

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 351**

51 Int. Cl.:

**C07C 43/307** (2006.01)

**C07C 45/49** (2006.01)

**C07C 45/62** (2006.01)

**C07C 17/12** (2006.01)

**C07C 25/02** (2006.01)

**C07C 47/542** (2006.01)

**C07C 47/228** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2015 PCT/EP2015/076471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16075257**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2015 E 15793851 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3089956**

54 Título: **Proceso**

30 Prioridad:

**12.11.2014 GB 201420111**

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

**17.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHI-LAM, TSE;  
LOVCHIK, MARTIN ALAN;  
ELLWOOD, SIMON y  
GOEKE, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 754 351 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

## Proceso

Esta invención se refiere de forma general a métodos para preparar materias primas de perfumería y a los intermedios clave usados, o preparados, en dichos métodos.

5 Los compuestos que presentan características de aroma de muguet son muy codiciados como ingredientes de perfume. Dichos compuestos son ingredientes importantes en las bases florales y puede actuar como armonizadores en muchos tipos de creaciones de fragancias. Los compuestos de este tipo se usan ampliamente en productos de cuidado personal y de consumo, así como en perfumería fina, para generar olores agradables o para enmascarar olores desagradables.

10 Un ingrediente de perfume excelente ampliamente valorado por su nota de aroma de muguet es el Lilial™ o 3-(4-terc-butilfenil)-2-metilpropanal (CAS 80-54-6). Este compuesto ha encontrado un amplio uso en el campo de la perfumería fina, así como en productos de cuidado personal y de limpieza. Sin embargo, su uso es controvertido a la luz de los recientes descubrimientos sobre sus efectos tóxicos en los órganos reproductores masculinos de ratas y perros. No se observaron efectos en ratones, cobayas y primates, no obstante, bajo el sistema de clasificación "Global Harmonized System" (GHS) este compuesto se clasifica como material CMR2. Para los materiales CMR de categoría 2, es necesario establecer que las cantidades propuestas para uso son inocuas para los consumidores. En vista del estatus regulador del Lilial™, está siendo reemplazado por otros ingredientes de perfume.

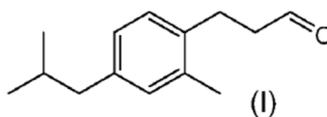
15 El documento WO2010105 873 describe el problema de reemplazar al Lilial™, residiendo la solución propuesta en el uso de mezclas de ingredientes conocidos encontrados habitualmente en la paleta de los perfumadores a fin de recrear características sustancialmente similares a las del Lilial™.

20 Del mismo modo, el documento WO2009027957 propone una solución que reside en la formulación de combinaciones de ingredientes de perfume conocidos de la paleta de los perfumadores.

25 El documento WO2013045301 también propone una solución a la sustitución del Lilial™, que reside en la selección de mezclas de ingredientes que incluyen el compuesto Lilyflore™ y un determinado compuesto de indanil propanal, en combinación con otros ingredientes de perfume secundarios.

30 El solicitante recientemente ha descubierto un nuevo compuesto que puede emplearse como ingrediente de perfume en composiciones de perfume y fragancias finas y productos de consumo para conferir características de aroma de muguet a dichas composiciones, fragancias y productos. Más particularmente, el nuevo compuesto posee características de aroma, que pueden ser percibidas y reconocidas por perfumadores como muy reminiscentes del aroma del Lilial™. Es más, el nuevo compuesto no se ve afectado por ninguno de los problemas de toxicidad que rodean al Lilial™. Como tal, este nuevo compuesto puede servir como un sustituto individual para el Lilial™.

El nuevo compuesto, que se describe en la solicitud de patente co-dependiente WO2014/180945, se define mediante la fórmula (I)



35 En el documento WO2014/180952 se describe un grupo similar de compuestos.

40 El compuesto de fórmula (I) posee unas características de aroma sustancialmente similares y unas características de prestaciones al menos tan buenas como las del Lilial™. Como tal, y por contraposición a las propuestas de la técnica anterior referidas a la sustitución de Lilial™ en base a mezclas de ingredientes conocidos, la presente invención proporciona un sustituto de Lilial™ en base a único compuesto. Esto presenta la ventaja obvia de representar una solución económica al problema de la sustitución, pero además simplifica el proceso creativo de los perfumadores.

45 Los problemas de regulación que rodean al Lilial™ surgen del hecho de que se degrada enzimáticamente en ratas y perros para dar ácido terc-butil benzoico (t-BBA). El ácido terc-butil benzoico es conocido por inhibir la síntesis de glucosa y la síntesis de ácidos grasos *in vitro* (McCune et al, Arch Biochem Biophys (1982) 214 (1): 124-133). El ácido terc-butil benzoico es conocido por producir efectos testiculares en ratas macho (Hunter et al. Food Cosmet. Toxicol. 1965, 3: 289-298; Cagen et al. J. Am. Coll. Toxicol. 1989, 8 (5): 1027-1038).

50 El solicitante recientemente ha descubierto que el compuesto de fórmula (I) no era susceptible a degradación enzimática para dar lugar a su derivado de ácido benzoico. Aunque el solicitante no pretende establecer ninguna teoría particular, se cree que el derivado de ácido benzoico es un intermedio clave a partir del cual se produce una cascada de actividad metabólica, que da lugar a toxicidad reproductora masculina y a una reducción de la formación de espermatozoides en ratas macho. Más específicamente, se cree que el ácido terc-butil benzoico y los ácidos benzoicos ramificados

sustituídos con grupos alquilo relacionados se unen a la Co-enzima A en las células de rata para formar un éster de azufre con dicho co-factor. A su vez, se cree que dicho éster de azufre inhibe otras enzimas que son responsables del metabolismo de ácidos grasos dentro de las células de rata, y es dicha interferencia con las reacciones dependientes de CoA lo que conduce a la toxicidad reproductiva observada.

5 El sorprendente descubrimiento del solicitante de que los compuestos de alcanal sustituidos con arilo que contienen un sustituyente, p.ej., un sustituyente metilo, en el anillo en una posición *orto* respecto al grupo que porta la funcionalidad de aldehído no son susceptibles a la degradación enzimática en sus correspondientes derivados de ácido benzoico, ha proporcionado nueva información desconocida hasta el momento en la técnica. Esta información ha permitido al solicitante desarrollar el compuesto de fórmula (I), y los derivados estructuralmente relacionados del mismo, y con ello añadir a la paleta de los ingredientes de perfumería nuevos ingredientes de perfume que no son solo útiles por sí mismos, sino que son adecuados como sustitutos para el Lillial™.

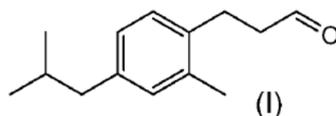
10 Sin embargo, a pesar de lo atractivo del compuesto de fórmula (I) (y de los derivados estructuralmente relacionados) como material para perfumería, y a pesar de su estructura química relativamente sencilla, el solicitante ha descubierto que es complicado y costoso de preparar mediante técnicas químicas industrialmente escalables. Las complicaciones derivan del hecho de que el compuesto es un compuesto arilo tri-sustituído. Por un lado, las materias primas para arilos tri-sustituídos son escasas y caras, mientras que, por otro lado, la funcionalización de un anillo aromático con tres sustituyentes generalmente requiere de síntesis largas y complejas.

15 Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de proporcionar una síntesis económica e industrialmente escalable para el compuesto de fórmula (I).

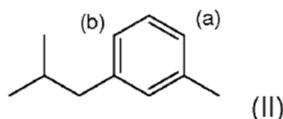
20 Durante el transcurso de su investigación, el solicitante consideró un gran número de posibles rutas sintéticas hacia el compuesto de fórmula (I). Se determinó que el sustituyente metilo no podría añadirse al anillo durante la síntesis del compuesto (I) de un modo económico. El sustituyente metilo tendría que estar presente en una materia prima fácilmente disponible, y podría homologarse fácilmente a uno de sus sustituyentes metilo para proporcionar un intermedio clave (compuesto II) en un proceso de formación de un compuesto de fórmula (I). Dicho intermedio clave necesitaría estar funcionalizado en el anillo si se completa utilizar una síntesis económicamente viable e industrialmente escalable.

25 Wolf (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2673-2678) publicó la clorometilación regiofuncional de *m*-cimeno. Matsuo et al (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1986, 701-710) describen la bromación de (-)-herberteno, un hidrocarburo sesquiterpeno aromático. Scouroumounis et al (Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1095-1109) trata de la preparación de análogos de compuestos de tipo ciclamenaldehído.

30 La funcionalización de 3-metil-1-isobutil benceno y la síntesis del compuesto (I) no se menciona. Por consiguiente, la invención proporciona en un primer aspecto un proceso de formación de un compuesto según la fórmula (I)



que comprende la etapa de funcionalizar regio-selectivamente 3-metil-1-isobutil benceno (compuesto II)



35 en la posición (a) del anillo.

“Regio-selectividad” pretende indicar que la funcionalización está dirigida predominantemente a la posición (a) del anillo, más que a la posición (b). Más particularmente, “regio-selectividad” significa que la relación (a) : (b) es al menos de 70:30, más particularmente de al menos 80:20, aún más particularmente de al menos 85:15, y todavía más particularmente de al menos 90:10.

40 En otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de 3-metil-1-isobutil benceno (compuesto II) como intermedio en la síntesis del compuesto (I).

45 Como se ha indicado previamente, el solicitante descubrió que es crítico para un proceso económicamente viable e industrialmente escalable para el compuesto (I) que el grupo metilo ya esté localizado en una materia prima disponible. Este descubrimiento determina que el compuesto (II) (3-metil-1-isobutil benceno) es un intermedio clave en cualquier proceso, y que la funcionalización de dicho compuesto debe proceder con dicha elevada regio-selectividad.

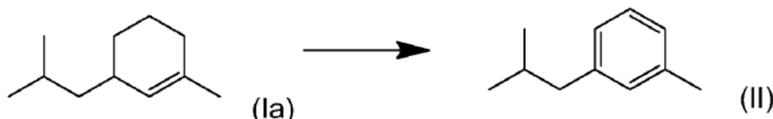
Adicionalmente, la idea de preparar el compuesto de fórmula (I) a través del intermedio clave, compuesto (II), es contra-intuitiva debido a que la técnica anterior articula un prejuicio contra hacerlo precisamente de este modo. Específicamente, Rao et al en la revista *Indian Journal of Chemistry* vol. 16B, mayo de 1978, introducen una funcionalidad de aldehído en 3-metil-1-isobutil benceno (III e en dicho artículo). El compuesto producido fue 2-isobutil-4-metilbenzaldehído (III g), lo que indica que el grupo isobutilo dirige la funcionalidad de aldehído a la posición *orto* y no a la posición *para* respecto al grupo isobutilo. En otras palabras, el grupo isobutilo no promueve una elevada regio-selectividad para la posición *para*- respecto al mismo.

Los propios descubrimientos de los solicitantes, que se resumen a continuación en la Tabla 1, sorprendentemente están en desacuerdo con Rao et al. En la carbonilación de compuestos de 1-butil-3-metil benceno en presencia de monóxido de carbono (aproximadamente 40 bar) y ácido trifílico, los sustituyentes de anillo de butilo terciario y sec-butilo resulta que no son efectivos en absoluto para dirigir selectivamente la carbonilación a la posición de anillo *para* respecto al sustituyente butilo. Por otra parte, el sustituyente n-butilo, que es sustancialmente más efectivo que los sustituyentes butilo terciario y sec-butilo, es menos efectivo cuando se compara con el sustituyente iso-butilo.

Tabla 1:

Sustituyente butilo de 1-butil-3-metil benceno	Conversión después de 1 h en %	Relación de aldehído (a) : (b)
n-Butilo	100	2,58
sec-Butilo	90	1,17
iso-Butilo	100	3,00
terc-Butilo	80	no aldehído identificable

Según la presente invención, el 3-metil-1-isobutil benceno (compuesto II) se puede preparar a partir de 3-isobutil-1-metilciclohex-1-eno (compuesto (Ia)) de acuerdo a métodos conocidos. En particular, (Ia) se puede deshidrogenar a presión reducida usando un catalizador de paladio, inmovilizado sobre óxido de aluminio o carbón. La deshidrogenación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, preferiblemente a 200°C.

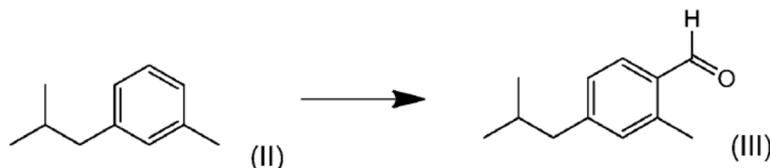


La elección del grupo funcional que puede introducirse en el 3-metil-1-isobutil benceno (compuesto II) en la posición *para* (respecto al grupo isobutilo) puede ser bastante variada.

La introducción de la funcionalidad de benzaldehído regio-selectivamente es una realización preferida de la invención. La introducción de dicha funcionalidad se puede lograr de varias formas. Un método consiste en clorometilar primero el compuesto (II), antes de convertir el 1-clorometil-2-metil-4-isobutilbenceno en 2-metil-4-isobutil benzaldehído. Sin embargo, por razones relacionadas con la eficacia procedimental, la clorometilación del compuesto (II) no es una realización preferida de la presente invención.

Nasipuri et al (*J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1979, 3034-3036) describe el compuesto (III) y su preparación a través de una ruta sintética diferente.

La introducción directa de la funcionalidad de benzaldehído en el anillo mediante carbonilación es una realización preferida de la invención.

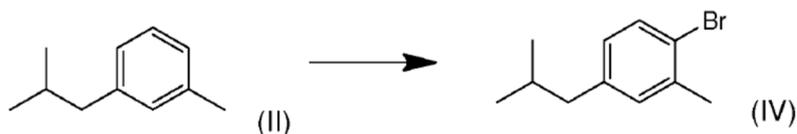


En una realización particular de la invención, esta reacción puede llevarse a cabo en 6,8 equivalentes molares de ácido trifílico en condiciones de 40 a 60 atmósferas de monóxido de carbono en un autoclave. La carbonilación proporcionará una mezcla de regio-isómeros, que puede contener un 70%, y más particularmente un 80 (o incluso cantidades mayores) del compuesto (III).

Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en HF/BF<sub>3</sub> en condiciones conocidas de forma general en la técnica. Esta reacción se conoce frecuentemente con el nombre de reacción de "Mitsubishi".

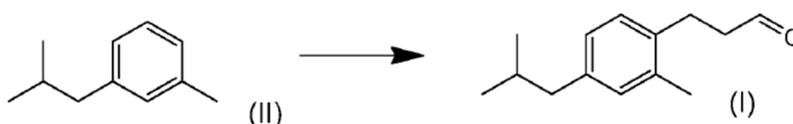
En la Patente de EE.UU. n° 3.962.343 se describe un ejemplo representativo de reacción de Mitsubishi.

5 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser bromado en condiciones de reacción conocidas de forma general en la técnica

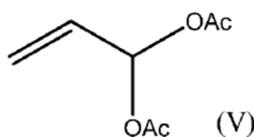


Las condiciones operativas de reacción son el tratamiento de (II) puro con un equivalente molar de bromo en presencia de 0,05 equivalentes molares de polvo de hierro a 10 °C.

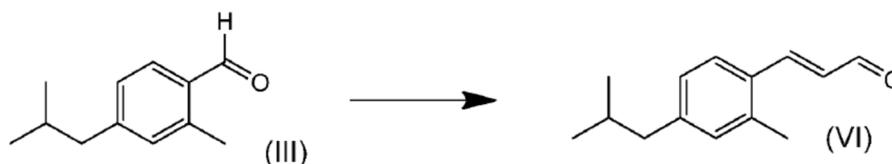
10 En otra realización adicional de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser convertido directamente en el compuesto de fórmula (I)



15 Las condiciones de reacción para esta transformación son conocidas de forma general en la técnica, y pueden proceder con la reacción del compuesto (II) con tetracloruro de titanio y un compuesto de la fórmula (V) en diclorometano a -70 °C. La hidrólisis del intermedio de acetato de enol con ácido sulfúrico diluido da lugar a (VI) hasta un 40% en una mezcla de región isómeros.



El compuesto de fórmula (III) puede convertirse en el compuesto (VI) usando condiciones de Muller Conradi-Pieroh, conocidas de forma general en la técnica.

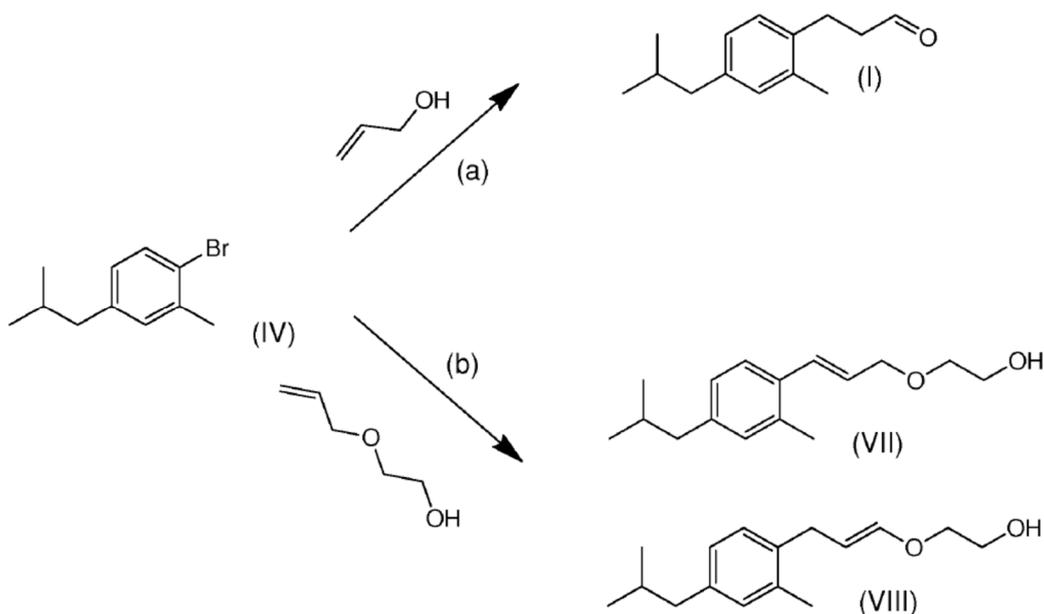


20 Las condiciones de reacción particulares incluyen convertir el benzaldehído (III) en dimetil acetal mediante tratamiento con trimetil ortoformiato, seguido de reacción con etil vinil éter en presencia de eterato de trifluoruro de boro catalítico a temperatura ambiente. Los etoxi metoxi acetales intermedios fueron hidrolizados en presencia de HCl 5% para dar lugar a (VI).

25 Otra ventaja que surge de la inclusión del sustituyente metilo en la materia prima de partida es que, al contrario que el 4-isobutil benzaldehído sólido usado, por ejemplo, como material de partida en la síntesis del conocido ingrediente de fragancia Bourgeonal®, la presencia del sustituyente metilo en el compuesto (III) hace que el compuesto sea líquido, lo que facilita el manejo a escala industrial.

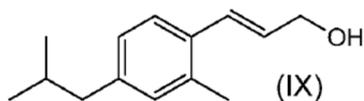
30 A continuación, el compuesto de fórmula (VI) puede ser hidrogenado para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Las condiciones de hidrogenación son conocidas de forma general en la técnica, e incluyen la hidrogenación catalítica del enlace doble en la cadena lateral del propenal sobre paladio en carbono al 5% a una presión de 500 mbar.

El compuesto (IV) descrito antes puede ser convertido adicionalmente de acuerdo a los esquemas de reacción



El esquema de reacción (a) describe la conversión del compuesto (IV) en el compuesto (I). Esta reacción puede llevarse a cabo mediante la reacción de Heck de (IV) con alcohol alílico, catalizada por paladio en presencia de una amina secundaria seguido de la oxidación de la cadena lateral de propanol resultante, empleando condiciones conocidas de forma general en la técnica, para dar lugar al compuesto (I).

El esquema de reacción (b) describe un proceso similar de reacción de un éter de alilo con un compuesto de fórmula (IV) en condiciones de Heck para dar lugar a una mezcla de los compuestos (VII) y (VIII). El especialista esperaría que la hidrólisis ácida de la mezcla del compuesto (VII) y (VIII) diera como resultado una mezcla del compuesto (IX) y del compuesto deseado (I), y como tal, una ruta sintética que transcurre a través de esta mezcla no resultaría, a primera vista, prometedora.



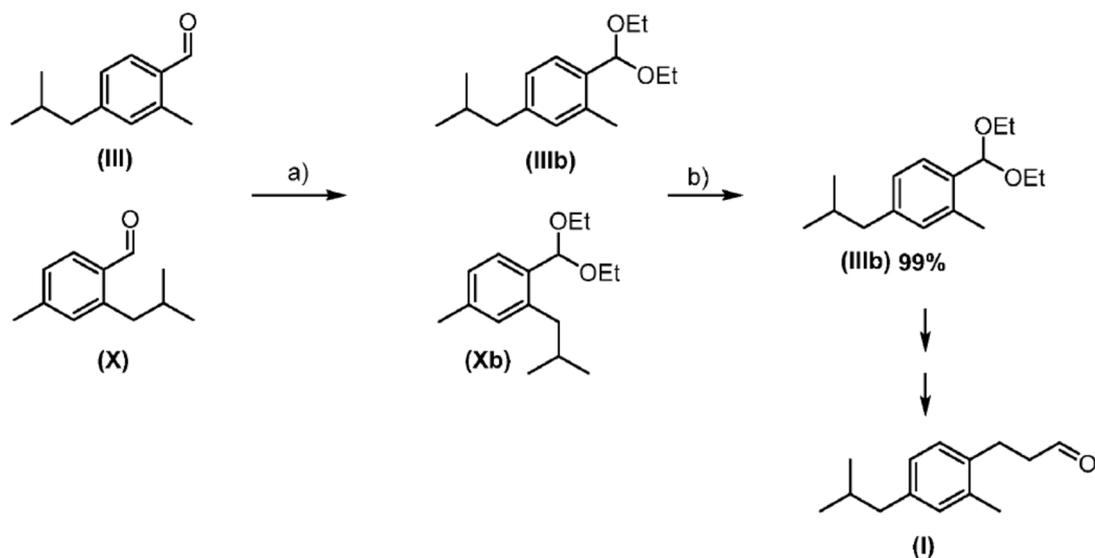
Sin embargo, para sorpresa del solicitante, ambos compuestos (VII) y (VIII) fueron convertidos en el compuesto (I) tras hidrólisis ácida, lo que sugiere que (VII) se vio sometido a una migración de enlace doble mediada por ácido a (VIII) antes de hidrolizarse para dar lugar al compuesto (I).

Por consiguiente, la invención proporciona en otro de sus aspectos un método para formar un compuesto de fórmula (I), que comprende la etapa de formar la mezcla de los compuestos (VII) y (VIII).

Cuando se obtiene el compuesto (III) en la forma de una mezcla de regio-isómeros, en particular en una mezcla con 2-isobutil-4-metil benzaldehído (X), es difícil separarlos mediante destilación. Sin embargo, la separación del compuesto (III) puede facilitarse mediante destilación de los correspondientes dialquilacetales, preferiblemente los correspondientes dimetil acetales (IIIa + Xa) o dietil acetales (IIIb + Xb). Esto se demuestra comparando las diferencias crecientes de los tiempos de retención en la separación por GC, que son indicativas de una separación mejorada mediante destilación (Figura 1).

Por lo tanto, el correspondiente dialquilacetal del compuesto de fórmula (III), en particular el dietilacetal del compuesto de fórmula (III), que es el compuesto (IIIb), es un intermedio útil para la preparación del compuesto deseado de fórmula (I), y constituye un aspecto adicional de la presente invención.

La mezcla de regio-isómeros (III) y (X) se convierte en una primera etapa a) en la correspondiente mezcla de dietil acetales (IIIb + Xb) mediante tratamiento con trietil ortoformiato y cantidades catalíticas de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . En una segunda etapa b), tras neutralización de la mezcla de reacción sin purificar, se lleva a cabo una destilación para obtener el dietil acetal (IIIb) en forma esencialmente pura. El compuesto de fórmula (IIIb) puede ser hidrolizado en el compuesto de fórmula (III), o puede ser convertido directamente en el compuesto de fórmula (VI) de una forma similar a la descrita anteriormente.



Alternativamente, el  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  puede reemplazarse por ácido p-toluenosulfónico (pTSA), y tras separación del isómero no deseado, se puede llevar a cabo la reacción de Müller-Cunradi incluso en presencia de pTSA. De esta manera, la formación del acetal, la destilación y la reacción de Müller-Cunradi podrían llevarse a cabo como un proceso en una sola etapa.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona un método para purificar o separar el compuesto (III) y mejorar así la pureza de los productos obtenidos en reacciones posteriores, en particular la del compuesto de fórmula (I).

A continuación se incluye una serie de ejemplos que sirven para ilustrar adicionalmente la invención.

#### Ejemplo 1: Síntesis de 3-(4-Isobutil-2-metilfenil)propanal

##### A) 3-isobutil tolueno (II)

Una mezcla de 3- y 5-isobutil-1-metilciclohex-1-eno recién destilada (700 g, 4,6 mol) se hace pasar verticalmente a través de un tubo de vidrio (2x50 cm) relleno con 100 g de paladio sobre partículas de alúmina (Aldrich, art. 205745) y se calienta a 200 °C. El ciclohexeno se hace pasar a través de la columna con un caudal de 2 mL/min a 32 mbar. El compuesto (II) sin purificar se condensa y recoge en un recipiente al fondo de la columna. El producto, que contiene un 90% de (II) y un 10% de 1-isobutil-3-metilciclohexano se purificó mediante destilación (p.eb. 105 °C, 88 mbar) en una columna empaquetada de 50 cm para dar lugar al compuesto (II) puro (566 g, rendimiento del 83%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,24$  (dd,  $J = 7,58$  Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 2,52 (d,  $J = 7,07$  Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,99 (d,  $J = 6,82$  Hz, 6H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141,7$  (s), 137,6 (s), 130,0 (d), 128,0 (d), 126,4 (d), 126,2 (d), 45,5 (t), 30,3 (d), 22,5 (2q), 21,5 (q) ppm. GC/MS (EI): 148 ( $\text{M}^+$ , 26), 106 (42), 105 (100), 103 (8), 91 (18), 79 (7), 77 (11), 43 (8), 41 (8), 39 (8).

##### B) bromuro de 2-metil-4-isobutilo (IV)

Se hace pasar nitrógeno por el reactor y se añade el compuesto (II) (5440 g, 36,7 mol). Se añaden con agitación polvo de hierro (102 g, 1,8 mol) y yodo (1 g). La mezcla se enfría a 10 °C y se añade gota a gota dibromo (5860 g, 36,7 mol) a lo largo de 6 horas a 10 °C. Durante la adición se produce un equivalente molar de ácido bromhídrico que debe ser absorbido mediante los medios apropiados. A continuación, la reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y se lava después con 10 L de NaOH 2M. La mezcla se extrae dos veces con hexano, después las capas orgánicas son combinadas, lavadas con agua y salmuera y concentradas a vacío. Una destilación de recorrido corto (120 °C, 8 mbar) dio lugar al compuesto (IV) (4580 g, 55% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,46$  (d,  $J = 8,07$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1H), 2,45 (d,  $J = 7,09$  Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 0,95 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141,0$  (s), 137,2 (s), 132,0 (d), 131,7 (d), 128,3 (d), 122,0 (s), 44,7 (t), 30,1 (d), 22,9 (q), 22,3 (2q) ppm. GC/MS (EI): 228 ( $\text{M}^+$ , 20), 226 ( $\text{M}^+$ , 20), 186 (21), 185 (97), 184 (23), 183 (100), 105 (19), 104 (14), 103 (17), 77 (13).

##### C) 2-metil-4-isobutil benzaldehído (III)

Se colocan virutas de magnesio (171 g, 7 mol) en un reactor y se cubren con THF. Se añade una pequeña cantidad (6 mL) del compuesto (IV) y la reacción se inicia mediante calefacción suave. El compuesto (IV) restante (1589 g, 7 mol)

se mezcla con THF (3 L) y se añade gota a gota, manteniendo un reflujo suave (70-85 °C) sin calefacción externa. Una completada la adición, la mezcla se agita a reflujo durante otra hora más. La mezcla de reacción se enfría a 10 °C y se añade gota a gota dimetil formamida (566 g, 7,7 mol) a lo largo de 1 hora manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y a continuación se detiene la reacción con HCl enfriado en hielo (2M). La mezcla se extrae con hexano, las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua y salmuera. La disolución se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. Una destilación a través de una columna empacutada de 100 cm (p.eb. 105 °C, 2,5 mbar) dio lugar al compuesto (III) puro (592 g, 48% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10,22 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,50 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 1,91 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,85 Hz, 6H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192,3 (d), 148,2 (s), 140,5 (s), 132,6 (d), 132,3 (d), 132,2 (s), 127,1 (d), 45,4 (t), 30,1 (d), 22,4 (2q), 19,6 (q) ppm. GC/MS (EI): 176 (M<sup>+</sup>, 53), 134 (100), 133 (38), 106 (14), 105 (70), 103 (14), 91 (37), 77 (19), 43 (30), 41 (14).

#### D) 3-(4-isobutil-2-metilfenil)propen-2-al (VI)

Se carga un reactor con el compuesto (III) (1 kg, 5,68 mol), metanol (400 mL) y trimetil ortoformiato (900 g, 8,49 mol). La mezcla de reacción se enfría hasta -10 °C y se añade ácido clorhídrico (37, 1 g). La reacción es exotérmica y se deja que la temperatura se eleve hasta los 25 °C, la mezcla se agita durante 30 minutos. La reacción se detiene mediante la adición de acetato sódico (20 g) y los compuestos volátiles son eliminados mediante destilación a vacío. El acetal residual se carga en un segundo reactor y se añade eterato de trifluoruro de boro (1 g) y etil vinil éter (538 g, 7,5 mol) gota a gota a lo largo de 4 horas manteniendo la temperatura a 25-30 °C. Se añade bruscamente a la masa de reacción carbonato sódico saturado (500 mL). Los metoxi y etoxi acetales no purificados resultantes son hidrolizados con agua (500 mL) que contiene ácido clorhídrico (37%, 50 g) a 90 °C durante 5 horas. El intermedio (VI) fue destilado en recorrido corto a 120 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 15,89 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,60 Hz, 6H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194,0 (d), 150,4 (d), 145,5 (s), 137,8 (s), 131,9 (d), 130,3 (s), 128,7 (d), 127,5 (d), 126,7 (d), 45,3 (t), 30,1 (d), 22,40 (2q), 19,8 (q) ppm. GC/MS (EI): 202 (M<sup>+</sup>, 8), 187 (42), 159 (31), 145 (100), 141 (13), 131 (30), 129 (20), 128 (22), 116 (18), 115 (34).

#### E) 3-(4-isobutil-2-metilfenil)propanal (I)

El compuesto (VI) destilado se carga en un autoclave y se añade isopropanol (200 mL). El aldehído insaturado se hidrogena sobre paladio (5%) en carbón a una presión de hidrógeno de 0,5 bar. La mezcla se filtra y se concentra a vacío. El producto sin purificar se purifica por destilación en una columna empacutada de 50 cm (p.eb. 116 °C, 0,05 mbar) para proporcionar el producto (I) (926 g, 80% de rendimiento en base al compuesto (III)).

Aroma: floral, aldehydico, verde, gomoso, Lilial, aguado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,88 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,0-6,95 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202,2 (d), 140,2 (s), 136 (s), 135,9 (s), 131,6 (d), 128,6 (d), 127,3 (d), 45,4 (t), 44,6 (t), 30,6 (d), 25,5 (t), 22,9 (q), 19,7 (q) ppm. GC/MS (EI): 204 (M<sup>+</sup>, 23), 161 (100), 147 (26), 143 (49), 119 (84), 118 (34), 117 (33), 115 (33), 105 (59), 91 (36).

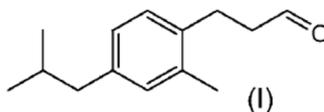
#### Ejemplo 2: Síntesis de 1-(dietoximetil)-4-isobutil-2-metilbenceno (IIIb)

Se colocó una mezcla 85:15 de los compuestos (III) y (X) (200 g, 1,13 mol) en un reactor y se añadió complejo de trifluoroborano THF (1 g, 0,01 mol). Se añadió ortoformiato de trietilo (200 g, 1,35 mol) a lo largo de 20 minutos a 25-30 °C enfriando con un baño de hielo. La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agitó durante 10 minutos y a continuación se añadió trietilamina (2 mL, 0,01 mol) y la mezcla que contenía el compuesto (IIIb) y (Xb) se destiló en una columna de 30 cm rellena de cilindros de malla de alambre (2x3 mm) para producir el compuesto (IIIb) puro (p.eb. 100 °C, 2,6 mbar, 197 g, 69% de rendimiento).

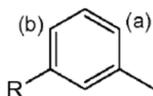
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,46 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,58, 1,47 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,56 (m, 4H), 2,42 (d, J = 7,09 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84 (dt, J = 13,39, 6,88x(2) Hz, 1H), 1,22 (t, J = 7,09x(2) Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,60 Hz, 6H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 141,7 (s), 135,8 (s), 134,1 (s), 131,3 (d), 126,2 (2d), 100,2 (d), 61,3 (2t), 45,1 (t), 30,2 (d), 22,4 (2q), 18,9 (q), 15,25 (2q) ppm. GC/MS (EI): 250 (M<sup>+</sup>, 1), 206 (15), 205 (100), 177 (27), 162 (8), 134 (10), 105 (22), 103 (8), 91 (13), 57 (10), 29 (7).

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para formar un compuesto según la fórmula (I)



que comprende la etapa de funcionalizar regio-selectivamente un compuesto de dialquilbenceno

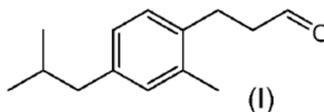


5

en donde la relación del compuesto funcionalizado en la posición (a) respecto al compuesto funcionalizado en la posición (b) es al menos de 70:30, y en donde el sustituyente R es un grupo isobutilo, y en donde la etapa de funcionalizar regio-selectivamente un compuesto de dialquilbenceno es una carbonilación, una clorometilación, una bromación o una conversión directa en el compuesto de fórmula (I).

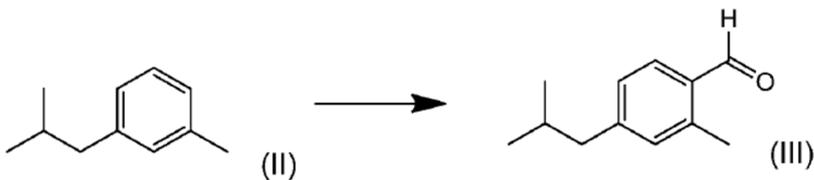
10

2. Un proceso para formar un compuesto de fórmula (I)



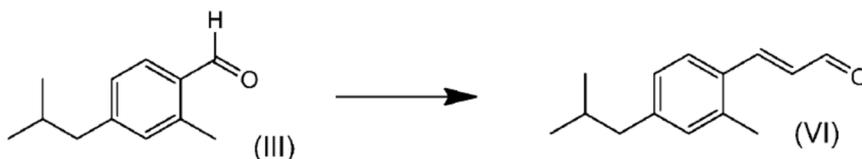
que comprende las etapas de:

A)



15

B)



y

C) hidrogenar el compuesto (VI) para proporcionar el compuesto (I).

20

3. Un proceso según la reivindicación 2, en donde el compuesto (III) se convierte en el correspondiente dialquilacetal para purificación y a continuación se convierte adicionalmente en el compuesto (I).

4. Un proceso según la reivindicación 1, en donde la relación del compuesto funcionalizado en la posición (a) respecto al compuesto funcionalizado en la posición (b) es al menos de 80:20.

5. Un proceso según la reivindicación 1, en donde la relación del compuesto funcionalizado en la posición (a) respecto al compuesto funcionalizado en la posición (b) es al menos de 85:15.

25

6. Un proceso según la reivindicación 1, en donde la relación del compuesto funcionalizado en la posición (a) respecto al compuesto funcionalizado en la posición (b) es al menos de 90:10.

7. Uso de 3-metil-1-isobutil benceno (compuesto según la fórmula II) como intermedio en la síntesis del compuesto según la fórmula (I).

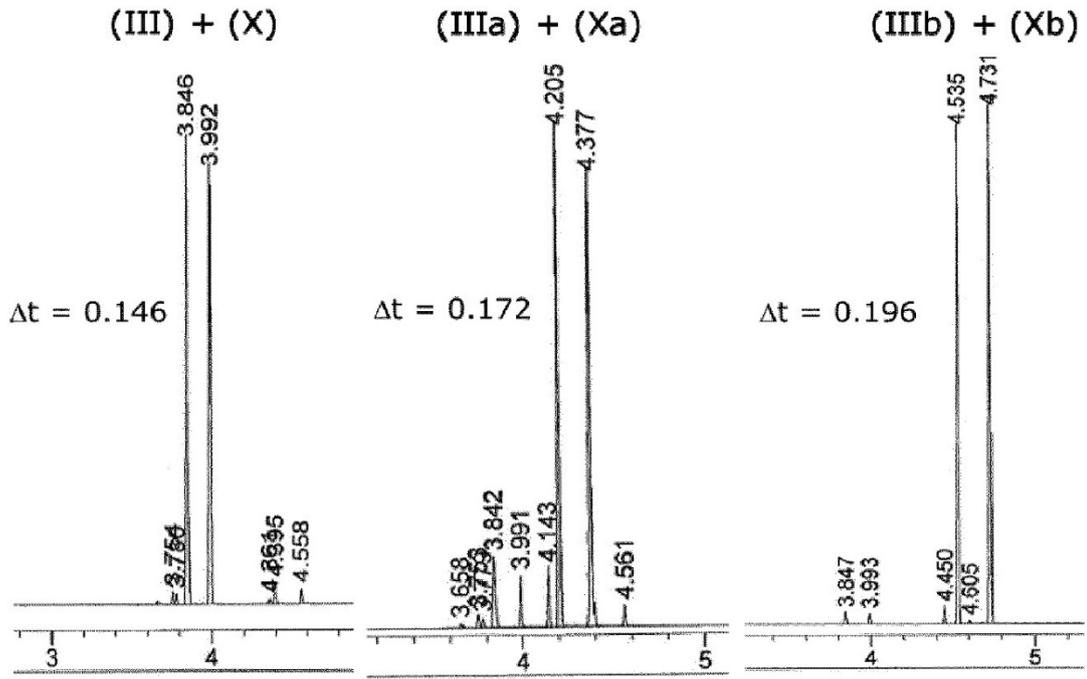


Figura 1