

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 739**

51 Int. Cl.:

A61K 8/35 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

C07C 403/16 (2006.01)

C07C 49/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2012 PCT/EP2012/052871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12126686**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2012 E 12704428 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2685959**

54 Título: **Sustancias olorosas de azafrán**

30 Prioridad:

18.03.2011 EP 11158871

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

01.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LEM, GEORGE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 614 739 T3

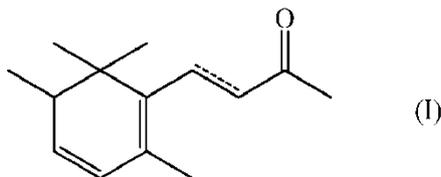
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sustancias olorosas de azafrán

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la perfumería. Más particularmente, se refiere a un compuesto de fórmula



como se define aquí más adelante, así como a su uso como ingrediente perfumante. La presente invención se refiere también al compuesto de la invención como parte de una composición perfumante o de un producto de consumo perfumante.

10 Técnica anterior

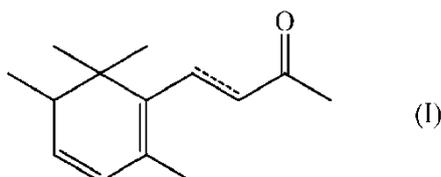
Hasta donde sabemos, ninguno de los compuestos de la invención se conoce en la técnica anterior. Los ingredientes perfumantes que tienen olores de azafrán son especialmente interesantes para la industria de la perfumería.

15 Los compuestos de la presente invención están estructuralmente relacionados con las familias ironas e iononas, las cuales son ingredientes perfumantes bien conocidos. Todas las ironas e iononas conocidas utilizadas en perfumería tienen olores caracterizados por olores a violeta/ lirio u olores leñosos/afrutados, respectivamente, es decir, olores muy diferentes y en ninguno de ellos se ha descrito o sugerido que tenga incluso una ligera tonalidad a azafrán (ver Tabla 1 en la memoria descriptiva).

20 Por lo tanto, las propiedades de olor de los presentes compuestos son totalmente inesperados, especialmente teniendo en cuenta que los análogos estructuralmente más próximos que tienen un carácter azafrán son estructuralmente muy diferentes (véase la Tabla 1 en la memoria descriptiva).

Descripción de la invención

Hemos descubierto ahora sorprendentemente que un compuesto de fórmula



25 en forma de cualquiera de sus enantiómeros o una mezcla de los mismos, y en el que la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble carbono-carbono que tiene predominantemente una configuración E; se puede utilizar como ingrediente perfumante, por ejemplo, para impartir notas de olor del tipo de azafrán junto con aspectos del tipo metilionona/lirio.

30 En aras de la claridad, por la expresión "cualquiera de sus enantiómeros", o lo similar, se entiende el significado normal entendido por un experto en la técnica, es decir, que el compuesto de la invención puede ser un enantiómero puro.

35 En aras de la claridad, por la expresión "que tiene predominantemente una configuración E", o similar, se entiende el significado normal entendido por una persona experta en la técnica, es decir, que el compuesto de la invención puede estar en forma de una mezcla de diastereoisómeros de configuración E o Z, en la que el isómero E o Z representa al menos 60 % p/p de dicha mezcla, más ventajosamente al menos 80 % o 90 % p/p, siendo el porcentaje con respecto al peso total de dicha mezcla.

40 En aras de la claridad, por la expresión "en la que la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble carbono-carbono", o similar, se entiende el significado normal entendido por una persona experta en la técnica, es decir, que toda la unión (líneas continua y de puntos) entre los átomos de carbono conectados por dicha línea de puntos, por ejemplo, carbono 3 y 4, es un enlace sencillo o doble carbono-carbono.

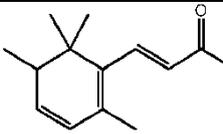
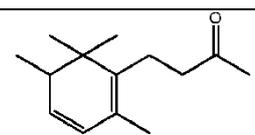
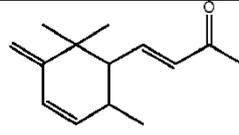
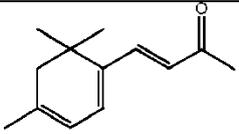
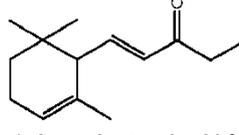
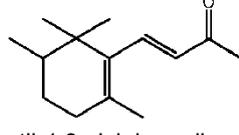
5 De acuerdo con una realización de la invención, dicho compuesto (I) es 4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)-but-3-en-2-ona (es decir, la línea de puntos representa un doble enlace carbono-carbono). En particular, dicho 4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)-but-3-en-2-ona puede estar en forma de una mezcla de isómeros (E) y (Z) en la que el isómero (E) representa al menos el 60 % p/p, o incluso al menos 80 % p/p, con relación al peso total de dicha mezcla.

Como ejemplo específico de compuestos de la invención, se pueden citar, como ejemplo no limitativo, (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)-but-3-en-2-ona.

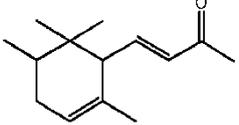
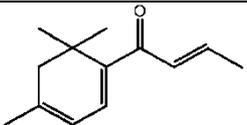
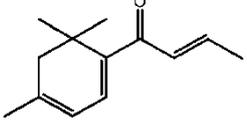
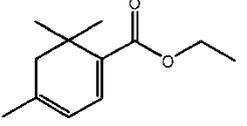
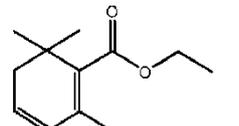
Los compuestos de fórmula (I) son también nuevos compuestos y, por lo tanto, son también un objeto de la presente invención.

10 La Tabla 1 siguiente describe las propiedades de olor de los compuestos de la invención y, como comparación, las propiedades de olor de los análogos de la técnica anterior y de otros análogos aún no descritos en la literatura

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

Estructura y nombre del compuesto	Notas de olor
Presente invención	
 (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	Olor predominantemente a azafrán, con matices de talco. Su olor es una dualidad inusual de notas de azafrán y un matiz de lirio que se traduce en un azafrán que evoca un carácter a talco especiado-oriental con un toque cosmético (del tipo de polvos para la cara).
 4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)butan-2-ona	Un olor a azafrán y metilionona equilibrado. Su olor es claramente a azafrán, aunque la nota de azafrán y las notas de metil ionona son de la misma intensidad.
Ejemplos comparativos	
 4-(2,6,6-trimetil-5-metilene-3-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona. No desvelado en la técnica anterior.	Lirio, talco, muy natural. Sin notas de azafrán.
 (E)-4-(4,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-3-buten-2-ona	Metálico, talco, leñoso. Sin notas de azafrán.
Ejemplos de iononas e iononas conocidas	
 Alfa metilionona (véase Arctander N.º 2085)	Olor floral (lirio/violeta), dulce, con tenacidad moderada. Sin notas de azafrán.
 (E)-4-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-3-buten-2-ona (véase los documentos JP 7121015 o US 3872031)	Olor a talco, leñoso. Sin notas de azafrán.

(continuación)

Estructura y nombre del compuesto	Notas de olor
 <p>Beta irona (véase Arctander N.º 1785)</p>	<p>Similar a la alfa irona pero más potente. Sin notas de azafrán.</p>
 <p>Alfa irona (véase Arctander N.º 1784)</p>	<p>Olor a lirio, tipo violeta, dulce y difusivo. Sin notas de azafrán</p>
<p>Análogos conocidos más cercanos conocidos por tener una nota de azafrán</p>	
 <p>(E)-1-(4,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona (véase el documento EP 955290)</p>	<p>Mirabel, damascenona, azafrán-leñoso.</p>
 <p>4,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-carboxilato de etilo (véase el documento EP 1791934)</p>	<p>Azafrán</p>
 <p>Safranato de etilo (origen : Givaudan SA, Suiza)</p>	<p>Azafrán</p>

5 Cuando el olor de los compuestos de la invención se compara con el de las iononas o ironas de la técnica anterior, entonces, los propios compuestos de la invención se distinguen por tener un carácter de azafrán, estando este último totalmente ausente en las iononas o ironas de la técnica anterior. Además, los propios compuestos de la invención se distinguen de algunas iononas o ironas de la técnica anterior por carecer de las notas leñosas tan características de algunos de dicho(s) compuesto(s) de la técnica anterior.

10 El hecho de que los compuestos de la invención posean una nota de azafrán, que es dominante, o tan potente, en comparación con las otras notas, hace que dichos compuestos y las iononas/ironas sean adecuados para diferentes usos, es decir, para impartir diferentes impresiones organolépticas. De hecho, los análogos más cercanos de las iononas e ironas no podían utilizarse para impartir notas o caracteres de tipo azafrán.

15 Como se ha mencionado anteriormente, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como ingrediente perfumante. En otras palabras, se refiere a un procedimiento para conferir, aumentar, mejorar o modificar las propiedades de olor de una composición perfumante o de un artículo perfumado, procedimiento que comprende añadir a dicha composición o artículo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I). Se entiende que el efecto hedónico final exacto, proporcionado por dicho procedimiento o uso, puede depender de la dosificación exacta del compuesto de la invención y de las propiedades organolépticas de la composición perfumada inicial, pero de todos modos la adición del compuesto impartirá al producto final su carácter típico en forma de una nota, tacto o aspecto dependiendo de la dosis.

20 Por "uso de un compuesto de fórmula (I)", se entiende aquí también el uso de cualquier composición que contiene un compuesto (I) y que se puede emplear ventajosamente en la industria de la perfumería.

Dichas composiciones citadas, que de hecho se pueden emplear ventajosamente como ingredientes perfumantes, son también un objeto de la presente invención.

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

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

Por "vehículo de perfumería" se entiende aquí un material que es prácticamente neutro desde un punto de vista de la perfumería, es decir, que no altera significativamente las propiedades organolépticas de los ingredientes perfumantes. Dicho vehículo puede ser un líquido o un sólido.

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

20 Como vehículo sólido se puede citar, como ejemplos no limitantes, gomas o polímeros absorbentes, o incluso materiales encapsulantes. Ejemplos de tales materiales pueden comprender materiales formadores de pared y plastificantes, tales como mono, disacáridos o trisacáridos, almidones naturales o modificados, hidrocoloides, derivados de celulosa, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, proteínas o pectinas, o incluso los materiales citados en textos de referencia tales como H. Scherz, Hydrokolloids : Stabilisatoren, Dickungs- und Gehermittel in Lebensmittel, Band 2 der Schriftenreihe Lebensmittelchemie, Lebensmittelqualität, Behr's Verlag GmbH & Co., Hamburg, 1996. La encapsulación es un procedimiento bien conocido para una persona experta en la técnica, y puede realizarse, por ejemplo, usando técnicas tales como secado por pulverización, aglomeración o incluso extrusión; o consiste en una encapsulación de recubrimiento, incluyendo técnicas de coacervación y coacervación compleja.

30 Por "base de perfumería" queremos decir aquí una composición que comprende al menos un co-ingrediente perfumante.

Dicho co-ingrediente perfumante no es de la fórmula (I). Además, por "co-ingrediente perfumante" se entiende aquí un compuesto, que se utiliza en una preparación perfumante o una composición para impartir un efecto hedónico. En otras palabras un co-ingrediente tal, para ser considerado como un perfumante, debe ser reconocido por un experto en la técnica como capaz de impartir o modificar de una manera positiva o agradable el olor de una composición y no solo por tener un olor.

40 La naturaleza y tipo de los co-ingredientes perfumantes presentes en la base no justifican una descripción más detallada aquí, la cual en cualquier caso no sería exhaustiva, siendo la persona experta capaz de seleccionarlos en base a su conocimiento general y de acuerdo con el uso o aplicación prevista y el efecto organoléptico deseado. En términos generales, estos co-ingredientes perfumantes que pertenecen a clases químicas tan variadas como alcoholes, lactonas, aldehídos, cetonas, ésteres, éteres, acetatos, nitrilos, terpenoides, compuestos heterocíclicos nitrogenados o sulfurosos y aceites esenciales y dichos co-ingredientes perfumantes pueden ser de origen natural o sintético. Muchos de estos co-ingredientes están en cualquier caso enumerados en textos de referencia tales como el libro de S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, 1969, Montclair, Nueva Jersey, EE.UU., o en sus versiones más recientes, o en otras obras de naturaleza similar, así como en la abundante literatura de patentes en el campo de la perfumería. También se entiende que dichos co-ingredientes pueden ser también compuestos conocidos por liberar de manera controlada varios tipos de compuestos perfumantes.

50 Por "adyuvante de perfumería" pretendemos indicar aquí un ingrediente capaz de impartir un beneficio añadido adicional tal como un color, una resistencia a la luz particular, estabilidad química, etc. Una descripción detallada de la naturaleza y tipo de adyuvante comúnmente usado en bases perfumantes no puede ser exhaustiva, pero hay que mencionar que dichos ingredientes son bien conocidos para una persona experta 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 fórmula (I), al menos un vehículo de perfumería, al menos una base de perfumería, y opcionalmente al menos un adyuvante de perfumería.

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

En aras de la claridad, también se entiende que cualquier mezcla resultante directamente de una síntesis química, por ejemplo, un medio de reacción sin una purificación adecuada, en la que el compuesto de la invención estaría implicado como un producto de partida, intermedio o final no podría ser considerado como una composición perfumante de acuerdo con la invención por lo que dicha mezcla no facilita el compuesto de la invención en una forma adecuada para la perfumería.

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

- i) como ingrediente perfumante, al menos un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente; y
- ii) una base de producto de consumo de perfumería;

es también un objeto de la presente invención.

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

En aras de la claridad, ha de mencionarse que, por "productos de consumo perfumantes" se entiende un producto de consumo que se espera que proporcione al menos un efecto perfumante, en otras palabras, es un producto de consumo perfumante. En aras de la claridad, ha de mencionarse que, por "base de producto de consumo de perfumería" se entiende aquí la formulación funcional, así como agentes beneficiosos opcionalmente adicionales, que corresponden a un producto de consumo que es compatible con los ingredientes perfumantes y que se espera que proporcione un olor agradable a la superficie a la que se aplica (por ejemplo, piel, cabello, textiles, o superficie del hogar). En otras palabras, un producto de consumo perfumante de acuerdo con la invención comprende la formulación funcional, así como agentes beneficiosos opcionalmente adicionales, que corresponden al producto de consumo deseado, por ejemplo un detergente o un ambientador, y una cantidad efectiva olfativa de compuesto de al menos un compuesto de la invención.

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

Ejemplos no limitantes de base de producto de consumo de perfumería adecuados pueden ser un perfume, tal como un perfume fino, una colonia o una loción para después del afeitado; un producto para el cuidado de la tela, tal como un detergente líquido o sólido, un suavizante de tejidos, un neutralizante de olores de la ropa, un agua para planchado, un papel, o un agente de blanqueo; un producto para el cuidado corporal, tal como un producto para el cuidado del cabello (por ejemplo, un champú, una preparación de colorante o un spray para el cabello), una preparación cosmética (por ejemplo, una crema de día o un desodorante o antitranspirante), o un producto para el cuidado de la piel (por ejemplo, un jabón perfumado, mousse de ducha o de baño, aceite o gel o un producto de higiene); un producto para el cuidado del aire, tal como un ambientador o un ambientador en polvo "listo para usar" o un producto para el cuidado del hogar, tal como una toallita, un detergente lavavajillas o un detergente de superficies duras.

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

Las proporciones en las que los compuestos de acuerdo con la invención se pueden incorporar en los diversos artículos o composiciones mencionadas anteriormente varían dentro de un amplio rango de valores. Estos valores dependen de la naturaleza del artículo a perfumar y del efecto organoléptico deseado, así como de la naturaleza de los co-ingredientes en una base dada cuando los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan con co-ingredientes perfumantes, disolventes o aditivos utilizados comúnmente en la técnica.

Por ejemplo, en el caso de composiciones perfumantes, las concentraciones típicas están en el orden de 0,01 % a 20 % en peso, o incluso más, de los compuestos de la invención basado en el peso de la composición en la que se incorporan. Cuando estos compuestos se incorporan en artículos perfumados se pueden usar concentraciones más bajas de éstas, tales como del orden de 0,01 % a 5 % en peso, siendo el porcentaje con relación al peso del artículo.

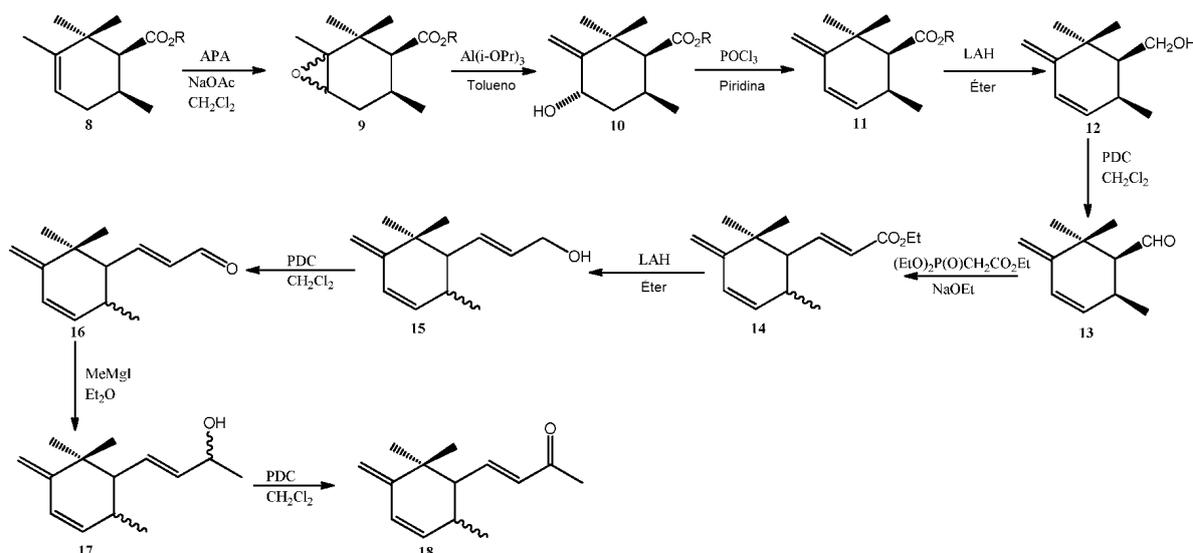
Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento tal como se describe en los Ejemplos.

Ejemplos

La invención se describirá ahora con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado habitual en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C); los datos espectrales de RMN se registraron en CDCl₃ (si no se indica lo contrario) con una máquina a 360 o 400 MHz para ¹H y ¹³C, los desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto a TMS como estándar, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

Los compuestos que no forman parte de la invención pero que se preparan para los propósitos comparativos se obtuvieron como sigue:

4-(2,6,6-trimetil-5-metilen-3-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona



10

Reacción 8 → 9

Se añadió gota a gota ácido peracético (40 %, 2,71 g, 14,3 mmol) a una suspensión agitada de **8** (3 g, 14,3 mmol) y NaOAc (0,7 g, 8,54 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ (10 %) y salmuera, después se destiló a 100 °C/0,5 mbar para dar 2,5 g del epóxido **9** como una mezcla 4:1 de diastereómeros (77 % de rendimiento).

15

Reacción 9 → 10

Se añadió gota a gota una solución de **9** (2 g, 8,85 mmol) en 5 ml de tolueno a una solución agitada de Al (*i*-OPr)₃ (0,35 g, 1,72 mmol) en tolueno (20 ml) a 100 °C y después se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla, se lavó con H₂SO₄ al 10 % frío y agua y después se sometió a cromatografía sobre sílice para proporcionar 0,8 g del alcohol **10** 94 % (40 % de rendimiento).

20

Reacción 10 → 11

Se añadió POCl₃ (2 g, 13 mmol) lentamente a una solución agitada de **10** (1 g, 4,42 mmol) en piridina (7 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua muy lentamente y después se extrajo con éter, se lavó con H₂SO₄ al 10 %, agua, NaHCO₃ al 5 % y salmuera. La destilación (130°C, 0,5 mbar) dio **11** (0,37 g, 65 % de pureza = 25 % de rendimiento).

25

Reacción 11 → 12

El éster **11** se redujo con 0,5 equivalentes molares de LiAlH₄, proporcionando el alcohol **12** con un rendimiento del 88 %.

Reacción **12** → **13** **12** (1,88 g, 11,3 mmol) se oxidó con PDC (4,25 g, 11,3 mmol) para proporcionar el aldehído **13** (1,1 g, 59 % de rendimiento).

30

Reacción 13 → 14

Se añadió una solución de Na (0,08 g, 3,48 mmol) en EtOH (3 ml) a una mezcla de **13** (0,4 g, 2,44 mmol), fosfonoacetato de trietilo (0,6 g, 2,68 mmol) y éter de petróleo 30/50 (10 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en hielo/HCl (10 %), se lavó con salmuera y se destiló (150 °C, 0,6 mbar) para proporcionar el éster **14** (0,5 g, 88 % de rendimiento) como una mezcla 1:1.

Reacción 14 → 15 → 16 → 17 → 18

Una solución de éster **14** (0,49 g, 2,09 mmol) en éter (10 ml) se redujo con LiAlH₄ (0,08 g, 2,11 mmol) para dar el alcohol **15** con un rendimiento del 89 %. La oxidación del alcohol **15** con PDC dio el aldehído **16** con un rendimiento del 87 %. El aldehído **16** a continuación, se hizo reaccionar con MeMgI en éter para dar 0,27 g de alcohol **17** con un rendimiento del 78 %. El alcohol **17** fue reoxidado a continuación con PDC como anteriormente para dar 0,25 g de la enona **18** (cis/trans = 1:1). La CG prep dio los isómeros puros.

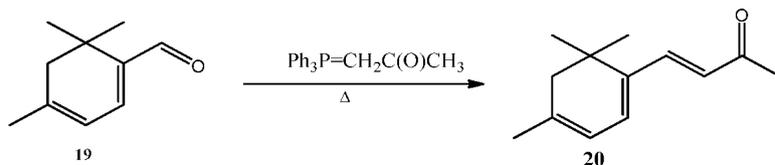
RMN de ¹H (cis-**18**): 0,91 (d, J=7,2, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,07 (dd, J₁=4,8, J₂=10,7, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,77 (sa, 1H), 4,92 y 4,95 (dos s, 2H), 5,44 (d, J=10, 1H), 6,02 (d, J=16, 1H), 6,11 (dd, J₁=2,8, J₂=10, 1H), 6,37 (dd, J₁=9, J₂=16, 1H)

RMN de ¹³C (cis-**18**): 19,2, 26,6, 26,9, 28,8, 31, 37,7, 55,1, 111,7, 129, 131,3, 134,2, 148,1, 149,3, 198,6

RMN de ¹H (trans-**18**): 0,95 (d, J=7,2, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,86 (tr, J=10,3, 1H), 2,28 (s, 3H), 4,82 y 4,97 (dos s, 2H), 5,57 (d, J=10, 1H), 6,09 (dd, J₁=2,8, J₂=10, 1H), 6,1 (d, J=16, 1H), 6,68 (dd, J₁=10, J₂=16, 1H)

RMN de ¹³C (trans-**18**): 20,1, 23,1, 26, 27,4, 32,4, 37,2, 55,4, 109,6, 128,3, 132,6, 134, 148,1, 151,9, 198,1

(E)-4-(4,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-3-buten-2-ona



El aldehído **19** (1,5g, 10 mmol) y trifenilfosforano de acetilmetileno (3,18 g, 10 mmol) en 30 ml de tolueno se calentó durante la noche en un autoclave a 180 °C y luego a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice para dar 60 mg de **8** puro.

RMN de ¹H: 1,11 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 5,78 (dd, J₁=6, J₂=1, 1H), 6,31 (d, J=6, 1H), 6,39 (d, J=15, 1H), 7,21 (d, J=16, 1H)

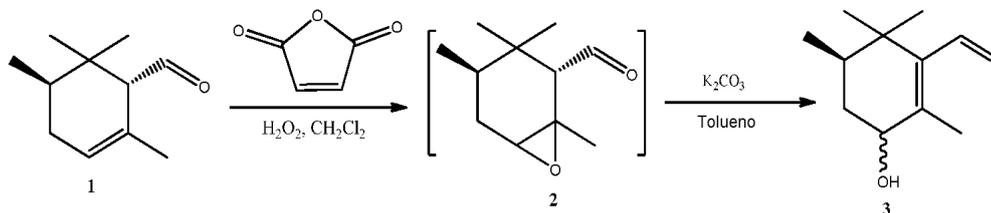
RMN de ¹³C: 23,8, 26,6, 27,4, 34,1, 45,8, 119, 125,7, 127,1, 139, 140,7, 143,1, 198,2.

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Síntesis de (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona

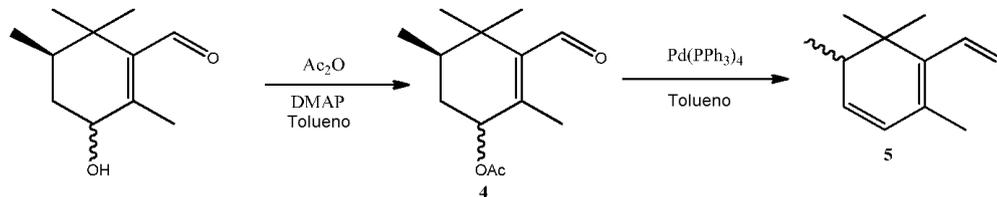
- Etapa 1:



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l equipado con un condensador, un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 115 g de anhídrido maleico pulverizado (1,17 moles), 150 g de aldehído **1** (0,9 mol) y 435 ml de CH₂Cl₂. La solución se agitó en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 10 °C con un baño de agua helada. Al llegar a la temperatura deseada, se introdujo con una bomba de jeringa 64 g de H₂O₂ (10,05 mol) 56 % durante un periodo de 1 hora. Durante la introducción, la reacción se calentó exotérmicamente a 36 °C y se formó un precipitado sólido. La suspensión se agitó durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente hasta un 96 % de conversión del aldehído **1** en epóxido **2**. Después, la suspensión se diluyó con aproximadamente 500 ml de tolueno y se filtró usando un embudo Buchner. El sólido se descartó y el filtrado se concentró en el rotavapor para eliminar la mayor parte del cloruro de metileno. La solución sin cloruro de metileno que contiene el epóxido bruto **1** en tolueno y se cargó a continuación con 25 g de K₂CO₃ (0,18 mol) y se llevó a reflujo. Después de 5 horas de reacción, el epóxido **1** se había convertido completamente en el alcohol alílico **3** y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó dos veces con 200 ml de agua a pH neutro. Después de retirar el tolueno a presión

reducida con el rotavapor, se obtuvieron 165 g de alcohol en bruto **3**. A continuación, el último se separó por destilación utilizando una columna Vigreux pequeña en 1-2 mbar, recogiendo 124 g de alcohol alílico puro 98 % **1** a una temperatura de vapor de 109-115 °C. Rendimiento de **3** basado en **1**, 76 %

- Etapa 2:



5

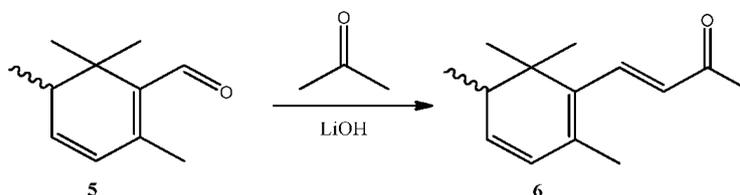
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se cargó con 38 g de alcohol alílico **3** (0,22 mol), 0,53 g de N,N-dimetilamino piridina (0,004 mol) y 58 g de tolueno. La mezcla se calentó a 50 °C y después se cargó con 24 g de anhídrido acético (0,24 mol) durante un período de 20 minutos. Durante la adición, la reacción se calentó exotérmicamente a 60 °C antes de disminuir hasta 55 °C al final de la adición. Quince minutos después del final de la adición, el análisis de CG mostró la conversión completa del material de partida en el acetato **4**. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió con cuidado en 288 g de NaHCO₃ saturado. Después de neutralizar el ácido acético, se separó la mezcla de fases y la capa orgánica se concentró a vacío para obtener 42 g del acetato en bruto **4** con una pureza del 96 % y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética se cargó con 28 g de acetato en bruto **4** (0,13 mol), 0,42 g de Pd[P(C₆H₅)₃]₄ (0,00036 mol), 15,2 g de Et₃N (0,15 mol) y 84 g de tolueno. La solución se sometió a reflujo en N₂ durante 1 hora para completar la conversión. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se lavó con H₃PO₄ 10 % seguido de NaHCO₃ saturado y finalmente agua a pH 7. Después de concentrar la capa orgánica, se obtuvieron 21,5 g de aldehído en bruto **5** con una pureza del 89 %. Este último se destiló con el Kuegel-Rohr para dar 16,2 g de aldehído puro **5** 95 % (rendimiento del 72 % a partir de **4**, rendimiento global del 68 % a partir del alcohol **3**) junto con 2,1 g de residuo.

20

- Etapa 3:



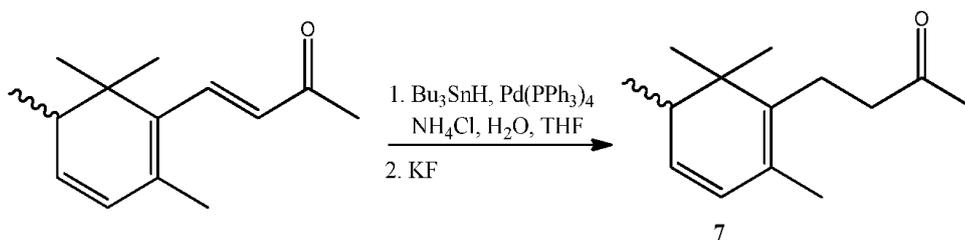
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se cargó con 0,098 g de LiOH monohidrato (0,0023 mol), 68 g de acetona (1,17 mol) y 14 g de agua. La mezcla se llevó a continuación a reflujo y se cargó con 10 g de aldehído **5** (96 %, 0,058 mol) durante un período de 1 hora. La solución se calentó a reflujo durante 9 horas hasta un 97 % de conversión y después se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con 1,8 g de H₃PO₄ 5 %. La mezcla de reacción se diluyó con 80 g de heptano y se separó en fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 15 g de heptano y los extractos se combinaron con la fase orgánica original. Después de la concentración en el rotavapor, se obtuvo 14,3 g de concentrado bruto, que se destiló posteriormente en el Kuegel-rohr para dar 11,53 g de destilado que contiene la cetona (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona con un 87 % de pureza (83 % de rendimiento). Esta última se separó por destilación en una columna Vigreux de 12,5 cm para obtener 7,7 g de material 94 % puro que destila a 77-78 °C a 0,5 mbar.

30

35

RMN de ¹H: 0,94 (1H, d, J=7), 0,98 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,88 (3H, s), 2,06-2,15 (1H, m), 2,31 (3H, s), 5,72-5,76 (1H, dd, J=9, J=4), 5,80 (1H, doblete, J=9), 6,17 (1H, doblete, J=16), 7,25 (1H, doblete, J=16)
 RMN de ¹³C: 14,4, 20,71, 21,38, 26,67, 27,69, 37,70, 40,92, 128,18, 131,23, 131,82, 135,49, 135,99, 142,92, 198,73

40 Síntesis de 4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)butan-2-ona



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se colocó bajo N₂ y se cargó con 1 g de agua (53 mmol), 2,2 g de NH₄Cl (41 mmol), 28 g de THF, 4 g de la enona (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona (19,6 mmol) y 0,3 g de Pd (PPh₃)₄ (0,26 mmol).
 5 Con agitación, se introdujo 5,7 g de SnBu₃H (19,6 mmol) en un período de 1 hora a temperatura ambiente y se agitó durante otras 4,5 horas hasta que aproximadamente se mantuvo un 6 % del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de TAME, la fase se separó, se lavó con 50 ml de salmuera y se concentró en el rotavapor. El concentrado en bruto se volvió a diluir con 50 g de EtOAc, se vertió en una solución de 50 g de KF
 10 50 % y se agitó durante 4 horas. La mezcla se separó en fases y la capa orgánica se concentró en el rotavapor para dar 8 g de producto en bruto. Este último se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (80:20 heptano/éter isopropílico) para dar 2,6 g de la cetona 92 % pura 4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienilo)butan-2-ona (61 % de rendimiento).

RMN de ¹H: 0,89 (3H, s), 0,91 (1H, d, J=8), 1,04 (3H, s), 1,69 (3H, s), 2,02 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,36 (2H, t, J=8), 2,51 (2H, t, J=8), 5,5 (1H, dd, J=9, J=4), 5,65 (1H, dd, J=10, J=1)

15 RMN de ¹³C: 14,1, 18,0, 20,1, 22,3, 26,1, 29,9, 37,8, 40,6, 43,6, 125, 127,6, 130,9, 137,5, 208,5

Ejemplo 2

Preparación de una composición perfumante

Una composición perfumante, del tipo leñoso, se preparó mezclando los siguientes ingredientes:

Partes en peso	Ingrediente
60	Bencilacetona
20	Cashmeran ^{® 1)}
100	Castoreum oil
10	Cetalox ^{® 2)}
350	10%** Civettine
150	Cipriol
200	(1'R,E)-2-Etil-4-(2',2',3'-trimetil-3'-ciclopenten-1'-il)-2-buten-1-ol ³⁾
20	2-Metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-1-ol ³⁾
110	Gaiac
80	Beta metilionona
20	Metilnaftilcetona
80	10%* Dextro 3-metil-5-ciclopentadecen-1-ona ³⁾
20	10%* Myrrhone ^{® 4)}
20	Safranál
500	Santal
10	10%* Scatol
1750	

* en dipropilenglicol

** en citrato de etilo

1) 1,2,3,5,6,7-hexahidro-1,1,2,3,3-pentametil-4-indenona; origen: International Flavors & Fragrances, EE.UU.

2) dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametil-nafto[2,1-b]furano; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

3) origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

4) 4-(2,2,c-3,t-6-tetrametil-R-1-ciclohexil)-3-buten-2-ona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

20 La adición de 250 partes en peso de (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona a la composición leñosa/madera de agar descrita anteriormente reforzó el aspecto de azafrán especiado y confirió un efecto de talco de calidez única ausente de la composición anterior.

La adición de la misma cantidad de iononas o ironas imparte un efecto totalmente diferente, desprovisto de cualquier refuerzo especiado y es incapaz de impartir un efecto de talco cálido.

25

Ejemplo 3

Preparación de una composición perfumante

Una composición perfumante para un jabón, del tipo especiado floral, se preparó mezclando los siguientes ingredientes:

5

<u>Partes en peso</u>	<u>Ingrediente</u>
50	Dimetil bencil carbinil acetato
20	Acetato de estiralilo
20	Aldehído undecilénico C 11
100	Aldehído hexilcinámico
250	Citronelol
100	4-Ciclohexil-2-metil-2-butanol ¹⁾
70	Cumarina
40	Eugenol
10	2-Metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-1-ol ¹⁾
100	Geraniol
80	Hedione ^{® 2)}
30	Heliotropina
40	Helvetolide ^{® 3)}
40	Isobutilquinoleína 10%*
20	Isoeugenol
90	Gamma isoraldeína
150	Lorysia ^{® 4)}
20	Neobutenone ^{® 5)} Alpha 10 %*
10	Trans-1-(2,2,6-trimetil-1-ciclohexil)-3-hexanol ¹⁾
40	Aceite de pachulí
150	Fenetilol
40	Wardia ^{® 6)} Rosa
50	Rosinol
100	Salicilato de amilo
50	Sclareolate ^{® 7)}
80	Terpineol
10	Gamma undecalactona
150	Vertofix ^{® 6)} Coeur
40	Ylang
1950	

* en dipropilenglicol

** en miristato de isopropilo

1) origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

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

3) propanoato de (1S,1'R)-2-[1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etoxi]-2-metilpropol; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

4) acetato de 4-(1,1-dimeteil)-1-ciclohexilo; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

5) 1-(5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4-penten-1-ona; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

6) Especialidad de perfumería compuesta; origen: Firmenich SA, Ginebra, Suiza

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

8) Metil cedril cetona; origen: International Flavors & Fragrances, USA

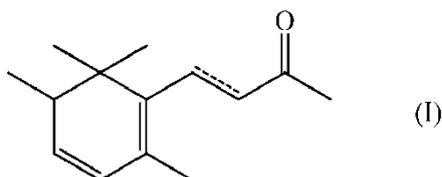
La adición de 50 partes en peso de (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona a la composición descrita anteriormente reforzó el aspecto especiado impartiendo una nota de azafrán que confirió a la nueva composición perfumante un nuevo giro, casi del tipo curry y reforzó también los aspectos de talco de la composición inicial.

10

La adición de la misma cantidad de iononas o ironas no modificó las notas especiadas de la composición inicial.

REIVINDICACIONES

1. Uso como ingrediente perfumante de un compuesto de fórmula



- 5 en forma de uno cualquiera de sus enantiómeros o una mezcla de los mismos, y en la que la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble carbono-carbono y cuando dicha línea de puntos representa un doble enlace carbono-carbono, el compuesto está en forma de una mezcla de diastereoisómeros de configuración E o Z, en la que el isómero E constituye menos 60 % p/p de dicha mezcla, siendo el porcentaje relativo al peso total de dicha mezcla;
para impartir notas de olor de tipo azafrán junto con aspectos del tipo metilionona/lirio.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto es 4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)-but-3-en-2-ona.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto es (E)-4-(2,5,6,6-tetrametilciclohexa-1,3-dienil)-but-3-en-2-ona.
4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 15 5. Una composición perfumante que comprende
- i) al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;
 - 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.
- 20 6. Un producto de consumo perfumante que comprende:
- i) al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
 - ii) una base de producto de consumo de perfumería.
7. Un producto de consumo perfumante de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la base de producto de consumo de perfumería es un perfume, un producto para el cuidado del tejido, un producto para el cuidado corporal, un producto para el cuidado del aire o un producto para el cuidado del hogar.
- 25 8. Un producto de consumo perfumante de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la base de producto de consumo de perfumería es un perfume fino, una colonia, una loción para después del afeitado, un detergente líquido o sólido, un suavizante de tejidos, un neutralizante de olores del tejido, un agua para planchado, un papel, un agente de blanqueo, un champú, una preparación colorante, un aerosol para el cabello, una crema de día, un desodorante o antitranspirante, un jabón perfumado, mousse, aceite o gel de ducha o de baño, un producto de higiene, un ambientador, un ambientador en polvo "listo para usar", una toallita, un detergente lavavajillas o un detergente de superficies duras.
- 30