

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 118**

51 Int. Cl.:

C07C 69/145 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2014 PCT/FR2014/051607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15001227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2014 E 14739892 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 3016930**

54 Título: **Epímero (3R)- del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1H-3a,6-metanoazulen-3-ilo, composición, procedimiento de síntesis y utilización de dicho epímero**

30 Prioridad:

03.07.2013 FR 1356482

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.12.2017

73 Titular/es:

**ROBERTET S.A. (33.3%)
37, Avenue Sidi Brahim
06130 Grasse, FR;
UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
DIRVED (33.3%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**FILIPPI, JEAN-JACQUES;
BELHASSEN, EMILIE;
BALDOVINI, NICOLAS y
BREVARD, HUGUES**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

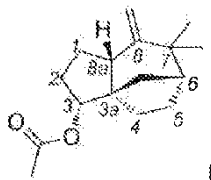
ES 2 646 118 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Epímero (3*R*)- del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo, composición, procedimiento de síntesis y utilización de dicho epímero.

5 La invención tiene como primer objeto el epímero (3*R*)- del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo (acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-[3*R*,3a*R*,6*R*,8a*R*]-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo) de fórmula I



10 denominado por otro lado en el texto (*R*)-acetato de norzizaenilo.

15 La invención tiene también por objeto unas composiciones que comprenden (*R*)-acetato de norzizaenilo así como un nuevo procedimiento de síntesis y la utilización de dicho éster.

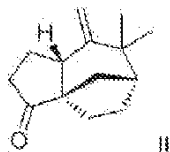
20 El término "Vetiver" designa, en francés, unas plantas de la familia de los *Poaceae* (Gramíneas). Se trata de varias especies del género *Chrysopogon* (anteriormente *Vetiveria*). Se conocen una docena de especies que crecen en las zonas tropicales. La más conocida es *Chrysopogon zizanioides* que crece sobre todo en el subcontinente indio. Se cultivan frecuentemente otras dos especies: *Chrysopogon nigritanus* en África austral y *Chrysopogon nemoralis* en Asia del sudeste.

25 La planta se presenta en forma de grandes matas verdes, cuyas raíces, que se desarrollan verticalmente, pueden alcanzar unas profundidades que van hasta tres metros.

Después de la destilación, las raíces de vetiver proporcionan un aceite esencial muy viscoso utilizado en perfumería. El aceite esencial de vetiver pertenece a la familia olfativa de los aromas a madera. Es una esencia con olor fino y complejo: aroma a madera, aromática, verde, terrosa, a veces ligeramente ahumada o cítrica.

30 Numerosos perfumes en el mercado contienen aceite esencial de vetiver o sus derivados como ingrediente olfativo clave.

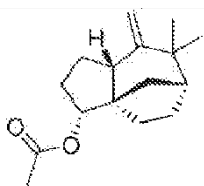
35 Los estudios realizados por la solicitante sobre diferentes extractos, fracciones y derivados de vetiver han permitido identificar varios de los principales componentes de impacto olfativo. Entre estas moléculas de impacto, las que presentan un esqueleto zizaano ocupan un sitio particular, en particular la khusimona, cuya estructura corresponde a la fórmula II siguiente



40 que está reconocida como el principio aromático principal del vetiver. Esta sustancia presenta un olor a madera, típicamente vetiver y reminiscente del olor de la esencia de vetiver.

45 El aceite esencial de vetiver está constituido por múltiples componentes como lo han mostrado las publicaciones de Weyerstahl (véase por ejemplo P. Weyerstahl *et al.*, *Flavour and Fragrance Journal*, 2000, 15, 395-412). Se encuentran en particular unas cetonas y unos alcoholes. Pero la esencia de vetiver contiene naturalmente muy poco o nada de acetato.

50 Los trabajos de análisis realizados por la solicitante han subrayado la contribución capital del (*R*)-acetato de norzizaenilo de fórmula I



que es un compuesto de gran impacto olfativo y que presenta una nota de aroma a madera típicamente vetiver muy similar a la de la khusimona. Durante estos mismos trabajos, fue posible determinar que su epímero (3S)- presentaba un interés olfativo mucho menor.

En la actualidad, ningún material oloroso sintético que corresponde al (*R*)-acetato de norzizaenilo está disponible en el comercio. La ausencia de sustituto sintético se debe en parte a la naturaleza compleja de los sesquiterpenos que constituyen la esencia de vetiver y sus derivados.

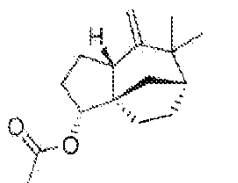
En la técnica anterior, se conoce la referencia CAS: 52771-08-1, denominada acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo, sin ninguna otra precisión en cuanto a la forma isomérica de este compuesto (FR 2 201 841).

Asimismo, el epímero (3*S*)- del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo (acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-[3*S*,3a*R*,6*R*,8a*R*]-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo, por otra parte denominado en el presente texto (*S*)-acetato de norzizaenilo) es conocido (No. CAS 124601-88-3) (Sakurai Kazutoshi *et al.*, Agricultural and Biological Chemistry, Japan Soc. For Bioscience, Biotechnology and Agrochem, Tokyo, JP, vol. 53, nº 5, 1989-05-23, páginas 1449-1450).

Sin embargo, el epímero (3*R*) del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo, [acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-[3*R*,3a*R*,6*R*,8a*R*]-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo o (*R*)-acetato de norzizaenilo]] no se ha ni sintetizado ni aislado jamás, particularmente en una forma isomérica pura o casi pura, es decir en forma del isómero (*R*) a más del 95%.

La solicitante, después de largas investigaciones, ha elaborado ahora un nuevo procedimiento de síntesis del (*R*)-acetato de norzizaenilo a partir de khusimona, en 2 etapas.

Así, la invención tiene por primer objeto el epímero (3*R*)- del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,8-metanoazulen-3-ilo [(acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-[3*R*,3a*R*,6*R*,8a*R*]-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo) o (*R*)-acetato de norzizaenilo] de fórmula I



Según una variante de la invención, dicho compuesto está aislado.

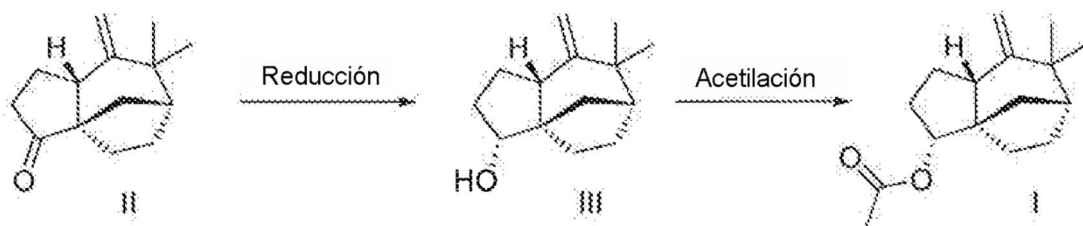
Por aislado, se entiende que la solución que contiene dicho compuesto de fórmula 1 ha sufrido por lo menos una etapa de purificación de dicho compuesto.

La invención tiene también por objeto una composición que comprende por lo menos (*R*)-acetato de norzizaenilo.

Según una primera forma de la invención, la composición puede comprender acetato de norzizaenilo sólo en su forma (*R*) [(*R*)-acetato de norzizaenilo] y por lo tanto no comprender la forma (*S*)-acetato de norzizaenilo, y esto sea cual sea la cantidad de acetato de norzizaenilo en la composición.

Según otra forma de la invención, la composición puede comprender (*R*)-acetato de norzizaenilo y (*S*)-acetato de norzizaenilo en una relación en cantidad de la forma (*R*)-acetato de norzizaenilo en la forma (*S*)-acetato de norzizaenilo [(*R*)/(*S*)] superior a 1,2, ventajosamente superior a 1,5, y esto sea cual sea la cantidad total de acetato de norzizaenilo en la composición.

La invención tiene también por objeto un nuevo procedimiento de síntesis del (*R*)-acetato de norzizaenilo (fórmula I) por reducción de la khusimona (fórmula II) en presencia de un disolvente orgánico seguida de la acetilación del alcohol obtenido (12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol, fórmula III) en presencia de una base, de un catalizador nucleófilo y de un disolvente aprótico, según el esquema de reacción siguiente.



5 El nuevo procedimiento de síntesis propuesto en la presente memoria presenta la ventaja, además de su simplicidad, su coste relativamente reducido y su posibilidad de industrialización, de permitir eventualmente poder sintetizar el (*R*)-acetato de norzizaenilo al estado puro o casi puro. Por puro o casi puro, se entiende en la presente memoria que al final de la reacción el medio de reacción contiene muy poco, incluso nada, de epímero (*S*) [(*S*)-acetato de norzizaenilo].

10 En realidad, el experimento muestra que es posible obtener en dos etapas, hasta 95%, incluso 98,5%, de la forma (*R*) del acetato de norzizaenilo en el medio de reacción (véase el ejemplo 1).

15 La invención tiene por lo tanto como objeto un procedimiento de síntesis del (*R*)-acetato de norzizaenilo que comprende una primera etapa de reducción de la khusimona en presencia de un agente reductor y de un disolvente orgánico y una segunda etapa de acetilación del producto obtenido en la primera etapa en presencia de un disolvente orgánico.

20 Más precisamente, la primera etapa del procedimiento según la invención, la reacción de reducción de la khusimona, se puede realizar en presencia de un agente reductor que se puede seleccionar de entre el tetrahidroaluminato de litio (LiAlH₄), el DiBAH (hidruro de diisobutilaluminio), el borohidruro de sodio (NaBH₄), el borohidruro de litio (LiBH₄), o el borohidruro de potasio (KBH₄).

Preferentemente, según la invención, se podrá utilizar NaBH₄.

25 Según la invención, la reacción de reducción de la khusimona se puede realizar con una relación molar [(AR)/(K)] entre el agente reductor (AR) y la khusimona (K) que puede estar comprendida entre 0,5 y 5, preferentemente, entre 1 y 3, muy ventajosamente es igual a 2.

30 Según la invención, la reacción de reducción de la khusimona se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico que se puede seleccionar de entre el metanol, (MeOH), el etanol (EtOH), el propanol, el isopropanol, el *n*-butanol, el *sec*-butanol, el isobutanol, el *terc*-butanol, el tetrahidrofurano (THF), el 1,4-dioxano, el dimetilsulfóxido (DMSO), el acetonitrilo, o unas mezclas en cualquier proporción de estos disolventes, como por ejemplo las mezclas DMSO/MeOH, THF/MeOH, DMSO/THF, DMSO/dioxano. Ventajosamente, según la invención, el disolvente orgánico podrá ser etanol.

35 Según la invención, la reducción de la khusimona se puede realizar a una temperatura que puede estar comprendida entre -25°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Ventajosamente, la reacción se puede iniciar a una temperatura comprendida entre -25°C y 25°C, preferentemente -25°C y 0°C. La reacción puede evolucionar después libremente hasta la temperatura de reflujo del disolvente y después podrá ser mantenida a una temperatura comprendida entre 25°C y el reflujo, hasta el consumo de los reactivos. Muy preferentemente, una vez alcanzada la temperatura de reflujo del disolvente, la reacción se podrá mantener a esta temperatura.

45 El experto en la materia sabrá, sin dificultad, detener la reacción cuando constate por extracción y análisis, que la reacción ha alcanzado el estado de avance deseado, por ejemplo, midiendo la desaparición de la khusimona por análisis en cromatografía gaseosa o cromatografía sobre capa delgada, o también por resonancia magnética nuclear.

50 Según la invención, el 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol (fórmula III) formado en la primera etapa se puede transformar directamente en (*R*)-acetato de norzizaenilo (fórmula I) por acetilación, haciendo reaccionar dicho 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol con un agente acetilante (Ac) que se puede seleccionar de entre el anhídrido acético, el ácido acético, o también el cloruro de acetilo, en presencia de una base y de un catalizador nucleófilo en un disolvente aprótico.

55 Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar con una relación molar [(AC)/(Z)] entre el agente acetilante (Ac) y el 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol (Z) que puede estar comprendida entre 1 y 5, ventajosamente es igual a 1,5.

Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar en presencia de

una base orgánica que se puede seleccionar de entre la *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), la trietilamina (Et_3N) o también la piridina. Preferentemente, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar en presencia de trietilamina.

5 Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar con una relación molar [(BO)/(Z)] entre la base orgánica (BO) y el 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol (Z) que puede estar comprendida entre 0,1 y 5, preferentemente es igual a 1,5.

10 Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar en presencia de un catalizador nucleófilo que se puede seleccionar de entre la 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP), el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o también la *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (DCC). Preferentemente, según la invención, se podrá utilizar la DMAP.

15 Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar con una relación molar [(CN)/(Z)] entre el catalizador nucleófilo (CN) y el 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol (Z) que puede estar comprendida entre 0,01 y 10, preferentemente es igual a 0,1.

20 Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar en presencia de un disolvente aprótico que se puede seleccionar entre el *n*-hexano, el ciclohexano, el 1,4-dioxano, el diclorometano (DCM), el tetraclorometano (CCl_4), el benceno, el tricloroetileno ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$), el tetracloroetileno ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$), el tolueno, el sulfuro de carbono (CS_2), el dietiléter (Et_2O), el cloroformo (CHCl_3), el bromobenceno (PhBr), el clorobenceno (PhCl), el acetato de etilo (AcOEt), el dimetiléter (DME), el tetrahidrofurano (THF), el 1,1-dicloroetano (Cl_2CHMe), 1,2-dicloroetano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), la piridina, la butanona, la acetona, el anhídrido acético (Ac_2O), la tetrametilurea ($(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CO}$), el benzonitrilo (PhCN), el propionitrilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$), la exametilfosforamida (HMPA), el nitrobenzono (PhNO_2), el nitrometano (MeNO_2), la dimetilformamida (DMF), el acetónitrilo (MeCN), el sulfolano, el dimetilsulfóxido (DMSO), la formamida (HCONH_2), la *N*-metilformamida (NMF), la *N*-metilacetamida (CH_3CONHMe), el ácido acético.

30 Ventajosamente, según la invención, el disolvente aprótico podrá ser un diclorometano.

35 Según la invención, la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se puede realizar a una temperatura que puede estar comprendida entre -25°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Ventajosamente, la reacción puede iniciarse a una temperatura comprendida entre -25°C y 25°C , preferentemente -25°C y 0°C . La reacción puede evolucionar después libremente hasta la temperatura de reflujo del disolvente y después se podrá mantener a una temperatura comprendida alrededor de 25°C , hasta consumo de los reactivos.

40 El experto en la materia sabrá sin dificultad detener la reacción cuando constate por extracción y análisis que la reacción ha alcanzado el estado de avance deseado, por ejemplo midiendo la desaparición del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol por análisis en cromatografía gaseosa o cromatografía sobre capa delgada, o también por resonancia magnética nuclear.

La invención tiene también por objeto el (*R*)-acetato de norzizaenilo de fórmula I susceptible de ser obtenido mediante el procedimiento de síntesis según la invención.

45 La invención tiene también por objeto la utilización del (*R*)-acetato de norzizaenilo, a título de agente perfumante. Ventajosamente, el agente perfumante podrá estar destinado a entrar en cualquier tipo de composiciones como, por ejemplo, un perfume, una colonia, una fragancia, unos productos de higiene, unos productos cosméticos, unos jabones, unos detergentes para la ropa, o también en velas.

50 Según la invención, el (*R*)-acetato de podrá ser utilizado en composiciones sola, es decir sin la presencia de la forma (*S*) del acetato de norzizaenilo o en presencia de la forma (*S*) del acetato de norzizaenilo en una relación en cantidad de la forma (*R*)-acetato de norzizaenilo y la forma (*S*)-acetato de norzizaenilo (*R/S*) superior a 1,2, ventajosamente superior a 1,5.

55 Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de los ejemplos siguientes, dados a título ilustrativo no limitativo así como de la figura 1 que representa los resultados del análisis por cromatografía en fase gaseosa de la reacción de síntesis del (*R*)-acetato de norzizaenilo a partir de la khusimona.

60 Así, la figura 1 presenta el cromatograma obtenido por análisis por cromatografía en fase gaseosa del producto obtenido al final de las 2 etapas de la síntesis descrita en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplos**Ejemplo 1: síntesis del (*R*)-acetato de norzizaenilo a partir de la khusimona:**5 Etapa 1: síntesis del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol a partir de khusimona

10 En un matraz, se ponen 3 mmoles de khusimona en presencia de 6 mmoles de borohidruro de sodio en 30 ml de etanol para alcanzar una concentración en khusimona de 0,1M, a temperatura ambiente durante 2h. El disolvente se evapora entonces bajo vacío y la mezcla de reacción se recoge en 10 ml de diclorometano. Se añaden después 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de la decantación, se recupera la fase orgánica y se lava con salmuera, y finalmente se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación, el producto se recupera en forma de un aceite incoloro a razón de 97% de rendimiento.

15 Etapa 2: síntesis el (*R*)-acetato de norzizaenilo a partir du 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol.

20 Se pone el producto obtenido en la etapa 1 en presencia de anhídrido acético (2 equivalentes), de trietilamina (1,2 equivalentes) y de 4-dimetilaminopiridina (0,1 equivalente) en 10 ml de diclorometano, a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se lava con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, después con una solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio y evaporación del disolvente, el producto se recupera en forma de un aceite incoloro que cristaliza espontáneamente. El rendimiento de la reacción se eleva a 83% para (*R*)-acetato de norzizaenilo puro a 98,5%.

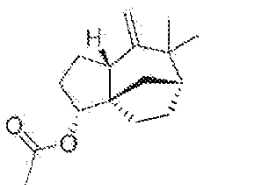
25 El resultado de esta síntesis se presenta en la figura 1 adjunta en la que se puede ver el cromatograma obtenido por análisis por cromatografía en fase gaseosa del producto obtenido al final de las 2 etapas de la síntesis representada esquemáticamente en la parte alta de la figura.

30 Se observa la desaparición total del compuesto de partida (khusimona) y la presencia de un pico mayoritario que revela la presencia de (*R*)-acetato de norzizaenilo y que representa el 98,5% en cantidad de la cantidad total de acetato de norzizaenilo (*R*) y (*S*) obtenido. Se nota también la presencia de un pico minoritario que revela la presencia de (*S*)-acetato de norzizaenilo y que representa menos del 1,5% en cantidad de la cantidad total de acetato de norzizaenilo (*R*) y (*S*) obtenido.

35 La identificación de los diferentes compuestos se ha realizado por espectrometría de masa, y por resonancia magnética nuclear después del aislamiento de dichos compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Epímero (3*R*)- del acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo [(acetato de octahidro-7,7-dimetil-8-metilen-[3*R*,3a*R*,6*R*,8a*R*]-1*H*-3a,6-metanoazulen-3-ilo) o (*R*)-acetato de norzizaenilo] de fórmula I



2. (*R*)-acetato de norzizaenilo de fórmula I según la reivindicación 1 aislado.

3. Composición que comprende por lo menos (*R*)-acetato de norzizaenilo de fórmula I.

4. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que comprende acetato de norzizaenilo sólo en su forma (*R*) [100% de (*R*)-acetato de norzizaenilo] y no comprende acetato de norzizaenilo en su forma (*S*) [0% de (*S*)-acetato de norzizaenilo].

5. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que comprende (*R*)-acetato de norzizaenilo y (*S*)-acetato de norzizaenilo en una relación en cantidad entre la forma (*R*)-acetato de norzizaenilo y la forma (*S*)-acetato de norzizaenilo [(*R*)/(*S*)] superior a 1,2, ventajosamente superior a 1,5.

6. Procedimiento de síntesis del (*R*)-acetato de norzizaenilo de fórmula I, que comprende una primera etapa de reducción de la khusimona en presencia de un agente reductor y de un disolvente orgánico y una segunda etapa de acetilación del producto obtenido en la primera etapa en presencia de un disolvente orgánico.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que el agente reductor se selecciona de entre el tetrahidruroaluminato de litio (LiAlH₄), el DiBAH (hidruro de diisobutilaluminio), el borohidruro de sodio ((NaBH₄), el borohidruro de litio (LiBH₄), o el borohidruro de potasio (KBH₄), preferentemente el borohidruro de sodio.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que la relación molar [(AR)/(K)] entre el agente reductor (AR) y la khusimona (K) está comprendida entre 0,5 y 5, preferentemente entre 1 et 3, muy ventajosamente es igual a 2.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado por que el disolvente orgánico se selecciona de entre el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el *n*-butanol, el *sec*-butanol, el isobutanol, el *terc*-butanol, el tetrahidrofurano (THF), el 1,4-dioxano, el dimetilsulfóxido (DMSO), el acetonitrilo, o mezclas en cualquier proporción de estos disolventes, como por ejemplo las mezclas DMSO/metanol, THF/metanol, DMSO/THF, DMSO/dioxano, ventajosamente el etanol.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado por que la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se realiza haciendo reaccionar dicho 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol con un agente acetilante (Ac) en presencia de una base y de un catalizador nucleófilo en un disolvente aprótico.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que el agente acetilante (Ac) se selecciona de entre el anhídrido acético, el ácido acético, o también el cloruro de acetilo.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que la relación molar [(Ac)/(Z)] entre el agente acetilante (Ac) y el 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol (Z) está comprendida entre 1 y 5, ventajosamente es igual es a 1,5.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado por que la base orgánica se selecciona de entre la *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), la trietilamina (Et₃N), o también la piridina, preferentemente la trietilamina.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol se realiza con una relación molar [(BO)/(Z)] entre la base orgánica (BO) y el 12-norziza-6(13)-en-2*R*-ol (Z) comprendida entre 0,1 y 5, preferentemente es igual a 1,5.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado por que el catalizador nucleófilo se selecciona de entre la 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP), o también el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (DCC), preferentemente la DMAP.

- 5 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por que la reacción de acetilación del 12-norziza-6(13)-en-2R-ol se realiza con una relación molar [(CN)/(Z)] entre el catalizador nucleófilo (CN) y el 12-norzizaenol (Z) comprendida entre 0,01 y 10, preferentemente es igual a 0,1.
- 10 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, caracterizado por que el disolvente aprótico se selecciona de entre el *n*-hexano, el ciclohexano, el 1,4-dioxano, el diclorometano (DCM), el tetraclorometano (CCl₄), el benceno, el tricloroetileno (Cl₂C=CHCl), el tetracloroetileno (Cl₂C=CCl₂), el tolueno, el sulfuro de carbono (CS₂), el dietiléter (Et₂O), el cloroformo (CHCl₃), el bromobenceno (PhBr), el clorobenceno (PhCl), el acetato de etilo (AcOEt), el dimetiléter (DME), el tetrahidrofurano (THF), el 1,1-dicloroetano (Cl₂CHMe), 1,2-dicloroetano (ClCH₂CH₂Cl), la piridina, la butanona, la acetona, el anhídrido acético (Ac₂O), la tetrametilurea ((Me₂N)₂CO), el benzonitrilo (PhCN), el propionitrilo (CH₃CH₂CN), la hexametilfosforamida (HMPA), el nitrobenzono (PhNO₂), el nitrometano (MeNO₂), la dimetilformamida (DMF), el acetonitrilo (MeCN), el sulfolano, el dimetilsulfóxido (DMSO), la formamida (HCONH₂), la *N*-metilformamida (NMF), la *N*-metilacetamida (CH₃CONHMe), el ácido acético, ventajosamente el diclorometano.
- 15 18. (*R*)-acetato de norzizaenilo de fórmula I susceptible de ser obtenido mediante el procedimiento de síntesis según la invención.
- 20 19. Utilización del (*R*)-acetato de norzizaenilo a título de agente perfumante.
- 25 20. Utilización según la reivindicación 19, caracterizado por que el (*R*)-acetato de norzizaenilo está solo en presencia de la forma (*S*) del acetato de norzizaenilo o en presencia de la forma (*S*) del acetato de norzizaenilo en una relación en cantidad de la forma (*R*)-acetato de norzizaenilo y la forma (*S*)-acetato de norzizaenilo (*R/S*) superior a 1,2, ventajosamente superior a 1,5.

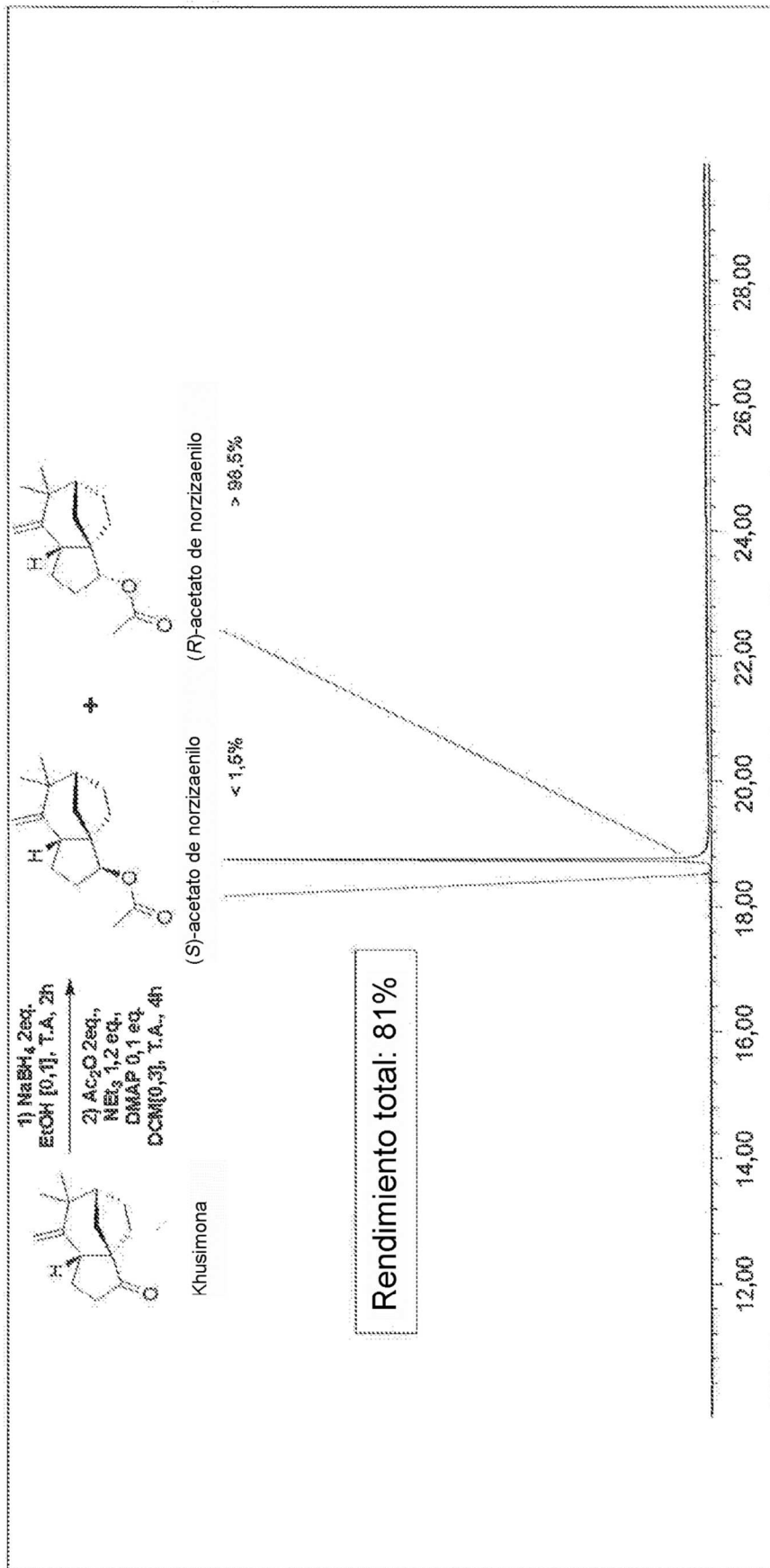


Figura 1