

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
16 de septiembre de 2010 (16.09.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/103145 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 13/02 (2006.01) *C11B 9/00* (2006.01)
C07C 29/00 (2006.01)

Horacio [ES/ES]; OTRI - Universidad de Granada, Completo Administrativo Triunfo, pab.1, E-18071 Granada (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2010/000105

(22) Fecha de presentación internacional:
11 de marzo de 2010 (11.03.2010)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200900771 12 de marzo de 2009 (12.03.2009) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **UNIVERSIDAD DE GRANADA** [ES/ES]; Hospital Real, Cuesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **HERRADOR DEL PINO, María del Mar** [ES/ES]; OTRI - Universidad de Granada, Completo Administrativo Triunfo, pab.1, E-18071 Granada (ES). **FERNÁNDEZ BARRERO, Alejandro** [ES/ES]; OTRI - Universidad de Granada, Completo Administrativo Triunfo, pab.1, E-18071 Granada (ES). **ARTEAGA BURÓN, Pilar** [ES/ES]; OTRI - Universidad de Granada, Completo Administrativo Triunfo, pab.1, E-18071 Granada (ES). **RODRÍGUEZ DIÉGUEZ, José**

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING FRAGRANT PRODUCTS FROM THE PLANT *BELLARDIA TRIXAGO*

(54) Título : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PRODUCTOS OLOROSOS A PARTIR DE LA PLANTA *BELLARDIA TRIXAGO*

(57) Abstract: The invention relates to a method for obtaining fragrant products from the plant *Bellardia trixago*, which simplifies the obtainment of dihydro-gamma-ionone through the use of extracts obtained from *Bellardia trixago* as starting material and a single synthesis step using the extract, said step being enantiospecific.

(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.



WO 2010/103145 A1

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PRODUCTOS OLOROSOS A PARTIR DE LA PLANTA *BELLARDIA TRIXAGO*

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 TECNICA ANTERIOR

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 químiotipos diferentes de la planta. Uno ellos es 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 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, constando de diferentes etapas.

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.

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 tributilestaño 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 % [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.

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 (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].

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.

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.

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.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

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 metilación y oxidación alílica.

La reacción de metilación 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 de 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°C y 0°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.

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 metilenación y posterior oxidación alílica.

En una realización preferida, la metilenación se lleva a cabo con reactivo de Tebbe o bromuro de trifenilmetilfosfonio/*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-hidropéroxido 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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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)].

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.

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 argon 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-metilenciclohexil)-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 ambra aldehído.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de productos olorosos que comprende:
 - 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°C y 0°C del extracto obtenido en el paso (a); y
 - iii. reducción del producto obtenido en el paso (ii).
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:
 - 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:
 - 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-hidroperóxido de *t*-butilo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2010/000105

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, C11B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. De Pascual-T et al. Minor Components with the -Cyclogeraniol Geraniol Skeleton from Bellardia trixago (L) All. Tetrahedron. 1982. Vol. 38(12), pages 1837-1842, page 1837, column 1, paragraphs 1-3; page 1840, column 2, paragraph 6 - page 1841, column 1, paragraph 4.	1-13
A	Elisabetta Brenna et al. Optically Active Ionones and Derivatives: Preparation and Olfactory Properties. European Journal of Organic Chemistry. 2002. Pages 967-978, page 975, columns 1-2.	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29.June.2010 (29.06.2010)

Date of mailing of the international search report

(30/06/2010)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

M^a D. García Grávalos

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2010/000105

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. L Esteban et al. Rapid Identification of Volatile compounds in Aromatic Plants by Automatic Thermal Desorption-GC-MS. Chromatographia. 1996. Vol. 43(1-2), pages 63-72, page 68.	1-13
A	ES 2195777 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA). 01.12.2003, the whole document.	1-13
A	ES 2238003 B2 (UNIVERSIDAD DE JAEN). 01.04.2006, abstract.	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2010/000105

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2195777 A B	01.12.2003	NONE	-----
-----	-----	-----	-----
ES 2238003 A B	01.08.2005	NONE	-----
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2010/000105

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 13/02 (2006.01)

C07C 29/00 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2010/000105

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C07C, C11B

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	J. De Pascual-T et al. Minor Components with the -Cyclogeranyl Geraniol Skeleton from Bellardia trixago (L) All. Tetrahedron. 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 Brenna et al. Optically Active Ionones and Derivatives: Preparation and Olfactory Properties. European Journal of Organic Chemistry. 2002. Páginas 967-978, página 975, columnas 1-2.	1-13

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 29.Junio.2010 (29.06.2010)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 30- JUNIO-2010 (30/06/2010)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado Mª D. García Grávalos N° de teléfono

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/000105

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	J. L Esteban et al. Rapid Identification of Volatile compounds in Aromatic Plants by Automatic Thermal Desorption-GC-MS. Chromatographia. 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.	1-13
A	ES 2238003 B2 (UNIVERSIDAD DE JAEN). 01.04.2006, resumen.	1-13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/000105

[illegible]

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 13/02 (2006.01)

C07C 29/00 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)