio **3c** como mezcla 7:3 de diastereómeros (7 g, aceite incoloro, rendimiento del 80%). Se destiló 1 g del aceite a fin de obtener una muestra para la evaluación olfativa. (0,52 g, aceite incoloro, pureza > 99%).

Diastereómero mayoritario:  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  206,7 (d), 135,6 (s), 119,2 (d), 47,4 (t), 47,0 (s), 34,0 (d), 33,7 (t), 31,1 (t), 26,0 (d), 22,5 (c), 22,3 (c), 20,3 (c), 16,2 (c), EM: 194 (11,  $\text{M}^+$ ), 109 (100), 95 (39), 93 (20), 91 (22), 82 (43), 81 (29), 67 (23), 57 (21), 43 (34), 41 (37).

Diastereómero minoritario:  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  206,7 (d), 135,9 (s), 118,3 (d), 48,0 (s), 47,3 (t), 33,4 (t), 31,7 (t), 31,1 (d), 26,0 (d), 22,6 (c), 22,2 (c), 16,0 (c), 13,7 (c), EM: 194 (12,  $\text{M}^+$ ), 109 (100), 107 (28), 95 (47), 91 (26), 82 (25), 81 (31), 67 (26), 57 (29), 43 (38), 41 (44).

5

Descripción del olor: afrutado, floral, vegetal, lactónico, graso.

Ejemplo 4: 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)etanol (4b)

Se disolvió 4-isobutil-6-metilciclohex-3-en-carbaldehído **3b** (23 g, 130 mmol) en éter dietílico (200 ml). La solución se enfrió a  $-20^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno y se añadió MeLi (1,6 M, 100 ml, 160 mmol) a lo largo de 30 minutos con agitación. La temperatura se dejó aumentar a  $-5^\circ\text{C}$  y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente, y en atmósfera de nitrógeno, sobre una mezcla vigorosamente agitada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (150 ml) y hielo (100 g). Tras agitar durante 15 minutos, se separaron las fases y la capa acuosa inferior se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío, obteniéndose 24 g de un aceite amarillo claro. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (MTBE/hexano 1:3), obteniéndose **4b** como mezcla 3:2 de diastereómeros (18 g, rendimiento del 72%, aceite incoloro, pureza > 99%). La destilación posterior proporcionó 12,5 g de producto olfativamente puro.

20

Diastereómero mayoritario:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  5,41 (sb, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,96 (d,  $J = 6,5$ , 3H), 0,94 (d,  $J = 6,7$ , 3H), 0,90 (d,  $J = 6,5$ , 3H), 0,89 (d,  $J = 6,6$ , 3H), 0,57 (db (OH),  $J = 4,9$ , 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  135,8 (s), 121,8 (d), 66,3 (d), 47,9 (t), 45,8 (d), 37,3 (t), 29,9 (d), 26,2 (d), 23,7 (t), 22,9 (c), 22,5 (c), 21,2 (c), 19,5 (c), EM: 196 (18,  $\text{M}^+$ ), 178 (41), 135 (77), 121 (38), 107 (40), 95 (47), 93 (100), 79 (38), 57 (73), 43 (30), 41 (29).

25

Diastereómero minoritario:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  5,37 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,67 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,31 (tt,  $J = 8,2$ , 5,8, 1H), 0,94 (d,  $J = 6,6$ , 3H), 0,89 (2d,  $J = 6,5$ , 6H), 0,86 (d,  $J = 6,6$ , 3H), 0,63 (db (OH),  $J = 4,9$ , 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  135,8 (s), 121,3 (d), 67,8 (d), 47,9 (t), 45,9 (d), 36,5 (t), 29,8 (d), 26,2 (d), 24,2 (t), 22,8 (c), 22,5 (c), 19,5 (c), 18,7 (c), EM: 196 (30,  $\text{M}^+$ ), 178 (46), 135 (81), 121 (45), 107 (46), 95 (74), 93 (100), 79 (39), 57 (75), 43 (39), 41 (34).

30

Descripción del olor: cítrico, hesperídico, floral, vegetal con aspectos de ruibarbo y pomelo.

Ejemplo 5: 1-(4-isobutil-1-metilciclohex-3-enil)etanol (4c)

Se disolvió 4-isobutil-1-metilciclohex-3-en-carbaldehído **3a** (20 g, 111 mmol) en éter dietílico (120 ml) y la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se utilizó un baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de  $20^\circ\text{C}$  mientras se añadía MeMgBr (3 M, 48 ml, 144 mmol) a lo largo de 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante otros 30 minutos antes de verterla lentamente, y en atmósfera de nitrógeno, en HCl 2 M (50 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica superior se lavó dos veces con solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío, obteniéndose 19,6 g de un aceite incoloro. El producto se purificó por destilación (0,1 mbar,  $90^\circ\text{C}$ ), obteniéndose **4c** como una mezcla 4:5 de diastereómeros que contenían el 6,5% de un tercer isómero (14 g, rendimiento del 52%, aceite incoloro, pureza del 95%).

45

2 diastereómeros principales:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  5,37 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 2,09 (db,  $J = 17,1$ , 1H), 1,93 - 1,65 (m, 12H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,20 (dddd,  $J = 12,8$ , 5,8, 4,0, 1,8, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H (20H)), 0,97 (d,  $J = 6,4$ , 3H), 0,94 (d,  $J = 6,4$ , 3H), 0,89 (d,  $J = 6,6$ , 3H), 0,88 (d,  $J = 6,6$ , 3H), 0,87 (2d,  $J = 6,6$ , 6H), 0,83 (2s, 6H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  135,9 (s), 135,4 (s), 121,4 (d), 121,0 (d), 74,2 (d), 74,1 (d), 47,9 (2t), 36,1 (s), 36,0 (s), 34,6 (t), 34,0 (t), 31,0 (t), 30,4 (t), 26,4 (d), 26,3 (d), 25,6 (2t), 22,9 (2c), 22,5 (2c), 18,3 (c), 18,1 (c), 17,7 (c), 17,5 (c).

50

Diastereómero mayoritario (52%): EM: 196 (7,  $\text{M}^+$ ), 178 (45), 135 (99), 107 (60), 95 (100), 93 (63), 91 (28), 81 (38), 79 (46), 57 (36), 43 (33).

55

Diastereómero minoritario (42%): EM: 196 (7,  $\text{M}^+$ ), 178 (46), 135 (100), 107 (66), 95 (97), 93 (69), 91 (31), 81 (37), 79 (48), 57 (43), 43 (34).

60

$3^{\text{er}}$  isómero (6,5%): EM: 196 (5,  $\text{M}^+$ ), 136 (30), 135 (41), 107 (35), 95 (100), 93 (52), 91 (28), 79 (45), 57 (80), 43 (38), 41 (29).

60

Descripción del olor: floral, afrutado, vegetal con aspectos de fresa, osmanto, piel de melocotón, ciruela y ruibarbo.

Ejemplo 6: 1-(4-isobutil-1,6-metilciclohex-3-enil)etanol (4d)

65



Se disolvió 4-isobutil-1,6-metilciclohex-3-en-carbaldehído **3c** (4,5 g, 23 mmol) en éter dietílico (40 ml). La solución se enfrió a 0 - 5°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió MeMgBr (3 M, 12 ml, 35 mmol) a lo largo de 40 minutos con agitación. La temperatura se dejó aumentar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla vigorosamente agitada de HCl 2 M y hielo. Tras agitar durante 10 minutos, se separaron las fases y la capa acuosa inferior se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de cloruro sódico hasta pH 7. Tras el secado (MgSO<sub>4</sub>), la fase orgánica se concentró a vacío, obteniéndose 4,6 g de un aceite amarillo claro. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (MTBE/hexano 3:7), obteniéndose **4d** como mezcla 1:2:3:5 de diastereómeros (2,7 g, rendimiento del 55%, pureza > 98%). La destilación de una muestra de 0,7 g dio 0,6 g de **4d** (aceite incoloro, pureza > 99%) para la evaluación olfativa.

Diastereómero mayoritario: <sup>13</sup>C RMN: δ 133,9 (s), 119,1 (d), 71,3 (d), 47,7 (t), 37,9 (s), 33,8 (t), 31,9 (d), 31,7 (t), 26,0 (d), 22,6 (c), 22,4 (c), 17,6 (c), 16,5 (c), 15,4 (c).

Primer pico de CG eluido (45%) EM: 210 (3, M<sup>+</sup>), 109 (100), 107 (37), 95 (38), 93 (46), 82 (36), 67 (29), 57 (51), 45 (27), 43 (50), 41 (38).

Segundo pico de CG eluido (55%) EM: 210 (2, M<sup>+</sup>), 109 (100), 107 (59), 95 (40), 93 (74), 82 (34), 67 (34), 57 (90), 45, (34), 43 (61), 41 (51).

Descripción del olor: floral, graso, afrutado, vegetal con aspectos de ruibarbo y pomelo amargo.

#### Ejemplo 7: 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)propan-1-ol (**4e**)

Se disolvió 4-isobutil-6-metilciclohex-3-en-carbaldehído **3b** (0,5 g, 2,8 mmol) en éter dietílico (10 ml). La solución se enfrió a 0 - 5°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió EtMgBr (3 M, 1,4 ml, 4,2 mmol) a lo largo de 10 minutos con agitación. La temperatura se dejó aumentar hasta temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla vigorosamente agitada de HCl 2 M y hielo. Tras agitar durante 15 minutos, se separaron las fases y la capa acuosa inferior se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de cloruro sódico hasta pH neutro. Tras el secado (MgSO<sub>4</sub>), la fase orgánica se concentró a vacío, obteniéndose 0,6 g de aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna rápida (MTBE/hex. 1:4), obteniéndose **4e** como mezcla 2:85:8:4 de diastereómeros (0,54 g, rendimiento del 91%, aceite incoloro, pureza > 99%). La destilación posterior proporcionó una muestra olfativamente pura (0,4 g).

Diastereómero mayoritario: <sup>13</sup>C RMN: δ 136,0 (s), 121,1 (d), 72,4 (d), 47,4 (t), 43,6 (d), 37,3 (t), 29,7 (d), 27,6 (t), 26,0 (d), 23,3 (t), 22,6 (c), 22,3 (c), 19,3 (c), 10,6 (c), EM: 210 (2, M<sup>+</sup>), 192 (40), 149 (70), 107 (71), 95 (53), 93 (98), 91 (27), 79 (39), 57 (100), 43 (37), 41 (42).

Descripción del olor: vegetal, graso, floral, de rosa con aspectos de hojas secas y ruibarbo.

#### Ejemplo 8: 1-(6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol (**5a**)

Se añadió diyodometano (27 g, 102 mmol) a una solución de 1-(4-isobutil-1-metilciclohex-3-enil)etanol **4c** (10 g, 51 mmol) en hexano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió trietilaluminio (1 M, 102 ml, 102 mmol) en atmósfera de nitrógeno a lo largo de 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La reacción se dejó volver a la temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente. El análisis por CG puso de manifiesto que aproximadamente el 25% del alqueno permanecía sin reaccionar, por lo que se añadieron secuencialmente una porción adicional de diyodometano (13,5 g, 50 mmol) y trietilaluminio (1 M, 51 ml, 51 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se prosiguió durante 8 horas más, tras lo cual la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo-agua (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron MTBE (200 ml) y NaOH 2 M (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Tras la separación de las fases, la capa acuosa inferior se extrajo con MTBE (200 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (200 ml), HCl 2M (100 ml) y dos veces con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 15 g de un aceite amarillo. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, MTBE/hex. 3:7) y destilación, obteniéndose **5a** como mezcla 1:2:4 de diastereómeros (9 g, rendimiento del 80%, aceite incoloro, pureza > 95%).

La inhalación de la CG permitió identificar el contribuyente principal al olor como el isómero minoritario, con una abundancia del 13%. El análisis posterior por trampa de CG y RMN HSQC permitió a los presentes inventores aislar y confirmar su estructura como uno de los epimeros del 1-((1*RS*,3*RS*,6*SR*)-6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol.

Se determinó, de modo similar, que los dos isómeros mayoritarios (25 + 45%) de la mezcla eran epimeros de 1-((1*RS*,3*RS*,6*SR*)-6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol.

**1-((1SR,3SR,6RS)-6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol.**

Diastereómero mayoritario:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  3,02 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,61- 1,53 (m, 2H), 1,48 (ddd,  $J = 13,6, 8,8, 2,3$ , 1H), 1,31 (ddt,  $J = 13,3, 5,5, 2,4$ , 1H), 1,22 (d,  $J = 13,6$ , 1H), 0,93 (d,  $J = 6,6, 3\text{H}$ ), 0,89 (d,  $J = 6,6, 3\text{H}$ ), 0,87 (d,  $J = 6,4, 3\text{H}$ ), 0,80 (td,  $J = 13,3, 5,3, 1$  H), 0,79 (s, 3H), 0,63 - 0,58 (m (inc. OH), 2H), 0,54 - 0,42 (m, 2H), 0,08 (m, 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  75,5 (d), 51,2 (t), 35,8 (s), 33,1 (t), 27,6 (t), 26,4 (d), 24,2 (c), 23,8 (t), 22,5 (c), 18,2 (c), 18,0 (t), 17,4 (s), 17,4 (c), 14,9 (d). EM (Separación por CG en una columna VF-Waxms): 210 (1,  $\text{M}^+$ ), 149 (46), 136 (40), 109 (100), 107 (43), 95 (58), 93 (97), 81 (46), 69 (35), 67 (62), 43 (45).

Diastereómero minoritario:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  3,05 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,53 (m, 2H), 1,25 (d,  $J = 13,5$ , 1H), 1,00 - 0,86 (m, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,6, 3\text{H}$ ), 0,89 (2d,  $J = 6,6, 6\text{H}$ ), 0,80 (s, 3H), 0,67 (db (OH),  $J = 4,4$ , 1 H), 0,59 (dd,  $J = 13,5, 1,7$ , 1 H), 0,54 - 0,42 (m, 2H), 0,08 (m, 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{O}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  75,8 (d), 51,2 (t), 35,9 (s), 32,8 (t), 28,1 (t), 26,5 (d), 24,2 (c), 23,8 (t), 22,5 (c), 18,5 (c), 18,1 (t), 17,6 (c), 17,4 (s), 14,9 (d). EM (Separación por CG en una columna VF-Waxms): 210 (1,  $\text{M}^+$ ), 149 (44), 121 (38), 109 (100), 107 (50), 95 (61), 93 (91), 81 (48), 69 (35), 67 (62), 43 (43).

**1-((1RS,3SR,6SR)-6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol.**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  3,75 (qd,  $J = 6,4, 5,7$ , 1H), 2,46 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,39 (td,  $J = 13,5, 5,5$ , 1 H), 1,16 (ddt,  $J = 14,1, 5,5, 2,7$ , 1 H), 0,95 (dd,  $J = 14,2, 2,5$ , 1H), 0,94 (d,  $J = 6,4, 3\text{H}$ ), 0,92 (d,  $J = 6,6, 3\text{H}$ ), 0,88 (d,  $J = 6,6, 3\text{H}$ ), 0,79 (td,  $J = 13,8, 5,4, 1$  H), 0,68 (s, 3H), 0,59 (db (OH),  $J = 5,7, 1\text{H}$ ), 0,55 - 0,47 (m, 3H), 0,12 (m, 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  68,4 (d), 51,2 (t), 35,3 (s), 34,6 (t), 31,3 (t), 26,5 (d), 24,3 (c), 24,2 (t), 22,4 (c), 21,5 (c), 20,0 (t), 17,6 (c), 17,3 (s), 15,3 (d), EM: 210 (27,  $\text{M}^+$ ), 149 (56), 109 (97), 107 (61), 95 (73), 93 (100), 81 (60), 79 (48), 67 (70), 43 (59), 41 (47).

Descripción del olor: floral, afrutado, de rosa con aspectos secos de melocotón y lactónicos.

Ejemplo 9: 1-(6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol (5b)

Se añadió diyodometano (9,6 g, 36 mmol) a temperatura ambiente, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)etanol **4b** (3,5 g, 18 mmol) en hexano (50 ml). Tras enfriar a 5°C se añadió trietilaluminio (1 M, 36 ml, 36 mmol) a lo largo de 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La reacción se dejó volver a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, a continuación se añadieron otra porción de diyodometano (9,6 g, 36 mmol) y trietilaluminio (1 M, 36 ml, 36 mmol). Tras otras 15 horas, se añadieron aún más diyodometano (4,8 g, 18 mmol) y trietilaluminio (1M, 18 ml, 18 mmol). Tras 2 horas de agitación, con la reacción aún incompleta, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla agitada de hielo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, dos veces con HCl 2 M y de nuevo con agua, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite crudo (5,7 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico sólido (aproximadamente 77%, 1,5 g, 6,7 mmol) en cuatro porciones en atmósfera de nitrógeno. El leve efecto exotérmico se controló con un baño de agua fría. La reacción se agitó hasta que el **4b** sin reaccionar se consumió por completo (30 minutos). Se añadió NaOH 2 M y la mezcla se agitó hasta que se volvió blanca. Se separaron las fases y la capa acuosa superior se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaOH 2 M y agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron a vacío, obteniéndose 4,6 g de aceite. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (MTBE/hex. 3:2) y la combinación de las fracciones puras dio **5b** como una mezcla 1:1,1:1,8 de diastereómeros (3,4 g, rendimiento del 86%, aceite incoloro, pureza del 95%). La destilación posterior proporcionó una muestra olfativamente pura.

Diastereómero mayoritario (45%):  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  67,1 (d), 50,4 (t), 43,2 (d), 39,6 (t), 30,7 (d), 26,4 (d), 23,1 (c), 22,8 (c), 21,9 (t), 20,6 (c), 19,4 (c), 19,2 (d), 18,5 (t), 17,8 (s), EM: 210 (1,  $\text{M}^+$ ), 149 (39), 135 (32), 107 (100), 93 (53), 79 (31), 67 (34), 55 (35), 45 (34), 43 (48), 41 (42).

Segundo diastereómero mayoritario (27%): EM: 210 (1,  $\text{M}^+$ ), 109 (29), 107 (100), 93 (38), 81 (27), 79 (25), 67 (32), 55 (30), 45 (31), 43 (42), 41 (36).

Diastereómero minoritario (24%): EM: 210 (2,  $\text{M}^+$ ), 109 (25), 107 (100), 93 (41), 79 (25), 69 (27), 67 (29), 55 (28), 45 (28), 43 (39), 41 (35).

Descripción del olor: graso, floral, vegetal con aspectos de ruibarbo, amaderado, de raíces y de vetiver.

Ejemplo 10: 1-(4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-enil)etanol (3d)

Se disolvió 1-(4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-enil)etanol **4d** (2 g, 9 mmol) en dimetilformamida (50 ml) y se enfrió por debajo de 5°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió dicromato de piridinio (4,5 g, 12 mmol) en dos porciones con agitación y la reacción se dejó volver a temperatura ambiente. Tras agitar durante 90 minutos, se añadió otra porción de PDC (1 g, 2,7 mmol) y, tras otros 90 minutos, la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió sobre

5 agua con hielo y se añadió HCl 2 M. Tras una breve agitación, el producto se extrajo de la fase acuosa con MTBE. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y a continuación con solución saturada de cloruro sódico hasta pH 7. Tras el secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 1,8 g de un aceite crudo, que se purificó por cromatografía en columna rápida (MTBE/hexano 2:8). La combinación de las fracciones puras dio **3d** como una mezcla 7:3 de diastereómeros (1,5 g, rendimiento del 77%, pureza del 99%). La destilación posterior proporcionó una muestra para la evaluación olfativa.

10 Diastereómero mayoritario: <sup>13</sup>C RMN: δ 213,7 (s), 133,4 (s), 119,3 (d), 49,0 (s), 47,4 (t), 33,4 (d), 32,7 (t), 29,0 (t), 26,0 (d), 24,7 (c), 22,7 (c), 22,5 (c), 22,4 (c), 16,7 (c), EM: 208 (14, M<sup>+</sup>), 165 (39), 109 (100), 107 (20), 95 (36), 91 (20), 82 (57), 81 (25), 67 (21), 43 (77), 41 (30).

15 Diastereómero minoritario: <sup>13</sup>C RMN: δ 214,3 (s), 135,6 (s), 119,2 (d), 50,2 (s), 47,3 (t), 34,6 (t), 34,0 (t), 32,8 (d), 26,0 (d), 25,2 (c), 22,6 (c), 22,2 (c), 16,3 (c), 15,7 (c), EM: 208 (3, M<sup>+</sup>), 165 (48), 109 (100), 107 (20), 95 (42), 91 (18), 82 (20), 81 (25), 67 (20), 43 (69), 41 (29).

Descripción del olor: cítrico, hesperídico, floral con aspectos de bergamota.

Ejemplo 11: Composición de perfume floral amaderado hesperídico (unisex)

	partes en peso
Alfa-damascona @ 10% en DPG	25
Ambrofix (CAS 6790-58-5)	10
Salicilato de bencilo	100
Calone 1951 (7-metil-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3(4H)-ona)	1
Acetato de citronelilo	10
Ciclal C (2,4-dimetilciclohex-3-en-carbaldehído) @ 10% en DPG	14
Ciclohexal (4-(4-hidroxi-4-metilpentil)ciclohex-3-en-carbaldehído)	55
Gardenol (acetato de 1-feniletilo)	5
Geogywood (2-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftaleno)	200
Aceite de pomelo	85
Hedione (2-(3-oxo-2-pentilciclopentil)acetato de metilo)	150
(Z)-hex-3-en-1-ol	3
Acetato de (Z)-hex-3-enilo	1
Aceite de limón	45
Linalol	15
Acetato de linalilo (acetato de 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ilo)	45
Nirvanolide ((Z)-13-metiloxaciclopentadec-10-en-2-ona)	100
Aceite de naranja	15
Pharaone (2-ciclohexilhepta-1,6-dien-3-ona) @ 1% en DPG	8
Compuesto 4b (ejemplo 4)	25
Dipropilenglicol (DPG)	88
	<hr/>
	1.000

20 La adición de 25 partes por peso de 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)etanol a la composición aporta volumen y difusión. Aumenta el aspecto floral de este acorde a la vez que potencia la nota inicial hesperídica con aspecto de pomelo. La nota residual seca almizclada amaderada se destaca con una impresión de vetiver.

25 Ejemplo 12: Composición de perfume floral de rosa para mujeres

	partes en peso
Adoxal (2,6,10-trimetilundec-9-enal)	2
Beta-damascona @ 10% en DPG	35
Ciclotileno-citronelol (2-(4-metilciclohex-3-enil) butan-1-ol)	8
Elintaal (3-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetilocta-1,6-dieno)	3
Decadienoato de etilo	7
Etilvainillina @ 10% en DPG	1
Eugenol	5
Galaxólido S ((4S)-4,6,6,7,8,8-hexametil-1,3,4,6,7,8-hexahidrociclopenta[g]isocromeno)	20
Aceite de geranio	10
Fenilacetato de geranio	10
Hedione (2-(3-oxo-2-pentilciclopentil)acetato de metilo)	300
Acetato de (Z)-hex-3-enilo	7
Aldehído hexil cinámico	25
Indol @ 1% en DPG	45

## ES 2 537 071 T3

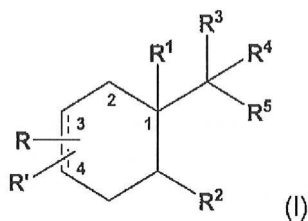
(continuación)

Moxalona @ 50% en TEC (6,7-epoxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,2,4,4,7-hexametilnaftaleno)	20
Peach Pure (5-heptildihidrofuran-2(3H)-ona)	3
Pepperwood (dimetilcarbamato de 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ilo)	200
Alcohol feniletílico	100
Cinamato de feniletilo	25
Salicilato de feniletilo	25
Esencia absoluta de rosa de mayo	1
Toscanol (1-ciclopropilmetil-4-metoxibenceno) @ 10% en DPG	4
Compuesto 5a (ejemplo 8)	55
Dipropilenglicol	89
	1.000

- 5 La adición de 55 partes por peso de 1-(6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol a la composición aporta una nota floral natural delicada y sutil. Suaviza la nota inicial vegetal intensa, mezcla y refuerza el núcleo floral de rosa a la vez que confiere mucha persistencia a las notas florales junto con la nota residual almizclada pulverulenta.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

en el que

R es isobutilo en C-3 o C-4;

10

R' es hidrógeno en C-3 o C-4 y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace; o

R' es -CH<sub>2</sub>- y, junto con C-3 y C-4, representa un anillo de ciclopropano, y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un enlace sencillo;

15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo y etilo; y

20

R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno; y

25

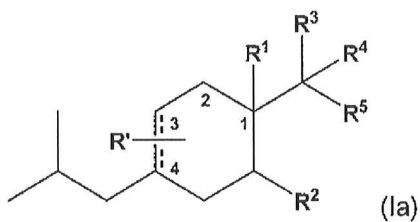
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R es isobutilo en C-4.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona dentro del grupo que comprende 4-isobutil-1-metilciclohex-3-en-carbaldehído, 4-isobutil-6-metilciclohex-3-en-carbaldehído, 4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-en-carbaldehído, 1-(4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-enil)etanona, 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)etanol, 1-(4-isobutil-1-metilciclohex-3-enil)etanol, 1-(4-isobutil-1,6-dimetilciclohex-3-enil)etanol, 1-(4-isobutil-6-metilciclohex-3-enil)propan-1-ol, 1-(6-isobutil-3-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol y 1-(6-isobutil-4-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)etanol.

35

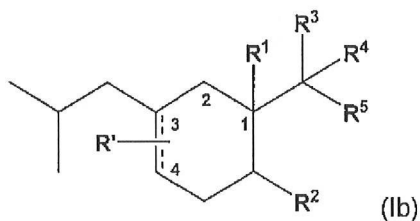
4. Mezcla que contiene, como mínimo, el 60% en peso de un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

y hasta el 40% en peso de un compuesto de fórmula (Ib)

40



(Ib)

en los que

R' es hidrógeno y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace; o

5 R' es -CH<sub>2</sub>- y, junto con C-3 y C-4, representa un anillo de ciclopropano, y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un enlace sencillo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo;

10 R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo y etilo; y

R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

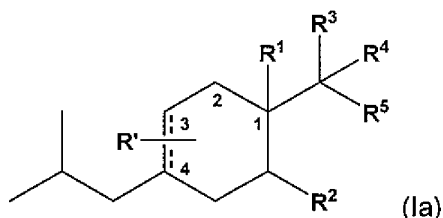
20 5. Utilización como fragancia de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

6. Composición de fragancia o producto perfumado, que comprende un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1 o 3, o una mezcla de los mismos.

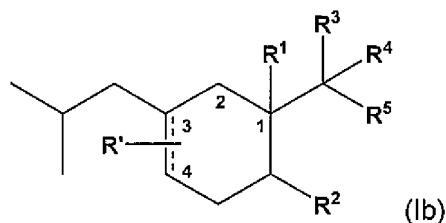
25 7. Producto perfumado, según la reivindicación 6, en el que el producto perfumado se selecciona entre productos de perfumería fina, productos para el cuidado de tejidos, productos para el hogar, productos de cuidado personal y productos ambientadores.

30 8. Procedimiento para mejorar, potenciar o modificar una base de producto de consumo, que comprende la etapa de añadirle una cantidad olfativamente aceptable, como mínimo, de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1.

35 9. Procedimiento que comprende la etapa de cicloadición de Diels-Alder de 5-metil-3-metilen-hex-1-eno a R<sup>2</sup>CH=CR<sup>1</sup>C(O)R<sup>3</sup>, que da lugar a una composición que comprende, como mínimo, el 60% en peso de un compuesto de fórmula (Ia)



y hasta el 40% en peso de un compuesto de fórmula (Ib)



40 en los que

45 R' es hidrógeno y el enlace entre C-3 y C-4, junto con la línea de puntos, representa un doble enlace;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente uno del otro, un grupo que se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo, en los que, como mínimo, uno no es hidrógeno;

50 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un carbonilo.