



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 334 878**

② Número de solicitud: 200850032

⑤ Int. Cl.:
C07D 307/94 (2006.01)
C07B 41/12 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)
A23L 1/226 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **08.09.2006**

⑩ Prioridad: **13.09.2005 JP 2005-264678**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2010**

Fecha de la concesión: **13.10.2010**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **27.10.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
27.10.2010

⑦ Titular/es:
TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
37-1, Kamata 5-chome
Ohta-ku, Tokyo, 144-8721, JP

⑦ Inventor/es: **Harada, Makoto;**
Matsuda, Hiroyuki;
Ishida, Kenya y
Yamazaki, Yuichiro

⑦ Agente: **Elzaburu Márquez Alberto**

④ Título: **Método para producir teaspirano ópticamente activo.**

⑦ Resumen:

Método para producir teaspirano ópticamente activo.
Un método para producir teaspirano ópticamente activo. Se ha deseado un método simplificado de producción del estereoisómero de teaspirano que tenga alta pureza óptica. Un compuesto alcohol que tiene una cadena principal específica se esterifica enantioselectivamente con una enzima, o un compuesto éster que tiene una cadena principal específica se hidroliza enantioselectivamente con una enzima. Se utiliza el éster ópticamente activo o el alcohol ópticamente activo resultante. Por lo tanto, se obtiene con rendimiento satisfactorio un teaspirano ópticamente activo que tiene una configuración deseada y alta pureza óptica.

ES 2 334 878 B1

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

ES 2 334 878 B1

DESCRIPCIÓN

Método para producir teaspirano ópticamente activo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir teaspirano ópticamente activo útil como componente saborizante o de fragancia, y a una composición aromática que comprende teaspirano ópticamente activo.

10 **Antecedentes de la invención**

Teaspiran[2,6,10,10-tetrametil-1-oxa-espiro[4,5]-deca-6-eno] es un compuesto conocido como componente saborizante contenido en una cantidad diminuta en diversos aceites esenciales tales como aceite de frambuesa y aceite de maracuyá (Bibliografía no de patentes 1), especialmente, se ha conocido por ser útil como componente saborizante y aromático (Bibliografía de patentes 1). No obstante, el teaspirano posee carbonos asimétricos en la segunda posición y en la quinta posición, dando 4 estereoisómeros, y se sabe que la relación de mezcla de los isómeros varía dependiendo de la fuente de los aceites esenciales (Bibliografía no de patentes 2 y Bibliografía no de patentes 3). Bajo estas circunstancias, se han estudiado diversos procedimientos para la producción de teaspirano (Bibliografía de patentes 2, Bibliografía de patentes 3, etc.); sin embargo, sus productos son racematos, mientras que una síntesis de un compuesto ópticamente activo descrito en la Bibliografía no de patentes 2 comprende esterificación mediante ácido fenil propiónico quiral y separación por HPLC, por lo tanto, la síntesis fue utilizable para microsíntesis pero no para uso práctico. Por ende, se ha deseado un método económico para la producción industrial de teaspirano como componente saborizante.

25 Bibliografía no de patentes 1: *Helv. Chim. Acta* 57, 1301 (1974)

Bibliografía no de patentes 2: *J. Agric. Food Chem.*, 40, 1188 (1992)

Bibliografía no de patentes 3: *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 196, 307 (1993)

30 Bibliografía de patentes 1: JP-A-60-1119

Bibliografía de patentes 2: JP-A-53-92757

35 Bibliografía de patentes 3: JP-A-61-134386

Descripción de la invención

Problema a resolver mediante la invención

40 Por consiguiente, los métodos convencionales tienen dificultades para obtener un estereoisómero deseado de teaspirano selectivamente; en consecuencia, se desea el desarrollo de un método de producción simplificado de un estereoisómero de teaspirano que tenga alta pureza óptica.

Métodos para resolver los problemas

45 Los presentes inventores se dedicaron a estudiar para resolver dicho problema y hallaron que se puede obtener teaspirano ópticamente activo con una configuración deseada con alta pureza óptica y buen rendimiento, usando un compuesto éster o compuesto alcohol ópticamente activo que se obtiene por esterificación estereoselectiva de un compuesto alcohol que tiene una cadena principal específica o hidrólisis estereoselectiva de un compuesto éster que tiene una cadena principal específica, usando una enzima, y se ha completado así la presente invención.

Es decir, la presente invención incluye los siguientes [1] a [11].

55 [1] Un método para producir teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*)



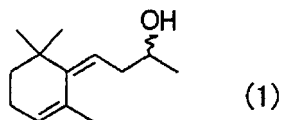
65

en donde * indica un átomo de carbono asimétrico:

ES 2 334 878 B1

el método se caracteriza porque la mezcla de isómeros ópticos de alcohol representada por la fórmula (1)

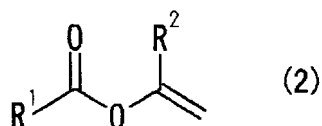
5



10

es enantioselectivamente esterificada en presencia de una enzima por un agente de esterificación de la fórmula general (2)

15



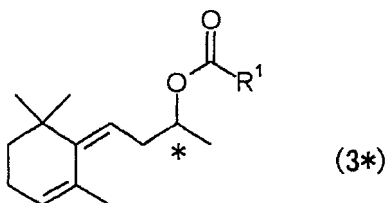
20

en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

25

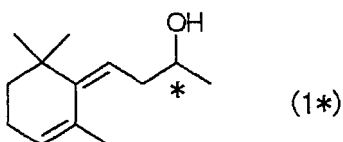
y se obtiene un éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) y/o un alcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1*)

30



35

40



45

en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente;

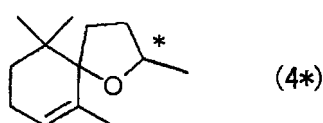
50

en donde * indica un átomo de carbono asimétrico; y la relación de abundancia de la forma R y la forma S de la fórmula 3* y dicha relación de la fórmula 1* son diferentes unas de otras, una contiene más forma R y la otra contiene más forma S), se aísla el alcohol ópticamente activo resultante (1*), y el alcohol (1*) se cicla mediante un catalizador de ácido.

55

[2] Método para producir teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*) en donde * indica lo mismo que se mencionó anteriormente:

60



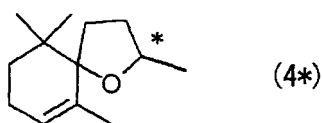
65

el método se caracteriza porque el éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) que se obtiene por el método de [1] se aísla, se hidroliza y se cicla mediante un catalizador de ácido.

ES 2 334 878 B1

[3] El método para producir teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*)

5



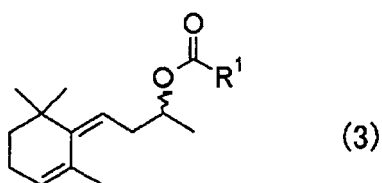
10

en donde * indica lo mismo que se mencionó anteriormente:

15

el método se caracteriza porque la mezcla de isómeros ópticos de éster representada por la fórmula (3)

20



25

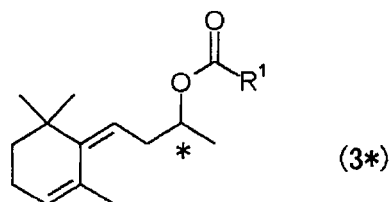
30 en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente;

30

se hidroliza enantioselectivamente en presencia de una enzima y se obtiene un éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) y/o un alcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1*)

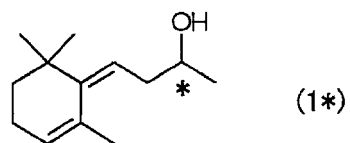
35

40



45

50



55

en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente;

60

en donde * indica lo mismo que se mencionó anteriormente; y la relación de abundancia de la forma R y la forma S de la fórmula (3*) y dicha relación de la fórmula (1*) son diferentes unas de otras, una contiene más forma R y la otra contiene más forma S

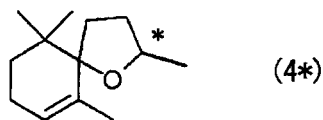
el alcohol ópticamente activo resultante de la fórmula (1*) se aísla, y el alcohol (1*) se cicla mediante un catalizador de ácido.

65

ES 2 334 878 B1

[4] Un método para producir un teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*) en donde * indica lo mismo que se mencionó anteriormente:

5



10

15 el método se caracteriza porque el éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) que se obtiene por el método de [3] se aísla e hidroliza, y luego se cicla mediante el catalizador de ácido.

[5] El método para producir un teaspirano ópticamente activo según cualquiera de [1]-[4] caracterizado porque la enzima es lipasa.

20

[6] Una composición aromática caracterizada porque contiene teaspirano ópticamente activo según cualquiera de [1]-[5] a 0,000001-10% en peso.

25

[7] Alimentos, bebidas, cosméticos y productos de almacén caracterizados porque contienen una composición aromática según [6].

[8] Uso de un teaspirano ópticamente activo según cualquiera de [1]-[5] para producir una composición aromática.

30

[9] Un método para composición aromática caracterizado porque un teaspirano ópticamente activo es producido por el método según cualquiera de [1]-[5], y dicho teaspirano se mezcla con un vehículo que es aceptable en la fabricación de productos químicos aromáticos y/u otra composición aromática.

[10] Uso del teaspirano ópticamente activo según cualquiera de [1]-[5] para producir alimentos y bebidas, cosméticos y productos de almacén.

35

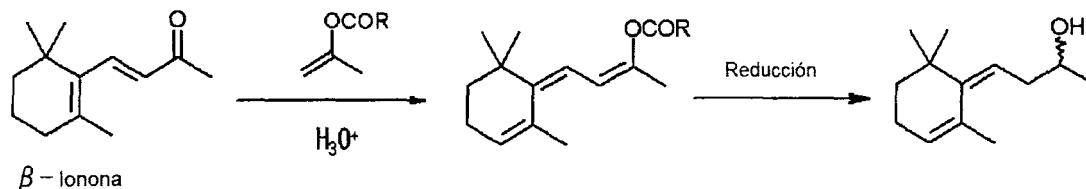
[11] Un método para producir alimentos y bebidas, cosméticos y productos de almacén, caracterizado porque se produce un teaspirano ópticamente activo por el método según cualquiera de [1]-[5] y se añade dicho teaspirano ópticamente activo.

40

Lo siguiente tiene como fin proveer una descripción detallada de la presente invención.

El racemato de un compuesto alcohol representado por la fórmula (1) que es un precursor de la invención se puede sintetizar de acuerdo con un método conocido (patente estadounidense No. 4011245, etc). Es decir, se puede sintetizar fácilmente a partir de β -ionona por esterificación de enol seguida de una reacción de reducción que se muestra a continuación.

45



55

Entonces, lo siguiente tiene como fin describir la esterificación enantioselectiva de la presente invención.

60

Una enzima preferida para utilizar en la presente invención es una hidrolasa, por ejemplo lipasa y similares. Estas enzimas en general están disponibles en el mercado.

65

Los ejemplos específicos de la enzima adecuada para uso en la presente invención incluyen lipasas originadas de *Aspergillus niger*, *Mucor javanicus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepasia*, *Pseudomonas fluorescence*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus niveus*, *Rhizomucor miehei*, *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Geotrichum candidum*, *Penicillium cyclopium*, *Penicillium roqueforti*, *Mucor miehei*, etc.

ES 2 334 878 B1

La hidrolasa particularmente preferida para utilizar en la presente invención es, por ejemplo, la lipasa originada de *Candida antarctica*.

Una hidrolasa utilizada en un método de la presente invención puede ser una enzima libre o enzima soportada que es inmovilizada por vehículo insoluble. Es preferible usar enzima inmovilizada por vehículo por cuestiones de facilidad y uso repetido.

Se prefiere el uso de cualquier vehículo que pueda inmovilizar una enzima, por ejemplo, un material polimérico natural tal como quitosano y dextrano; un material de resina sintético tal como poliacrilamida, acetilcelulosa y poliimida; un material mesoporoso cristalino de silicato, cerámica, vidrio poroso y aquellos en la forma de esfera, etc. Los ejemplos de métodos inmovilizados con vehículo incluyen el método de unión al vehículo, el método de entrecruzamiento, el método de aprisionamiento. Los ejemplos de la hidrolasa preferida para uso en un método de la presente invención incluyen una lipasa originada de *Candida antarctica*, CHIRAZYME L2 (Roche), Novozyme 435 o Novozyme SP 435 (Novo Nordisk).

La esterificación mediante una enzima de la presente invención se puede realizar sin disolvente; no obstante, es preferible usar un disolvente. Los ejemplos de disolventes que se pueden usar incluyen, aunque sin limitarse a ello: hidrocarburos, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, tolueno, xileno y similar; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, o-diclorobenceno y similares; éteres, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, metiléter terc-butílico, dimetoxi etano, éter etilenglicol dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; cetonas, por ejemplo, acetona, metiletilcetona y similares; amidas, por ejemplo, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetoamida, N-metil pirrolidona y similares; sulfóxidos, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo y similares; nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo y similares. Estos disolventes se pueden emplear solos o en una combinación de dos o más disolventes.

El disolvente más preferible entre éstos incluye heptano y tolueno. La cantidad de dicho disolvente utilizada es 1 a 100 veces para la cantidad del alcohol representada por la fórmula general (1), preferiblemente 5 a 50 veces.

La temperatura de reacción debe ser adecuada para la actividad de la enzima, preferiblemente 80°C o inferior, más preferiblemente 0°C a 50°C. El tiempo de reacción es usualmente entre 1 hora a 1 semana, preferiblemente entre 3 horas y 3 días. Un ejemplo de un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente representado por R¹ del agente de esterificación de la fórmula general (2) utilizada en la presente invención incluye un grupo fenol o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, o cíclico. El grupo alquilo incluye un grupo alquilo de cadena recta, ramificada, o cíclico, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo y un grupo hexilo, e incluye un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, grupo ciclopentilo, grupo metil ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

Estos grupos alquilo opcionalmente tienen un sustituyente tal como grupos arilo, grupos alcoxilo y átomos de halógeno, etc.

Un ejemplo de grupos arilo sustituido del grupo alquilo incluye grupos fenilo, grupos toliilo, grupos anisilo, un grupo clorofenilo y un grupo naftilo.

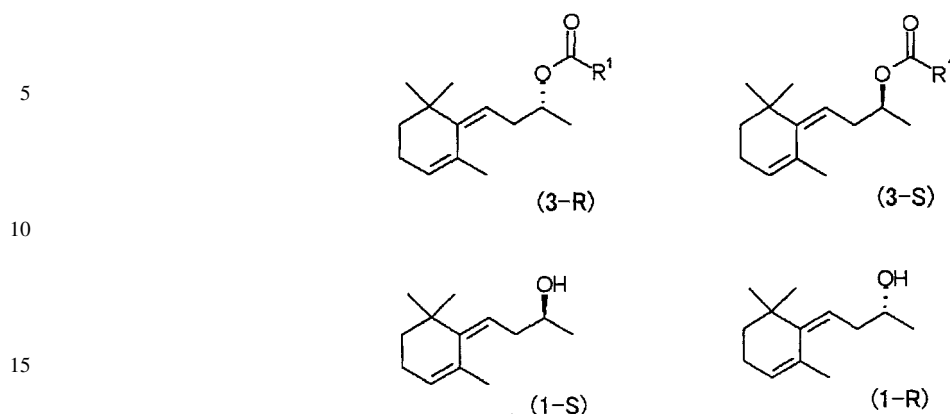
Un ejemplo de grupos alcoxi sustituido del grupo alquilo incluye grupos alquilo de cadena recta, ramificada, o cíclicos, por ejemplo, grupo alcoxi C₁₋₄, como un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, grupo 2-butoxi, grupo isobutoxi y grupo terc-butoxi.

Un ejemplo de átomos de halógeno sustituidos del grupo alquilo incluye flúor y cloro. Además, un sustituyente de un grupo fenilo representado por R¹ que opcionalmente tiene un sustituyente incluye grupos alquilo, grupos alcoxi, grupo nitro y átomos de halógeno, como ya se mencionó.

Un ejemplo de un grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alcoxi representado por R₂ del agente de esterificación representado por la fórmula general (2) utilizada en la presente invención incluye los grupos ejemplificados para R¹.

Los ejemplos específicos para el agente de esterificación representado por la fórmula general (2) de la presente invención incluyen ésteres de vinilo tales como acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo y benzoato de vinilo; ésteres de isopropenilo tales como acetato de isopropenilo, butirato de isopropenilo y benzoato de isopropenilo; ésteres de 1-etoxivinilo tales como acetato de 1-etoxivinilo, benzoato de 1-etoxivinilo. Particularmente, se prefiere el grupo acilo que tiene tres o más átomos de carbono tal como el propionilo de vinilpropionato, el butirilo de vinilbutirato y el butirilo de isopropenil-buirato. Además, los agentes de esterificación se pueden usar como disolventes.

En la reacción de esterificación enantioselectiva de la presente invención, dependiendo de la condición de reacción de las enzimas y del agente de esterificación, el éster rico (R) (3-R) y el alcohol rico (S) (1-S), o el éster rico (S) (3-S) y (R) el alcohol rico (1-R) pueden sintetizarse respectivamente



20 en donde, R¹ indica el mismo grupo que se mencionó anteriormente.

La hidrólisis enantioselectiva de los ésteres representada por la fórmula general (3) en un método de producción de la presente invención se describe de la siguiente manera.

Una enzima empleada para la hidrólisis enantioselectiva incluye las enzimas mencionadas anteriormente, se prefiere particularmente la lipasa.

La reacción de hidrólisis de la presente invención usualmente se realiza en un sistema que comprende un tampón fosfato solo o junto con un disolvente orgánico.

Un ejemplo específico del disolvente orgánico utilizado en la reacción incluye, aunque sin limitarse a ello, hidrocarburos alifáticos tales como, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como, por ejemplo, benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y o-diclorobenceno; éteres tales como, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, metiléter terc-butílico, dimetoxi etano, etilenglicol dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; cetonas tales como, por ejemplo, acetona y metil etil cetona; amidas tales como, por ejemplo, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetoamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo; nitrilos tales como, por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo. Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más disolventes.

Particularmente, los ejemplos de un disolvente preferido incluyen solución tampón de fosfato o disolvente en mezcla de solución tampón de fosfato y tetrahidrofurano, acetona o acetonitrilo y similares.

La cantidad de una hidrolasa utilizada es 0,01 a 100% en peso, preferiblemente 0,1 a 50% en peso, de compuestos éster representados por la fórmula general (3).

La temperatura de reacción debe ser adecuada para la actividad de las enzimas, preferiblemente 80°C o inferior, más preferiblemente 0°C a 50°C.

La propiedad líquida de la solución de reacción es de pH aproximadamente 3,0 a 10, preferiblemente pH aproximadamente 6,0 a 8,0. Se puede realizar el ajuste de la propiedad líquida, por ejemplo, solución acuosa de potasio dihidrógeno fosfato, solución acuosa de dipotasio hidrógeno fosfato y similar.

El tiempo de reacción es en general entre 1 hora y 1 semana, preferiblemente entre 4 horas y 3 días.

La enzima utilizada en la reacción se puede eliminar por tratamiento tal como filtración o separación después de completar la reacción, y la enzima se puede volver a utilizar varias veces después de la filtración cuando la enzima es inmovilizada por el vehículo insoluble.

En la hidrólisis enantioselectiva de la presente invención, dependiendo del tipo de enzima utilizada para la reacción y de la condición de reacción de la hidrólisis enantioselectiva, el éster rico (R) (3-R) y el alcohol rico (S) (1-S), o el éster rico (S) (3-S) y el alcohol rico (R) (1-R) se pueden sintetizar respectivamente.

El compuesto éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) y el compuesto alcohol ópticamente activo representado por la fórmula general (1*), que se esterifican enantioselectivamente o se hidrolizan enantioselectivamente, se pueden separar y purificar por métodos ordinarios tales como destilación, extracción, recristalización o cromatografía en columna, después de que la enzima se elimina por filtración, centrifugación o similar, o sin la eliminación de la enzima.

ES 2 334 878 B1

Además, el compuesto éster ópticamente activo separado se puede convertir a un compuesto alcohol ópticamente activo por hidrólisis ordinaria.

Un procedimiento para producción de teaspirano ópticamente activo por cierre de anillo de un alcohol ópticamente activo obtenido en el procedimiento anteriormente descrito se explica de la siguiente manera.

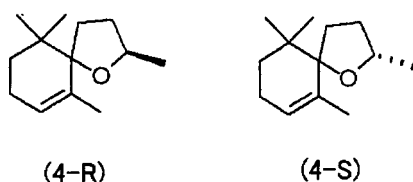
El catalizador de ácido utilizado en este procedimiento incluye un ácido protónico orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido paratoluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y similar, se prefiere particularmente ácido paratoluenosulfónico.

Un ejemplo del disolvente de reacción incluye hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, heptano, octano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y o-dicloro benceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metiléter terc-butílico, dimetoxietano, etilenglicol dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, se prefieren particularmente los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno.

La temperatura de reacción puede estar entre 0°C y 120°C, preferiblemente entre 50°C y 100°C. El tiempo de reacción usualmente puede ser entre 1 hora y 10 horas, preferiblemente entre 2 y 5 horas.

El teaspirano ópticamente activo resultante se puede purificar, por ejemplo por destilación, y se pueden añadir inhibidores de polimerización o aditivos antioxidantes y similares para prevenir la descomposición, polimerización o similar del teaspirano ópticamente activo durante la destilación. Los ejemplos de inhibidores de polimerización o aditivos antioxidantes empleados incluyen fenoles tales como butil hidroxitolueno (BHT), butil hidroxianisol (BHA), dibutil etil fenol (DEEP) y 4-metoxifenol, α -tocoferol, citrato de isopropilo, ácido nordihidroguaiarético, galato de propilo y similares.

Naturalmente, el teaspirano (R) se obtiene usando el compuesto (3-R) de un compuesto alcohol ópticamente activo para cierre de anillo mientras que el teaspirano (S) se obtiene usando el compuesto (3-S) de un compuesto alcohol ópticamente activo para cierre de anillo.



El teaspirano ópticamente activo (R) producido de acuerdo con la presente invención tiene aroma a frutas, durazno y miel, y esencia dulce, mientras que el teaspirano ópticamente activo (S) producido de acuerdo con la presente invención tiene aroma a alcanfor, menta, madera y eucalipto, que son claramente diferentes del racemato, y se pueden utilizar directamente para saborizar o dar fragancia a diversos productos, o mezclarse con otros componentes para formar una composición aromática y usar la composición para saborizar o dar fragancia a diversos productos.

Los ejemplos de otros componentes saborizantes o perfumantes que se pueden utilizar junto con el teaspirano ópticamente activo incluyen diversos perfumes sintéticos, aceites esenciales naturales, aceites esenciales sintéticos, aceites de cítrico, perfume animal y similares.

Los perfumes sintéticos que pueden estar contenidos no están limitados siempre que se utilicen en el modo convencional para saborizar o perfumar; por ejemplo, por lo menos uno o más perfumes sintéticos seleccionados del grupo que consiste en ésteres, alcoholes, aldehídos, cetonas, fenoles, éteres, lactonas, hidrocarburos, compuestos que contienen nitrógeno, compuestos que contienen azufre, y ácidos descritos en "Synthetic Fragrance and Flavor: Chemistry and Product Knowledge" (Motoichi INDO, publicado por Chemical Daily Co., Ltd.) y similares.

Los ejemplos de ésteres incluyen formiato de propilo, formiato de butilo, formiato de amilo, formiato de octilo, formiato de linalilo, formiato de citronelilo, formiato de geranilo, formiato de nerilo, formiato de terpinilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de cis-3-hexenilo, acetato de trans-2-hexenilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de decilo, acetato de dodecilo, acetato de dimetil undecadienilo, acetato de estiralilo, acetato de ocimenilo, acetato de mircenilo, acetato de dihidro mircenilo, acetato de linalilo, acetato de citronelilo, acetato de geranilo, acetato de nerilo, acetato de tetrahidro-mugol, acetato de lavandulilo, acetato de nerolidol, acetato de dihidrocuminilo, acetato de terpinilo, acetato de citrilo, acetato de nopilo, acetato de dihidroterpinilo, acetato de 2,4-dimetil-3-ciclohexenil metilo, acetato de miraldilo, acetato de veticol, propionato de decenilo, propionato de linalilo, propionato de geranilo, propionato de nerilo, propionato de terpinilo, propionato de triciclodecenilo, propionato de estiralilo, propionato de anisilo, butirato de octilo, butirato de nerilo, butirato de cinamilo, isobutirato

ES 2 334 878 B1

de isopropilo, isobutirato de octilo, isobutirato de linalilo, isobutirato de nerilo, isovalerato de linalilo, isovalerato de ioterpinilo, isovalerato de feniletilo, 2-metilvalerato de 2-metilpentilo, hexanoato de etilo, hexanoato de hexilo, 3-hidroxihexanoato de metilo, 3-hidroxihexanoato de etilo, octanoato de metilo, octanoato de octilo, octanoato de linalilo, nonanoato de metilo, undecilenato de metilo, benzoato de linalilo, cinamato de metilo, angelicato de isoprenilo, 5 gelanato de metilo, citrato de trietilo, acetoacetato de etilo, 2-hexilacetoacetato de etilo, bencil-acetoacetato de etilo, 2-etilbutirato de alilo, 3-hidroxiobutirato de etilo, nonanoato de etilo, decanoato de etilo, 2,4-decadienoato de propilo, 2,4-decadienoato de propilo, antranilato de metilo, N-metil-antranilato de etilo y similares.

Los ejemplos de alcoholes incluyen 3-heptanol, 1-nonanol, 1-undecanol, 2-undecanol, 1-dodecanol, prenol, 10-undecen-1-ol, dihidrolinalool, tetrahidromugol, mircenol, dihidromircenol, tetrahidromircenol, ocimenol, terpineol, hotrienol, 3-tuyanol, alcohol bencilico, alcohol β -feniletílico, alcohol α -feniletílico, 3-metil-1-pentanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 1-octanol, 3-octanol, 1-nonanol, 2-nonanol, 2,6-dimetil-heptanol, 1-decanol, trans-2-hexenol, cis-3-hexenol, metiltrimetilciclopentenilbutenol, citronelol, dihidro-mircenol, rodinol, geraniol, nerol, linalool, tetrahirolinalool, dimetioctanol, hiroxiitronelol, isopulegol, mentol, terpineol, dihiro-terpineol, carveol, dihirocarveol, alcohol de perilla, 4-tuyanol, mitenol, alcohol fenílico, farnesol, nerolidol, cedrenol, anisalcohol, alcohol 3-fenil-propílico, alcohol cinámico, alcohol amilcinámico, etc.

Los ejemplos de aldehídos incluyen acetaldehído, n-hexanal, n-heptanal, n-octanal, n-nonanal, 2-metiloctanal, 3,5,5-trimetilhexanal, decanal, undecanal, 2-metildecanal, dodecanal, tridecanal, tetradecanal, trans-2-hexenal, trans-4-decenal, cis-4-decenal, trans-2-decenal, 10-undecenal, trans-2-undecenal, trans-2-dodecenal, 3-dodecenal, trans-2-tridecenal, 2,4-hexadienal, 2,4-decadienal, 2,4-dodecadienal, 5,9-dimetil-4,8-decadienal, citral, dimetiloctanal, α -metileno citronelal, citronelilo oxiacetaldehído, mirtenal, neral, fenil acetoaldehído, octanal dimetil acetal, nonanal dimetil acetal, decanal dimetil acetal, decanal dietil acetal, 2-metil undecanal dimetil acetal, citral dimetil acetal, citral dietil acetal, citral propilenglicol acetal, n-valeraldehído, iso-valeraldehído, 2-metil butanal, 2-pentenal, trans-2-heptenal, trans-2-nonenal, 2,6-dimetil-5-heptenal, 2,4-undecadienal, trimetil decadienal, citronelal, hidroxil citronelal, safranal, vernaldehído, benzaldehído, p-isopropil-fenil acetoaldehído, p-metil-hidro-tropaldehído, fenil propionaldehído, 2-metil-3-(4-metil fenil)-propanal, cicramenaldehído, cinamicaldehído, salicilaldehído, anisaldehído, p-metil-fenoxiacetaldehído, acetaldehído dietil acetal, citronelil metil acetal, acetaldehído 2-fenil-2,4-pentandiol acetal, 2-hexenal dietil acetal, cis-3-hexenal dietil acetal, heptanal dietil acetal, 2-hexil-5-metil-1,3-dioxolano, citronelal-ciclo-mono-glicol acetal, hidroxil-citronelal dimetil acetal, fenil acetaldehído dimetil acetal y similares.

Los ejemplos de cetonas incluyen, 2-pentanona, 3-hexanona, 2-heptanona, 3-heptanona, 4-heptanona, 2-octanona, 3-octanona, 2-nonanona, 2-undecanona, metil heptenona, dimetil octenona, geranil acetona, farnesil acetona, 2,3,5-trimetil-4-ciclohexenil-1-metil cetona, nerona, nootkatona, dihidronootkatona, acetofenona, 4,7-dihidro-2-isopentil-2-metil-1,3-dioxepin, 2-pentanona, 3-hexanona, 2-heptanona, 2,3-hexanodiona, 3-nonanona, etil isoamil cetona, diacetil amil-ciclopentanona, 2-ciclopentil ciclopentanona, hexil ciclopentanona, heptil ciclopentanona, cis-jasmona, dihidro-jasmona, trimetil pentil ciclopentanona, 2-(2-(4-metil)-3-ciclohexanona-1-il)-propil-ciclopentanona, α -damascona, β -damascona, α -dinascona, trimetil ciclohexenil butenona, β -damasconona, jonan (ionona), metilionona, alilionona, cashmeran, L-carvona, mentona, alcanfor, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3-(2H)-furanona, p-metil acetofenona, p-metoxi-acetofenona, benzilideno acetona, cetona de frambuesa, metil naftil cetona, benzofenona, furfural acetona, homofuronol, maltol, etil maltol, ácido acético etil etilenglicol cetal y similares.

Los ejemplos de derivados de fenol incluyen timol, carvacrol, éter β -naftol isobutílico, anetol, metiléter β -naftólico, etil éter β -naftólico, veratrol, hidroquinona dimetil éter, 2,6-dimetoxil fenol, 4-etil guaiacol, eugenol, etil iso-eugenol, 45 terc-butil hidroquinona dimetil éter y similares.

Los ejemplos de éteres incluyen éter decilvinílico, metiléter α -terpinílico, iso-proxeno, 2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-tetrahydro-furan, rosefuran, 1,4-cineol, óxido de nerol, 2,2,6-trimetil-6-vinil tetrahydro-piran, éter metilhexílico, epóxido de ocimeno, óxido de limoneno, rubofix, óxido de cariofileno, óxido de linalool, 5-isopropenil-2-metil-2-vinil tetrahydro-furan, óxido de nerol, óxido de rosa y similares.

Los ejemplos de lactonas incluyen γ -undecalactona, δ -dodecalactona, γ -hexalactona, γ -nonalactona, γ -decalactona, γ -dodecalactona, lactona de jazmín, metil γ -decalactona, 7-decenolactona, jasmolactona, ftaluro de propilideno, δ -hexalactona, δ -2-decenolactona, dodecalactona, dihidrocumarina, cumarina y similares.

Los ejemplos de hidrocarburos incluyen ocimeno, limoneno, α -felandreno, terpineno, 3-caren, bisaboleno, valenceno, aloocimeno, mircenol, farneseno, α -pineno, β -pineno, canfeno, terpinoleno, paracimeno, cedreno, β -cariofileno, cadineno y similares.

Los ejemplos de compuestos que contienen nitrógeno o azufre incluyen antranilato de metilo, antranilato de etilo, N-metil-antranilato de metilo, N-2-metil-pentilidina-antranilato de metilo, ligantal, dodecano nitrilo, 2-trideceno nitrilo, geranil nitrilo, citronelil nitrilo, 3,7-dimetil-2,6-nonadieno nitrilo, indol, 5-metil-3-heptanona oxima, limoneno tiol, 1-P-menten-8-tiol, antranilato de butilo, antranilato de cis-3-hexenilo, antranilato de fenil etilo, antranilato de cinamilo, sulfuro de dimetilo, 8-mercaptopentona, 2-metil-4-propil-1,3-oxatiano y similares.

Los ejemplos de ácidos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido 2-decenoico, ácido geranoico, ácido 2-metil-butírico, ácido 2-etil-butírico, ácido fenil-acético, ácido cinámico, ácido iso-butírico, ácido iso-valérico, ácido 3-metil valérico, ácido 2-hexenoico,

ES 2 334 878 B1

ácido 2-metil-2-pentenoico, ácido 2-metil-heptanoico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido ciclohexano-carbónico y similares.

Además, los ejemplos preferidos de químicos de aroma natural incluyen uno o más seleccionados entre naranja dulce, naranja amarga, nerolí, mandarina, petit grain, bergamota, tangerina, mandarina-naranja onshuu, daidai, hassaku, iyokan, limón, lima, uva, yuzu (*Citrus junos*), sudachi (*Citrus sudachi*), cabosu (*Citrus sphaerocarpa*) y similares.

Además, los siguientes pueden usarse también en lugar de los mencionados arriba como sustancias aromáticas o agentes mejoradores de aroma; por ejemplo, citronela, elemí, olíbano, mejorana, raíz de angélica, anís estrella, albahaca, heno, cálamo, alcaravea, cardamomo, pimienta, cascarilla, jengibre, salvia, amaro, clavo de olor, coriandro, eucalipto, eneldo, pimienta, enebro, alholva, laurel, macís, sugi (cedro japonés), senkyu, almendra, mastranzo, anís, artemisa, damasco, ambrette, fresa, higo, ilang-ilang, gaulteria, albaricoquero japonés, saúco, enju (árbol japonés pagota), musgo de roble, pimienta inglesa, lirio de Florencia, pasa de corinto, casia, camomile, galanga, membrillo chino, gambir, guayaba, grosella silvestre, alcanfor, gardenia, cubeba, comino, arándano, cola, pimienta japonesa, tuya, sándalo, sándalo rojo, perilla, civeto, jazmín, jengibre, ginseng, canela, fruta estrella, estoraque, menta verde, geranio, tomillo, davana, tanaceto, tangerina, campacán, tuberosa, camelia, dictamo, bálsamo de tolú, tarapia, nueces, azufaifo, nuez moscada, nanten, ti-tree, zanahoria, violeta, piña, hibisco, miel, menta japonesa, maracuyá, vainilla, rosa, hisopo, hinoki, líquido con alcohol amílico, buchú, menta, pepino, verbena, palo de rosa, *popaw*, boldo, boronia, pino, mango, cera de abeja, mimosa, milenrama, almizcle, arce, melissa, melón, durazno, yara-yara, lavanda, litsea, tilo, ruda, cera de berro salvaje, romero, ligustro y similares.

A su vez, pueden añadirse otras composiciones aromáticas dependiendo del propósito. Los ejemplos particulares incluyen aroma de cítricos tales como naranja, limón, lima, pomelo, yuzu (*Citrus junos*) y sudachi (*Citrus sudachi*); aroma de bayas tales como fresa, frambuesa, arándano; aroma de frutas tropicales tales como mango, papaya, guayaba, maracuyá, fruto del nefelio; aroma de frutas tales como manzana, uva, piña, banana, durazno, melón, damasco, ume (*Prunus mume*), y aroma de cereza; aroma de té y café tales como té verde, té oolong, té negro y café; aroma de carnes tales como carne vacuna, de cerdo y pollo; aroma de hierbas y especias tales como asafétida, ajowan, anís, angelica, eneldo, pimienta inglesa, canela, casia, camomile, mostaza, cardamomo, alcaravea, comino, clavo, pimienta, coriandro, sazafrán, ajedrea, pimienta japonesa, perilla, enebrina, jengibre, anís estrella, rábano picante, salvia, tomillo, estragón, eneldo, ají, azufaifa, nuez moscada, albahaca, perejil, mejorana, romero, laurel y wasabi (*Wasabia japonica*); aroma de vegetales tales como cebolla, ajo, repollo, zanahoria, apio, shiitake (*Lentinula edodes*(*Berk.*) *Pegler*), matsutake (*Tricholoma matsutake*), tomate, bardana y perejil de Macedonia; aroma de mentas tales como menta piperrita, hierba buena, y menta japonesa; aroma de vainilla; aroma de frutas secas tales como almendra, castaña de cajú, cacahuete, avellana, nuez de nogal, castaña, nuez macadamia, nuez pacana, pistacho, nuez de Brasil y coco; aroma de licores tales como vino, whisky, brandy, ron, ginebra y licor; aroma de granos tales como maíz, patata, batata, arroz cocido y pan; aroma de azúcares tales como miel, jarabe de arce, azúcar, azúcar morena y melaza.

Las fragancias sintéticas se obtienen fácilmente en el mercado y se sintetizan, si es necesario.

El teaspirano ópticamente activo obtenido por un método de la presente invención está hecho en una composición aromática según lo anteriormente descrito para saborizar o perfumar diversos productos. Una composición aromática que comprende el teaspirano ópticamente activo obtenido mediante el método de producción de la presente invención puede saborizar o dar fragancia a productos tales como alimentos y bebidas, cosméticos, productos de almacén, productos para el cuidado oral, productos médicos y similares.

Los ejemplos específicos de alimentos y bebidas incluyen, aunque sin limitarse a ellos: bebidas tales como jugos de frutas, vinos frutales, bebidas con leche, bebidas carbonadas, gaseosas, tragos energizantes; postres congelados tales como helado, sorbete y paletas heladas; postres tales como gelatinas y budines; productos de repostería occidental como pasteles, galletas, chocolates y chicles; productos de repostería japonés tal como as manju (pancito), youkan (gelatina de porotos aduki) y uiro (pastel al vapor); mermelada; caramelo; pan; té para beber o en gaseosa tales como té verde, té oolong, té negro, té de caqui japonés, té de camomile, té *Sasa veitchii*, té de mora, té *Houttuynia cordata*, té pu-erh, té-mate, té rooibos, té de gymnema, té de guayaba, café y cacao; sopas tales como sopa japonesa, sopa europea y sopa china; aditivos para sazonar los alimentos, diversos alimentos y bebidas instantáneos; diversos alimentos para colaciones y similares.

Los ejemplos de cosméticos y productos de almacén saborizados o perfumados por el teaspirano ópticamente activo obtenido por un método de producción de la presente invención y la composición aromática que contiene dicho teaspirano incluyen: un producto de fragancia, productos de cuidado básico de la piel, cosméticos de acabado, cosméticos para el cabello, cosméticos para bronceado, cosméticos medicinales, productos para el cuidado del cabello, jabón, enjuague corporal, agentes para el baño, detergentes, suavizantes, agentes de limpieza, detergente de cocina, blanqueadores, agentes en aerosol, desodorante, agentes aromáticos, repelentes y otros productos de almacén.

Más específicamente, los ejemplos de productos de fragancia incluyen perfume, agua de perfume, agua de toilet, agua de colonia y similares; los ejemplos de bases cosméticas incluyen crema de limpieza facial, crema de base, crema de limpieza, crema fría, crema para masajes, emulsión, loción para la piel, esencia, demaquillante y similares; los ejemplos de cosméticos de acabado incluyen una base, polvo para el rostro, talco en polvo, lápiz labial, bálsamo labial, rubor, delineador de ojos, máscara, sombra para ojos, lápiz para ojos, bolsas para ojos, esmalte de uñas, quitaesmalte y

similares; y los ejemplos de cosméticos para el cabello incluyen pomada, brillantina, productos de peluquería, barras para el cabello, tratamiento capilar, crema para el cabello, tónico para el cabello, líquido para el cabello, spray para el cabello, agentes para el crecimiento del cabello, tinturas y similares.

5 Los ejemplos de cosméticos de bronceado incluyen un producto bronceador y un producto de pantalla solar; los ejemplos de cosméticos medicinales incluyen un antitranspirante, una loción o gel para después de afeitarse, una loción para ondas permanentes, jabón medicado, champú medicado, productos cosméticos para la piel medicados y similares.

10 Los ejemplos de productos para el cuidado del cabello incluyen champú, enjuague, champú dos en uno, acondicionador, tratamiento, bolsas para el cabello y similares; los ejemplos de jabones incluyen jabón para el rostro, jabón para el baño, jabón con fragancia, jabón neutro, jabón sintético y similares; los ejemplos de limpiadores corporales incluyen jabón para el cuerpo, champú para el cuerpo, jabón de manos y similares; los ejemplos de agentes para el baño incluyen aditivos para el agua del baño (sales de baño, tabletas de baño, líquido para el baño, etc.), baño de espuma (baño de burbujas, etc.), aceite de baño (perfume de baño, cápsula de baño, etc.), leche para el baño, gelatina para el baño, cubo de baño y similares; y los ejemplos de detergente incluyen detergente de carga pesada para la ropa, detergente de carga liviana para paños, un detergente líquido, jabón para la ropa, agente de lavado compacto, jabón en polvo y similares.

20 Los ejemplos de suavizantes incluyen suavizante, cuidado de muebles y similares; los ejemplos de agentes de limpieza incluyen limpiador, limpiador para el hogar, limpiador para el baño, limpiador de toilet, limpiador de vidrios, removedor de hongos, agente de limpieza para caños y similares.

25 Los ejemplos de detergente de cocina incluyen jabón de cocina, jabón sintético, detergente para platos y similares; los ejemplos de blanqueadores incluyen un blanqueador oxidativo (agente blanqueador con cloro, agente blanqueador con oxígeno, etc.), un agente que reduce el blanqueo (agente blanqueador de azufre, etc.), un agente blanqueador óptico y similares; los ejemplos de agente en aerosol incluyen los del tipo pulverización, pulverización de polvo y similares; los ejemplos de agentes de fragancia desodorante incluyen los del tipo sólido, tipo gel, tipo líquido y similares; los ejemplos de productos de almacén incluyen papel tisú, papel higiénico y similares.

30 Los ejemplos de productos para el cuidado oral incluyen pasta dental, enjuague bucal, pastillas, chicle y similares; los ejemplos de productos medicinales incluyen emplastos, fármacos externos para la piel como ungüentos, agentes internos y similares.

35 Cuando un teaspirano ópticamente activo obtenido por el método de producción de la presente invención o una composición aromática que contiene dicho teaspirano se utiliza para saborizar o dar fragancia a los productos anteriormente mencionados, el teaspirano ópticamente activo o la composición aromática que contiene dicho teaspirano puede añadirse directamente a un producto, dependiendo del tipo o de los modos finales (como un estado líquido, estado sólido, estado en polvo, estado en gel, estado en bruma y estado en aerosol) de los productos que se saboricen o perfumen; el teaspirano ópticamente activo o la composición aromática que contiene dicho teaspirano se disuelve en polioles, por ejemplo alcohol, propilenglicol y glicerina, para licuarse y poder añadir la solución; también puede solubilizarse o emulsionarse y dispersarse usando una sustancia goma natural como goma arábiga y goma tragacanto o un agente activador de superficie (p. ej., tensioactivo no fónico tal como éster de ácido graso de glicerina y éster de ácido graso de sacarosa; un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo anfótero, etc.), y añadirse; también puede añadirse en forma de polvo formador de película que se forma con una sustancia de goma natural, tal como goma arábiga, o un excipiente tal como gelatina y dextrina; o también puede añadirse en forma de microcápsulas que se forman mediante un agente formador de cápsulas.

50 A su vez, también puede utilizarse incorporando un agente de inclusión tal como ciclodextrina, y estabilizando el teaspirano ópticamente activo o la composición aromática que contiene dicho teaspirano y formulando una liberación controlada.

55 La cantidad de aditivo del teaspirano ópticamente activo puede ajustarse dependiendo de los tipos y formas de los productos o del efecto o la acción deseado del producto, cuando éste se saboriza. En general, la cantidad de aditivo del teaspirano ópticamente activo es preferiblemente aproximadamente 0,0000001-30% en peso, más preferiblemente 0,000001-10% en peso de masa del producto.

La descripción de la solicitud de patente japonesa No. 2005-264678 puede incorporarse a la presente invención.

60 **Efecto ventajoso de la invención**

Obtener selectivamente un compuesto ópticamente activo deseado fue difícil de acuerdo con métodos convencionales; no obstante, la presente invención provee un método para producir teaspirano ópticamente activo simple y con una alta pureza.

65

Ejemplo

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos; no obstante, la invención no se limita a los ejemplos y puede modificarse dentro del alcance de la invención. La condición aplicada para análisis por cromatografía de gases (GC) en los ejemplos a continuación es la siguiente:

Índice de conversión:

Columna: Neutrabond-1 (0,25 mm x 30 m, GL Science Co.)

Condición de aumento de temperatura: 100°C a 220°C (incremento de 10°C por min)

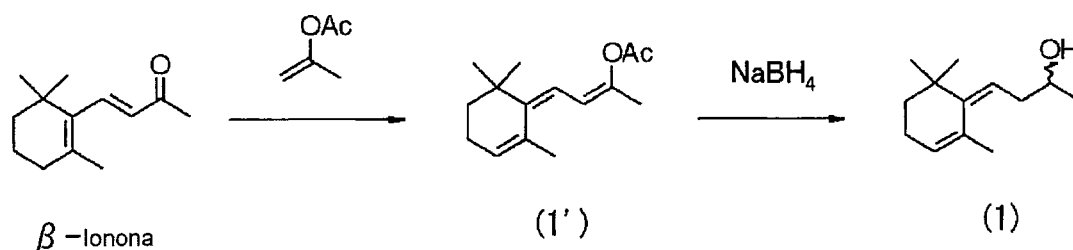
Pureza óptica:

Columna quiral: CP-Chiralsil-Dex CB (0,25 mm x 30 m, Chrompack Co.)

Condición de temperatura: regulada a 110°C (teaspirano), regulada a 130°C (alcohol intermedio), regulada a 140°C (éster intermedio)

Ejemplo de síntesis 1

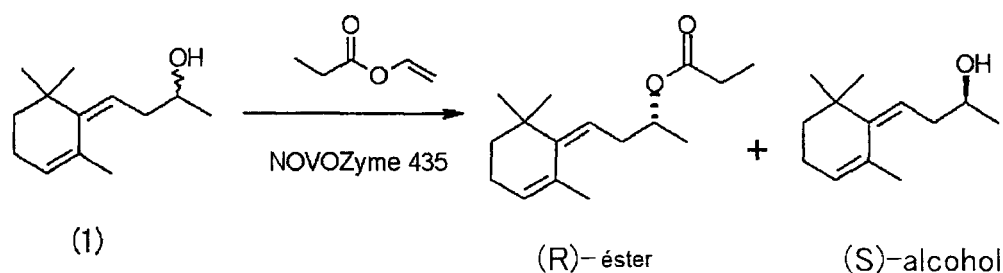
Síntesis de alcohol (1)



Se disolvió β -Ionona (435,80 g) en 1000 mL de acetato de isopropenilo, y se añadió ácido paratoluenosulfónico (2,18 g), luego se calentó a reflujo agitando durante 5 horas. Se confirmó que la relación de conversión de β -Ionona era de 94,7% por análisis de cromatografía de gases (GC). La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se recogió el exceso de acetato de isopropenilo a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en tolueno y se lavó con solución acuosa de carbonato sódico. El disolvente se destiló de la solución de tolueno y se obtuvo el compuesto de acetato de enol (1') (551,22 g). El compuesto de acetato de enol resultante (371,90 g) se disolvió en etanol (1500 ml), y se añadió borohidruro de sodio (63,13 g) lentamente durante 25 min con atención cuidadosa para calentar. Después de agitar durante 3 horas temperatura ambiente, se confirmó que la relación de conversión era del 100% por GC. La solución de reacción se vertió en una mezcla de solución de cloruro de amonio saturado acuoso-hielo, se trató en el modo convencional, y se obtuvo el producto bruto (338,37 g). Esto se purificó por destilación usando una columna de destilación Claisen, y se obtuvo el compuesto alcohol intermedio (1) (262,40 g) (rendimiento 68,8%).

Ejemplo 1

Esterificación enantioselectiva usando una enzima



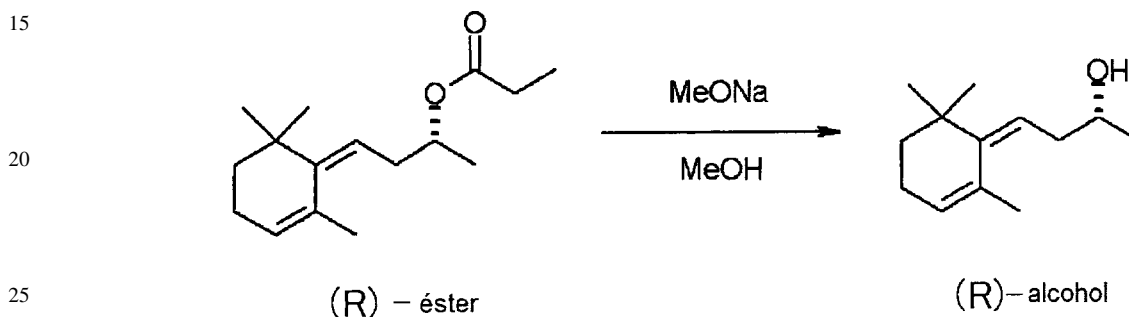
El compuesto alcohol (1) (19,40 g) y propionato de vinilo (3,90 g) se disolvieron en tolueno (80 ml), y se agitó a 35°C. Se añadió NOVOzyme 435 (0,39 g) a la solución, y se dejó que reaccionaran durante 4 horas. Se confirmó que la

ES 2 334 878 B1

relación de conversión era del 43,7% por análisis GC. Se confirmó que la pureza óptica del compuesto éster resultante era del 99% o más por análisis de GC quiral. La solución de reacción se separó por decantación, el disolvente se destiló a presión reducida, y se obtuvo el producto bruto (22,27 g). El compuesto alcohol, propionato de vinilo y tolueno en la misma cantidad se añadieron a un matraz en el que permanecía la enzima, y la reacción se llevó a cabo a 35°C del mismo modo. Después de un tiempo predeterminado de 4 horas, se confirmó que el índice de conversión era del 45,3%, y se confirmó que la pureza óptica del compuesto éster era del 99% o más por análisis GC. La reacción de reciclado se realizó del mismo modo durante 4 veces, y se confirmó que se obtuvieron los mismos resultados.

10 Ejemplo 2

Hidrólisis del compuesto (R)-éster



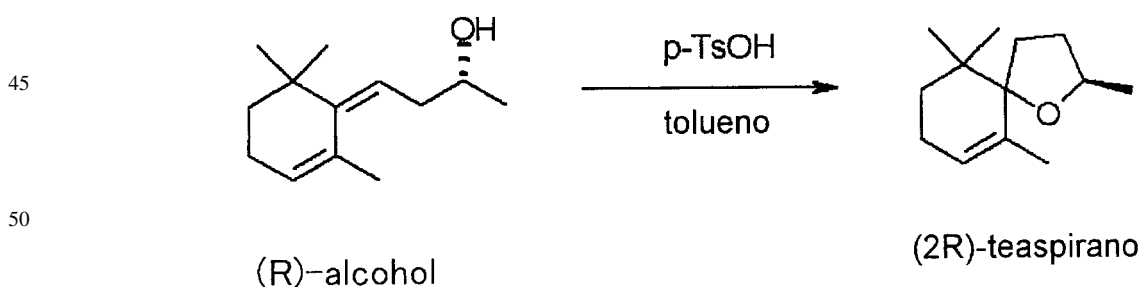
El compuesto (R)-éster (92,25 g) obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en metanol (300 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego, se añadió lentamente una solución al 28% de metilato sódico/metanol (85,43 g) con atención cuidadosa para calentar. Luego, la reacción se dejó proceder durante 2 horas a temperatura ambiente, y se confirmó que el índice de conversión era del 98,7% por GC. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con tolueno y se trató en el modo convencional. Se obtuvo el producto bruto (74,99 g). Se confirmó que la pureza óptica del producto era del 96% e.e. por GC quiral.

35

Ejemplo 3

Producción de (2R)-teaspirano por cierre de anillo

40



55

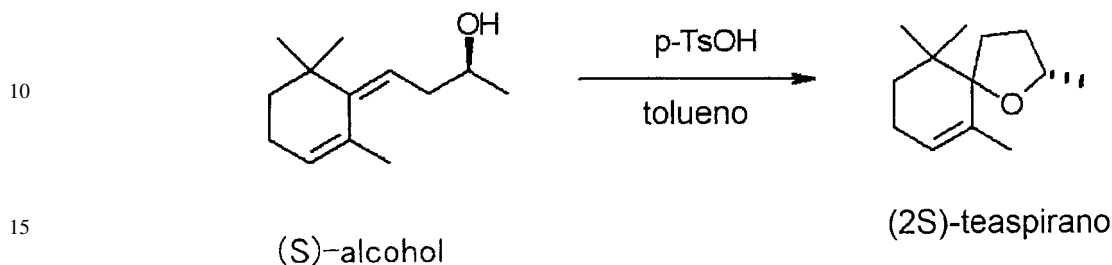
El compuesto (R)-alcohol bruto (74,99 g) obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió en tolueno (750 mL), y la solución se calentó a 80°C con agitación. Se añadió ácido paratoluenosulfónico (p-TsOH) (1,50 g) y la reacción se dejó proceder a la misma temperatura durante 3 horas. Se confirmó que el índice de conversión era de 99,3% por análisis GC. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se lavó con solución acuosa de carbonato sódico. El disolvente se recogió de la capa orgánica, y se obtuvo el teaspirano bruto (86,93 g). Al teaspirano bruto se le añadió BHT (0,87 g), y luego se purificó por destilación usando una columna de destilación Sulzer, y se obtuvo (2R)-teaspirano (55,0 g) (rendimiento 76,8%). El (2R)-teaspirano resultante tenía un fuerte sabor frutal.

65

Ejemplo 4

Producción de (2S)-teaspirano por cierre de anillo

5



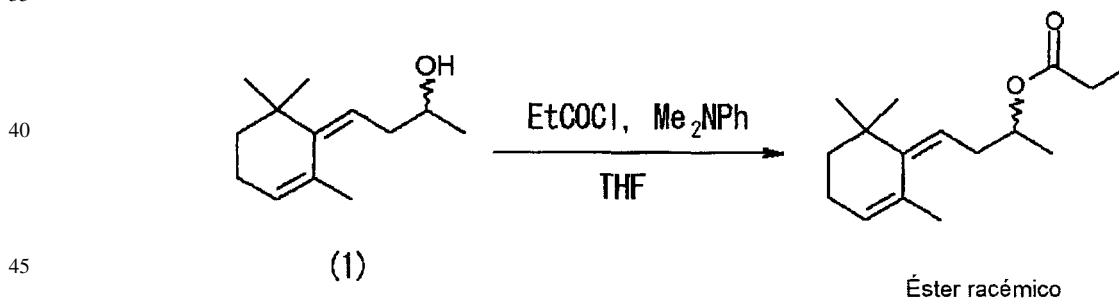
20 El compuesto (S)-alcohol (69,92 g) obtenido en el Ejemplo 1 (pureza óptica: 80% e.e.) se disolvió en tolueno (700 ml), y la solución se calentó hasta 80°C con agitación. Se añadió ácido paratoluenosulfónico (1,40 g) y la reacción se dejó proceder a la misma temperatura durante 3 horas. Se confirmó que el índice de conversión era del 100% por análisis GC. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico. El disolvente se recogió de la capa orgánica, y se obtuvo el teaspirano (70,95 g) bruto. Al teaspirano bruto, se le añadió BHT (0,70 g), y luego se purificó por destilación usando una columna de destilación Sulzer, y se obtuvo (2S)-teaspirano (49,6 g) (rendimiento 71,0%). El (2S)-teaspirano resultante tenía un sabor del tipo alcanfor, amaderado y de tipo eucalipto.

25

30 Síntesis del Ejemplo 2

Síntesis del propionato del alcohol racémico (1)

35



50 Al compuesto alcohol racémico (1) (181,89 g, 0,94 mol) en un matraz de 2 L de cuatro cuellos, se añadieron THF (900 mL) y N,N-dimetilanilina (130,8 mL, 1,034 mol), y se añadió cloruro de propionilo gota a gota (95,42 g, 1,034 mol). La reacción se dejó proceder en un baño de agua a 40°C durante 5 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo la capa orgánica con tolueno. La solución extraída se condensó, y se obtuvo el producto bruto (238,21 g). El propionato deseado (152,33 g) se obtuvo por destilación Claisen (rendimiento 65,0%).

55

60

65

ES 2 334 878 B1

Ejemplo 7

Se prepararon las composiciones de sabor tipo maracuyá que se muestran en la Tabla 1, usando el (2S)-teaspirano sintetizado en el Ejemplo 4.

TABLA 1

Componente	Partes en peso
(2S)-teaspirano sintetizado en Ej. 4	1,000
Octanol	1,000
Cis-3-hexenol	10,000
Butirato de etilo	30,000
Hexanoato de etilo	40,000
Acetato de hexilo	5,000
Hexanoato de hexilo	5,000
Γ-decalactona	0,100
Alcohol 2-fenil etílico	0,200
Linalool	0,500
Furaneol (marca de Firmenich Co.)	1,000
Ácido hexanoico	5,000
B-damascona	0,020
2-metil-4-propil-1,3-oxatiano	0,300
8-mercapto mentona	0,005
Propilenglicol (disolvente)	900,875
Total	100,000

Ejemplo Comparativo 1

Se preparó una composición con sabor a maracuyá usando la forma racémica de teaspirano en lugar del (2S)-teaspirano que se muestra en la Tabla 1 del Ejemplo 7.

Ejemplo de prueba 1

Con respecto a las composiciones con sabor a maracuyá del Ejemplo 7 y al Ejemplo Comparativo 1, la evaluación sensorial fue realizada por 10 panelistas, quienes tenían más de 5 años de capacitación. Como consecuencia, todos los panelistas evaluaron que la composición del Ejemplo 7 tenía un rico carácter frutal y proporcionaba una sensación natural y carnosa en comparación con la composición del Ejemplo Comparativo 1.

ES 2 334 878 B1

Ejemplo 8

Se preparó la composición con sabor a frambuesa que, se muestra en la Tabla 2, usando el (2R)-teaspirano sintetizado en el Ejemplo 3.

TABLA 2

Componente	Partes en peso
(2R)-Teaspirano sintetizado en Ej. 3	1,000
Trans-2-hexenal	5,000
Butirato de etilo	30,000
Acetato de isoamilo	3,000
Acetato de isobutilo	9,000
Acetato de trans-2-hexenilo	3,000
γ -decalactona	1,000
Linalool	3,000
Furaneol (marca de Firmenich Co.)	2,000
Ácido 2-metil butírico	30,000
α -Ionon	3,000
β -damascenona	1,000
Sulfuro de dimetilo	1,000
Cetona de frambuesa	60,000
Propilenglicol (disolvente)	848,000
Total	100,000

Ejemplo Comparativo 2

Se preparó una composición con sabor a frambuesa usando la forma racémica de teaspirano en lugar del (2R)-teaspirano que se muestra en la Tabla 2 del Ejemplo 8.

Ejemplo de prueba 2

Con respecto a las composiciones con sabor a frambuesa del Ejemplo 8 y del Ejemplo Comparativo 2, la evaluación sensorial fue realizada por 10 panelistas que tenían más de 5 años de capacitación. Como consecuencia, todos los panelistas evaluaron que la composición del Ejemplo 9 tenía una sensación más fuerte de frescura, y tenía una sensación natural, fresca y jugosa en comparación con la composición del Ejemplo Comparativo 2.

ES 2 334 878 B1

Ejemplo 9

Se preparó la composición de fragancia tipo rosa que se muestra en la Tabla 3, usando el (2R)-teaspirano sintetizado en el Ejemplo 3.

TABLA 3

Composición	Partes en peso
Heptanoato de alilo	0,5
Acetato de bencilo	1,5
Citronelol	5,5
Acetato de citronelilo	0,3
Galaxolide (marca de IFF Co.) 50 BB	5,0
Geraniol	5,0
Hedione (marca de Firmenich Co.)	15,0
Cis-3-hexenol	0,3
Acetato de hexilo	2,0
β -Ionon	2,5
Aceite de limón California	2,0
Linalool	6,0
Iso-eugenol de metilo	1,2
Musk T (marca de Takasago Int'l. Corp.)	3,0
Nerol puro	2,0
Fenil acetaldehído 50% BB	0,5
Alcohol fenetílico	35,0
Salicilato de fenetilo	4,0
Cetona de frambuesa 10% DPG	1,0
Óxido de L-rose 10% DPG	1,0
Rosefenona	4,0
(2r)-Teaspirano sintetizado en Ej. 3	0,2
Thesaron (marca de Takasago Int'l. Corp.)	0,5
γ -undecalactona	1,0
Total	100,000

Ejemplo 10

A una bebida que comprendía 5,3% del líquido mixto de fructosa y glucosa (porción sólida: 75%), 0,05% de ácido cítrico y 0,03% de citrato sódico, se le añadió la composición saborizante obtenida en el Ejemplo 7 a 0,01%, lo que proporcionó una bebida superior en equilibrio de sabor, y una gran sensación de jugo de frutas natural, y una sensación frutal en comparación con la bebida a la que se le añadió la composición saborizante obtenida en el Ejemplo Comparativo 1.

ES 2 334 878 B1

Ejemplo 11

Pudo obtenerse la preparación de una bebida carbonada que comprendía 7,5% de azúcar, 5% de líquido mixto de fructosa y glucosa (porción sólida: 75%), 0,15% de ácido cítrico y 0,01% de la composición saborizante obtenida en el Ejemplo 8 según cualquier método ordinario, una bebida carbonada con excelentes sensaciones refrescantes y de frescura, y buen sabor en comparación con la adición de la composición saborizante obtenida en el Ejemplo Comparativo 2.

Ejemplo 12

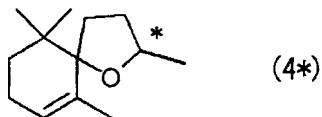
Se produjeron 100 g de champú que contenía 0,5% de la composición de fragancia del Ejemplo 9 de acuerdo con la formulación expuesta en la Tabla 4.

TABLA 4

Componente	Partes en peso
Polioxietileno lauril éter sulfato sódico	14
Laurato de amida propil betaína	4
Aceite de palma ácido graso dietanol amida	3
Celulosa cationada	0,5
Di-estearato de etilenglicol	1
Éster del ácido para-oxibenzoico	0,25
Ácido cítrico	c.s
Composición de fragancia y sabor obtenida en Ej. 9	0,5
Agua purificada	Porción restante
Total	100

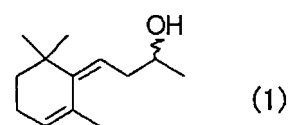
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*),



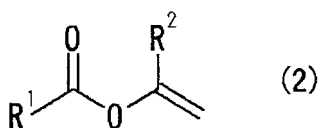
15 en donde * indica un átomo de carbono asimétrico;

el método se **caracteriza** porque la mezcla de isómeros ópticos de alcohol representada por la fórmula (1);



30 es enantioselectivamente esterificada en presencia de una enzima

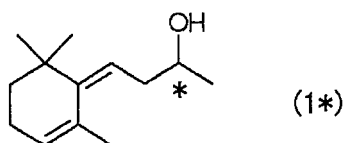
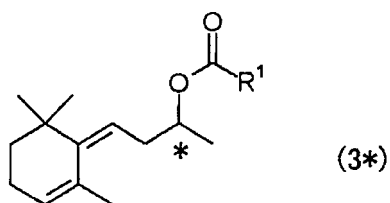
por un agente de esterificación de la fórmula general (2),



40 en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆

que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, y R² es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₆ o grupo alcoxi C₁-C₄;

45 y se obtiene un éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) y/o un alcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1*),



en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente;

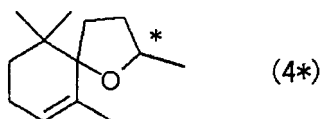
ES 2 334 878 B1

en donde * indica un átomo de carbono asimétrico; y la relación de abundancia de la forma R y la forma S de la fórmula 3* y dicha relación de la fórmula 1* son diferentes unas de otras, una contiene más forma R y la otra contiene más forma S), se aísla el alcohol ópticamente activo resultante (1*), y el alcohol (1*) se cicla mediante un catalizador de ácido.

5

2. Método para producir teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*), en donde * indica un átomo de carbono asimétrico:

10

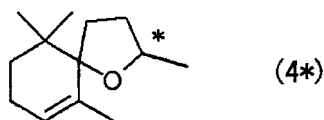


15

el método se **caracteriza** porque el éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) que se obtiene por el método de la reivindicación 1 se aísla, se hidroliza y se cicla mediante un catalizador de ácido.

3. El método para producir teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*),

20

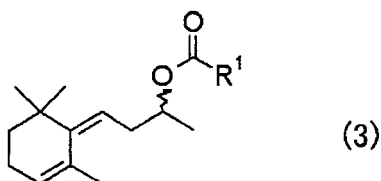


25

en donde * indica un átomo de carbono asimétrico;

el método se **caracteriza** porque la mezcla de isómeros ópticos de éster representada por la fórmula (3),

30



35

40

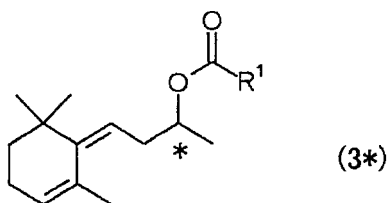
en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente:

45

se hidroliza enantioselectivamente en presencia de una enzima,

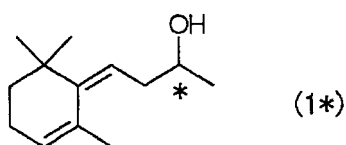
y se obtiene el éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) y/o el alcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1*),

50



55

60



65

en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ que opcionalmente tiene un grupo sustituyente;

ES 2 334 878 B1

en donde * indica un átomo de carbono asimétrico; y la relación de abundancia de la forma R y la forma S de la fórmula (3*) y dicha relación de la fórmula (1*) son diferentes unas de otras, una contiene más forma R y la otra contiene más forma S;

5 el alcohol ópticamente activo resultante de la fórmula (1*) se aísla, y el alcohol (1*) se cicla mediante un catalizador de ácido.

10 4. Un método para producir un teaspirano ópticamente activo representado por la fórmula (4*) en donde * indica un átomo de carbono asimétrico,



20 el método se **caracteriza** porque el éster ópticamente activo representado por la fórmula general (3*) que se obtiene por el método de la reivindicación 3 se aísla e hidroliza, y luego se cicla mediante un catalizador de ácido.

25 5. El método para producir un teaspirano ópticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 **caracterizado** porque la enzima es lipasa.

6. Una composición aromática **caracterizada** porque contiene el teaspirano ópticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a 0,000001-10% en peso.

30 7. Alimentos y bebidas, cosméticos y productos de almacén **caracterizados** porque contienen una composición aromática según la reivindicación 6.

8. Uso del teaspirano ópticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para producir una composición aromática.

35 9. Un método para composición aromática **caracterizado** porque se produce un teaspirano ópticamente activo mediante el método según las reivindicaciones 1-5, y dicho teaspirano se mezcla con un vehículo que es aceptable en la fabricación de productos químicos con aroma y/u otra composición aromática.

40 10. Uso del teaspirano ópticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para producir alimentos y bebidas, cosméticos y productos de almacén.

45 11. Un método para producir alimentos y bebidas, cosméticos y productos de almacén, **caracterizado** porque se produce un teaspirano ópticamente activo con el método según las reivindicaciones 1-5 y porque se añade dicho teaspirano ópticamente activo.

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 334 878

② Nº de solicitud: 200850032

③ Fecha de presentación de la solicitud: 08.09.2006

④ Fecha de prioridad: 13.09.2005

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	SCHMIDT, G. et al. "Synthesis and Enantiodifferentiation of Isomeric Theaspiranes". Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1992, Vol. 40, Nº 7, páginas 1188-1191. Ver página 1188, resumen; página 1189, figura 1, compuestos 6a-6d; página 1190, resultados y discusión.	6-8,10
Y	US 4011246 A (NAEGELI, P.) 08.03.1977, columna 1, líneas 24-68; columna 2, líneas 7-12.	6-8,10
A	WINTERHALTER, P. & SCHREIER, P. "4-Hydroxy-7,8-dihydro-b-iono Natural Precursor of Theaspiranes in Quince Fruit (Cydonia oblonga, Mill.)". Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1988, Vol. 36, páginas 560-562. Ver resumen; página 562, columna 2, párrafo 1; figuras 1 y 2.	: 1-11
A	MASUDA, H. & MIHARA, S. "A Short-step Synthesis of Theaspiran Agricultural and Biological Chemistry, 1985, Vol. 49, Nº 3, páginas 861-862. Ver página 861, resumen, Esquema 1.	". 1-11
A	BOULIN, B. et al. "Nouvelles Voies d'Accès aux Theaspiranes Mégastigma-5,7,9-trén-4-one et Mégastigma-5,8-dien-4-one à partir du g-Pyronène". Tetrahedron, 2000, Vol. 56, página 3927-3932. Ver página 3928, esquema 1; columna 2, párrafo 1.	1-11

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

08.02.2010

Examinador

N. Martín Laso

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 307/94 (2006.01)

C07B 41/12 (2006.01)

C12P 41/00 (2006.01)

A23L 1/226 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

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

C07D, C07B, C12P, A23L, A61K

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, XPESP, NPL, BIOSIS, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.02.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-11	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-5,9,11	SÍ
	Reivindicaciones	6-8,10	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	Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1992, Vol. 40, N° 7, páginas 1188-1191.	1992
D02	US 4011246 A	08.03.1977

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 solicitud se refiere a un método para producir teaspirano ópticamente activo y al uso de dicho compuesto para producir composiciones y productos aromáticos.

El documento D01 divulga isómeros de teaspirano ópticamente puros, compuestos concordantes con la fórmula 4 definida en la solicitud (página 1189, figura 1, compuestos 6a-6d). Los isómeros de teaspirano se obtienen a partir del ceto-alcohol de fórmula 3 mediante esterificación con ácido fenilpropiónico quiral, separación de los distintos diastereoisómeros por HPLC, reducción de los isómeros con hidruro de aluminio y litio y destilación-extracción simultánea (página 1190, resultados y discusión). Los isómeros de teaspirano se caracterizan por presentar diferentes olores, mientras el teaspirano 6a presentan un olor canforaceo, el teaspirano 6b presenta un intenso olor afrutado (página 1188, resumen).

La diferencia entre lo divulgado en dicho documento y la invención definida en las reivindicaciones 6-8 y 10 de la solicitud reside en la utilización de los teaspiranos ópticamente activos para la preparación de composiciones y productos aromáticos.

Sin embargo, el documento D02 divulga la utilización de teaspirano para perfumar o aromatizar productos tales como cosméticos, detergentes, comidas, bebidas y artículos de lujo (columna 1, líneas 24-68). La concentración de teaspirano empleada en las composiciones aromáticas varía entre el 1% en peso usado en el caso de los detergentes y el 15 % empleado para las soluciones alcohólicas (columna 2, líneas 7-12).

Por lo tanto, resultaría evidente para un experto en la materia la utilización de una cantidad adecuada de los teaspiranos quirales aislados, con sus respectivos aromas tal y como divulga el documento D01, para la aromatización de los mismos compuestos para los que se emplea el teaspirano racémico como recoge el documento D02, obteniéndose así la invención definida en las reivindicaciones 6-8 y 10 de la solicitud.

En consecuencia, la invención definida en las reivindicaciones 6-8 y 10 de la solicitud, aunque es nueva, carece de actividad inventiva (Art 8.1 LP 11/1986).

En relación a la invención definida en las reivindicaciones 1-5, 9 y 11 de la solicitud, no se han encontrado en el estado de la técnica documentos que, solos o en combinación, divulguen o dirijan al experto en la materia hacia un procedimiento para la preparación de teaspiranos ópticamente activos basado en la esterificación estereoselectiva de un alcohol de fórmula 1 con un ester vinílico y en presencia de un enzima, para su posterior ciclación y obtención así de los teaspiranos quirales.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-5, 9 y 11 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).