

PROCESO

Descripción de la Invención

Esta invención se refiere a métodos para preparar
5 materias primas de perfumería y a compuestos intermedios clave usados en, o preparados durante, estos métodos.

Los compuestos que tienen características a olor muguet son muy buscados después como ingredientes de perfume. Estos compuestos son ingredientes importantes en bases
10 florales y pueden actuar como armonizadores a través de muchos tipos de creaciones de fragancia. Los compuestos de este tipo se usan ampliamente en productos de cuidado personal y cuidado al consumidor, así como en perfumería fina, para generar olores agradables o para enmascarar olores
15 desagradables.

Un excelente ingrediente de perfume ampliamente valuado por su nota de olor muguet es Lilial^{MR} o 3-(4-terc-butilfenil)-2-metilpropanal (CAS 80-54-6). Este compuesto ha encontrado amplio uso en perfumería fina así como en
20 productos de cuidado personal y del hogar. Sin embargo, su uso es controversial en vista de recientes descubrimientos que exhiben efectos tóxicos en los órganos reproductivos de ratas y perros machos. No se encontraron efectos en estudios con ratones, conejillos de indias y primates, no obstante,
25 bajo el sistema de clasificación del Sistema Armonizado

Global (GHS) este compuesto se clasifica como un material CMR2. Para materiales de categoría 2 de CMR, es necesario establecer que las cantidades propuestas para el uso son inofensivas para los consumidores. En vista del estado
5 regulador de Lilial^{MR} está siendo reemplazado con otros ingredientes de perfume.

La W02010105 873 se dirige al problema de reemplazar Lilial^{MR}, la solución propuesta que reside en el uso de mezclas de ingredientes conocidos comúnmente
10 encontrados en la paleta del perfumista para recrear características sustancialmente similares a aquellas de Lilial^{MR}.

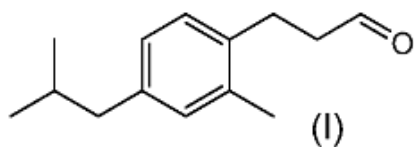
De igual manera, la W02009027957 propone una solución que reside en la formulación de combinaciones de
15 ingredientes de perfume conocidos de la paleta del perfumista.

La W02013045301 también propone una solución para el reemplazo de Lilial^{MR}, que reside en la selección de mezclas de ingredientes que incluyen el compuesto Lilyflore^{MR}
20 y un cierto compuesto de indanil-propanal, en combinación con otros ingredientes perfumantes secundarios.

El solicitante recientemente encontró un nuevo compuesto que se puede emplear como un ingrediente de perfume en composiciones de perfume y fragancias finas y productos de
25 consumo para impartir características a olor muguet deseables

a las composiciones, fragancias y productos. De manera más particular, el nuevo compuesto posee características de olor, que se pueden percibir y reconocer por perfumistas ya que son muy reminiscentes de olor de Lilial^{MR}. Aun adicionalmente, el
5 nuevo compuesto no se afecta por cualquiera de los problemas de toxicidad que rodean Lilial^{MR}. Como tal, este nuevo compuesto puede servir como un reemplazo simple para Lilial^{MR}.

El nuevo compuesto, que es descrito en la solicitud de patente co-pendiente PCT/EP/2014059427 (incorporada en la
10 presente como referencia en su totalidad se define por la fórmula (I)



15 El compuesto de la fórmula (I) posee sustancialmente características de olor similares y características de desempeño al menos tan buenas como Lilial^{MR}. Como tal, y en contraposición a la técnica previa propuestas relacionadas al reemplazo de Lilial^{MR} basado en
20 mezclas de ingredientes conocidos, la presente invención proporciona un reemplazo de Lilial^{MR} basado en un compuesto individual. Esto tiene la ventaja obvia de representar una solución efectiva en costo al problema de reemplazo, pero también hace al proceso creativo del perfumista más
25 simple.

Los problemas regulatorios que rodean a Lilial^{MR} nacen del hecho que es enzimáticamente degradado en ratas y perros a ácido ter-butyl-benzoico (t-BBA). El ácido butyl-benzoico terciario, se conoce para inhibir la
5 síntesis de glucosa y la síntesis de ácido graso *in vitro* (McCune et al, Arch Biochem Biophys (1982) 214 (1):124-133). El ácido ter-butyl-benzoico se conoce por provocar efectos testiculares en ratas machos (Hunter et al. Food Cosmet. Toxicol. 1965, 3:289-298; Cagen et al. J.
10 Am. Coll. Toxicol. 1989, 8 (5):1027-1038).

El solicitante recientemente encontró que el compuesto de la fórmula (I) no fue susceptible a la degradación enzimática a su derivado de ácido benzoico. Aunque el solicitante no propone que esté relacionado a
15 alguna teoría particular, se cree que el derivado de ácido benzoico es un compuesto intermedio clave del cual una cascada de actividad metabólica ocurre, conduciendo a la toxicidad reproductiva del macho y formación de esperma reducida en ratas machos. De manera más específica, se
20 cree que el ácido ter-butyl-benzoico y los ácidos benzoicos sustituidos con alquilo ramificados relacionados enlazan a Co-enzima A en células de rata para formar un éster de azufre con este co-factor. A su vez, se cree que este éster de azufre inhibe otras enzimas que son
25 responsables para el metabolismo de ácido graso dentro de

las células de rata, y es esta interferencia con las reacciones dependientes de CoA la que conducen a la toxicidad reproductiva observada.

El descubrimiento sorprendente del solicitante
5 que los compuestos de alcanal sustituidos con arilo que contienen un sustituyente, por ejemplo, un sustituyente de metilo, en el anillo en una porción *orto* al grupo que lleva la funcionalidad aldehído no son susceptibles a la degradación enzimática a sus derivados de ácido benzoico
10 correspondientes, proporcionan una visión por lo tanto no conocida en la técnica. Esta visión ha permitido al solicitante desarrollar el compuesto de la fórmula (I), y derivados estructuralmente relacionados de esto, y de esta manera adicionar a la paleta de ingredientes de
15 perfumería, nuevos ingredientes de perfume que no son en sí solamente útiles, sino también adecuados como reemplazos para Lilial^{MR}.

Sin embargo, a pesar del atractivo del compuesto de la fórmula (I) y derivados estructuralmente
20 relacionados como un material de perfumería, como un material de perfumería, y a pesar de su estructura química relativamente simple, el solicitante encontró que esto es complicado y costoso de preparar usando la química que es industrialmente escalable. Las complicaciones derivan del
25 hecho que el compuesto es un compuesto arilo tri-

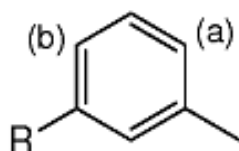
sustituido. Por otra parte, los materiales de inicio de arilo tri-sustituido son escasos y costosos, en tanto que en otra parte, la funcionalización de un anillo aromático con tres sustituyentes en general requiere síntesis
5 prolongada y compleja.

Por consiguiente, permanece una necesidad para proporcionar una síntesis económica e industrialmente escalable en el compuesto de la fórmula (I).

Durante el curso de su investigación el
10 solicitante considera un gran número de posibles rutas de síntesis en el de la fórmula (I). Se determinó que el sustituyente de metilo no se podría adicionar al anillo durante la síntesis del compuesto (I) de una manera económica. El sustituyente de metilo tendría que estar
15 presente en un material de inicio fácilmente disponible, m-xileno representado tan barato y material de inicio fácilmente disponible, y sería fácilmente homologado en uno de sus sustituyentes de metilo para proporcionar un compuesto intermedio clave (compuesto II) en un proceso
20 para formar un compuesto de la fórmula (I). Este compuesto intermedio clave necesitaría ser funcionalizado en el anillo si una síntesis económicamente factible e industrialmente escalable se iba a realizar.

Por consiguiente, la invención proporciona en un
25 primer aspecto un método de funcionalizar regio-

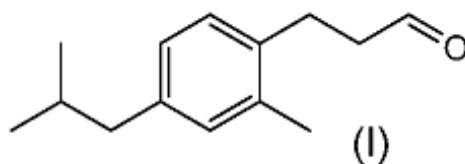
selectivamente un compuesto de alquil-tolueno (II)



5 en la posición (a) en el anillo, en donde el sustituyente R es un grupo isobutilo.

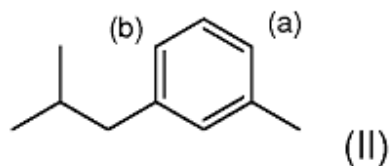
En otro aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para formar un compuesto de conformidad con la fórmula (I)

10



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

15



en la posición (a) en el anillo.

20 Por "regio-selectivamente" se propone que la funcionalización se dirige predominantemente en la posición (a) en el anillo antes que la posición (b). De manera más particular, "regio-selectivamente" significa que la relación (a):(b) es al menos 70:30, de manera más particular al menos 80:20, aún de manera más particular al menos 85:15, de manera

25

más particular aún al menos 90:10.

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

Como se establecido anteriormente en la presente, el solicitante encontró que es crítico para un proceso económicamente factible e industrialmente escalable en el compuesto (I) que el grupo metilo ya se localiza en un material de inicio disponible. Este descubrimiento determina que el compuesto (II) (3-metil-1-isobutil-benceno) es un compuesto intermedio clave en cualquier proceso, y que la funcionalización de este compuesto debe proceder con esta regio-selectividad alta.

Y todavía, la idea de preparar el compuesto de la fórmula (I) mediante el compuesto intermedio clave, el compuesto (II) es contra-intuitivo debido a que la técnica previa articula un prejuicio en contra de hacer procesadamente esto. De manera específica, Rao et al en the Indian Journal of Chemistry vol. 16B, May 1978 introduce funcionalidad de aldehído en 3-metil-1-isobutil-benceno (III e en ese papel). El compuesto producido fue 2-isobutil-4-metilbenzaldehído (III g), que indica que el grupo isobutilo dirige la funcionalidad de aldehído en la posición *orto* y no en la posición *para* con relación al grupo iso- butilo. En

otras palabras, el grupo isobutilo no promueve la regio-selectividad alta para la posición *para*- con relación a esto.

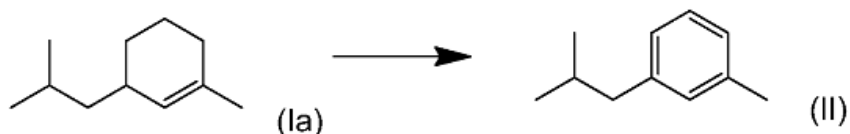
Los descubrimientos propios del solicitante, que se resumen en la Tabla 1 a continuación, de manera sorprendente
 5 están en desacuerdo con Rao et al. En la carbonilación de compuestos de 1-butil-3-metil-benceno en la presencia de monóxido de carbono (aproximadamente 40 bar) y ácido triflico, los sustituyentes de anillo de butilo terciario y sec-butilo se encuentran que no todos son efectivos en
 10 dirigir selectivamente la carbonilación a la posición del anillo *para* al sustituyente butilo. En tanto que, el sustituyente de n-butilo, que es sustancialmente más efectivo que los sustituyentes de butilo terciario y sec-butilo, es menos efectivo cuando se compara con el sustituyente iso-
 15 butilo.

Tabla 1:

Sustituyente de butilo de 1-butil-3-metil-benceno	Velocidad de conversión después de 1h en %	Relación de aldehído (a):(b)
n-Butilo	100	2.58
sec-Butilo	90	1.17
iso-Butilo	100	3.00
terc-Butilo	80	aldehído no identificable

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

10



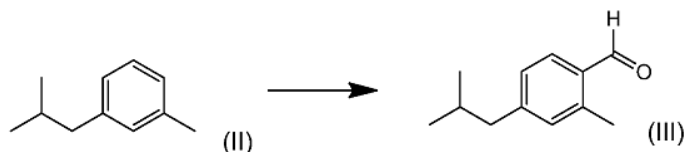
La elección del grupo funcional que se puede introducir en 3-metil-1-isobutil-benceno (compuesto II) a la posición *para* (con relación al grupo isobutilo) puede ser bastante variada.

La introducción de la funcionalidad de benzaldehído regio-selectivamente es una modalidad preferida de la invención. La introducción de esta funcionalidad se puede lograr de varias maneras. Un método es para primero clorometilar el compuesto (II), antes de convertir el 1-clorometil-2-metil-4-isobutilbenceno en 2-metil-4-isobutilbenzaldehído. Sin embargo, por razones relacionadas a la eficiencia procesal, la clorometilación del compuesto (II) no es

una modalidad preferida de la presente invención.

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

5



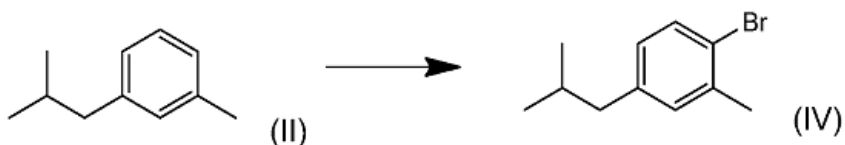
En una modalidad particular de la invención, esta reacción se puede llevar a cabo en 6.8
10 equivalentes molares de ácido triflico bajo aproximadamente 40 a 60 atmósferas de monóxido de carbono en una autoclave. La carbonilación proporcionará una mezcla de regio-isómeros, que pueden contener 70%, y de manera más particular 80% (o aún
15 cantidades más altas) del compuesto (III).

De manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en HF/BF_3 bajo condiciones en general conocidas en la técnica. Esta reacción se refiere de manera frecuente como química de "Mitsubishi".

20 Un ejemplo representativo de química Mitsubishi se describe en US 3,962,343, que se incorpora en la presente como referencia.

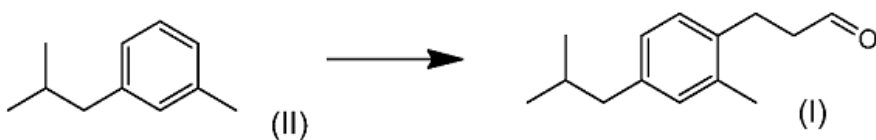
En otra modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (II) se puede bromar bajo
25 condiciones de reacción en general conocidas en la

técnica.

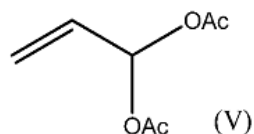


5 Las condiciones de reacción operativas son tratamientos de (II) puros con un bromo de equivalente molar en la presencia de 0.05 equivalentes molares de polvo de hierro a 10°C.

En todavía otra modalidad de la invención, el
 10 compuesto de la fórmula (II) se puede convertir directamente en el compuesto de la fórmula (I)

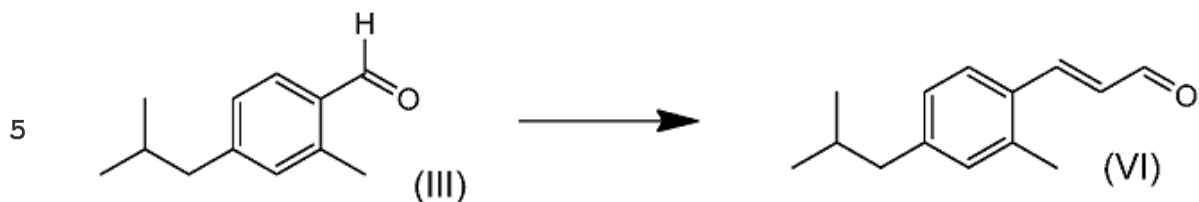


15 Las condiciones de reacción para esta transformación se conocen en general en la técnica, y pueden proceder con la reacción del compuesto (II) con tetracloruro de titanio y un compuesto de la formula (V) en diclorometano a -70°C. La hidrólisis del enol-acetato del compuesto
 20 intermedio con ácido sulfúrico diluido proporciona (VI) a 40% en una mezcla de regio isómeros.



25 El compuesto de la fórmula (III) se puede convertir

en el compuesto (VI) usando condiciones de Muller Conradi-Pieroh, en general, conocidas en la técnica.



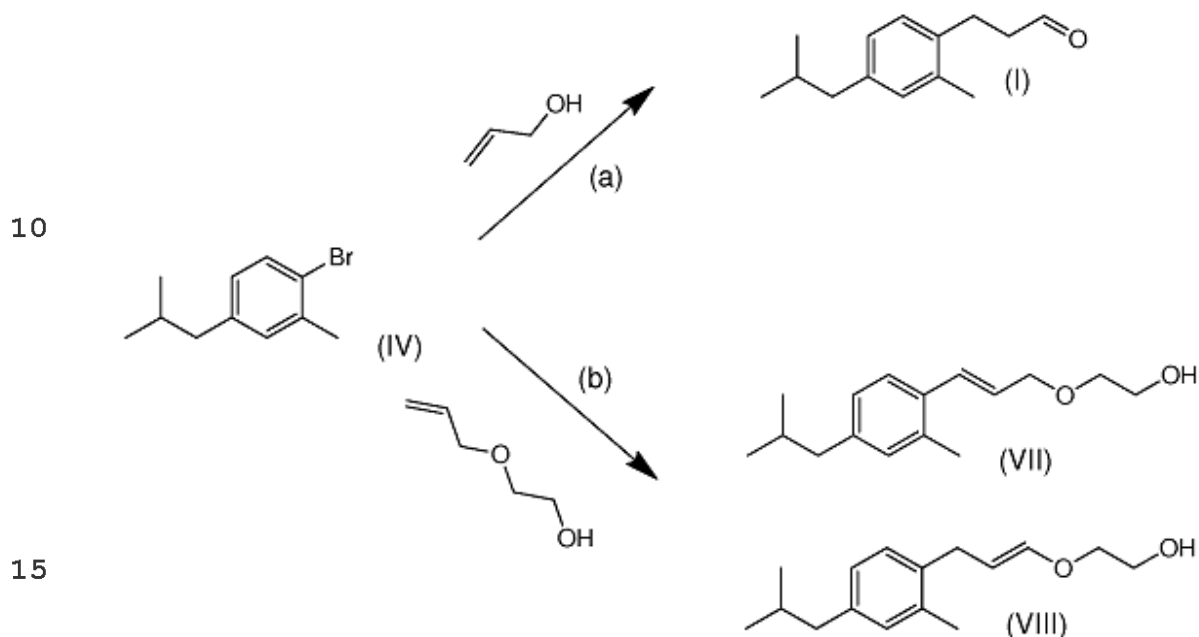
Las condiciones de reacción particulares incluyen convertir el benzaldehído (III) al dimetil-acetal por tratamiento con ortoformiato de trimetilo, seguido por
 10 reacción con etil-vinil-éter en la presencia de eterato de trifluoruro de boro catalítico a temperatura ambiente. Los acetales etoxi-metoxi del compuesto intermedio se hidrolizaron en la presencia de 5% de HCl para proporcionar (VI).

15 Otra ventaja acompañante con la inclusión del sustituyente de metilo en el material de inicio es que, a diferencia del 4-isobutil-benzaldehído sólido usado, por ejemplo, como un material de inicio en la síntesis del ingrediente de fragancia bien conocido Bourgeonal^{MR}, la
 20 presencia del sustituyente de metilo en el compuesto (III) hace al compuesto un líquido, que lo hace más fácil de manejar en una escala industrial.

Después en la presente, el compuesto de la fórmula (VI) se puede hidrogenar para proporcionar el compuesto de la
 25 fórmula (I). Las condiciones de hidrogenación en general se

conocen en la técnica, e incluyen hidrogenación catalítica del doble enlace en la cadena lateral de propenal sobre paladio sobre carbón de 5% a presión de 500 mbar.

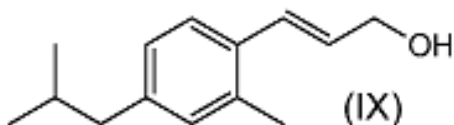
El compuesto (IV) descrito anteriormente en la presente se puede convertir adicionalmente de acuerdo con los esquemas de reacción



El esquema de reacción (a) describe la conversión del compuesto (IV) en el compuesto (I). Esta reacción se puede llevar a cabo por la reacción Heck de (IV) con alcohol alílico, catalizado por paladio en la presencia de una amina secundaria seguida por oxidación de la cadena lateral de propanol resultante, usando condiciones en general conocidas en la técnica, para proporcionar el compuesto (I).

El esquema de reacción (b) describe un proceso similar de hacer reaccionar un éter alílico con un compuesto

de la fórmula (IV) bajo condiciones Heck para proporcionar una mezcla de los compuestos (VII) y (VIII). La persona experta esperaría que la hidrólisis de ácido de la mezcla del compuesto (VII) y (VIII) daría por resultado una mezcla del
 5 compuesto (IX) y el compuesto deseado (I), y como tal, una ruta sintética que procede a través de esta mezcla, a primera vista, parecería poco prometedora.



10

Sin embargo, para sorpresa del solicitante, tanto los compuestos (VII) y (VIII) se convirtieron al compuesto (I) en la hidrólisis acídica que sugiere que (VII) se somete a la migración de doble enlace mediada por ácido a (VIII)
 15 antes de hidrolizar para dar el compuesto (I).

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

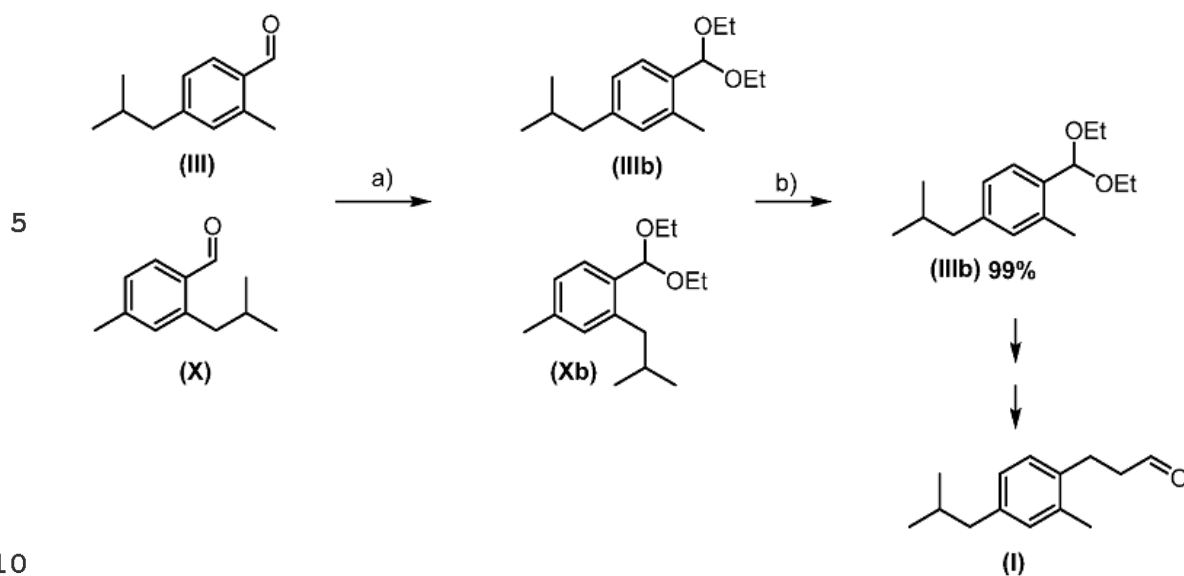
20 Cuando el compuesto (III) se obtiene en una mezcla con regio-isómeros, en particular se mezcla con 2-isobutil-4-metil-benzaldehído (X), es difícil separarla por destilación. Sin embargo, la separación del compuesto (III) se puede facilitar por destilación
 25 de los dialquilacetales correspondientes, de manera

preferente los dimetil-acetales correspondientes (IIIa + Xa) o dietil-acetales (IIIb + Xb). Esto se demuestra por la comparación de las diferencias_incrementadas de tiempos de retención en la separación GC que son
5 indicativas de una separación mejorada por destilación **(Figura 1)**.

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

La mezcla de regio-isómeros (III) y (X) se
15 convierte en una primera etapa a) a la mezcla correspondiente de dietilacetales (IIIb + Xb) por tratamiento con ortoformiato de trietilo y cantidades catalíticas de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. En una segunda etapa b), después de la neutralización de la mezcla de reacción
20 cruda, se realiza una destilación para obtener el dietil-acetal (IIIb) en forma esencialmente pura. El compuesto de la fórmula (IIIb) puede ser ya sea hidrolizado al compuesto de la fórmula (III), o convertido de manera directa al compuesto de la fórmula
25 (VI) de una manera similar como es descrito

anteriormente.



De manera alternativa, $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ se puede reemplazar por ácido p-toluenosulfónico (pTSA), y después de la remoción del isómero indeseado, la reacción de Müller-Cunradi se puede realizar aún en la presencia de pTSA. Por lo tanto la formación de acetal, destilación y reacción de Müller-Cunradi podría ser realizada como un proceso de “un bote”.

15

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona un método para purificar o separar el compuesto (III) y de esta manera para aumentar la pureza de los productos obtenidos en las reacciones adicionales, en particular el compuesto de la fórmula (I).

20

Ahora sigue una serie de ejemplos que sirven para ilustrar adicionalmente la invención.

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

A) 3-isobutil-tolueno (II)

Una mezcla de 3- y 5-isobutil-1-metilciclohex-1-eno frescamente destilada (700 g, 4.6 mol) se pasó verticalmente
 5 a través del tubo de vidrio (2X50 cm) se relleno con 100 g de paladio sobre pelotillas de alúmina (Aldrich, art. 205745) y se calentó a 200 °C. El ciclohexeno se pasó a través de la columna a una velocidad de 2 ml/min a 32 mbar. El producto
 10 crudo (II) se condensó y se recolectó en un recipiente al fondo de la columna. El producto, que contiene 90% (II) y 10% de 1-isobutil-3-metilciclohexano se purificó por destilación (bp. 105 °C, 88 mbar) sobre una columna empacada de 50 cm para proporcionar (II) puro (566 g, 83% de rendimiento).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (dd, J = 7.58 Hz, 1H), 7.05
 15 (m, 3H), 2.52 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.82 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 141.7 (s), 137.6 (s), 130.0 (d), 128.0 (d), 126.4 (d), 126.2 (d), 45.5 (t), 30.3 (d), 22.5 (2q), 21.5 (q) ppm. GC/MS (EI): 148 (M⁺, 26), 106 (42), 105 (100), 103 (8), 91 (18), 79
 20 (7), 77 (11), 43 (8), 41 (8), 39 (8).

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

El reactor se hizo fluir con nitrógeno y se adicionó (II) (5440 g, 36.7 mol). Se adicionaron polvo de hierro (102 g, 1.8mol) y yodo (1 g) en tanto que se agita. La
 25 mezcla se enfrió a 10°C y se adicionó gota a gota dibromo

(5860 g, 36.7 mol) durante 6 horas a 10°C. Durante la adición un equivalente molar de ácido bromhídrico se produce que el cual debe absorber por medios apropiados. Después de la adición, la reacción se agitó durante 1 h a temperatura
 5 ambiente y entonces se lavó con 10 l de NaOH 2M. La mezcla se extrajo dos veces con hexano, entonces las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se concentraron *in vacuo*. La destilación de ruta corta (120°C, 8 mbar) proporcionó (IV) (4580 g, 55% de rendimiento).

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 7.09 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.60 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 141.0 (s), 137.2 (s), 132.0 (d), 131.7 (d), 128.3 (d), 122.0 (s), 44.7 (t), 30.1 (d),
 15 22.9 (q), 22.3 (2q) ppm. GC/MS (EI): 228 (M⁺, 20), 226 (M⁺, 20), 186 (21), 185 (97), 184 (23), 183 (100), 105 (19), 104 (14), 103 (17), 77 (13).

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

Se colocaron virutas de magnesio (171 g, 7 mol) en
 20 un reactor y se cubrieron con THF. Se adicionó una cantidad pequeña (6 ml) de (IV) y la reacción se inició por calentamiento suave. El (IV) (1589 g, 7 mol) restante se mezcló con THF (3 l) y se adicionó gota a gota en tanto que se mantiene un reflujo suave (70-85°C) sin calentamiento
 25 externo. Después de que se completó la adición, la mezcla se

agitó a reflujo durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se adicionó gota a gota dimetilformamida (566 g, 7.7 mol) durante 1 hora que conserva la temperatura por abajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó
 5 durante 1 hora y entonces se extinguió con HCl enfriado con hielo (2M). La mezcla se extrajo con hexano, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. La destilación sobre una columna empacada de 100 cm (p.e. 105°C,
 10 2.5 mbar) dio (III) puro (592 g, 48% de rendimiento).

RMN-1H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.85 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 192.3 (d), 148.2
 15 (s), 140.5 (s), 132.6 (d), 132.3 (d), 132.2 (s), 127.1 (d), 45.4 (t), 30.1 (d), 22.4 (2q), 19.6 (q) ppm. GC/MS (EI): 176 (M⁺, 53), 134 (100), 133 (38), 106 (14), 105 (70), 103 (14), 91 (37), 77 (19), 43 (30), 41 (14).

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

20 Se cargó un reactor con (III) (1 kg, 5.68 mol), metanol (400 ml) y ortoformiato de trimetilo (900 g, 8.49 mol). La mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se adicionó ácido clorhídrico (37%, 1 g). La reacción fue exoterma y la temperatura se dejó enjuagar a 25°C, la mezcla se agitó
 25 durante 30 minutos. La reacción se extinguió con acetato de

sodio (20 g) y los productos volátiles se removieron por destilación bajo vacío. El acetal residual se cargó en un segundo reactor y se adicionó eterato de trifluoruro de boro (1 g) y se adicionó gota a gota etil-vinil-éter (538 g, 7.5 mol) durante 4 horas en tanto que mantiene la temperatura a 25-30°C. La reacción se extinguió con carbonato de sodio saturado (500 ml). Los metoxi etoxi acetales crudos resultantes se hidrolizaron con agua (500 ml) que contiene ácido clorhídrico (37%, 50 g) a 90°C durante 5 horas. El compuesto intermedio (VI) se destiló por la ruta corta a 120°C.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 15.89 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.31, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.94 (d, J= 6.60 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 194.0 (d), 150.4 (d), 145.5 (s), 137.8 (s), 131.9 (d), 130.3 (s), 128.7 (d), 127.5 (d), 126.7 (d), 45.3 (t), 30.1 (d), 22.40 (2q), 19.8 (q) ppm. GC/MS (EI): 202 (M⁺, 8), 187 (42), 159 (31), 145 (100), 141 (13), 131 (30), 129 (20), 128 (22), 116 (18), 115 (34).

E) 3-(4-Isobutil-2-metilfenil)propanal (I)

Se cargó el destilado (VI) en una autoclave y se adicionó isopropanol (200 ml). El aldehído insaturado se hidrogenó sobre paladio (5%) sobre carbón a presión de hidrógeno de 0.5 bar. La mezcla se filtró y se concentró *in*

vacuo. El producto crudo se purificó por destilación sobre una columna empacada de 50 cm (p.e. 116°C, 0.05 mbar) para proporcionar el producto (I) (926 g, 80% de rendimiento basado en (III)).

5 Olor: floral, aldehydico, verde, gomoso, Lilial, acuoso. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.88 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.0-6.95 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (400 MHz, 10 CDCl₃): δ = 202.2 (d), 140.2 (s), 136 (s), 135.9 (s), 131.6 (d), 128.6 (d), 127.3 (d), 45.4 (t), 44.6 (t), 30.6 (d), 25.5 (t), 22.9 (q), 19.7 (q) ppm. GC/MS (EI): 204 (M⁺, 23), 161 (100), 147 (26), 143 (49), 119 (84), 118 (34), 117 (33), 115 (33), 105 (59), 91 (36).

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

Una mezcla 85:15 de (III) y (X) (200 g, 1.13 mol) se colocó en un reactor y se adicionó complejo de THF de trifluoroborano (1 g, 0.01 mol). Se adicionó ortoformiato de 20 trietilo (200 g, 1.35 mol) durante 20 minutos a 25-30°C en tanto que se enfría con un baño de hielo. La mezcla de reacción roja oscura se agitó durante 10 minutos y entonces se adicionó trietilamina (2 ml, 0.01 mol) y la mezcla que contiene (IIIb) y (Xb) se destiló sobre una columna de 30 cm 25 rellena con cilindros de malla de alambre (2x3 mm) para

proporcionar (IIIb) puro (b.p 100°C, 2.6 mbar, 197 g, 69% de rendimiento)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.58, 1.47 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.56 (m, 4H), 2.42 (d, J = 7.09 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84 (dt, J = 13.39, 6.88x(2) Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.09x(2) Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.60 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 141.7 (s), 135.8 (s), 134.1 (s), 131.3 (d), 126.2 (2d), 100.2 (d), 61.3 (2t), 45.1 (t), 30.2 (d), 22.4 (2q), 18.9 (q), 15.25 (2q) ppm. GC/MS (EI): 250 (M⁺, 1), 206 (15), 205 (100), 177 (27), 162 (8), 134 (10), 105 (22), 103 (8), 91 (13), 57 (10), 29 (7).

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro a partir de la presente descripción de la invención.