



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 071**

51 Int. Cl.:
C07D 303/32 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)
C11D 3/50 (2006.01)
C07C 49/447 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04798783 .9**
86 Fecha de presentación : **04.11.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1689728**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Compuestos perfumantes del almizcle.**

30 Prioridad: **28.11.2003 WO PCT/IB03/05630**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **FIRMENICH S.A.**
1, route des Jeunes, Case Postale 239
1211 Gèneve 8, CH

72 Inventor/es: **Fehr, Charles**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 284 071 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

Compuestos perfumantes del almizcle.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la perfumería. Más en particular, atañe un derivativo aceto de 5,5,6,7,8,8-hexametil-hexahidronaftaleno o un derivativo aceto-epóxido de 5,5,6,7,8,8-hexametil-octahidronaftaleno, tal y como se define en las fórmulas (I) o (I') divulgadas más adelante.

10 La presente invención hace referencia al uso de dicho compuesto como ingrediente perfumante, así como a las composiciones o artículos asociados con dicho compuesto.

Antecedentes de la invención

15 Los compuestos que presentan notas de olor almizclada y que son capaces de impartir a una composición efectos olfativos interesantes son de gran interés para la industria de la perfumería, en especial si poseen una nota terrosa bien equilibrada.

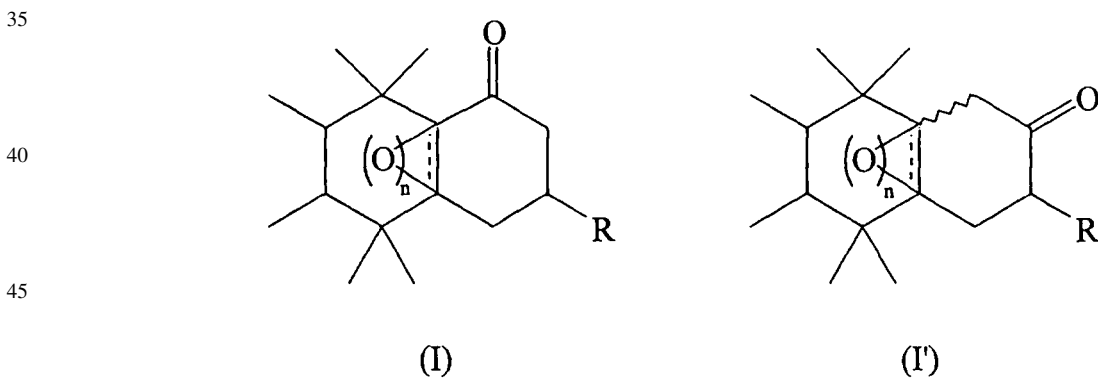
20 Según nuestros conocimientos, los compuestos que pertenecen a la fórmula (I) o (I'), tal y como se definen más adelante, son desconocidos.

Evidencias anteriores describen pocos ejemplos útiles como ingredientes de perfumería que presenten una similitud estructural con los compuestos de la invención. Sin embargo dichos compuestos de los antecedentes de la invención difieren significativamente de los de fórmula (I) o (I') en sus estructuras y en sus propiedades organolépticas, así que no se puede considerar que anticipen el propósito de la presente invención.

25 Como ejemplos de los compuestos de los antecedentes de la invención se pueden citar los citados en EP 405427 o EP 664286, que poseen un anillo aromático, o los ya citados en la US 3773836, que son derivados de indanona.

30 **Descripción de la invención**

Sorprendentemente, hemos determinado que un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (I')



50 en dónde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

a) en la fórmula (I):

n es 1 y la línea de puntos representa un enlace simple; o

55 n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble;

o

60 b) en fórmula (I'):

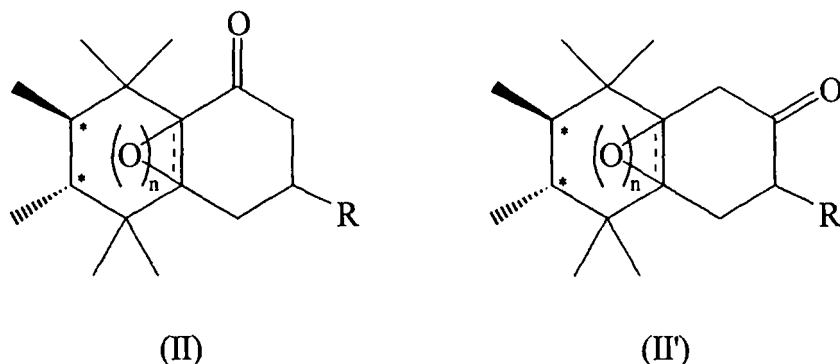
n es 0, la línea ondulada indica un enlace doble y la línea de puntos un enlace simple; o

65 n es 0, la línea ondulada indica un enlace simple, la línea de puntos un enlace doble; o

n es 1, la línea ondulada indica un enlace simple, la línea de puntos un enlace simple;

posee propiedades de olor sorprendentes, del tipo almizclada-terrosa, que se ha encontrado que son particularmente útiles y apreciadas para la preparación de perfumes, composiciones perfumadas y productos perfumados.

Entre los compuestos de fórmula (I) o (I'), aquéllos de fórmula (II) o (II')



en dónde los dos grupos metilo enlazados a los carbonos marcados mediante un asterisco poseen una configuración trans, y R, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se indica en la fórmula (I);

representan una incorporación particularmente apreciada de la invención, debido a su fragancia remarcable y a la sustancia o tenacidad del olor.

Entre los compuestos que responden a la fórmula citada anteriormente, se puede citar en particular (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona que posee un perfil de olor muy fuerte y complejo en donde varios matices se encuentran presentes con las notas típicas de almizclada-terrosa de los compuestos de la invención. De hecho su olor se caracteriza por una excelente nota almizclada y terrosa de bodega, que recuerda sorprendentemente el olor de Tonalide® (5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,6,8,8-hexametil-2-naftil)-1-etanona; origen: PFW, Holland), asociada con notas finales de tipo fruta-membrillo, nitro-almizcle así como un ligero aspecto animal. La presencia de la nota final nitro-almizcle es bastante sorprendente para un compuesto que no posee un anillo aromático. Además, se puede añadir que las notas de madera, típicas de almizcle como el Cashmeran® (1,2,3,5,6,7-hexahidro-1,1,2,3,3-pentametil-4-indenon; origen: I.F.F., USA), son muy débiles, y contribuyen en una mínima parte al olor característico de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona. La fragancia total también es altamente sustantiva en un gran número de superficies y en especial sobre la piel o sobre tela.

De hecho, debido a las notas terrosas y al aspecto ligeramente animal, uno puede decir que la fragancia de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona recuerda al olor de Tonalide® con un carácter adicional frutoso y nitro-almizcle así como una connotación ligeramente animal similar al de Cashmeran®.

Otro ejemplo de los compuestos de la invención es (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona que posee un perfil de olor bastante similar al del compuesto mencionado anteriormente, pero que se diferencia del último por la presencia de una nota del tipo Abelmosco y una nota más fuerte terrosa, que recuerda aún más el olor de Tonalide® o incluso el de Vulcanolide® (trans-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-2-naftalenocarbaldehído; origen: Firmenich, Suiza).

Un ejemplo más de un compuesto de fórmula (II) es (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona. Dicho compuesto tiene una fragancia caracterizada por notas almizclada-terrosas y nitro-almizcle en relación con las notas de pino, polvorosas y dulces. Sin embargo, el compuesto de esta invención difiere de los mencionados anteriormente en que presenta una connotación terrosa más débil que la de los dos compuestos mencionados anteriormente. El perfil organoléptico completo de (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona se encuentra en la dirección del olor de Galoxilide® (otro almizcle aromático, que frecuentemente se describe como que presenta un olor dulce-almizclada).

El otro isómero del epóxido mencionado anteriormente, particularmente (4aSR,6RS,7RS,8aRS)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona, posee una fragancia que es más almizclada pero más débil que la de su isómero.

Entre los compuestos de fórmula (I') o (II') uno puede citar (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-ona que, además de su carácter almizclada y terroso usual, posee también una nota final ligeramente de madera-pera.

Además, uno puede mencionar 3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona que posee una nota agradable almizclada, seca y polvorosa asociada con una connotación terrosa y ligeramente de madera. El olor total de este compuesto recuerda el de Tonalide® y Galaxolide®.

ES 2 284 071 T3

Finalmente, el olor de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-naftaleno-2(1H)-ona se caracteriza por un fuerte y equilibrada nota de tipo terrosa-almizclada, almizcle-abelmosco que también presenta una nota polvorosa y de semilla de almizcle. El olor total también se puede describir como de tipo almizclada-terrosa en la dirección de Galaxolide® y Celestolide® (1-(6-tert-butil-1,1-dimetil-4-indanil)-1-etanona; origen: I.F.F., USA).

Por lo tanto, los compuestos de la invención, a pesar que presentan una similitud estructural a los compuestos que se divulgan en la US 3773836, se distinguen de los últimos por un perfil organoléptico distinto. De hecho, la nota almizcle de los compuestos de la invención, al contrario de los de la US 3773836, se caracterizan por la presencia de una nota más o menos pronunciada terrosa, dónde la nota de madera es casi ausente, o muy débil y de tipo pino, más que de tipo “madera preciada”. De hecho el perfil de olor de los compuestos de la invención se encuentra más en la dirección de un perfil Tonalide® o Galaxolide®, que en la dirección del Cashmeran®.

De acuerdo con una incorporación particularmente apreciada de la invención, (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona se utilizará en aplicaciones de perfumería de una forma preferencial.

Los compuestos de la invención, de forma general, se pueden obtener utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-naftaleno, en forma de los isómeros cis o trans o una de sus mezclas, como material de partida. Dicho derivativo de heptametil-naftaleno de forma opcional de puede desmetilar en la posición 3, a 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,6,7,8,8-hexametil-naftaleno, por ejemplo utilizando un método tal y como se describe en los ejemplos. Ambos 5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-naftaleno y 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,6,7,8,8-hexametil-naftaleno posteriormente se pueden reducir parcialmente utilizando una reacción de tipo Birch o una hidrogenación parcial, a los derivados de hidronaftaleno deseados. El último se oxida consecuentemente a epóxido, que se dispone a la cetona correspondiente, o se oxida en una posición alílica para proporcionar una cetona, que de forma opcional se epoxidisa.

Los ejemplos típicos de estos esquemas sintéticos se describen en los ejemplos de más abajo.

Como los compuestos de la invención son ingredientes perfumantes valiosos, la invención también abarca el uso de dichos compuestos como ingredientes perfumantes. En otras palabras, abarca un método para conferir, intensificar, mejorar o modificar las propiedades de olor de una composición perfumante o de un artículo perfumado, el método del cual comprende añadir a dicha composición o artículo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o (I'). Mediante el “uso de un compuesto de fórmula (I) y/o (I')” también se entiende el uso de cualquier composición que contenga un compuesto (I) y/o (I') y que se puede utilizar de forma ventajosa en la perfumería como ingredientes activos.

Dichas composiciones, que de hecho se pueden utilizar de forma ventajosa como ingredientes perfumantes, también son un objetivo de la presente invención.

Por consiguiente, otro objetivo de la presente invención es una composición perfumante que comprenda:

- i) como ingrediente perfumante, al menos un compuesto de la invención, tal y como se ha definido anteriormente;
- ii) al menos un ingrediente que se selecciona del grupo que consiste en un transportador de perfumería y una base de perfumería; y
- iii) de forma opcional al menos un adyuvante de perfumería.

“Transportador de perfumería” se refiere aquí a un material que sea prácticamente neutral desde un punto de vista de perfumería, es decir, que no altere significativamente las propiedades organolépticas de los ingredientes perfumantes. Dicho transportador puede ser un líquido o un sólido.

Como transportador líquido se puede citar, como ejemplos no limitantes, un sistema emulsionador, es decir, un solvente y un sistema surfactante, o un solvente usado normalmente en perfumería. Una descripción detallada de la naturaleza y del tipo de solventes utilizados normalmente en perfumería no puede ser exhaustiva. Sin embargo, se pueden citar ejemplos de solventes no limitantes como dipropilenglicol, ftalato de dietilo, miristato de isopropilo, benzoato de benzilo, 2-(2-etoxietoxy)-1-etanol o citrato de etilo, que son los más utilizados normalmente.

Los transportadores sólidos que se pueden citar, como ejemplos no limitantes, son las gomas o polímeros absorbentes, o materiales todavía encapsuladas. Los ejemplos de estos materiales, por ejemplo, pueden comprender materiales formadores de pared y plastificantes, como mono, di- o trisacáridos, almidones naturales o modificados, hidrocoloides, derivados de celulosa, acetatos de polivinilo, polivinilalcoholes, proteínas o pectinas, o los materiales citados en textos de referencia como en H. Scherz, *Hidrokolloids: Stabilisatoren, Dickungs- und Gehermittel in Lebensmittel*, Band 2 der Schriftenreihe Lebensmittelchemie, Lebensmittelqualität, Behr's Verlag GmbH & Co., Hamburg, 1996. La encapsulación es un proceso bien conocido por una persona especialista en el campo, y se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando técnicas como secado por spray, aglomeración o hasta extrusión; o consiste de una encapsulación del revestimiento, incluyendo coacervación y técnicas de coacervación complejas.

ES 2 284 071 T3

En términos generales, “base de perfumería” aquí se refiere a una composición que comprenda al menos un co-
ingrediente perfumante.

5 Dicho co-ingrediente perfumante no es de la fórmula (I) y/o (I’). Además, mediante “co-ingrediente perfumante”
se refiere aquí a un compuesto, que se utiliza en la preparación de perfumería o de composición para impartir un efecto
hedonista. En otras palabras un co-ingrediente, que se considera que es un elemento perfumante, debe ser reconocido
por un especialista en el campo como que sea capaz de impartir o modificar de forma positiva o agradable el olor de
una composición, y no sólo como que huele.

10 La naturaleza y el tipo de co-ingredientes perfumantes presentes en la base no justifica una descripción más detalla-
da aquí, que en cualquier caso no sería exhaustiva, una persona especialista en el campo sería capaz de seleccionarlos
basándose en el conocimiento general y de acuerdo a la intención de su uso o aplicación y del efecto organoléptico
deseado. En términos generales, estos co-ingredientes perfumantes pertenecen a la clase química y es tan variada que
15 incluye alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres, éteres, acetatos, nitrilos, hidrocarburos de terpeno, compuestos hetero-
cíclicos de nitrógeno o azufre y aceites esenciales, y dichos co-ingredientes perfumantes pueden ser de origen natural
o sintético. Muchos de estos co-ingredientes en cualquier caso se listan en textos de referencia como en el libro de S.
Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, 1969, Montclair, New Jersey, USA, o en sus versiones más recientes, o en
otros trabajos de naturaleza similar, así como en la abundante literatura de patentes en el campo de la perfumería. Se
20 sabe que dichos co-ingredientes también pueden ser compuestos que se sabe que se liberan en forma de varios tipos
de compuestos perfumantes.

 Para las composiciones que comprenden un transportador de perfumería y una base de perfumería, otro trans-
portador de perfumería adecuado, que aquellos que se especifican previamente, puede ser también etanol, mezclas
de agua/etanol, limoneno u otros terpenos, isoparafinas como aquellas que se conocen mediante la marca registrada
25 Isopar® (origen: Exxon Chemical) o éteres de glicol y ésteres de éterglicol como aquellos que se conocen bajo la
marca registrada Dowanol® (origen: Dow Chemical Company).

 Hablando de forma general, “adyuvante de perfumería” re refiere aquí a un ingrediente capaz de impartir beneficios
añadidos adicionales como un color, una resistencia a la luz particular, estabilidad química y etc. Una descripción deta-
30 llada de la naturaleza y del tipo de adyuvante utilizado comúnmente en las bases perfumantes no puede ser exhaustivo,
pero se debe mencionar que dichos ingredientes se conocen bien por una persona especialista en el campo.

 Una composición de la invención que consiste en al menos un compuestos de la invención y al menos un trans-
portador de perfumería representa una incorporación particular de la invención así como una composición perfumante
35 que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos un transportador de perfumería, al menos una base
de perfumería, y de forma opcional al menos un adyuvante de perfumería.

 Es útil mencionar aquí la posibilidad de tener, en las composiciones mencionadas anteriormente, más de un com-
puesto de fórmula (I) y/o (I’), ya que permite al perfumista preparar en acorde, perfumes, que poseen la tonalidad de
40 olor de varios compuestos de la invención, creando así nuevas herramientas para su trabajo.

 De forma preferente, cualquier mezcla resultante directamente de una síntesis química, por ejemplo, sin una pu-
rificación adecuada, en la que el compuesto de la invención se requeriría como producto de partida, intermediario o
45 producto final no se consideraría una composición perfumante de acuerdo con la invención.

 Además, el compuesto de la invención también se puede utilizar de forma ventajosa en todos los campos de la
perfumería moderna para impartir de forma positiva o modificar el olor de un producto de consumo al que se añade
dicho compuesto (I). En consecuencia, un artículo perfumado que comprenda:

- 50 i) como ingrediente perfumante, al menos un compuesto de la invención, tal y como se define más abajo; y
 ii) una base de producto de consumidor,

también es el objetivo de la presente invención.

55 Para ser más claro, no se ha mencionado que, “base de producto de consumidor” se refiere aquí a un producto
de consumidor, que sea compatible con los ingredientes perfumantes. En otras palabras, un artículo perfumado de
acuerdo con la invención comprende la formulación funcional, así como los agentes ventajosos adicionales opcionales,
que corresponden a un producto de consumidor, por ejemplo, un detergente o un purificador de aire, y una cantidad
60 efectiva olfactiva de al menos un compuesto de la invención.

 La naturaleza y el tipo de constituyentes del producto de consumidor no justifican aquí una descripción más deta-
llada, que en cualquier caso no sería exhaustiva, el especialista en el campo será capaz de seleccionarlos basándose en
su conocimiento general y de acuerdo con la naturaleza y el efecto deseado de dicho producto.

65 Los ejemplos de las bases de producto de consumidor adecuados incluyen detergentes sólidos o líquidos y suavi-
zantes de tejidos así como todos los artículos comunes en perfumería, principalmente perfumes, colonia o lociones
para después del afeitado, jabones perfumados, sales de ducha o de baño, cremas, aceites o gel, productos de higiene o

ES 2 284 071 T3

productos para el cuidado del pelo como champú, productos para el cuidado del cuerpo, desodorantes o desodorantes, refrescantes y también preparaciones de cosmética. Como detergentes se desean aplicaciones como composiciones de detergentes o productos de limpieza para lavar o limpiar varias superficies, por ejemplo, con intención en el textil, en el tratamiento de platos o superficies duras, tanto si tienen la intención como uso doméstico o industrial. Otros artículos perfumados son pulverizadores para humedecer tejidos, aguas de planchado, papeles, artículos de limpieza o blanqueadores.

Algunas de las bases de los productos de consumidor mencionadas anteriormente pueden representar un medio agresivo para el compuesto de la invención, así que puede ser necesario proteger a éstos frente a la descomposición prematura, por ejemplo mediante la encapsulación.

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

Por ejemplo, en el caso de composiciones perfumantes, las concentraciones normales se encuentran en el orden de 0.5% a 50% en peso, o más, de los compuestos de la invención basándose en el peso de la composición a la que se deben incorporar. Las concentraciones inferiores a estas, como las que son del orden del 0.05% al 5% en peso, se pueden utilizar cuando estos compuestos se incorporan a los artículos perfumados.

La invención ahora se describirá con más detalle mediante los siguientes ejemplos, en donde las abreviaciones tienen el significado típico en el campo, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C); los datos de espectro de RMN se registraron en CDCl₃ (si no se indica lo contrario) con una máquina de 360 o 400 MHz para ¹H y 90 o 100 MHz para ¹³C, los cambios químicos δ se indican en ppm con respecto al TMS como estándar, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

Ejemplo 1

Síntesis de (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona

a) *Síntesis de trans-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno*

Una mezcla de Vulcanolide® (50.0 g; 193 mmol) y 10% Pd/C (500 mg; 1% en peso) bajo N₂ se calentó a 170°C durante 24 horas en un matraz de dos bocas adaptado con un condensador. Después, se añadió otra porción de Pd/C al 10% (500 mg) y el calentamiento continuó durante 16 horas. La mezcla de reacción sólida enfriada se disolvió en éter, se filtró sobre Celite®, se concentró y se destiló de forma fraccionada (0.01 mbar; 100-125°C) para obtenerse 39.06 g del deseado heptametilnaftaleno (rendimiento = 88%).

¹H-RMN: 0,94-0,98 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,08 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 6,93-6,99 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,22-7,28 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

¹³C-RMN: 145,43 (s), 142,64 (s), 134,52 (s), 127,59 (d), 127,07 (d), 126,49 (d), 39,37 (d), 37,77 (s), 37,54 (s), 29,60 (q), 29,51 (q), 25,62 (q), 25,58 (q), 21,11 (q), 13,85 (q), 13,82 (q).

b) *Síntesis de trans-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno*

Se condensó metilamina (200 ml, Fluka, cilindro) en un matraz de 5 bocas adaptado con un CO₂-condensador y una línea de argón. Se dejó que la temperatura alcanzara hasta -12°C y se añadió una solución del compuesto obtenido mediante a) (15.0 g; 65.1 mmol) en THF (40 ml) y EtOH (11.4 ml, 9.0 g; 196 mmol). A esta solución agitada magnéticamente se añadió litio porción a porción (1.35 g; 196 mmol) durante 2 horas. Después de la adición completa, se dejó que la metilamina se evaporara toda la noche. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso y los productos se extrajeron con éter. La fase orgánica se lavó con agua, después con NaCl saturada acuosa, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó (18.2 g). La destilación fraccionada (0.01 mbar, 120°C) dio como resultado 14.49 g del compuesto deseado (65% por GC) y de trans-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno (25% por GC). El rendimiento extrapolado para el compuesto del título es del 62% (9.42 g).

MS: 232 (20), 217 (10), 133 (82), 119 (100), 105 (31), 91 (35), 55 (32), 41 (42).

c) *Síntesis de trans-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno*

Se procedió tal y como en el ejemplo 1.b), pero después de mezclar la mezcla de reacción (que contenía 3 equiv. de Li) durante 1 h, se añadió otra porción de Li (3 equiv.) y EtOH (3 equiv.) y se continuó con la agitación a -10°C durante 1 h. Partiendo de trans-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno (2.00 g; 8.70 mmol), se obtuvieron 1.93 g del octahidro-heptametilnaftaleno deseado (85% de pureza; 81% de rendimiento) después de la destilación fraccionada.

MS: 234 (20), 219 (100), 177 (26), 163 (49), 123 (29), 121 (27), 107 (22), 91 (24), 55 (34), 41 (41).

ES 2 284 071 T3

d) Síntesis de (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona

Una suspensión de CrO₃ (12.8 g; 128 mmol) en CH₂Cl₂ (186 ml) se enfrió a -23°C y se trató una vez con 3,5-dimetilpirazol (DMP) (12.29 g; 128 mmol). Después de 20 minutos, la solución se trató gota a gota (durante 20 minutos) con una solución del compuesto obtenido mediante c) (1.50 g; 85% de pureza; 5.51 mmol) en CH₂Cl₂ (22 ml). Después de someter a agitación a -20°C durante 2.5 horas, se añadió NaOH acuoso 6 M (25 ml) y la solución se sometió a agitación a 0°C durante 30 minutos. Después de añadir más agua y el producto se extrajo. Se lavó la fase de CH₂Cl₂ con HCl acuoso al 5% y salmuera (3 veces), y finalmente se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto crudo (2.45 g) se destiló de forma fraccionada (0.01 mbar; 150-160°C) para obtenerse 1.33 g de un destilado. Este último se purificó más mediante una cromatografía de centelleo (SiO₂, utilizando ciclohexano/acetato de etilo 98:2) que dio como resultado 569 mg de la cetona deseada (ca. 90% de pureza; rendimiento = 37%).

¹H-RMN: 0,87 (3 picos agudos, 6H), 0,95 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, J = 7,3), 1,05 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 2,39 (m, 2H).

¹³C-RMN: 200.2 (s), 163.2 (s), 139.4 (s), 48.3 (t), 40.8 (d), 40.1 (s), 38.7 (d), 37.0 (s), 36.3 (t), 29,5 (t), 26.4 (q), 25,5 (q), 21,3 (q), 19.8 (q), 19.4 (q), 13.5 (q), 12.8 (q).

MS: 248 (83), 233 (100), 205 (36), 191 (76), 177 (82), 163 (46), 149 (19), 135 (18), 121 (21).

Ejemplo 2

25 Síntesis de 3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona

a) Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno

Se trató una solución de paracymene (54.0 g, 0.4 mol) en CH₂Cl₂ (80 g) con AlCl₃ (1.36 g, 10.2 mmol). Después de someterla a agitación durante 1 hora, se añadió (E)-4,4-dimetil-2-penteno (20 g, 0.2 mmol) a 2°C durante 90 minutos. Después de 3 horas de agitación se vertió la mezcla de reacción, bajo agitación enérgica, sobre una mezcla de hielo/agua (40 g). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con agua, una solución de NaHCO₃ y salmuera. Después la capa orgánica se concentró hasta sequedad y el producto crudo se destiló (50-100°C/3 Torr) y después se redestiló (70°C/0.7 Torr) para obtenerse el producto puro en forma de una mezcla de isómeros trans/cis al 84/14 con un rendimiento del 30%.

Los dos espectros de RMN y MS del isómero principal eran idénticos a aquellos descritos para el correspondiente compuesto trans en el ejemplo 1.a).

b) Síntesis de 1,2,3,4,5,8-hexahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno

Se obtuvo el compuesto deseado utilizando 1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4,6-heptametilnaftaleno y aplicando el mismo procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1b).

MS: 232 (20), 217 (10), 133 (82), 119 (100), 105 (31), 91 (35), 55 (32), 41 (42).

c) Síntesis de 2,5,5,6,7,8,8-heptametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,3-epoxi-naftaleno

Se calentó una mezcla de t-butilhidroperóxido (5.5 M en nonano (Fluka); 12.63 ml; 69.5 mmol), Mo(CO)₆ (214 mg; 0.8 mmol; 2 mol-%) y 1,2-dicloroetano (38 ml) bajo N₂ a 70°C durante 30 minutos. Dicha mezcla se añadió a 80°C en 15 minutos a una solución agitada del compuesto obtenido mediante b) (14.49 g; 65% de pureza; 40.5 mmol) y Na₂HPO₄ (9.42 g; 40.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (68 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción enfriada se trató con Na₂SO₃ acuoso al 10% (184 ml) y se sometió a agitación durante 3 horas. Después de la extracción (éter), el lavado de la capa orgánica (con agua, después con salmuera) y el secado (Na₂SO₄), el producto crudo se destiló en un horno fraccionado (0.01 mbar, 100-120°C) para obtenerse un producto crudo que se purificó más por cromatografía de centelleo (SiO₂; ciclohexano/acetato de etilo 98:2) para obtenerse 4.90 g del epóxido deseado, en forma de una mezcla de cuatro diastereoisómeros, (90% de pureza; rendimiento = 44%).

¹H-RMN (isómeros principales): 0.77 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.83-0.86 (4 picos agudos, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.98 (2 picos agudos, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 2.15-2.80 (m, 4H), 3.07 (br. s, 1H).

¹³C-RMN (isómeros principales): 130.6 (s), 129.4 (s), 58.8 (d), 56.8 (s), 39.4/39.8 (2d), 37.8 (s), 31.0 (t), 26.7 (t), 26.4 (q), 26.3 (q), 22.8 (q), 21.1 (q), 19.6 (q), 14.1 (q), 13.7 (q).

MS: 248 (28), 233 (45), 205 (18), 175 (78), 149 (30), 135 (39), 133 (30), 121 (55), 119 (43), 105 (35), 91 (41), 83 (30), 55 (42), 43 (100), 41 (70).

ES 2 284 071 T3

d) Síntesis de 3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona

Se añadió BF₃·OEt₂ (1.48 g; 1.30 ml; 10.4 mmol) a 3°C en 3 minutos a una solución de epóxido obtenida en el ejemplo 1) (2.05 g; 80% de pureza; 6.60 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La mezcla de reacción se hidrolizó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y los productos se extrajeron con éter, se lavaron con agua, después con NaCl acuosa, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La destilación fraccionada (100°C, 0.05 mbar) y la cromatografía de centelleo (SiO₂; ciclohexano/AcOEt = 93:7) permitieron el aislamiento del compuesto del título (673 mg; 90% de pureza; 37% de rendimiento).

¹H-RMN (isómeros principales): 0.78 (s, 3H); 0.82 (s, 3H); 0.87 (m, 6H); 0.95 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.10 (d, J = 7, 3H); 1.35 (m, 2H); 2.08 (dd, J = 15, 8, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.49 (dd, J = 15, 5, 1H); 2.85 (d, J = 19, 1H); 2.92 (d, J = 19, 1H).

¹³C-RMN (isómeros principales): 215.2 (s), 136.8 (s), 132.6 (s), 42.0 (d), 40.6 (t), 39.9 (d), 39.8 (d), 38.0 (s), 37.6 (s), 32.4 (t), 26.0 (q), 25.9 (q), 20.04 (q), 20.0 (q), 15.7 (q), 13.7 (q), 13.6 (q).

MS: 248(M⁺, 42), 233 (100), 191 (23), 177 (48), 161 (22), 149 (24), 123 (25), 121 (27).

20 Ejemplo 3

Síntesis de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona

25 a) Síntesis de trans-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4-hexametil-6-dibromometil-naftaleno

Una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 1.a) (39.06 g; 170 mmol) y NBS (72.4 g; 406 mmol) en CCl₄ (400 ml) se irradió con una lámpara de 160 W y se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de éter y se lavó con agua, y la capa orgánica obtenida así se secó y se evaporó para proporcionar un producto crudo del 92% de pureza por GC.

¹H-RMN: 0.96 (m, 6H); 1.08 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.56 (m, 2H); 6.63 (s, 1H); 7.35 (2s, 2H); 7.45 (s, 1H).

¹³C-RMN: 147.7 (s), 145.8 (s), 138.8 (s), 127.8 (d), 125.0 (d), 123.8 (d), 41.8 (d), 39.1 (2d), 38.0 (2s), 29.4 (2q), 25.6 (q), 25.5 (q), 13.8 (2q).

MS: 307/309(M⁺-Br, 100/96), 249/251 (15).

40 b) Síntesis de trans-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4-hexametil-6-carbaldehído-naftaleno

Se calentó una solución del dibromuro anterior (79.7 g), HCOONa (38.55 g; 567 mmol) y EtOH/agua 4:1 (1400 ml) a reflujo (110°C) durante 90 minutos. Después de la evaporación de EtOH y la extracción con éter, el residuo se disolvió en MeOH (420 ml), se trató con KOH acuoso al 10% (185 ml) y se calentó más durante 30 minutos. La evaporación de MeOH al rotavapor, la extracción con éter y la destilación fraccionada (0.01 mbar; 150°C) dieron como resultado 30.8 g del aldehído deseado (rendimiento: 74%).

¹H-RMN: 0,97-1,03 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 2H), 7,49-7,55 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59-7,67 (dd, 1H, J = 1,5 et 7,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 9,96 (s, 1H).

¹³C-RMN: 192,30 (d), 153,12 (s), 146,67 (s), 134,16 (s), 129,72 (d), 128,18 (d), 126,08 (d), 39,17 (d), 39,07 (d), 38,60 (s), 38,08 (s), 29,44 (q), 29,28 (q), 25,62 (q), 25,32 (q), 13,83 (q), 13,77 (q).

MS: 244 (6), 229 (24), 187 (32), 173 (100), 159 (24), 145 (26), 128 (20), 117 (42), 91 (19), 57 (58), 43 (24).

60 c) Síntesis de trans-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,2,3,4,4-hexametilnaftaleno

Una mezcla del compuesto obtenido en b) (30.8 g; 126 mmol), 10% Pd/C (616 mg; al 2% en peso) y Na₂CO₃ (940 mg), bajo N₂, se calentó en un matraz de dos bocas adaptado con un condensador a 175°C durante 21 horas. La mezcla de reacción sólida enfriada se disolvió en éter, se filtró sobre Celite®, se concentró y se purificó mediante una destilación fraccionada (0.01 mbar; 125°C) para obtenerse el derivativo de naftaleno deseado (pureza: 94%; rendimiento = 84%).

ES 2 284 071 T3

¹H-RMN: 0.96 (m, 6H); 1.10 (s, 6H); 1.31 (s, 6H); 1.59 (m, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.35 (m, 2H).

¹³C-RMN: 145.5 (s), 127.1 (d), 125.4 (d), 39.2 (d), 37.8 (s), 29.5 (q), 25.6 (q), 13.8 (q).

5 MS: 216(M⁺, 40), 201 (86), 159 (76), 145 (100), 128 (19), 117 (27), 57 (39).

d) *Síntesis de trans-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1,1,2,3,4,4-hexametilnaftaleno*

10 Se condensó metilamina (140 ml) en un matraz de 5 bocas adaptado con un condensador de CO₂ y una línea de argón. Se dejó que la temperatura alcanzara -20°C y se añadió una solución del compuesto obtenido en c) (10.0 g; 46.3 mmol) en THF (27 ml) y EtOH (8.1 ml). La solución agitada magnéticamente se trató de -20 a -10°C porción a porción con litio (964 mg; 138.9 mmol). Después de la adición completa (30 minutos), se continuó la agitación durante 5 minutos, después de añadir NH₄Cl acuoso saturado y se extrajeron los productos con éter. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 5%, agua y después salmuera para ser finalmente secada (Na₂SO₄) y se evaporó. La destilación fraccionada (0.01 mbar, 120°C) dio como resultado el compuesto del título (rendimiento = 45%).

¹H-RMN: 0.83 (s, 6H); 0.87 (m, 6H); 0.98 (s, 6H); 1.39 (m, 2H); 2.55-2.80 (m, 4H); 5.76 (br.s, 2H).

¹³C-RMN: 132.8 (s), 124.9 (d), 39.7 (d), 37.8 (s), 26.6 (t), 26.10 (q), 20.3 (q), 13.9 (q).

20

MS: 218(M⁺, 65), 203 (100), 175 (18), 161 (34), 147 (52), 119 (77), 105 (76), 91 (39).

e) *Síntesis de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ol*

25

Se enfrió una solución del compuesto obtenido en d) (48.2 mmol) en THF (200 ml) a 0°C y se trató gota a gota con BH₃.Me₂S (36.2 mmol). Después de someterla a agitación durante 70 minutos, se añadió NaOH (72.2 mmol) disuelto en agua (30 ml), y finalmente se añadieron 12 ml de H₂O₂ al 35%. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y después se extrajo con éter. Después, la capa orgánica se lavó con agua, una solución de agua y NaHCO₃ saturada y después salmuera para ser finalmente secada (Na₂SO₄) y se evaporó. Se obtuvo el alcohol en forma de una mezcla 1/1 de dos diastereoisómeros y no se purificó más.

30

MS: 236(M⁺, 36), 221 (100), 203 (95), 161 (73), 147 (67).

35

f) *Síntesis de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona*

Una solución del compuesto obtenido en e) (23.8 mmol) en acetona (220 ml) se enfrió a 0°C y se trató con el reactivo de Jones (47.5 mmol). Después de la adición completa, se añadió salmuera (200 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo el producto con pentano y se lavó con agua, una solución de agua y NaHCO₃ saturada y después salmuera para ser finalmente secada (Na₂SO₄) y se evaporó. Una destilación (0.01 Torr; 100°C) dio como resultado un producto crudo que se purificó de forma adicional mediante una cromatografía (SiO₂; ciclohexano/AcOEt = 98:2) para obtener la cetona deseada (rendimiento: 47% para los dos últimos pasos).

40

¹H-RMN: 0.78 (s, 3H); 0.83 (s, 3H); 0.88 (m, 6H); 0.96 (s, 3H); 1.01 (s, 3H); 1.35 (m, 2H); 2.26 (m, 2H); 2.37 (m, 2H); 2.82 (d, 1H, J = 18); 2.96 (d, 1H, J = 18).

45

¹³C-RMN: 213.6 (s), 138.2 (s), 133.1 (s), 41.6 (t), 39.8 (2d), 38.3 (t), 38.3 (s), 37.7 (s), 26.1 (q), 25.6 (q), 24.6 (t), 20.1 (q), 20.0 (q), 13.6 (2q).

50

MS: 234(M⁺, 41), 19 (100), 177 (26), 163 (55), 123 (34), 121 (38).

55 Ejemplo 4

Síntesis de (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona, (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona, (4aSR,6RS,7RS,8aRS)-5,5,6,7,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona y (6RS,7RS)-5,5,6,7,8-hexametil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-ona

60

a) *Síntesis de una mezcla de (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno y (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,6,7,8,8A-octahidronaftaleno*

65

Se condensaron 140 ml de metilamina en un matraz de 5 bocas adaptado con un condensador de CO₂ y una línea de argón. Se dejó que la temperatura alcanzara -20°C y se añadió una solución del compuesto obtenido mediante el Ejemplo 3.c) (10.0 g; 46.3 mmol) en THF (27 ml) y EtOH (8.1 ml). Esta solución agitada magnéticamente se trató de -20 a -10°C porción a porción con litio (964 mg; 138.9 mmol). Después de la adición completa (30 min), se prosiguió

ES 2 284 071 T3

a la agitación durante 1 h, después se añadió más litio (964 mg; 138.9 mmol) a la suspensión decolorada y se prosiguió con la agitación durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso y los productos se extrajeron con éter. Se lavó la fase orgánica con HCl al 5% acuoso, agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó (9.78 g). La destilación fraccionada (0.01 mbar, 120°C) dio como resultado 9.35 g de una mezcla de (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-Hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno (65% por GC) y (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-Hexametil-1,2,3,4,6,7,8,8A-octahidronaftaleno (26% por GC).

(2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-Hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno:

¹H-RMN: 0.78 (s, 6H); 0.84 (m, 6H); 0.93 (s, 6H); 1.24-1.37 (m, 4H); 1.74 (m, 2H); 1.88-2.07 (m, 4H).

¹³C-RMN: 134.6 (s), 39.7 (d), 38.1 (s), 25.8 (t), 25.8 (q), 23.8 (t), 20.4 (q), 13.7 (q).

MS: 220(M⁺, 36), 205 (100), 163 (43), 149 (52), 137 (19), 123 (33).

(2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-Hexametil-1,2,3,4,6,7,8,8A-octahidronaftaleno:

MS: 220(M⁺, 38), 205 (100), 163 (28), 149 (37), 135 (25), 123 (62), 122 (54), 107 (33).

b) Síntesis de (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno

Se condensaron 140 ml de metilamina en un matraz de 5 bocas adaptado con un condensador de CO₂ y una línea de argón. Se dejó que la temperatura alcanzara -20°C y se añadió la solución del compuesto obtenido mediante el Ejemplo 3.c) (10.0 g; 46.3 mmol) en THF (27 ml) y EtOH (8.1 ml). Esta solución agitada magnéticamente se trató de -20 a -10°C porción a porción con litio (964 mg; 138.9 mmol). Después de la adición completa (30 min), se prosiguió con la agitación durante 5 minutos, después se añadió NH₄Cl acuoso saturado y los productos se extrajeron con éter. Se lavó la fase orgánica con HCl al 5% acuoso, agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó (9.82 g). La destilación Fraccionada (0.01 mbar, 120°C) dio como resultado una mezcla que contenía (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,5,8-hexahidronaftaleno (50% por GC), (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno (29% por GC) y el material de partida (20% por GC). La mezcla se hidrogenó con Pd/C al 10% (230 mg) en tolueno. El producto final crudo se destiló de forma fraccionada para obtener una mezcla que contenía (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno (74% por GC), el material de partida (20% por GC) y el isómero (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-hexametil-1,2,3,4,6,7,8,8A-octahidronaftaleno (6% por GC).

c) Síntesis de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona y (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-ona

Una suspensión de CrO₃ (46.9 g; 469 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se enfrió a -20°C y se trató una vez con 3,5-dimetilpirazol (DMP) (45.0 g; 469 mmol). Después de 20 minutos, la solución violeta oscura se trató gota a gota (1 h) con una solución de la mezcla obtenida mediante a) (7.59 g; 34.5 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml). Después de agitarla a -20°C durante 1 hora, se añadió NaOH acuoso 6 M (100 ml) y la solución se sometió a agitación a 0°C durante 30 minutos. Después se añadió más agua y se separaron las fases. La fase de CH₂Cl₂ se lavó con HCl acuoso al 5%, salmuera (3 veces), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El concentrado se destiló por destilación fraccionada (0.01 mbar; 150-160°C) para obtenerse un destilado sólido que contenía DMP y un residuo. La recristalización a partir de tolueno permitió recuperar DMP y licores madre que todavía contenían DMP. Se eliminó por destilación fraccionada selectiva (1 mbar; 100°C). Se purificó el residuo por cromatografía de centelleo (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo 98:2).

Se obtuvieron los siguientes productos:

(6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona (90% de pureza; rendimiento = 24%):

¹H-RMN: 0.86 (3 picos agudos, 6H); 0.94 (s, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 1.32 (m, 2H); 1.65 (m, 1H); 1.91 (m, 1H); 2.08-2.26 (m, 2H); 2.37-2.47 (m, 2H).

¹³C-RMN: 199.9 (s), 163.8 (s), 139.8 (s), 40.7 (d), 40.3 (t), 40.2 (s), 38.8 (d), 37.1 (s), 27.6 (t), 26.4(q), 25.6 (q), 22.5 (t), 19.8 (q), 19.5 (q), 13.5 (q), 12.8 (q).

MS: 234(M⁺, 66), 219 (67), 191 (42), 177 (77), 163 (100), 149 (43), 135 (31), 121 (35), 91 (37), 55 (45), 41 (47).

ES 2 284 071 T3

(6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-one (91% de pureza; rendimiento = 55%):

- 5 ¹H-RMN: 0.65 (s, 3H); 0.88 (d, J = 7, 3H); 0.93 (d, J = 7, 3H); 1.00 (s, 3H); 1.06 (s, 3H); 1.15 (s, 3H); 1.23-1.42 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.40 (m, 2H); 6.10 (d, J = 1,5, 1H).
- ¹³C-RMN: 200.9 (s), 173.9 (s), 123.0 (d), 44.2 (d), 44.0 (d), 42.7 (d), 40.8 (s), 40.6 (s), 35.7 (t), 26.7(q), 25.6 (q), 23.1 (q), 22.0 (t), 15.3 (q), 14.5 (q), 13.8 (q).
- 10 MS: 234(M[±], 19), 177 (18), 164 (22), 149 (36), 138 (75), 136 (51), 121 (23), 107 (22), 97 (100), 93 (23).

15 d) *Síntesis de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona, (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona y (4aSR,6RS,7RS,8aRS)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona*

20 Una suspensión de CrO₃ (52.9 g; 529 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se enfrió a -20°C y se trató una vez con 3,5-dimetilpirazol (DMP) (50.7 g; 528 mmol). Después de 20 minutos, la solución violeta oscuro se trató gota a gota (1 h) con una solución de (2RS,3RS)-1,1,2,3,4,4-Hexametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno obtenida mediante b) (8.75 g; 74% de pureza) (29.4 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml). Después de someter a agitación a -20°C durante 4 horas, se añadió NaOH acuoso 6 M (250 ml) y se extrajo el producto como en c). El residuo se purificó por cromatografía de centelleo (SiO₂; utilizando ciclohexano/acetato de etilo 98:2).

25 Se obtuvieron los siguientes productos:

(6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona (rendimiento = 25%): que presentaban el mismo espectro de RMN que se describe anteriormente.

30 (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona (rendimiento = 14%):

- ¹H-RMN: 0.72 (d, J = 7, 3H); 0.75 (d, J = 7, 3H); 0.91 (s, 3H); 1.04 (s, 3H); 1.14 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 1.18 (m, 1H); 1.43 (m, 1H); 1.54 (m, 1H); 1.77-1.97 (m, 2H); 2.06 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.50 (m, 1H).
- 35 ¹³C-RMN: 208.3 (s), 73.4 (s), 73.1 (s), 38.9 (d), 38.6 (t), 36.9 (d), 36.5 (s), 35.6 (s), 25.6 (q), 25.4 (t), 23.4 (q), 18.0 (q), 16.8 (q), 16.6 (t), 13.8 (q), 12.1 (q).
- MS: 235 (43), 154 (44), 137 (45), 125 (80), 109 (33), 97 (71), 83 (41), 67 (42), 55 (94), 43 (100), 41(90).

40 (4aSR,6RS,7RS,8aRS)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona (rendimiento = 5%):

- ¹H-RMN: 0.73 (d, J = 7, 3H); 0.75 (d, J = 7, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.08 (s, 6H); 1.10 (m, 1H); 1.12 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.65 (m, 2H); 1.92-2.03 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.39 (m, 1H).
- 45 ¹³C-RMN: 203.9 (s), 72.2 (s), 69.9 (s), 40.3 (t), 40.0 (d), 38.1 (s), 35.4 (d), 33.6 (s), 25.5 (q), 24.8 (t), 23.6 (q), 17.9 (q), 17.9 (t), 17.6 (q). 13.1 (q), 13.0 (q).
- 50 MS: 235 (50), 207 (63), 179 (36), 137 (61), 125 (100), 109 (34), 97 (63), 55 (58), 43 (61).

55

60

65

ES 2 284 071 T3

Ejemplo 5

Preparación de una composición perfumante

5 Una eau de toilette para hombre, que presentaba un carácter floral, leñoso y de hierbas, se preparó mediante la mezcla de los siguientes ingredientes:

| <u>Ingrediente</u> | <u>Partes en peso</u> |
|--|-----------------------|
| 10 Acetato de benzilo | 10 |
| Acetato de bornilo | 10 |
| Acetato de linalilo | 450 |
| 10%* C10 aldehído | 20 |
| 10%* MNA aldehído | 10 |
| 15 10%* AmilGlicolato de Alilo | 60 |
| Ambrox® ¹⁾ | 10 |
| Aceite esencial de Aspico | 20 |
| Abergapto de Bergamota | 400 |
| 20 10%* Aceite esencial de Cardamom | 50 |
| Citral | 10 |
| Citronellol | 70 |
| 4-Ciclohexil-2-metil-2-butanol ²⁾ | 150 |
| 25 Coumarine 10% DIPG | 50 |
| Ciclogalbanato® ³⁾ | 15 |
| (1'R,E)-2-Etil-4-(2',2',3'-trimetil-3'-ciclopenten-1'-il)-2-buten-1-ol | 20 |
| 1%* Delta Damascone | 30 |
| 30 Dihidromircenol | 120 |
| Eugenol | 20 |
| 10%* Aceite esencial de Galbanum | 10 |
| Aceite esencial de China de Geranio | 30 |
| 35 Hedione® ⁴⁾ HC | 400 |
| 3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-metilpropanal ²⁾ | 20 |
| Iralia® ⁵⁾ | 30 |
| Iso E Super® ⁶⁾ | 200 |
| 40 Aceite Esencial de Lavandin Grosso | 10 |
| 10%* Liffarome | 25 |
| Linalol | 400 |
| Lyrat® ⁸⁾ | 40 |
| Aceite esencial de Mandarina | 30 |
| 45 10%* Crystalmoss | 30 |
| Patchouli | 130 |
| Polysantol® ⁹⁾ | 40 |
| Aceite esencial de Portugal Bresil | 90 |
| 50 Salicilato de Benzilo | 50 |
| Aceite esencial de Santal | 70 |
| 10%* 5-Metil-3-heptanona-oxima ¹⁰⁾ | 30 |
| 10%* 2,4-Dimetil-3-ciclohexen-1-carboxaldehído | 40 |
| 55 10%* Vanilline | 10 |
| Verdox® ¹¹⁾ | 20 |
| Vertofix® ¹²⁾ | 170 |
| | 3400 |

60

65

ES 2 284 071 T3

* en dipropilenglicol

- 1) (-)-(8R)-8,12-Epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdane; origen: Firmenich, Suiza
- 5 2) Origen: Firmenich, Suiza
- 3) (ciclohexiloxi)-acetato de alilo; origen: Dragoco, Alemania
- 4) Alto cis metil dihidrojasmonato; origen: Firmenich, Suiza
- 10 5) Mezcla de isómeros metiliononas; origen: Firmenich, Suiza
- 6) 1-(Octahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenoil)-1-etanona; origen: I.F.F., Suiza
- 15 7) Carbonato de 3-Hexenil-metilo; origen: I.F.F., Suiza
- 8) 4/3-(4-Hidroxi-4-metilpentil)-3-ciclohexeno-1-carbaldehído; origen: I.F.F., Suiza
- 9) 3,3-Dimetil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol; origen: Firmenich, Suiza
- 20 10) Origen: Givaudan SA, Suiza
- 11) Acetato de 2-Tert-butil-1-ciclohexil; origen: I.F.F., Suiza
- 25 12) Origen: International Flavors & Fragrances, USA

La adición de 100 partes en peso de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona a la eau de toilette descrita anteriormente impartió a ésta una potente connotación almizclada y terrosa, que presentaba también un aspecto apreciado que es ligeramente de abelmosco y pino. El efecto total se encuentra en medio del que aportaba la adición de Cashmeran[®] o Tonalide[®], sin embargo la sustantividad era muy superior a la que podía aportar la adición de Cashmeran[®], y su carácter almizclado-abelmosco era más elegante que el que proporcionaba el Tonalide[®].

La adición de (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona o (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona, en vez de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona, a la eau de toilette descrita anteriormente proporcionó una fragancia más clásica, en donde el efecto terroso-leñoso era más pronunciado que el que se podía obtener mediante la adición de Tonalide[®].

Finalmente, la adición de la misma cantidad de (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona a la eau de toilette descrita anteriormente aportó un carácter que era más polvoso, casi nitroalmizcle, comparado con el obtenido mediante la adición de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona.

45 Ejemplo 6

Preparación de una composición perfumante

Una base perfumante para un detergente, que presentaba un carácter floral y polvoso, se preparó mediante la mezcla de los siguientes ingredientes:

| | <u>Ingrediente</u> | <u>Partes en peso</u> |
|----|--|-----------------------|
| | Aldehído Hexilcinámico | 800 |
| 55 | Antranilato de Metilo | 10 |
| | Cetalox ^{® 1)} | 10 |
| | Citronelol | 50 |
| | 4-Ciclohexil-2-metil-2-butanol ²⁾ | 40 |
| 60 | Hedione ^{® 3)} | 100 |
| | Hivernal ^{® 4)} | 10 |
| | 10%* Indol | 10 |
| | Iralia ^{® 5)} Total | 100 |
| | Lilial ^{® 6)} | 70 |
| 65 | Terpineol | 30 |
| | Vertofix ^{® 7)} | 70 |
| | | 1300 |

ES 2 284 071 T3

* en dipropilenglicol

1) 8,12-Epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdane; origen: Firmenich, Suiza

5 2) Origen: Firmenich, Suiza

3) dihidrojasmonato de metilo; origen: Firmenich, Suiza

10 4) 3-(3,3/1,1-Dimetil-5-indanil)propanal; origen: Firmenich, Suiza

5) Mezcla de isómeros de metiliononas; origen: Firmenich, Suiza

6) 3-(4-Tert-butilfenil)-2-metilpropanal; origen: Givaudan SA, Suiza

15 7) Origen: International Flavors & Fragrances, USA

La adición de 1200 partes en peso de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona a la base polvorosa perfumante descrita anteriormente provocó, en la fragancia de éste, la explosión de una sinfonía almizclada, ambara y balsámica, acompañada por una calidez y dulzura sorprendente.

20 Sin embargo, si se añade a la base la misma cantidad de (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona o (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona el efecto olfativo global era más parecido al proporcionado por Tonalide®. El efecto obtenido por la adición de (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona también era ligeramente más abelmosco que el aportado por (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona.

30 Si en vez de los compuestos de la invención mencionados anteriormente se añade (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona, el efecto aportado es muy similar al que puede aportar el ingrediente perfumante conocido como Abelmosco de almizcle.

35

40

45

50

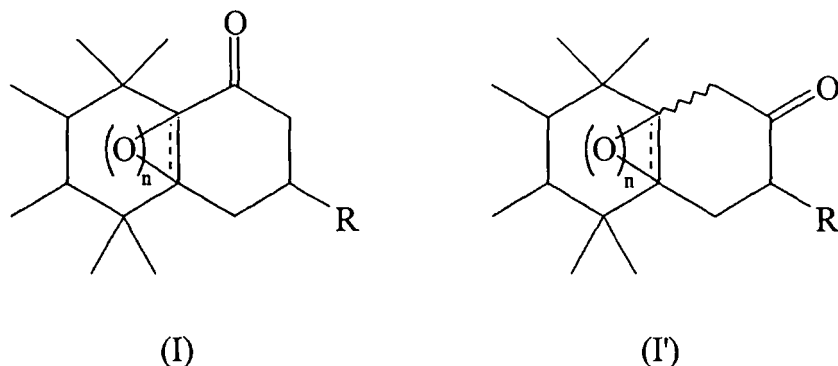
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o (I')



en dónde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

a) en la fórmula (I):

n es 1 y la línea de puntos representa un enlace simple; o

n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble;

o

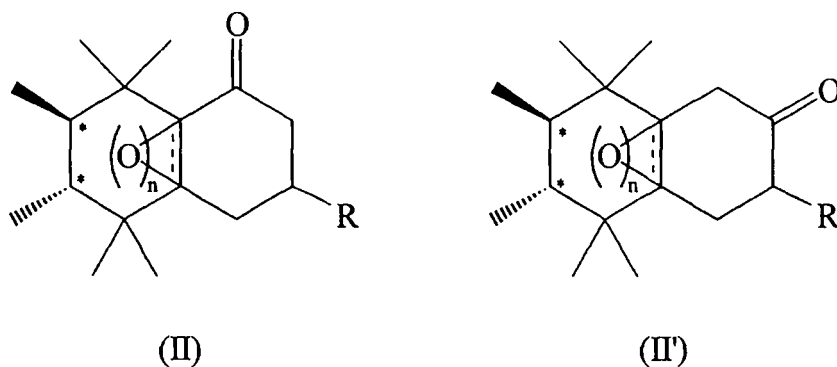
b) en la fórmula (I'):

n es 0, la línea ondulada indica un enlace doble y la línea de puntos un enlace simple; o

n es 0, la línea ondulada indica un enlace simple, la línea de puntos un enlace doble; o

n es 1, la línea ondulada indica un enlace simple, la línea de puntos un enlace simple.

2. Tal y como un compuesto de la reivindicación 1, un compuesto de fórmula (II) o (II')



en dónde los dos grupos metilo enlazados a los carbonos marcados con un asterisco presentan una configuración trans;

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

n es 1 y la línea de puntos representa un enlace simple o n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble.

3. Tal y como un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona, (6RS,7RS)-3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona, (4aRS,6RS,7RS,8aSR)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona, (4aSR,6RS,7RS,8aRS)-5,5,6,7,8,8-hexametilhexahidro-4a,8a-epoxinaftaleno-1(2H)-ona, (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-ona, 3,5,5,6,7,8,8-heptametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona o (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(1H)-ona.

ES 2 284 071 T3

4. Tal y como un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, (6RS,7RS)-5,5,6,7,8,8-hexametil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-1(2H)-ona.

5. Una composición perfumante que comprenda:

- i) como ingrediente perfumante, al menos un compuesto de fórmula (I) y/o (I'), tal y como se define en la reivindicación 1;
- ii) al menos un ingrediente seleccionado entre el grupo que consiste en un transportador de perfumería y una base de perfumería; y
- iii) de forma opcional al menos un adyuvante de perfumería.

6. Un artículo perfumado que comprenda:

- i) como ingrediente perfumante, al menos un compuesto de fórmula (I) y/o (I'), tal y como se define en la reivindicación 1; y
- ii) una base de producto de consumidor.

7. Un artículo perfumado de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** en que la base del producto del consumidor es un detergente sólido o líquido, un suavizante, un perfume, una colonia o una loción para después del afeitado, un jabón perfumado, una sal de ducha o baño, crema, aceite o gel, un producto de higiene, un producto para el cuidado del cabello, un champú, un producto para el cuidado del cuerpo, un desodorante o un desodorante, un purificador de aire, una preparación cosmética, un pulverizador para humedecer tejidos, agua para el planchado, un papel, una servilleta o un blanqueador.

8. El uso de un ingrediente perfumante de un compuesto de fórmula (I) y/o (I'), tal y como se define en la reivindicación 1.