

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 091**

51 Int. Cl.:

C07C 67/00 (2006.01)
C07C 67/283 (2006.01)
C07C 69/16 (2006.01)
C07C 69/28 (2006.01)
C07C 69/63 (2006.01)
C07C 29/128 (2006.01)
C07C 29/132 (2006.01)
C07C 67/297 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012 PCT/EP2012/062615**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13001027**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012 E 12733057 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2726448**

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

30 Prioridad:

30.06.2011 EP 11172038
30.06.2011 US 201161503244 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2017

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 2 613 091 T3

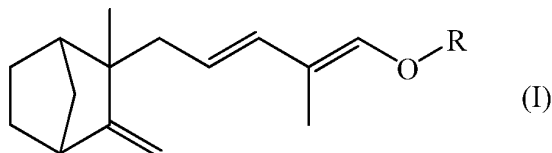
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica y más específicamente se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



en la que R es como se define a continuación, y dicho compuesto está en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos. La presente invención también se refiere al uso del compuesto (I) para la síntesis de β -santalol o de los derivados del mismo.

10 **Técnica anterior**

Los compuestos de fórmula (I) son materiales de partida 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 los derivados del mismo, de una manera corta, eficaz e industrialmente factible.

15 El β -santalol, y los derivados del mismo, son ingredientes de perfumería bien conocidos y altamente valiosos, algunos de los cuales tienen relevancia particular. El β -santalol sintético no está disponible en el mercado en este momento y solo está disponible a partir de fuentes naturales (aceites esenciales de especies de sándalo). El β -santalol está presente en el aceite de sándalo de la India oriental (*Santalum album*) a un nivel típico del 20-25 % y se acepta generalmente 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 del 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 ya que el *Santalum album* se ha clasificado por la Convención sobre el Comercio Internacional de las Especies en Peligro de la Fauna y Flora Silvestre y la lista roja de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza como vulnerable y en riesgo de extinción.

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

Al leer y entender de los presentes inventores, todas las síntesis conocidas son largas o requieren materiales de partida y/o reactivos caros o incluso etapas que son demasiado caras para un procedimiento industrial o generan cantidades inaceptables de desechos (por ejemplo, véase Brunke y col., en Rivista Italiana EPPOS, 1997, 49). En particular, pueden citarse las siguientes referencias, que son representativas de los mejores ejemplos de los procedimientos para la preparación de β -santalol:

- Documento EP 10213: sin embargo dicho 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 para la preparación de un enal que todavía requiere varias etapas para convertirse en el producto deseado;
- 35 - A. Krotz y col., en Tet. Asymm., 1990, 1, 537: una síntesis relativamente corta, sin embargo requiere reactivos reductores costosos que son difíciles de manipular a gran escala, auxiliares quirales costosos y dos reacciones de Wittig, y después la posterior transformación de una cetona en el grupo exo-metileno;
- Los documentos US 3.662.008 y US 3679 756 (P&G) también describen la síntesis de β -santalol con un rendimiento global bajo. Esta ruta también es dependiente de una reacción de Wittig para instalar el doble enlace Z y agentes reductores costosos;
- 40 - Documento WO2009/141781: informa una síntesis de algunos derivados de fórmula (I), usados como intermedios en la preparación de santalol; sin embargo dicha síntesis es larga e incluso pasa a través del mismo intermedio enal clave como se describe en el documento EP 10213;
- C. Fehr y col. en Angew. Chem. Int. Ed, 2009, 48, 7221, así como C. Fehr y col. en Chem. Eur. J., 2011, 17, 1257: describen una síntesis de β -santalol por medio de la redistribución catalizada por Cu en un derivado de alcohol propargílico que no es muy fácil de preparar;
- 45 - Documento EP 2119714: describe una síntesis que implica una reacción de Scriabine en un anillo aromático rico, 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 electrófila a un alqueno cíclico pero no menciona o sugiere la preparación de β -santalol.

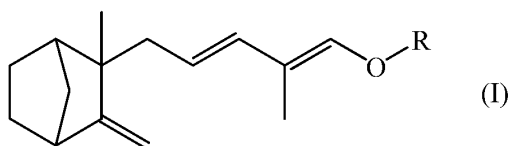
50 El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento más industrial y eficiente para la preparación de β -santalol, y los derivados del mismo. De hecho, la presente invención acorta el procedimiento global de preparación

5 de los compuestos diana permitiendo la preparación de santalol en tres etapas a partir de santeno creando un resto de cadena lateral funcionalizado adecuadamente (con la configuración correcta) junto con la formación simultánea de la función metileno (sin la necesidad obligatoria de una olefinación de Wittig o transformaciones similares) usando una nueva reacción sin la bibliografía anterior (habiéndose informado la reacción de Scriabine en un compuesto aromático pero no en alqueno, por ejemplo el documento WO 2006/120639).

Se sabe bien en la bibliografía que a pesar de que el β -santalol está presente en el aceite de sándalo natural de la India Oriental, contribuye poco al impacto de olor global del aceite. De esta manera, es altamente deseable una síntesis selectiva de (Z)- β -santalol que contiene un mínimo de epi- β -santalol y un mínimo del (E)- β -santalol.

Descripción de la invención

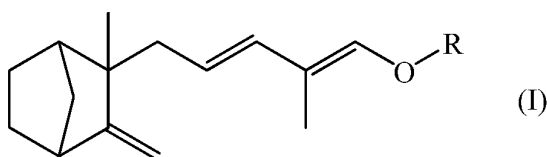
10 Un primer objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



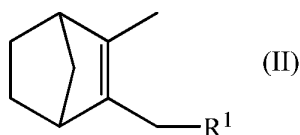
15 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, en la que R representa un grupo C₂-C₁₀ de fórmula COR^a en la que R^a es un grupo alquilo o alqueno que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos halógenos.

Como se mostrará adicionalmente a continuación, dichos compuestos (I) son precursores directos del 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).

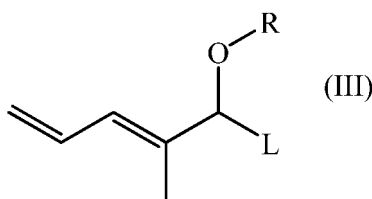
Un aspecto particular del primer objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



20 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en la que R representa un grupo C₂-C₁₀ de fórmula COR^a en la que R^a es un grupo alquilo o alqueno 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 halógenos; haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



25 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Si(R²)₃ o B(OR²)₂, representando R² un grupo alquilo C₁₋₄ o alcoxilo y representando R², tomado separadamente, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupo alquilo o alcoxi C₁₋₃, o dicho R², tomado junto, representa un grupo alcanodiilo C₂₋₆ o un grupo difenilo o dinaftilo
 30 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alquilo o alcoxi C₁₋₃;
 con un compuesto de fórmula:



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

- 1) al menos un ácido seleccionado entre

I. un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste en:

- 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 $Al(R^4)_aCl_{3-a}$, representando a 1 o 2 y representando R^4 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 y uno cualquiera de sus aductos con un éter C_2-C_{10} o un ácido carboxílico C_1-C_8 ;

y/o

II. un ácido prótico que tiene un pK_a comprendido entre 2,5 y -20; y

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

Como se entenderá bien por una persona experta en la materia, por " pK_a " se entiende la constante de disociación para los ácidos que se mide en condiciones estándar. Dicha constante puede adquirirse en los manuales de química, tales como "Handbook of Chemistry and Physics", 87a. edición, 2006-2007, páginas 15-13 a 15-23, ISBN 978-0-8493-0487-3 o tal como March's "Advanced Organic Chemistry" 5ta. edición, ISBN 0-471-58589-0, o cualquier otra referencia similar.

El procedimiento de la presente invención es, al leal saber y entender de los presentes inventores, el primer ejemplo de una reacción de tipo Scriabine informado en la bibliografía que usa un alqueno en lugar de un compuesto aromático. Es también, al leal saber y entender de los presentes inventores, el primer ejemplo de una reacción de tipo Scriabine informada en la bibliografía y que usa un compuesto dieno del tipo de fórmula (III).

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

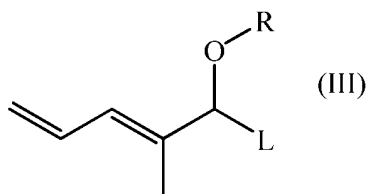
El sililo correspondiente ($R^1 = Si(R^2)_3$) o borilo ($R^1 = B(OR^2)_2$) los compuestos pueden obtenerse bien por 1,4 hidrosililación, (véase J. Organometallic Chem., 1977, 132, 133, J. Am. Chem. Soc, 2010, 132, 13214) o bien por hidroboración 1,4 (véase J. Am. Chem. Soc, 2009, 131, 12915, o J. Am. Chem. Soc, 2010, 132, 2534.) del santadieno correspondiente (véase Chem. Ber., 1955, 88, 407). Alternativamente, estos mismos productos pueden obtenerse por medio de la mono funcionalización de 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 realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho grupo R^1 representa un átomo de hidrógeno.

Alternativamente dicho grupo R^1 representa un $Si(R^2)_3$, representando R^2 un grupo alquilo o alcoxilo C_{1-4} , o un grupo $B(OR^2)_2$, representando R^2 , 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 representando dicho R^2 , tomado junto, un grupo alcanodilo 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 realización de la presente 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, dicho compuesto (II) es 2,3-dimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno (santeno).

Los compuestos de fórmula (III), al leal saber y entender de los presentes inventores, son compuestos nuevos. Por lo tanto, un segundo objeto de la presente invención son los compuestos nuevos y útiles de fórmula (III):



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, 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 particular, pueden citarse los unos en los que R es un grupo acilo C_{2-6} y L es un grupo OR o Cl. En particular puede citarse el dicarboxilato de (E)-2-metilpenta-2,4-dien-1,1-diilo, en el que por carboxilato se entiende un grupo acilo C_{1-7} , preferentemente un grupo acilo C_{2-6} , como se define anteriormente.

De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho grupo R representa un grupo C₂₋₁₀ de fórmula COR^a en el que 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 C₁₋₂, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno.

5 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho grupo R representa un grupo acilo de fórmula COR^a en la que, y R^a es

- un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₂, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o por uno o dos grupos nitro; o
- un grupo alquilo o alquenilo C_{1-C₉} lineal o ramificado o cíclico.

10 En particular dicho grupo R es un grupo acilo C_{2-C₇}.

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

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

15 El procedimiento para la preparación de un compuesto (I), de acuerdo con la presente invención, requiere un ácido, que se usa como catalizador para la reacción de tipo Scriabine.

El procedimiento de la presente invención se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis de diversas naturalezas, entre otros una sal metálica particular. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, la sal metálica se selecciona ventajosamente entre los compuestos de fórmula

20 $(M^{n+})(X^-)_{n-m}(Y^-)_m$

en la que m es un número 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;

25 cada X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, un monoanión no coordinado, R³SO₃⁻, en el 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.

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

35 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho ácido de Lewis se selecciona de los compuestos de fórmula:

$(M^{n+})(X^-)_{n-m}(Y^-)_m$

en la que m es un número entero de 0 a (n-1), y

40 n es 2 y M es Zn o Mg, Cu;
n es 3 y M es Fe, Ce, Al; o
n es 4 y M es Sn;

cada X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, PF₆⁻, BF₄⁻, R³SO₃⁻, en el que R³ representa un hidrocarburo C₁₋₃ o perfluoro hidrocarburo o un fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupo 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.

45 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicho X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃SO₃⁻ o BF₄⁻ o PF₆⁻.

De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, cuando X⁻ representa un haluro, en particular Cl⁻ o I⁻, entonces Mⁿ⁺ es M⁴, Fe³⁺ o Zn²⁺; alternativamente cuando X⁻ representa un monoanión de no coordinación o R³SO₃⁻, en particular CF₃SO⁻ (OTf), entonces Mⁿ⁺ es M³⁺ o M²⁺.

50 Se entiende por una persona experta en la materia que la naturaleza de X puede depender del potencial redox de los aniones X (en particular cuando dicho anión X es un halógeno) y el potencial redox del catión metálico.

De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicho 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 realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicha sal metálica se selecciona de una sal de fórmula

- 5
- $(Zn^{2+})(X^-)_{2-m}(Y^-)_m$, en el que m, X⁻ e Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente, en particular m es 0;
 - $(M^{3+})(X^-)_{3-m}(Y^-)_m$, en el que m, X⁻ e Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente y M es Al o Fe, en particular m es 0 o 1;
 - $(Sn^{4+})(Cl^-)_{4-m}(R^5O^-)_m$ en el que m tiene el significado indicado anteriormente, representando R⁵ un grupo alquilo C₁₋₃, en particular m es 0 o 1.

10 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicha sal metálica es una sal de fórmula:

- $(Zn^{2+})(X^-)_{2-m}(Y^-)_m$, en el que m, X⁻ e Y⁻ tienen el significado indicado anteriormente;
- $(M^{3+})(X^-)_3$, en el que m, X⁻ tienen el significado indicado anteriormente y M es Al o Fe;
- $(Sn^{4+})(Cl^-)_4$.

15 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicha sal metálica es una en la que n es 2 o 3.

La sal metálica puede añadirse 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, Zn(AcO)₂) con ClSi(R^b)₃ o R^bCOCl.

20 Dicho ácido de Lewis también puede ser un cloruro de alquil aluminio. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho cloruro de alquil aluminio es de fórmula Al(R^a)_aCl_{3-a}, representando a 1 o 2 y R^a representa un grupo alquilo o alcóxido C₁₋₄. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho cloruro de alquil aluminio se selecciona de los compuestos de fórmula Al(R^a)_aCl_{3-a}, representando a 1 o 2 y representando R^a un grupo alquilo C₁₋₃. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicho cloruro de alquil aluminio es un compuesto en el que a representa 1 y R^a representa un grupo alquilo C₁₋₃, tal como EtAlCl₂ o MeAlCl₂.

25 Dicho ácido de Lewis también puede ser un derivado de boro de fórmula BZ₃. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho derivado de boro es de fórmula BZ₃, en la que Z representa un grupo fluoruro o fenilo opcionalmente sustituido, y cualquiera de sus aductos con un éter C₂-C₈ o un ácido carboxílico C₁-C₆. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, dicho derivado de boro es BF₃, y cualquiera de sus aductos con un éter C₄-C₆ o un ácido carboxílico C₁-C₃, tal como BF₃(EtOEt)₁₋₂ o BF₃(AcOH)₁₋₂.

30 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, el ácido de Lewis se selecciona entre Me₂AlCl, BF₃(HOOCMe)₁₋₂, (Zn²⁺)(X⁻)₂, siendo X⁻ como se define anteriormente y en particular Br⁻, I⁻ o Cl⁻, FeCl₃, SnCl₄, Al(OTf)₃.

35 El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo en presencia de un ácido prótico de diversas naturalezas. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicho ácido prótico es anhidro, por ejemplo, la cantidad de agua presente en el ácido está por debajo del 3 % p/p.

De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicho ácido prótico se selecciona entre los ácidos sulfónicos C₀₋₁₂ y los ácidos minerales anhidros que tienen un pK_a comprendido entre 2,5 y -20.

40 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, dicho ácido prótico se selecciona entre los ácidos minerales tales como ácido fosfomolibdánico, ácidos fosfórico o sulfúrico y/o entre los ácidos sulfónicos C₀₋₁₂, tales como FSO₃H, ClSO₃H, MeSO₃H, CF₃SO₃H, PhSO₃H en los que Ph es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, carboxílico C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃ y/o amino C₁₋₃.

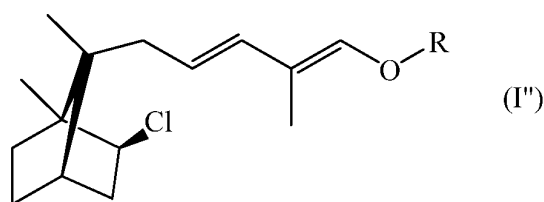
45 De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, el ácido usado en el procedimiento es un ácido de Lewis.

Opcionalmente, a dicho procedimiento de la presente invención, también puede añadirse, un aditivo. Dicho aditivo acelera la reacción y/o proporciona un mejor rendimiento del producto deseado. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la presente invención, dicho aditivo está entre el grupo que consiste en los compuestos de fórmula R^bCOCl, ClSiR^b₃, R^bCOOR^c o (R^bCOO)₂R^d, representando R^b un grupo alquilo C₁₋₈, o incluso C₁₋₄, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo o alcoxilo C₁₋₄, y representando R^c un catión Li, Na, o K o un grupo acilo R^bCO, y representando R^d representa un catión Mg o Ca.

50 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, dicho aditivo, como un ejemplo no limitante, puede ser ClSiMe₃, MeCOCl, AcOK o AcOAc.

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

- 5 No hace falta decir, como una persona experta en la materia sabe, que la adición de dicho aditivo, puede realizarse en un reactor (por ejemplo, junto con el catalizador o posteriormente al catalizador, en el mismo medio de reacción) o en una clase de un procedimiento de dos reactores (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 de dicho compuesto con el aditivo en un medio de reacción diferente).
- 10 Esta segunda opción (tratamiento de dos reactores) es particularmente interesante en el caso de que el ácido de Lewis sea un cloruro de alquil aluminio, dado que los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que, además del compuesto (I) deseado, un producto importante del tratamiento con el ácido de Lewis puede ser un compuesto de fórmula:



- 15 en forma de cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en la que R tiene el mismo significado como se definió anteriormente;
- y que dicho compuesto (I'') puede convertirse en el producto deseado (I), añadiendo un aditivo tal como un carboxilato alcalino o alcalinotérreo o un anhídrido carboxílico, preferentemente un carboxilato alcalino como se definió para el aditivo. Dicho compuesto (I'') es nuevo, y por lo tanto como intermedio del compuesto (I) es también otro aspecto de la presente invención.
- 20

- El ácido puede añadirse al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, pueden citarse concentraciones que varían de aproximadamente 0,01 a 0,30 equivalentes molares, con respecto a la cantidad molar del compuesto de partida (III), comprendido preferentemente entre aproximadamente 0,001 y 0,15 equivalentes molares. Como ejemplos no limitantes, y más específicamente para el ácido prótico, el derivado de boro o la sal metálica, como se describió anteriormente, pueden citarse concentraciones que varían de aproximadamente 0,005 a 0,20 equivalentes molares, con respecto a la cantidad molar del compuesto de partida (III), preferentemente comprendida entre aproximadamente 0,007 y 0,15 equivalentes molares. Como ejemplos no limitantes, y más específicamente para el cloruro de alquil aluminio, como se describió anteriormente, pueden citarse concentraciones que varían de aproximadamente 0,5 a 2,00 equivalentes molares, con respecto a la cantidad molar del compuesto de partida (III), preferentemente comprendida entre aproximadamente 0,7 y 1,3 equivalentes molares.
- 25
- 30

No hace falta decir que la concentración óptima del ácido dependerá de la naturaleza del último y del tiempo de reacción deseado, así como de la presencia o no de un aditivo.

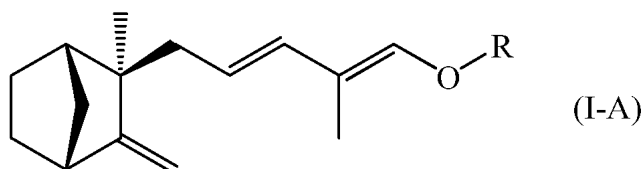
- El aditivo puede añadirse al medio de reacción en un gran intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, pueden citarse las concentraciones de aditivo que varían del 10 al 250 %, con respecto al peso del ácido, en particular del ácido de Lewis. Preferentemente, la concentración de aditivo estará comprendida entre el 10 y el 120 %, con respecto al peso del ácido, en particular del ácido de Lewis.
- 35

- El procedimiento para la preparación de un compuesto (I), de acuerdo con la presente invención, puede llevarse a cabo bajo un número de diversas condiciones de reacción, con la condición de que sean compatibles con los reactivos y la reactividad de la sal y el aditivo. Una persona experta en la materia es capaz de seleccionar los más apropiados en vista de sus propias necesidades. De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, pueden citarse, como ejemplos no limitantes, las siguientes condiciones, independientemente entre sí o asociadas en cualquier combinación:
- 40

- una temperatura de reacción comprendida entre -78 °C y 150 °C, preferentemente entre 0 °C y 60 °C; por supuesto una persona experta en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y finales y/o un disolvente eventual;
 - la transformación de (II) en (I), en cualquiera de sus realizaciones, puede llevarse a cabo en ausencia o en presencia de un disolvente; los 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 los presentes inventores no observaron competición en la reacción de tipo Scriabine con el compuesto de partida (II) y sus mezclas. Más preferentemente, el disolvente es 1,2-dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, diclorobencenos, tolueno o xileno.
- 45
- 50

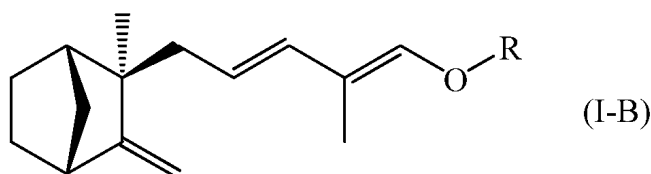
De acuerdo con cualquier realización de la presente invención, e independientemente de los aspectos específicos, los compuestos (I), (I') o (II) pueden estar en forma de cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos. Con el propósito de claridad, por el término estereoisómero se entiende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

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



- 10 en la que R tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula (I), y las líneas en negrita y punteada indican una configuración relativa.

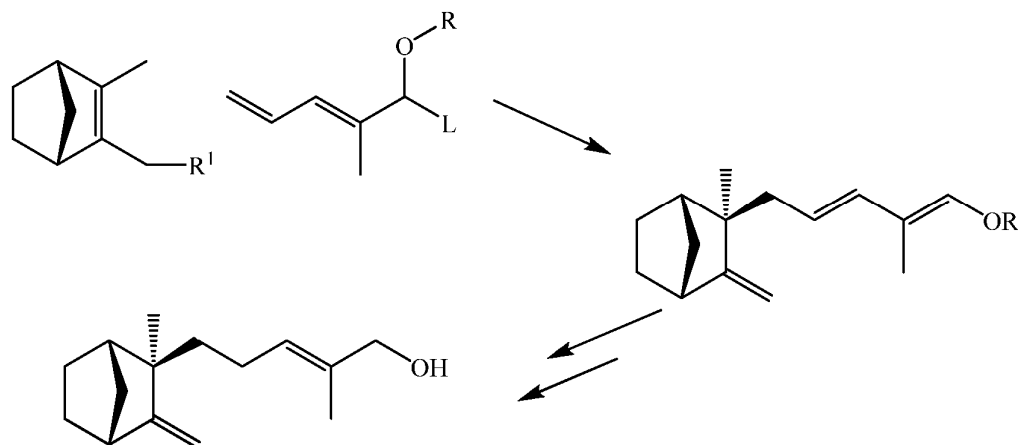
De acuerdo con una realización particular de la presente invención, el compuesto (I) está en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprenden más del 50 % (p/p) del estereoisómero (1S,2R,4R), es decir un compuesto que tiene la configuración absoluta como se muestra en la fórmula (I-B):



- 15 en la que R tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula (I), y las líneas en negrita y punteada indican una configuración absoluta.

- 20 Se entiende que, en cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, el material de partida para preparar (por ejemplo (II) y (I')) o el producto obtenido de (por ejemplo, véase a continuación (IV) y β -santalol) dicho compuesto (I) puede tener, y preferentemente tiene, la misma estereoconfiguración. A modo de ejemplos puede citarse el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1:



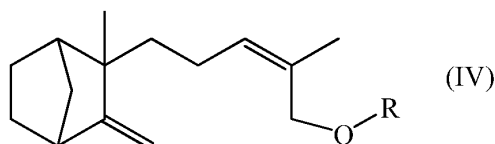
siendo la estereoconfiguración relativa o absoluta. De esta manera, la presente invención permite un procedimiento de tres etapas para el β -santalol a partir de por ejemplo, santeno.

- 25 Un objeto 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 experta en la materia sabe cómo realizar dicho procedimiento usando el compuesto (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.
- 30 La transformación del compuesto (I) en β -santalol puede realizarse de muchas maneras diferentes, las cuales se

conocen bien por una persona experta en la materia. Los ejemplos prácticos se proporcionan en los Ejemplos a continuación en el presente documento.

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

- 5 a) reducir el derivado dienol (I) en un compuesto (IV):



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que R tiene el mismo significado que en la fórmula (I);

b) convertir dicho compuesto (IV) en el β -santalol.

- 10 Las etapas a) y b) pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos por una persona experta en la materia.

Por ejemplo, puede citarse el siguiente procedimiento para cada etapa:

- 15 etapa a): de acuerdo con Shibasaki y col., en J. Org. Chem., 1988, 53, 1227 (donde se informa la hidrogenación [1,4] de un derivado de acetato de dienol) o de acuerdo con el documento WO 08/120175 o el documento WO 09/141781; y
etapa b): véase el documento WO 09/141781.

Un ejemplo de tal procedimiento se proporciona en los Ejemplos a continuación en el presente documento.

Ejemplos

- 20 La presente invención, en todas sus realizaciones, se describirá ahora en mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$); 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 desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto a TMS como patrón, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz. **Santeno**: 2,3-dimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno (II, R=H) se preparó de acuerdo con Chem Ber., 1955, 88, 407. El 2-metil pentadienal podría prepararse de acuerdo con J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1986, 1203 o Synth. Commun., 1985, 15, 371 o de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

Ejemplo 1

Preparación de los compuestos de fórmula (III)

• Preparación de 2-metilpenta-2,4-dienoato de (E)-etilo

- 30 Una solución de etóxido sódico (al 21 % en etanol, 33,3 ml, cat.) se añadió a una solución de 2-metilpenta-3,4-dienoato de etilo (Bedoukian, 125,0 g, 890 mmol) en etanol anhidro (350 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se dividió entre éter y solución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se re-extrajo dos veces con éter, después la fase orgánica combinada se lavó con NH_4Cl y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir el éster bruto,
35 125,8 g como un aceite naranja que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
RMN ^{13}C : 168,4 (C), 138,2 (CH), 132,3 (CH), 128,2 (C), 124,0 (CH_2), 60,6 (CH_2), 14,3 (CH_3), 12,7 (CH_3).

• Preparación de (E)-2-metilpenta-2,4-dien-1-ol

- 40 LiAlH_4 (14,8 g, 389 mmol) se suspendió en éter anhidro (500 ml) y se añadió lentamente gota a gota una solución del éster (50,0 g, 357 mmol) en éter anhidro (250 ml) a una velocidad tal para mantener un reflujo moderado. Después de la adición la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales después se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió agua destilada (15 ml) de forma extremadamente cautelosa gota a gota seguido de una solución al 15 % de NaOH (15 ml) de forma extremadamente cautelosa, seguido de agua destilada (45 ml). La suspensión blanca se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió Na_2SO_4 y la suspensión se agitó durante 30 minutos adicionales, después se filtró, el precipitado se lavó bien con
45 éter. Los disolventes se retiraron al vacío para producir el alcohol bruto, el cual se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo (9 Pa a 145°C) para dar el alcohol puro, 32,0 g.
RMN ^{13}C : 137,8 (C), 132,6 (CH), 125,4 (CH), 117,0 (CH_2), 68,2 (CH_2), 14,1 (CH_3).

• Preparación de (E)-2-metilpenta-2,4-dienal

Se añadió dióxido de manganeso (45 g, 523 mmol) en una porción a una solución agitada vigorosamente del alcohol (10,0 g, 102 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió una porción adicional de dióxido de manganeso (45 g, 523 mmol) en una porción seguido de una porción adicional de 15 g. La suspensión se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, después se filtró a través de un tapón de 6 cm de celite. El sólido se lavó con CH₂Cl₂. Los lavados combinados se secaron sobre Na₂SO₄, después se filtró y se usó directamente en la siguiente etapa. Se evaporó una pequeña porción a sequedad al vacío (30 kPa) para producir el aldehído.
 RMN ¹³C: (CD₂Cl₂) 195,2 (CH), 148,6 (CH), 138,4 (C), 132,0 (CH), 126,3 (CH₂), 9,6 (CH₃).

• *Procedimiento general para la preparación de los (E)-2-metilpenta-2,4-dien-1,1-diil-diésteres*

10 El anhídrido (0,306 mol) se añadió a una solución agitada de 2-metilpentadienal preparada recientemente (9,8 g, 0,102 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió FeCl₃ anhidro, (2 % p/p, 0,15 g) en una porción. La solución se agitó a 0 °C durante 5 horas después se vertió en una mezcla de éter y NaHCO₃ saturado y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se re-extrajo dos veces con éter, después se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO₃ saturado (2 x), NH₄Cl saturado, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir los diésteres brutos. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo dio los diésteres puros.

1. *Preparación de diacetato de (E)-2-metilpenta-2,4-dien-1,1-diilo*

La destilación bulbo a bulbo a 60 Pa a 100 °C dio el diacetato deseado, 6,5 g, 32 %.
 RMN ¹³C: 168,6 (C), 131,5 (CH), 130,9 (C), 130,7 (CH), 120,7 (CH₂), 92,4 (CH), 20,8 (CH₃), 11,3 (CH₃)

20 2. *Preparación de propionato de (E)-2-metilpenta-2,4-dien-1,1-diilo*

La destilación bulbo a bulbo a 10 Pa a 120 °C dio el dipropionato deseado, 1,8 g, 16 %.
 RMN ¹³C: 172,2 (C), 131,5 (CH), 131,1 (C), 130,5 (CH), 120,5 (CH₂), 92,3 (CH), 27,4 (CH₂), 11,3 (CH₃), 8,8 (CH₃).

3. *Preparación de bis(2-metilpropanoato) de (E)-2-metilpenta-2,4-dien-1,1-diilo*

La destilación bulbo a bulbo a 10 Pa a 125 °C dio el diisobutirato deseado, 6,1 g, 48 %.
 25 RMN ¹³C: 174,7 (C), 131,6 (CH), 131,2 (C), 130,3 (CH), 120,4 (CH₂), 92,1 (CH), 34,0 (CH), 18,7, 18,6 (CH₃), 11,3 (CH₃).

Ejemplo 2

Preparación de acetato 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

30 • *uso de ZnBr₂*

Se añadió ZnBr₂ (155 mg, 0,7 mmol) a diacetato de dienilo agitado (2,5 g, 12,5 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añadió lentamente gota a gota una solución de santeno (1,23 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La suspensión marrón se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales, después se diluyó con acetato de etilo y NaHCO₃, se re-extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir el acetato de dietilo bruto, 3,11 g como un aceite amarillo.
 35 La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo a 12 Pa a 150-165 °C, dio el acetato de dienilo deseado, 2,08 g (exo:endo 12:1, rendimiento = 80 %).
 RMN ¹³C: 167,9 (C), 165,4 (C), 134,4 (CH), 130,7 (CH), 126,8 (CH), 120,7 (C), 100,0 (CH₂), 46,9 (CH), 45,3 (C), 45,0 (CH), 44,5 (CH₂), 37,0 (CH₂), 29,7 (CH₂), 23,7 (CH₂), 23,0 (CH₃), 20,8 (CH₃), 10,4 (CH₃).

• *Uso de ZnCl₂*

Se añadió ZnCl₂ (20 mg, 5 % en moles) al diacetato de dienilo (402 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se añadió santeno gota a gota (240 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. Se diluyó con acetato de etilo después se añadió NaHCO₃ agitado durante la noche a temperatura ambiente. Se re-extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO₃, se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir el acetato de dienilo bruto, 0,48 g. La purificación adicional por bulbo a bulbo a 100 Pa a 165 °C dio el acetato de dienilo, 0,27 g, rendimiento = 50 % (exo:endo 20:1). Espectroscópicamente idéntico al preparado anteriormente.

• *Uso de ZnI₂ y generación in situ del compuesto (III)*

50 Se añadió ZnI₂ (0,1 mmol, 3 % en moles, 0,033 g) a una solución de dienil (0,35 g, 3,5 mmol) y santeno (0,52 g, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido acético (0,5 g, 5 mmol) lentamente gota a gota durante 10 minutos. Se añadió ZnCl₂ (0,025 g, 1 % en moles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se diluyó con acetato de etilo, después NaHCO₃, se re-extrajo con acetato de etilo, se

lavó la fase orgánica combinada con NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir el acetato de dienilo bruto, 1,0 g como un aceite amarillo oscuro.

La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo a 45 Pa a 175 °C dio el acetato de dienilo, 0,46 g, rendimiento = 48 % (exo:endo 30:1). Espectroscópicamente idéntico al preparado anteriormente.

5 • uso de $\text{Al}(\text{OTf})_3$

Se añadió $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (1,7 % en mol, 1,7 mmol, 811 mg) a tolueno (25 ml) seguido de santeno (12,2 g, 100 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió lentamente gota a gota una solución de diacetato de dieno (21,8 g, 110 mmol) en tolueno (25 ml) durante 45 minutos. Después de 30 minutos adicionales a temperatura ambiente se diluyó con una solución de acetato de etilo y NaHCO_3 (desprendimiento de gas), reextrajo la fase acuosa con EtOAc , se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 , después con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir el acetato de dienilo crudo. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo a 195 °C a 8 Pa dio el acetato de dienilo como un aceite amarillo pálido, 17,8 g, 68 % exo:endo > 50:1. Espectroscópicamente idéntico al preparado anteriormente.

Ejemplo 3

15 Preparación de acetato 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

Procedimiento general del ácido de Lewis:

20 Se añadió el ácido de Lewis (5-10% en mol) a una mezcla agitada de santeno (122 mg, 1 mmol) y el diacetato de dienilo (180 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió 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 CG.

Tabla 1: Reacción catalizada por diversos ácidos de Lewis

Ácido de Lewis (10 % en moles, sino se especifica)	% CG ¹⁾ exo	% CG ¹⁾ endo	% GC ²⁾ Compuesto (I ^o)	Relación exo:endo
EtAlCl_2 0,9 equivalentes	47	4	14	92:8
Et_2AlCl 0,9 equivalentes	39	2	24	95:5
MeAlCl_2 0,9 equivalentes	38	3	5,5	93:7
Me_2AlCl 0,9 equivalentes	53	3	12	95:5
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	74	10		88:12
$\text{Zn}(\text{OTs})_2 + 2 \text{ eq. TMS-Cl}$	42	4	31	90:10
$\text{Zn}(\text{acac}) + 2 \text{ eq. AcCl}$	13	6	31	68:32
$\text{Zn}(\text{acac})_2 + 2 \text{ eq. TMS-Cl}$	56	11	12	84:16
$\text{Zn}(\text{TFA})_2 + 2 \text{ eq. AcCl}$	13	5	41	72:28
$\text{Zn}(\text{TFA})_2 + 2 \text{ eq. TMS-Cl}$	59	10	13	85:15
$\text{Zn}(\text{oxalato}) + 2 \text{ eq. AcCl}$	11	4	49	76:24
$\text{Zn}(\text{oxalato}) + 2 \text{ eq. TMS-Cl}$	18	2	45	89:11
$\text{Zn}(\text{salicilato de 3,5-diterBu})_2 + 2 \text{ eq. AcCl}$	12	2	64	86:14
$\text{Zn}(\text{salicilato de 3,5-diterBu})_2 + 2 \text{ eq. TMS-Cl}$	53	8	21	87:13
FeCl_3	77	2		97:3
$\text{Al}(\text{BF}_4)_3^*$	40	13		75:25
$\text{Al}(\text{OTf})_3$	72	1		98,5:1,5
$\text{Al}(\text{OPr}^i)_3 + 2 \text{ eq. AcCl}$	11	1		92:8
$\text{Ce}(\text{OTf})_3^*$	53	1		98:2
$\text{Sc}(\text{OTf})_3^*$	22	10		75:25
$\text{La}(\text{OTf})_3^*$	26	0,8		98:2
PrOZrCl_3	18	0,4		98:2
SnCl_4	71	2		97:3
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	30	15		77:33

(continuación)

Ácido de Lewis (10 % en moles, sino se especifica)	% CG ¹⁾ exo	% CG ¹⁾ endo	% GC ²⁾ Compuesto (I ^o)	Relación exo:endo
Mg(OTf) ₂	58	3		94:6
Cu(BF ₄) ₂ *	57	8		88:12
Zn(BF ₄) ₂	54	10		5:1

* = 5 % en moles; acac = acetato de acetilo; TFA= ácido trifluoroacético; OTs = paratoluensulfonato; OTf= sulfonato de trifluorometilo
 1) = rendimiento observado por CG del isómero mencionado del compuesto (I)
 2) = rendimiento observado por CG del compuesto mencionado

Procedimiento general del ácido prótico:

- 5 Se disolvieron santeno (61 mg, 0,5 mmol) y diacetato de dienilo (91 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. El catalizador ácido se añadió después y la mezcla se agitó durante el tiempo especificado a temperatura ambiente. Las conversiones se proporcionan por CG FID (%). (En base a la comparación con una muestra auténtica).

Tabla 2: Reacción catalizada por diversos ácidos próticos

Ácido prótico	Cantidad de ácido*	Tiempo	Producto**	Relación exo:endo
Ácido fosfomolibdico	10 % en moles	15 min	63 %	50:1
ácido 2,4 dinitrobenzen sulfónico	5 % en moles	15 min	62 %	25:1<
H ₂ SO ₄ (98 %)	10 % en moles	5 min	49 %	50:1<
H ₃ PO ₄ + anhídrido acético (0,5 eq)	10 % en moles	30 min	43 %	20:1
Ácido trifluoroacético	20 % en moles	12 h	20 %	25:1
Amberlyst 15	10 % p/p	12 h	31 %	15:1
Filtrol G13	10 % p/p	2 h	33 %	10:1
Ácido p-toluensulfónico	10 % en moles	1 h	50 %	20:1<
HBF ₄ ·(Et ₂ O) ₂	5 % en moles	5 min	83 %	7:1

Min: minutos, h = horas
 * con respecto al santeno de partida; ** producto deseado

10 **Ejemplo 4**

Preparación de carboxilato de (1E,3E)-2-metil-5-((1RS,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)penta-1,3-dien-1-ilo

Procedimiento general:

- 15 Se añadió Al(OTf)₃ (0,024 g, 1 % en mol) en una porción a una mezcla agitada del santeno (0,61 g, 5 mmol) y el éster de 2-metilpenta-2,4-dien-1,1-diilo (5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 60 minutos adicionales se vertió en bicarbonato de sodio saturado y éter. Se re-extrajo con éter, se lavó la fase orgánica combinada con cloruro de amonio, después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir el éster de dienilo bruto. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo dio el éster de dienilo puro como una mezcla de isómeros exo y endo.

- 20 1. 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

Escala 5 mmol, destilación bulbo a bulbo 175 °C a 60 Pa dio el propionato de dienilo, 0,99 g, rendimiento = 72 %.
(Exo:endo = 50/1).

RMN ¹³C: 171,3 (C), 165,5 (C), 134,4 (CH), 130,7 (CH), 126,8 (CH), 120,6 (C), 100,0 (CH₂), 46,9 (CH), 45,3 (C), 45,0 (CH), 44,5 (CH₂), 37,0 (CH₂), 29,7 (CH₂), 23,7 (CH₂), 27,5 (CH₃), 23,0 (CH₃), 10,4 (CH₃), 9,0 (CH₃).

- 25 2. Isobutirato 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

Escala 5 mmol, destilación bulbo a bulbo 175 °C a 60 Pa dio el isobutirato de dienilo, 1,0 g, rendimiento = 70 %.
(Exo:endo = 50/1).

RMN ¹³C: 173,9 (C), 165,4 (C), 134,5 (CH), 130,7 (CH), 126,8 (CH), 120,7 (C), 100,0 (CH₂), 46,9 (CH), 45,3 (C), 45,0 (CH), 44,5 (CH₂), 37,0 (CH₂), 29,7 (CH₂), 23,7 (CH₂), 34,0 (CH), 18,8, 18,3 (CH₃), 23,0 (CH₃), 10,4 (CH₃).

Ejemplo 5

Preparación de carboxilato 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

Preparación del derivado sililo de fórmula (II):5 • *Etildimetil(((1SR,4RS)-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)metil)silano*

Se añadió lentamente gota a gota trietilaluminio (1,0 M en hexanos, 4,2 ml, 4,2 mmol) a una suspensión de Ni(acac)₂ (secada al vacío 120 °C, 3 horas, 107 mg, 0,4 mmol, 5 % en moles), santadieno (1,0 g, 8,3 mmol) en tolueno desgasificado recientemente (85 ml) enfriado a 0 °C. Después de 15 minutos, se añadió lentamente gota a gota dimetil etil silano (1,1 ml, 8,3 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 una solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con éter, después la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir 0,9 g de alilsilano bruto, que se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo, 30 °C a 80 Pa y dio el alilsilano deseado, 0,65 g, 37 %.

10 RMN ¹³C: 137,4 (C), 132,4 (C), 47,8 (CH), 47,3 (CH), 46,3 (CH₂), 26,2, 26,0 (CH₂), 15,2 (CH₂), 12,0 ((CH₃), 7,4 (CH₃), 7,3 (CH₂), -3,4 (CH₃) ppm.

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

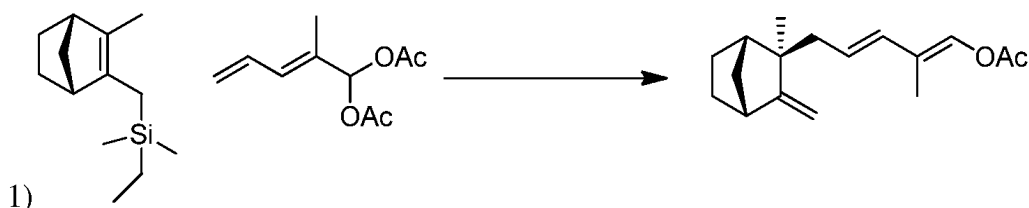
Una solución del dieno (2,64 g, 22 mmol) en tolueno (25 ml) que contiene Ni(acac)₂ (presecada al vacío, 80 Pa a 120 °C durante 7 horas, 252 mg, 1 mmol) se enfrió a 1 °C en un baño de hielo. Et₃Al (1,0 M en hexanos, 5,0 ml, 5 mmol) se añadió lentamente gota a gota. Esta solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos adicionales, después se añadió lentamente gota a gota Et₃SiH (2,4 g, 24 mmol) y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica combinada con NH₄Cl, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se retiraron al vacío. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo, 120-130 °C a 50 Pa dio el alilsilano deseado, 1,5 g (63 %).

20 RMN ¹³C: 137,5, 132,4 (C), 47,9, 47,5 (CH), 46,3 26,4, 26,2 (CH₂), 12,2 (CH₃), 11,7 (CH₂), 7,5 (CH₃) 3,9 (CH₂) ppm.

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

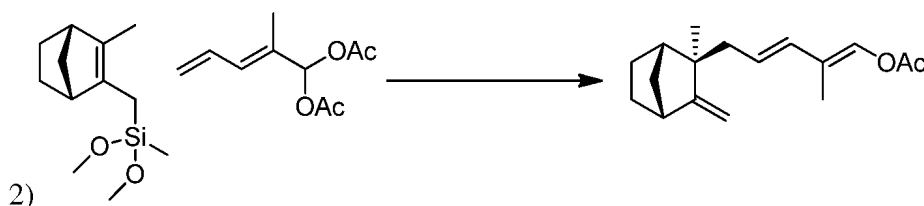
Se añadió trietilaluminio (1,0 M en hexanos, 2,5 ml, 2,5 mmol) lentamente gota a gota a una suspensión de Ni(acac)₂ (secada al vacío 120 °C, 3 horas, 130 mg, 0,4 mmol, 5 % en moles), santadieno (1,2 g, 10 mmol) en tolueno desgasificado recientemente (80 ml) enfriado a 0 °C. Después de 15 minutos, se añadió lentamente gota a gota dimetoxi metil silano (1,2 ml, 10 mmol) y la solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter, después la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir 1,5 g de alilsilano bruto, el cual se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo a 75 °C, 80 Pa y dio 1,2 g del alilsilano deseado, 53 %.

30 RMN ¹³C: 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:

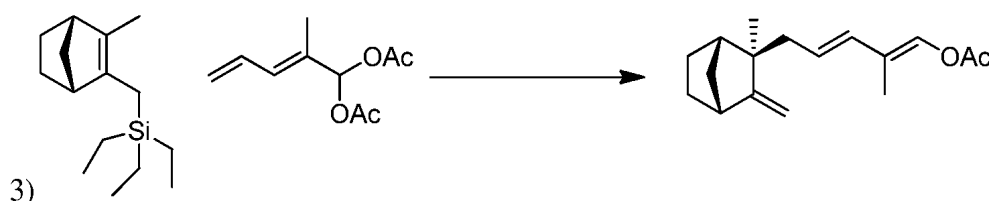
40 Usando un ácido de Lewis: Se añadió ZnBr₂ (30 mg, 0,14 mmol) a una solución del alilsilano (300 mg, 1,4 mmol), el diacetato (300 mg, 1,4 mmol) en tolueno (8 ml) a temperatura ambiente. Después de 12 horas a temperatura ambiente el análisis de CG indicó un 40 % del producto deseado más 9 % de epi (endo).

Usando un ácido prótico: Se añadió el ácido 2,4 dinitrobencensulfónico (25 mg, 5 % en moles) en una porción a una mezcla de dimetiletil silil alqueno (300 mg, 1,3 mmol) y el diacetato de dienilo (250 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente el análisis de GC mostró que se había formado un 63 % del producto deseado.



Usando un ácido de Lewis: Se añadió ZnBr_2 (30 mg, 0,14 mmol 10 % en moles) a una solución de alilsilano (300 mg, 1,3 mmol), el diacetato (300 mg, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el análisis de CG indicó un 85 % del producto deseado.

- 5 Usando un ácido prótico: Se añadió el ácido 2,4 dinitrobenzensulfónico (40 mg, 10 % en mol) en una porción a una mezcla de dimetoximetiletil silil alqueno (300 mg, 1,3 mmol) y el diacetato de dienilo (250 mg, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente el análisis de CG mostró que se había formado un 45 % del producto deseado.



- 10 Usando un ácido de Lewis: Se añadió ZnBr_2 (2,5 % en mol, 7 mg) en una porción a una mezcla de trietilsilil alqueno (300 mg, 1,3 mmol) y el diacetato de dienilo (250 mg, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, luego se analizó por CG. Un 33 % del alilsilano permaneció y el producto deseado ya se había formado (23 %).

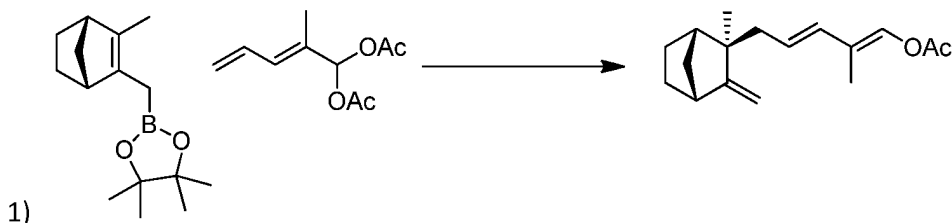
- 15 Usando un ácido prótico: Se añadió el ácido 2,4 dinitrobenzensulfónico (4 mg, 1 % en mol) en una porción a una mezcla de trietil silil alqueno (300 mg, 1,3 mmol) y el diacetato de dienilo (250 mg, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 6 horas a temperatura ambiente el análisis de CG mostró que se había formado un 2 % del producto deseado.

Preparación del derivado de boro de fórmula (II):

• 4,4,5,5-tetrametil-2-(((1SR,4RS)-3-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)metil)-1,3,2-dioxoborolano

- 20 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (114 mg, 5 % en mol), triciclohexilfosfina (233 mg, 10 % en mol) se pesaron en un matraz de Schlenk en una caja de manipulación con guantes, después se disolvieron en tolueno desgasificado recientemente (85 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota santadieno (destilado recientemente, 1,0 g, 8,3 mmol) seguido de solución de pinacol borano (8,3 ml, 8,3 mmol, 1,0 M en THF). La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se vertió en solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir 1,5 g de boronato bruto. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo, 100 °C a 10 Pa, dio el boronato de alilo deseado, 620 mg, 31 %.
- 25 RMN ^{13}C : 135,6, 134,9 (C), 83,0 (C), 47,5, 47,4 (CH), 46,6 (CH₂), 26,2, 25,8 (CH₂), 24,9, 24,8, 24,75 (CH₃), 11,9 (CH₃).

- 30 Acoplamiento:



- 35 Se añadió ZnBr_2 (10 % en moles, 0,05 mmol, 11 mg) en una porción a una solución agitada del boronato (250 mg, 1 mmol) y el diacetato de dienilo (200 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El análisis de CG mostró que el 24 % de boronato permaneció y que se formó un 50 % del producto deseado.

Ejemplo 6Preparación de acetato de (1E,3E)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-1,3-dien-1-ilo por medio del compuesto de fórmula (I')

- 5 • Acetato de (1E,3E)-5-((1SR,2SR,4SR,7RS)-2-cloro-1,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-metilpent-1,3-dien-1-ilo (I')

Se añadió gota a gota cloruro de dietil aluminio (1,0 M en hexanos, 7,2 ml, 7,2 mmol) durante 15 minutos a una solución agitada de santeno (978 mg, 8 mmol) y el diacetato de dienilo (1982 mg, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) enfriado a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 90 minutos adicionales, después se vertió en hielo y NaHCO₃ saturado, se volvió a extraer con éter, se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y los disolventes se retiraron al vacío para producir el acetato de dienilo bruto, 1,7 g como un aceite amarillo.

10 La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo a 12 Pa a 180 °C, dio el acetato de dienilo deseado, 0,82 g. idéntico al preparado anteriormente. El residuo contuvo el acetato de cloro dienilo deseado, 0,15 g, (rendimiento = 6 %).

15 ¹³C RMN: 167,9 (C), 134,2 (CH), 130,1 (CH), 127,2 (CH), 120,7 (C), 68,2 (CH), 50,8 (C), 50,6 (C), 43,3 (CH), 42,1 (CH₂), 36,7 (CH₂), 36,4 (CH₂), 26,8 (CH₂), 20,8 (CH₃), 16,9 (CH₃), 13,5 (CH₃), 10,4 (CH₃).

- Acetato de (1E,3E)-2-metil-5-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pent-1,3-dien-1-ilo

El tratamiento de acetato de cloro dienilo obtenido anteriormente (150 mg) y acetato de potasio (250 mg) a 150 °C dio el acetato de dienilo deseado espectroscópicamente idéntico al preparado previamente (rendimiento = cuantitativo).

Ejemplo 7Preparación de β-Santalol

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

25 El isobutirato de dienilo destilado recientemente (1,0 g, 3,5 mmol) y ácido maleico (25 mg, 2,2 mol) se colocaron en una autoclave s/s y después se añadió el catalizador RuCp*COD.BF₄ (30 mg, 2 % en moles). Se añadió por último acetona (2 ml, desgasificada con ultrasonido y burbujeo de argón, almacenada en argón) y la mezcla se selló, se evacuó, después se purgó con hidrógeno 5 veces. La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 500 Pa a 60 °C durante 12 horas. Después se filtró a través de un tapón de sílice (5 cm) con acetato de etilo como eluyente, después los disolventes se retiraron al vacío para producir el producto bruto. La purificación adicional por cartucho de cromatografía en columna (80 g) con acetato de etilo:ciclohexano 1:99 como eluyente dio el isobutirato puro, 0,9 g que se purificó adicionalmente por destilación bulbo a bulbo a 175 °C, 60 Pa para dar el producto puro deseado, 0,71 g, rendimiento = 72 % como una mezcla de exo:endo, 50:1, (selectividad Z:E > 98:2).

30 RMN ¹³C: 177,2 (C), 166,2 (C), 131,1 (CH), 129,7 (C), 99,7 (CH₂), 63,0 (CH₂), 46,8 (CH); 44,8 (C), 44,6 (CH), 41,2 (CH₂), 37,1 (CH₂), 34,1 (CH), 29,7 (CH₂), 23,7 (CH₂), 23,4 (CH₂), 22,6 (CH₃), 21,4 (CH₃), 19,0 (CH₃).

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

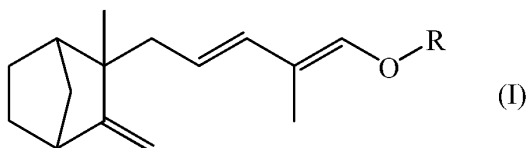
El acetato alílico (1,25 g, 4,5 mmol) se disolvió en metanol (15 ml) y se adicionó metóxido de sodio (solución al 23 % en metanol, 100 μl) y la solución se agitó durante 1 hora. La mayoría del metanol se retiraron al vacío, después el residuo se dividió entre ciclohexano y agua. Se volvió a extraer con ciclohexano y luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con NaHCO₃, se secaron sobre K₂CO₃ y MgSO₄, después se filtraron. Los disolventes se retiraron al vacío para producir 1,1 g de β-santalol bruto. La purificación adicional por destilación bulbo a bulbo, 170 °C 10 Pa dio una mezcla de β-santalol y epi-β-santalol 96:4 (exo:endo), 0,9 g, rendimiento = 90 % (selectividad Z:E > 99:1).

40 RMN ¹³C: 166,2 (C), 133,9 (C), 129,0 (CH), 99,7 (CH₂), 61,6 (CH₂), 46,8 (CH), 44,7 (C), 44,6 (CH), 41,5 (CH₂), 37,1 (CH₂), 29,7 (CH₂), 23,7 (CH₂), 23,2 (CH₂), 22,6 (CH₃), 21,3 (CH₃).

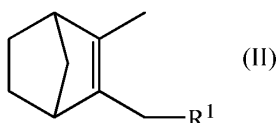
45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:

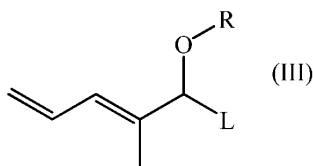


5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que R representa un grupo C₂-C₁₀ de fórmula COR^a en la que R^a es un grupo alquilo o alquenoilo que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos halógenos; haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



10 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Si(R²)₃ o B(OR²)₂, representando R² un grupo alquilo C₁₋₄ o alcoxilo y representando R², tomado separadamente, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo o alcoxi C₁₋₃, o dicho R², tomado junto, representa un grupo alcanodiilo C₂₋₆ o un grupo difenilo o dinaftilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo o alcoxi C₁₋₃;

15 con un compuesto de la fórmula:



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

20 1) al menos un ácido seleccionado entre

I. un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 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(R⁴)_aCl₃₋₄, a representa 1 o 2 y R⁴ representa un grupo alquilo o alcóxido C₁₋₁₀; y
 iii) un derivado de boro de fórmula BZ₃, en la que Z representa un grupo fluoruro o fenilo opcionalmente sustituido, y uno cualquiera de sus aductos con un éter C₂-C₁₀ o un ácido carboxílico C₁-C₈;

y/o

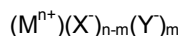
II. un ácido prótico que tiene un pK_a comprendido entre 2,5 y -20; y

30 2) opcionalmente un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxido u óxido alcalinotérreo y de los compuestos de fórmula R^bCOCl, ClSi(R^b)₃, R^bCOOR^c o (R^bCOO)₂R^d, representando R^b un grupo alquilo C₁₋₁₂ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo o alcoxilo C₁₋₄, y representando R^c un catión de metal alcalino o un grupo acilo R^bCO, y representando R^d un catión de metal alcalinotérreo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R¹ es un átomo de hidrógeno.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R es un grupo acilo C₂₋₇.

35 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la sal metálica se selecciona entre una sal de fórmula:



en la que m es un número 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 no coordinado, R³SO₃⁻ en la que R³ representa un átomo de cloro o flúor, o un hidrocarburo C₁₋₃ o un perfluoro hidrocarburo, o un fenilo opcionalmente sustituido con 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.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** la sal metálica se selecciona entre una sal de fórmula

- (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 Fe;
- (Sn⁴⁺)(Cl⁻)_{4-m}(R⁵O⁻)_m en la que m tiene el significado indicado en la reivindicación 6, representando R⁵ un grupo alquilo C₁₋₃.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** X⁻ representa Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃SO₃⁻ o BF₄⁻.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **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.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho cloruro de alquil aluminio se selecciona entre los compuestos de fórmula Al(R⁴)_aCl_{3-a}, representando a 1 o 2 y representando R⁴ un grupo alquilo C₁₋₃.

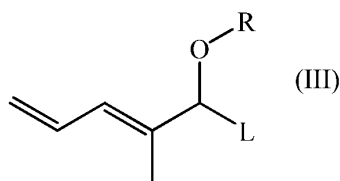
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho derivado de boro es BF₃ y uno cualquiera de sus aductos con un éter C₄₋₆ o un ácido carboxílico C₁₋₃.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho ácido prótico es ácido sulfónico C₀₋₁₂ o un ácido mineral anhidro.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho ácido es un ácido de Lewis.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dichos aditivos son ClSiMe₃, MeCOCl, AcOK o AcOAc.

13. Un compuesto de fórmula

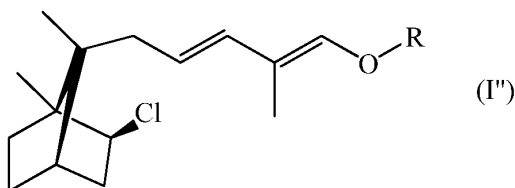


en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en la que

R representa un grupo C₂₋₁₀ de fórmula COR^a en la que R^a es un grupo alquilo o alqueno que comprende opcionalmente uno o dos grupos funcionales éter o es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, amino o nitro o átomos de halógeno; y L representa un átomo de halógeno o un grupo OR.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** L representa un grupo OR.

15. Un compuesto de fórmula:



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