



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 761**

21 Número de solicitud: 200900771

51 Int. Cl.:

C11B 9/00 (2006.01)

C07D 309/40 (2006.01)

C07D 307/92 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **12.03.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2009**

Fecha de la concesión: **24.06.2010**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **07.07.2010**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
07.07.2010

73 Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

72 Inventor/es: **Fernández Barrero, Alejandro;
Herrador del Pino, María del Mar;
Arteaga Burón, Pilar y
Rodríguez Diéguez, José Horacio**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de productos olorosos a partir de la planta *Bellardia trixago*.**

57 Resumen:

Procedimiento para la obtención de productos olorosos a partir de la planta *Bellardia trixago* mediante el cual se simplifica la obtención de dihidro-gamma-ionona ya que utiliza como material de partida extractos obtenidos a partir de *Bellardia trixago* y una sola etapa sintética a partir del extracto, siendo la misma enantioespecífica.

ES 2 324 761 B1

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de productos olorosos a partir de la planta *Bellardia trixago*.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis química que utiliza materiales de partida naturales, *Bellardia trixago*, para obtener compuestos olorosos tipo ámbar gris, preferiblemente dihidro- γ -ionona, α -ambrinol o ambra aldehído, para su utilización en perfumería como fijadores.

Estado de la técnica anterior

10 *Bellardia trixago* (L.) All., también denominada *Trixago apula* Steven y *Bartsia trixago* L. (Scrophulariaceae) es una planta que se encuentra ampliamente distribuida por la Región Mediterránea. Su composición química revela la existencia de diferentes tipos de productos naturales entre ellos, glicosidos de iridoides y de lignanos, flavonoides y terpenos. En Andalucía se ha detectado la presencia de hasta tres quimiotipos diferentes de la planta. Uno ellos es
15 endémico y contiene altas proporciones de monomalonilester de trixagol.

Trixagol posee un esqueleto monocíclico que constituye un bloque de construcción quiral adecuado para los productos de interés en perfumería dihidro- γ -ionona, α -ambrinol y ambra aldehído. Estos son compuestos olorosos resultado de la degradación oxidativa de ambreina, componente mayoritario del ámbar gris. Estos compuestos son
20 responsables en parte del aroma del ámbar gris y son muy apreciados en la industria de perfumería por su aroma y poder fijador. Desde su descubrimiento se han descrito diferentes síntesis para obtener estos compuestos. En la mayoría de ellas se ha usado un derivado de ciclohexano convenientemente funcionalizado como producto de partida, constanding de diferentes etapas.

25 La primera síntesis de dihidro- γ -ionona se debe a M. Stoll en 1955 [Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1955**, 1587-1593] y se realizó a partir de dihidro- α -ionona en siete etapas. Posteriormente se han desarrollado otras síntesis a partir de este mismo compuesto y de γ -ionona.

30 La fotoisomerización de dihidro- α -ionona usando lámparas de mercurio de alta presión y xileno como fotosensibilizador, o luz visible, oxígeno y azul de metileno como fotosensibilizador, seguido de reducción (Ph_3P) y desoxigenación ($\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}/\text{Ph}_3\text{P}/(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$) condujo a dihidro- γ -ionona [Serra, S.; Fuganti, C.; Brenna, E. *Flavour Frag. J.* **2007**, *22*, 505-511], así como la reducción quimioselectiva de γ -ionona con níquel Raney [Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **1999**, 1663-1666], con hidruro de tributilestano en presencia de Pd(II) [Fugati, C.; Serra, S.; Zenomi, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2761-2768] o con paladio sobre carbono al 5%
35 [Orinati, T.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1271-1275]. Aunque estas síntesis constan de pocas etapas, hay que tener en cuenta sin embargo, que la naturaleza no es una buena fuente de iononas, ya que son componentes minoritarios de diferentes aceites esenciales y sólo son accesibles por síntesis química.

40 Dihidro- γ -ionona se ha obtenido también a partir de otros derivados de ciclohexanos como son: 3-metil-2-ciclohexenona, 3-metil-2-ciclohexenona silil enol éter, (3,3-dimetilciclohexil)metil vinil éter y 2,2-dimetil-6-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo.

Otros productos de partida utilizados para la preparación de dihidro- γ -ionona han sido: geranilacetona que mediante ciclación origina una mezcla de dihidroiononas, siendo dihidro- γ -ionona el componente mayoritario de la mezcla
45 (Solicitud de patente JP54005970A), y el diterpeno esclareol que mediante degradación oxidativa de la cadena lateral y escisión de Grob rinde 4-(2,6,6-trimetil-2-vinilciclohexil)butan-2-ona. Esta mediante ozonólisis seguida de reducción, reordenamiento de Baeyer-Villiger y eliminación de ácido fórmico da lugar a una mezcla de dihidro- γ - y dihidro- α -ionona en proporción 8:1 [Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Páiz, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9543-9544]. Cuando a la ozonólisis de la vinilcetona le sigue un reordenamiento térmico origina dihidro- γ -ionona junto con pequeño porcentaje (15%) de formiato de 1,3,3-trimetil-2-(3-oxobutil)ciclohexilo [Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cuerva, J. M.; Segovia, A. *Synlett* **2000**, 1269-1272].

55 α -ambrinol ha sido obtenido a partir de 3-metil-2-ciclohexenona silil enol éter, de geranilacetona, de acetato de geranilo, de derivados de metilenciclohexilalcanona, de 2,5,5-trimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftaleno (EP406572 A1), de 3-metil-2-ciclohexen-1-ona, de β -ionona (EP 2733928 A1) y de dihidro- γ -ionona

60 Ambra aldehído, también conocido como γ -coronal, ha sido preparado a partir de (S)-2-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)etanol, previamente obtenido a partir de 2-metilciclohexanona, mediante C-alkilación malónica seguido de reducción con hidruro de litio y aluminio y posterior oxidación con dióxido de manganeso activado. Otras síntesis encontradas en bibliografía utilizan como material de partida (E)- y (Z)-(+)- γ -monociclofarnesol dihidro- γ -ionona y (+)- γ -ciclogeraniol

65 Todos estos procesos constan de múltiples etapas con la consiguiente disminución del rendimiento global del proceso y encarecimiento del mismo. La mayoría de estos procesos conducen a la formación de dihidro- γ -ionona y α -ambrinol como mezclas racémicas.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento mediante el cual se simplifica la obtención de dihidro- γ -ionona ya que utiliza como material de partida extractos obtenidos a partir de *Bellardia trixago* y una sola etapa sintética a partir del extracto, siendo la misma enantioespecífica. Por lo tanto, es un proceso que utiliza material vegetal renovable, más corto y que conduce al enantiómero natural de las moléculas finales

El ámbar gris es una secreción que se acumula en el tracto intestinal del cachalote. Desde muy antiguo esta secreción se ha considerado como un material valioso por su aroma, pero recientemente se ha prohibido su uso para evitar la pesca de cachalotes, y como consecuencia se han revalorizado los fijadores tipo ámbar gris como son dihidro- γ -ionona, α -ambrinol, ambra aldehído, ambrox, entre otros.

La presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de dihidro- γ -ionona y a través de ésta de otros productos tales como α -ambrinol y ambra aldehído, mediante la oxidación de diferentes extractos de *Bellardia trixago*.

El procedimiento de la invención, se utiliza para preparar los compuestos de fórmula general $C_{13}H_{22}O$ [4-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)-2-butanona], $C_{13}H_{22}O$ (1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2,5,5-trimetilnaftalen-2-ol) y $C_{14}H_{22}O$ [4-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)-2-metilenbutanal] a partir de extractos de *Bellardia trixago* (Fam. *Scrophulariaceae*), y comprende de forma general los siguientes pasos:

- a. obtención de un extracto a partir de material vegetal. Como material vegetal se utiliza toda la parte aérea de la planta seca y pulverizada, incluyendo pero no limitándose a hojas, flores, tallos y semillas. Los extractos se obtienen tanto en frío como en caliente en diferentes disolventes (hexano, éter, cloroformo, acetato de etilo, etanol, metanol y sus mezclas en todas proporciones) hasta agotamiento del material vegetal.
- b. Síntesis de dihidro- γ -ionona. Este producto se obtiene a partir de los extractos de *B. trixago* mediante oxidación con diversos oxidantes ($KMnO_4/NaIO_4$, $KMnO_4$ en acetona, $OsO_4/NaIO_4$, en lugar de $NaIO_4$ también se usa $Pb(OAc)_4$), o mediante ozonólisis entre $-100^\circ C$ y $0^\circ C$, usándose diferentes flujos de ozono (5-15 L/h), acompañada de reducción utilizando una variedad de reductores: $Zn/AcOH$, Me_2S , Na_2SO_3 , Ph_3P .
- c. Síntesis de α -ambrinol. Este producto se prepara a partir de dihidro- γ -ionona por tratamiento con diferentes ácidos de Bronsted (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido tríflico) y zeolitas en fase heterogénea,
- d. Síntesis de ambra aldehído. Este producto también se prepara a partir de dihidro- γ -ionona mediante metilénación y oxidación alílica.

La reacción de metilénación se lleva a cabo con el reactivo de Tebbe y con bromuro de trifenilmetilfosfonio/ n -BuLi, mientras que la de oxidación alílica se efectúa con dióxido de selenio y compuestos de Cr(VI).

De esta forma, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención productos olorosos que comprende los siguientes pasos:

- a. obtención de un extracto a partir de una muestra de *Bellardia trixago*;
- b. obtención de dihidro- γ -ionona a partir del extracto obtenido en el paso (a) mediante:
 - i. la oxidación del extracto de *Bellardia trixago* con un agente oxidante;
 - ii. ozonólisis entre $-100^\circ C$ y $0^\circ C$ del extracto obtenido en el paso (a), preferiblemente el flujo de ozono varía de entre 5 a 15 L/h; y
 - iii. reducción del producto obtenido en el paso (ii).

Por "productos olorosos" se refiere en la presente invención, a los productos tipo ámbar gris, es decir, a los productos con las mismas propiedades olorosas del ámbar gris secretado por el tracto intestinal del cachalote. Preferiblemente estos productos son dihidro- γ -ionona, α -ambrinol o ambra aldehído.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, el extracto se obtiene añadiendo un disolvente orgánico a la muestra de *Bellardia trixago*. Más preferiblemente este disolvente orgánico se selecciona de la lista que comprende hexano, *t*-butilmetiléter, cloroformo, acetato de etilo, etanol, metanol, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de procedimiento de la invención, la muestra de *Bellardia trixago* se obtiene a partir de la parte aérea de la planta seca y pulverizada. La parte aérea de la planta puede incluir, pero sin limitarse a hojas, flores, tallos, semillas o cualquiera de sus combinaciones.

ES 2 324 761 B1

El agente oxidante utilizado para la oxidación del extracto de *Bellardia trixago*, del paso (b) (i), se puede seleccionar de la lista que comprende tetroxido de osmio y metaperyodato sódico, permanganato potásico y metaperyodato sódico, tetroxido de osmio y tetraacetato de plomo, permanganato potásico y tetraacetato de plomo o permanganato potásico en acetona.

Por otro lado, el reductor utilizado en el paso (b) (iii), se puede seleccionar de la lista que comprende sulfuro de dimetilo, zinc y ácido acético, sulfito sódico o trifenilfosfina.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención, además comprende el siguiente paso:

c. obtención de α -ambrinol mediante tratamiento ácido de dihidro- γ -ionona obtenida en la paso (b).

Preferiblemente el tratamiento ácido para la ciclación se lleva a cabo seleccionando el ácido más preferiblemente de la lista que comprende ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido tríflico o zeolitas en fase heterogénea.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención, además comprende el siguiente paso:

d. obtención de ambra aldehído a partir de dihidro- γ -ionona obtenida en la paso (b) mediante metilación y posterior oxidación alílica.

En una realización preferida, la metilación se lleva a cabo con reactivo de Tebbe o bromuro de trifenilmetilfosfio/*n*-BuLi. Y la oxidación alílica se puede llevar a cabo con dióxido de selenio, trióxido de cromo-piridina, trióxido de cromo-3,5-dimetilpirazol o trióxido de cromo-hidroperóxido de *t*-butilo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad del procedimiento de la invención.

Ejemplo 1

Las partes aéreas secas y pulverizadas de *B. trixago* (100 g) se extrajeron con hexano, *t*-butilmetiléter, cloroformo, acetato de etilo, etanol, metanol y sus mezclas en todas proporciones (500 mL) en sistema soxhlet durante 12 h. Tras filtración se evaporó el disolvente bajo presión reducida originándose 3-5 g de extracto. Sobre una disolución del extracto (1 g) en *t*-BuOH (18 mL) y agua (2 mL) calentada a 45°C y bajo agitación, se adicionó una disolución acuosa de tetroxido de osmio al 0.2% (4 mL) y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 15 minutos. A continuación se adicionó metaperyodato sódico (3 g) y se prosiguió la agitación a la misma temperatura durante 5 h. Terminada la reacción, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un residuo que se fraccionó entre agua y *t*-butilmetiléter. La fase orgánica se lavó con sal muera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida obteniéndose un crudo de reacción (785.4 mg) que se cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose dihidro- γ -ionona [hexano: *t*-butilmetiléter (93:7)].

Ejemplo 2

El extracto (1 g) se disolvió en metanol (50 mL) y a la disolución metanólica se le añadió 50 mL de potasa metanólica al 10%. Transcurridas 12 h a temperatura ambiente se evaporó casi todo el metanol y se fraccionó con agua: *t*-butilmetiléter. La fase acuosa se extrajo con *t*-butilmetiléter. Las fases etéreas se reunieron y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se disolvió en piridina (5 mL). A la disolución piridínica se le añadió anhídrido acético (5 mL) y se dejó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se volcó cuidadosamente sobre hielo y una vez fundido, la fase acuosa se lavó con ácido clorhídrico 2N, disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un residuo constituido mayoritariamente por acetato de trixagol.

Ejemplo 3

Sobre una disolución del residuo enriquecido en acetato de trixagol (300 mg), obtenido según ejemplo 2, en diclorometano anhidro (30 mL), se burbujeó con una corriente de ozono (5 L/h) a -78°C durante 1 h. Transcurrido ese tiempo se burbujeó con una corriente de argón durante 5 minutos y se le añadió sulfuro de dimetilo (3 mL). La mezcla se dejó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 12 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice rindiendo dihidro- γ -ionona [hexano: *t*-butilmetiléter (93:7)].

ES 2 324 761 B1

Ejemplo 4

Sobre una disolución de dihidro- γ -ionona (1.0 mmol), obtenida como en el ejemplo 1 y 3, en tolueno anhidro (4 mL), bajo atmósfera de argón, se le añadió 258 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La disolución se volcó sobre una disolución saturada de bicarbonato sódico (100 mL) y se extrajo con *t*-butilmetiléter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografió en columna de gel de sílice rindiendo α -ambrinol.

10 Ejemplo 5

Sobre una disolución de dihidro- γ -ionona (1.68 mmol), obtenida como en el ejemplo 1 y 3, en 6 mL de THF anhidro a 0°C y bajo atmósfera de argón se adicionaron lentamente 3.6 mL de reactivo de Tebbe 0.5 M en hexano. Transcurridos 17 min. se adicionaron gota a gota 3.6 ml de MeOH, se diluyó con agua y se extrajo con *t*-butilmetiléter. La fase etérea se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un residuo que se disolvió en CH₂Cl₂ (7 mL). A esta disolución se le añadieron SeO₂ (93 mg) y *t*-BuOOH (5-6 M en decano, 0.7 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 4-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)-2-metilen-1-butanol y ambraldehído. A una disolución del alcohol alílico obtenido (0.17 mmol) en DMF (0.17 mL) enfriado a 0°C, se añadió dicromato de piridinio (81.5 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. Se diluyó con *t*-BuOMe y se filtró sobre gel de sílice rindiendo ambraldehído.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de productos olorosos que comprende:

- 5 a. obtención de un extracto a partir de una muestra de *Bellardia trixago*;
- b. obtención de dihidro- γ -ionona a partir del extracto obtenido en el paso (a) mediante:
- 10 i. la oxidación del extracto de *Bellardia trixago* con un agente oxidante;
- ii. ozonolisis entre -100°C y 0°C del extracto obtenido en el paso (a); y
- iii. reducción del producto obtenido en el paso (ii).

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el extracto se obtiene añadiendo un disolvente orgánico a la muestra de *Bellardia trixago*.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente orgánico se selecciona de la lista que comprende hexano, éter, cloroformo, acetato de etilo, etanol, metanol o cualquiera de sus combinaciones.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la muestra de *Bellardia trixago* se obtiene a partir de la parte aérea de la planta seca y pulverizada.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde la parte aérea se selecciona de la lista que comprende la hoja, flor, tallo, semillas o cualquiera de sus combinaciones.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente oxidante se selecciona de la lista que comprende tetroxido de osmio y metaperyodato sódico, permanganato potásico y metaperyodato sódico, tetroxido de osmio y tetraacetato de plomo, permanganato potásico y tetraacetato de plomo o permanganato potásico en acetona.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el flujo de ozono del paso (ii) varía de entre 5 a 15 L/h.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el reductor del paso (iii) se selecciona de la lista que comprende sulfuro de dimetilo, zinc y ácido acético, sulfito sódico o trifenilfosfina.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende:

- 40 c. obtención de α -ambrinol mediante tratamiento ácido de dihidro- γ -ionona obtenida en la paso (b).

10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde el ácido se selecciona de la lista que comprende ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido tríflico o zeolitas en fase heterogénea.

11. Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende:

- 45 d. obtención de ambra aldehído a partir de dihidro- γ -ionona obtenida en la paso (b) mediante metilación y posterior oxidación alílica.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde la metilación se lleva a cabo con reactivo de Tebbe o bromuro de trifenilmetilfosfonio/*n*-BuLi.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, donde la oxidación alílica se lleva a cabo con dióxido de selenio, trióxido de cromo-piridina, trióxido de cromo-3,5-dimetilpirazol o trióxido de cromo- hidroperoxido de *t*-butilo.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 324 761

② N° de solicitud: 200900771

② Fecha de presentación de la solicitud: 12.03.2009

③ 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	J. DE PASCUAL-T et al. Minor Components with the g-Cyclogeranil Geraniol Skeleton from <i>Bellardia trixago</i> (L) All. <i>Tetrahedron</i> . 1982. Vol 38(12), páginas 1837-1842, página 1837, columna 1, párrafos 1-3; página 1840, columna 2, párrafo 6 - página 1841, columna 1, párrafo 4.	1-13
A	ELISABETTA BRENNI et al. Optically Active Ionones and Derivatives: Preparation and Olfactory Properties. <i>European Journal of Organic Chemistry</i> . 2002. Páginas 967-978, página 975, columnas 1-2.	1-13
A	J. L ESTEBAN et al. Rapid Identification of Volatile Compounds in Aromatic Plants by Automatic Thermal Desorption-GC-MS. <i>Chromatographia</i> . 1996. Vol 43(1-2), páginas 63-72, página 68.	1-13
A	ES 2195777 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 01.12.2003, todo el documento.	
A	ES 2238003 B2 (UNIVERSIDAD DE JAEN) 01.04.2006, resumen.	

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 n°:

Fecha de realización del informe

27.07.2009

Examinador

M^a D. García Grávalos

Página

1/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C11B 9/00 (2006.01)

C07D 309/40 (2006.01)

C07D 307/92 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C11B, C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.07.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SÍ
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	J. De Pascual-T et al. Tetrahedron. 1982. Vol 38(12), páginas 1837-1842.	1982
D02	Elisabetta Brenna et al. European Journal of Organic Chemistry. 2002. Páginas 967-978.	2002
D03	J. L Esteban et al. Chromatographia. 1996. Vol 43(1-2), páginas 63-72.	1996
D04	ES 2195777 A1	01.12.2003
D05	ES 2238003 B2	01.04.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención divulga un procedimiento para la obtención de productos olorosos a partir de un extracto de la parte aérea de la planta *Bellardia trixago*, mediante un proceso de oxidación, ozonólisis y reducción, que simplifica la obtención de dihidro-gamma-ionona (reivindicaciones 1-8). A partir de este producto, mediante tratamiento ácido se obtiene el compuesto alpha-ambrinol (reivindicaciones 9-10) y, mediante mutilación y oxidación alílica se obtiene el compuesto ambra aldehído (reivindicaciones 11-13)

El documento D01 divulga el aislamiento de una serie de productos a partir de un extracto de hexano de *Bellardia trixago*, entre los que se encuentran, como componente mayoritario, el alcohol diterpeno trixagol, y como componentes minoritarios los compuestos 3,4,-dihidro-gamma-ionona y alpha-ambrinol, entre otros (ver página 1837, columna 1, párrafos 1-3; página 1840, columna 2, párrafo 6 - página 1841, columna 1, párrafo 4)

El documento D02 divulga la preparación y propiedades olfativas de iononas, y derivados, ópticamente activas, entre las que se encuentra la dihidro-gamma-ionona, producto de interés en perfumería, aislado en primer lugar del ámbar gris y posteriormente en extractos de hexano de *Bellardia trixago* (ver página 975, columnas 1-2)

El documento D03 divulga un procedimiento de identificación de compuestos volátiles en plantas aromáticas, por desorción térmica, empleando conjuntamente cromatografía de gases y espectrometría de masas. Entre las plantas estudiadas, se encuentra *Bellardia trixago* de la que se identifican, entre otros, los compuestos trixagol, 3,4,-dihidro-gamma-ionona y alpha-ambrinol (ver página 68)

El documento D04 divulga un procedimiento de obtención de productos olorosos tipo ámbar gris, mediante oxidación del compuesto esclareol, diterpeno labdánico aislado de *Salvia sclarea* o de otros productos de naturaleza diterpénica (ver todo el documento)

El documento D05 divulga un procedimiento de obtención de norambrenolida, enantioméricamente pura y racémica, producto de interés por sus propiedades olfativas, a partir de óxido de esclareol (ver resumen)

1. NOVEDAD y ACTIVIDAD INVENTIVA ((Art. 6.1 y 8.1) LP 11/1986)**1.1. REIVINDICACIONES 1- 13**

Los documentos D01 y D02 se consideran los más cercanos al estado de la técnica, ya que anticipan el aislamiento de 3,4,-dihidro-gamma-ionona y alpha-ambrinol a partir de un extracto de hexano de *Bellardia trixago*. Por otra parte, el documento D03 identifica la presencia de estos compuestos en dicha planta.

La diferencia entre los documentos D01-D03 y el objeto de las reivindicaciones 1-13 de la solicitud, radica en el procedimiento de obtención, que no se especifica o no coincide con el reivindicado.

Hoja adicional

En consecuencia, las reivindicaciones 1- 13 de la solicitud cumplen con el requisito de novedad y actividad inventiva ((Art. 6.1 y 8.1) LP 11/1986)

Los documentos D04 y D05, se refieren al estado de la técnica y no se consideran relevantes en relación con el objeto de la invención.