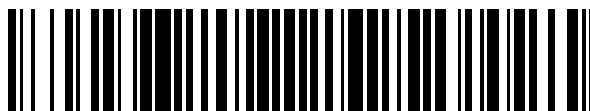


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 004**

51 Int. Cl.:

C11D 3/50 (2006.01)
A01N 25/00 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)
C07C 31/135 (2006.01)
C07C 33/14 (2006.01)
C07C 69/003 (2006.01)
C07C 69/007 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2011** **PCT/IN2011/000550**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012** **WO12025934**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2011** **E 11819522 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017** **EP 2609184**

54 Título: **Composiciones de perfumería y síntesis de una sustancia odorífera**

30 Prioridad:

25.08.2010 IN MU23662010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:

Kedar Ramesh Vaze (100.0%)
S.H. Kelkar and Co Pvt Ltd LBS Marg
Mulund, Mumbai 400 080, IN

72 Inventor/es:

VAZE, KEDAR RAMESH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 623 004 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

Composiciones de perfumería y síntesis de una sustancia odorífera

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de perfumería novedosas que comprenden compuestos que poseen propiedades olfativas que recuerdan al lirio de los valles. La invención se refiere además a un método para su producción.

10

Antecedentes de la invención

Generalmente se sabe que actualmente en la industria de la perfumería se utilizan sustancias odoríferas. Normalmente, estas sustancias odoríferas son moléculas sintéticas a base de fragancias de origen natural. Una fragancia particularmente deseable y bien conocida es el "lirio de los valles". En la naturaleza, varios aromas diferentes contribuyen al perfil global de la fragancia. Como tal, es difícil de lograr una única molécula que sea un sustituto sintético aceptable. Desafortunadamente, la síntesis de varias moléculas aumenta en gran medida el coste y la complejidad. Aunque se ha hecho algún progreso con respecto a la creación de una sola molécula que sea un sustituto sintético aceptable para el lirio de los valles, estas sustancias odoríferas convencionales adolecen de notas de fragancia objetables y/o una vida útil corta.

20

Una ventaja de una o más de las realizaciones de la invención es que el compuesto muestra un aroma floral que es similar o idéntico al aroma natural del lirio del valle. Además, las composiciones de perfumería que tienen el compuesto descrito en el presente documento pueden presentar un aroma floral que es similar o idéntico al aroma natural del lirio del valle. Otra ventaja de una o más de las realizaciones de la invención es que el compuesto presenta una mayor estabilidad química en comparación con los agentes convencionales del lirio del valle. Como resultado de este aumento de la estabilidad, se incrementa la vida útil de las composiciones de perfumería de los mismos. Además, este aumento de la estabilidad produce un aumento correspondiente en la persistencia del aroma que se desprende de las composiciones de perfumería y por lo tanto facilita composiciones de perfumería que tienen una concentración disminuida de la sustancia odorífera que proporciona un aroma más duradero en comparación con composiciones de perfumería convencionales.

25

30

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) tienen una similitud con el lirio del valle que es capaz de superar las desventajas descritas anteriormente en este documento.

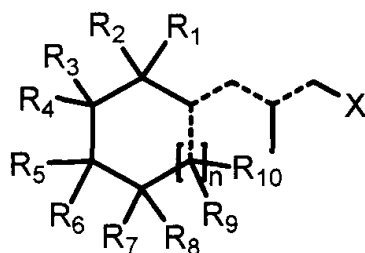
35

Sumario de la invención

Las necesidades anteriores se satisfacen, en gran medida, por la presente invención, en la que se proporciona al menos en cierta medida una sustancia odorífera que tiene una similitud con el lirio del valle que es capaz de superar las desventajas descritas en el presente documento.

40

De acuerdo con ello, en una primera realización, se proporciona una composición de perfumería que comprende un compuesto de fórmula (I)



I

45

en la que cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, CH₃, y C₂H₅;

X se selecciona entre -CH₂OH, -CH₂OCOCH₃ y -CHO;

50

n se selecciona entre 0 y 1

la línea de puntos representa un doble enlace o un enlace sencillo y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en disolventes, vehículos, estabilizantes, emulsionantes, humectantes, diluyentes, espesantes, otras sustancias odoríferas y adyuvantes.

55

Los compuestos usados en esta invención se pueden utilizar como mezclas estereoisoméricas o se pueden resolver en la forma diastereomérica y/o enantioméricamente pura.

Por lo tanto se han esbozado de forma bastante amplia ciertas realizaciones de la invención para que se pueda entender mejor la descripción detallada de la misma del presente documento, y con el fin de que la presente contribución a la técnica se pueda apreciar mejor. Por supuesto, existen realizaciones adicionales de la invención que se describirán a continuación y que formarán la materia objeto de las reivindicaciones adjuntas a la misma.

A este respecto, antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de realizaciones adicionales a las descritas y se puede poner en práctica y se puede llevar a cabo de varias maneras. También, se ha de entender que la fraseología y terminología empleada en el presente documento, así como el resumen, son a efectos de su descripción y no deben considerarse como limitantes.

Como tal, los expertos en la técnica apreciarán que la concepción sobre la que se basa esta descripción se puede utilizar fácilmente como base para el diseño de otras estructuras, métodos y sistemas para llevar a cabo los varios fines de la presente invención. Es importante, por tanto, que las reivindicaciones sean consideradas como que incluyen tales construcciones equivalentes en la medida en que no se aparten del espíritu y el alcance de la presente invención.

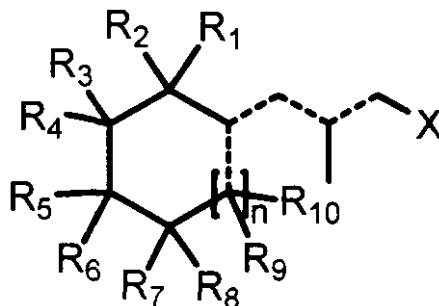
Descripción detallada

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "un compuesto de fórmula (I)" puede referirse tanto a una mezcla racémica como a los isómeros aislados individualmente. Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar solos, como mezclas de los mismos, o en combinación con un material base.

Tal como se usa en el presente documento, el "material base" incluye todas las moléculas odoríferas conocidas seleccionadas de la extensa gama de productos naturales y moléculas sintéticas disponibles actualmente, tales como aceites esenciales, alcoholes, aldehídos y cetonas, éteres y acetales, ésteres y lactonas, macrociclos y heterociclos, y/o en mezcla con uno o más ingredientes o excipientes utilizados convencionalmente junto con sustancias odoríferas en composiciones de fragancia, por ejemplo, materiales portadores, y otros agentes auxiliares utilizados comúnmente en la técnica.

Los compuestos según la fórmula (I) se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones de fragancia, por ejemplo en cualquier sector de perfumería fina y funcional, tales como perfumes, productos para el cuidado del aire, productos del hogar, productos de lavandería, productos para el cuidado corporal y cosméticos. Los compuestos se pueden emplear en cantidades muy variables, dependiendo de la aplicación específica y de la naturaleza y la cantidad de otros ingredientes odoríferos. La relación normalmente es del 0,1 al 10 por ciento en peso de la aplicación. Los compuestos como se describen anteriormente en este documento se pueden emplear en una base de producto de consumo simplemente mezclando directamente al menos un compuesto de fórmula (I), o una composición de fragancia con la base de producto de consumo, o, en una etapa anterior, se pueden atrapar con una material de atrapamiento, por ejemplo, polímeros, cápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, liposomas, formadores de película, absorbentes tales como carbono o zeolitas, oligosacáridos cíclicos y mezclas de los mismos, o pueden estar unidos químicamente a sustratos, que están adaptados para liberar la molécula fragante tras la aplicación de un estímulo externo tal como luz, enzima, o similar, y a continuación se mezcla con la base de producto de consumo. Por lo tanto, la invención adicionalmente proporciona un método de fabricación de una aplicación de fragancia, que comprende la incorporación de un compuesto de fórmula (I), como ingrediente de fragancia, ya sea mezclando directamente el compuesto a la base de producto de consumo o mezclando una composición de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I), que después se puede mezclar con una base de producto de consumo, utilizando técnicas y métodos convencionales. Mediante la adición de una cantidad olfativa aceptable de al menos un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente se mejorarán, potenciarán o modificarán las notas de olor de una base de producto de consumo.

La presente descripción se refiere a compuesto de fórmula (I)

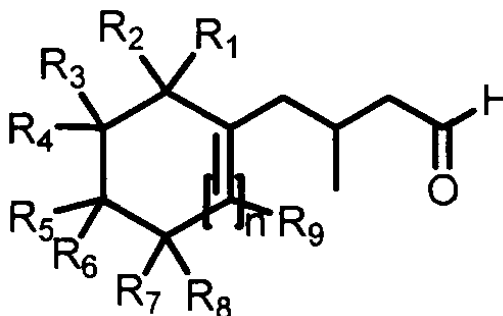


en la que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre H, CH_3 , y C_2H_5 ;

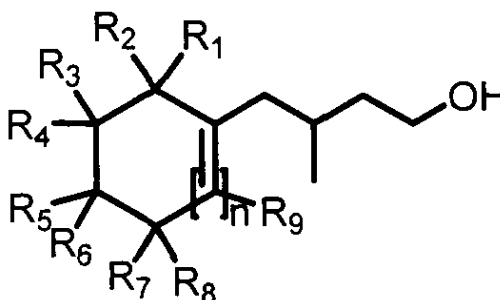
X se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ y $-\text{CHO}$;
n se selecciona entre 0 y 1
la línea de puntos representa un doble enlace o un enlace sencillo.

- 5 Los compuestos se pueden utilizar como mezclas estereoisoméricas o se pueden resolver en forma diastereomérica y/o enantioméricamente pura.

Otra realización se refiere al compuesto de fórmula I,



10 en la que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son H.
n se selecciona entre 0 y 1
Aún otra realización se refiere a un compuesto de fórmula I



15 en la que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CH_3 , y C_2H_5 .
n se selecciona entre 0 y 1.
Otra realización más de la presente invención se refiere a una sustancia odorífera que incluye el compuesto de fórmula I.

20 Otra realización más de la presente invención se refiere a una fragancia que incluye el compuesto de fórmula I.

25 Otra realización más de la presente invención se refiere a una composición de perfumería que comprende una cantidad olfativa aceptable del compuesto de fórmula I.

30 Otra realización más de la presente invención se refiere a un método para sintetizar el compuesto de fórmula I.

Otra realización más de la presente invención se refiere a una composición de perfumería que comprende el compuesto de fórmula I con al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en disolventes, portadores, estabilizadores, emulsionantes, humectantes, dispersantes, diluyentes, espesantes, disolventes, otras sustancias odoríferas, y adyuvantes.

35 Otra realización más de la presente invención se refiere a un método de fabricación de una composición de perfumería que incluye la mezcla del compuesto de fórmula I con al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en disolventes, vehículos, estabilizantes, emulsionantes, humectantes, dispersantes, diluyentes, espesantes, disolventes, otras sustancias olorosas, y adyuvantes.

40 Otra realización más de la presente invención se refiere a un método de uso de una composición de perfumería que incluye aplicar la composición de perfumería a un usuario.

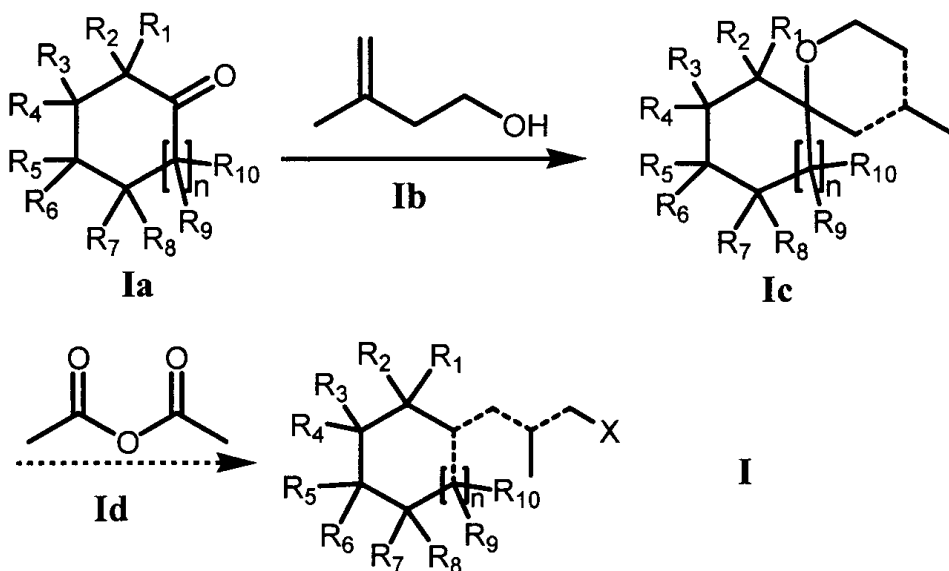
45 Las realizaciones particulares de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) que es

4-ciclohex-1-enil-3-metil-butan-1-ol
 4-ciclohex-1-enil-3-metil-butiraldehído
 (E)-4-ciclohex-1-enil-3-metil-but-3-en-1-ol
 (E)-4-ciclohex-1-enil-3-metil-but-3-enal
 4-ciclohexil-3-metil-butan-1-ol
 4-ciclohexil-3-metil-butiraldehído
 (2EZ)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enal
 3-metil-4-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-butan-1-ol
 3-metil-4-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-butiraldehído
 acetato de (2EZ)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enilo
 acetato de 4-ciclohexenil-3-metilbutilo
 acetato de 4-ciclohexil-3-metilbutilo
 acetato de 4-ciclopentenil-3-metilbutilo
 4-ciclopentil-3-metilbutan-1-ol
 4-ciclopentil-3-metilbutanal

En diversas realizaciones de la invención, la nueva sustancia odorífera incluye un compuesto de fórmula I:

Además, las realizaciones de la invención pueden proporcionar un nuevo agente de fragancia de fórmula I.

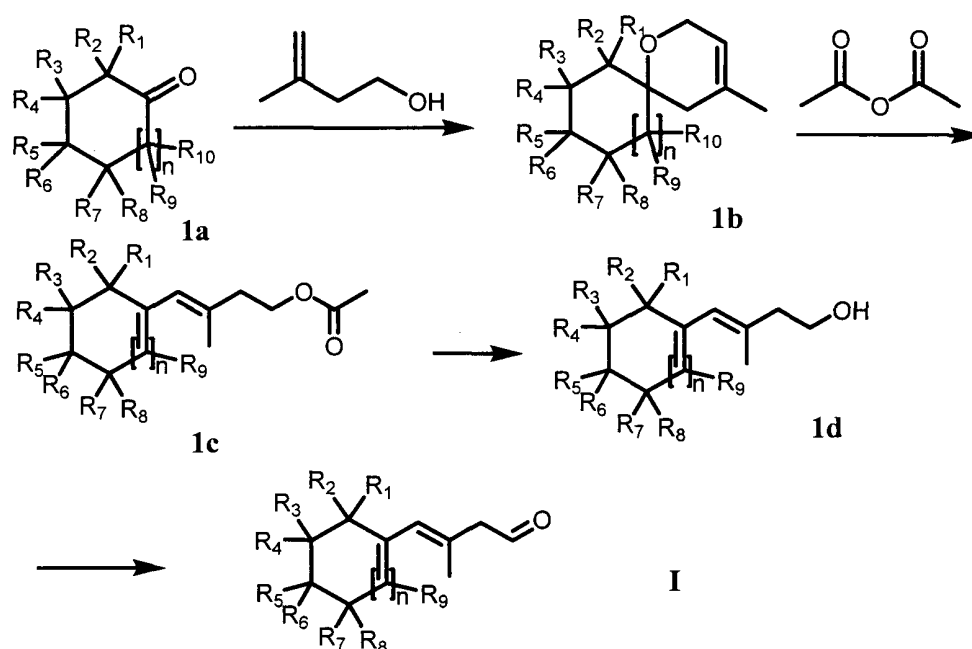
Según una realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), dicho proceso que comprende



El compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con un alcohol de fórmula (Ib) para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic). El compuesto de fórmula (Ic) se hace reaccionar con anhídrido acético (Id) para proporcionar el compuesto de fórmula (I)

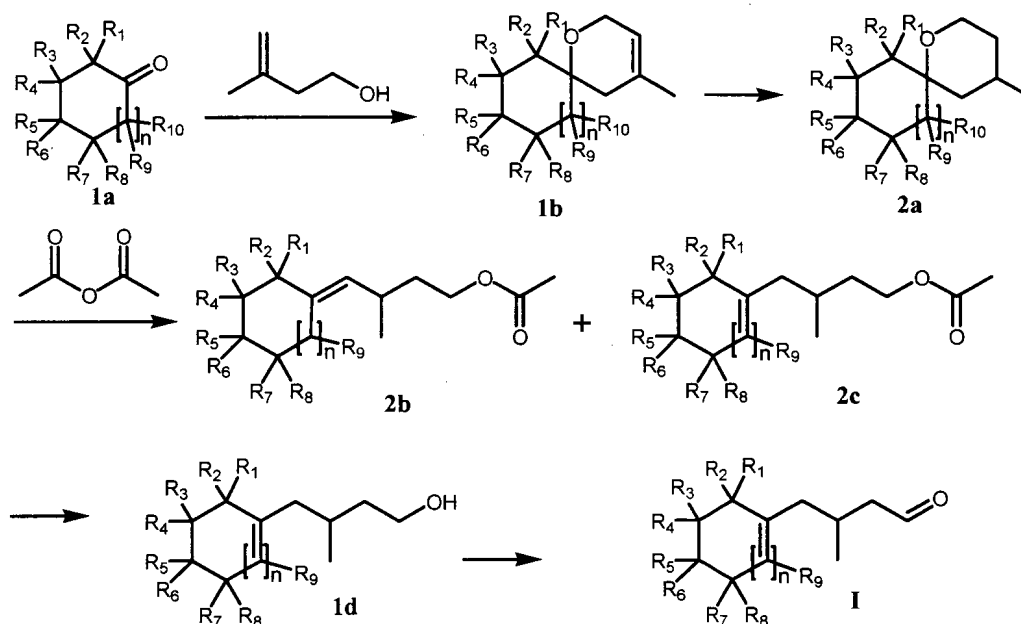
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar siguiendo rutas sintéticas generales independientes como se indica en los Esquemas 1-2

ESQUEMA 1;



El compuesto de fórmula (1a) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento se puede hacer reaccionar con 3-metil-but-3-en-1-ol para proporcionar compuestos de fórmula (1b) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento. Los compuestos de fórmula (1b) se pueden hacer reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto de fórmula (1c) que se pueden hidrolizar para proporcionar compuestos de fórmula (1d) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento. Los compuestos de fórmula se pueden oxidar para obtener compuestos de fórmula (I) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento.

ESQUEMA 2:



Los compuestos de fórmula (1a) en la que todos los símbolos se definen en este documento anteriormente se pueden hacer reaccionar con 3-metil-but-3-en-1-ol para proporcionar compuestos de fórmula (1b) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento. Los compuestos de fórmula (1b) se pueden hidrogenar para proporcionar compuestos de fórmula (2a) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento. Los compuestos de fórmula (2a) se pueden hacer reaccionar con anhídrido acético para

proporcionar una mezcla de (2b) y (2c) que se pueden hidrolizar para proporcionar compuestos de fórmula (1d) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento. Los compuestos de fórmula se pueden oxidar para obtener compuestos de fórmula (I) en la que todos los símbolos se definen anteriormente en el presente documento.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por derivatización de la fórmula (I) por transformaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo grupos funcionales tales como una función éster se convierten en un ácido, amida, hidroxialquilo, ceto, aldehído, así como un éster. Dichas conversiones se pueden llevar a cabo utilizando reactivos y condiciones bien documentadas en la bibliografía.

Los compuestos se pueden obtener como mezclas estereoisoméricas que se pueden resolver en forma diastereomérica y/o enantioméricamente pura.

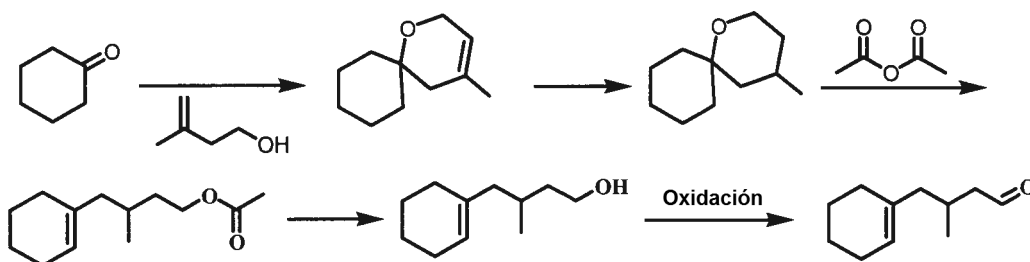
Las composiciones de perfumería adecuadas generalmente incluyen un perfume, una colonia, un *eau du toilette*, un *eau du parfum*, un cosmético, un producto para el cuidado personal, un producto de limpieza, un suavizante de tejidos, un ambientador, y similares. Además, dentro del alcance de las realizaciones de la invención está que el nuevo compuesto descrito en este documento pueda estar integrado en materiales de construcción, revestimientos de pared y de piso, componentes de un vehículo, y similares.

En general, además de la nueva sustancia odorífera que se describe en el presente documento, las composiciones de perfumería adecuadas incluyen ingredientes convencionales tales como, por ejemplo, disolventes, vehículos, estabilizantes, emulsionantes, humectantes, dispersantes, diluyentes, espesantes, disolventes, otras sustancias odoríferas, adyuvantes, y similares.

Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que de ninguna manera deben interpretarse como adicionalmente limitantes. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que los métodos específicos y resultados descritos son meramente ilustrativos. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente descripción, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente divulgación pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, en consecuencia, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas, o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procesos para su preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando los productos diastereoméricos o enantioméricos se obtienen en forma de mezclas, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, separación cromatográfica o cristalización fraccionada o mediante la formación de sal diastereomérica. Cuando se quiera, también se puede obtener un enantiómero o diastereómero deseado siguiendo reacciones enantioselectivas o diastereoselectivas apropiadas.

EJEMPLO 1: Síntesis de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutanal a través de ciclohexanona e isoprenol



ETAPA 1: Síntesis de 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno:

Una mezcla de p-TSA (20 g, 0,105 mol) y tolueno (2 l) se calentó a 115 °C. A esta mezcla se le añadieron ciclohexanona (980 g, 10 mol) e isoprenol (946 g, 11 mol) y se calentó adicionalmente durante 3-6 h. El agua de la reacción se eliminó azeotrópicamente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 %, se lavó con agua, se secó y se concentró y se destiló adicionalmente para proporcionar 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno (1,32 kg) con una pureza del 98 % (suma de los isómeros) para un rendimiento total del 80 %.

ETAPA 2: Síntesis de 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undecano:

Una solución de 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno (1,66 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (100 ml) y níquel Raney (100 g) o de otro catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 2,76 MPa (400 psi), a 140 °C

durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undecano (1,56 kg, rendimiento: 93 %, pureza: 99 % de la suma de los isómeros).

5 ETAPA 3: Síntesis de acetato de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutilo:

Se mezclaron 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undecano (1,68 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), anhídrido acético (1,38 kg, 13,5 mol) y *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) con agitación continua. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 125-130 °C. Se continuó agitando durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5 % en p/p y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar el acetato deseado (1,93 kg, rendimiento: 91 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros).

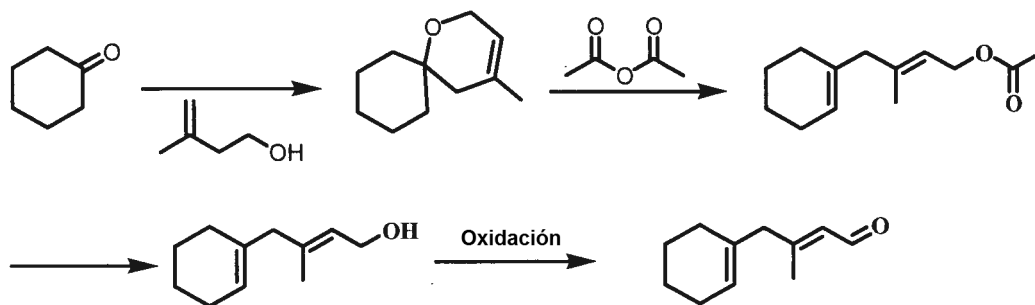
15 ETAPA 4: Síntesis de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metil-butan-1-ol:

Se mezclaron conjuntamente acetato de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutilo (2,1 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), hidróxido de sodio (420 g, 10,5 mol) y agua (8400 ml) y se calentaron a 90-95 °C con agitación durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C. La fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con el 5 % en p/p de NaCl acuoso y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metil-butan-1-ol (1,5 kg, rendimiento: 93 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 5: Síntesis de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutanal:

Se mezclaron NaBr (0,6 g, 0,006 mol) y NaHCO₃ (6,4 g, 0,076 mol) junto con agua (60 ml), tolueno (250 g) y 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metil-butan-1-ol (96 g, 0,573 mol, pureza: 99 % de la suma de los isómeros) a temperatura ambiente con agitación continua. Se añadió NaOCl (acuoso al 13 % en p/p, 426,8 g, 0,745 mol) a la masa de reacción durante 2 h. La agitación se continuó durante otra 1 h. La fase acuosa se eliminó, la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ y después con agua. La fase orgánica así obtenida se concentró y el producto en bruto se purificó por destilación fraccionada para proporcionar 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutanal (62,6 g, rendimiento: 66 %, pureza por CG: 95 % de la suma de los isómeros).

EJEMPLO 2: Síntesis de (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enal a través de ciclohexanona e isoprenol.



35

ETAPA 1: Síntesis de 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno:

Una mezcla de *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) y tolueno (2 l) se calentó a 115 °C. A esta mezcla se le añadieron ciclohexanona (980 g, 10 mol) e isoprenol (946 g, 11 mol) y se calentó adicionalmente durante 3-6 h. El agua de la reacción se eliminó azeotrópicamente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 %, se lavó con agua, se secó y se concentró y se destiló adicionalmente para proporcionar 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno (1,32 kg) con una pureza del 98 % (suma de los isómeros) para un rendimiento total del 80 %.

45

ETAPA 2: Síntesis de acetato de (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enilo:

Se mezclaron 4-metil-1-oxaespíro [5.5] undecano (1,66 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), anhídrido acético (13,33 kg, 130,0 mol) y *p*-TSA (332 g, 1,75 mol) con agitación continua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C). Se continuó agitando durante 4-5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5 % en p/p y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar el acetato deseado (1,12 kg, rendimiento: 54 %; pureza por CG: 95 % de la suma de los isómeros).

55

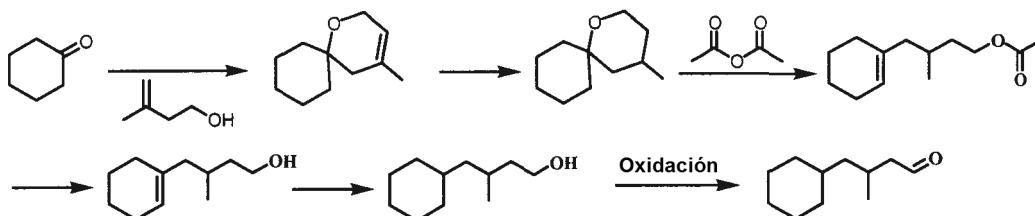
ETAPA 3: Síntesis de (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-en-1-ol:

Se mezclaron juntos acetato de (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enilo (2,08 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), hidróxido de sodio (420 g, 10,5 mol) y agua (8400 ml) y se calentaron a 90-95 °C con agitación durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C. La fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con el 5 % en p/p de NaCl acuoso y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-en-1-ol (1,5 kg, rendimiento: 93 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros) a presión reducida (1 mm de Hg) para dar 1,54 kg de (2E)-4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbut-3-en-1-ol e isómero (2E) (rendimiento: 93 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 4: Síntesis de (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enal:

Se mezclaron NaBr (0,6 g, 0,006 mol) y NaHCO₃ (6,4 g, 0,076 mol) junto con agua (60 ml), tolueno (250 g) y (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-en-1-ol (96 g (0,573 mol, pureza: 99 % de la suma de los isómeros) a temperatura ambiente con agitación continua. Se añadió NaOCl (acuoso al 13 % en p/p, 426,8 g, 0,745 mol) a la masa de reacción durante 2 h. Se continuó con la agitación durante otra 1 h. Se eliminó la fase acuosa, la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ y después con agua. La fase orgánica así obtenida se concentró y el producto en bruto se purificó por destilación fraccionada para proporcionar (2E)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enal (62,6 g, rendimiento: 66 %, pureza por CG: 95 % de la suma de los isómeros).

Ejemplo 3: Síntesis de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutanal a través de ciclohexanona e isoprenol



ETAPA 1: Síntesis de 4-metil-1-oxaespiro [5.5] undec-3-eno:

Una mezcla de *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) y tolueno (2 l) se calentó a 115 °C. A esta mezcla se le añadieron ciclohexanona (980 g, 10 mol) e isoprenol (946 g, 11 mol) y se calentó adicionalmente durante 3-6 h. El agua de la reacción se eliminó azeotrópicamente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 %, se lavó con agua, se secó y se concentró y se destiló adicionalmente para proporcionar 4-metil-1-oxaespiro [5.5] undec-3-eno (1,32 kg) con una pureza del 98 % (suma de los isómeros) para un rendimiento total del 80 %.

ETAPA 2: Síntesis de 4-metil-1-oxaespiro [5.5] undecano:

Una solución de 4-metil-1-oxaespiro [5.5] undec-3-eno (1,66 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (100 ml) y níquel Raney (100 g) o de otro catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 2,76 MPa (400 psi), a 140 °C durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar 4-metil-1-oxaespiro [5.5] undecano (1,56 kg, rendimiento: 93 %, pureza: 99 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 3: Síntesis de acetato de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutilo:

Se mezclaron 4-metil-1-oxaespiro [5.5] undecano (1,68 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), anhídrido acético (1,38 kg, 13,5 mol) y *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) con agitación continua. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 125-130 °C. Se continuó agitando durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5 % en p/p y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar el acetato deseado (1,93 kg, rendimiento: 91 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 4: Síntesis de 4-(ciclohex-1-il)-3-metil-butan-1-ol:

Se mezclaron conjuntamente acetato de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutilo (2,1 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), hidróxido de sodio (420 g, 10,5 mol) y agua (8400 ml) y se calentaron a 90-95 °C con agitación durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C. La fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con el 5 % en p/p de NaCl acuoso y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metil-butan-1-ol (1,5 kg, rendimiento: 93 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros).

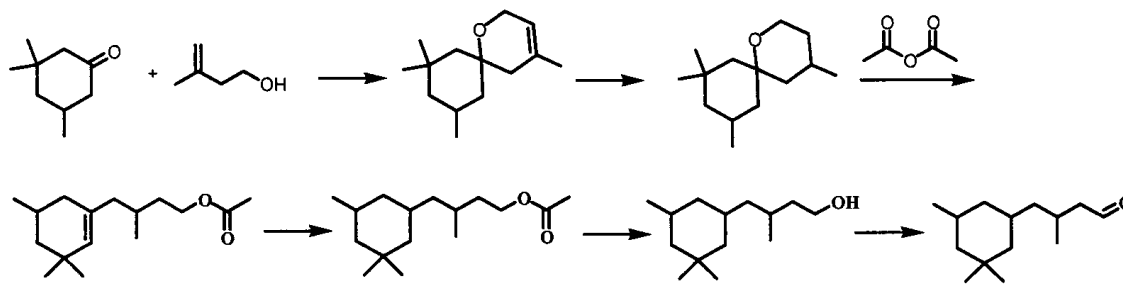
ETAPA 5: Síntesis de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutan-1-ol:

Una solución de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-metilbutan-1-ol (1,68 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (100 ml) y níquel Raney (100 g) o de otro catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 2,76 MPa (400 psi) a 140 °C durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar 4-(ciclohex-1-il)-3-metilbutan-1-ol (1,58 kg, rendimiento: 93 %, pureza: 99 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 6: Síntesis de 4-(ciclohex-1-il)-3-metilbutanal:

Se mezclaron KBr (0,6 g, 0,005 mol) y NaHCO₃ (6,4 g, 0,076 mol) y 0,8 g (0,00566 mol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) junto con agua (60 ml), tolueno (250 g) y 4-(ciclohex-1-il)-3-metilbutan-1-ol (96 g, 0,564 mol, pureza: 99 % de la suma de los isómeros) manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C con agitación continua. Se añadió NaOCl (acuoso al 13 % en p/p, 426,8 g, 0,745 mol) a la masa de reacción durante 2 h. Se continuó con la agitación durante otras 12 h. La fase acuosa se eliminó, la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ y después con agua. La fase orgánica así obtenida se concentró y se purificó el producto en bruto mediante destilación fraccionada para proporcionar 4-(ciclohex-1-il)-3-metilbutanal (42,63 g, rendimiento: 45 %, pureza por CG: 95 %).

EJEMPLO 4: Síntesis de 3-metil-4-(3,3,5-trimetilciclohexil) butanal a través de ciclohexanona e isoprenol



ETAPA 1: Síntesis de 4,8,8,10-tetrametil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno:

Una mezcla de *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) y tolueno (2 l) se calentó a 115 °C. A esta mezcla se le añadieron 3,3,5-trimetilciclohexanona (1,4 kg, 10 mol) e isoprenol (946 g, 11 mol) y se calentó adicionalmente durante 3 -6 h. El agua de la reacción se eliminó azeotrópicamente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 %, se lavó con agua, se secó y concentró y se destiló adicionalmente para proporcionar a 4,8,8,10-tetrametil-1-oxaespíro [5.5] undec-3-eno (1,45 kg) que tiene una pureza del 94 % (suma de los isómeros) para un rendimiento total del 55 %.

ETAPA 2: Síntesis de 4,8,8,10-tetrametil-1-oxaespíro [5.5] undecano:

Una solución de 4,8,8,10-tetrametil-2-oxaespíro [5.5] undec-3-eno (2,08 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (1000 ml) y níquel Raney (100 g) o de otro catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 2,76 MPa (400 psi), a 140 °C durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar 4,8,8,10-tetrametil-1-oxaespíro [5.5] undecano (1,89 kg, rendimiento: 90 %, pureza: 97 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 3: Síntesis de acetato de 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-en-1-il)butilo:

Se mezcló 4,8,8,10-tetrametil-2-oxaespíro [5.5] undecano (2,1 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), anhídrido acético (13,33 kg, 130,0 mol) y *p*-TSA (332 g, 1,75 mol) con agitación continua. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 125-130 °C. Se continuó agitando durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5 % en p/p y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar el acetato deseado (1,76 kg, rendimiento: 70 %; pureza por CG: 95 % de la suma de los isómeros).

ETAPA 4: Síntesis de acetato de 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-il)butilo:

Una solución de acetato de 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-en-1-il)butilo (2,52 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (1000 ml) y níquel Raney (100 g) u otro catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 2,76 MPa (400 psi), a 140 °C durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar acetato de 3-metil-4 (3,3,5-trimetil)butilo (2,36 kg, rendimiento: 93 %, pureza: 97 % de la suma de los isómeros).

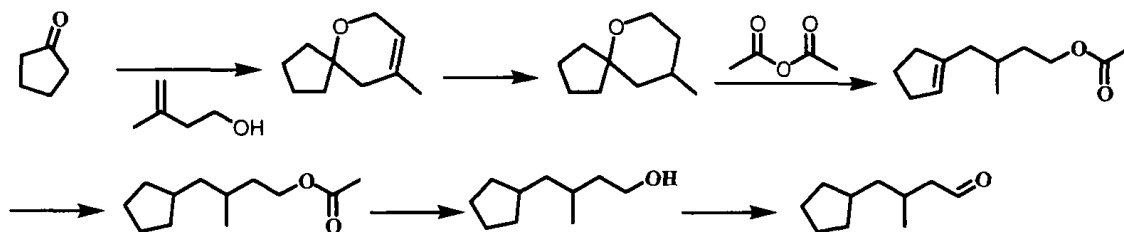
ETAPA 5: Síntesis de 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-il) butan-1-ol:

Se mezclaron juntos acetato de 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-il)butilo (2,54 kg, 10,0 mol, pureza: 97 %) de hidróxido de sodio (420 g, 10,5 mol) y agua (8400 ml) y se calentó a 90-95 °C con agitación durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C. La fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con el 5 % en p/p de NaCl acuoso y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-il)butan-1-ol (1,95 kg, rendimiento: 92 %; pureza por CG: 98 % de la suma de la isómeros).

ETAPA 6: Síntesis de 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohexil) butanal:

Se mezclaron KBr (0,6 g, 0,005 mol) y NaHCO₃ (6,4 g, 0,076 mol) y 0,8 g (0,00566 mol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) junto con agua (60 ml), tolueno (250 g) y 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohex-1-il)butan-1-ol (96 g 0,45 mol, pureza: 98 % de la suma de los isómeros) manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C con agitación continua. Se añadió NaOCl (acuoso al 13 % en p/p, 426,8 g, 0,745 mol) a la masa de reacción durante 2 h. Se continuó con la agitación durante otras 12 h. La fase acuosa se eliminó, la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ y después con agua. La fase orgánica así obtenida se concentró y el producto en bruto se purificó por destilación fraccionada para proporcionar 3-metil-4(3,3,5-trimetilciclohexil) butanal (42,63 g, rendimiento: 45 %, pureza por CG: 96 % de la suma de isómeros).

EJEMPLO 5: Síntesis de 4-ciclopentil-3-metilbutanal a través de ciclopentanona e isoprenol.



ETAPA 1: Síntesis de 9-metil-6-oxaespino [4.5] dec-8-eno:

Una mezcla de *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) y tolueno (2 l) se calentó a 115 °C. A esta mezcla se le añadieron ciclopentanona (840 g, 10 mol) e isoprenol (946 g, 11 mol) y se calentó adicionalmente durante 3-6 h. El agua de la reacción se eliminó azeotrópicamente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 %, se lavó con agua, se secó y se concentró y se destiló adicionalmente para proporcionar 9-metil-6-oxaespino [4.5] dec-8-eno (0,851 kg) que tiene una pureza del 95 % (suma de los isómeros) para un rendimiento total del 56 %.

ETAPA 2: Síntesis de 9-metil-6-oxaespino [4.5] decano:

Una solución de 9-metil-6-oxaespino [4.5] dec-8-eno (1,52 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (1000 ml) y níquel Raney (100 g), Pd/C (100 g) o de otro tipo catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 3,1 MPa (450 psi), a 140 °C durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar 9-metil-6-oxaespino [4.5] decano (1,4 kg, rendimiento: 95 %, pureza: 98 %).

ETAPA 3: Síntesis de acetato de 4-ciclopentenil-3-metilbutilo:

Se mezclaron 9-metil-6-oxaespino [4.5] decano (1,54 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), anhídrido acético (1,38 kg, 13,5 mol) y *p*-TSA (20 g, 0,105 mol) con agitación continua. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 125-130 °C o a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 10-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5 % en p/p y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar el acetato deseado (1,56 kg, rendimiento: 80 %; pureza por CG: 99 % de la suma de los isómeros).

Etapa 4: Síntesis de acetato de 4-ciclopentil-3-metilbutilo:

Una solución de acetato de 4-ciclopentenil-3-metilbutilo (1,96 kg, 10,0 mol), alcohol isopropílico (1000 ml) y níquel Raney (100 g), Pd/C (100 g) o de otro catalizador de esponja metálica adecuado se hidrogenó a 2,76 MPa (400 psi) a 140 °C durante 10-12 h hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se enfrió y se filtró. El alcohol isopropílico se evaporó y el residuo obtenido se destiló a presión reducida para proporcionar acetato de 4-ciclopentil-3-metilbutilo (1,84 kg, rendimiento: 93 %, pureza: 98 %).

ETAPA 5: Síntesis de 4-ciclopentil-3-metilbutan-1-ol:

Se mezclaron conjuntamente acetato de 4-ciclopentil-3-metilbutilo (1,98 kg, 10,0 mol, pureza: 98 %), hidróxido de sodio (420 g, 10,5 mol) y agua (8400 ml) y se calentaron a 90-95 °C bajo agitación durante 10 -12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C. La fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con el 5 % en p/p de NaCl acuoso y dos veces con agua. El producto en bruto se fraccionó a presión reducida para proporcionar 4-ciclopentil-3-metilbutan-1-ol (1,43 kg, rendimiento: 92 %; pureza por CG: 99 %).

ETAPA 6: Síntesis de 4-ciclopentil-3-metilbutanal:

Se mezclaron KBr (0,6 g, 0,005 mol) y NaHCO₃ (6,4 g, 0,076 mol) y 0,8 g (0,00566 mol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) junto con agua (60 ml), tolueno (250 g) y 4-ciclopentil-3-metilbutan-1-ol (70,2 g 0,45 mol, pureza: 98 %) manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C con agitación continua. Se añadió NaOCl (acuoso al 12 % en p/p, 426,8 g, 0,745 mol) a la masa de reacción durante 2 h. Se continuó con la agitación durante otras 12 h. La fase acuosa se eliminó, la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ y después con agua. La fase orgánica así obtenida se concentró y el producto en bruto se purificó por destilación fraccionada para proporcionar 4-ciclopentil-3-metilbutanal (41,58 g, rendimiento: 60 %, pureza por CG: 97 %)

Preparación de composiciones de perfumería

Se preparó una composición de perfumería, que tiene un carácter floral fresco, mezclando los siguientes ingredientes:

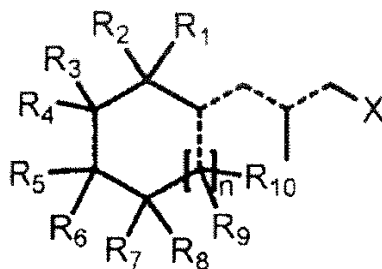
Ingredientes	Partes en peso
Acetato de bencilo	100
Aceite esencial de Sumatra con benzoína al 50 % *	80
Aceite esencial de bergamota	150
Citral	50
Cumarina	50
Geraniol	350
1,3-benzodioxol-5-carbaldehído	50
Hierba de limón	100
Compuesto de fórmula (I)	20
* En dipropilenglicol	

La adición de 20 partes en peso de producto que comprende nuestra fórmula general reivindicada a la composición perfumante descrita anteriormente impartió a esta última un aspecto floral fresco incrementando tanto el volumen como la difusión percibida de la fragancia.

Las muchas características y ventajas de la invención son evidentes a partir de la especificación detallada, y por lo tanto, mediante las reivindicaciones adjuntas se pretende cubrir todas las características y ventajas de la invención que caen dentro del verdadero alcance de la invención. Además, puesto que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente numerosas modificaciones y variaciones, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y funcionamiento descrito ilustrado, y en consecuencia, se pueden recurrir a todas las modificaciones y equivalentes adecuados, que entran dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de perfumería que comprende un compuesto de fórmula (I)



en la que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre H, CH_3 y C_2H_5

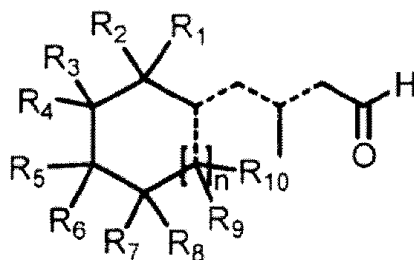
X se selecciona entre $-CH_2OH$, $-CH_2OCOCH_3$ y $-CHO$

n se selecciona entre 0 y 1

la línea de puntos representa un doble enlace o un enlace sencillo

y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en disolventes, vehículos, estabilizantes, emulsionantes, humectantes, dispersantes, diluyentes, espesantes, disolventes, otras sustancias odoríferas y adyuvantes.

2. Una composición de perfumería de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende el compuesto de fórmula (I)

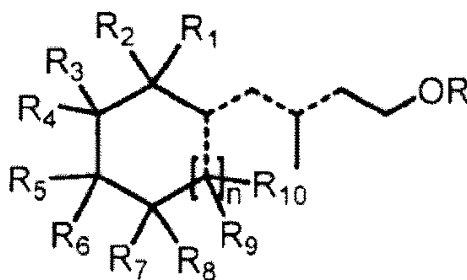


en la que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son H

n se selecciona entre 0 y 1

la línea de puntos representa un doble enlace o un enlace sencillo.

3. Una composición de perfumería de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende el compuesto de fórmula (I)



en la que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, CH_3 y C_2H_5

R = H, $-COCH_3$

n se selecciona entre 0 y 1

la línea de puntos representa un doble enlace o un enlace sencillo.

4. Una composición de perfumería de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

4-ciclohex-1-enil-3-metil-butan-1-ol;

4-ciclohex-1-enil-3-metil-butiraldehído;

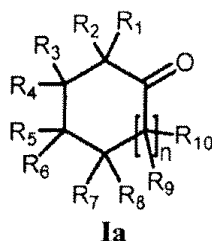
(E)-4-ciclohex-1-enil-3-metil-but-2-en-1-ol;

(E)-4-ciclohex-1-enil-3-metil-but-2-enal;

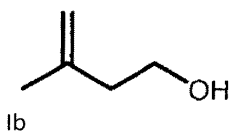
4-ciclohexil-3-metil-butan-1-ol;
 4-ciclohexil-3-metil-butiraldehído;
 (2EZ)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enal;
 3-metil-4-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-butan-1-ol;
 3-metil-4-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-butiraldehído;
 acetato de (2EZ)-4-ciclohexenil-3-metilbut-2-enilo;
 acetato de 4-ciclohexenil-3-metilbutilo;
 acetato de 4-ciclopentenil-3-metilbutilo;
 acetato de 4-ciclopentil-3-metilbutilo;
 4-ciclopentil-3-metilbutan-1-ol;
 4-ciclopentil-3-metilbutanal.

5. Una composición de perfumería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 0,1 al 10 por ciento en peso de un compuesto de fórmula (I).

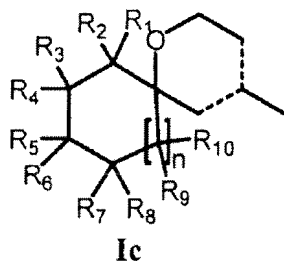
6. Composición de perfumería de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia



con un alcohol de fórmula Ib

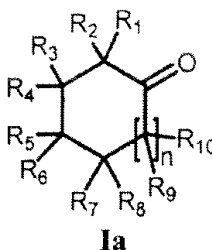


para proporcionar un compuesto de fórmula Ic

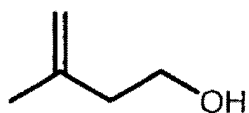


y hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ic con anhídrido acético.

7. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la composición de perfumería de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho proceso las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia

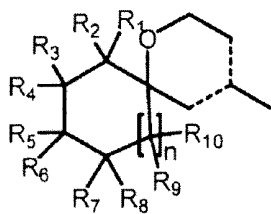


con un alcohol de fórmula Ib



Ib

para proporcionar un compuesto de fórmula Ic



Ic

5

y hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ic con anhídrido acético.