

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A 1
	⑫	FECHA DE PRESENTACION	
	⑬	468470	
	⑭		

(Réf.: 6510/149-001)

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

⑤① PRIORIDADES:	⑤② FECHA	⑤③ PAIS
⑤① NUMERO		
681.361	29 Abril 1.976	U.S.A.

⑤④ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤⑤ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤⑥ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C; A61K	española nº 458.244

⑤⑦ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES DERIVADAS DE CICLOPENTENIL-PENTANOL-2 DE ACTIVIDAD MEJORANTE DEL OLOR EN PERFUMERIA"

⑤⑧ SOLICITANTE (S)

L. GIVAUDAN & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1214 VERNIER-GENEVE (Suiza)

⑤⑨ INVENTOR (ES)

William M. EASTER - Richard E. Naipawer

⑤⑩ TITULAR (ES)

L. GIVAUDAN & CIE., S.A.

⑤⑪ REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

**POOR
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

Según Guenther (E. Guenther, "The Essential Oils", Vol. V, pág. 173, D. Van Nostrand Co., Ind., New York

5. (1952)), la esencia de madera de sándalo de la India Oriental "ha sido quizás uno de los materiales de perfumería mas codiciados desde la antigüedad hasta los tiempos modernos y su popularidad no dá señales de disminuir". Esta esencia se utiliza ampliamente en perfumería y se habría utilizado aún mas ampliamente si no fuera por su limitado suministro y elevado coste.
- 10.

- Como es bien sabido existe carencia de sustancias sintéticas que puedan utilizarse como substitutos de la madera de sándalo o extendedores. Sería de lo mas deseable poder proporcionar de forma sintética los principales compuestos odorantes de la esencia natural de madera de sándalo, o sea alfa-santalol y beta-santalol, pero hasta el presente no se conoce una vía comercialmente factible para estos productos químicos.
- 15.

- Sería aún mas deseable proporcionar un compuesto sintético que tuviera muchas de las cualidades odorantes deseables de una esencia de madera de sándalo de la India Oriental, sin que presentara aún el grupo de alcohol alílico primario potencialmente lábil presente en los santaloles naturales. Un compuesto que fuera mas resistente a la descomposición acídica u oxidativa y estable básico sería aún mas versatil que la propia esencia de madera de sándalo.
- 20.
- 25.

De conformidad con el presente invento se proporcionan nuevas composiciones que comprenden, en particular, 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol que

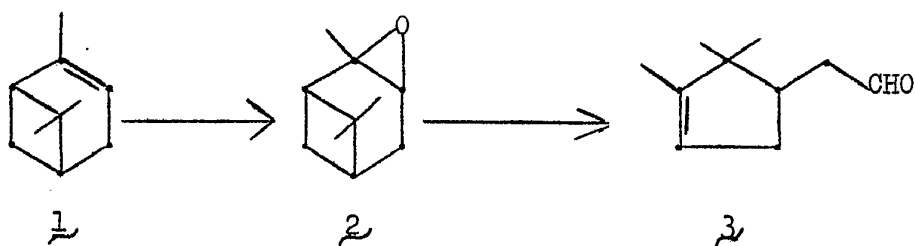
se caracterizan por un olor leñoso, fino, suave, preciado y persistente reminiscente de la esencia de madera de sándalo y de los santaloles que se encuentran en estado natural.

5. Este invento proporciona también un procedimiento económico y comercialmente factible a partir de materiales de partida fácilmente disponibles y de bajo coste. El procedimiento, a partir de, por ejemplo, de alfa-pineno, fácilmente disponible de la trementina se ilustra en el esquema I.

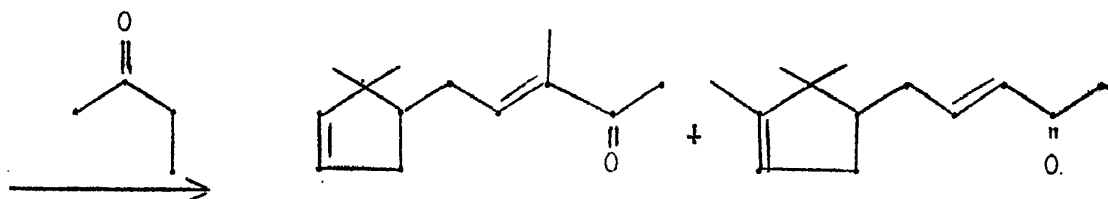
10.

Esquema I

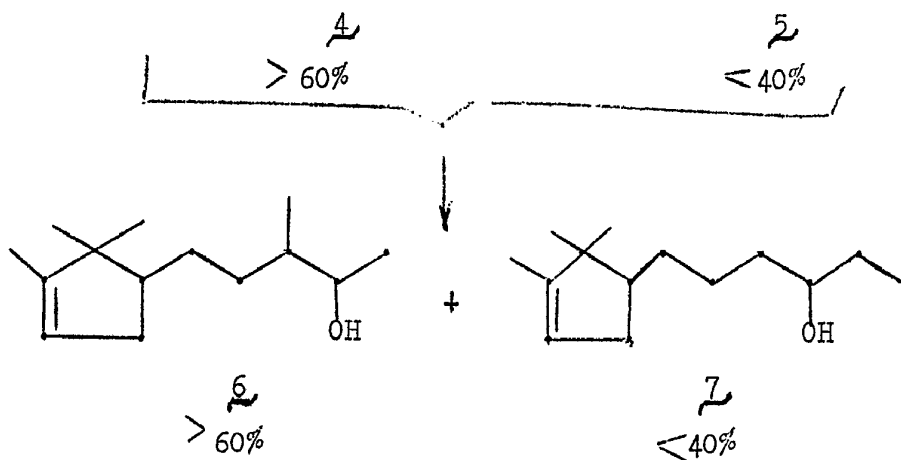
15.



20.



25.



Este procedimiento implica una epoxidación de alfa-pineno (1), una reordenación del epóxido (2) a aldehído camfolénico (3), una condensación de 3 con 2-butanona y una hidrogenación de los productos de condensación. Este procedimiento proporciona una mezcla debido a las dos formas posibles con que puede llevarse a cabo la etapa de condensación.

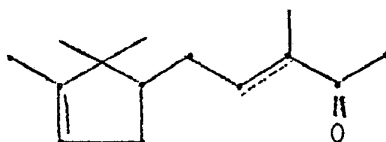
5. Solo el isómero de 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6) tiene un intenso olor como la madera de sándalo. El otro isómero, 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol (7) tiene, sorprendentemente, una intensidad de olor mucho más débil y si bien tiene cierto carácter leñoso, la nota predominante es almizclada. La intensidad del isómero menor (7) es por tanto inferior que la del mayor (6) cuya presencia no proporciona un efecto materialmente perjudicial sobre el olor de 6 hasta que el isómero menor se aproxima al 50%. Evidentemente, muchos fabricantes de perfume expresan una preferencia por la mezcla de 6 y 7 sobre el isómero puro 6 exponiendo que la nota almizclada realza el olor proporcionando una nota de almizcle deseable al tiempo que no menoscaba el modo alguno las preciosas notas leñosas de 6. La nota almizclada, según estos fabricantes de perfumes, hace que la composición sea aún más reminiscente de la esencia de madera de sándalo natural y proporciona una adicional dulzura residual al olor. Esto es, evidentemente, fortuito, debido a que el método que utiliza la condensación con 2-butanona proporciona, por el momento, el método más económico para obtener el 3-metil-5-(2,2,3,3-trimetilciclopent-3-en-il-il)pentan-2-ol (6).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- En la preparación de los compuestos de este invento se prefiere, tal como se ha indicado anteriormente, partir de alfa-pineno económico y fácilmente disponible. Es bien conocido que el alfa-pineno, un constituyente que se encuentra en estado natural de la turpentina, puede obtenerse como una sustancia ópticamente pura (se encuentran disponibles ambos antípodas ópticos), o como mezclas en donde se encuentran presentes ambos antípodas en grados variables. Se ha determinado que si bien el empleo de un antípoda como material de partida conduce a un producto que tiene un centro asimétrico de configuración opuesta al producto producido cuando se utiliza el otro antípoda, no existe diferencia detectable en el olor de los diasteriómeros. Así pues, cuando se habla del 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol se hace referencia al 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1(R)-il)pentan-2-ol o 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1(S)-il)pentan-2-ol o sus mezclas, como equivalentes. Cada uno de estos productos se describe en los ejemplos que revelan de forma completa las propiedades y preparación de cada especie particular.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- En la síntesis preferida, que se describe de forma más completa en los ejemplos, el alfa-pineno, utilizado se convierte en el epóxido de alfa-pineno correspondiente por medio de una epoxidación de perácido. Luego se reordena el epóxido de alfa-pineno formado para constituir el aldehído canfolénico correspondiente, 2-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)acetaldehído, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis, de preferencia cloruro de
- 25.

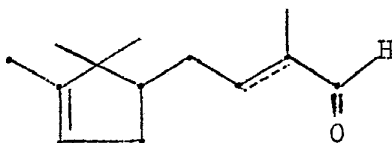
zinc o bromuro de zinc y similares.

5. El aldehído canfolénico así producido puede convertirse luego en el nuevo 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol deseado y los nuevos homólogos, isómeros y análogos descritos aquí en forma diversa. El esquema II ilustra el método sintético para, entre otros, los nuevos compuestos 6 a 7 de este invento. Según este esquema se aprecia que los compuestos 6 y 7 pueden prepararse siguiendo un procedimiento que comprende reducir y/o hidrogenar un compuesto de la fórmula
- 10.



II

15. o tratar un compuesto de la fórmula

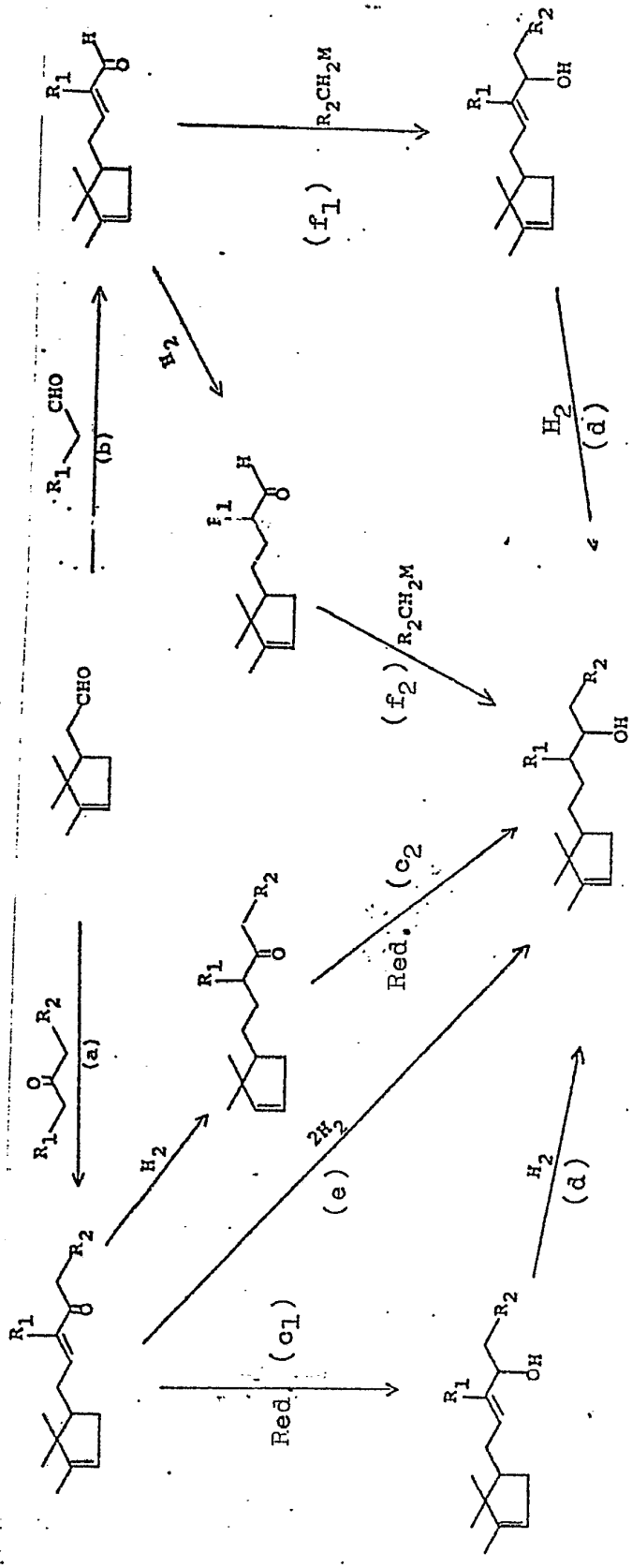


III

20. con un compuesto organometálico de la fórmula CH_3M , en donde M es Li o haluro de magnesio y, si se desea, hidrogenar el doble enlace que puede estar presente en la cadena lateral del producto reaccional primario.

25. Del esquema II resulta evidente que existen dos vías principales con las que pueden prepararse las composiciones aquí descritas. La vía (a) implica la condensación antes citada con cetona seguido de reducción del producto de condensación. En este procedimiento las cetonas isoméricas pueden dar por resultado mezclas isoméricas tal como se ilustra en el esquema I.

Grafico II



Los parámetros apropiados del procedimiento se exponen en la tabla A

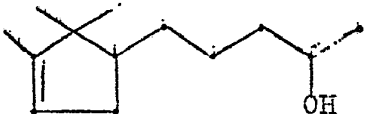
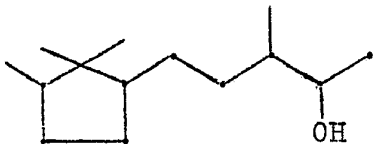
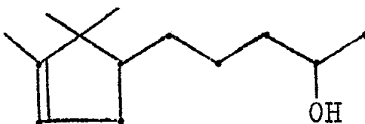
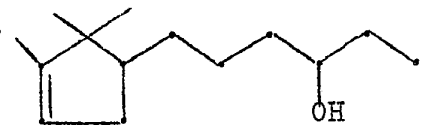
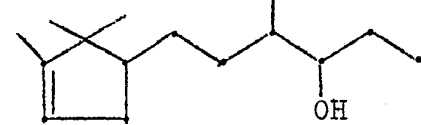
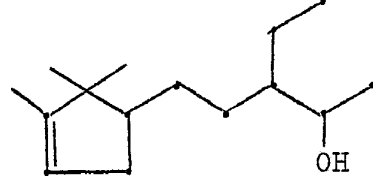
$\text{R}_1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$
 $\text{R}_2 = \text{H, CH}_3$

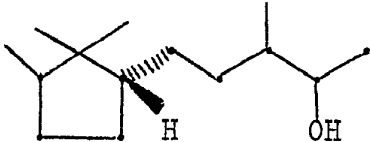
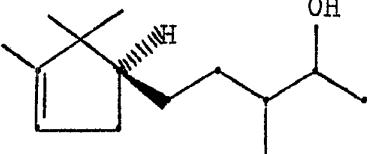
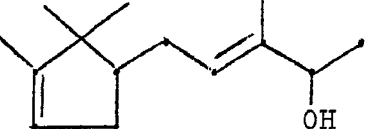
Tabla A

- (a) convenientemente en presencia de base apropiada para la condensación entre aldehídos y cetonas, por ejemplo hidróxido o alcóxido de metal alcalino.
5. (c₁), (c₂) puede llevarse a cabo utilizando agentes reductores de hidruro tal como LiAlH₄, NaAlH₄, LiBH₄, (2-Bu)₂AlH, NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂ y similares. Como es bien conocido estas reducciones pueden llevarse a cabo en disolventes apróticos inertes tal como THF, DME, éter, benceno y similares. Estas reducciones pueden llevarse a cabo también en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc. o disolventes acuoso-alcohólicos tal como metanol-agua, etanol-agua, etc. cuando se utilizan agentes reductores de hidruro tal como NaBH₄ o NaB(CN)H₃.
10. (d) puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica utilizando, por ejemplo, carbón paladiado, Pd sobre Al₂O₃, Pt sobre C o PtO, etc. bajo condiciones neutras o ligeramente básicas (por ejemplo con adición de Na₂CO₃, NaOH o KOH). Pueden utilizarse disolventes apropiados para hidrogenaciones tal como alcoholes o hidrocarburos.
15. (e) puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica utilizando cromito de cobre.
- 20.
- 25.

- La hidrogenación puede efectuarse sin empleo de disolvente. Pueden utilizarse disolventes apropiados para las hidrogenaciones catalíticas, tal como alcoholes, hidrocarburos, etc., prefiriéndose los alcoholes.
5. $(f_1), (f_2)$ puede llevarse a cabo de forma normal utilizando una reacción de tipo Grignard en donde R_2CH_2M representa R_2CH_2MgX ($X = Cl, Br$ o I) o R_2CH_2Li . Como se sabe estas reacciones pueden
10. llevarse a cabo en disolventes apróticos inertes, tal como THF, DME, éter, éter dibutílico. En la fórmula anterior M representa Li o MgX . La forma operativa (b) implica una reacción de condensación entre aldehído canfolénico y un aldehído alifático seguido de hidrogenación apropiada y reacción del carbonilo con un reactivo organometálico apropiado para formar un alcohol secundario. La vía (b) permite la
15. preparación de isómeros puros obtenidos en el procedimiento (a) cuando se utilizan cetonas asimétricas. Se conocen va-
20. riasiones generales de estos métodos básicos, algunas de las cuales se ilustran con mayor detalle en conexión con los ejemplos.
25. Con la comparación, los nuevos homólogos, isómeros y análogos descritos en este invento, si bien muestran solo ligeras diferencias estructurales, presentan marcadas diferencias de intensidad del olor y calidad. La Tabla I muestra las estructuras de los compuestos comparados.

Tabla I

Número [†]	Estructura	Representación
5.	3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol 	(6)
10.	3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)-pentan-2-ol 	8
15.	5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol 	9
20.	6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol 	(7) [†]
25.	4-metil-6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol 	10
25.	3-etil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol 	11

Nombre [†]	Estructura	Representación	
5.	3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-(R)-il)pentan-2-ol		<u>6r</u>
10.	3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-(S)-il)pentan-2-ol		<u>6s</u>
15.	3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ol		<u>12</u>

15. [†]Nombre que utiliza sistema numérico para corresponderse entre sí en lugar de adherirse a convenciones preferidas.

20. La característica del 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6) que hace sea de lo más útil en perfumería es su intenso olor a madera de sándalo. Los esfuerzos para hallar otros productos químicos valiosos de madera de sándalo entre los análogos isómeros y homólogos estrechamente relacionados, resultaron sorprendentemente inoperantes. Si bien algunos de los otros compuestos tienen olores interesantes, resultaron mucho más débiles para generar el interés del fabricante de perfumes.

25. Por ejemplo, cuando se hidrogena el doble enlace de 6 para proporcionar el 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentan-1-il)pentan-2-ol (8), el olor se elimina prácticamente por completo. El olor es muy débil, ligeramente leñoso y la

nota de madera de sándalo se describe como tenue.

- De todos los compuestos indicados en la Tabla I a parto del 6 y 12, el compuesto 11, el 3-etil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol, resultó ser el
5. do olor con intensidad mas fuerte. Aún así, la intensidad de este compuesto resultó demasiado débil para generar el interés del fabricante de perfumes. Una comparación directa con muestras diluidas de 6 demostró que la intensidad del olor de 11 es aproximadamente la décima parte de la intensidad de 6. Debido a que 8, 9 y 10 son claramente más débiles que 11, el compuesto 6, es claramente por lo menos 10 veces mas intenso que cualquiera de estos otros.
- 10.

- El compuesto 9, un homólogo inferior, y el compuesto 10, un homólogo superior, resultaron ambos de menor intensidad que el 11. En adición a meras diferencias de intensidad, el carácter de madera de sándalo de estos compuestos fue muy débil. El compuesto 9 tuvo menos notas de cedro deseables, y 10 resultó mas almizclado que 6. El compuesto
15. 7, 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol, se expuso anteriormente. Este tiene también un olor muy débil y presenta solo tenues notas de madera de sándalo, siendo su olor con mas tendencia al tipo de almizelo. La intensidad del olor es así tan débil que aunque es distinto del compuesto 6, no disminuye el olor de 6 aún cuando estén presentes cantidades sustanciales.
- 20.
- 25.

Los compuestos 6r y 6s son similares en olor a 6 que, tal como se ha indicado anteriormente, demuestran que la configuración absoluta en el carbono en cuestión no tiene efecto sobre el olor.

El compuesto 12 es el único ~~análogo~~ de 6 que se le aproxima en intensidad y calidad de olor. Esto implica que la presencia o ausencia del enlace delta^{3,4} olefínico tiene bastante menos influencia sobre las propiedades del olor que los otros cambios sutiles anotados en los compuestos 7 a 11, en donde las características oloríficas, particularmente las intensidades, se modifican dramáticamente.

No existe explicación obvia por la que solo ligeros cambios químicos proporcionan un efecto dramático de esta índole sobre la intensidad del olor aparte de invocar la imprecisión general de las relaciones de la estructura del olor. No puede explicarse con ningún concepto teórico del arte conocido porqué la adición o separación de un grupo metílico, la eliminación de un doble enlace o el simple movimiento de un grupo metílico destruye esencialmente más del 90% de la intensidad olorífica en vez de producir meramente sutiles diferencias oloríficas comparables a las sutiles diferencias químicas.

Los compuestos comparativos: (7, 8, 9, 10 y 11) tienen algunas notas de calidad, pero ofrecen olores tan débiles que tienen escaso valor, si lo tienen, para el perfumista debido a que su efecto se pierde cuando se diluye en la mezcla necesaria para obtener los perfumes. Los compuestos deseados tales como 6, 6r, 6s y 12 poseen, por el contrario, olores sorprendentemente fuertes que conservan su integridad y la retienen cuando se diluyen en mezclas de perfumes.

Una ventaja adicional es la superior estabilidad antes citada del 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-

-1-il)pentan-2-ol (6) frente a los alcoholes alílicos primarios tal como la esencia de madera de sándalo. El compuesto 6 se ha presentado en estudios como mas estable al calor, medio oxidante y medio ácido que los odorantes de madera de sándalo conocidos que tienen un grupo de alcohol alílico primario tal como los santaloles en la esencia de madera de sándalo.

5. Cuando el 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6) se incorporó a una barra de jabón y se mantuvo a 140°C durante un mes, el olor se juzgó todavía bueno.

10. El compuesto 6 cuando se expone a solución de hipoclorito sódico (blanqueador casero) durante 24 horas no se oxida apreciablemente. La extracción del compuesto del blanqueador resultó en una elevada recuperación (sin pérdidas debido a la descomposición, etc.) de 6 que permaneció relativamente inalterado. No se produjo oxidación. No se produjo absorciones de carbonilo en el ir. Cuando la esencia de madera de sándalo se sometió a las mismas condiciones se produjo una pérdida material (con la extracción) y evidencia de sustancial oxidación (enlaces carbonílicos en el ir).

15. De mayor importancia, si bien el 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6) conserva su fino y precioso olor de madera de sándalo, la madera de sándalo natural pierde esencialmente toda su preciosa nota de madera de sándalo y conserva solo notas comunes (más económicas) descritas como de pino, leñosa y de balsamo de abeto.

20. De modo análogo, cuando se incorporó el compuesto 6 a un limpiador de tazas de tocador ácido (pH~1) durante

25.

un mes (32 días) permaneció con fuerza el olor de madera de sándalo. Al término del período la esencia, extraída del limpiador, tenía todavía un rico olor de tipo de madera de sándalo leñoso.

5. Por el contrario, el olor de la esencia de madera de sándalo se alteró dramáticamente en una prueba experimental idéntica con el mismo tiempo. (Las diferencias de olor en la esencia de madera de sándalo se notaron tan pronto como en cuatro días en el experimento. Al término del experimento (32 días) se destruyó esencialmente el fino y precioso carácter de madera de sándalo y el olor restante fue del tipo común (mas económico) de madera de cedro, leñoso y seco.

10. El hecho estriba en que el nuevo compuesto 6 de este invento es especialmente valioso debido a su notable estabilidad y es en muchos casos superior a la esencia de madera de sándalo natural, especialmente en aquellos casos en donde el material natural es susceptible de descomposición. (Se apreciará que las referencias al nuevo compuesto 6 incluye los compuestos ópticamente activos 6r y 6s, mezclas de 6r y 6s y el material obtenido mediante una condensación con 2-butanona, que es una mezcla de 6 y 7. Para los fines de este invento todos se consideran equivalentes con respecto a la estabilidad y utilidad olorosa.

15. Las propiedades olorosas del 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6) son reminiscentes de la esencia de sándalo y la composición puede utilizarse en la mayor parte de las formas con que se utiliza la esencia de madera de sándalo. Es utilizable como un mezclador y fijador común en una serie de tipos de perfumes. No

existe una nota elevada particular y su olor permanece uniforme durante un período de tiempo considerablemente prolongado. Aún con el secado sobre un papel secante de perfumista el olor permaneció uniforme.

5. La no usual intensidad del olor (mas fuerte que la de esencia de madera de sándalo con una dilución comparable) permite al perfumista utilizar cantidades menores y mantener aún el impacto deseado. (La utilidad de las fragancias se trata con mayor detalle en los ejemplos).

10. A continuación se ilustran las modalidades preferidas.

Se proporcionan una serie de ejemplos para ilustrar los métodos de síntesis preferidos de los compuestos de este invento y sus isómeros, homólogos y análogos. Entre los métodos utilizados para caracterizar las composiciones se encuentran los siguientes:

15.

1. Se registraron los espectros de infrarrojos (ir) como muestras netas sobre Perkin-Elmer Modelo 457 y las absorciones se indicaron en centímetros inversos.

20.

2. Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear (rnm) como soluciones en cloroformo- d_1 sobre un espectrómetro Varian A60A y se indicaron como unidades delta con respecto a tetrametilsilano (TMS) 0,0 delta).

25.

3. Se determinaron los pesos moleculares sobre un espectrómetro de masa Perkin-Elmer Modelo 270.
4. Se efectuó la cromatografía de gas-líquido sobre una columna de Carbowax al 20% 20M (6 pies

x 1/4 de pulgada) y/o un SE 30 al 20% (columna de 6 pies x 1/4 de pulgada) [1 pie = 30,48 cm., 1 pulgada = 2,54 cm].

5. A menos que se indique de otro modo los pesos se expresan en gramos, las temperaturas en grados centígrados, las presiones en mm de Hg y los rendimientos se basan en la teoría.

Se proporciona también una serie de ejemplos que ilustran el uso de la fragancia, la estabilidad y la intensidad del olor.

10. Los ejemplos que aquí se proporcionan tienen por única finalidad la de ilustrar las modalidades preferidas del invento y no deben entenderse como limitativos. Debe entenderse que abarcan cualquier equivalente o extensión obvia que sea conocida o que pueda ser conocida por una persona experta en el arte.

EJEMPLO I.

Preparación de aldehído canfolónico (3) a partir de alfa-pineno (1).

20. Los compuestos de este invento, sus homólogos y otros análogos pueden obtenerse del aldehído canfolónico.

Un método utilizado, que es apropiadamente ilustrativo, implica adicionar, durante un período de 1 hora y media, 420 g (2,2 mol) de ácido peracético al 40% a una suspensión agitada con rapidez de 272 g (2,0 mol) de alfa-pineno y 307 g (2,9 mol) de carbonato sódico en 400 cc de tolueno. Durante la adición la temperatura de la reacción se mantuvo a 35-40° C por medio de un baño de refrigeración. Se agitó la suspensión resultante 35-40° C durante 35-45 mi-

nutos y se enfrió con la rápida adición de 1000 cc de agua.

La mezcla enfriada se transfirió a un embudo separador. Luego se extrajo la fase acuosa inferior y se volvió a extraer con 300 cc de tolueno. Se lavaron las fases toluénicas combinadas una vez con 400 cc de salmuera, dos veces con 400 cc de solución saturada de tiosulfato sódico y de nuevo una vez con 300 cc de salmuera. El disolvente se separó mediante destilación a 75-85°C (90-100 mm de Hg).

- 5.
10. Se destiló el aceite resultante a presión reducida (15 mm) lo que dió 17,6 g de alfa-pineno recuperado y 240,8 g (84, 7% de la teoría) del epóxido de alfa-pineno deseado (2) (punto de ebullición 75-76°C a 15 mm). El producto presentó un peso molecular de 152 (em), sin hidrógenos vinílicos (rmm) y sin absorciones en el ir correspondiente a hidroxilo carbonil o vinil hidrógeno.

15. El epóxido de alfa-pineno así producido se convirtió luego en aldehído canfolénico como sigue:

20. A una suspensión en reflujo y rápidamente agitada de 7,5 g (0,055 moles) de cloruro de zinc (anhidro) en 1000 cc de benceno se adicionaron 304 g (2,0 moles) de epóxido de alfa-pineno durante un período de 1,0 a 1,25 horas. Se calentó la mezcla resultante en reflujo (86°C) durante 1,0-1,5 horas, se enfrió hasta 25°C y luego se vertió sobre 400 cc de solución de carbonato sódico al 5%. Se extrajo la fase acuosa y se lavó por dos veces la fase bencénica con 400 cc de salmuera. Se separó el disolvente y la destilación fraccionada del aceite dió aldehído canfolénico: 193,2 g (rendimiento del 70,2%), punto de ebullición 51-52°C (1,5 mm); n_D^{20} 1,4658; peso molecular 152 (em); r.m.n., 0,86 (3H, s), 1,0 (3H, s),
- 25.

1,6 (3H, s ancho, CH₃ olefínico), 2,1-2,6 (4H, complejo ancho), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico), 9,7 (1H, dobleta de dobletes, J ~ 3,5 + 1,5 Hz, H aldehídico); ir, 3020, 2700, 1714, 790 cm⁻¹.

5. Pueden utilizarse otros métodos conocidos en el arte para la epoxidación de olefinas. Para la epoxidación pueden utilizarse también perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido trifluoroperacético y similares.

10. La redordenación de epóxido de alfa-pineno puede efectuarse también con otros ácidos Lewis, sin embargo se prefiere el cloruro de zinc, el bromuro de zinc y sus equivalentes.

15. Resultaron satisfactorios todos los tipos comerciales de alfa-pineno utilizados. La presencia de impurezas previstas tales como beta-pineno en estos tipos comerciales no afecta apreciablemente la calidad del producto final.

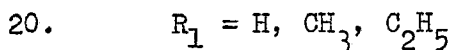
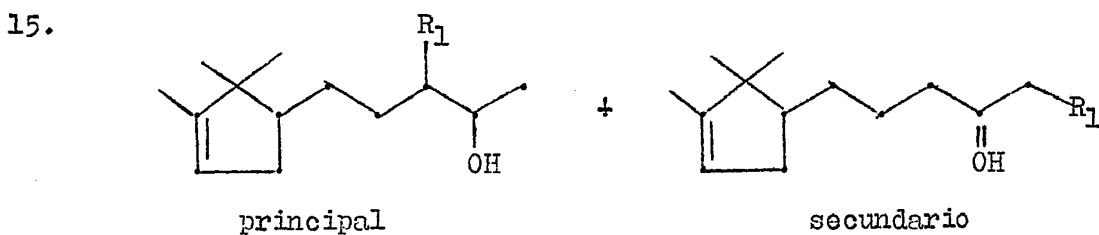
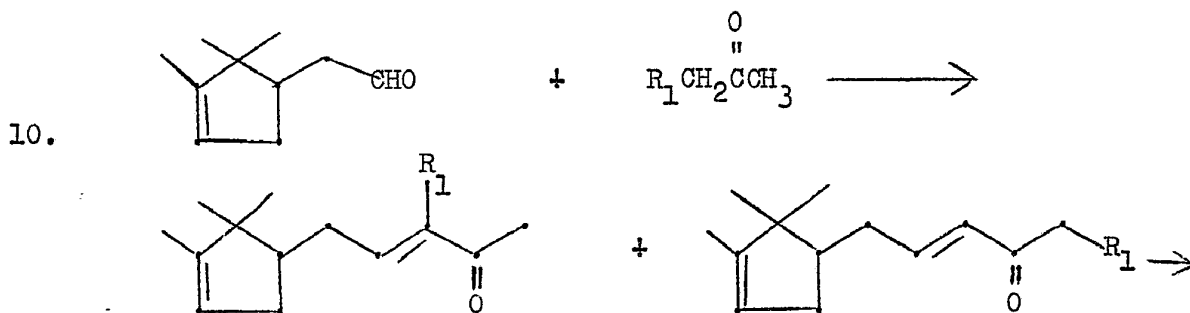
20. La pureza óptica del alfa-pineno utilizado no afecta al producto final de este invento. No se encontraron diferencias apreciables de olor cuando se prepararon los compuestos odorantes de este invento a partir del antípoda óptico de alfa-pineno ($\alpha_D = +40^\circ 0'$ o $\alpha_D = -40^\circ 0'$) o una mezcla racémica de los dos isómeros ópticos.

25. Los aldehidos canfolénicos, derivados de las dos muestras de alfa-pineno ópticamente puras se sometieron a análisis ORD y las dos muestras resultaron ser idénticas entre sí. Ambas curvas ORD cruzaron el cero cerca de la línea sodio-D, de modo que ambos enantiómeros exhibieron $\alpha_D \sim 0^\circ$. (Sin embargo, en otras longitudes de onda se apreció un giro medible según el ORD).

EJEMPLO II.

Preparación de cetonas alfa,beta insaturadas a través de una reacción de condensación entre aldehido canfolénico con cetonas.

5. El esquema III (que sigue) ilustra un método general utilizado para la preparación de los compuestos de la fórmula general que se expone a continuación.



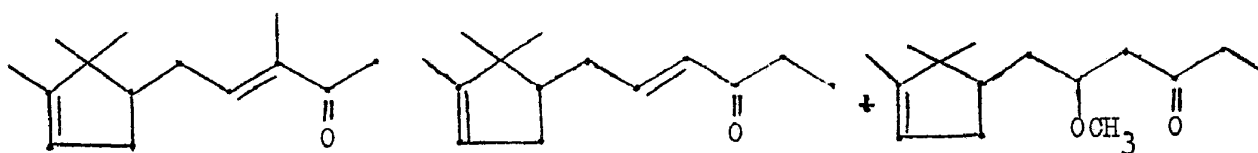
25. Los ejemplos que siguen proporcionan ilustraciones del esquema anterior. En primer lugar se describe la preparación de cetonas alfa,beta insaturadas mediante condensación de aldehido canfolénico con cetonas.

1. Preparación de 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclo-pent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ona (4) a partir de aldehido canfolénico y 2-butanona (metil-etil-cetona)

Este ejemplo ilustra la preparación del interme-

diario antes citado condensando el aldehído canfolénico con metil-otil-cetona.

- A una solución agitada de 400 g (6,1 moles) de metil-etil-cetona, 1025 g (32 moles) de metanol, 30,5 g (0,54 moles) de hidróxido potásico y 380 g de agua enfriada de -5 a -10°C se adicionaron 152 g (1,0 mol) de aldehído canfolénico durante 15-130 minutos. Se mantuvo la mezcla a una temperatura comprendida entre 0 y -10°C durante 24-36 horas y luego a 25-35°C durante 18-24 horas. La mezcla se neutralizó con la adición de 36,8 g de ácido sulfúrico al 62,5% y se separó mediante destilación atmosférica la metil-etil-cetona y el metanol en exceso. Se adicionó el líquido residual a 200 cc de hexano y 200 cc de agua. Se extrajo la fase acuosa y se lavó la fase hexánica con 200 cc de salmuera. Se separó el hexano mediante destilación atmosférica y la destilación fraccionada del aceite bajo vacío dió 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ona y otros dos isómeros en una relación aproximada de 86:6:8 según cgl. Rendimiento 140,3 g (teoría del 85%); punto de ebullición 102-105°C (1,3 mm); n_D^{20} 1,4888; peso molecular 206 (cm); η_{sp}/c , 0,8 delta (3H,s), 1,0 (3H,s), 1,6 (3H, s amplio), 1,8 (3h, s ancho), 2,3 (3H, s, CH₃ acetílico), 5,3 (1H, multiplete ancho, H olefínico), 6,7 (1H, H beta-olefínico, complejo, de un sistema carbonílico alfa,beta-insaturado); ir, 3030, 1670, 1635, 790 cm⁻¹.
5. El análisis del espectro de masa indica que el producto de condensación es una mezcla de metil (A) y otíl cetonas (B y C). En A la condensación se produjo en el metileno de 2-butanona y en B y C se produjo en el grupo metílico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



5.

A

B

C

10.

Se pueden variar las condiciones de la reacción y alterar la relación de isómeros. Los cambios en las concentraciones relativas de los reactivos y de las temperaturas resulta en la variación del tiempo de reacción y relación de isómeros. La cantidad de etil-cetonas varía normalmente entre 10% y 30% del producto total, pero carece de importancia puesto que, con la reducción el alcohol, secundario producido (7) no tiene efecto adverso sobre el olor del producto deseado (6).

15.

Pueden efectuarse modificaciones obvias. Resultarán apropiados otros hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo metilato sódico, etilato potásico, t-butóxido potásico, etc., o cualquier otra base que se conozca como apropiada para la condensación entre aldehidos y cetonas, por ejemplo aminas. Evidentemente se prefieren los hidróxidos sódicos o potásicos que se encuentran fácilmente por sus ventajas económicas y facilidad de manipulación, véase también A.T. Nielsen y W.J. Houlihan, *Org. Reactions* 16 (1972).

25.

Las diferencias de temperatura tienen la influencia esperada sobre la distribución de los isómeros y la velocidad de la reacción. (Con temperaturas superiores resultan tiempos de reacción mas cortos y una selectividad lige-

ramente inferior. Una reacción que se desarrolle a 40°C requiere alrededor de 5 horas.

Otros factores tales como las cantidades relativas de los reactivos, la concentración etc., no son críticos.

5. 2. Preparación de 5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ona.

10. El ejemplo que precede puede repetirse substituyendo una cantidad equimolar de acetona por etil-metil-cetona para obtener con buen rendimiento la 5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ona. Los datos espectrales se ajustaron a la estructura dada.

3. 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hex-4-en-3-ona.

15. El ejemplo que sigue muestra con la pureza que puede prepararse el isómero de etil-cetona del ejemplo II-1 anterior (o sea el precursor al isómero 7).

20. Se adicionó etóxido sódico (68, g, 1,0 mol) de forma lenta a 1.200 cc de etanol que se agitaba con rapidez. Una mezcla de aldehído canfolénico (152 g, 1,0 mol) y 2-metilacetoacetato de etilo (144 g, 1,0 mol) se adicionó a 25-30°C durante un período de 35 minutos. Se vertió la mezcla reaccional en 2 litros de agua helada y se ajustó el pH a 2 con la adición de ácido sulfúrico al 25%. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua fría y se secó, lo que dio 68,8 g de producto. Los datos espectrales se ajustaron a la 2-carboxi-5-hidroxi-6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ona prevista en la forma enólica.

25. Los 68,8 gramos de sólido se cargaron con 550 cc de etanol, 400 cc de agua y 10 g de ácido sulfúrico al 62,5% en un matraz de 2 litros conectado a un modidor de gas. Se

- calentó la mezcla reaccional en reflujo durante 24 horas, en cuyo tiempo se disolvió lentamente el sólido y se generó dióxido de carbono. Después del vertido en agua, extracción con éter, separación del disolvente y destilación, el aceite resultante proporcionó una muestra de trabajo de 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hex-4-en-3-ona que demostró ser idéntica al isómero menor obtenido cuando se hace reaccionar 2-butanona con aldehído canfolénico.

EJEMPLO VII.

10. Hidrogenación selectiva de cetonas alfa,beta-insaturadas para proporcionar los alcoholes secundarios deseados

Los ejemplos que siguen ilustran un método para hidrogenar por completo la porción alquímica de la molécula al tiempo que se deja intacto el doble enlace del anillo.

15. 1. Preparación de 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6).

- En una autoclave de acero inoxidable y 1 litro se cargaron 350 g (1,7 moles) de 2-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ona, 26,3 g (7,5% en peso) de cromite de cobre, 0,1 g (0,03 % en peso) de hidróxido potásico y 250 cc de alcohol butílico secundario. Se agitó la mezcla y se calentó hasta 160°C bajo presión de hidrógeno de 300 libras por pulgada cuadrada (1 lib/pulg² = 0,068 atm.) y se hidrogenó hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se enfrió la mezcla a la temperatura del ambiente. Se aireó la autoclave y luego se separó la mezcla reaccional y se filtró a través de una almohadilla delgada de Filter-cel^R. Se separó el disolvente del filtrado mediante destilación hasta una temperatura de la manita de 75°C a 10-15 mm. La destilación

fraccionada del aceite viscoso residual dió 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (una mezcla de diastereómeros). Rendimiento 310 g (87% de la teoría); punto de ebullición 103-106° C (1,0 mm); n_D^{20} 1,4730; peso molecular 210 (cm); τ_{nm} , 0,5 delta, 0,8, 0,9 y 1,0 (6H, 4s, grupos dimetílicos geminales de los diversos diastereómeros en la mezcla), 1,0-1,1 (3H, d, sepultado bajo los singletes de CH_3), 1,12 y 1,15 (3H, 2d, $J=6,5$ Hz, grupos de carbinol-metilo de los diversos diastereómeros en la mezcla), 1,2-1,5 (6H, complejo amplio), 1,6 (3H, s ancho, CH_3 olefínico), 1,7 (1H, s, H hidroxílico/intercambiado por D_2O), 1,8-2,4 (2H, complejo ancho, metileno alílico), 3, 7 (1H, multiplete ancho, H carbinílico), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico); ir, 3360, 3040, 790 cm^{-1} .

15. 2. 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol (7)

Este ejemplo proporciona un método alternativo para reducir selectivamente las cetonas alfa,beta-insaturadas a alcoholes saturados sin reducir al mismo tiempo el enlace olefínico en el anillo ciclopentílico, utilizando condiciones de Birch.

25. Se adicionó alambre de litio (2,21 g, 316 μmol -átomo) a 250 cc de amoníaco recién destilado. Se adicionó lentamente (30 minutos) una solución de 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hex-4-en-3-ona (12,6 g, 61,9 μmol) en 60 cc de dinitrotolueno (DNE). Se agitó la mezcla en reflujo durante 1,0 hora. Luego se destruyó el exceso de litio mediante la adición lenta y cauta de NH_4Cl sólido hasta que desapareció el color azul. Luego se evaporó el amoníaco y se adicionaron 50 cc de DNE.

Se aisló el producto y se destiló para proporcionar la 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ona deseada. El análisis espectral mostró intacto el doble enlace del anillo mientras que se había reducido la alfa,beta-insaturación.

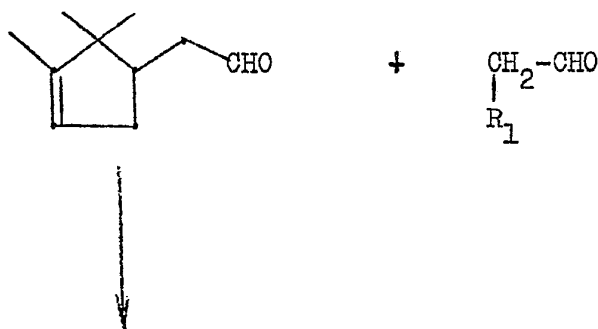
5. Luego se sometió la cetona a una reducción de borohidruro sódico para proporcionar 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol que probó ser idéntico al isómero menor (7).

EJEMPLO IV

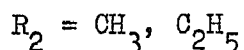
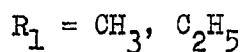
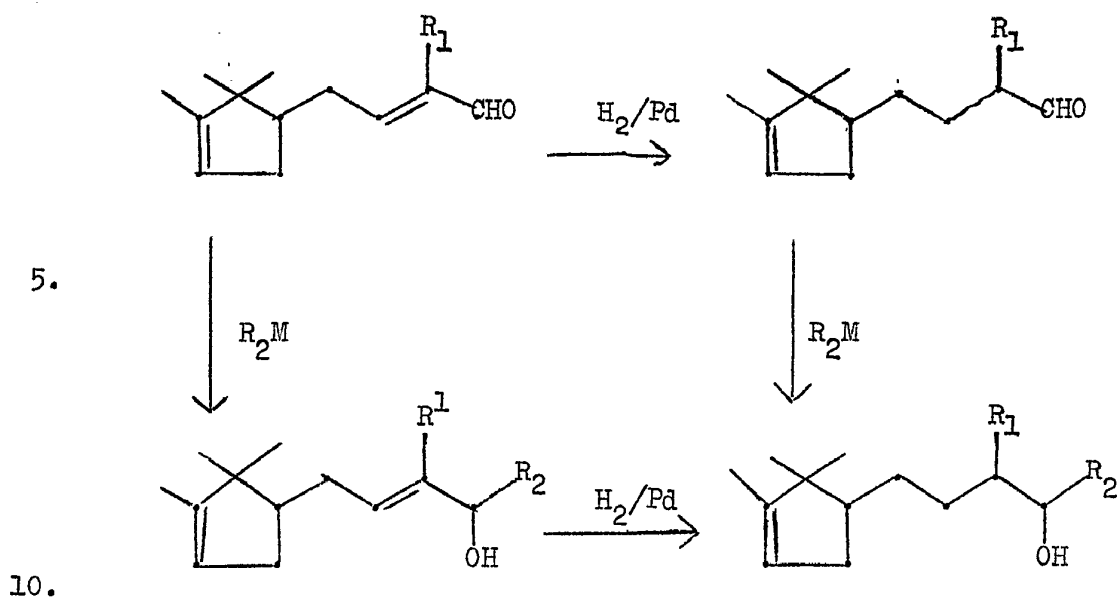
10. Preparación de aldehidos alfa,beta-insaturados a través de una reacción de condensación entre aldehido canfolénico y aldehidos alifáticos.

El esquema que sigue ilustra un método utilizado para preparar los compuestos de la fórmula general representada a continuación. Esta vía evita las mezclas isoméricas resultantes cuando se condensan cetonas no simétricas con aldehido canfolénico.

20.



= 27 =



15. Los ejemplos siguientes ilustran procedimientos experimentales apropiados para las reacciones de condensación entre aldehído canfolénico y aldehídos alquílicos normales:

1. 2-metil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)but-2-enal

20. Una mezcla de aldehído canfolénico (456,0 g, 3,0 mol) y propionaldehído recién destilado (348 g, 6,0 mol) se adicionó lentamente, durante un período de 1,0 hora, a una solución en reflujo agitada de 18 cc de hidróxido sódico acuoso al 40% y 800 cc de metanol. Se sometió a reflujo la mezcla durante dos horas mas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se virtió en 1.000 cc de agua. La solución resultante se extrajo tres veces con 300 cc de hexano. Se combinaron los extractos hexánicos, se lavaron primero con 600 cc de agua y luego con 600 cc de salmuera. Se separó el disolvente mediante destilación y la destilación fraccionada del

25.

aceite dió 2-metil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)-but-2-enal. Rendimiento 323 g (56,1% de la teoría); punto de ebullición 64-65° C (0,9 mm); peso molecular 192 (en); ir, 3035, 2710, 1690 (s), 1640 (s), 800 cm^{-1} ; rmn, 0,86 y 1,0

5. (6H, 2s, grupos dimetílicos geminales), 1,7 (3H, s ancho, metilo olefínico enlazado al grupo ciclopentenílico), 1,9-2,2 (3H, multiplete ancho), 2,3-2,6 (3H, multiplete ancho), 5,3 (1H, multiplete ancho, H olefínico), 6,6 (1H, 6, $J \sim 7,5$ Hz), 9,4 (1H, s nítido, H aldehídico).

10. 2. 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)but-2-enal

Siguiendo el procedimiento expuesto en I sobre una escala molar de un tercio y utilizando n-butiraldehído en lugar de propionaldehído se obtuvo 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)but-2-enal. Rendimiento 128,3 g (62,3% de

15. la teoría); punto de ebullición 124-125° C (1,8 mm); peso molecular 206 (en); ir, 3040, 2710, 1765 (s), 1635 (s), 790 cm^{-1} ; rmn, 0,9 delta y 1,0 (6H, 2s, grupo dimetílico geminal), 1,0 (3H, t, metilo del grupo etílico), 1,6 (3H s ancho, metilo olefínico), 1,8-2,7 (6H, complejo), 5,3 (1H, multiplete ancho, H olefínico del anillo ciclopentenílico), 6,4 (1H, t, $J \sim 7,5$ Hz, H beta olefínico para el grupo aldehídico), 9,2 (1H, s nítido, H aldehídico).

25. En cualquiera de los ejemplos anteriores puede obtenerse un producto ópticamente activo a partir de un aldehído canfolénico ópticamente activo. Tal como aquí se expone, la chiralidad del centro asimétrico del aldehído canfolénico no afecta al olor del producto final. Además, la condensación aldólica del ejemplo IV puede efectuarse utilizando una serie de otras bases, véase A.T. Niclson y col., loc. cit.

EJEMPLO V.

Reducción selectiva del doble enlace alfa,beta-insaturado de los aldehidos alfa,beta-insaturados.

- Los procedimientos que siguen ilustran una conversión selectiva del aldehido alfa,beta-insaturado a un aldehido saturado al tiempo que se deja intacto el doble enlace cíclico (véase el esquema del ejemplo 4).
5. 1. 2-metil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)butanal
- Una mezcla de 111 g (0,58 mol) de 2-metil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)but-2-ona, 2,7 g de carbón paliado al 5% y 80 cc de etanol se hidrogenó a 30-40°C y 40-55 libras por pulgada cuadrada hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla para separar el catalizador y se separó el disolvente mediante destilación. La destilación fraccionada del aceite residual dió 2-metil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)butanal. Rendimiento 110,7 g (98,4% de la teoría); punto de ebullición 60-61° (1,4 mm); peso molecular 194 (sm); ir, 3040, 2700, 1,728 (s), 800 cm^{-1} ; τ , 0,5 delta, 0,8, 0,9 y 1,0 (6H, 4 s, grupos dimetlicos geminales de diversos diastereómeros en la mezcla), 1,1 (3H, d, $J \sim 7$ Hz), 1,3-2,6 (7H, complejo ancho), 1,6 (3H s ancho metilo olefínico), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico), 9,7 (1H, d, $J \sim 1,5$ Hz, H aldehídico).
10. 2. 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)butanal
20. Siguiendo un procedimiento similar se produjo 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)butanal: Rendimiento - 98,2% de la teoría; punto de ebullición 93-95° C (1,5 mm); peso molecular 208 (sm); ir, 3040, 2,700, 1725 (s) 800 cm^{-1} ; τ 0,5 delta, 0,8, 0,9 y 1,0 (6H, 4s, grupos
- 15.
- 25.

- dimetílicos geminales de los diversos diastereoisómeros en la mezcla); 0,94 (3H, t, $J \sim 6$ Hz, metilo del grupo etílico), 1,1-2,5 (10H, complejo ancho), 1,6 (3H, s, ancho, metilo olefínico), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico), 9,45 y 9,47 (1H, 2d, $J \sim 2$ Hz, H aldehídico de los aldehidos diastereoisoméricos).

EJEMPLO VI

Preparación de alcoholes secundarios a partir de aldehidos

- Los procedimientos que siguen ilustran la reacción del aldehido y un organometálico apropiado (por ejemplo haluro de alquil-litio o de alquil-magnesio) para proporcionar alcoholes secundarios tal como se representa en el esquema del ejemplo 4. El ejemplo VI ilustra una reacción del tipo Grignard en un aldehido. Los disolventes y las temperaturas para éstos son comunmente conocidos en el arte. El ejemplo representa un procedimiento comunmente aceptado para el desarrollo de estas reacciones.

1. 3-etil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol

- A una mezcla de 117 cc (0,24 mol) de 2,06 M de metil-litio (en éter) enfriada a 5°C se adicionó una solución de 39,0 g (0,19 moles) de 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)butanal en 200 cc de éter anhidro. La adición se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas.

Se enfrió la mezcla a 5°C y se adicionó lentamente 50 cc de solución saturada de sulfato sódico. Se vertió la mezcla en 300 cc de agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo por dos veces con porciones de 100 cc de éter. Se

- combinaron los extractos otóreos, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron separando el disolvente. La destilación fraccionada del aceite residual dió 3-etil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol. Rendimiento 30,5 g (71,7% de la teoría); punto de ebullición 116-119° C (1,5 mm); peso molecular 224 (em); ir 3360 (s, ancho), 3040, 800 cm^{-1} , sin absorciones en las zonas de 2700-2800 y 1650-1750 cm^{-1} ; τ 0,5 delta, 0,8, 0,9 y 1,0 (6H, 4s, dimetilos geminales de los diversos diastereómeros en la mezcla), 1,1 (3H, t, $J \sim 5,5$ Hz, metilo del grupo etílico), 1,2 (3H, d, $J \sim 6,5$ Hz, metilo carbinólico), 1,2-2,5 (11H, complejo ancho), 1,6 (3H, s ancho, CH_3 olefínico), 3,8 (1H, multiplete ancho, H carbinólico), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico).
5. 2. 4-metil-6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol
10. De modo análogo, utilizando una reacción de Grignard con yoduro de etilmagnesio se preparó 4-metil-6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol. Rendimiento: 73,1% de la teoría; punto de ebullición 95-97° C (2,0 mm); peso molecular 224 (em); ir, 3360 (s, ancho), 3040, 800 cm^{-1} , sin absorciones en las zonas de 2700-2800 y 1650-1750 cm^{-1} ; τ , 0,8 delta; y 1,0 (6H, 2s, dimetilos geminales), 0,96 (3H, t, $J \sim 6,5$ Hz), 0,90 (3H, d, $J \sim 5$ Hz), 1,2-2,5 (10H, complejo), 1,6 (3H, s ancho, metilo olefínico), 1,7 (1H, s, intercambiado con D_2O , hidroxilo), 3,4 (1H, multiplete ancho, H carbinólico), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico).
15. 25. 3. 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol

- Una solución de 20,8 g (0,12 mol) de 2-metil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)butanal disuelto en éter etílico anhidro (50 cc) se adicionó a una solución agitada de metil-litio (1,7 M) en éter etílico (250 cc; 0,14 mol) que se enfrió previamente a 0°C. Se agitó la mezcla a 0-5°C durante 1,0 hora y luego se calentó en reflujo (36°C) durante 3,0 horas. Se enfrió la mezcla a 0°C y se descompuso metil-litio en exceso mediante la lenta instilación de solución saturada de sulfato sódico (50 cc). Se vertió la mezcla en 150 cc de agua, se separó la fase acuosa inferior y se extrajo por dos veces con 100 cc de éter. Se combinaron los extractos etéreos, se lavaron con 150 cc de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se separó el disolvente mediante destilación. El aceite residual se destiló de forma fraccionada, lo que dió 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol; 20,4 g (rendimiento del 81%); punto de ebullición 96-98° (0,9 mm); peso molecular 210 (en).

EJEMPLO VII

3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentan-1-il)pentan-2-ol

- Una mezcla de 105 g (0,5 mol) de 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol, 5,3 g de carbón paladiado al 5% y 100 cc de etanol se hidrógenó a 30-45°C y 35-50 libras por pulgada cuadrada hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla para separar el catalizador y se separó el disolvente del filtrado mediante destilación. El aceite residual se destiló en forma fraccionada, lo que dió 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentan-1-il)pentan-2-ol; 93,2 g (rendimiento del 97,3%); punto de ebullición 105-107°C (1,3 mm); peso molecular 212 (ms); ir, 3350

(s, ancho) cm^{-1} . Sin absorción en la zona de $3010-3080 \text{ cm}^{-1}$ o la zona de $750-850 \text{ cm}^{-1}$, indicativo de la ausencia de hidrógenos olefínicos y de olefina trisustituida, respectivamente.

5. τ mn, 0,5 delta y 0,85 (6H, 2s, grupos dimetílicos geminales), 0,7-1,0 (6H, multiplete ancho), 1,1 (3H, 2d, grupos metílicos carbinólicos de diversos diastereómeros en la mezcla), 1,3,-2,0 (11H, complejo ancho), 2,2 (1H, ancho s, intercambiado con D_2O , H hidroxílico), 3,65 delta (1H, multiplete ancho, H carbinílico), sin absorciones en la zona de 5,0-7,0 delta indicativo de ausencia de protones olefínicos.
- 10.

EJEMPLO VIII

5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol

15. A una solución agitada de 13,3 g (0,35 mol) de borohidruro sódico y 0,3 g de hidróxido sódico en 200 cc de etanol y 20 cc de agua se adicionó 86,4 g (0,45 mol) de 5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ona a $25-40^\circ\text{C}$ durante 15 minutos. Se agitó la mezcla resultante a la temperatura del ambiente durante 18 horas y luego se vertió en una
20. mezcla de 300 cc de agua y 30 cc de solución de hidróxido sódico al 10%. Se extrajo la mezcla con hexano y se lavaron los extractos hexánicos combinados hasta neutralidad con varios lavados de salmuera. Se separó el hexano mediante destilación y la destilación fraccionada del aceite dió una mezcla de
25. 5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-3-en-2-ol (66%) y 5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (22%): 57,4 g (rendimiento del 65%) punto de ebullición $94-108^\circ\text{C}$ (1,4 mm); peso molecular 194 y 196 (en), respectivamente.

Una mezcla de 0,6 g de carbón paladiado al 5%, 44,1

- g (0,15 moles de pent-3-en-2-ol) de la mezcla de pentenol/pentanol anterior y 50 cc de etanol se hidrogenó a 25-45°C y 35-52 libras por pulgada cuadrada hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla para separar el catalizador y se separó el disolvente del filtrado mediante destilación.
5. La destilación fraccionada del aceite residual dió 5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol: 30,1 g (rendimiento del 77,7%), punto de ebullición 105-108°C (1,5 mm); peso molecular 196 (en); ir, 3350 (s, ancho), 3040 y 797 cm^{-1} ;
10. rnm, 0,5 delta, 0,8, 0,9 y 1,0 (6H, 4s, grupos dimetilícos geminales de varios diastereómeros en la mezcla), 1,2 (3H, d, $J \sim 6 \text{ Hz}$, carbinol-metilo), 1,3-1,5 (7H, complejo ancho), 1,6 (3H, s ancho, metilo olefínico), 1,7-2,4 (3H, complejo ancho conteniendo 1H intercambiable con D_2O), 3,8 (1H, multiplete ancho, H carbinílico), 5,2 (1H, multiplete ancho, H olefínico).
- 15.

EJEMPLO IX

Comparaciones de cualidad e intensidad del olor

1. El 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)-pentan-2-ol puro (6) se comparó con composiciones de (6) con el 25%, 40% y 50% de 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol, respectivamente.
- 20.

- A niveles del 25% de 7 la mezcla se describió como mas próxima a la esencia de madera de sándalo natural debido a la nota almizclada que mejoró el producto final. Se acordó también que la mezcla resultó menos intensa que el isómero puro, probablemente debido a la dilución.
- 25.

A niveles del 40% de 7, la nota almizclada fue ligeramente mas pronunciada y la intensidad global estuvo mas

debilitada. Sin embargo, la composición todavía mantuvo un fino olor de madera de sándalo y, si bien ligeramente menos preferida que la mezcla de 75:25, todavía se consideró altamente deseable.

5. A niveles del 50% o más de 7 el olor se volvió débil y se consideró menos deseable. Sin embargo, no se descarta que dichas mezclas sean preferidas para ciertas aplicaciones. Asimismo, se ve disminuida la intensidad del olor y aparentemente la nota almizclada ha alcanzado un nivel conocido que mengua la fina y preciosa nota de madora de sán-
10. dalo del isómero 6.

2. Se efectuaron las pruebas siguientes para determinar la magnitud por la que la intensidad del olor del compuesto 6 resultó superior a los compuestos comparativos mucho menos intensos de la Tabla I. En primer lugar, para elegir el más fuerte entre los débiles, tres perfumistas compararon independientemente muestras codificadas de 7,
15. 8, 9, 10 y 11. Cada uno, independientemente y sin reservas eligió la muestra que contenía el compuesto 11 como la más
20. intensa.

- En una prueba separada se comparó una muestra del compuesto 11, 3-etil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol con una mezcla 75:25 de 6 y 7 [3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (6) y 6-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)hexan-3-ol (7)], respectivamente.
25. Se prepararon soluciones separadas de la mezcla de 75:25 en dietilftalato en donde el nivel de olorante fue del 1%, 5%, 10% y 20% en peso respectivamente. Estas muestras se codificaron por un grupo que no participó en la comparación

y que no reveló el código a los participantes.

5. Se pidió a los participantes, 2 perfumistas de control de calidad y un perfumista investigador, que hicieran coincidir la muestra de 11 (sin diluir) con la muestra del código que apreciaran que se aproximaba más en intensidad. Independientemente, dos de los participantes la calificaron como más débil que la muestra al 10% pero más fuerte que la muestra al 5%. Uno la calificó como más fuerte que la muestra al 1% pero más débil que la muestra al 5%.

10. En ningún caso los participantes conocieron la concentración de las muestras por lo que la graduación de las muestras de referencia actuó como una comprobación interna sobre los datos de comparación.

EJEMPLO X

15. Estabilidad

Los ejemplos siguientes ilustran la estabilidad del 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)-pentan-2-ol (6).

1. Estabilidad térmica en jabón

20. Una composición de madera de sándalo de este invento (75%-6 + 25%-7) se incorporó a un nivel al 1% en una barra de jabón que se almacenó durante 1 mes a 140°C. Al término del período de prueba un panel de evaluación de jabones (5 miembros) juzgó el olor como todavía bueno.

25. 2. Estabilidad en blanqueador casero

Este ejemplo ilustra la estabilidad de una composición de madera de sándalo de este invento (alrededor del 75%-6 y 25%-7) en un medio oxidante tal como el blanqueador. Se llevaron a cabo los ejemplos siguientes por triplicado.

5. A 200 g de solución de hipoclorito sódico al 10% (blanqueador casero corriente) se adicionó en un caso 2,0 gramos de 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pentan-2-ol (alrededor del 75%⁻⁶ y 25%⁻⁷) y en otro caso 2,0 gramos de esencia de madera de sándalo de las Indias Orientales.

10. Se agitaron las mezclas durante 24 horas. Se adicionó éter (50 cc) a cada uno de los matraces, agitándose bien la mezcla durante 15 minutos y se dejó que se separaran las fases. Adicionalmente la fase acuosa se extrajo 3 veces con porciones de 50 cc de éter. Se lavaron las fases etéreas combinadas con solución saturada de sal (cloruro sódico) y se concentraron.

15. De la esencia de madera de sándalo natural se recuperó una media de 1,5 gramos. Se comparó la esencia recuperada y el material de partida. Una comparación de los datos de infrarrojos mostró que la banda -OH de la esencia elaborada tuvo una intensidad mucho mas débil y existieron fuertes bandas de carbonilo (C=O) que revelaron la ocurrencia de una notable oxidación. Evidencia adicional de oxidación se obtuvo extrayendo una media de 0,6 gramos de materiales acídicos de la fase acuosa.

20. De mayor importancia fue el hecho de que la esencia de madera de sándalo que se había agitado en el blanqueador había perdido sus notas finas y preciosas de madera de sándalo. El material recuperado tuvo solo las notas comunes (mas económicas) descritas como de pino, madera, y bálsamo de abeto indicativo que se habían destruido los santaloles.

25. Como contraste, la recuperación media de la compo-

sición de madera de sándalo de este invento fue superior al 90%. Los infrarrojos del material recuperado mostraron una fuerte banda -OH y muy escasa en la zona del carbonilo, indicativo de que caso de existir se había producido, una oxidación muy escasa.

5.

De mayor importancia, la esencia recuperada todavía presentó las finas y preciosas notas de madera de sándalo y sin cambio de olor virtual. Los datos indican claramente la muy superior estabilidad de la composición de madera de sándalo de este invento.

10.

3. Estabilidad en limpiador de taza de tocador de bajo

pH

Este ejemplo ilustra la estabilidad de la composición de madera de sándalo de este invento, llamada a continuación compuesto A, (alrededor del 75%-6 y 25%-7) en un limpiador de bajo pH. Estos limpiadores "ácidos" tienen especiales problemas para el perfumista debido a que muchos odorantes son destruidos por el ácido.

15.

Se perfumaron dos muestras de un limpiador de tazas de tocador de bajo pH, constituidas por ácido clorhídrico concentrado al 9%, emulgentes al 3%, y agua destilada al 88%, con 1% de compuesto A y esencia de madera de sándalo de la India Oriental, respectivamente. Se agitaron las muestras cada día y se evaluó el olor en el curso de un mes.

20.

Durante el mes el olor de la muestra que contenía el compuesto A permaneció mas fuerte y el carácter oloroso conservó el rico olor leñoso del propio compuesto A. La muestra que contenía la esencia de madera de sándalo de la India Oriental cambió continuamente durante todo el mes y el precioso

25.

olor leñoso cambió a un olor del tipo de madera de cedro agrio y seco.

5. Al cabo de un mes se extrajeron las dos muestras con éter, se separó el disolvente y se evaluó el compuesto A y la esencia de madera de sándalo de la India Oriental respectivamente frente a los materiales de partida. Si bien se había modificado en parte el olor del compuesto A, estuvo todavía presente el rico olor de tipo de madera de sándalo leñoso. La esencia de madera de sándalo extraída presentó un olor de tipo de cedro, agrio y seco y perdió la reminiscencia de madera de sándalo.

COMPOSICIONES ODORANTES

15. Los ejemplos que siguen se ofrecen para ilustrar la utilidad de las composiciones de madera de sándalo de este invento en una serie de composiciones perfumantes. En cada uno de los ejemplos el compuesto A es una de las composiciones de este invento reivindicadas como 6 o 6r o 6s o 12 o la mezcla de 6 ($> 60\%$) y 7 ($< 40\%$) tal como se describe en la Tabla I y en cualquier parte de esta descripción.

20. La mayor parte de los productos químicos aromáticos aquí evaluados pueden utilizarse en formulaciones de perfume en una gama práctica que se extiende de 0,1 a 30%. Evidentemente ésta variará según sea el tipo de la fórmula de fragancia implicada. Para efectos especiales pueden utilizarse con éxito concentraciones superiores al 30% (o sea del 80 al 90%).

25. Los compuestos pueden utilizarse para preparar composiciones odorantes que pueden utilizarse como bases odorantes para la preparación de perfumes y aguas de tocador con la adición de los diluyentes alcohólicos y acuosos usuales:

para las primeras se utilizará aproximadamente del 15 al 20% en peso de base y para las últimas aproximadamente del 3 al 5% en peso.

5. De modo análogo, las composiciones básicas pueden utilizarse para perfumar jabones, detergentes, cosméticos o similares. En estos casos puede utilizarse una concentración de base de alrededor del 0,5 a alrededor del 2% en peso.

EJEMPLO XI

10. Este ejemplo ilustra la forma en que pueden utilizarse las nuevas composiciones de este invento como las bases para una esencia de madera de sándalo sintética.

Se considera la formulación aromática siguiente:

Compuesto A	200
Sandola [†] , 50% en dietil-	
ftalato	700
Alfa-metil-ionona	50
Esencia de madera de cedro americano	<u>50</u>
	1.000

20. [†]Marca registrada de Givaudan Corporation para un producto de alcohol poliacíclico que tiene olor de madera de sándalo.

25. Cuando el compuesto A constituye la mezcla antes citada de 6 y 7, 12, 6r o 6s; la adición contribuye a obtener notas de madera de sándalo valiosas proporcionando la composición resultante con un cuerpo mas fuerte y mas uniforme de precioso cariz leñoso.

Cuando se compara con la composición de base, en donde el compuesto A se ha substituído por el dietilftalato

inodoro, la contribución del compuesto A resulta evidente. El olor sin el compuesto A es mas débil y menos reminiscente de la esencia de madera de sándalo natural.

- La substitución de los compuestos comparativos (7, 8, 9, 10 u 11) por el compuesto A en la fórmula no mejora perceptiblemente el olor de la fórmula de base. Su impacto olorífico resulta demasiado débil para constituir una apreciable contribución.

EJEMPLO XII

10. El ejemplo que sigue ilustra la utilidad de las composiciones de madera de sándalo de este invento en las composiciones aromáticas de tipo leñoso. El compuesto A es una nueva composición de este invento tal como se ha definido anteriormente. Del ejemplo que sigue se desprende el efecto que tiene sobre la fragancia la presencia, ausencia o cambio del compuesto A.

15. 1.- El empleo del compuesto A en una composición de tipo leñoso

	<u>Componente</u>	<u>Partes</u>
20.	Compuesto A	280
	Líquido de oranger	20
	Limoneno	38
	Linalol	66
	Acetato de linalino	95
25.	Acetato de bencilo	20
	Gamma-metil-ionona	152
	Acetato de β -tercibutilciclohexilo	114
	Acetato de vetiver	115
	Cumarina	40

	Versalide ⁺	30
	Aldehido C-12, 10% DPG	4
	Undecalactona, 10% DPG	6
	Oxido difenilico	10
5.	Difenil-metano	<u>10</u>
	Total	1.000

⁺ Marca registrada de Givaudan Corporation para
1,1,4,4-tetranetil-6-otil-7-acetil-1,2,3,4-tetra-
hidronaftaleno

10. El compuesto A contribuye materialmente al olor leñoso haciéndolo mas completo, profundo y rico y proporcionando un efecto de impacto general. El efecto total del olor del compuesto A adicionado sobre esta composición es reminiscente del efecto que se obtiene cuando se utiliza de igual modo madera de sándalo natural.

15. El olor seco de la composición que contiene el compuesto A es mas completo y fuerte, especialmente en las notas almizcladas y se prolonga por mas tiempo que el olor seco de la composición de base sin el compuesto A.

20. La observación sugiere que las nuevas composiciones de este invento tienen propiedades de fijación similares a las obtenidas con almizcles y con esencia de madera de sándalo natural.

25. Con las concentraciones inferiores al 28% indicadas en este ejemplo los efectos son similares pero menos pronunciados. También pueden utilizarse con éxito concentraciones superiores para efectos únicos y especiales.

Cuando se sustituye el compuesto A por uno de los compuestos comparativos (7, 8, 9, 10 u 11) el efecto sobre

la composición de base (o sea, la composición sin el compuesto A) es muy débil y mínimo, siendo demasiado débil el impacto de olor de estos compuestos comparativos para constituir una contribución destacable.

5. EJEMPLO XIII

El ejemplo que sigue ilustra la utilidad de las composiciones de madera de sándalo de este invento en composiciones de fragancia del tipo muguet. El compuesto A es una nueva composición de este invento tal como se ha definido anteriormente.

10.

2. El empleo del Compuesto A en una composición de tipo Muguet

	<u>Componente</u>	<u>Partes</u>
	Compuesto A	142
15.	Aldehído C-9, n-nonanal, dietil-ftalato al 10%	2,5
	Aldehído C-10, n-decanal, DEP al 10%	1
	Aldehído anil-cinámico	13
	Bencil-acetato	25
20.	Bencil-salicilato	20
	Cinamil-acetato	45
	Ciclamen-aldehído (alfa-notil-p-isopropil-fenilpropionaldehído)	10
	Citronelil-acetato	30
25.	Acetato de fenil-metil-carbinilo, DEP al 10%	45
	Aldehído hexil-cinámico	20
	Indol, 2,3-bencilpirrol, DEP al 10%	4
	Laurine ^R (hidroxicitronelal)	120

	Linalol, cour	140
	Linalil-cinamato	40
	Nerol, selecto	40
	Fenil-etil-alcohol	130
5.	Fenil-etil-isobutirato	4
	Fenil-etil-dimetil-carbinol	10
	Fenil-etil-fenil-acetato	25
	Rodinol, extra	60
	Rodinil-acotato	34
10.	Terpineol	50
	Tetrahidrolinalol	<u>30</u>
	Total	1:000

15. El compuesto A imparte a la composición "naturalidad" contribuyendo a las notas leñosas y de tallo haciendo por tanto que el olor del conjunto resulte mas parecido al olor de la flor en su medio natural. El efecto es reminiscente de la contribución que proporciona la esencia de madera de sándalo natural.

20. Con el secado la composición que contiene el compuesto A tiene un olor mas fuerte y mas duradero que la composición sin el compuesto A, indicando de nuevo las propiedades de fijación del compuesto A.

EJEMPLO XIV

25. El compuesto A se probó en una serie de otros perfumes de "tipo oloroso" a un nivel del 0,5% para determinar el efecto que tiene sobre estos tipos de olor.

En ciertos tipos (fougere, Chipre, complejo animal, colonia cítrica clásica) el efecto fue el de proporcionar "realce". Se acentuaron las notas mas destacadas y la

impresión del olor en conjunto fue más brillante y completo.

En los florales (Rosa, Muguet, Jazmin, Lila) el efecto oloroso fue el de proporcionar notas naturales, profundas y completas. La fragancia resultó más rica y uniforme. Por ejemplo, la composición de rosa perdió su agudeza de geranio y predominaron las notas de verde. La impresión olorosa de conjunto fue más uniforme y agradable.

5.

Las muestras sobre un secante de perfumista que se examinaron al cabo de 18 horas, 24 horas y 48 horas, cuando se compararon con las composiciones sin el compuesto A, resultaron más fuertes, más profundas y de mayor duración, demostrando claramente las propiedades de fijación del compuesto añadido.

10.

= . =

15.

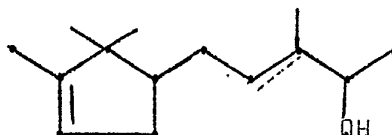
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente española nº 458.244 del 28 de Abril de 1977, con prioridad de la solicitud U.S.A. serial nº 681.351 del 29 de Abril de 1976.

20.

1. Un procedimiento para la preparación de composiciones derivadas de ciclopentenil-pentanil-2 de actividad mejorante del olor en perfumería, de la fórmula

25.



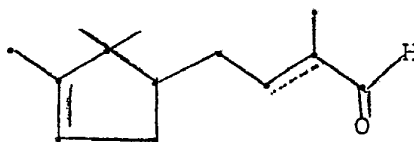
I

en donde la línea de trazos indica un enlace opcional, que

constituyen composiciones colorantes o mejorantes del olor en formulaciones de fragancia y perfumería, caracterizado porque comprende tratar en un medio disolvente inerte según Grignard, de preferencia bajo reflujo, un compuesto de

5.

la fórmula



III

10.

con un compuesto organometálico de la fórmula CH_3M en donde M es Li o un haluro de magnesio, destruir a continuación, si se desea, el compuesto organometálico en exceso y separar el producto directamente, de preferencia por destilación o extraer el producto resultante con un disolvente orgánico del que se separa por destilación posterior y, si se desea, hidro-

15.

genar el doble enlace que puede estar presente en la cadena lateral del producto de reacción primario, preferentemente en presencia de catalizador carbón-paladiado.

20.

2. Un procedimiento para la preparación de composiciones derivadas de ciclopentenil-pentanol-2 de actividad mejorante del olor en perfumería.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 46 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 ABR. 1978

p.a.

JESUS PICAZO

p.p.

Firmado: JESUS PICAZO