(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 556 818**

(51) Int. Cl.:

C11B 9/00	(2006.01)
A61K 8/35	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61Q 13/00	(2006.01)
C11D 3/50	(2006.01)
A61Q 5/02	(2006.01)
A61Q 5/06	(2006.01)
A61Q 15/00	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
C07C 49/607	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA TRAS OPOSICIÓN T5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/EP2012/061554**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175437**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12728512 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **06.12.2017 EP 2723842**

(54) Título: **Derivados de ciclododecadienona como ingredientes perfumantes**

(30) Prioridad:

22.06.2011 EP 11170895

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
09.03.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

FANKHAUSER, PETER

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 556 818 T5

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclododecadienona como ingredientes perfumantes

Campo técnico

La presente invención se se refiere al campo de la perfumería. Más particularmente, se refiere al uso, como ingredientes perfumantes, de derivados de la fórmula (I), según se define a continuación. La presente invención también comprende la composición en la que el compuesto de la invención es parte de una composición perfumante o de un producto de consumo perfumante.

Técnica anterior

Según el leal saber y entender de los inventores, en términos generales, la 4,8-ciclododecadien-1-ona es un compuesto conocido que se ha descrito en la literatura, pero solo como un intermediario químico. Por ejemplo, se puede citar el documento EP 965575 en la que se describe una mezcla 87/12 de (Z,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (E,Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona como un material de partida para la preparación de 1-(4,8-ciclododecadien)-2-metil-1-propanona como un ingrediente perfumante. Se puede citar también el documento US 2010/0190869 en el que 4,8-ciclododecadien-1-ona se obtiene como intermediario en la síntesis de aldehídos perfumantes. Sin embargo, estos documentos de la técnica anterior no reportan o sugieren propiedad organoléptica alguna de la mezcla de la presente invención de la fórmula (I), o uso alguno de dichos compuestos en el campo de la perfumería.

El documento US 4885397 también divulga la preparación, *inter alia*, de 4,8-ciclododecadien-1-ona, como intermediario para la preparación de un número de otros productos químicos. Dicho documento establece claramente que solo las cetonas C_{15-17} son útiles como un ingrediente perfumante, al contrario de lo que se ha encontrado en la presente invención.

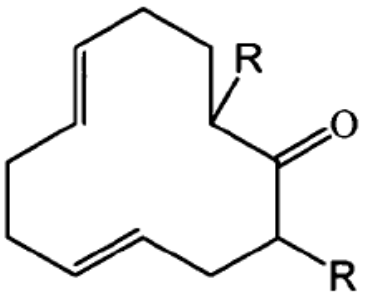
Según los conocimientos de los autores de la invención, los compuestos de la fórmula (I), en la que A es diferente de un carbonilo, no se reportan en la literatura.

La industria de perfumería conoce ciclododec-2-enona como ingrediente perfumante para impartir notas de aceite de pachulí (por ejemplo, documento EP 115582), pero este compuesto posee un esqueleto significativamente diferente (es decir, el macrociclo comprende una funcionalidad de enona conjugada) y olor significativamente diferente de uno de la presente invención. Los análogos conocidos más cercanos de los compuestos de la invención son 5,9-ciclododecadien-1-ol (véase el documento US 3128304) o algunas alcoxi ciclododecadienonas (véase el documento US 4990495), pero una vez más estos compuestos son significativamente diferentes (un alcohol o α-alcoxi-cetona frente a una cetona) y tienen olores diferentes, como se describe a continuación. A continuación, en la Tabla 1 se resaltan las diferencias entre los compuestos de la invención y los compuestos de la técnica anterior.

Estos documentos de la técnica anterior no reportan o sugieren propiedad organoléptica alguna de los compuestos de la fórmula (I) y no reportan o sugieren ningún uso de dichos compuestos en el campo de la perfumería.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que un derivado de 4,8-ciclododecadien-1-ona de fórmula:



(I)

en la que un grupo R es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}; y

cada doble enlace carbono-carbono de dicho compuesto, independientemente el uno del otro,

puede estar en configuración Z o E o una mezcla de las mismas;

puede usarse como ingrediente perfumante, por ejemplo, para impartir notas de olor del tipo madera con un tipo aromático, almizclero y/o terroso.

A objeto de claridad, por la expresión “un compuesto de la fórmula (I)...cada doble enlace carbono-carbono

de dicho compuesto, independientemente el uno del otro, puede estar en una configuración Z o E o una mezcla de las mismas", también significa una composición de materia que comprende los diversos isómeros (E,E), (E,Z) o (Z,E) y (Z,Z) de 4,8-ciclododecadien-1-ona, 12-metilciclododeca-4,8-dienona y/o 2-metilciclododeca-4,8-dienona.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, un grupo R es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. En particular ambos R representan un átomo de hidrógeno.

Con el propósito de claridad, por la expresión "cada doble enlace carbono-carbono de dicho compuesto, independientemente el uno del otro, puede estar en una configuración Z o E o una mezcla de las mismas" se entiende el significado normal en la técnica, es decir que dicho compuesto (I) puede estar en la forma de un estereoisómero esencialmente puro (es decir, el (4E,8E)) o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, por ejemplo en una mezcla que comprende los estereoisómeros (4E,8E), (4Z,8E) y (4E,8Z) en diversas proporciones en peso.

En particular, el compuesto de la invención puede estar en la forma de una mezcla que contiene predominantemente los estereoisómeros (4E,8E), (4Z,8E) y (4E,8Z), siendo el resto esencialmente del estereoisómero (4Z,8Z). En tal caso, se puede definir una proporción en peso (4E,8E)/[(4Z,8E) + (4E,8Z)] f para tal mezcla de estereoisómeros (también referida como la proporción (E,E)/((E,Z)). De acuerdo con un aspecto particular de dicha realización, el compuesto (I) está en la forma de una mezcla de estereoisómeros que tienen una proporción (E,E)/((E,Z) comprendida entre 80/20 y 99,5/0,5. De acuerdo con dicha realización, dicha mezcla de estereoisómeros tiene preferentemente una proporción (E,E)/((E,Z) comprendida entre 90/10 y 99/1.

Con el propósito de claridad, por la expresión "predominantemente" se entiende que el estereoisómero mencionado o la mezcla de estereoisómeros mencionada representa más del 90 % de dicho compuesto (I), estando el resto obviamente en la forma de los otros isómeros.

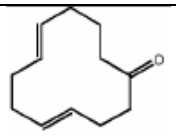
Como ejemplos específicos de los compuestos de la invención, se puede citar, como un ejemplo no limitante, 4,8-ciclododecadien-1-ona en la forma de una mezcla que comprende aproximadamente el 99 % en peso de (4E,8E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y aproximadamente el 1 % en peso del estereoisómero (4Z,8E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (4E,8Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona (es decir, una 4,8-ciclododecadien-1-ona en la forma de una mezcla (E,E)/(E,Z) 99/1 en peso y también de ahora en adelante referida como el "compuesto 1"). Dicho compuesto 1 posee un olor único que tiene una diversidad de notas. En particular, dicho compuesto exhibe un carácter a madera/pino, así como facetas secas, almizcleras y a vetiver/terrosas. La nota de pino no es terpénica sino ligeramente aromática, mientras que la nota a almizcle recuerda claramente de las notas de nitro-almizcle por sus aspectos poderosos, dulces y terrosos.

Como otro ejemplo, se puede citar 4,8-ciclododecadien-1-ona en forma de una mezcla que comprende al menos el 90 % en peso de estereoisómeros (4E,8Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (4Z,8E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y aproximadamente el 5 % en peso del estereoisómero (4E,8E)-4,8-ciclododecadien-1-ona (es decir, una 4,8-ciclododecadien-1-ona en la forma de una mezcla (E,E)/(E,Z) menor de 5/90 p/p y también de ahora en adelante referida como el "compuesto 2"). Dicho compuesto 2 tiene un olor similar al de la mezcla descrita anteriormente, pero se distingue por sí mismo por tener también una nota fresca y también por ser más del tipo vetiver/terroso y aromático del cardamomo.

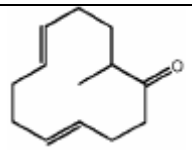
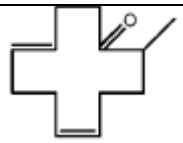
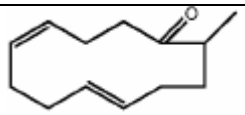
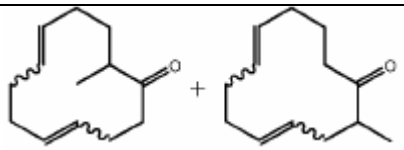
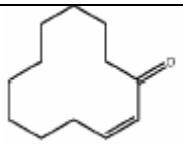
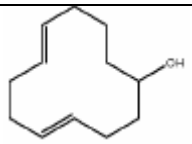
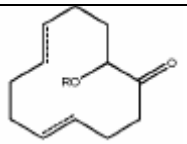
Estas dos cetonas se mezclan muy favorablemente con cualesquiera otros ingredientes de almizcles o de madera para impartir una tonalidad única y desconocida ofreciendo una tibieza asombrosa y una riqueza de la fragancia.

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

Tabla 1: compuestos de la invención y sus propiedades de olor y compuestos de la técnica anterior

Estructura y nombre del compuesto	Notas de olor
 4,8-ciclododecadien-1-ona en la forma de una mezcla (E,E)/(E,Z)	A madera, almizcleras/aromáticas, como se describió anteriormente. Sin notas de aldehído

(continuación)

Estructura y nombre del compuesto	Notas de olor
 (4E,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona	A madera, almizcleras/aromáticas. Muy similar a 4,8-ciclododecadien-1-ona. Sin notas de aldehído.
 (4E,8Z)-12-metilciclododeca-4,8-dienona	A madera, almizcleras/aromáticas. Muy similar a 4,8-ciclododecadien-1-ona, pero ligeramente más débil. Sin notas de aldehído.
 (4A,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona	A madera, almizcleras/aromáticas. Muy similar a 4,8-ciclododecadien-1-ona, pero ligeramente más débil. Sin notas de aldehído.
 Mezcla que contiene los diferentes (Z,E) y (E,E) de isómeros de 12-metilciclododeca-4,8-dienona y 2-metilciclododeca-4,8-dienona	A madera, almizcleras/aromáticas. Muy similar a 4,8-ciclododecadien-1-ona, pero ligeramente más débil y más a madera. Sin notas de aldehído.
 Ciclododec-2-en-1-ona (véase documento EP 115582)	Aceite de pachulí, sin notas de almizcle o aromáticas.
 5,9-ciclododecadien-1-ol (véase documento US 3128304)	Ámbar natural, sin notas de almizcle o aromáticas.
 (véase documento US 4990495)	Todos tienen notas aldehídicas. Sin olor almizclero.

De acuerdo con una realización particular de la invención, los compuestos de la fórmula (I) son (4E,8E)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (4Z,8E)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (4E,8Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (4E,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona, (4E,8Z)-12-metilciclododeca-4,8-dienona, (4Z,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona, 2-metilciclododeca-4,8-dienona y las mezclas de los mismos.

Cuando el olor de los compuestos de la invención se compara con el de los compuestos de la técnica anterior, entonces los compuestos de la invención se distinguen por tener un carácter a madera, aromático y/o

almizclero y por carecer, o no poseer notas de aldehído significativas, que son características de algunos de los compuestos de la técnica anterior. Dichas diferencias provocan que los compuestos de la invención y los compuestos de la técnica anterior sean apropiados para diferentes usos, es decir para impartir diferentes impresiones organolépticas.

Los compuestos de la fórmula (I) como se describieron anteriormente son compuestos novedosos y por lo tanto también son un objetivo de la presente invención.

Como se mencionó anteriormente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente perfumante. En otras palabras, se relaciona con un procedimiento para conferir, mejorar, exacerbar o modificar las propiedades de olor de una composición perfumante o de un artículo perfumado, procedimiento que comprende agregar a dicha composición o artículo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I). Por “uso de un compuesto de la fórmula (I)” tiene que entenderse aquí también el uso de cualquier composición que contiene un compuesto (I) y que puede emplearse ventajosamente en la industria de perfumería.

Dichas composiciones, que de hecho pueden emplearse ventajosamente como ingredientes perfumantes, son también un objetivo de la presente invención.

Por lo tanto, otro objetivo de la presente invención es un ingrediente perfumante que comprende:

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

Por “vehículo de perfumería” los inventores quieren significar un material que es prácticamente neutro desde un punto de vista de perfumería, es decir que no altera significativamente las propiedades organolépticas de los ingredientes perfumantes. Dicho vehículo puede ser un líquido o un sólido.

Como un vehículo líquido se pueden citar, como ejemplos no limitantes, un sistema emulsionante, es decir un sistema de un disolvente y un surfactante, o un disolvente usado comúnmente en la perfumería. Una descripción detallada de la naturaleza y el tipo de disolventes usados comúnmente en la perfumería no puede ser exhaustiva. Sin embargo, se pueden citar como un ejemplo no limitante los disolventes, tales como dipropilenglicol, ftalato de dietilo, miristato de isopropilo, benzoato de bencilo, 2-(2-etoxietoxi)-1-etanol o citrato de etilo, que se usan más comúnmente. Para las composiciones que comprenden tanto un vehículo de perfumería como una base de perfumería, otros vehículos de perfumería apropiados que los especificados anteriormente, también pueden ser etanol, mezclas de agua/etanol, limoneno u otros terpenos, isoparafinas, tales como las conocidas con la marca comercial Isopar® (origen: Exxon Chemical) o éteres de glicol y ésteres de éteres de glicol, tales como los conocidos con la marca comercial Dowanol® (origen: Dow Chemical Company).

Como vehículo sólido se pueden citar, como ejemplos no limitantes, gomas o polímeros absorbentes, o incluso materiales encapsulados. Ejemplos de tales materiales pueden comprender materiales de formación de pared o plastificantes, tales como mono, di- o trisacáridos, almidones naturales o modificados, hidrocoloides, derivados de celulosa, acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, proteínas o pectinas, o incluso los materiales citados en los textos de referencia, tales como H. Scherz, Hydrokolloids: Stabilisatoren, Dickungs- und Geliermittel in Lebensmittel, Band 2 der Schriftenreihe Lebensmittelchemie, Lebensmittelqualitat, Behr’s VerlagGmbH & Co., Hamburgo, 1996. La encapsulación es un proceso bien conocido para un experto en la técnica y puede realizarse, por ejemplo, usando las técnicas, tales como secado por atomización, aglomeración o incluso extrusión; o consiste en una encapsulación de recubrimiento, que incluye coacervado y técnicas de coacervado de complejos.

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

Dicho co-ingrediente perfumante no es de fórmula (I). Además, por “co-ingrediente perfumante” se quiere significar un compuesto que se usa en una preparación o una composición perfumante para impartir un efecto hedónico. En otras palabras, dicho co-ingrediente para ser considerado como un ingrediente perfumante, debe reconocerse por un experto en la técnica por ser capaz de impartir o modificar de una manera positiva o placentera, el olor de una composición y no solo debe reconocerse como que tiene un olor.

La naturaleza y el tipo de co-ingredientes perfumantes presentes en la base no justifican una descripción más detallada aquí, que en ningún caso sería exhaustiva, siendo el experto capaz de seleccionarlos sobre la base de su conocimiento general y de acuerdo con el uso o aplicación pretendidos y con el efecto organoléptico deseado. En términos generales, estos co-ingredientes perfumantes pertenecen a clases químicas tan variadas como alcoholes, lactonas, aldehídos, cetonas, ésteres, éteres, acetatos, nitrilos, terpenoides, compuestos heterocíclicos nitrogenados o sulfúreos y aceites esenciales y dichos co-ingredientes perfumantes pueden ser de origen natural o sintético. Muchos de estos co-ingredientes en cualquier caso se enumeran en los textos de

referencia tales como el libro por S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, 1969, Montclair, Nueva Jersey, EE.UU., o sus versiones más recientes, o en otros trabajos de una naturaleza similar, así como en la abundante literatura de patentes en el campo de la perfumería. También se entiende que dichos co-ingredientes también pueden ser compuestos conocidos por liberar de una manera controlada diversos tipos de compuestos perfumante.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención y en particular cuando el compuesto de la invención es una mezcla de 4,8-ciclododecadien-1-ona según se definió anteriormente, al menos uno de dichos co-ingredientes perfumantes es un odorante de almizcle. En particular dicha composición perfumante comprende:

i) como ingrediente perfumante, al menos un compuesto de la invención según se definió anteriormente;
ii) al menos un co-ingrediente perfumante que tiene un carácter a madera y/o almizcle; y
iii) opcionalmente al menos un adyuvante perfumante.

En particular dicho co-ingrediente perfumante que tiene un carácter de almizcle puede seleccionarse entre Exaltolide® (pentadecanoluro; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza), Habanolide® (pentadecenoluro; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza), Romandolide® (propanoato de (1S,1'R)-[1-(3',3'-dimetil-l'-ciclohexil)etoxicarbonil]metilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza), Helvetolide® (propanoato de (1S,1'R)-2-[1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etoxi]-2-metilpropilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza).

De hecho, en un caso tal, se ha notificado que, en tal composición, los compuestos de la invención promueven o imparten un efecto nitro-almizcle y terroso asombroso y limpio, que produce de esta manera un efecto sinérgico en la dirección de Tonalide ((5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,6,8,8-hexametil-2-naftil)-1-etanona; origen: Givaudan SA, Vernier, Suiza).

Por "adyuvante de perfumería" los inventores quieren decir aquí un ingrediente capaz de impartir beneficio añadido adicional tal como un color, una resistencia a la luz particular, estabilidad química, etc. Una descripción detallada de la naturaleza y el tipo de adyuvante usado comúnmente en las bases de perfumería, no puede ser exhaustiva, sino que tiene que mencionarse que dichos ingredientes también se conocen por un experto en la técnica.

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

Es útil mencionar aquí que la posibilidad de tener, en las composiciones mencionadas anteriormente, más de un compuesto de la fórmula (I) es importante ya que permite que el perfumista prepare acuerdos, perfumes, que poseen la tonalidad de olor de varios compuestos de la invención, creando de esta manera, nuevas herramientas para su trabajo.

Con el propósito de claridad, también se entiende que cualquier mezcla que resulta directamente de una síntesis química, por ejemplo, un medio de reacción sin una purificación adecuada, en la que el compuesto de la invención estaría involucrado como un iniciador, intermediario o producto terminal no podría considerarse como una composición perfumada de acuerdo con la invención en la medida en que tal mezcla no proporciona el compuesto de la invención en una forma apropiada para la perfumería. De esta manera, las mezclas de reacción no purificadas en general están excluidas de la presente invención a menos que se especifique lo contrario.

Además, el compuesto de la invención también puede usarse ventajosamente en todos los campos de la perfumería moderna, es decir la perfumería fina o funcional, para impartir o modificar positivamente el olor de un producto del consumidor en el que se adiciona el compuesto (I). En consecuencia, un producto perfumante que comprende:

i) un ingrediente perfumante, al menos un compuesto de la fórmula (I), según se definió anteriormente; y
ii) una base de consumo en perfumería;

también es un objetivo de la presente invención.

El compuesto de la invención puede adicionarse como tal o como parte de una composición perfumante de la invención.

Con el propósito de claridad, se ha mencionado que por "producto de consumo perfumante" se quiere significar un producto de consumo que se espera que dé al menos un efecto perfumante, en otras palabras, es un producto perfumado. Con el propósito de claridad, se ha mencionado que por "base de consumo en perfumería" los inventores quieren decir aquí la formulación funcional, así como opcionalmente agentes benéficos adicionales, que corresponden a un producto de consumo que es compatible con los ingredientes perfumantes y se espera que libere un olor placentero a la superficie a la que se aplica (por ejemplo, piel, cabello, tejido o superficie casera). En otras palabras, un producto de consumo perfumante de acuerdo con la invención comprende la formulación funcional, así como los agentes beneficiosos opcionalmente adicionales, que

corresponden al producto de consumo deseado, por ejemplo, un detergente o un refrescante del aire y una cantidad efectiva olfativa de al menos un compuesto de la invención.

La naturaleza y el tipo de los constituyentes de la base de consumo en perfumería no justifican una descripción más detallada aquí, que en cualquier caso no sería exhaustiva, siendo capaz el experto de seleccionarlos sobre la base de su conocimiento general y de acuerdo con la naturaleza y el efecto deseado de dicho producto.

Ejemplos no limitantes de base de consumo en perfumería adecuada pueden ser un perfume, tal como un perfume fino, una colonia o una loción para después del afeitado; un producto para el cuidado de tejidos, tal como un detergente líquido o sólido, un suavizante de tejidos, un refrescante de tejidos, un agua para el planchado, un papel, o un blanqueador; un producto para el cuidado corporal, tal como un producto para el cuidado del cabello (por ejemplo, un champú, una preparación de coloración o una atomización para el cabello), una preparación cosmética (por ejemplo, una crema limpiadora o un desodorante o antitranspirante) o un producto para el cuidado de la piel (por ejemplo, un jabón perfumado, espuma para ducha o baño, aceite o gel, o un producto de higiene); un producto para el cuidado del aire, tal como un refrescante del aire o un refrescante del aire pulverizado “listo para usarse”; o un producto para el cuidado casero, tal como una toalla, un detergente lavavajillas o un detergente para superficies duras.

Algunas de las bases del producto de consumo mencionado anteriormente pueden representar un medio agresivo para el compuesto de la invención, de modo que pueda ser necesario proteger al último de descomposición prematura, por ejemplo, por encapsulación o uniéndolo químicamente a otro producto químico que sea apropiado para liberar el ingrediente de la invención tras un estímulo externo apropiado, tal como una enzima, luz, calor o un cambio de pH.

Las proporciones en las que los compuestos de acuerdo con la invención pueden incorporarse en los diferentes artículos o composiciones mencionados anteriormente varían dentro de una amplia gama de valores. Estos valores son dependientes de la naturaleza del artículo que va a perfumarse y del efecto organoléptico deseado, así como de la naturaleza de los co-ingredientes en una base dada cuando se mezclan los compuestos de acuerdo con la invención con co-ingredientes perfumantes, disolventes o aditivos usados comúnmente en la técnica.

Por ejemplo, en el caso de las composiciones perfumantes, las concentraciones típicas son del orden del 0,001 % al 20 % en peso, o incluso más, de los compuestos de la invención en base al peso de la composición en la que se incorporan. Pueden usarse concentraciones menores que estas, tales como del orden del 0,1 % al 10 % en peso cuando estos compuestos se incorporan en los artículos perfumados, estando el porcentaje relacionado con el peso del artículo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con la literatura para la cetona o los procedimientos estándares conocidos en la técnica, como se describe más adelante en el presente documento.

Ejemplos

La invención se describirá ahora con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, en donde las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C); los datos del espectro de RMN se registraron en $CDCl_3$ (si no se establece lo contrario) con una máquina de 360 o 400 MHz para ^1H y ^{13}C, los cambios químicos δ se indican en ppm con respecto a TMS como estándar, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

Ejemplo 1

Síntesis de los compuestos de la fórmula (I)

1. Preparación de (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona

- (4E,8E)-13-oxabiciclo[10.1.0]trideca-4,8-dieno

A una solución agitada mecánicamente de E,E,E-1,4,8-ciclododecatrieno (22,5 g, 139 mmol, disponible comercialmente en Alfa Aesar) en cloruro de metileno (200 ml), se adicionó bicarbonato de sodio (12 g, 139 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó ácido m-cloroperbenzoico (24 g, 166 mmol) en porciones pequeñas durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La filtración, el lavado con bisulfato de sodio (2 porciones de 30 ml de solución acuosa al 10 %) y la destilación del disolvente de cloruro de metileno produjo el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en MTBE, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, agua y salmuera. El disolvente se evaporó y el producto (31,3 g; 30 % de material iniciador, 63 % de monoepóxido; 7 % de diepóxido) se purificó por destilación. El monoepóxido puro cristalizó espontáneamente (rendimiento = 79 % tomando en cuenta el sustrato recuperado).

RMN de ^1H: 1,08-1,20 (m, 2H); 1,80-1,94 (m, 2H); 2,02-2,18 (m, 4H); 2,18-2,34 (m, 4H); 2,50-2,55 (d, 2H); 4,98-5,24 (m, 4H); 5,39-5,48 (m, 1H).

RMN de ^{13}C: 29,5 (t), 31,6 (t), 31,8 (t), 61,4 (d), 129,9 (d), 131,8 (d).

- (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona

Una mezcla de yoduro de litio (25 mg, 0,19 mmol) y el monoepóxido obtenido anteriormente (1,05 g, 5,89 mmol) se calentó a 200 °C. Después de unos cuantos minutos, la mezcla de reacción marrón se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con MTBE. El lavado con agua y salmuera, la evaporación del disolvente y la destilación bulbo a bulbo (horno Kugelrohr oven, 0,2 mbares, 90 °C) produjo la cetona objetivo (0,8 g; 97 % pura, rendimiento = 74 %).

RMN de ^{1}H: 1,15-1,24 (m, 2H); 1,95-2,08 (m, 6H); 2,24-2,43 (m, 6H); 5,00-5,18 (m, 4H).

RMN de ^{13}C: 18,9 (t), 28,9 (t), 32,0 (t), 32,2 (t), 33,1 (t), 41,5 (t), 42,9 (t), 128,9 (d), 130,9 (d), 131,4 (d), 133,1 (d), 210,7 (s);

2. Preparación de una mezcla de isómeros que contienen los isómeros (E,Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (Z,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona

A una solución agitada mecánicamente de (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona (10 g, 56 mmol) en n-propanol (50 ml), se adicionó ácido nítrico concentrado (0,19 g, 60 % acuoso). La mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C (reflujo). Después de 7 horas de calentamiento, se adicionó una cantidad adicional de ácido nítrico concentrado (0,05 g) y el reflujo se continuó durante 16 horas. Se adicionó una cantidad adicional de ácido nítrico concentrado (0,05 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 44 horas.

El disolvente se evaporó y se destiló la materia prima bulbo a bulbo (10,3 g) (horno Kugelrohr, 0,1 mbar, 90 °C). El destilado amarillo (8,7 g, rendimiento = 87 %) se lavó con NaOH (5 % acuoso) seguido de salmuera, luego se volvió a destilar (destilación Vigreux 0,2 mbares a 63 °C). La composición del destilado incoloro fue de 64 % de isómero 4,8-E,E; 23 % de isómero 4-E, 8-Z y 12 % de isómero 4-Z, 8-E.

Los isómeros individuales se separaron por destilación cuidadosa usando una columna Fischer Spaltrohr™ (*vide infra*).

Diversas mezclas con diferentes proporciones de cada uno de los estereoisómeros pueden obtenerse mezclando los compuestos puros.

a) El isómero puro (4E,8Z) (99 %):

Separado por destilación Fischer Spaltrohr™, 0,3 mbares, punto de ebullición: 56,5 °C.
El compuesto se purificó adicionalmente por recristalización de pentano frío (-30 °C). Punto de fusión = 5,2 °C.
Olor: a madera, terroso, cardamomo
RMN de ^{1}H: 1,65-1,75 (m, 2H); 1,95-2,05 (m, 6H); 2,30-2,50 (m, 6H); 5,15-5,35 (m, 4H).
RMN de ^{13}C: 21,4 (t), 24,7 (t), 27,4 (t), 28,7 (t), 31,5 (t), 40,5 (t), 40,7 (t), 127,8 (d), 129,7 (d), 131,0 (d), 131,9 (d), 211,8 (s);

b) Isómero (4Z,8E) puro (96 %):

Preparado por destilación de Fischer Spaltrohr™, 0,27 mbares, punto de ebullición: 56,6 °C.
Olor: a madera, terroso, débilmente a cardamomo
RMN de ^{1}H: 1,60-1,65 (m, 2H); 1,98-2,13 (m, 6H); 2,28-2,42 (m, 4H); 2,45-2,51 (m, 2H); 5,08-5,23 (m, 2H); 5,28-5,33 (m, 1H); 5,39-5,48 (m, 1H).
RMN de ^{13}C: 19,6 (t), 24,0 (t), 27,5 (t), 31,0 (t), 31,7 (t), 40,5 (t), 43,1 (t), 129,9 (d), 129,9 (d), 130,0 (d), 131,3 (d), 211,2 (s);

Cada isómero simple también puede obtenerse como se describió anteriormente en la sección 1 usando el estereoisómero correspondiente del 1,4,8-ciclododecatrieno.

3. Preparación de una mezcla que contiene los diversos isómeros (Z,E) y (E,E) de 12-metilciclododeca-4,8-dienona y 2-metilciclododeca-4,8-dienona

- Preparación de una mezcla que contiene los isómeros E,Z y E,E de 2-metilciclododeca-4,8-dienona y 12-metilciclododeca-4,8-dienona

A una mezcla fría (-70 °C) agitada mecánicamente de diisopropilamina (12,07 g, 119 mmol) y THF (100 ml) en argón, se adicionó mediante una jeringa una solución de butil litio (70 ml, 1,6 molar en hexano). La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos y luego se enfrió a -68 °. Ciclododeca-4,8-dienona (20,1 g, 113 mmol; mezcla de isómero E,Z) se disolvió en THF (50 ml) y se adicionó lentamente durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 0 °C, luego se enfrió nuevamente a -72 °. Se disolvió yoduro de metilo (15,99 g, 113 mmol) en THF (15 ml) y se adicionó lentamente durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 20 °C y se mantuvo a

esta temperatura durante la noche. La elaboración (hidrólisis inversa con hielo/HCl acuoso, extracción con MTBE, lavando con agua, luego salmuera, destilación del disolvente) seguida por destilación bulbo a bulbo (horno Kugelrohr, 0,21 mbares, 70 °C) dio una mezcla odorífera (20,7 g). La cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 98/2) usando SiO_2 (345 g) permitió separar la mezcla del título del material iniciador que queda y los productos dimetilados.

Los isómeros principales de 12-metilciclododeca-4,8-dienona se han aislado por destilación cuidadosa repetida al vacío de Fischer Spaltrohr™.

(4E,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona

Punto de ebullición 45,0 °C/0,1 mbares.

RMN de ^{1}H: 1,08-1,12 (d, 3H); 1,22-1,31 (m, 1H); 1,77-2,12 (m, 6H); 2,15-2,28 (m, 2H); 2,28- 2,46 (m, 3H); 2,55-2,64 (m, 1H); 4,95-5,22 (m, 4H).

RMN de ^{13}C: 18,2 (c), 27,9 (t), 30,1 (t), 31,8 (t), 31,9 (t), 32,0 (t), 40,3 (t), 46,5 (d), 129,9 (d), 129,9 (d), 132,4 (d), 132,5 (d), 213,7 (s).

(4E,8Z)-12-metilciclododeca-4,8-dienona

Punto de ebullición 45,5 °C/0,09 mbares.

RMN de ^{1}H: 1,04-1,08 (d, 3H); 1,21-1,30 (m, 1H); 1,74-2,17 (m, 7H); 2,20-2,32 (m, 2H); 2,42-2,52 (m, 1H); 2,60-2,74 (m, 2H); 5,20-5,35 (m, 4H).

RMN de ^{13}C: 17,8 (c), 24,2 (t), 27,3 (t), 27,9 (t), 31,2 (t), 31,6 (t), 38,7 (t), 45,1 (d), 128,4 (d), 128,9 (d), 130,9 (d), 131,4 (d), 214,8 (s).

(4Z,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona

Punto de ebullición 39,5 °C/0,05 mbares.

RMN de ^{1}H: 1,05-1,10 (d, 3H); 1,25-1,35 (m, 1H); 1,75-2,15 (m, 7H); 2,16-2,28 (m, 2H); 2,29-2,40 (m, 1H); 2,62-2,72 (m, 2H); 5,10-5,32 (m, 3H); 5,44-5,52 (m, 1H).

RMN de ^{13}C: 18,9 (c), 22,6 (t), 27,5 (t), 30,5 (t), 31,0 (t), 31,6 (t), 41,6 (t), 44,3 (d), 129,5 (d), 130,2 (d), 130,4 (d), 131,0 (d), 214,6 (s).

Ejemplo 2

Preparación de una composición perfumante

Una composición perfumante para un agua de colonia para hombre se preparó mezclando los siguientes ingredientes:

Partes en peso	Ingrediente
20	Acetato de carbinol
20	Acetato de geranilo
220	Acetato de linalilo
200	Aceite esencial de bergamota
30	Cetona de frambuesa al 10 %*
500	Aceite esencial de limón
80	4-ciclohexil-2-metil-2-butanol[1)]
120	Exaltolide® Total[2)]
80	Musgo Crystal
50	2-Metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-1-ol[1)]
80	Aceite esencial de gálbano al 10 %*
100	Aceite esencial de clavo
40	Helvetolide® [3)]
50	Hivernal® [4)]
200	Kephalis [5)]
200	Aceite esencial de lavanda
350	Lyral® [6)]
120	Aceite esencial de mejorana

(continuación)

Partes en peso	Ingrediente
150	Aceite esencial de nuez moscada
100	Salicilato de bencilo
200	Sandela® 7)
220	Sclareolate® 8)
20	2-Etil-4,4-dimetil-1-ciclohexanona 1)
500	Vertofix® Coeur 9)
250	(1S,2S,3S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]heptan-3-espiro-2'-ciclohexen-4'-on 1)
100	Ylang extra
4000	

* en dipropilenglicol
1) origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
2) pentadecanoluro; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
3) Propanoato de (1S,1'R)-2-[1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etoxi]-2-metilpropilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
4) 3-(3,3/1,1-dimetil-5-indanil)propanal; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
5) 4-(1-etoxietenil)-3,3,5,5-tetrametil-1-ciclohexanona; origen: Givaudan SA, Vernier, Suiza
6) 4/3-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-ciclohexen-1-carbaldehído; origen: International Flavors & Fragrances, EE.UU.
7) 5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopentenil)-3-metilpentan-2-ol; origen: Givaudan SA, Vernier, Suiza
8) (S)-2-(1,1-dimetilpropoxi)propanoato de propilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
9) metil cedril cetona; origen: International Flavors & Fragrances, EE.UU.

La adición de 100 partes en peso de (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona a la composición descrita anteriormente impartió a la última una tonalidad única y reforzó los aspectos masculinos presionando las notas a madera y proporcionando un rasgo de nitro-almizcle a las notas almizcleras.

La adición de 100 partes en peso de una mezcla de diastereómeros que contiene aproximadamente 90 % p/p de los diastereómeros de (E,Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (Z,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y aproximadamente 5 % p/p del diastereómero (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona impartió a la composición anterior un efecto similar al impartido por (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona, pero que también fue más vetiver-terroso y reforzando las tonalidades frescas, aromáticas/lavanda.

Ejemplo 3

Preparación de una composición perfumante

Una composición perfumante para un agua de colonia para hombre se preparó mezclando los siguientes ingredientes:

Partes en peso	Ingrediente
10	Acetato de estiralilo
70	Aldehído hexilcinámico
300	Aceite esencial de bergamota
10	Calone® 1) al 10 %
50	Cis-3-hexenol al 10 %*
50	Aceite esencial de coriandro
10	Butanoato de 1,1-dimetil-2-feniletilo
800	Hedione® 2)
500	Hedione®HC 3)
900	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propanal
10	Isobutilquinoleína al 10 %*
40	Isojasmona al 10 %*
300	Jasmal® 4)
20	2,6-Dimetil-5-heptanal 5) al 10 %*
20	Nonenol al 10 %*
20	Trans-1-(2,2,6-trimetil-1-ciclohexil)-3-hexanol 5)
30	Aceite esencial de olíbano
5	Aceite esencial de pachulí
620	Romandolide® 6)
20	Aceite esencial de rosa
310	Salicilato de bencilo
40	Salicilato de cis-3-hexenilo
15	Tiglato de cis-3-hexenilo

(continuación)

Partes en peso	Ingrediente
50	Gama undecanolactona al 10 %*
200	Vetiver Bourbon
4400	

* en dipropilenglicol
1) 7-metil-2H,4H-1,5-benzodioxepin-3-ona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
2) dihidrojasmonato de metilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
3) cis-dihidrojasmonato de metilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
4) acetato de tetrahidro-3-pentil-4(2h)-piranilo; origen: International Flavors & Fragrances, EE.UU.
5) origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
6) Propanoato de (1S,1'R)-[1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etoxicarbonil]metilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza.

La adición de 200 partes en peso de (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona a la composición descrita anteriormente impartió a la última un aspecto de vetiver reforzado e impartió un rasgo a madera/pino, almizclero que fomentó la connotación masculina de la fragancia.

La adición de 100 partes en peso de una mezcla de diastereómeros que contiene aproximadamente 90 % p/p de los diastereómeros (E,Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (Z,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y aproximadamente 5 % p/p del diastereómero (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona impartió a la composición anterior un efecto claramente más a raíz/vetiver terroso y ligeramente menos a almizcle que la adición de la (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona descrita anteriormente.

Ejemplo 4

Preparación de una composición perfumante

Una composición perfumante de tipo almizcle se preparó mezclando los siguientes ingredientes:

Partes en peso	Ingrediente
30	8-Metoxi-2,6,6,8-tetrametil-triciclo[5.3.1.0(l,5)]undecano
5170	Dipropilenglicol
300	Hebanolide®[2)]
600	Helvetolide®[3)]
200	Muscenone™ Delta[4)]
6300	

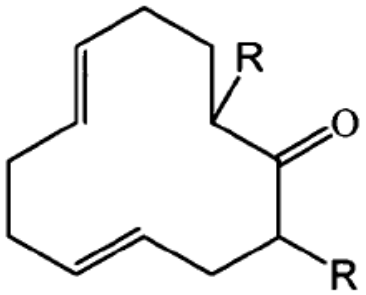
1) pentadecenolide; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
2) Propanoato de (1S,1'R)-2-[1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etoxi]-2-metilpropilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza
3) 3-metil-(4/5)-ciclopentadecenona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

La adición de 1000 partes en peso de (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona a la composición descrita anteriormente impartió a la última un recuerdo asombroso de las notas de nitro-almizcle.

La adición de 1000 partes en peso de una mezcla de diastereómeros que contiene aproximadamente 90 % p/p de los diastereómeros (E,Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona y (Z,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona y aproximadamente 5 % p/p del diastereómero (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona fomentó los aspectos terrosos, proporcionando de esta manera un asombrosa reminiscencia de los almizcles policíclicos aromáticos cuyo uso está actualmente fuertemente limitado.

REIVINDICACIONES

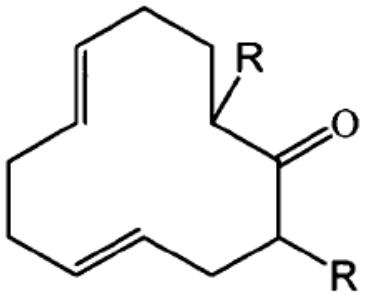
1. Un compuesto de fórmula



(I)

en la que un grupo R es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, **caracterizado porque** dicho compuesto (I) está en forma de una mezcla de estereoisómeros (4E,8E), (4Z,8E) y (4E,8Z), en los que la proporción en peso (4E,8E)/[(4Z,8E) + (4E,8Z)] está comprendida entre 80/20 y 99,5/0,5.

2. Uso como ingrediente perfumante de un compuesto de fórmula



(I)

en la que un grupo R es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}; y cada doble enlace carbono-carbono de dicho compuesto, independientemente el uno del otro, puede estar en configuración Z o E o una mezcla de las mismas.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** un grupo R es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** dicho compuesto (I) está en la forma de una mezcla de estereoisómeros (4E,8E), (4Z,8E) y (4E,8Z), en la que la proporción p/p (4E,8E)/[(4Z,8E) + (4E,8Z)] está comprendida entre 20/80 y 1/99, o entre 80/20 y 99,5/0,5.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** dicho compuesto (I) es (E,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (Z,E)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (E,Z)-4,8-ciclododecadien-1-ona, (4E,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona, (4E,8Z)-12-metilciclododeca-4,8-dienona, (4Z,8E)-12-metilciclododeca-4,8-dienona, 2-metilciclododeca-4,8-dienona y las mezclas de los mismos.

6. Una composición perfumante que comprende:

i) al menos un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5;
ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en un vehículo de perfumería y una base de perfumería; y
iii) opcionalmente al menos un adyuvante de perfumería.

7. Una composición perfumante de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada porque** dicha base de perfumería comprende al menos un co-ingrediente perfumante que tiene un carácter de madera y/o de almizcle.

8. Un producto de consumo perfumante que comprende:

i) al menos un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5; y
ii) una base de consumo en perfumería.

9. Un producto de consumo perfumante de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la base de

consumo en perfumería es un perfume, un producto para el cuidado de tejidos, un producto para el cuidado corporal, un producto para el cuidado del aire o un producto para el cuidado del hogar.

10. Un producto de consumo perfumante de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la base de perfumería es un perfume fino, una colonia, una loción para después del afeitado, un detergente líquido o sólido, un suavizante de tejidos, un refrescante de tejidos, un agua para el planchado, un papel, un blanqueador, un champú, una preparación de coloración, una atomización para el cabello, una crema limpiadora, un desodorante o antitranspirante, un jabón perfumado, espuma para baño o ducha, aceite o gel, un producto de higiene, un refrescante del aire, un refrescante de aire pulverizado “listo para usarse”, una toalla, un detergente lavavajillas o un detergente para superficies duras.