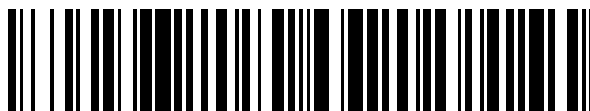


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 922**

51 Int. Cl.:

C07C 29/09 (2006.01)
C07C 67/297 (2006.01)
C07C 69/007 (2006.01)
C07C 69/14 (2006.01)
C07C 69/24 (2006.01)
C07C 33/14 (2006.01)
C07C 45/51 (2006.01)
C07C 47/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012 E 12730547 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2726447**

54 Título: **Procedimiento de preparación de β -santalol**

30 Prioridad:

30.06.2011 EP 11172037
30.06.2011 US 201161503224 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2015

73 Titular/es:

FIRMENICH SA (100.0%)
1, route des Jeunes, P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH

72 Inventor/es:

BIRKBECK, ANTHONY A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 547 922 T3

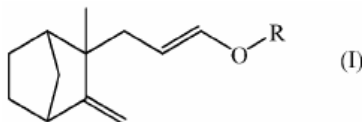
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento de preparación de β -santalol

Campo técnico

La presente invención se relaciona con el campo de la síntesis orgánica, y más específicamente, se relaciona con un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:



en donde R es como se define a continuación, y tal compuesto está en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos. La invención también se relaciona con el uso del compuesto (I) para la síntesis de β -santalol o de sus derivados.

Técnica anterior

Los compuestos de la fórmula (I) son materiales iniciadores útiles para la preparación de β -santalol ((Z)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-2-en-1-ol, es decir, el isómero exo), y sus derivados, de una manera concisa, efectiva e industrialmente factible. Los compuestos (I) también son nuevos.

El β -santalol, y sus derivados, son ingredientes de perfumado bien conocidos y altamente valiosos, algunos de los cuales tienen relevancia particular. El β -santalol sintético no está comercialmente disponible en este momento y solo está disponible en las fuentes naturales (aceites esenciales de Sandalwood sp.). β -santalol está presente en el aceite de sándalo de la India oriental (*Santalum album*) a un nivel típico de 20-25% y, en general, se acepta como el vector de olor principal para el carácter de sándalo cremoso, fino del aceite esencial. El aceite de sándalo Australiano occidental (*Santalum spicatum*) contiene típicamente mucho menos β -santalol, en el intervalo de 3-8% del aceite esencial, y como resultado, es un aceite menos apreciado.

La exportación del sándalo de la India oriental y la destilación del aceite esencial está bajo un control gubernamental estricto, dado que el *Santalum album* se ha clasificado por la lista de la Convención sobre el Comercio Internacional en las Especies en Peligro de la Fauna y Flora Silvestre y la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza Roja, como vulnerable y en riesgo de extinción.

Por lo tanto, hay una necesidad urgente de síntesis alternativas para producir β -santalol y sus derivados.

Para un mejor entendimiento, todas las síntesis conocidas son largas, requieren materiales iniciadores y/o reactivos costosos o incluso etapas que son muy caras para un procedimiento industrial o generan cantidades inaceptables de residuos (por ejemplo, ver Brunke y col., en Rivista Italiana EPPOS, 1997, 49). En particular, se pueden citar las siguientes referencias, las cuales son representativas de los mejores ejemplos de los procedimientos para la preparación de β -santalol:

- EP 10213: sin embargo este procedimiento, además del hecho de que es muy largo, requiere muchos intermediarios clorados (no óptimos para un uso en perfumería) y proporciona un rendimiento global muy bajo (aproximadamente 13%) para la preparación del aldehído (IV) de la presente invención (ver a continuación);
- A. Krotz y col., en *Tet. Asymm.*, 1990, 1, 537: describe una síntesis relativamente corta, sin embargo, requiere reactivos de reducción costosos que son difíciles de manipular a gran escala, auxiliares quirales costosos, dos reacciones de Wittig, y luego la transformación subsecuente de una cetona en el grupo exo-metileno;
- US 3.662.008 y US 3679 756 también describen la síntesis de β -santalol en un rendimiento global bajo. Esta ruta es similarmente dependiente de una reacción de Wittig para instalar el doble enlace Z y agentes de reducción costosos;
- C. Fehr y col. en *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 1257 o en *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7221: describe una síntesis de β -santalol por medio del rearreglo catalizado por Cu de un derivado de alcohol propargílico, el cual no es muy fácil de preparar a escala industrial;
- EP 2119714: describe una síntesis que usa una reacción de "Scriabine" sobre un anillo aromático rico en electrones, pero nada acerca del uso de tal reacción en un alqueno o en la preparación de β -santalol;
- H. Mayr y col. en *Chem. Ber.* 1986, 119, 929: describe una adición 1,4 electrofílica a un alqueno cíclico, pero no menciona o sugiere la preparación de β -santalol.

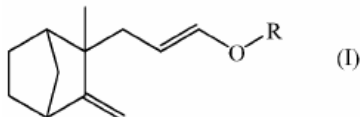
El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento más industrial y eficiente para la preparación de β -santalol, y sus derivados. De hecho, la presente invención acorta el procedimiento de preparación global de los compuestos diana, permitiendo una creación de una etapa de un radical de cadena lateral funcionalizado convenientemente (con la configuración correcta), junto con la formación simultánea de la función de metileno

(sin la necesidad obligatoria de una olefinación de Wittig o transformaciones similares) usando una nueva reacción

sin la literatura precedente.

Descripción de la invención

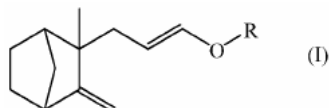
Un primer objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:



- 5 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, en donde R representa un grupo C_2-C_{10} de la fórmula COR^a en donde R^a es un grupo alquilo o alquenilo que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno.

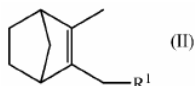
- 10 Como se mostrará mejor a continuación, los compuestos (I) son intermediarios útiles en la preparación de β -santalol (en particular (Z)-2-metil-5-((1S,2R,4R)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-2-en-1-ol), por medio de la preparación de 3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propanal (ver EP 10213).

Un aspecto particular del primer objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

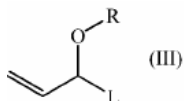


- 15 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y en donde R representa un grupo C_2-C_{10} de la fórmula COR^a , en donde R^a es un grupo alquilo o alquenilo que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno;

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



- 20 en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $Si(R^2)_3$ o $B(OR^2)_2$, R^2 representa un grupo alquilo C_{1-4} o alcoxilo y R^2 representa, tomado separadamente, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupo alquilo o alcoxi C_{1-3} , o R^2 , tomado junto, representa un grupo alcandiilo C_{2-6} o un grupo difenilo o dinaftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo o alcoxi C_{1-3} ; con un compuesto de la fórmula:



en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y en donde R tiene el significado definido en la fórmula (I) y L representa un átomo de halógeno o un grupo OR;

en presencia de:

- 30 1) por lo menos un ácido de Lewis seleccionado entre:
- i) una sal metálica de un elemento del grupo 2, 3, 4, 13 o de un elemento 3d o de estaño;
 - ii) un cloruro de alquil aluminio de la fórmula $Al(R^4)_aCl_{3-a}$, a representa 1 o 2 y R^4 representa un grupo alquilo o alcóxido C_{1-10} ; y
 - iii) un derivado de boro de la fórmula BZ_3 , en donde Z representa un grupo fluoruro o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo, y cualquiera de sus aductos con un éter C_2-C_{10} o un ácido carboxílico C_1-C_8 ; y
- 35 2) opcionalmente un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste de hidróxido u óxido alcalinotérreo y de los compuestos de la fórmula R^bCOCl , $ClSi(R^b)_3$, R^bCOOR^c o $(R^bCOO)_2R^d$, R^b representa un grupo alquilo C_{1-12} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo o alcoxilo C_{1-4} , y R^c representa un catión de

metal alcalino o un grupo acilo R^bCO , y R^d representa un catión de metal alcalinotérreo.

Con el propósito de claridad, por la expresión "grupo 2, 3, 4, 13" se entiende el significado acostumbrado en la técnica, y se hace referencia a la clasificación de la tabla periódica (por ejemplo, ver http://en.wikipedia.org/wiki/Periodic_table). De manera similar, por la expresión "metal 3d" se entiende un elemento químico que tiene un número atómico comprendido entre 21 e incluso 30.

El procedimiento de la invención es, para un mejor conocimiento, el primer ejemplo de una reacción de tipo Scriabine reportada en la literatura usando un alqueno en lugar de un compuesto aromático.

El compuesto de la fórmula (II) puede obtenerse de acuerdo con *Chem. Ber.*, 1955, 88, 407 (para santeno, es decir, R^1 es un átomo de hidrógeno).

El sililo correspondiente ($R^1 = Si(R^2)_3$) o borilo ($R^1 = B(OR^2)_2$) los compuestos pueden obtenerse por 1,4 hidrosililación, (ver *J. Organometallic Chem.*, 1977, 132, 133, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 13214) o hidroboración 1,4 (ver *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 12915, o *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 2534.) del santadieno correspondiente (ver *Chem. Ber.*, 1955, 88, 407). Alternativamente, estos mismos productos pueden obtenerse por medio de la mono funcionalización del santeno por medio de desprotonación con la base de Lochmann-Schlosser, como se describe en *Chem. Ber.*, 1994, 127, 1401 y *Chem. Ber.*, 1994, 127, 2135, usando el reactivo apropiado.

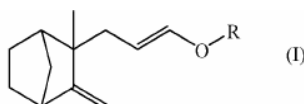
De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el grupo R^1 representa un átomo de hidrógeno.

Alternativamente, el grupo R^1 representa un $Si(R^2)_3$, R^2 representa un grupo alquilo o alcoxilo C_{1-4} , o un grupo $B(OR^2)_2$, R^2 representa, tomado separadamente, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo o alcoxi C_{1-3} , o el R^2 , tomado junto, representa un grupo alcandiilo C_{2-6} o un grupo difenilo o dinaftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo o alcoxi C_{1-3} .

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, el compuesto (II) es trietil(((1SR,4RS)-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)metil)silano, 2,3-dimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno (santeno) o 4,4,5,5-tetrametil-2-(((1SR,4RS)-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)metil)-1,3,2-dioxaborolano. En particular, el compuesto (II) es 2,3-dimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno (santeno).

El compuesto de la fórmula (III) puede obtenerse de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 3671; o para el derivado de cloro de acuerdo con *Bull. Soc. Chim. De France*, 1938, 5, 256 o de acuerdo con *Helv. Chim. Acta.*, 1978, 61, 2047.

Además, un segundo aspecto de la invención es son los nuevos compuestos de la fórmula (I):



en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en donde R tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula (I). En particular, se puede citar carboxilatos de (E)-3-(((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo, en donde por carboxilato se entiende un grupo acilo C_{1-7} , de preferencia a C_{2-6} , como se definió anteriormente.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el grupo R representa un grupo C_2-C_{10} de la fórmula COR^a , en donde R^a es un grupo alquilo o alquenilo que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o representa un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-2} , alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el grupo R representa un grupo acilo de la fórmula COR^a en donde, y R^a es

- un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-2} , alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro; o
- un grupo alquilo o alquenilo C_3-C_9 ramificado que comprende, en la posición α , un átomo de carbono terciario o cuaternario y/o en la posición β un átomo de carbono cuaternario.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, dicho R es un grupo acilo C_2-C_5 . En particular, dicho grupo R es un grupo acilo R^aCO y R^a es un grupo alquilo ramificado que comprende en la posición α , un átomo de carbono terciario o cuaternario y/o en la posición β , un átomo de carbono cuaternario.

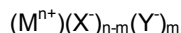
Con el propósito de claridad, por la expresión "posición α " se entiende el significado acostumbrado en la técnica, es decir, el átomo de carbono se enlaza directamente al radical COO del grupo R. De manera similar, por la expresión "posición β " se entiende un átomo de carbono enlazado directamente a la posición α .

Los ejemplos específicos de dicho R son, EtCO, ⁱPrCO, ^{sec}BuCO, ^tBuCH₂CO, ^tBUCO PhCO o PhCH₂CO.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho grupo L representa un átomo de Cl o representa un grupo OR, como se definió anteriormente.

- 5 El procedimiento para la preparación de un compuesto (I), de acuerdo con la invención, requiere un ácido de Lewis, el cual se usa como catalizador para la reacción de tipo Scriabine.

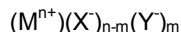
El procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis de varios tipos, *inter alia*, una sal metálica particular. De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, la sal metálica se selecciona ventajosamente entre los compuestos de la fórmula:



- 10 en donde m es un entero de 0 a (n-1), y
 n es 2 y M es Zn, Cu o un metal alcalinotérreo;
 n es 3 y M es un lantánido, Sc, Fe, Al; o
 n es 4 y M es Sn, Ti o Zr;
 cada X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, un monoanión débilmente coordinado, R³SO₃⁻, en donde R³ representa un átomo
 15 de cloro o flúor, o un hidrocarburo C₁₋₃ o un hidrocarburo perfluoro, o un fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₄;
 cada Y⁻ representa un carboxilato C₁₋₆ o 1,3-dicetonato cuando n es 2 o 3, o un alcoxilato C₁₋₆ cuando n es 3 o 4.

- 20 Por la expresión "monoanión débilmente coordinado" se entiende el significado acostumbrado en la técnica, es decir, un monoanión que no se coordina o se coordina muy débilmente al centro metálico. Típicamente, tales monoaniones débilmente coordinados son los aniones de los ácidos HX que tienen una Pk_a menor de 1. Ejemplos no limitantes de tales monoaniones de no coordinación son ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsCl₆⁻, SbF₆⁻, AsF₆⁻ o BR₄⁻, en donde R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco grupo, tales como átomos de haluro o metilo o grupos CF₃, y en particular, son PF₆⁻ o BF₄⁻.

- 25 De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, la sal metálica se selecciona ventajosamente entre los compuestos de la fórmula:



- en donde m es un entero de 0 a (n-1), y
 n es 2 y M es Zn o Cu;
 n es 3 y M es Ce, Sc, Al; o
 30 n es 4 y M es Ti o Zr;
 cada X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, PF₆⁻, BF₄⁻, R³SO₃⁻, en donde R³ representa un átomo de cloro o flúor, o un hidrocarburo C₁₋₃ o hidrocarburo de perfluoro;
 cada Y⁻ representa un carboxilato C₁₋₆ o 1,3-dicetonato cuando n es 2 o 3, o un alcoxilato C₁₋₆ cuando n es 3 o 4.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃SO₃⁻ o BF₄⁻.

- 35 De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, cuando n es 2, X⁻ representa un Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃SO₃⁻ o BF₄⁻, o cuando n es 3, X⁻ representa un Cl⁻, CF₃SO₃⁻ o BF₄⁻, o n es 4, X⁻ representa un Cl⁻. Se entiende por una persona experimentada en la técnica que la naturaleza de X puede depender del potencial de óxido-reducción de los aniones X (en particular cuando el anión X es un halógeno) y el potencial de óxido-reducción del catión metálico.

- 40 De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, Y⁻ representa un carboxilato C₁₋₆ cuando n es 2 o 3, o un alcoxilato C₁₋₃ cuando n es 3 o 4.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, la sal metálica se selecciona entre una sal de la fórmula:

- 45 - (Zn²⁺)(X⁻)_{2-m}(Y⁻)_m, en donde m, X⁻ y Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente, en particular m es 0;
 - M³⁺(X⁻)_{3-m}(Y⁻)_m, en donde m, X⁻ y Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente y M es Al o Sc, en particular m es 0, 1 o 2;
 - (M⁴⁺)(Cl⁻)_{4-m}(R⁵O⁻)_m en donde m tiene el significado indicado anteriormente, M representa Ti o Zr, y R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₃, en particular m es 1, 2 o 3.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, la sal metálica es una sal de la fórmula:

- 50 - (Zn²⁺)(X⁻)_{2-m}(Y⁻)_m, en donde m, X⁻ y Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente;
 - (Al³⁺)(X⁻)_{3-m}(Y⁻)_m, en donde m, X⁻ y Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente;
 - (Ti⁴⁺)(Cl⁻)_{4-m}(R⁵O⁻)_m en donde m tiene el significado indicado anteriormente, y R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₃.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, la sal

metálica es una en donde n es 2 o 3.

La sal metálica puede adicionarse al medio de reacción como una sal preformada o generada *in situ*, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, por ejemplo, por la reacción de una sal de carboxilato (por ejemplo, $\text{Zn}(\text{AcO})_2$) con $\text{ClSi}(\text{R}^b)_3$ o R^bCOCl .

- 5 Dicho ácido de Lewis también puede ser un cloruro de alquil aluminio. De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el cloruro de alquil aluminio es de la fórmula $\text{Al}(\text{R}^4)_a\text{Cl}_{3-a}$, a representa 1 o 2 y R^4 representa un grupo alquilo o alcóxido C_{1-4} . De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el cloruro de alquil aluminio se selecciona entre los compuestos de la fórmula $\text{Al}(\text{R}^4)_a\text{Cl}_{3-a}$, a representa 1 o 2 y R^4 representa un grupo alquilo C_{1-3} . De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, el cloruro de alquil aluminio es un compuesto en donde "a" representa 1 y R^4 representa un grupo alquilo C_{1-3} , tal como EtAlCl_2 o MeAlCl_2 .

- 15 Dicho ácido de Lewis también puede ser un derivado de boro de la fórmula BZ_3 . De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el derivado de boro es de la fórmula BZ_3 , en donde Z representa un grupo fluoruro o fenilo opcionalmente sustituido, y cualquiera de sus aductos con un éter $\text{C}_2\text{-C}_8$ o un ácido carboxílico $\text{C}_1\text{-C}_6$. De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, el derivado de boro es BF_3 , y cualquiera de sus aductos con un éter $\text{C}_4\text{-C}_6$ o un ácido carboxílico $\text{C}_1\text{-C}_3$, tal como $\text{BF}_3(\text{EtOEt})_{1-2}$ o $\text{BF}_3(\text{AcOH})_{1-2}$.

De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, el ácido de Lewis se selecciona entre EtAlCl_2 , MeAlCl_2 o $(\text{Zn}^{2+})(\text{X}^-)_2$, siendo X^- como se definió anteriormente y en particular Br^- , I^- o Cl^- .

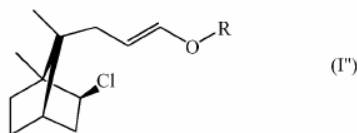
- 20 Opcionalmente, a dicho procedimiento de la invención, también puede adicionarse, un aditivo. Tal aditivo acelera la reacción y/o proporciona un mejor rendimiento del producto deseado. De acuerdo con cualquiera de las modalidades de la invención, el aditivo está entre el grupo que consiste de los compuestos de la fórmula R^bCOCl , ClSiR^b_3 , R^bCOOR^c o $(\text{R}^b\text{COO})_2\text{R}^d$, R^b representa un grupo alquilo C_{1-8} , o incluso C_{1-4} , o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo o alcóxido C_{1-4} , y R^c representa un catión de Li, Na, o K o un grupo acilo R^bCO , y R^d representa un catión de Mg o Ca.

De acuerdo con cualquiera de las modalidades de la invención, el aditivo, como un ejemplo no limitante, puede ser ClSiMe_3 , MeCOCl , AcOK o AcOAc .

- 30 En particular, cuando el ácido de Lewis es una sal metálica, como se definió anteriormente, entonces es más ventajoso usar un aditivo del tipo de cloruro de sililo o acilo. De manera similar, cuando en ácido de Lewis del tipo de cloruro de alquil aluminio o un derivado de boro, como se describió anteriormente, entonces es más ventajoso usar un aditivo del carboxilato de alquilo del tipo de anhídrido carboxílico.

- 35 Por supuesto, como una persona experimentada en la técnica sabe, que la adición de tal aditivo, puede realizarse en un recipiente (por ejemplo, junto con el catalizador o subsecuentemente al catalizador, en el mismo medio de reacción) o en un tipo de un procedimiento de dos recipientes (por ejemplo, los compuestos de tratamiento (II) y (III) junto con el catalizador y después de una purificación del producto de esta manera obtenido, realizando un tratamiento del compuesto con el aditivo en un medio de reacción diferente).

Esta segunda opción (tratamiento de dos recipientes) es particularmente interesante en el caso de que el ácido de Lewis sea un cloruro de alquil aluminio, dado que se encontró sorprendentemente que, además del compuesto (I) deseado, un producto importante del tratamiento con el ácido de Lewis puede ser un compuesto de la fórmula:



- 40 en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en donde R tiene el mismo significado como se definió anteriormente; y tal compuesto (I'') puede convertirse en el producto deseado (I), adicionando un aditivo, tal como un carboxilato de alcalino o alcalinotérreo o un anhídrido carboxílico, de preferencia un carboxilato alcalino, como se definió para el aditivo. Dicho compuesto (I'') es nuevo, y por lo tanto, como intermediario del compuesto (I) es también otro aspecto de la presente invención.

- 50 El ácido de Lewis puede adicionarse al medio de reacción en una amplia gama de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar un derivado de boro o una sal de metal de transición, como se describió anteriormente, oscilando las concentraciones de aproximadamente 0,01 a 0,30 equivalentes molares, con relación a la cantidad molar del compuesto iniciador (III), de preferencia comprendida entre aproximadamente 0,03 y 0,15 equivalentes molares. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar el cloruro de alquil aluminio, como se describió anteriormente, oscilando las concentraciones de aproximadamente 0,5 a 2,00 equivalentes molares, con relación a la cantidad molar del compuesto iniciador (III), comprendida de preferencia entre aproximadamente 0,7 y 1,3

equivalentes molares.

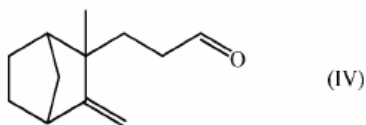
Por supuesto, la concentración óptima de la sal dependerá de la naturaleza de la última y del tiempo de reacción deseado, así como de la presencia de un aditivo o no.

5 El aditivo puede adicionarse al medio de reacción en una amplia gama de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar las concentraciones de aditivo que oscilan de 10 a 250%, con relación al peso del ácido de Lewis. De preferencia, la concentración de aditivo estará comprendida entre 10 y 120%, con relación al peso del ácido de Lewis.

10 El procedimiento para la preparación de un compuesto (I), de acuerdo con la invención, puede llevarse a cabo bajo un número de diferentes condiciones de reacción, con la condición de que sean compatibles con los reactivos y la reactividad de la sal y aditivo. Una persona experimentada en la técnica es capaz de seleccionar los más apropiados, desde el punto de vista de sus propias necesidades. De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, se pueden citar, como ejemplos no limitantes, las siguientes condiciones, independientes entre sí o asociadas en cualquier combinación:

- 15 - una temperatura de reacción comprendida entre -78°C y 150°C, de preferencia entre 0°C y 70°C; por supuesto, una persona experimentada en la técnica también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y ebullición de los productos iniciadores y finales y/o un disolvente ocasional;
- la transformación de (II) en (I), en cualquiera de sus modalidades, puede llevarse a cabo en ausencia o en presencia de un disolvente; ejemplos no limitantes de tal disolvente son los ésteres saturados C₂₋₁₀, disolventes clorados saturados C₁₋₆, hidrocarburos saturados o aromáticos C₆₋₉ (los últimos son sorprendentes dado que no se observó una competición en la reacción de tipo Scriabine con el compuesto iniciador (II)) y sus mezclas. Más
- 20 preferentemente, el disolvente es 1,2-dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, diclorobencenos, tolueno o xileno.

Otro objetivo de la invención, es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:



25 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas; caracterizado porque un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, se hace reaccionar con una amina terciaria C₄₋₁₂ en un disolvente alcohólico.

30 Los ejemplos típicos, y no limitantes, de la amina terciaria, usada para realizar una trans-esterificación no ácida es 4-dimetil-piridina, trietilamina, EtNMe₂, N-metil-piperidina, diazabicyclo[2.2.2]octano, N-metil-pirolidina o 4-(pirrolidin-1-il)piridina. De preferencia, la amina terciaria es una amina terciaria cíclica C₆-C₁₀ aromática o saturada.

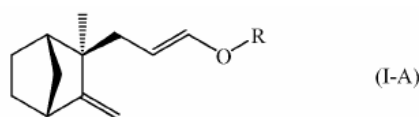
La ventaja de estas condiciones no ácidas, permitidas por el procedimiento de la invención y el intermediario (I'), es evitar o minimizar la transformación del aldehído (IV) en éter tetracíclico (descrito en *Tet. Lett.*, 1970, 11, 37).

35 Las condiciones experimentales de dicho procedimiento son muy estándares para tal tipo de reacción. Sin embargo, independientemente de los aspectos específicos, se pueden citar, como ejemplos no limitantes, las siguientes condiciones, independientes entre sí o asociadas en cualquier combinación:

- la amina terciaria puede adicionarse al medio de reacción en una amplia gama de concentraciones, oscilando tales concentraciones de 0.01 a 5 equivalentes molares, con relación a la cantidad del compuesto (I');
- una temperatura de reacción comprendida entre 0°C y 175°C, de preferencia entre 40°C y 70°C; por supuesto, una persona experimentada en la técnica también es capaz de seleccionar temperatura preferida como una
- 40 función del punto de fusión y ebullición de los productos iniciador y final y/o un disolvente ocasional;
- el disolvente alcohólico de la reacción puede ser un alcohol C₁₋₆, o C₁₋₄, y sus mezclas con ésteres C₂₋₁₀, o C₂₋₆, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀ o disolventes clorados C₁₋₆ o C₁₋₂. Más preferentemente, el disolvente es un alcohol primario, tal como metanol o etanol.

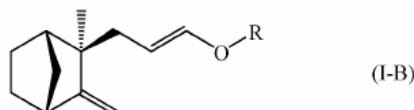
45 De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, los compuestos (I), (I'), (II) o (IV) pueden estar en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos. Con el propósito de claridad, por el término estereoisómero se destina a cualquier diastereómero, enantiómero, racemato o isómero de doble enlace carbono-carbono de la configuración E o Z.

50 De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, el compuesto (I) está en la forma de una mezcla de estereoisómeros que comprenden más de 50% (p/p) del estereoisómero (1SR,2RS,4RS), es decir, un compuesto que tiene la configuración exo relativa (siendo el átomo de carbono del puente y la cadena enol en una configuración cis relativa), como se muestra en la fórmula (I-A):



en donde R tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula (I), y las líneas en negritas y rayadas indican una configuración relativa.

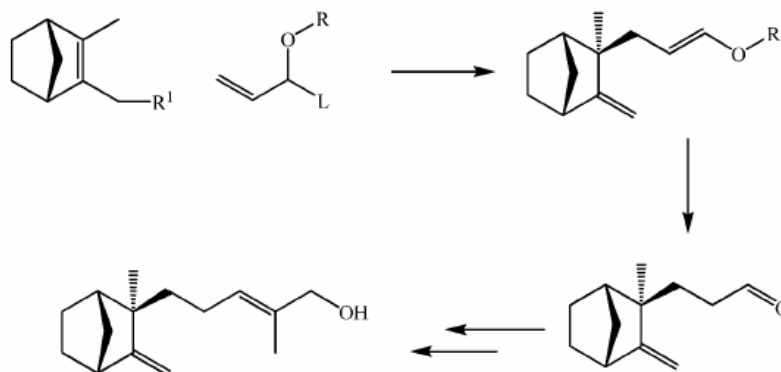
- 5 De acuerdo con cualquier modalidad de la invención, el compuesto (I) está en la forma de una mezcla de estereoisómeros que comprenden más de 50% (p/p) del estereoisómero (1S,2R,4R), es decir, un compuesto que tiene la configuración absoluta como se muestra en la fórmula (I-B):



en donde R tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula (I), y las líneas en negritas y rayadas indican una configuración absoluta.

- 10 Se entiende que, en cualquiera de las modalidades anteriores o posteriores, el material iniciador para preparar (por ejemplo, (II) y (I')) o el producto obtenido de (por ejemplo, ver a continuación (IV), (V), (VI), (VII) y β -santalol) tal compuesto (I) puede tener, y de preferencia tiene, la misma estereo configuración, es decir, si se usa la configuración exo-(I) entonces todos los compuestos (V), (VI), (VII) y β -santalol tendrán la configuración exo. A manera de ejemplos, se pueden citar el siguiente esquema de reacción:

- 15 Esquema 1:



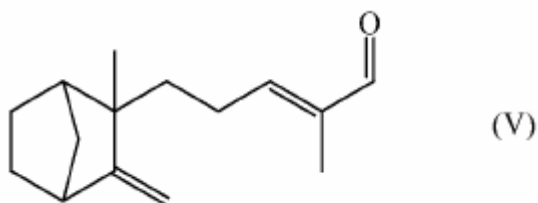
siendo la estereo configuración relativa o absoluta.

- 20 Un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de β -santalol, o sus derivados, tales como β -santalal, benzoato de β -santalilo, butirato de β -santalilo, isobutirato de β -santalilo, propionato de β -santalilo, que comprende una etapa, como se definió anteriormente. Se entiende que una persona experimentada en la técnica sabe cómo realizar el procedimiento usando el compuesto (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención.

- 25 La transformación del aldehído (IV) en β -santalol puede realizarse en muchas maneras diferentes, las cuales se conocen por una persona experimentada en la técnica. Los ejemplos prácticos se proporcionan en los Ejemplos en la presente, a continuación.

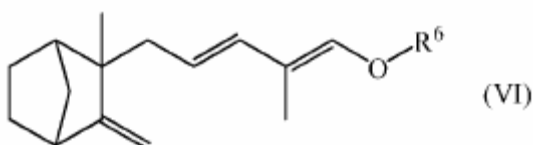
Sin embargo, como un ejemplo no limitante, una de las maneras más directas para transformar el aldehído (IV) en β -santalol comprende las siguientes reacciones:

- a) acoplar el aldehído (IV) con un aldehído $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ (adición de Aldol) para obtener un aldehído (V):



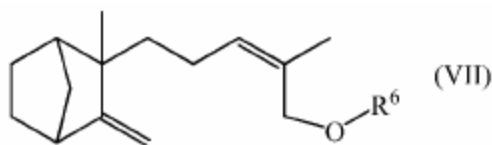
en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos;

b) convertir dicho compuesto (V) en el derivado de dienol correspondiente (VI):



5 en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y R^6 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenilo o acilo o un grupo sililo C_3-C_9 ;

c) reducir el derivado de dienol (VI) en un compuesto (VII):



10 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y en donde R^6 tiene el mismo significado que en la fórmula (VI);

d) convertir el compuesto (VII) en β -santalol.

De acuerdo con una modalidad particular de la invención, tales compuestos (IV) a (VI) poseen una configuración correspondiente a la descrita anteriormente para los compuestos (I-A) o (I-B).

15 Las etapas a) a d) pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos estándares bien conocidos por una persona experimentada en la técnica.

Por ejemplo, se puede citar el siguiente procedimiento para cada etapa:

etapa a) de acuerdo con EP 10213;

etapa b) de acuerdo con Simmons y col. En Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1000, o WO 2005/037243; y

20 etapa c) de acuerdo con Shibasaki y col., en J. Org. Chem., 1988, 53, 1227 (en donde se reporta la hidrogenación [1,4] de un derivado de acetato de dienol) o de acuerdo con WO 08/120175 o WO 09/141781; y etapa d): ver WO 09/141781.

Un ejemplo de tal procedimiento se proporciona en las siguientes Ejemplos a continuación.

Ejemplos

25 La invención, en todas sus modalidades, se describirá ahora en mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos, en donde las abreviaciones tienen el significado usual en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados ($^{\circ}C$); los datos del espectro de RMN se registraron en $CDCl_3$ con una máquina de 400 MHz o 125 MHz para 1H o ^{13}C respectivamente, los cambios químicos δ se indican en ppm con respecto a TMS como patrón, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz. La cromatografía se realizó usando cartuchos Analogix que contienen sílice, con mezclas de disolventes especificadas bajo presión. Santeno (2,3-dimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno) se preparó de acuerdo con Chem. Ber., 1955, 88, 407.

Los diferentes compuestos de la fórmula (III) se prepararon siguiendo el procedimiento general en la presente a continuación:

35 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (100 mg, cat.) se adicionó a una solución agitada de acroleína (5.6 g, 100 mmol) en diclorometano (25 ml) luego se enfrió a $0^{\circ}C$. El anhídrido carboxílico apropiado (100 mmol) se adicionó lentamente gota a gota. Después de 2 horas a $0^{\circ}C$, la solución se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, luego se vertió en $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo (100 ml), se re-extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas

combinadas se lavaron con NaHCO_3 , luego se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se removieron al vacío para producir los diésteres de alilideno crudos. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo dieron los diésteres deseados.

- **diacetato de prop-2-en-1,1-diilo:** ver *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 3671

5 • **dipropionato de prop-2-en-1,1-diilo**

La destilación bulbo a bulbo a 130°C a 10 mbares dio el dipropionato, 10 g, rendimiento = 53%. ^{13}C RMN: 172,2 (s), 131,5 (d), 120,3 (t), 89,0 (d), 27,4 (t), 8,7 (q).

10 • **diisobutirato de prop-2-en-1,1-diilo**

La destilación bulbo a bulbo a $90\text{--}100^\circ\text{C}$ a 0,45 mbares dio el diisobutirato de alilideno, 12,8 g, rendimiento = 59%.

^{13}C RMN: 174.8 (s), 131.5 (d), 120.2 (t), 89.0 (d), 33.9 (d), 18.7, 18.6 (q).

15 • **dipavilato de prop-2-en-1,1-diilo**

La destilación bulbo a bulbo a 110°C a 0,56 mbares dio el dipavilato, 13,87 g, rendimiento = 57.

^{13}C RMN: 176.2 (s), 131.6 (d), 119.9 (t), 88.9 (d), 38.8(s), 26.8 (q) ppm.

15 **Ejemplo 1**

Preparación de acetato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo y los compuestos correspondientes (I'') acetato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-cloro-1,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-7-il)prop-1-en-1-ilo:

- Procedimiento 1: uso de EtAlCl_2

20 Se disolvió diacetato de alilideno (15,8 g, 100 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (50 ml) y se enfrió a aproximadamente 2°C . Luego se adicionó lentamente una solución de EtAlCl_2 (80 ml, 1,0 M en hexano, 80 mmol) gota a gota durante 20 minutos. Después se adicionó gota a gota santeno (6,1 g, 50 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales y luego se diluyó con acetato de etilo, después se vertió en NaHCO_3 saturado, se re-extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se removieron al vacío para producir los acetatos de enol crudos, 15,6 g como un aceite amarillo pálido. La destilación a 0,45 mbares, $150\text{--}200^\circ\text{C}$ dio una mezcla del acetato de enol (I) y el compuesto de cloro (I'') (relación: 17:37).

El crudo fue:

- 30 - disuelto en anhídrido acético (5 g) y se adicionó acetato de potasio (2,5 g). La suspensión se calentó a reflujo durante 45 minutos. Luego se enfrió y se vertió en NaHCO_3 saturado, se agitó durante la noche. El medio de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto orgánico combinado se lavó con NaHCO_3 , luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir 5,4 g del acetato de enol crudo. La destilación bulbo a bulbo, $120\text{--}140^\circ\text{C}$ a 0,7 mbares, dio 4,16 g de acetato de enol. La cromatografía con cartucho (150 g) con ciclohexano luego acetato de etilo:ciclohexano 1:99 como eluyente, dio el acetato de enol puro, 4,25 g, rendimiento = 38 (exo:endo 6:1); o
- 35 - purificado por una destilación bulbo a bulbo $120\text{--}140^\circ\text{C}$ a 0,46 mbares. Se obtuvo una mezcla de acetato de enol cloro (I'') y el acetato de enol (I) (relación de 17:54). Se volvió a purificar por un cartucho de cromatografía instantánea 80 g con ciclohexano, luego ciclohexano:acetato de etilo 98:2 como eluyente, dio el acetato de enol deseado, 0,65 g (exo:endo 6:1) y el compuesto de cloro, 0,2 g.

Acetato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo:

^{13}C RMN: 168,2 (C), 165,1 (C), 136,6 (CH), 111,7 (CH), 100,2 (CH_2), 46,8 (CH), 44,8 (CH), 44,7 (C), 38,6 (CH_2), 37,0 (CH_2), 29,6 (CH_2), 23,6 (CH_2), 22,8 (CH_3), 20,7 (CH_3).

Acetato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-cloro-1,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-7-il)prop-1-en-1-ilo:

45 ^{13}C RMN: 168,1 (C), 136,2 (CH), 112,2 (CH), 68,0 (CH), 50,5 (C), 50,4 (C), 43,3 (CH), 42,1 (CH_2), 36,8 (CH_2), 30,6 (CH_2), 26,7 (CH_2), 20,7 (CH_3), 16,7 (CH_3), 13,5 (CH_3).

- Procedimiento 2: uso de EtAlCl_2

50 Se disolvió acetato de alilideno (15,8 g, 100 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (50 ml) luego se enfrió a 2°C en un baño de hielo. Se adicionó gota a gota, lentamente EtAlCl_2 (1,0 M en hexanos, 50 ml, 50 mmol) durante 15 minutos. Después se adicionó lentamente, gota a gota santeno (6,1 g, 50 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a 25°C en un baño de hielo durante 2 horas. Se enfrió a 3°C y luego se adicionó lentamente, gota a gota una porción adicional de catalizador (25 ml, 1,0 M, 25 mmol). Después de 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de ciclohexano (100 ml), acetato de etilo (100 ml) y acetato de potasio

(20% acuoso, 200 ml) y se agitó durante la noche. Después, el medio se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl , luego NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se removieron al vacío para producir los acetatos de enol crudos. Se adicionó carbonato de potasio (8,0 g) seguido de anhídrido acético (10 g) y la suspensión se calentó a reflujo durante 45 minutos, después se enfrió. Se vertió en acetato de etilo, después se lavó con NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío. La remoción azeotrópica del anhídrido acético con tolueno dio 15,8 g de acetato de enol crudo. Se adicionó acetato de potasio (1,0 g) como estabilizador, luego la destilación bulbo a bulbo, 0,65 mbares, a 150°C dio el acetato de enol deseado, 5,3 g, rendimiento = 48% (RMN idéntica a la preparada anteriormente) (exo:endo = 6:1).

• Procedimiento 3: uso de ZnCl_2 (generado *in situ* por Zn en polvo y cloruro de trimetilsililo)

Se adicionó Zn en polvo (65 mg, 1 mmol) a una solución agitada de cloruro de trimetilsililo (1,03 g, 9,5 mmol) se agitó durante 30 minutos y luego se adicionó diacetato de alilideno (6,3 g, 40 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 minutos adicionales. Se adicionó lentamente, gota a gota santeno (2,4 g, 20 mmol) durante 30 minutos. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se adicionó NaHCO_3 y se dejó agitar durante la noche. El medio de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir 8,57 g de aceite crudo.

La destilación bulbo a bulbo a 0,55 mbares, a 80-100°C dio 2,8 g de fracciones ligeras y 3,62 g de residuo. La purificación adicional del residuo por cromatografía (120 g de cartucho) con ciclohexano luego acetato de etilo:ciclohexano 2:98 como eluyente, dio el acetato de enol, 1,21 g, rendimiento = 27% idéntico al preparado anteriormente (isómeros exo:endo 4:1).

• Procedimiento 4: uso de ZnI_2

Se adicionó ZnI_2 (320 mg, 1 mmol) a una solución agitada de santeno (6,1 g, 50 mmol) y diacetato de alilideno (15,8 g, 100 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se adicionó lentamente, gota a gota cloruro de trimetilsililo (4,9 g, 45 mmol) durante 1 hora. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio se diluyó con acetato de etilo, luego se vertió en NaHCO_3 , se agitó vigorosamente durante 10 minutos, después se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se removieron al vacío para producir el acetato de enol crudo. El acetato de enol crudo, después de la adición de acetato de potasio (2,0 g.), se purificó por destilación bulbo a bulbo, primero a 1,0 mbares a 80°C para eliminar los ligeros, luego el residuo se destiló a 175°C a 1,2 mbares para dar una primera fracción que se purificó con un 200 g de cartucho de cromatografía con ciclohexano, luego ciclohexano:acetato de etilo 98:2 para obtener el acetato de enol deseado 3,5 g, rendimiento = 32%, (isómeros exo:endo, 4:1).

• Procedimiento 5: uso de ZnBr_2

Se adicionó ZnBr_2 (1,13 g, 5 mmol, 10% en mol) a diacetato de alilideno (11,9 g, 75 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión se agitó vigorosamente durante 15 minutos adicionales, para dar una suspensión. Se adicionó santeno (6,0 g, 50 mmol) por medio de una bomba de jeringa durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se diluyó con acetato de etilo y se adicionó NaHCO_3 , se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 , luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío, para producir el acetato de enol crudo. El acetato de enol crudo, después de la adición de acetato de potasio (2,0 g), se purificó por destilación bulbo a bulbo, 0,09 mbares dio 80°C para eliminar los ligeros, después el residuo se destiló a 120-190°C para dar una primera fracción que se volvió a destilar por destilación bulbo a bulbo a 125°C-140°C a 0,09 mbares, para obtener el acetato de enol deseado 2 g, rendimiento = 18%. (mezcla de isómeros exo:endo 4:1).

• Procedimiento 6: otros catalizadores

Procedimiento general

Se adicionó el ácido de Lewis (5-10% en mol) a una mezcla agitada de santeno (122 mg, 1 mmol) y diacetato de alilideno (180 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriado a 0°C. Después de 30 minutos a 0°C, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2-4 horas adicionales a temperatura ambiente. La conversión se analizó por GC.

5% en mol de catalizador	Compuesto (I)	Relación exo:endo	Compuesto (II)
$\text{Ce}(\text{OTf})_3$	8	50:50	
$\text{Cu}(\text{OTf})_3$	5	55:45	
FeCl_3	5	80:20	
$\text{Sc}(\text{OTf})_2$	12	66:44	

(continuación)

5% en mol de catalizador	Compuesto (I)	Relación exo:endo	Compuesto (I')
Al(OTf) ₃	11	45:55	
Zn(OAc) ₂ +TMS-Cl (0.9 eq)	17	84:16	13
BF ₃ · OEt ₂	20	80:20	-

Ejemplo 2Preparación de otros carboxilatos de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo:

- 5 *Procedimiento general:* Se adicionó ZnI₂ (10 mol) al diéster de alilideno apropiado (20-200 mmol, 2 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente, se adicionó lentamente, gota a gota santeno (10-100 mmol, 1 equivalente) durante 15 minutos, luego la solución se agitó durante 20-40 horas adicionales a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo y se vertió en solución saturada de NaHCO₃. El medio se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaSO₃ (15%, 100 ml), luego con agua, y después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se removieron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo o fraccionada para dar los ésteres de enol puros como una mezcla de isómeros exo y endo. Si es necesario, la cromatografía se realizó sobre gel de sílice (sílice a peso del producto 20:1, Analogix Cartridge), con ciclohexano, luego 98:2, después 96:4 con ciclohexano:acetato de etilo como eluyente, dio el éster de enol puro como una mezcla de isómeros exo y endo.
- 10
- 15 • Propionato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo:
- La destilación bulbo a bulbo 95°C a 0,45 mbares, dio una fracción ligera y residuos. Los residuos se purificaron adicionalmente por cromatografía (cartucho de 80 g) con ciclohexano, luego acetato de etilo:ciclohexano 2:98 como eluyente dio el propionato de enol puro, 0,94 g, rendimiento = 40% (mezclas de isómeros exo:endo 4:1)).
- 20 ¹³C RMN: 171,7 (C), 165,1 (C), 136,6 (CH), 111,5 (CH), 100,2 (CH₂), 46,9 (CH), 44,8 (CH), 44,7 (C), 38,6 (CH₂), 37,0 (CH₂), 29,6 (CH₂), 27,3 (CH₂), 23,6 (CH₂), 22,8(CH₃), 8,8 (CH₃).
- Isobutirato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo:
- La destilación bulbo a bulbo 105°C a 0,45 mbares dio una fracción ligera y un residuo. La purificación adicional del residuo por cromatografía (cartucho 80 g) con acetato de etilo:ciclohexano 2:98 como eluyente, dio el isobutirato de enol deseado, 1,15 g, rendimiento = 46 (mezclas de isómeros exo:endo 4:1)).
- 25 ¹³C RMN: 174,3 (C), 165,2 (C), 136,8 (CH), 111,5 (CH), 100,2 (CH₂), 46,8 (CH), 44,8 (CH), 44,7 (C), 38,6 (CH₂), 37,0 (CH₂), 33,8 (CH), 29,6 (CH₂), 22,8(CH₃), 18,8 (CH₃).
- Pivalato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo:
- Después de 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 45°C durante 90 minutos adicionales, luego a 60°C durante 60 minutos más. Se adicionó una porción de ZnI₂ (160 mg, 0,5 mmol), se continuó calentando a 60°C durante 30 minutos adicionales antes de la elaboración acostumbrada. La destilación bulbo a bulbo a 0,45 mbares a 110°C dio ligeros y residuos. La purificación adicional de los residuos por cromatografía (80 g de cartucho) con ciclohexano, luego EtOAc:ciclohexano 1:99 como eluyente, dio el pivalato de enol deseado, 1,0 g, rendimiento = 38 (mezclas de isómeros exo:endo 4:1)).
- 30 ¹³C RMN: 175,7 (C), 165,2 (C), 137,0 (CH), 111,4 (CH), 100,1 (CH₂), 46,8 (CH), 44,8 (C), 44,7 (CH), 38,7 (CH₂), 37,0 (CH₂), 29,6 (CH₂), 27,1 (C), 23,7 (CH₂), 22,8 (CH₃).
- 35
- Isobutirato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo usando EtAlCl₂ como catalizador:
- Se adicionó lentamente, gota a gota, dicloruro de etil aluminio (9,0 ml, 1,0 M en hexanos, 9 mmol) a una solución agitada de santeno (1,22 g, 10 mmol) y el diisobutirato de alilideno (2,68 g, 25 mmol) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas adicionales, luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla después se vertió en solución saturada de NaHCO₃, luego se extrajo dos veces con éter dietílico, se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se removió al vacío para producir una mezcla del isobutirato de enol e isobutirato de cloro enol (éster enol:cloro, 35:24). La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo a 180°C a 0,1 mbares dio una mezcla de isobutirato de enol deseado y del compuesto de cloro re-arreglado, 1,22 g (relación 66:26, exo:endo 6:1), rendimiento = 50%. El isobutirato de enol fue espectroscópicamente idéntico al preparado anteriormente.
- 40
- 45
- (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-il-benzoato usando ZnI₂ como catalizador:
- 50

Se adicionó ZnI_2 (10 mol, 32 mg, 0,1 mmol) en una porción a una solución agitada de dibenzoato de prop-2-en-1,1-diilo (ver *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 1760-1761) (290 mg, 1 mmol) y santeno (130 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente. La agitación se prolongó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y NaHCO_3 , se extrajo con acetato de etilo, se secó con fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir el benzoato de enol crudo, 450 mg. La purificación adicional por cromatografía con un cartucho (sílice, 40 g) con ciclohexano, luego acetato de etilo:ciclohexano 2:98 como eluyente, dio el benzoato de enol deseado, 110 mg, 39%. (exo:endo, 3:1). ^{13}C RMN: 165,1 (C), 163,8 (C), 136,8 (CH), 133,4 (CH), 129,9 (CH), 129,3 (C), 128,5 (CH), 112,3 (CH), 100,3 (CH₂), 46,8 (CH), 44,8 (C), 44,8 (CH), 38,7 (CH₂), 37,0 (CH₂), 29,6, 23,6 (CH₂), 22,9 (CH₃).

Ejemplo 3

Preparación de acetato de (E)-3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-1-en-1-ilo de un derivado de sililo de la fórmula (II)

Preparación del derivado de sililo de la fórmula (II)

• Dimetoxi(metil)((1SR,4RS)-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)metil)silano

Se adicionó lentamente, gota a gota trietil aluminio (1,0 M en hexanos, 2,5 ml, 2,5 mmol) a una suspensión de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (secado al vacío a 120°C 3 horas, 130 mg, 0,4 mmol, 5% en mol), santadieno (1,2 g, 10 mmol) en tolueno recién desgasificado (80 ml) enfriado a 0°C. Después de 15 minutos, se adicionó lentamente, gota a gota, dimetoxi metil silano (1,2 ml, 10 mmol) y la solución después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter, después la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , después se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir el alil silano crudo, 1,5 g, que se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo, 75°C a 0,08 mbares y dio 1,2 g de alil silano deseado, 53%.

^{13}C RMN: 134,7 (C), 134,3 (C), 50,3, 50,2 (CH₃), 47,6 (CH), 47,4 (CH), 46,6 (CH₂), 26,0, 25,9 (CH₂), 13,5 (CH₂), 12,0 (CH₃), -5,5 (CH₃) ppm.

Acoplamiento:



Se adicionó ZnBr_2 (10 mol, 30 mg, 0,13 mmol) a una solución agitada del silano anterior (225 mg, 1 mmol) y diacetato de alilideno (160 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se vertió en NaHCO_3 , se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir el acetato de enol crudo, 243 mg. (exo:endo) idéntico al preparado anteriormente (que contiene 26% de diacetato iniciador por GC).

Ejemplo 4

Síntesis de 3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propanal (compuesto (IV)):

• Procedimiento 1: hidrólisis con 4-dimetilamino piridina

El acetato de enol (como se obtuvo en el Ejemplo 1, procedimiento 4, 11,1 g, 50 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y 4-dimetilamino piridina (915 mg, 7,5 mmol, 15% en mol), después se adicionó la solución desgasificada con burbujeo de argón durante 30 minutos y luego la solución se calentó a reflujo durante 18 horas. El medio de reacción se diluyó con ciclohexano, y se lavó con NH_4Cl , la fase acuosa se re-extrajo con ciclohexano, se lavó con agua, luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir el aldehído crudo. La purificación adicional por bulbo a bulbo dio el aldehído deseado, 7,0 g, rendimiento = 78%, como una mezcla de isómeros exo:endo 75:18.

^{13}C RMN: 202,8 (C), 165,0 (C), 100,6 (CH₂), 46,8 (CH), 45,0 (CH), 44,1 (C), 40,1 (CH₂), 37,0 (CH₂), 32,6 (CH₂), 29,6 (CH₂), 23,6 (CH₂), 22,5 (CH₃).

• Procedimiento 2: hidrólisis con diazabicyclo[2.2.2]octano

Se adicionó diazabicyclo[2.2.2]octano (20 mg, cat.) a una solución agitada del acetato de enol (como se obtuvo en el Ejemplo 1, procedimiento 4, 0,2 g, 1 mmol) en metanol (0,8 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl , la fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo, después se secó

con la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir el aldehído (isómeros exo:endo, 4:1). Idéntico al preparado anteriormente.

Ejemplo 5

Síntesis de (Z)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-2-en-1-ol (β -Santalol):

5 Enal (E)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-2-enal (compuesto (V)):

A una solución del aldehído (IV) (7,0 g, 39,3 mmol) en tolueno (25 ml) se adicionó una solución de benzoato de hexametenilamina (solución 1,0 M, 7,8 ml, 7,8 mmol, 0,2 equivalentes) y la suspensión se calentó a 85°C. Después se adicionó propanal (4,6 g, 80 mmol) durante 30 minutos. La solución se calentó durante 30 minutos adicionales, luego se enfrió. Después el medio de reacción se lavó con NH_4Cl , la fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 , después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se removieron al vacío para producir el enal crudo. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo, 1,0 mbares a 100-150°C, dio impurezas, después el enal, 6,7 g, rendimiento = 78%, (isómeros exo:endo 4:1). ^{13}C RMN: 195,2 (C), 165,5 (C), 155,2 (CH), 139,1 (C), 100,3 (CH_2), 46,8 (CH), 44,8 (CH), 44,7 (C), 39,4 (CH_2), 37,1 (CH_2), 29,6 (CH_2), 24,9 (CH_2), 23,7 (CH_2), 22,6 (CH_3), 9,1 (CH_3).

15 Propionato de (1E,3E)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)penta-1,3-dien-1-ilo (compuesto (VI)):

Se adicionaron anhídrido propiónico (7,15 g, 55 mmol) y después trietilamina (2,72 g, 27 mmol) y propionato de potasio (0,2 g, cat.) al enal (V) (5,87 g, 27 mmol) la suspensión se desgasificó con argón durante 15 minutos, luego se calentó bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 42 horas. La reacción después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se vertió en NaHCO_3 , luego se agitó durante la noche. La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo, luego se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 , después se filtró y los disolventes se removieron al vacío para producir el propionato crudo. La purificación adicional por cromatografía (200 g de cartucho) con ciclohexano, después acetato de etilo:ciclohexano 1:99 como eluyente dio el propionato de enol deseado, 5,6 g, rendimiento = 76%. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo, 150°C a 0,45 mbares, dio 4,45 g de propionato de dienol, (isómeros exo:endo 4:1 y (E,E):(E,Z), 4:1). ^{13}C RMN: 171,3 (C), 165,5 (C), 134,4 (CH), 130,7 (CH), 126,7 (CH), 120,6 (C), 100,0 (CH_2), 46,9 (CH), 45,3 (C), 45,0 (CH), 44,5 (CH_2), 37,0 (CH_2), 29,7 (CH_2), 27,5 (CH_2), 23,6 (CH_2), 23,0 (CH_3), 10,4 (CH_3), 9,0 (CH_3).

Propionato de (Z)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-2-en-1-ilo (compuesto (VII)):

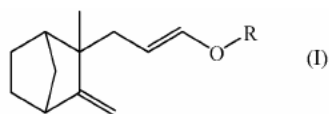
El propionato de dienilo recién destilado (VI) (4,35 g, 15,8 mmol) y ácido maleico (112 mg) se colocaron en una autoclave s/s y después se adicionó el catalizador $\text{RuCp}^*(\text{COD})\text{BF}_4$ (45 mg, 1% en mol). Se adicionó acetona (10 ml, desgasificada con ultrasonido y burbujeo de argón, almacenado bajo argón) y la mezcla se selló y se evacuó después se purgó con hidrógeno 5 veces. La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bars, 60°C, durante 3 horas. Después se filtró a través de una almohadilla de sílice (5 cm) con acetato de etilo como eluyente, después los disolventes se removieron al vacío para producir el propionato crudo, 4,5 g. La purificación adicional por cromatografía de columna (200 g de cartucho) con acetato de etilo:ciclohexano 1:99 como eluyente dio el propionato puro, 2,73 g más las fracciones mezcladas, 1,23 g (que contiene el isómero E,Z sin reaccionar) (total 3,96 g, 90%). La fracción puro (2,73 g) se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo a 175°C, $6,0 \times 10^{-1}$ mbares para dar el propionato (Z), 2,63 g como una mezcla de exo:endo, 4,1, (selectividad Z:E > 98:2). ^{13}C RMN: 174,5 (C), 166,2 (C), 131,2 (CH), 129,6 (C), 99,7 (CH_2), 63,0 (CH_2), 46,8 (CH), 45,1 (C), 44,6 (CH), 41,2 (CH_2), 37,1 (CH_2), 29,7 (CH_2), 27,6 (CH_2), 23,7 (CH_2), 23,4 (CH_2), 22,6 (CH_3), 21,4 (CH_3), 9,2 (CH_3).

(Z)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-2-en-1-ol (β -Santalol):

El propionato obtenido anteriormente (2,53 g, 9 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se adicionó K_2CO_3 (1,85 g, 13,4 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas. La mayoría del metanol se removió al vacío, luego el residuo se dividió entre ciclohexano y agua. La fase acuosa se re-extrajo con ciclohexano y luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después NaHCO_3 , se secó sobre K_2CO_3 y MgSO_4 , luego se filtró. Los disolventes se removieron en al vacío para producir el β -santalol crudo, 2,01 g. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo 155°C, 0,78 mbares dio una mezcla de epi- β -santalol y β -santalol (es decir, endo:exo) 1:4., 1,85 g, 92% (selectividad Z:E > 98:2). ^{13}C RMN: 166,2 (C), 133,9 (C), 129,0 (CH), 99,7 (CH_2), 61,6 (CH_2), 46,8 (CH), 44,7 (C), 44,6 (CH), 41,5 (CH_2), 37,1 (CH_2), 29,7 (CH_2), 23,7 (CH_2), 23,2 (CH_2), 22,6 (CH_3), 21,3 (CH_3).

REIVINDICACIONES

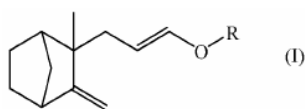
1. Un compuesto de fórmula:



5 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que R representa un grupo C_2-C_{10} de fórmula COR^a , en la que R^a es un grupo alquilo o alqueniilo que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno.

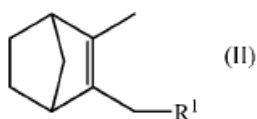
2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R es un grupo acilo C_{3-7} .

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



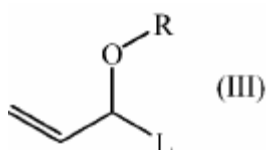
10 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que R representa un grupo C_2-C_{10} de fórmula COR^a , en la que R^a es un grupo alquilo o alqueniilo que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno;

15 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



20 en la forma de cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y en la que R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $Si(R^2)_3$ o $B(OR^2)_2$, R^2 representa un grupo alquilo o alcoxilo C_{1-4} y R^2 representa, tomado separadamente, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo o alcoxi C_{1-3} , o dicho R^2 , tomado junto, representa un grupo alcandiilo C_{2-6} o un grupo difenilo o dinaftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo o alcoxi C_{1-3} ;

con un compuesto de fórmula:



25 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, y en la que R tiene el significado definido en la fórmula (I) y L representa un átomo de halógeno o un grupo OR;

en presencia de:

1) al menos un ácido de Lewis seleccionado entre:

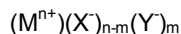
30 i) una sal metálica de un elemento del grupo 2, 3, 4, 13 o de un elemento 3d o de estaño;
 ii) un cloruro de alquil aluminio de fórmula $Al(R^4)_aCl_{3-a}$, a representa 1 o 2 y R^4 representa un grupo alquilo o alcóxido C_{1-10} ; y
 iii) un derivado de boro de fórmula BZ_3 , en la que Z representa un grupo fluoruro o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo, y uno cualquiera de sus aductos con un éter C_2-C_{10} o un ácido carboxílico C_1-C_8 ; y

35 2) opcionalmente un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste de hidróxido u óxido alcalinotérreo y de los compuestos de fórmula R^bCOCl , $ClSi(R^b)_3$, R^bCOOR^c o $(R^bCOO)_2R^d$, R^b representa un grupo alquilo C_{1-12} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo o alcoxilo C_{1-4} , y R^c representa un catión de metal alcalino o un grupo acilo R^bCO , y R^d representa un catión de metal alcalinotérreo.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** R^1 es un átomo de hidrógeno.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** R es un grupo acilo C₂₋₅.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** la sal metálica es seleccionada entre una sal de fórmula:



- 5 en la que m es un entero de 0 a (n-1), y
 n es 2 y M es Zn, Cu o un metal alcalinotérreo;
 n es 3 y M es un lantánido, Sc, Fe, Al; o
 n es 4 y M es Sn, Ti o Zr;

10 cada X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, un monoanión débilmente coordinado, R³SO₃⁻, en la que R³ representa un átomo de cloro o flúor, o un hidrocarburo C₁₋₃ o un hidrocarburo perfluoro, o un fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₄;
 cada Y⁻ representa un carboxilato C₁₋₆ o 1,3-dicetonato cuando n es 2 o 3, o un alcoxilato C₁₋₆ cuando n es 3 o 4.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la sal metálica es seleccionada entre una sal de fórmula:

- 15 - (Zn²⁺)(X⁻)_{2-m}(Y⁻)_m, en la que m, X⁻ e Y⁻ tienen el significado indicado en la reivindicación 6;
 - (M³⁺)(X⁻)_{3-m}(Y⁻)_m, en la que m, X⁻ e Y⁻ tienen el significado indicado en la reivindicación 6 y M es Al o Sc;
 - (M⁴⁺)(Cl⁻)_{4-m}(R⁵O⁻)_m en la que m tiene el significado indicado en la reivindicación 6, M representa Ti o Zr, y R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₃.

20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃SO₃⁻ o BF₄⁻.

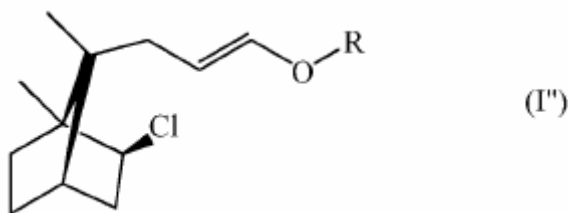
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** Y⁻ representa un carboxilato C₁₋₆ cuando n es 2 o 3, o un alcoxilato C₁₋₃ cuando n es 3 o 4.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** dicho cloruro de alquil aluminio es seleccionado entre los compuestos de fórmula Al(R⁴)_aCl_{3-a}, a representa 1 o 2 y R⁴ representa un grupo alquilo C₁₋₃.

25 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** dicho derivado de boro es BF₃, y uno cualquier de sus aductos con un éter C₄₋₆ o un ácido carboxílico C₁₋₃.

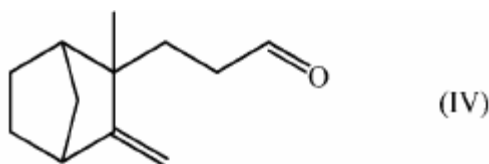
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** dichos aditivos son ClSiMe₃, MeCOCl, AcOK o AcOAc.

13. Un compuesto de fórmula:



30 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1.

14. Uso del compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



35 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos;
 en el que dicho compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con una amina terciaria C₆₋₁₂ en un disolvente alcohólico.

40 15. Uso del compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de β-santalol por medio de un compuesto de fórmula (IV) de acuerdo con la reivindicación 14.