



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 303 477**

② Número de solicitud: 200700263

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 33/14** (2006.01)  
**C11B 9/00** (2006.01)  
**A61Q 13/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **31.01.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2008**

Fecha de la concesión: **23.07.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **07.08.2009**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**07.08.2009**

⑰ Titular/es: **Universidad de Jaén  
Campus "Las Lagunillas", s/n  
Edificio Rectorado, B-1  
23071 Jaén, ES**

⑱ Inventor/es: **Chapado Basanta, Laura;  
Linares-Palomino, Pablo Jesús;  
Salido Ruiz, Sofía;  
Nogueras Montiel, Manuel;  
Sánchez Rodrigo, Adolfo y  
Altarejos Caballero, Joaquín**

⑲ Agente: **Fernández Marquina, Pilar**

⑳ Título: **Nueva molécula con olor tipo sándalo, procedimiento para su preparación y utilización de la misma como odorante.**

㉑ Resumen:

Nueva molécula con olor tipo sándalo, procedimiento para su preparación y utilización de la misma como odorante. La presente invención se refiere a un nuevo odorante 1, a su preparación a partir de (1*R*)-(-)-nopol (2) y a su utilidad como ingrediente tipo sándalo en la elaboración de composiciones perfumísticas. La obtención de 1 a partir de 2 se consigue en 5 etapas con un rendimiento global del 25%, mediante las siguientes transformaciones: (a) hidrogenación catalítica, (b) oxidación a aldehído del grupo hidroxilo, (c) condensación aldólica del aldehído resultante con butanona, (d) desconjugación y  $\alpha$ -metilación del producto de la condensación aldólica, y (e) reducción de grupo carbonilo.

ES 2 303 477 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Nueva molécula con olor tipo sándalo, procedimiento para su preparación y utilización de la misma como odorante.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva molécula odorante tipo sándalo de fórmula 1 o (2R/2S)-(E)-3,3-dimetil-5-((1S,2S,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ol, a su procedimiento de preparación a partir de (1R)-(-)-nopol 2 y a su utilización en la elaboración de composiciones perfumísticas.

20 **Antecedentes de la invención**

El aceite esencial de sándalo, obtenido mediante hidrodestilación de la madera y raíces del arbusto *Santalum album* L., nativo del este de la India, es uno de los más antiguos y apreciados por los perfumistas [G. Fráter, J.A. Bajgrowicz y P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7633-7703]. Además de jugar un papel importante en la religión Indú, es muy apreciado en el sur de Asia por sus propiedades terapéuticas y antisépticas [H. Okugawa, R. Ueda, K. Matsumoto, K. Kawanishi y A. Kato, *Phytomedicine* **1995**, 2, 119-126]. Desde el punto de vista de la industria de la perfumería es una de las materias primas más ampliamente utilizadas debido a la estabilidad de su composición, a sus propiedades como fijador y a sus notas floral, dulce, cálida, amaderada, tenaz, picante y almizclada [K.H. Shankaranarayana y K. Parthasarathi, *Perfum. Flavor.* **1984**, 9, 17-20].

El (-)-(Z)- $\beta$ -santalol (3) (véase la Fig. 1), uno de los principales constituyentes del aceite esencial de sándalo, está considerado como el responsable principal de la nota olfativa sándalo [G. Ohloff, B. Winter y C. Fehr, en *Perfumes. Art, Science and Technology*, P.M. Müller y D. Lamparsky (editores). Elsevier Applied Science: London, 1991; 287-330]. La estructura del santalol (3) consiste en un fragmento bicíclico y voluminoso, separado de la función hidroxílica por una cadena hidrocarbonada de 5 átomos de carbono.

Este producto natural en seguida fue objeto de numerosos intentos de síntesis total [E.-J. Brunke y E. Klein, *Chemistry of Sandalwood Fragrance*, en *Fragrance Chemistry*, E.T. Theimer (Editor), Academic Press, Orlando, 1982, pp. 397-431]. Lamentablemente, el aceite esencial natural comenzó a escasear y a encarecerse desde 1974. Su precio actual en el mercado es de alrededor de 800 € el litro, dependiendo de su origen y calidad, por lo que los perfumistas han tenido que confiar en sustitutos sintéticos más accesibles y de mejor precio. Entre ellos, dos tipos de compuestos han sido comercialmente exitosos, los terpenilciclohexanoles, por ejemplo (4) (véase Fig. 1) [J.R. Byers, *Am. Perf. Essent. Oil Rev.* **1947**, 49, 483-484; E. Demole, *Hely. Chim. Acta* **1964**, 47, 319-338; E. Demole, *ibid.* **1969**, 52, 2065-2085], y los derivados de aldehído canfolénico (5) (véase Fig. 1). Dentro de este segundo grupo, el Polysantol® (6) (véase Fig. 1) es el más caro y también el más apreciado por los perfumistas debido a sus excelentes características olfativas y técnicas (umbral olfativo, presión de vapor, sustantividad, naturalidad, estabilidad,...). Por tanto, es evidente que su síntesis ya ha sido abordada y patentada mediante la utilización de diversos métodos [C. Chapuis y P.-A. Blanc (Firmenich S.A.), EP 0694520, **1994**; T. Markert, V. Pormann y K. Bruns (Henkel), WO 9321142, **1992**; K.H. Schulte-Elte, B. Muller y H. Pamingle (Firmenich S.A.), EP 155591, **1984**]. Probablemente, la síntesis más directa es la que parte de  $\alpha$ -pineno (7) (véase Fig. 1), el cual, por transposición ácida de su epóxido, se convierte estereoselectivamente en aldehído canfolénico (5) (véase Fig. 1). Los siguientes pasos hasta llegar a obtener Polysantol consisten en una condensación aldólica de 5 y butanona, desconjugación y  $\alpha$ -metilación de la enona resultante, y reducción del grupo carbonilo resultando Polysantol (6).

De igual forma, las relaciones estructura-olor del Polysantol y de otros derivados de aldehído canfolénico han sido objeto de múltiples estudios [G. Buchbauer, H. Spreitzer, F. Zechmeister-Machhart, A. Klinsky, P. Weiss-Greiler y P. Wolschann, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 463-470; G. Buchbauer, I. Stappen, C. Pretterklieber y P. Wolschann, *Ibid.* **2004**, 39, 1039-1046; B. Hölscher, N.A. Braun, B. Weber, C.-H. Kappey, M. Meier y W. Pickenhagen, *Hely. Chim. Acta* **2004**, 87, 1666-1680].

Puesto que la estructura de los receptores olfativos y el mecanismo de interacción entre éstos y las moléculas responsables del olor todavía es en cierta medida desconocido, la determinación del correcto *olfatóforo* asociado a cada sensación olfativa ha de hacerse siguiendo estudios de similitud molecular con aquellos compuestos responsables del olor y otros relacionados inodoros. Con toda esta información y hasta la fecha [G. Buchbauer, A. Hillisch, K. Mraz y P. Wolschann, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2286-2296] se sabe que para la impresión olfativa tipo sándalo son importantes tres centros *osmofóricos*, localizables en Polysantol (6) (y en santalol (3)); un grupo hidroxilo, un sustituyente lipófilo vecino del OH y un grupo rígido y voluminoso a varios átomos de carbono de distancia. Si bien se acepta que con los dos primeros *osmóforos* queda poco margen de mejora, se sabe que el tercero, el fragmento rígido y voluminoso, aún permite modificaciones estructurales, a juzgar por la variedad descrita en este fragmento.

Moléculas con buenos resultados olfativos descritas en la literatura son, por ejemplo, los alcoholes 8 [B. Auger, J.A. Bajgrowicz, y E. Giraudi (Givaudan), WO 9311094, **1991**], 9 [C. Chapuis (Firmenich), EP 572797, **1992**], 10 [A.S. Dimoglo, A.A. Beda, N.M. Shvets, M.Y. Gorvachov, L.A. Kheifits y I.S. Aulchenko, *New J. Chem.* **1995**, *19*, 149-154], 11 [U. Wahren, I. Sprung, K. Schulze, M. Findensen y G. Buchbauer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5991-5992], 12 [S. Ono, J. Etsuno, K. Fukuda, S. Toi y Y. Fujikura (Kao), JP 7165655, 1993] y 13 [K. Schulze y H. Uhlig, *Monatsh. Chem.* **1989**, *120*, 547-559]. Todas las moléculas referenciadas se muestran en la Figura 1.

A pesar de que son varios los odorantes sintéticos tipo sándalo empleados habitualmente en la elaboración de composiciones perfumísticas, sigue existiendo la necesidad de buscar nuevas moléculas que permitan ampliar la “paleta del perfumista” y que permitan encontrar mejores aproximaciones al olor del aceite de sándalo natural.

### Sumario de la invención

En la presente invención se describe el proceso de obtención de un nuevo odorante tipo sándalo, el (2*R*/2*S*)-(E)-3,3-dimetil-5-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ol (1) a partir de (1*R*)-(-)-nopol (2), el resultado de la evaluación olfativa del mismo y los datos espectroscópicos que definen su estructura química.

El producto de partida nopol 2, también llamado homomirtenol, es un líquido viscoso, incoloro e inmiscible en agua, con una descripción olfativa de olor dulce y cítrico a madera de pino con notas canforáceas. Para el desarrollo de la presente invención se utiliza nopol comercial al 98% de pureza, el cual se hidrogena catalíticamente para dar (1*S*,2*S*,5*S*)-dihidonopol (14) (véase Fig. 1), pudiendo utilizarse diversos catalizadores metálicos, por ejemplo de tipo Ni-Raney, Pd(C) o catalizador de Adams (PtO<sub>2</sub>) [W. Heitmann y U. Mätzel (Kali-Chemie Pharma GmbH), EP 0406742, **1989**].

Seguidamente se trata el alcohol primario 14 con un oxidante tipo sales de Cr(VI), tal como los reactivos de Collins, de Corey o dicromato de piridinio (PDC) [K.B. Sharpless y K. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5927-5928; E.J. Corey y J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650; E.J. Corey y G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399-402], aunque también puede utilizarse el sistema CrO<sub>3</sub>/HMPA o la oxidación de Oppenauer con *t*-butóxido de aluminio y acetona o butanona [G. Cardillo, M. Orena y S. Sandri, *Synthesis* **1976**, 394-396; C. Djerassi, *Org. React.* **1951**, *6*, 207-272], para obtener el compuesto 15 (véase Fig. 1).

A continuación se somete 15 a condensación aldólica con butanona en medio básico [K.H. Schulte-Elte, B. Müller y H. Pamingle (Firmenich S.A.), EP155591, **1984**]. Como alternativa, puede utilizarse el enolato preformado con metales como Mg P.M. Castro, P.J. Linares-Palomino, S. Salido, J. Altarejos, M. Nogueras y A. Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2619-2622] u otros metales divalentes [J.R. Stille y R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1664-1665; D.A. Evans y L.R. McGee, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975-3978; D.A. Evans y L.R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876-2878]. De este modo se obtiene 16 (véase Fig. 1), cuyo epímero en C2' posee un potente aroma a sándalo, con tonos floral, dulce y animal [B.D. Mookherjee, R.W. Trenkle, R.K. Wolff, R.M. Boden y T. Yoshida (IFF), US 4428387, **1982**], el cual puede utilizarse para aumentar y potenciar el aroma de tabaco. Seguidamente, la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 16 se transforma en la cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada (17) (véase Fig. 1) por tratamiento con base y un haluro de metilo. Como base puede utilizarse *t*-butóxido potásico en disolventes polares, tales como DMF o *t*-butanol, y como haluro de metilo, se puede utilizar cualquiera excepto aquel de flúor [J.M. Castro, P.J. Linares-Palomino, S. Salido, J. Altarejos, M. Nogueras y A. Sánchez, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11192-11203; R.E. Naipawer (Givaudan), EP 0203528, **1985**; J.A. Bajgrowicz y G. Fráter (Givaudan), EP 0841318, **1996**]. Finalmente, la reducción de 17 con hidruros metálicos, tal como borohidruro de sodio, o por reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley [C.F. de Graauw, J.A. Peters, H. van Bekkum y J. Huskeus, *Synthesis* **1994**, *10*, 1007-1017], conduce a la obtención del compuesto 1, objeto de esta invención, con un rendimiento global en torno al 25%.

El análisis olfativo del compuesto 1 indica que posee una nota limpia a sándalo natural, amaderado, algo verde tipo musgo y cítrico, con un final algo animal, avainillado y cresólico. Estas características olfativas del compuesto 1, más cerca de las del aceite de sándalo natural que de odorantes sintéticos tipo Polysantol<sup>®</sup>, confieren un valor interesante a esta nueva molécula en la elaboración de composiciones perfumísticas.

En la Figura 1 se muestran todas las moléculas referenciadas anteriormente y en lo que sigue en la presente descripción de la invención.

### Descripción de la invención

La preparación de la nueva molécula según la invención, (2*R*/2*S*)-(E)-3,3-dimetil-5-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ol (1), a partir de (1*R*)-(-)-nopol (2), se realiza en 5 etapas con un rendimiento del 25%.

Todos los compuestos obtenidos en la secuencia sintética que se describe para obtener la nueva molécula 1 se determinaron estructuralmente en base a las técnicas espectroscópicas habituales (IR, EM de baja y alta resolución, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y bidimensional, como COSY, NOESY, HMBC y HSQC).

Cada etapa puede llevarse a cabo como se describe a continuación.

## ES 2 303 477 B1

El (1R)-(-)-nopol (2) disuelto en MeOH absoluto (0,12M) se somete a hidrogenación catalítica utilizando PtO<sub>2</sub> (relación molar 2:PtO<sub>2</sub> de 15:1) y una presión de H<sub>2</sub> de 1-2 atm. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y con agitación vigorosa durante 90 min y, tras la filtración del catalizador y la evaporación del disolvente, se obtiene 14 con un rendimiento del 90%. Las señales RMN de algunos de los hidrógenos de la agrupación biciclo[3.1.1]heptan-2-ilo de 14 están solapadas, por lo que resulta difícil hacer asignaciones inequívocas. Por tal motivo fue necesario aplicar todas las técnicas espectroscópicas habituales en RMN y otras más específicas, como aquella de desacoplamiento por doble irradiación, con el objeto de ayudar a obtener conclusiones estructurales y conformacionales inequívocas, confirmando así que el compuesto 14 obtenido corresponde al isómero cis de dihidronopol, esto es, 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il)etanol [K.-Y. Kim y S.-G. Lee, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 451-454; E.C. Sen y R.A. Jones, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2871-2876; A.Y. Badjah-Hadj-Ahmed, B.Y. Meklati, H. Waton y Q.T. Pham, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 807-816]. La oxidación del alcohol 14 puede llevarse a cabo añadiendo una disolución recién preparada de PDC en diclorometano (0,4M) sobre una disolución de 14 en el mismo disolvente (0,7M) a 25°C y durante 20 horas.

La conversión de 14 en el aldehído 15, 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il)acetaldehído, es completa, y el rendimiento de la reacción es del 75%. La cadena lateral del aldehído 15 puede incrementarse en 4 átomos de carbono más mediante condensación aldólica en dos pasos: (a) reacción aldólica de 15 con butanona y KOH en MeOH, (b) deshidratación de los aldoles obtenidos mediante destilación azeotrópica ácida con *p*-TsOH. Para la reacción aldólica, una disolución del aldehído 15 en MeOH (6M) se añade, en un plazo de 30 min, sobre una disolución de butanona en MeOH y KOH (relación molar 15:butanona:KOH, 1:4:0,04) previamente agitada a 0°C durante 1 hora.

Finalizada la reacción se somete el crudo a destilación azeotrópica con ayuda de una trampa de agua tipo *Dean-Stark* y una cantidad catalítica de *p*-TsOH. Tras purificación se obtiene la enona 16, (*E*)-3-metil-5-((1S,2S,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il)pent-3-en-2-ona, con un rendimiento del 56%.

La conversión de 16 en 17 se lleva a cabo por reacción de desconjugación y  $\alpha$ -metilación. Para ello, una disolución de 16 en DMF (15M) se añade, gota a gota, sobre otra disolución agitada de K<sup>t</sup>BuO en DMF (2M) (relación molar 16:K<sup>t</sup>BuO, 1:1,1) durante 30 min. La adición de MeI (relación molar 16:MeI de 1:10) a 0°C permite obtener la cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada 17, (*E*)-3,3-dimetil-5-((1S,2S,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ona, con un rendimiento del 85% tras su purificación. Por último, la cetona 17 puede ser reducida al alcohol 1 por tratamiento con NaBH<sub>4</sub> en MeOH (relación molar 17:NaBH<sub>4</sub> de 1:1,5) a 0°C.

La purificación del crudo de reacción permite obtener 1, (2R/2S)-(*E*)-3,3-dimetil-5-((1S,2S,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ol, con un rendimiento del 77% tras su purificación.

La evaluación olfativa del compuesto 1 se realiza (a) impregnando tiritas *mouillette* con la muestra y describiendo su olor en un primer momento, transcurridas 3 horas y a las 24 horas, (b) introduciendo la muestra en un cromatógrafo de gases equipado con un puerto *sniffing* y describiendo su olor a la salida del mismo.

Ambos análisis permiten concluir que el compuesto 1 posee unas propiedades olfativas tipo sándalo interesantes, que hacen de esta nueva molécula un odorante de utilidad en la elaboración de composiciones para perfumería.

### Ejemplos de realización de la invención

#### Ejemplo 1

Una mezcla en agitación de 2 (250 mg, 1,5 mmol), PtO<sub>2</sub> (23 mg) y MeOH absoluto (13 ml) se somete a una presión de H<sub>2</sub> de 1 a 2 atmósferas a temperatura ambiente durante 1,5 h. El crudo se filtra y el disolvente se evapora, obteniéndose 14 (227 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro.

IR: 3332, 2907, 1383, 1366 cm<sup>-1</sup>

EM (70 eV): 168 (1%), 150 (1%), 135 (5%), 123 (14%), 107 (33%)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 3.653 (*dt*,  $J_{1A-1B} = 10.1$  Hz;  $J_{1A-2A-2B} = 7.0$  Hz, 1H, H-1A), 3.623 (*dt*,  $J_{1A-1B} = 10.1$ ;  $J_{1A-2A-2B} = 7.0$ , 1H, H-1 B), 1.677 (*q*,  $J_{2-2'-1} = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.870-1.822 (*m*, 1H, CH-1'), 2.124 (*ddq*,  $J_{2'-3'a-2-} = 7.1$  Hz;  $J_{2'-3's} = 11.0$  Hz;  $J_{2'-1'}$  = 2.0 Hz, 1H, CH-2'), 1.474 (*ddt*,  $J_{3'a-3's} = 14.2$  Hz;  $J_{3'a-2'-4's} = 5.8$  Hz;  $J_{3'a-4'a} = 11.1$  Hz, 1H, CH-3'a), 2.005-1.920 (*m*, 1H, CH-3's), 1.890-1.822 (*m*, 1H, CH-4'a), 1.965-1.896 (*m*, 1H, CH-4's), 1.910-1.870 (*m*, 1H, CH-5'), 0.900 (*d*,  $J_{7's-7'a} = 9.5$  Hz, 1H, CH-7's), 2.329 (*ddt*,  $J_{7'a-7's} = 9.3$ ;  $J_{7'a-4'a} = 2.0$ ;  $J_{7'a-1'-5'}$  = 6.2, 1H, CH-7'a), 1.186 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-8'), 1.013 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-9').

#### Ejemplo 2

Una disolución de 14 (907 mg, 5,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (8 ml) se añade a una disolución agitada de PDC (3,05 g, 8,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 ml) bajo atmósfera de argón a, 25°C, durante 20 h. La mezcla se diluye con hexano-Et<sub>2</sub>O, se filtra y evapora el disolvente, obteniéndose 15 (672 mg, 75%) en forma de aceite amarillo pálido:

## ES 2 303 477 B1

IR: 2907, 2713, 1725, 1384, 1367  $\text{cm}^{-1}$

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.904 (*d*,  $J_{7's-7'a} = 9.8$  Hz, 1H, CH-7's), 0.947 (*s*, 3H, Me-9'), 1.115 (*s*, 3H, Me-8'), 1.368 (*m*, 1H, CH-3'a), 1.994 (*ddt*,  $J_{3's-3'a} = 14.6$  Hz,  $J_{3's-4'a} = 3.0$  Hz,  $J_{3's-4's-2'} = 10.4$  Hz, 1H, CH-3's), 1.735-1.785 (*m*, 1H, CH-1'), 1.730-1.920 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>-4'), 1.910-1.890 (*m*, 1H, CH-5'), 2.284 (*ddt*,  $J_{7'a-7's} = 9.3$  Hz,  $J_{7'a-4'a} = 2.0$  Hz,  $J_{7'a-1'-5'} = 6.0$  Hz, 1H, CH-7'a), 2.435 (*ddd*,  $J_{2A-1} = 2.0$  Hz;  $J_{2A-2B} = 16.3$  Hz;  $J_{2A-2'} = 7.3$  Hz, 1H, CH-2A), 2.467 (*ddd*,  $J_{2B-1} = 2.0$  Hz;  $J_{2A-2B} = 16.3$  Hz;  $J_{2B-2'} = 7.3$  Hz, 1H, CH-2B), 2.582 (*ddt*,  $J_{2'-2} = 7.3$  Hz;  $J_{2'-3's} = 17.1$  Hz;  $J_{2'-1} = 2.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-2').

### Ejemplo 3

Una disolución de 15 (996 mg, 6,0 mmol) en MeOH (1 ml) se añade a una disolución agitada de butanona (1,73 g, 24,0 mmol) y KOH (15 mg, 0,25 mmol) en MeOH (1,5 ml) a 0°C durante 1 h. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 8 h, se añade una disolución acuosa de AcOH 1N (100 ml), se evapora parcialmente el disolvente y el crudo resultante se diluye con Et<sub>2</sub>O (25 ml), se lava con una disolución acuosa de AcOH 1N (25 ml) y salmuera (3×25 ml). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora dando un residuo amarillo, al que se añade tolueno seco (10 ml) y *p*-TsOH (40 mg, 0,2 mmol). La mezcla se refluye durante 1,5 h empleando una trampa de agua tipo *Dean-Stark*. La mezcla se deja enfriar y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3×25 ml), con una disolución acuosa de AcOH 1N (25 ml) y con salmuera (3×25 ml). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora, obteniéndose 16 crudo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 16 puro (739 mg, 56%) en forma de aceite amarillo:

IR: 2982, 2907, 1669, 1641, 1468, 1431, 1387, 1365  $\text{cm}^{-1}$

MS (70 eV): 220 (1%), 205 (9%), 177 (13%), 137 (7%), 123 (27%), 83 (20%), 43 (86%)

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.298 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-1), 1.766 (*q*,  $J_{\text{Me-3-4}} = 1.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-C3), 6.618 (*tg*,  $J_{4-5} = 7.3$  y  $J_{4-\text{Me-3}} = 1.3$  Hz, 1H, CH-4), 2.353-2.301 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 1.883-1.826 (*m*, 1H, CH-1'), 1.955-1.895 (*m*, 1H, CH-2'), 1.499 (*ddt*,  $J_{3'a-3's} = 14.5$ ,  $J_{3'a-4'a} = 11.5$ ,  $J_{3'a-4's-2'} = 5.9$  Hz, 1H, CH-3'a), 2.042-1.932 (*m*, 1H, CH-3's), 1.910-1.853 (*m*, 1H, CH-4'a), 2.003-1.915 (*m*, 1H, CH-4's), 2.187 (*ddt*,  $J_{5'-1'} = 2.0$ ,  $J_{5'-7'a} = 2.6$ ,  $J_{5'-4's-4'a} = 7.4$  Hz, 1H, CH-5'), 1.070 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-9'), 1.196 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-8), 0.894 (*d*,  $J_{7's-7'a} = 9.0$  Hz, 1H, CH-7's), 2.389-2.322 (*m*, 1H, CH-7'a).

### Ejemplo 4

Una disolución de 16 (13,31 g, 60,5 mmol) en DMF seca (4 ml) se añade a una disolución agitada de K<sup>t</sup>BuO (6,98 g, 61,0 mmol) en DMF seca (30 ml) a 25°C durante 0,5 h. La mezcla se agita 10 minutos más, se enfría a 0°C y sobre ella se añade Mel (22,81 g, 160,7 mmol). Transcurridos 10 minutos se añade salmuera (10 ml) y una disolución acuosa de AcOH 1N (10 ml), y la mezcla se extrae con hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1 (75 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de AcOH 1 N (2×30 ml) y salmuera (3×30 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se evapora, obteniéndose 17 crudo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 17 puro (12,03 g, 85%) en forma de aceite amarillo:

IR: 2939, 2909, 1710, 1672, 1383, 1364, 972  $\text{cm}^{-1}$

MS (70 eV): 234 (1%), 219 (1%), 191 (23%), 149 (15%), 93 (3%), 69 (100%), 43 (77%)

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.080 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-1), 5.376 (*dd*,  $J_{4-5} = 15.8$  y  $J_{4-2'} = 1.6$  Hz, 1H, CH-4), 5.670 (*dd*,  $J_{5-4} = 15.8$  y  $J_{5-2'} = 6.8$  Hz, 1H, CH-5), 1.910-1.990 (*m*, 1H, CH-1') 2.733 (*dddd*,  $J_{2'-3's} = 10.5$ ,  $J_{2'-5} = 6.8$ ,  $J_{2'-1'} = 6.0$ ,  $J_{2'-3'a} = 2.5$ ,  $J_{2'-4} = 1.7$  Hz, 1H, CH-2'), 1.598 (*dddd*,  $J_{3'a-3's} = 15.3$ ,  $J_{3'a-4'a} = 10.5$ ,  $J_{3'a-2'} = 6.0$ ,  $J_{3'a-4's} = 4.5$ , 1H, CH-3'a), 1.936-2.022 (*m*, 1H, CH-3's), 1.810-1.919 (*m*, 1H, CH-4'a), 1.920-2.001 (*m*, 1H, CH-4's), 1.865-1.960 (*m*, 1H, CH-5'), 0.995 (*d*,  $J_{7's-7'a} = 9.7$  Hz, 1H, CH-7's), 2.324 (*dddd*,  $J_{7's-7'a} = 9.7$ ,  $J_{7's-1'} = 6.6$ ,  $J_{7's-5'} = 5.7$ ,  $J_{7's-4'a} = 1.6$  Hz, 1H, CH-7'a), 1.189 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-8), 0.948 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-9), 1.189 (*s*, 6H, 2CH<sub>3</sub>-C3).

### Ejemplo 5

Se añade en porciones NaBH<sub>4</sub> sólido (2,77 g, 71,8 mmol) a una disolución agitada de 17 (12,80 g, 54,7 mmol) en MeOH (50 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos, se evapora parcialmente el disolvente y el crudo resultante se diluye con hexano/Et<sub>2</sub>O 1:2 (75 ml) y se neutraliza con una disolución acuosa de AcOH 1 N a 0°C. La fase orgánica se lava de nuevo con una disolución acuosa de AcOH 1N (50 ml) y con salmuera (3×50 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se evapora, obteniéndose 1 crudo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, para rendir 1 puro (9,94 g, 77%) en forma de aceite amarillo:

IR: 3475-3300, 2938, 2907, 1654, 1384, 1366, 1090, 1069, 975  $\text{cm}^{-1}$

## ES 2 303 477 B1

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.086 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH-1), 3.458 (*q*, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-2), 5.295 (*dd*, *J*<sub>4-5</sub> = 15.8 y *J*<sub>4-2'</sub> = 1.5 Hz, 1H, CH-4), 5.622 (*dd*, *J*<sub>5-4</sub> = 15.8 y *J*<sub>5-2'</sub> = 7.0 Hz, 1H, CH-5), 1.897-1.988 (*m*, 1H, CH-1'), 2.729 (*dt*, *J*<sub>2'-1'-4</sub> = 1.1, *J*<sub>2'-3'a-5</sub> = 6.0, *J*<sub>2'-3's</sub> = 11.8 Hz 1H, CH-2'), 1.606 (*ddt*, *J*<sub>3'a-4'a</sub> = 5.6, *J*<sub>3'a-3's</sub> = 10.2, *J*<sub>3'a-2'-4's</sub> = 10.0 Hz, 1H, CH-3'a), 1.934-2.030 (*m*, 1H, CH-3's), 1.808-1.921 (*m*, 1H, CH-4'a), 1.922-1.997 (*m*, 1H, CH-4's), 1.860-1.968 (*m*, 1H, CH-5'), 0.989 (*d*, *J*<sub>7's-7'a</sub> = 9.9 Hz, 1H, CH-7's), 2.323 (*dt*, *J*<sub>7's-7'a</sub> = 8.8 y *J*<sub>7'a-1'-5'</sub> = 6.1 Hz, 1H, CH-7'a), 1.189 (*s*, 3H, CH<sub>3s</sub>-C-6), 0.969 (*s*, 3H, CH<sub>3s</sub>-C-6), 0.969 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-C-3), 0.962 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>'-C-3).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

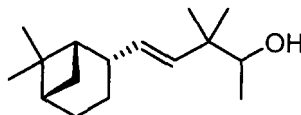
55

60

65

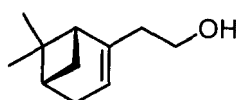
## REIVINDICACIONES

1. Nuevo compuesto de nombre sistemático (2*R*/*2S*)-(E)-3,3-dimetil-5-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ol representado por la fórmula 1



1

2. Procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1 **caracterizado** porque se obtiene a partir de (1*R*)-(-)-nopol (2),



2

mediante hidrogenación catalítica de 2 para dar el alcohol saturado 14, oxidación de 14 al aldehído 15, condensación aldólica de 15 y butanona para dar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 16, conversión de 16 en la cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada 17 por desconjugación y  $\alpha$ -metilación, y reducción final de 17.

3. Procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 2 **caracterizado** porque en la hidrogenación catalítica de (1*R*)-(-)-nopol (2) para originar el alcohol saturado 14, 2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)etanol, se emplea un catalizador del tipo Ni-Raney, PtO<sub>2</sub>, Pd(C) o similar.

4. Procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 2 **caracterizado** porque para la oxidación del alcohol saturado 14 para originar el aldehído 15, 2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)acetaldehído, se utiliza un agente oxidante del tipo de las sales de Cr(VI) o similar.

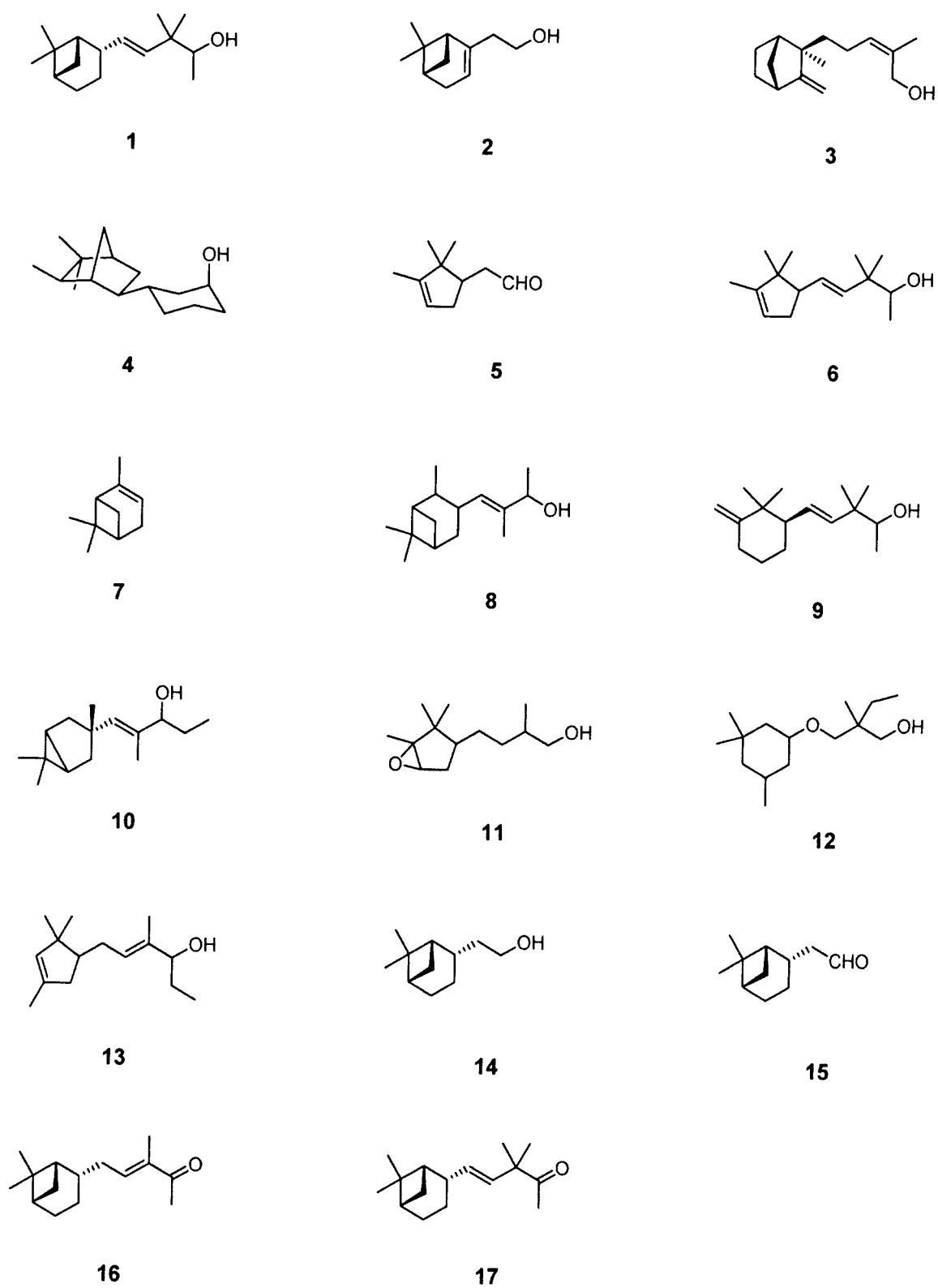
5. Procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 2 **caracterizado** porque para la condensación aldólica del aldehído 15 para dar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 16, (E)-3-metil-5-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)pent-3-en-2-ona, se emplea butanona.

6. Procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 2 **caracterizado** porque para la desconjugación y  $\alpha$ -metilación de la cetona  $\beta,\beta$ -insaturada 16 para originar la cetona  $\alpha,\gamma$ -insaturada 17, (E)-3,3-dimetil-5-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)pent-4-en-2-ona, se lleva a cabo un tratamiento básico seguido de adición de un haluro de metilo.

7. Procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 2 **caracterizado** porque en la reducción de la cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada 17 para dar el alcohol 1 se emplea un agente reductor seleccionado de entre borohidruro sódico, isopropóxido de aluminio o similares.

8. Nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1 **caracterizado** porque posee propiedades olfativas que lo definen como odorante tipo sándalo.

9. Utilización del nuevo compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1 como odorante útil en la elaboración de composiciones para perfumería.



**Fig. 1**





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 303 477

② Nº de solicitud: 200700263

③ Fecha de presentación de la solicitud: 31.01.2007

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 4506104 A (B. D. MOOKHERJEE et al.) 19.03.1985, columna 28, línea 38 - columna 36, línea 27; Tabla I, ejemplos IV y V; reivindicaciones 1-4.	1-9
A	US 4610813 A (K. H. SCHULTE-ELTE et al.) 09.09.1986, compuesto le, esquema 1, ejemplo 1; reivindicaciones.	1-9
A	US 4125484 A (R. T. GRAY et al.) 14.11.1978, columna 2, líneas 23-54; columna 3, líneas 3-17; ejemplo I; reivindicaciones.	1-9

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

16.07.2008

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C 33/14** (2006.01)

**C11B 9/00** (2006.01)

**A61Q 13/00** (2006.01)