



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 195 777**

② Número de solicitud: 200200685

⑤ Int. Cl.7: **C07D 307/92**

C11B 9/00

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **22.03.2002**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2003**

Fecha de la concesión: **01.02.2005**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2005**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.03.2005

⑦ Titular/es: **Universidad de Granada
Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

⑦ Inventor/es: **Fernández Barrero, Alejandro;
Álvarez Manzaneda R., Enrique J. y
Chahboun, Rachid**

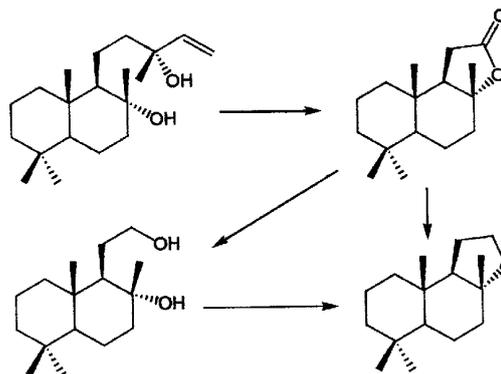
⑦ Agente: **Herrera Dávila, Álvaro**

⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol.

La presente invención consiste en sendos procedimientos para la obtención de (-)-8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, más conocido como (-)-Ambrox, a partir de esclareol. Mediante tratamiento de esclareol con permanganato potásico y bisulfato potásico se obtiene 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona, también conocida como *nor*-ambreinolida, que se reduce directamente hasta (-)-ambrox mediante tratamiento con borohidruro sódico en presencia de yoduro de cinc o con borohidruro potásico en presencia de trifluoruro de boro-eterato. Alternativamente, la reducción de la γ -lactona con borohidruro potásico o con vitride conduce a 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol, cuya ciclación hasta (-)-ambrox se efectúa mediante tratamiento con bromotricloruro de carbono y trifenilfosfina.



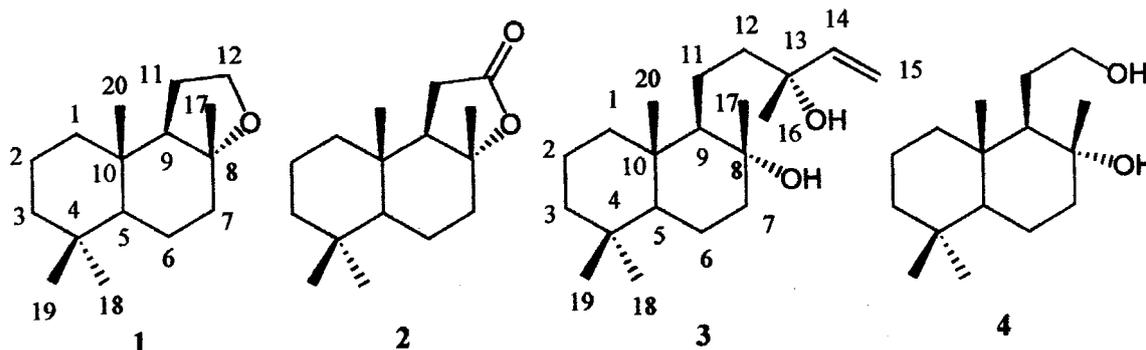
ES 2 195 777 B1

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

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol.

La presente invención consiste en sendos procedimientos de síntesis de (-)-8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (1), más conocido como (-)-Ambrox, a partir de esclareol (3). Durante la primera etapa de ambos procedimientos se obtiene 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona (2), también conocida como nor-ambreinolida. 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol (4) se aísla como intermedio en uno de los procesos.



Ambrox (1) es uno de los componentes del ámbar gris, metabolito que se encuentra en el tracto intestinal del cachalote (*Physetor macrocephalus* L.), donde se acumula formando cálculos de hasta 20 cm.

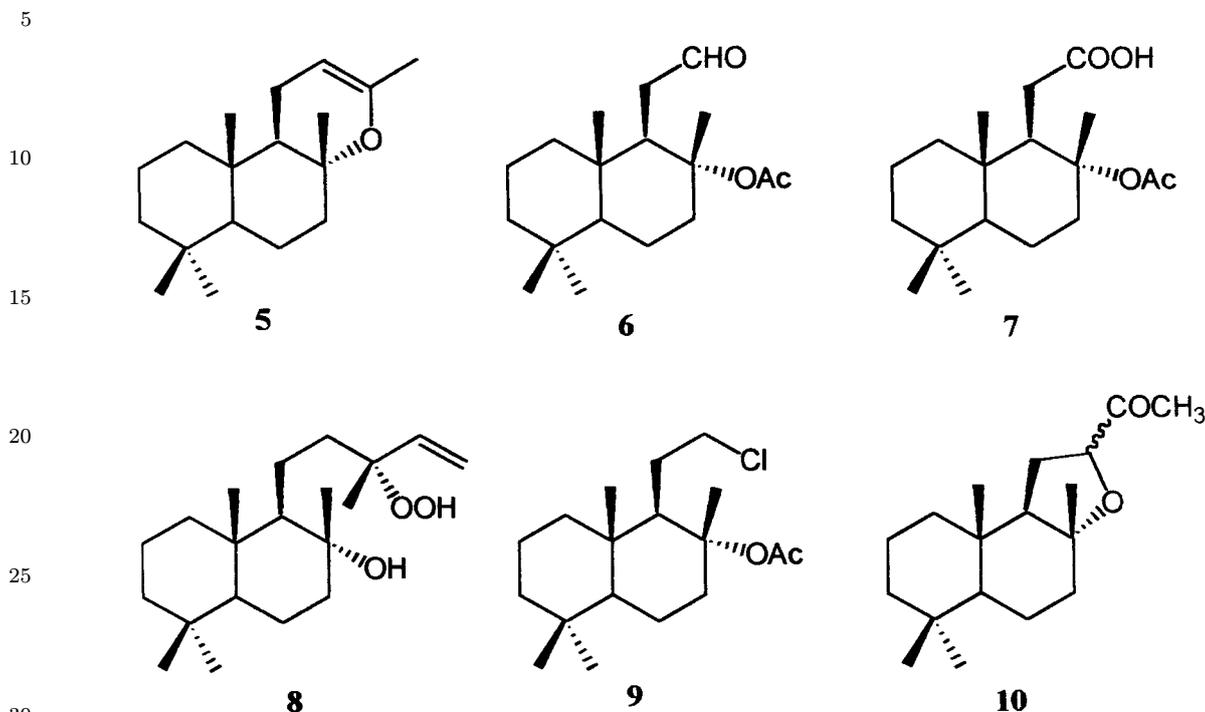
Desde muy antiguo esta secreción se ha considerado como un material muy valioso, tanto por su olor como por sus propiedades reconstituyentes y afrodisíacas. De entre los diferentes constituyentes de ámbar gris, el tetrametilperhidronaftofurano resulta ser el componente más importante desde el punto de vista comercial, ya que es la base de muchos productos, utilizados en perfumería como fijadores.

Se han descrito algunas síntesis parciales de (-)-Ambrox, en las que normalmente se parte de productos de naturaleza diterpénica. Entre éstos el más ampliamente utilizado ha sido el esclareol, diterpeno labdánico aislado de *Salvia sclarea* L. Así, en la primera síntesis desarrollada para (-)-Ambrox se utiliza este diterpeno como producto de partida. Mediante ozonólisis reductora del óxido de esclareol (5), obtenido de la degradación oxidativa del esclareol con permanganato potásico (54.5%), se obtiene el acetoxialdehído 6 (52.5%), que por reducción se transforma en el diol 4, cuya ciclación ácida proporciona (-)-Ambrox (1). También se ha llevado a cabo la oxidación de esclareol (3) mediante catálisis de transferencia de fase, obteniéndose, junto con esclareolida (2), el acetoxiácido 7; la saponificación y posterior lactonización de este último rinde la anterior (81.8%), que por reducción se transforma en el diol 4 (95%), que cicla hasta (-)-Ambrox (1), en presencia de un catalizador ácido sólido (90.5%). Otro proceso diferente que parte de esclareol (3) comprende la oxidación de éste, con peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido, hasta el hidroperóxido 8, que se transforma en (-)-Ambrox (1), mediante tratamiento con acetato cúprico y sulfato ferroso en metanol, con un rendimiento global del 12%. Relacionado con el anterior, el óxido de esclareol (5), se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno y ácido acético en tetrahidrofurano, originando un \square -hidroperoxiéter, que con cloruro ferroso y cloruro cuproso en metanol, da el cloroderivado 9 (73%), cuya ciclación con hidróxido potásico en isopropanol acuoso conduce a (-)-Ambrox (1) (92%). Otro proceso en el que se parte de (-)-esclareol (3) implica el tratamiento de éste con tetróxido de osmio-peryodato sódico, que conduce a la formación de una mezcla de acetoxialdehído 6 y acetoxiácido 7, con un rendimiento del 80%, cuya reducción con hidruro de aluminio y litio proporciona el diol 4, con un 90% de rendimiento, que finalmente cicla, en presencia de cloruro de p-toluensulfonilo y piridina, dando 1 cuantitativamente. Más recientemente se ha descrito un procedimiento en que mediante ozonólisis de (-)-esclareol (3) en presencia de peryodato sódico o yodo se obtiene con elevado rendimiento la metilcetona 10, que tras someter a reacción de Baeyer-Villiger y ulterior reducción conduce a 1.

Además de esclareol (3), se han utilizado otros productos de partida, también de naturaleza diterpénica, tales como el manool o los ácidos (-)-abiético, levopimárico y labdanólico.

También se han descrito algunas síntesis totales de (\pm)-Ambrox, que generalmente se basan en procesos de ciclación de tipo biogénico, a partir de los ácidos farnésico y monociclofarnésico, o derivados de éstos.

En los últimos años se ha publicado así mismo, la síntesis total de (-)-Ambrox (1). Más recientemente se ha descrito una síntesis de (\pm)-Ambrox (1) a partir de (*E*)-nerolidol y β -ionona, mediante un proceso de reordenamiento [2,3]-sigmatrápico.



La presente invención aporta sendos procedimientos de síntesis de (-)-Ambrox (1) a partir de (-)-esclareol (3). La primera etapa implica la degradación del enlace C₁₂-C₁₃, mediante tratamiento con permanganato potásico a temperatura ambiente, rindiendo 2 con un rendimiento superior al 90%. La reducción directa de 2 hasta (-)-ambrox (1) se alcanza con un rendimiento en torno al 80%, mediante tratamiento con borohidruro sódico en presencia de yoduro de cinc o con borohidruro potásico en presencia de trifluoruro de boro. Alternativamente se transformó 2 en 1, a través del diol 4. La reducción de esta lactona con vitride o borohidruro potásico proporciona 4, con rendimientos del orden del 95%. El tratamiento de 4 con bromotriclorometano y trifenilfosfina en cloruro de metileno a reflujo transcurre con completa estereoselectividad, rindiendo (-)-ambrox (1) con un 92% de rendimiento.

Los estudios previos realizados por nosotros para efectuar la degradación de la cadena lateral de (-)-esclareol (3), que conduce al esqueleto de homodrimano, nos llevaron a adoptar el sistema tetróxido de osmio-peryodato sódico como el más eficaz para cubrir este objetivo. Algunas desventajas de este método son la toxicidad y el precio del reactivo oxidante. Asimismo, la formación del acetoxiacido 7 durante el proceso de oxidación obliga a emplear en la etapa siguiente hidruro de aluminio y litio como reductor, que resulta peligroso en su uso a gran escala. Estos hechos hacen aconsejable la búsqueda de otros métodos de degradación más adecuados, sobretodo desde el punto de vista industrial.

Con este objetivo hemos centrado nuestra atención en la utilización de permanganato potásico como agente oxidante.

Se realiza a continuación una descripción de la invención destacando aquellos aspectos más significativos. Así, el tratamiento de esclareol (3) con permanganato potásico conduce con moderado rendimiento a la formación de la metilcetona 11 y cantidades variables del enoléter 5. El rendimiento de 11 se ve afectado por la cantidad de agua que acompaña a la acetona que se emplea como disolvente, disminuyendo el mismo al aumentar la proporción de agua. Durante el proceso se consumen tres equivalentes de oxidante, no variando la proporción de 11 al adicionar mayor exceso de permanganato.

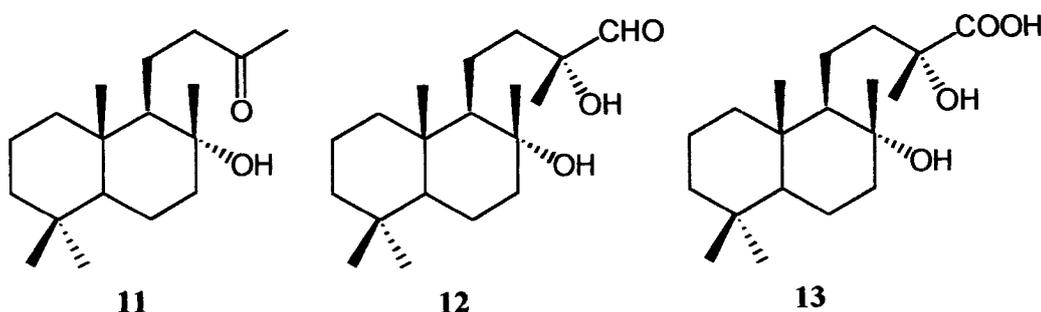
Un mecanismo compatible con las anteriores observaciones debe implicar la ruptura inicial del doble enlace del esclareol (3) para rendir el aldehído 12, que en una etapa subsiguiente se oxida hasta el ácido 13, que en una tercera etapa sufre descarboxilación oxidativa rindiendo la metilcetona 11. El bajo rendimiento obtenido en metilcetona 11 por investigadores precedentes cabe atribuirlo a la gran cantidad de

sal potásica del ácido 13, formada en el medio fuertemente alcalino de la reacción, y que se solubiliza en la fase acuosa durante el procesado.

En las anteriores condiciones de reacción no prosigue la degradación de la cadena lateral hasta el esqueleto de homodrimano. La metilcetona 11, en equilibrio con una pequeña proporción de enoléter 5, es estable en el medio oxidante. Sin embargo, 5 es un sustrato adecuado para proceder a su degradación hasta homodrimano; si se consigue generar este enoléter en el medio oxidante de permanganato, se podrá completar en una única etapa la conversión de esclareol (3) en derivados homodrimánicos.

De acuerdo con el anterior argumento se ha planteado la posibilidad de efectuar la oxidación de esclareol (3) con permanganato en condiciones que favorezcan la transformación de la metilcetona 11 en el enoléter 5. Esta transformación podría, en principio, efectuarse utilizando agentes deshidratantes o en condiciones ácidas. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de agentes deshidratantes, como sulfato de cobre, se obtiene 11 como único producto. El mismo resultado se alcanza cuando la reacción se efectúa con permanganato potásico - gel de sílice. También se ha ensayado la oxidación en presencia de zeolitas, con resultados similares. Se ha logrado la degradación del enlace C₁₂-C₁₃, para rendir el esqueleto de homodrimano, efectuando el proceso en presencia de ácido acético.

Cuando la oxidación se lleva a cabo con permanganato potásico en acetona-agua y en presencia de ácido acético se obtiene con más de un 90% de rendimiento una mezcla constituida por el acetoxiácido 7 y la lactona 2, en la relación 3:2. Durante el proceso se consumen seis equivalentes de oxidante. En el medio ácido, la metilcetona 11 cicla hasta enoléter 5, que sufre ruptura oxidativa de su doble enlace para proporcionar el acetoxialdehído 6, que experimenta ulterior oxidación hasta el acetoxiácido 7. Éste en el medio ácido acuoso lactoniza parcialmente transformándose en 2. También se observa que la proporción de lactona 2 aumenta cuando se incrementa la temperatura de la reacción. El proceso exotérmico se ve favorecido al aumentar la velocidad de la adición de permanganato.



De nuevo, la formación de acetoxiácido 7 obligaría a utilizar un reductor fuerte, como el hidruro de aluminio y litio, en la siguiente etapa o a transformar éste completamente en la lactona 2, que también resulta de interés por sus notables propiedades olorosas, que se puede reducir con reactivos más suaves. La utilización de ácido acético presenta también ciertos inconvenientes. Por una parte, el procesado de la reacción se hace más laborioso, y por otro lado en ese medio de reacción ésta resulta considerablemente exotérmica, dificultando su control.

Tomando en cuenta las anteriores consideraciones se han investigado otras condiciones ácidas para efectuar la oxidación con permanganato, que permitan un procesado más sencillo y una completa transformación en *nor*-ambreinolida (2). El tratamiento de esclareol (3) con permanganato potásico en acetona-agua, y en presencia de bisulfato potásico, permite obtener, después de un tratamiento alcalino, la lactona 2 con un rendimiento superior al 90%.

El espectro de IR de la lactona 2 muestra banda de carbonilo a 1770 cm⁻¹, mientras que en el espectro de RMN-¹H es característico el singlete de metilo oxigenado a δ 1.33.

Se ha logrado la transformación directa de la lactona 2 en (-)-ambrox (1), con un rendimiento superior al 80%, mediante tratamiento con borohidruro sódico en presencia de yoduro de cinc. Esta transformación también se ha llevado a cabo utilizando borohidruro potásico en presencia de trifluoruro de boro - eterato.

Son características en el espectro de IR de 1 las bandas de éter a 1083 y 1006 cm⁻¹. La configuración en C-8 se ve confirmada por el espectro de RMN-¹H, que muestra el singlete del metilo geminal a oxígeno

ES 2 195 777 B1

a δ 1.07 y el del metilo angular a δ 0.83.

Se ha desarrollado un procedimiento alternativo para transformar 2 en 1, a través del diol 4. La reducción de 2 mediante calentamiento a reflujo con vitride® en tolueno condujo a 13, 14, 15, 16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol (4), con un rendimiento del 95 %. Las señales más características del espectro de RMN-¹H de 4 son sendos dobles tripletes a δ 3.42 (J = 10.3 y 6.9 Hz) y 3.75 (J = 10.3 y 4.3 Hz), debido a los protones del metileno oxigenado, y un singlete a δ 1.16 del metilo geminal a grupo hidroxilo.

El diol 4 se obtuvo también con elevado rendimiento (93-96 %) mediante tratamiento de 2 con borohidruro potásico en etanol a reflujo.

Finalmente, se lleva a cabo la ciclación de 4, que procede con completa estereoselectividad, mediante calentamiento a reflujo de una disolución de diol en cloruro de metileno con bromotriclorometano y trifilfosfina, obteniéndose (-)-ambrox (1) con un 92 % de rendimiento.

Se presenta a continuación una forma de realización preferida de la invención en la que se incide en los procesos de obtención y las propiedades de los productos obtenidos.

Obtención de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona (2)

Sobre una disolución de (-)-esclareol (10.0 g, 32.46 mmoles) en acetona (150 mL) y H₂O (50 mL) se añade KHSO₄ (20.0 g) y se mantiene bajo agitación durante 5 min. A continuación se añade KMnO₄ (32.0 g, 202.4 mmoles) en pequeñas porciones, y se continúa la agitación durante 5 h más. Se adiciona a continuación sucesivamente una disolución de NaOH (8.4 g) en H₂O (150 mL) y otra 2N de NaHSO₃ (20 mL), prosiguiendo la agitación durante 15 min más. Se filtra, lavando con acetona (100 mL) y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose una solución acuosa que se mantiene a reflujo durante 1 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se adiciona HCl 2N hasta pH 5-6. El sólido que cristaliza se separa por filtración y se seca a vacío, obteniéndose 7.5 g de 2 (92 %).

IR : 1775, 1193, 1128, 1080, 914 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.82 (3H, s, Me-10), 0.87 (3H, s, Me β -4), 0.89 (3H, s, Me α -4), 1.04 (1H, dd, 12.6 y 3.5, H-5), 1.31 (3H, s, Me-8), 1.86 (1H, dq, J= 14.0 y 3.5 Hz, H-6eq), 1.95 (1H, dd, J= 14.8 y 6.5 Hz, H-9), 2.06 (1H, dt, J= 11.7 y 3.3 Hz, H-7eq), 2.21 (1H, dd, J= 12.2 y 6.5 Hz, H-11), 2.39 1H dd J= 16.2 14.8 Hz H-11.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 39.5 (C-1), 18.0 (C-2), 42.1 (C-3), 33.1 (C-4), 56.6 (C-5), 20.5 (C-6), 38.7 (C-7), 86.3 (C-8), 59.1 (C-9), 36.0 (C-10), 28.7 (C-11), 176.8 (C-12), 20.9 (C-17), 33.1 (C-18), 21.5 (C-19), 15.0 (C-20).

EMIQ : m/z 250 (0.6 %), 235 (12 %), 206 (15 %), 191 (13 %), 150 (15 %), 123 (49 %), 67 (77 %), 55 (66 %), 43 (100 %).

Obtención de (-)-Ambrox (1)

Se adicionó yoduro de cinc (7.7 g, 24 mmoles) poco a poco sobre una mezcla de 2 (4.0 g, 16 mmoles) y borohidruro sódico (1.2 g, 32 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), enfriada a 0°C y con agitación. La mezcla se continúa agitando durante 1 h a temperatura ambiente y otra hora más a reflujo. Se deja enfriar y se filtra a través de celite, lavando con éter etílico (30 mL). El filtrado se evapora a vacío rindiendo 3.2 g de (-)-ambrox (1) (85 %).

P.f. : 74-76°C (MeOH/H₂O)

[α] D : -18.8° (c 0.68, CHCl₃)

IR (nujol): 1083, 1006, 978, 915 cm⁻¹.

RMN- ¹H (300 MHz): δ 0.81 (3 H, s, Me-10), 0.82 (3 H, s, Me β -4), 0.86 (3 H, s, Me α -4), 1.07 (3 H, s, Me β -8), 3.81 (1H, q, 8.2, H-12), 3.88 (1H, dt, 12.6, 12.6, 8.6, H-12').

RMN-¹³C (75 MHz): 39.7 (C-1), 18.4 (C-2), 42.4 (C-3), 33.1 (C-4), 57.2 (C-5), 20.6 (C-6), 39.9 (C-7), 79.91 (C-8), 60.1 (C-9), 36.2 (C-10), 22.6 (C-11), 65.0 (C-12), 21.1 (C-17), 33.6 (C-18), 21.1 (C-19), 15.0 (C-20).

ES 2 195 777 B1

Obtención de 1, mediante tratamiento de 2 con KBH_4 , en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Sobre una mezcla de 2 (5.0 g, 20 mmoles) y borohidruro potásico (2.1 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), enfriada a 0°C y sometida a agitación, se añade en porciones trifluoruro de boro - eterato (5.6 g, 40 mmoles). La mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 50 min y luego durante 2 h a reflujo. Tras filtrar a través de celite, lavando con éter etílico (40 mL), se evapora a presión reducida obteniéndose 3.7 g de (-)-ambrox (1) (80%).

Obtención de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol (4) mediante reducción de 2 con vitride

Sobre una disolución de 2 (5.0 g, 20.0 mmoles) en tolueno (50 mL) se añade una disolución de vitride en tolueno (2.5 eq) y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 h. Se evapora el etanol, se añade H_2O (100 mL) y éter etílico (200 mL). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 30 mL), se seca, filtra y evapora, rindiendo 4.8 g (95%) de 4:

P. F.: 132-134 (MeBu^tO)

$[\alpha]_D$: -15° (c 1, CHCl_3)

IR (nujol): 3242, 1273, 1155, 1085, 1052, 915 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz): δ 0.77 (6 H, s, Me-10 y Me β -4), 0.85 (3 H, s, Me α -4), 1.16 (3 H, s, Me β -8), 1.87 (1H, dt, 12.2, 3.1, H-7eq), 3.42 (1H, dt, 10.3, 6.9, H-12), 3.75 (1H, dt, 10.3, 4.3, H-12').

RMN-¹³C (75 MHz): 39.3 (C-1), 18.4 (C-2), 41.9 (C-3), 33.2 (C-4), 56.0 (C-5), 20.4 (C-6), 44.1 (C-7), 72.9 (C-8), 59.2 (C-9), 38.9 (C-10), 27.8 (C-11), 64.0 (C-12), 25.0 (C-17), 33.2 (C-18), 21.5 (C-19), 15.3 (C-20).

EMIQ : m/z 252 (0.4%), 236 (3%), 221 (5%), 177 (26%), 151 (18%), 123 (17%), 109 (43%), 95 (49%), 69 (62%), 67 (44%), 43(100%).

Obtención de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol (4) mediante reducción de 2 con KBH_4

Sobre una disolución de 2 (5.0 g, 20.0 mmoles) en etanol (50 mL), enfriada a 0°C, se añade KBH_4 (2.8 g, 51.95 mmoles) y se calienta a reflujo durante 10 h. Se evapora el disolvente y el residuo se fracciona entre H_2O (50 mL) y éter etílico (100 mL), lavando la fase orgánica con salmuera (4 x 50 mL). Tras secar y evaporar el disolvente se obtienen 4.8 g (95%) del diol 4.

Obtención de 1 mediante ciclación de 4

Sobre una disolución de diol 4 (2.0 g, 7.8 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 mL) se adiciona CBrCl_3 (4.7 g, 23.5 mmoles), PPh_3 (3.3 g, 11.8 mmoles) y NaHCO_3 (4.0 g), y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 h. Se diluye con éter etílico (300 mL) y se lava sucesivamente con H_2O (2 x 100 mL) y salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca, y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo que se disuelve en hexano caliente (200 mL). El sólido que cristaliza tras enfriar se filtra proporcionando 1.7 g (92%) de (-)-ambrox (1).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, **carac-**
5 **terizado** por la degradación del enlace C₁₂-C₁₃, para dar 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona,
y reducción de ésta hasta (-)-ambrox.

2. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según
la reivindicación 1, **caracterizado** por la formación de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona, con
10 más de un 90 % de rendimiento, mediante oxidación de esclareol con KMnO₄ en presencia de KHSO₄.

3. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol,
según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por la reducción de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-
15 γ -lactona con borohidruro sódico en presencia de yoduro de cinc para dar (-)-8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-
tetranorlabdano (ámbox) con un rendimiento del orden del 85 %.

4. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol,
según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por la reducción de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-
20 γ -lactona con borohidruro potásico en presencia de trifluoruro de boro - eterato para dar (-)-8 α ,12-epoxi-
13,14,15,16-tetranorlabdano (ámbox), con un rendimiento del 80 %.

5. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol según
reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por la degradación del enlace C₁₂-C₁₃ para dar 13,14,15,16-
25 tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona, reducción de ésta hasta 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol y ci-
clación del diol hasta (-)-ambrox.

6. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según
la reivindicación 5, **caracterizado** por la reducción de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona, ob-
30 tenida según la reivindicación 2, con vitride, para originar 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12-diol con un
95 % de rendimiento.

7. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según
la reivindicación 5, **caracterizado** por la reducción de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8 α ,12- γ -lactona, ob-
35 tenida según la reivindicación 2, con borohidruro potásico para originar 13,14,15,16-tetranorlabdano-
8 α ,12-diol con un rendimiento en torno al 95 %.

8. Procedimiento para la obtención de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según
las reivindicaciones 2, 5, 6 y 7, **caracterizado** por la ciclación del alcohol 13,14,15,16-tetranorlabdano-
40 8 α ,12-diol, mediante tratamiento con CBrCl₃ y Ph₃P, para originar estereoselectivamente (-)-8 α ,12-epoxi-
13,14,15,16-tetranorlabdano (ámbox), con más de un 90 % de rendimiento.

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 195 777

② Nº de solicitud: 200200685

③ Fecha de presentación de la solicitud: 22.03.2002

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: C07D 307/92, C11B 9/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	JP 61-033184 A2 (TAKASAGO PERFUMERY CO., LTD.) 17.02.1986 (resumen) CAPLUS [en línea] [recuperado el 15.10.2003]. Recuperado de STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Nº de acceso 105:134193.	1,5
A		2-4,6-8
X	FR 2676229 A1 (ROURE, S.A.) 13.11.1992, todo el documento.	1,5,7
A		2-4,6,8
X	EP 0165458 A2 (T. HASEGAWA COMPANY, LTD.) 27.12.1985, todo el documento.	1,5,6
A		2-4,7,8
X	US 4814469 A (WHITESIDES, G.M.; DECORZANT, R. & NAEF, F.) 21.03.1989, columna 2, líneas 4-33.	1

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

22.10.2003

Examinador

G. Esteban García

Página

1/1