



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 118**

51 Int. Cl.:
C07C 49/557 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08748378 .0**
96 Fecha de presentación : **03.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155644**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Compuestos orgánicos.**

30 Prioridad: **05.06.2007 GB 0710703**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2011

73 Titular/es: **GIVAUDAN SA**
chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

72 Inventor/es: **Granier, Thierry;**
Hanhart, Andreas y
Bajgrowicz, Jerzy, A.

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 355 118 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

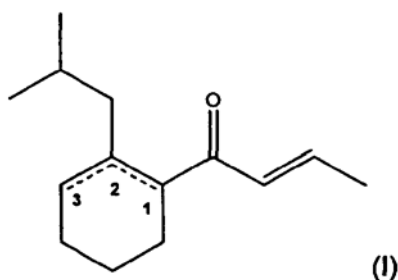
La presente invención se refiere a 1-(2-isobutilciclohex-1/2-enil)but-2-en-1-ona, a un método para su producción y a composiciones de fragancia y de sabor que la comprenden.

En la industria de las fragancias existe una constante demanda de nuevos compuestos que potencien o mejoren las notas de olor. Sorprendentemente, los inventores de la presente invención descubrieron que 1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona y 1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona, solas o como mezcla isomérica muestran una combinación potente y de fondo de notas de olor afrutadas, florales, verdes, a rosa reforzadas por subtonos metálicos, dulces, amaderados, es decir en conjunto muy reminiscentes del perfume natural del geranio.

El perfume de geranio se utiliza muy a menudo en la creación de acordes florales, más específicamente en notas de rosa pero también en notas aldehídicas. La utilización de notas de geranio no está, sin embargo, restringida a las fragancias femeninas. De hecho, las notas de geranio también tienen aplicación en la creación de fragancias masculinas (Fougère) y, por lo tanto, desempeñan un papel fundamental para la creación de fragancias finas.

Los documentos US3946078 y DE2242751 dan a conocer 2-metil-1-[but-enoil]-ciclohex-1-eno y su utilización como fragancia.

La presente invención se refiere, en uno de sus aspectos, a un compuesto de fórmula (I)



en la que

el enlace entre C-1 y C-2 es un enlace sencillo y la línea de puntos junto con el enlace entre C-2 y C-3 representa un doble enlace; o

el enlace entre C-2 y C-3 es un enlace sencillo y la línea de puntos junto con el enlace entre C-1 y C-2 representa un doble enlace.

Los compuestos de la presente invención pueden comprender un centro quiral y, como tales, pueden existir como una mezcla de estereoisómeros, o pueden resolverse como formas isoméricamente puras. La resolución de estereoisómeros se añade a la complejidad de fabricación y purificación de estos compuestos y, de este modo, se prefiere utilizar los compuestos como mezclas de sus estereoisómeros simplemente por razones económicas. Sin embargo, si se desea preparar estereoisómeros individuales, esto puede conseguirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC y GC preparativas, cristalización o síntesis estereoselectiva.

Los compuestos según la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con moléculas odorantes conocidas seleccionadas entre la amplia gama de moléculas naturales y sintéticas disponibles actualmente, tales como aceites esenciales y extractos, alcoholes, aldehídos y cetonas, éteres y acetales, ésteres y lactonas, macrociclos y heterociclos, y/o mezclados con uno o más ingredientes o excipientes utilizados convencionalmente junto con odorantes en composiciones de fragancia, por ejemplo, materiales portadores, y otros agentes auxiliares utilizados habitualmente en la técnica, por ejemplo, disolventes tales como dipropilenglicol, miristato de isopropilo y citrato de trietilo.

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

- aceites esenciales y extractos, por ejemplo musgo de roble absoluto, aceite de albahaca, aceites de frutas tropicales, tales como aceite de bergamota y aceite de mandarina, mástic absoluto, aceite de mirto, aceite de palmarosa, aceite de pachulí, aceite de petitgrain, aceite de ajeno, aceite de lavanda, aceite de rosa, aceite de jasmín, aceite ylang-ylang y aceite de sándalo.
- alcoholes, por ejemplo cis-3-hexenol, alcohol cinámico, citronelol, Ebanol®, eugenol, farnesol, geraniol, mentol, nerol, rodinol, Super Muguet™, linalool, alcohol feniletílico, Sandalore®, terpineol y Timberol® (1-(2,2,6-Trimetilciclohexil)hexan-3-ol).
- aldehídos y cetonas, por ejemplo citral, hidroxicitronelal, Lilial®, metilnonilacetaldehído, anisaldehído, alilionona, verbenona, nootkatona, geranilacetona, aldehído α -amilcinámico,

Georgywood™, hidroxicitronelal, Iso E Super®, Isoraldeine® (metilionona), Hedione®, maltol, metil cedril cetona, y vanilina.

- éteres y acetales, por ejemplo Ambrox®, geranil metil éter, óxido de rosa o Spirambrene®.
- ésteres y lactonas, por ejemplo acetato de bencilo, acetato de cedrilo, γ -decalactona, Helvetolide®, γ -undecalactona, acetato de vetivenilo, propionato de cinamilo, acetato de citronelilo, acetato de decilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetoacetato de etilo, isobutirato de cis-3-hexenilo, acetato de linalilo y acetato de geranilo.
- macrociclos, por ejemplo ambrettolide, brasilato de etileno o Exaltolide®.
- heterociclos, por ejemplo isobutilquinolina.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en una amplia gama de aplicaciones de fragancia, por ejemplo en cualquier sector de perfumería fina y funcional, tal como perfumes, productos domésticos, productos de lavandería, productos para el cuidado corporal y cosméticos. Los compuestos pueden emplearse en cantidades muy variables, dependiendo de la aplicación específica y de la naturaleza y cantidad de otros ingredientes odorantes. La proporción es habitualmente del 0,0001 al 2 por ciento en peso de la aplicación. En una realización, pueden emplearse compuestos de la presente invención en un suavizante de tejidos en una cantidad del 0,0001 al 0,005 por ciento en peso. En otra realización, pueden utilizarse compuestos de la presente invención en una solución alcohólica en cantidades del 0,01 al 3 por ciento en peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 2 por ciento en peso. Sin embargo, estos valores se dan solamente a modo de ejemplo, dado que el perfumista experimentado también puede conseguir efectos o puede crear nuevos acordes con menores o mayores concentraciones, por ejemplo de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso en base a la composición de fragancia.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en la aplicación de fragancia simplemente mezclando directamente la composición de fragancia con la aplicación de fragancia, o pueden, en una etapa más temprana, atraparse con un material de atrapamiento tal como polímeros, cápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, liposomas, formadores de películas, absorbentes tales como carbono o zeolitas, oligosacáridos cíclicos y mezclas de los mismos, o pueden unirse químicamente a sustratos, que están adaptados para liberar la molécula de fragancia después de la aplicación de un estímulo externo tal como luz, enzima, o similares, y a continuación mezclarse con la aplicación.

Por lo tanto, la presente invención da a conocer adicionalmente un método de fabricación de una aplicación de fragancia y productos de consumo que resultan de la misma. El método comprende la incorporación en su interior de un compuesto de fórmula (I) como ingrediente de fragancia, mezclando directamente el compuesto con la aplicación o mezclando una composición de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I), que a continuación puede mezclarse con una aplicación de fragancia, utilizando técnicas y métodos convencionales. Mediante la adición de una cantidad olfativa aceptable de un compuesto de la presente invención, las notas de olor de una aplicación de fragancia resultarán mejoradas, potenciadas o modificadas.

Por lo tanto, la presente invención da a conocer además un método para mejorar, potenciar o modificar una aplicación de fragancia mediante la adición a ésta de una cantidad olfativa aceptable de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla del mismo.

La presente invención también da a conocer una aplicación de fragancia que comprende:

- a) como odorante un compuesto de fórmula (I) o una mezcla del mismo; y
- b) una base de producto de consumo.

Como se utiliza en el presente documento, "aplicación de fragancia" significa cualquier producto, tales como fragancias finas, por ejemplo agua de perfume y agua de tocador; productos domésticos, por ejemplo detergentes para lavavajillas, limpiador de superficies, ambientador; productos de lavandería, por ejemplo suavizante, lejía, detergente; productos para el cuidado corporal, por ejemplo loción para después del afeitado, champú, gel de ducha, sales de ducha y baño, producto de higiene; y cosméticos, por ejemplo desodorantes, cremas de día, que comprenden un odorante. Esta lista de productos se proporciona a modo de ilustración y no debe considerarse como limitante en absoluto.

Los compuestos de fórmula (I) puede prepararse mediante acilación de 1-isobutildiciclohexeno con cloruro de crotonilo o anhídrido crotonico en presencia de un ácido de Lewis, que conduce a la butanona monoconjugada, es decir un compuesto de fórmula (I) en la que el enlace entre C-1 y C-2 es un enlace sencillo y la línea de puntos junto con el enlace entre C-2 y C-3 representa un doble enlace, que podría isomerizarse a la butanona diconjugada, es decir un compuesto de fórmula (I) en la que el enlace entre C-2 y C-3 es un enlace sencillo y la línea de puntos junto con el enlace entre C-1 y C-2 representa un doble enlace, calentando en tolueno en presencia de un ácido, por ejemplo, PTSA.

La presente invención se describe adicionalmente a continuación en referencia a los

siguientes ejemplos no limitantes. Estos ejemplos tienen solamente fines ilustrativos y se entiende que un experto en la materia puede realizar variaciones y modificaciones.

Ejemplo 1: (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona

a) 1-isobutilciclohexanol

- 5 A -60°C, una solución de tert-butilitio 1,7 M en pentano (1000 ml, 1,7 moles, 2,1 eq.) en éter dietílico (800 ml) se trató gota a gota durante 1 h con yoduro de isobutilo (157 g, 0,81 mol, 1,0 eq.). La solución resultante se agitó a -70°C durante 45 minutos, se calentó a 10°C, se enfrió a -70°C, y se trató a esta temperatura durante 4 h con ciclohexanona (100,7 ml, 0,971 moles, 1,2 eq.). Al final de la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente antes de verterla en hielo/H₂O (500 ml) y acidificarla con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y solución de NaCl saturada acuosa (500 ml), se secaron (50 g de MgSO₄) y el disolvente se evaporó para dar el 1-isobutilciclohexanol impuro (148 g).

b) 1-isobutilciclohex-1-eno

- 15 En un matraz equipado con un aparato de destilación *Vigreux*, se trató 1-isobutilciclohexanol impuro (200 g, 1,28 moles) con ácido fosfórico (100 g) y se calentó a 145°C al vacío (170 mbars). Mientras el 1-isobutilciclohex-1-eno y el agua destilaban (punto de ebullición 60°C), una segunda fracción de 1-isobutilciclohexanol (492 g, 3,15 moles) se añadió gota a gota al matraz de reacción. Al final de la adición, la mezcla de reacción espesa se diluyó con aceite de parafina (100 ml) y ácido fosfórico adicional (50 g) y se calentó adicionalmente (vacío de 170 a 40 mbars). El destilado se decantó y la fase acuosa se extrajo con pentano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó para dar 1-isobutilciclohex-1-eno (448 g, 78%).

c) (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona

- 25 A -70°C, una solución de tetracloruro de estaño (533 ml, 4,54 moles, 1,4 eq.) en diclorometano (2,5 l) se trató con cloruro de crotonilo (350 ml, 90%, 3,24 moles, 1,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y se trató durante 1,5 h con una solución de 1-isobutilciclohex-1-eno (448 g, 3,24 moles) en diclorometano (400 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -70°C y se vertió en hielo/H₂O. La fase orgánica se lavó en primer lugar con NaOH concentrado y a continuación con H₂O, se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó. La destilación *Vigreux* de trayectoria corta (0,15 mbars, temperatura del baño: 160°C) del producto impuro (592 g) dio una fracción (495 g, intervalo de ebullición: 90-130°C) que se redistiló utilizando de nuevo una columna *Vigreux* de trayectoria corta (0,11 mbars, temperatura del baño: 160°C) para dar (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (202 g, 30%). Punto de ebullición: 120°C (0,11 mbars).

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (dc, J = 6,8, 15,4, H-C(3)), 6,25 (dc, J = 1,7, 15,4, H-C(2)), 5,68-5,65 (m, H-C(3')), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,16-1,97 (m, 2H), 1,90 (dd, J = 1,6, 6,9, MeC(3)), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 1H), 0,85 (t, J = 6,3, MeCH), 0,79 (t, J = 6,1, MeCH).

- ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 202,00 (s, CO), 142,59 (d, C(3)), 133,97 (s, C(2')), 129,68 (d), 126,13 (d), 49,70 (d, C(1')), 45,98 (t), 26,85 (t), 25,90 (d), 25,06 (t), 23,23, 21,54 (2c, Me₂CH), 19,87 (t), 18,18 (c, C(4)).

- 40 EM (IE): 206 (6), 191 (1), 163 (13), 150 (1), 149 (3), 137 (5), 136 (3), 121 (2), 108 (1), 107 (1), 95 (9), 94 (3), 93 (4), 91 (5), 81 (38), 79 (11), 69 (100), 41 (25).

IR: ν_{max} 2951, 2867, 2838, 1694, 1668, 1628, 1444, 1366, 1314, 1289, 1250, 1189, 1126, 1085, 1059, 971, 912, 880, 798 cm⁻¹.

Descripción del olor: afrutado, a rosa, verde, zanahoria.

- 45 Ejemplo 2: (E)-1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona / (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (60:40)

- 50 Una solución de (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (202 g, 0,979 mol) en tolueno (3 l) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,7 g, 19,5 mmoles), se llevó a reflujo durante 18 h y se vertió en agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. La destilación *Vigreux* de trayectoria corta (0,11 mbars, temperatura del baño: 140-160°C) del producto impuro (181 g, mezcla 68:32 de (E)-1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona / (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona) dio una mezcla de butenonas (181 g, 90%, intervalo de ebullición 90-110°C) que se destiló de nuevo (0,08 mbars, temperatura del baño: 150°C) utilizando una columna *Sulzer* que produjo una mezcla 60:40 de (E)-1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona / (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (145,6 g, 72%). Punto de ebullición: 98°C (0,08 mbars).

- 55 Descripción del olor: similar al geranio (afrutado, verde, metálico, herbáceo, dulce, amaderado).

Datos de (E)-1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,80 (dc, J = 6,8, 15,8, H-C(3)), 6,25 (dc, J = 1,7, 15,7, H-C(2)), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,92 (dd, J = 1,8, 6,8, MeC(3)), 1,90-1,87 (m, 2H),

1,83-1,73 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 4H), 0,81 (t, J = 6,6, Me₂CH).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 201,07 (s, CO), 145,10 (d, C(3)), 136,96 (s, C(2')), 133,96 (s, C(1')), 132,33 (d, C(2)), 43,69 (t) 28,65 (t), 27,45 (t) 26,41 (d), 22,57 (t), 22,39 (c, Me₂CH), 22,34 (t), 18,31 (c, C(4)).

5 EM (IE): 206 (2), 191 (15), 163 (100), 150 (5), 149 (15), 135 (9), 121 (79), 107 (17), 105 (7), 93 (11), 91 (17), 81 (10), 79 (18), 77 (15), 69 (33), 67 (10), 55 (15), 53 (8), 43 (13), 41 (38).

Ejemplo 3: (E)-1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona / (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (91:9)

10 Una solución de (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (2,7 g, 13,1 mmoles) en tolueno (28 ml) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (70 mg, 0,37 mmoles), se llevó a reflujo durante 18 h y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La FC (400 g SiO₂, hexano/éter dietílico 90:0,5) del producto impuro (3,2 g, mezcla 64:36 de (E)-1-(2-isobutilciclohex-1-enil)but-2-en-1-ona (B) / (E)-1-(2-isobutilciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona (A)) dio una primera fracción (0,31 g, 11%, 10:90 B/A), una segunda fracción (0,52 g, 19%, 71:29 B/A), y una tercera fracción (0,39 g, 14%, 91:9 B/A).

Datos de la tercera fracción:

Punto de ebullición: 75°C (0,07 mbares).

20 IR: ν_{max} 2951, 2928, 2867, 2838, 1650, 1628, 1440, 1366, 1289, 1249, 1170, 1139, 1115, 1061, 1017, 972, 934, 818, 766 cm⁻¹.

Descripción del olor: similar al geranio (afrutado, a rosa, verde, metálico, herbáceo, amaderado).

Ejemplo 4: Composición de fragancia

Compuesto / Ingrediente	Partes en peso 1/700
Acetato de dimetilbencilcarbinilo	55
Acetato de nopilo	55
Acetato de verdilo	15
Acetil Isoeugenol	5
Aldehído hexilcinámico	95
10-Undecen-1-al	5
Caproato de alilo	2
Citronelol	30
Dihidro Mircenol	50
Difenilóxido	4
Dipropilenglicol (DPG)	28
Ebanol® (3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol)	5
Evernilo	2
3Z-Hexen-1-ol	1
Iso E Super (1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-etanona)	80
Labienoxime 1% IPM*-TEC** al 10% en DPG	8
Lilial	45
Linalool	45
4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona al 10% en DPG	8
Myraldene (CAS 37677-14-8)	3
Pêche pure (5-heptildihidro-2(3H)-furanona)	5
Serenolide™	50
Tetrahydro Linalol (3,7-dimetil-octan-3-ol)	55

Undecavertol (4-metil-3-decen-5-ol)	4
(E)-1-(2-isobutilciclohex-1/2-enil)but-2-en-1-ona (del Ejemplo 2)	45

* IPM = miristato de isopropilo

** TEC = citrato de trietilo

45 partes de una mezcla de (E)-1-(2-isobutilciclohex-1/2-enil)but-2-en-1-ona hacen a la composición anterior más afrutada y jugosa, realzando el carácter amelocotonado, proporcionando a la floralidad un toque de originalidad / excentricidad.

5 Ejemplo 5: Composición de fragancia

Compuesto/Ingrediente	partes en peso 1/900
Acetato de 4-tert-Butilciclohexilo	55
Aldehído amil cinámico	140
Glicolato de alil amilo (alil 2-(2-metilbutoxi)acetato)	8
Antranilato de metilo	5
Belambre ¹⁾ al 50% en IPM	9
Brasilato de etileno	150
Alfa Damascona	3
Dihidro Mircenol	50
Dipropilenglicol (DPG)	47
Evernilo	2
Galaxolide al 50% en IPM	150
Galbanone ²⁾ 10 (CAS 56973-85-4)	8
Aceite esencial de geranio	2
Isociclocitral (CAS 1335-66-6)	3
Lilial	150
2-Metil-4-propil-oxatiano al 50% en TEC	2
Aceite esencial de romero	10
Serenolide ^{TM 3)}	60
Tetrahidro Linalol (3,7-dimetil-octan-3-ol)	30
Veloutona (2,2,5-trimetil-5-pentil-ciclopentanona)	8
(E)-1-(2-isobutilciclohex-1/2-enil)but-2-en-1-ona (del Ejemplo 2)	8

1) (1R,2S,2'S,4R)-1,7,7-Trimetil-2'-(1-metiletil)espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,4'-[1,3]dioxano]; origen: Givaudan SA

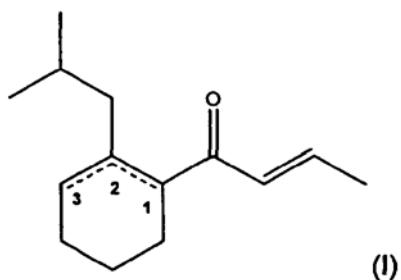
2) 1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)pent-4-en-1-ona; origen: Givaudan SA

3) ciclopropancarboxilato de 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-2-metilpropilo; origen: Givaudan SA

8 partes de (E)-1-(2-isobutilciclohex-1/2-enil)but-2-en-1-ona proporcionan volumen y difusión a la composición, potenciando el lado floral de geranio y le hacen más vívida.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 el enlace entre C-1 y C-2 es un enlace sencillo y la línea de puntos junto con el enlace entre C-2 y C-3 representa un doble enlace; o
- el enlace entre C-2 y C-3 es un enlace sencillo y la línea de puntos junto con el enlace entre C-1 y C-2 representa un doble enlace.
- 10 2. Composición de fragancia que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o una mezcla del mismo.
3. Utilización de un compuesto, según la reivindicación 1, como fragancia.
4. Método para mejorar, potenciar o modificar una composición de fragancia o aplicación de fragancia que comprende la etapa de incorporar una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una mezcla del mismo a un material de base.