

00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"SÍNTESIS Y REACCIONES DE DIELS-ALDER  
DE p-TOLIL SULFINIL ACRILONITRILOS"

T E S I S

QUE, PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS:  
QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA:

ÁNGEL ALFREDO RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

ENERO DE 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis se realizó en el Laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con el apoyo de la beca-crédito No. 93878 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, y el apoyo parcial de una beca del Sistema Nacional de Investigadores.

## AGRADECIMIENTOS

*Ai personal de los laboratorios de Espectroscopía de Infrarrojo, de Resonancia Magnética Nuclear y de Espectrometría de Masas, por el apoyo brindado en las determinaciones espectroscópicas y espectrométricas.*

*Al Dr. Eduardo Díaz Torres, por la asesoría en la interpretación de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.*

*A los Dres. Benjamín Ortiz Mendoza y Rubén Sánchez Obregón, por los consejos y el apoyo brindado durante mi estancia en el laboratorio 2-1.*

*Al Dr. Fernando Nalle Arrijo, por sus valiosos consejos y la asesoría durante el desarrollo del trabajo experimental.*

*Al Dr. Francisco Yuste López, por brindarme la oportunidad de trabajar con él y la acertada dirección de la presente tesis.*

*A mi esposa Aurora. Gracias por tu apoyo y comprensión.  
Gracias por confiar en mí.*

*A mi hijo(a). Tu llegada me llena de alegría y me motiva a continuar.*

*A mis padres: Esteban y Silyia. Gracias por todo.*

*A mis hermanas: Euge y Are.*

*A la memoria de mi abuelito.*

*A ti mi Dios y Señor, a ti la gloria por los siglos de los siglos*

*Amén.*

## JURADO

Presidente:	Dr. Gustavo García de la Mora
Secretario:	Dr. Raymundo Cruz Almanza
Primer Vocal:	Dra. Marta Albores Velasco
Primer Suplente:	Dr. Eduardo Díaz Torres
Segundo Suplente:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

## DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Francisco Yuste López

## SUSTENTANTE:

Angel Alfredo Rodríguez Hernández

## INDICE

❖ INTRODUCCION	1
❖ RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
❖ PARTE EXPERIMENTAL	39
❖ CONCLUSIONES	48
❖ APÉNDICE	49
❖ BIBLIOGRAFÍA	61

## RESUMEN.

La síntesis de compuestos quirales es una herramienta de gran utilidad en química orgánica, particularmente cuando se requiere preparar moléculas ópticamente puras. Diversas técnicas se han utilizado para alcanzar dicho propósito, una de ellas es el empleo de inductores quirales los cuales se encuentran ampliamente citados en la literatura química. El grupo sulfínico es uno de estos grupos quirales que en años recientes ha encontrado gran aplicación, entre otras en forma de vinylsulfóxidos quirales mismos que se han utilizado como dienófilos en reacciones de tipo Diels-Alder.

En este trabajo se presenta la reacción de Knöevenagel del sulfínilacetonitrilo **3** con la *N,N*-dimetilhidrazona del glioxal, la cual produjo la dimetil hidrazona del 3-formil-2-*p*-tolilsulfínil acrilonitrilo **4**, en tanto que la reacción de **3** con el ácido glioxílico produjo el (*S*)-3-carboxi-2-*p*-tolilsulfínil acrilonitrilo **7**. La reacción del anión de **3** con cetomalonato de dietilo produjo el (*Rs*)-3,3-dietoxicarbonil-3-hidroxi-2-*p*-tolilsulfínil propanonitrilo **10**, el cual al ser tratado con anhídrido tríflico o cloruro de mesilo en presencia de disopropil etil amina produjo el 3,3-dietoxicarbonil 2-*p*-tolilsulfínil acrilonitrilo **11**. La reacción del dienófilo **11** con ciclopentadieno bajo condiciones térmicas o catalizadas ( $ZnBr_2$  o  $Eu(fod)_3$ ) se llevó a cabo con completa selectividad facial y alta *exo*-selectividad, dando como producto principal al ( $\pm$ )-(*1R*, *2S*, *4S*)-3,3-dietoxicarbonil-2-(*p*-tolilsulfínil)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonitrilo **15**'b.



## INTRODUCCION

### REACCIONES DE DIELS-ALDER ASIMÉTRICAS

La reacción de cicloadición que se lleva a cabo entre una olefina sustituida preferentemente con grupos atractores de electrones, a la cual se le conoce como dienófilo y un dieno conjugado que suele estar unido a grupos donadores de electrones es conocida como la reacción de Diels-Alder. Dentro de la clasificación de simetría orbital, la reacción de Diels-Alder es una cicloadición  $[\pi 4s + \pi 2s]$  cuyo mecanismo es concertado, donde la aproximación entre el dieno que adopta una conformación *s-cis* y el dienófilo se efectúa en planos paralelos, de manera que se produce una interacción entre los carbonos C1 y C4 del dieno con los dos carbonos del dienófilo para formar dos enlaces  $\sigma$  C-C. El cambio de hibridación de cuatro carbonos  $sp^2$  en  $sp^3$  puede dar como resultado la creación de hasta cuatro centros quirales consecutivos.

Una característica que le confiere gran interés a la reacción de Diels-Alder es la marcada regio y estereoespecificidad. Resultados de esta última son la adición *syn*, la cual está determinada por la interacción suprafacial de los orbitales frontera del dieno y del dienófilo, así como la selectividad *endo*. De las dos posibles orientaciones entre un dieno y un dienófilo no sustituido simétricamente (*endo* y *exo*), la *endo* se ve favorecida por la presencia de sustituyentes insaturados en el dienófilo y es preferida sobre la *exo* a pesar de que la primera conduce a un estado de transición estéricamente más congestionado.

La síntesis de compuestos orgánicos requiere del empleo de técnicas que permitan mantener el control de la estereoquímica durante la reacción, mejor aún, el llegar a inducir una determinada estereoquímica en los productos que se sintetizan. Muchas moléculas presentan un particular interés debido a su quiralidad y ésta ocurre de manera natural por lo que su preparación y obtención por síntesis orgánica plantea un reto interesante para cualquier químico. Es aquí donde abordamos el campo de la síntesis asimétrica y donde el desarrollo de metodologías basadas en reacciones de Diels-Alder asimétricas cobra gran importancia. La inducción de la quiralidad se puede llevar a cabo mediante el empleo de catalizadores quirales o bien, mediante la utilización de auxiliares quirales que pueden estar unidos covalentemente ya sea al dieno o más frecuentemente al dienófilo. En este último caso, el dienófilo exhibirá caras diastereotópicas mismas que a la aproximación del dieno conducirán a estados de transición energéticamente diferentes y por consiguiente, a una mezcla de diastereoisómeros cuyo exceso diastereoisomérico dependerá de la calidad de la inducción quiral. Entre las características que debe reunir un auxiliar quiral se encuentran: la facilidad de incorporación del auxiliar al dieno o al dienófilo, debe ser fácilmente removible del aducto sin que ello implique alteraciones en las configuraciones previamente inducidas por él, debe estar disponible en sus dos formas enantioméricas con el propósito de acceder a la quiralidad deseada y finalmente, el auxiliar debe inducir una alta selectividad diastereofacial que a la vez sea predecible.

## EL GRUPO SULFÓXIDO COMO INDUCTOR QUIRAL.

Uno de los inductores quirales más estudiados recientemente es el grupo sulfóxido, el cual debe su quiralidad a la presencia de al menos tres ligandos diferentes: el átomo de oxígeno, dos grupos alquilo o arilo y el par de electrones libres que actúa como un cuarto ligante (Esquema I). De los parámetros de activación para la racemización del sulfóxido, se aprecia que la estereomutación térmica ocurre a temperaturas cercanas a 200°C, denotando gran estabilidad óptica.<sup>1</sup>

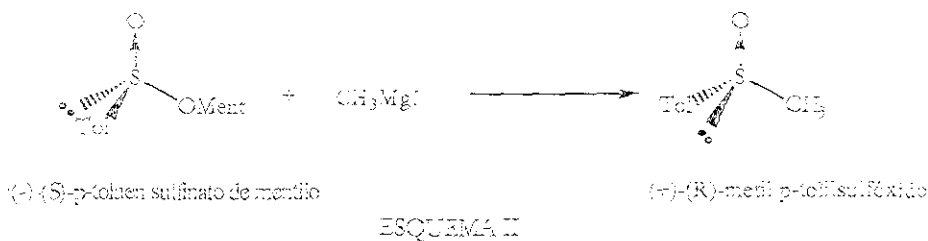


$$\Delta H^\ddagger = 146-176 \text{ KJ/mol (35-42 Kcal/mol)}$$
$$\Delta S^\ddagger = -8 \text{ a } +4 \text{ u.e.}$$

## ESQUEMA I

De los métodos descritos en la literatura para preparar sulfóxidos ópticamente activos, el más utilizado es la síntesis estereoespecífica basada en la reacción de Grignard de sulfinatos ópticamente activos. Por ejemplo, el (+)-(R)-metil p-tolil sulfóxido se obtiene de la reacción del (-)-(S)-p-toluen sulfinato de mentilo con yoduro de metilmagnesio en Et<sub>2</sub>O a 0°C.

La reacción de Grignard de este sulfonato procede con inversión de la configuración en el átomo de azufre. Así, el (+)-(R)-metil *p*-tolil sulfóxido, es una materia prima importante para la preparación de β-cetosulfóxidos<sup>1</sup> y (E)-1,5-butadienil sulfóxidos<sup>2</sup> ópticamente activos. Estos compuestos son de gran valor en síntesis orgánica.



El (+)-(S)-*p*-toluen sulfonato de mentilo se obtiene a su vez de la reacción del cloruro de *p*-toluen sulfínico con (*D*)-mentol (Esquema II), seguida por la cristalización fraccionada de la mezcla de diastereoisómeros obtenida. Esta reacción de esterificación no presenta particular estereoselectividad dando una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Con el objeto de mejorar el proceso y evitar la cristalización fraccionada, Solladié empleó la epimerización catalizada con ácidos de los éteres sulfínicos, permitiendo con ello equilibrar los dos diastereoisómeros en medio ácido y desplazar el equilibrio en unos cuantos días hacia al isómero menos soluble (Esquema III), con este método se puede obtener el (+)-(S)-*p*-toluen sulfonato de mentilo hasta con 90% de rendimiento.<sup>3</sup>



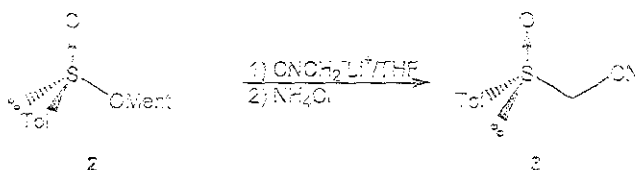
ESQUEMA III

La mayor parte de los trabajos realizados en reacciones de Diels-Alder asimétricas, utilizan dienófilos quirales debido a su alta estereoselectividad facial, misma que suele ser predecible. En este sentido, el grupo sulfínico presenta una alternativa debido a su capacidad para controlar la selectividad *π*-facial en tales reacciones. Recientemente, el empleo de vinilsulfóxidos enantioméricamente puros como dienófilos ha recibido considerable atención.<sup>2</sup> La eficacia del grupo sulfínico se ha descrito, por ejemplo, en la reacción de Diels-Alder de 2-p-tolilsulfinil-2-cicloalquenos con ciclopentadieno en presencia de ácidos de Lewis, la cual procede con completa diastereoselectividad facial y moderada selectividad *endo/exo*.<sup>3</sup> Empleando este mismo tipo de dienófilos se ha logrado preparar pernitrociclopenta[*a*]fenantrenos enantiopuros a partir del dieno de Dane y la (S)-2-p-tolilsulfinil-2-cicloalqueno en presencia de  $\text{Et}_3\text{AlCl}_2$  como catalizador<sup>4</sup> (Esquema III). La reacción procede con completa *endo* y regioselectividad.



## RESULTADOS Y DISCUSION

La ruta sintética que se planteó originalmente se presenta en el esquema VI. La síntesis del sulfinato de mentilo 2, se realizó partiendo del sulfinato de sodio 1 formando el cloruro de ácido mediante la reacción con cloruro de tionilo seguido de la adición de (-)-mentol.<sup>2</sup> A partir del sulfinato 2 se realizó la síntesis del (R)-(+)-cianometil *p*-tolilsulfóxido 3 (Esquema VII), mediante el método descrito por Hiroi.<sup>13</sup> Este compuesto fue la materia prima para la preparación de los  $\alpha$ -sulfínilacrilonitrilos. La condensación tipo Knoevenagel de 3 con compuestos carbónicos dio acceso a una serie de vinil sulfóxidos con dos o tres grupos electroattractores adicionales al sulfóxido.



ESQUEMA VII

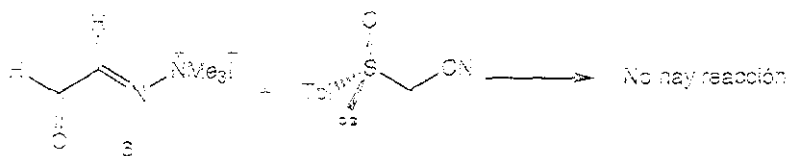
### SINTESIS DEL 3-CIANO-2-*p*-TOLILSULFINIL-ACRILONITRILLO.

El primer  $\alpha$ -sulfínilacrilonitrilo que decidimos sintetizar fue el dicitrilo 5, ya que en términos de los grupos funcionales unidos a los vinilsulfóxidos que deseamos preparar, éste resultaba el más atractivo. Para ello se partió de la





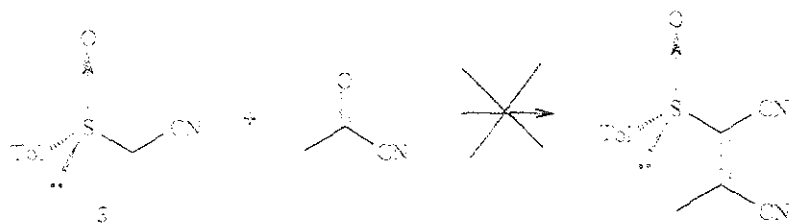
La primera alternativa que planteamos para obtener el dinitrilo, consistió en metilar la hidrazona con yoduro de metilo para favorecer la eliminación de dimetil amina mediante el tratamiento con base.<sup>17</sup> Lo anterior no fue posible ya que probablemente el par de electrones libre en el nitrógeno aza-enamínico no está lo suficientemente disponible como para atacar al yoduro de metilo, debido al sistema altamente conjugado que forman el doble enlace C-N de la hidrazona, el sistema vinílico y los grupos sulfoxido y ciano. Con base en lo anterior, se decidió metilar directamente la hidrazona del glicoxal y aunque hubo algunas dificultades, principalmente largos tiempos de reacción, se obtuvo el producto metilado 6 como un sólido cristalino violeta. Como siguiente paso se intentó la condensación de esta sal con el sulfinilacetoniitrilo 3 (Esquema IX), bajo las mismas condiciones empleadas en la preparación de la hidrazona 4, pero ésta no fue posible ya que por cromatografía en capa fina solamente se aprecia el sulfinilacetoniitrilo sin reaccionar, por lo que nuevamente se buscó otro método.



ESQUEMA IX

Aún cuando se sabe que los sulfoxidos son bastante sensibles al medio oxidante, un último método que se probó consistió en tratar la hidrazona 4 con 1.0 eq de monoperoxifosfato de magnesio, con el objeto de oxidar el nitrógeno al N-óxido y eliminar la dimetilhidroxilamina para obtener el dinitrilo.<sup>13</sup> Sin embargo, esta oxidación solo condujo a la formación de la sulfona correspondiente.

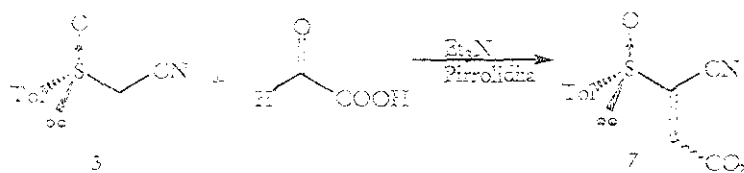
Con los resultados negativos de los anteriores intentos se decidió terminar esta infructuosa preparación, ya que estos son los métodos más viables para la preparación de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados si consideramos la presencia del grupo sulfoxido lábil; además la introducción directa del grupo ciano mediante condensación de sulfonilacetoniitrilo con un cianuro de acilo resulta poco probable si consideramos que en el paso de la eliminación se favorece la salida del ión cianuro sobre la del ión oxidriló. No obstante, con el objeto de investigar esa posibilidad se realizó la reacción de 3 con piruvoniitrilo bajo condiciones básicas (Esquema X), lo cual solo dio origen a productos de descomposición.



ESQUEMA X

## SÍNTESIS DE 3-ALCOXICARBONIL 2-S-TOLILSULFINIL ACRILONITRILOS.

En virtud de que no se obtuvieron los dinitrilos, se procedió a la preparación de los ésteres propénicos para lo cual, se sintetizó en primer lugar el (S)-3-carboxi-2-p-tolilsulfinil acrilonitrilo 7 (Esquema XI), condensando al sulfóxido 3 con el ácido glioxílico monohidratado en presencia de trietil amina y pirrolidina.<sup>12</sup>

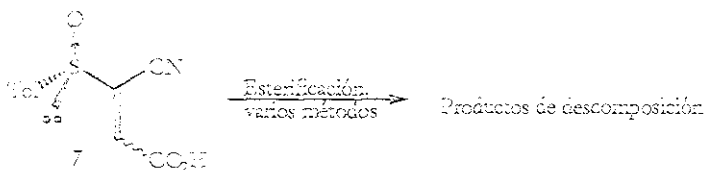


ESQUEMA XI.

Aun cuando esta reacción no presentó algún problema, la purificación del producto resultó difícil, ya que al tratar de purificarlo por cromatografía en columna se observó descomposición; se intentó recristalizarlo de acetato de etilo pero la temperatura de ebullición del disolvente fue suficiente para descomponerlo y se formó un sólido café, por lo que finalmente se recristalizó de éter etílico con unas gotas de acetato de etilo pero con una disminución en el

rendimiento que finalmente fue del 61%. Aunque para la reacción de esterificación subsiguiente podría emplearse el crudo, se observó que éste se descompone gradualmente, lo cual se aprecia con facilidad porque originalmente presentaba una coloración grisácea que se fue oscureciendo con el tiempo.

Como siguiente paso se intentó esterificar el ácido, primero formando el anión con bicarbonato de sodio en dimetilformamida, seguido de la adición de yoduro de metilo. Este método se ha utilizado en la esterificación de compuestos análogos;<sup>12</sup> sin embargo, en este caso no tuvo éxito y solo condujo a productos de descomposición (Esquema XII).

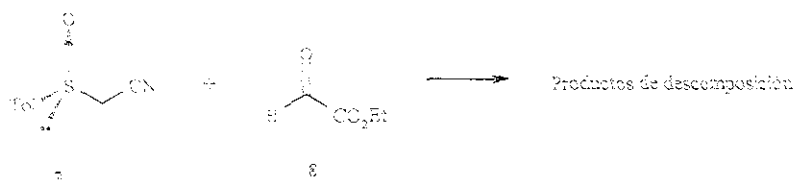


ESQUEMA XII

Este mismo comportamiento se observó con otros métodos para la esterificación de ácidos como la reacción con diazometano, reacción con cloruro de trimetil silano seguido de la adición de un alcohol, y el tratamiento con un alcohol en medio ácido.

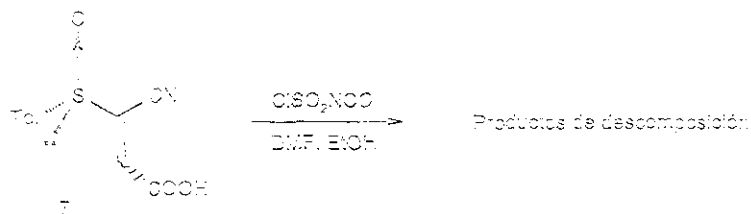
Dada la dificultad para obtener los ésteres a partir del ácido, se procedió a la preparación de los glicoxilatos para después condensarlos con el

sulfonilacetoniitrilo 3. Aunque la preparación de estos glioxolatos no representa una gran dificultad según lo describe en la literatura,<sup>13</sup> su síntesis presentó serios problemas entre ellos la posible oligomerización de los glioxolatos, y cuando al fin se consiguió uno de ellos (glioxolato de etilo 8), la condensación con el compuesto 3 no fue exitosa y solamente se observaron productos de descomposición (Esquema XIII).



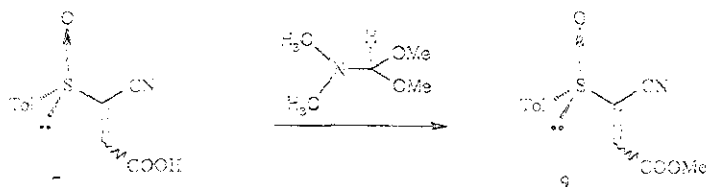
ESQUEMA XIII

Otro método que se utilizó para intentar preparar el éster consistió en tratar el ácido 7 con clorosulfonil isocianato,<sup>14</sup> dimetil formamida y etanol a 0°C (Esquema XIV), obteniendo también en este caso productos de descomposición.



ESQUEMA XIV

El único método por el cual se llegó al éster metílico 9 fue la reacción del ácido 7 con el dimetil acetal de la dimetilformamida<sup>21</sup> (Esquema XV), pero los bajos rendimientos obtenidos (alrededor del 5%) y la aparente inestabilidad del producto que se observó por cromatografía en capa fina después de purificar, nos hicieron desistir para continuar con su síntesis.

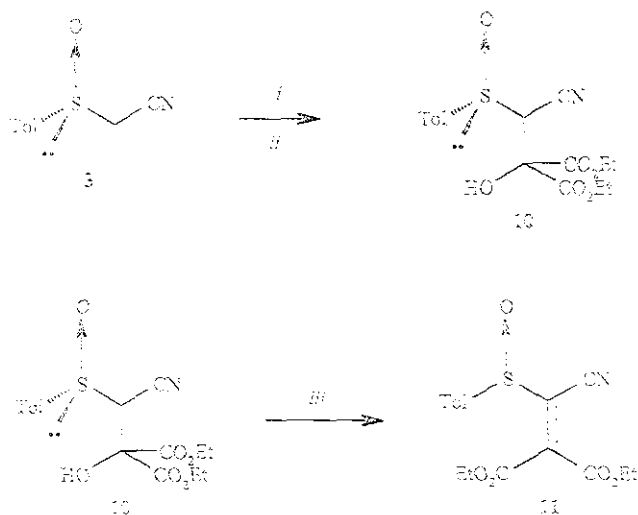


ESQUEMA XV

### SÍNTESIS DEL 3,3-DIETOXICARBONIL-2-*p*-TOLILSULFINIL ACRILONITRILLO 11.

Finalmente y debido a los resultados negativos obtenidos en la preparación de sulfínil acrilonitrilos monosustituídos, se intentó la preparación del diéster  $\alpha,\beta$ -insaturado 11. Para ello se utilizó la adición nucleofílica de la sal de litio del sulfínilacetoniitrilo 5 al cetomalonato de dietilo, la que produjo el alcohol 10; el tratamiento de este alcohol con anhídrido trifílico y trietil amina produjo el 3,3-dietoxicarbonil-2-*p*-tolilsulfínil acrilonitrilo 11 (Esquema XVI). La reacción da lugar principalmente al sulfóxido 11, sin embargo, la separación y purificación se

complicó por una aparente descomposición del producto en la gel de sílice de la columna de cromatografía. El problema con la cromatografía persistió aún con Florisil®; razón por la cual fue necesario recrystalizar de acetato de etilo. Sorpresivamente el producto que se obtuvo resultó ser racémico e inicialmente se supuso que la racemización ocurría bajo las condiciones de reacción.

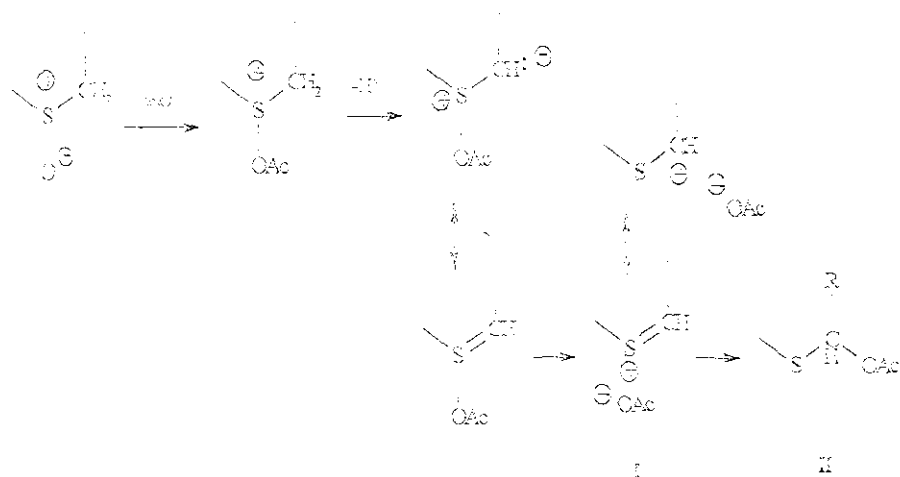


- I** = LiHMDS, THF  
**II** = EtO<sub>2</sub>C-CO-CO<sub>2</sub>Et  
**III** = (R)-[S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-[3-Ts]<sub>2</sub>Et.N + NaOEt (R)-Ph<sub>2</sub>Et.N

ESQUEMA XVI

Con el propósito de evitar la racemización se procedió a realizar la reacción sustituyendo el anhídrido tríflico por cloruro de mesilo, sin embargo, la racemización se presentó nuevamente. Una alternativa viable para deshidratar el alcohol 10 fue tratarlo con el reactivo de Mitsunobu,<sup>22</sup> pero desafortunadamente bajo esas condiciones solamente se obtuvo una mezcla compleja.

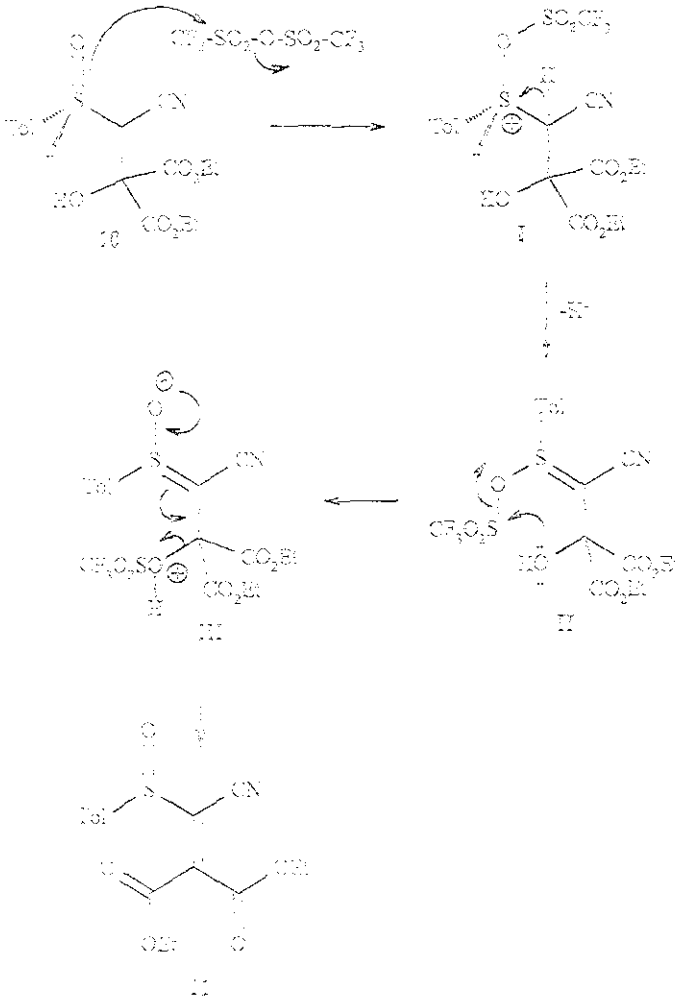
Se sabe que los sulfoxidos que poseen hidrógenos alfa sufren la transposición de Pummerer<sup>23</sup> cuando se someten a un tratamiento con anhídrido acético y trietilamina, para generar  $\alpha$ -acetoxi tioéteres. El mecanismo propuesto consta de cuatro pasos (Esquema XVII).



ESQUEMA XVII



Las condiciones que nosotros utilizamos para la preparación de 11 (anhídrido trifílico/disopropil etil amina) son análogas a las tradicionalmente empleadas en la transposición de Pummerer. Además, existen trabajos descritos en la literatura según los cuales ciertos sulfoxidos sufren reacciones de Pummerer cuando se les trata con cloruros de acilo.<sup>26</sup> Con base en lo anterior, la racemización de 11 se puede explicar en los siguientes términos (Esquema XVIII): el oxígeno sulfínico del sulfoxido 10 ataca nucleofílicamente al anhídrido trifílico originando la sal de sulfonio I la cual, mediante la abstracción del protón en alfa da lugar al intermediario II donde el azufre ya perdió su quiralidad. El triflato II se puede transformar en el sulfinaclorónitrilo racémico 11 mediante el ataque intramolecular del oxhidrilo en posición 3, al átomo de azufre del triflato, de manera que el oxígeno del sulfoxido recupera su par de electrones en el intermediario III. Cuando este oxígeno introduce su par de electrones al sistema insaturado se produce la regeneración del sulfoxido con la eliminación del ácido trifluorometansulfónico.



ESQUEMA XVIII

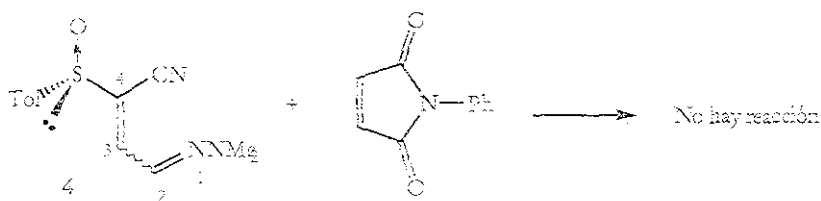
## REACCIONES DE DIELS-ALDER.

De los  $\alpha$ -sulfonilacetonitrilos que inicialmente quisimos obtener solamente se logró la preparación del compuesto 11. Sin embargo, se decidió probar también la hidrazona 4 en reacciones de Diels-Alder.

## REACCIONES DE LA HIDRAZONA 4.

En primer lugar se intentó la reacción de Diels-Alder con la hidrazona 4 y ciclopentadieno bajo condiciones térmicas en diclorometano sin que se tuvieran resultados positivos (Esquema XIX). Al analizar la estructura de la hidrazona observamos que el doble enlace se encuentra activado por los grupos sulfonilo y nitrilo, pero a la vez presenta una fuerte deslocalización de electrones hacia el doble enlace por el nitrógeno  $sp^3$ . Esto podría favorecer que la hidrazona actuara más como azadieno que como dienófilo y fue por ello que se intentó la reacción con la N-fenil maleimida primero en condiciones térmicas y después con catalizador ( $ZnBr_2$ ). Algunos reportes señalan que la presencia de grupos electroattractores en el azadieno retardan la reacción,<sup>25</sup> en nuestro caso no hubo progreso en la reacción y la materia prima quedó prácticamente inalterada. La razón de tal comportamiento se debe atribuir a la presencia de dos grupos electroattractores en el C-4 de 4 que desactivan el sistema diénico en la reacción de Diels-Alder con dienófilos electro-deficientes. Probablemente la hidrazona 4

exhiba una alta reactividad hacia dienófilos nucleofílicos, una posibilidad que actualmente se está estudiando.

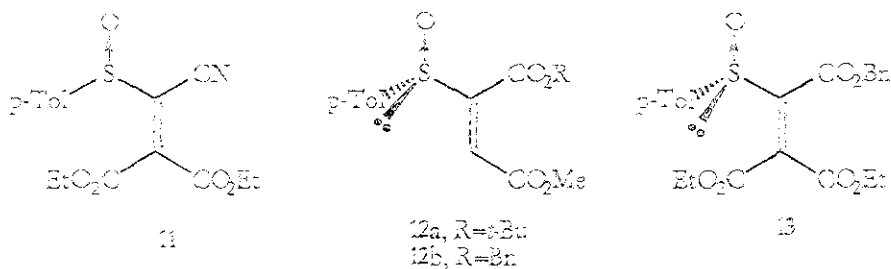


ESQUEMA XIX

### REACCIONES DE DIELS-ALDER DEL 3,3-DIETOXICARBONIL 2-p-TOLILSULFINIL ACRILONITRILLO 11

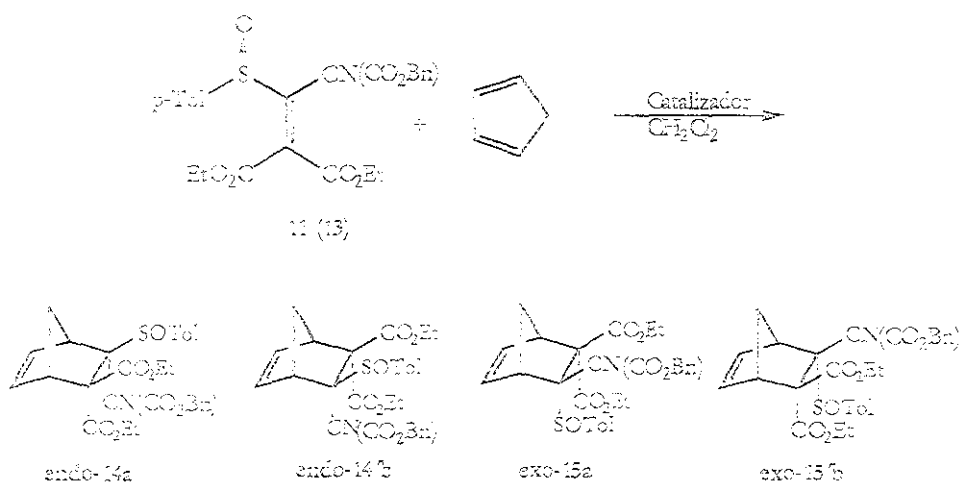
Con el propósito de evaluar el comportamiento de este dienófilo y compararlo con los respectivos sulfonilmaleatos, se planteó el siguiente diseño para las reacciones de Diels-Alder con el sulfonilacrilonitrilo 11: primero se intentó la reacción térmica con cada uno de los dienos (ciclopentadieno, ciclohexadieno, cis-pépetileno, metoxibutadieno y el dieno de Danishefsky) para posteriormente evaluar las reacciones en condiciones catalíticas (ZnBr<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, Eu(fod<sub>3</sub>)).

La reacción con ciclopentadieno se realizó primero a temperatura ambiente en diclorometano y bajo éstas condiciones, procedió con mayor rapidez que la exhibida por los sulfonimidas 12a<sup>12</sup> y 12b<sup>13</sup> (41% y 10%, t.a.) y el sulfonil dialcoxicarbonil eteno 13<sup>14</sup> (72%, t.a.). La reacción de 11 condujo a las 2.5% con una alta selectividad, ya que por cromatografía en capa fina se apreciaron solamente dos productos y el espectro de resonancia magnética nuclear del crudo de reacción mostró la presencia de solamente dos de los cuatro posibles aductos (Esquema XX).



Los resultados que se obtuvieron para la reacción del compuesto 11 con ciclopentadieno bajo condiciones térmicas o catalizadas con ácidos de Lewis se presentan en la Tabla 1, mientras que los resultados correspondientes al compuesto 13 bajo condiciones similares, se presentan en la Tabla 2 para su comparación. Las denominaciones *endo* o *exo* están referidas a la estereoquímica

de los dios ésteres en 12 y 13 o bien, de los grupos ciano y carbocetoxi en 11, que guardan una geometría *cis* en el dienófilo, lo cual es válido para los aductos resultantes de los dienófilos 11, 12 y 13. De los datos presentados en la Tabla 1 se puede establecer que las reacciones con ciclopentadieno del dienófilo 11 bajo diversas condiciones, proceden con selectividad facial completa y alta pero no completa *exo* selectividad.



ESQUEMA XX

Tabla 1. Reacciones de Diels-Alder de 11 con ciclopentadieno.

No.	Catalizador (eq.)	Condiciones	Rend. %	Relación de isómeros <sup>a</sup>				
				Endo- 14a	Endo- 14'b	Exo- 15a	Exo- 15'b	Exo/Endo
1	---	25°C, 2.5h	80	--	20	--	80	4.0
2	ZnBr <sub>2</sub> (1.2)	-20°C, 2h	84	--	8	--	92	11.5
3	Bu(fod) <sub>2</sub> (1.2)	-20°C, 2h	79	--	11	--	89	8.1
4	TiCl <sub>4</sub> <sup>b</sup> (1.2)	-78°C, 0.25h	--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo.

<sup>b</sup> No se pudo establecer la relación de isómeros.

<sup>c</sup> De productos puros después de la purificación por cromatografía.

Tabla 2. Reacciones de Diels-Alder de 15<sup>2b</sup> con ciclopentadieno.

No.	Catalizador (eq.)	Condiciones	Rend. %	Relación de isómeros <sup>a</sup>				
				Endo- (14a) <sup>c</sup>	Endo- (14'b) <sup>c</sup>	Exo- (15a) <sup>c</sup>	Exo- (15'b) <sup>c</sup>	Exo/Endo
1	---	25°C, 72h	83	--	30	8	62	2.3
2	ZnBr <sub>2</sub> (1.5)	-20°C, 2h	89	--	45	--	55	1.2
3	Bu(fod) <sub>2</sub> (1.2)	0°C, 2h	77	--	30	8	62	2.3
4	TiCl <sub>4</sub> (1.2)	-78°C, 1h	76	--	6	4	90	15.6

<sup>a</sup> Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo.

<sup>b</sup> De productos puros después de la purificación por cromatografía.

<sup>c</sup> En el Esquema VII se observa que para el compuesto 13, el sustituyente gira el sustituido es un éster y se encuentra entre paréntesis.

En todas las condiciones de reacción se obtuvieron mezclas de los aductos *endo*-14'b y *exo*-15'b, excepto en la reacción con  $TiCl_4$  en la que no se pudo remover por completo el catalizador, debido probablemente a la formación de un complejo entre catalizador y dienófilo difícil de eliminar bajo el tratamiento de extracción usual.

La relación de aductos (*endo/exo*) se determinó por espectroscopia de RMN- $^1H$  en el producto crudo, mediante el cálculo de la relación de integrales para los protones aromáticos, concretamente para los protones AA' del sistema AA'BB', que en el aducto *exo* 15'b se encuentran desplazados a campo más bajo por el efecto de desprotección del doble enlace del sistema bicíclico. De los aductos purificados por cromatografía en columna, el aducto mayoritario *exo*-15'b se logró cristalizar de manera que su estructura y configuración se establecieron mediante un estudio de difracción de rayos-X (Figura 1).



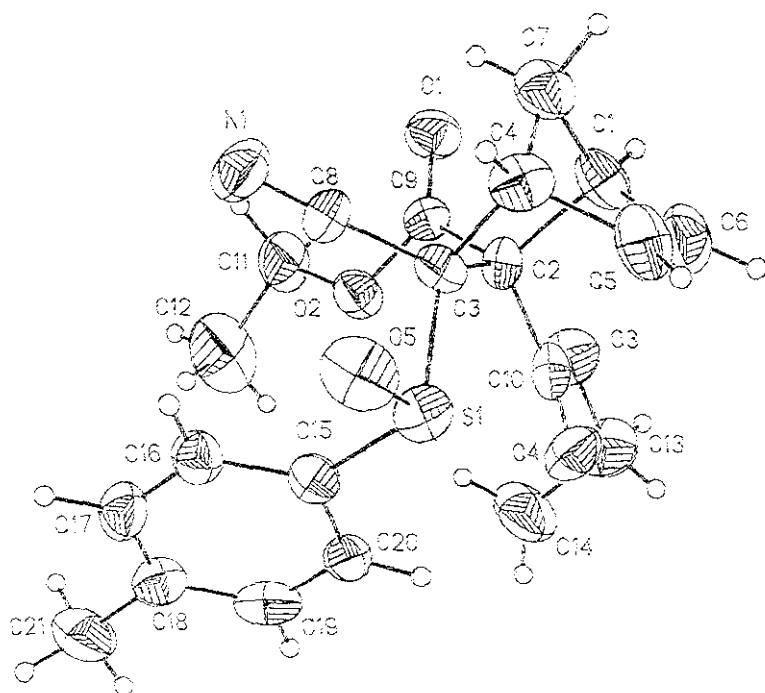


Figura 1. Dibujo en perspectiva del aducto mayoritario 15'b

Las reacciones de los sulfínimaleatos 12a y 12b con ciclopentadieno, bajo condiciones térmicas o catalizadas con  $TiCl_4$  o  $ZnBr_2$ , resultaron ser altamente *endo* selectivas,<sup>11,12</sup> mientras que la estereoselectividad facial resultó alta pero no completa. La selectividad facial observada en el caso de 12a y 12b se puede explicar asumiendo un control estérico dictado por el arreglo espacial de los

sustituyentes alrededor del enlace C-S. Las conformaciones aparentemente más estables de 12b, en ausencia de catalizador, se presentan en la Figura 2.

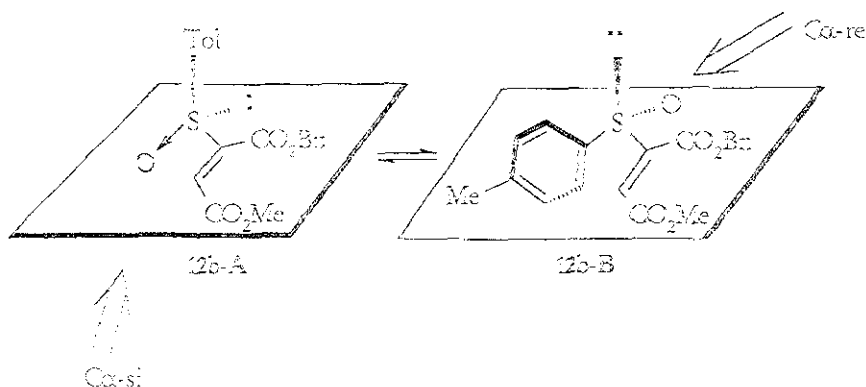


Figura 2

La conformación con el oxígeno sulfínico en disposición *s-cis* A, debe ser más reactiva puesto que las interacciones estéricas entre el ciclopentadieno y el anillo aromático en la conformación B desestabilizan fuertemente las aproximaciones *endo* y *exo*.

Por lo anterior, la aproximación favorecida del dieno toma lugar de la cara menos impedida del dienófilo 12b en la conformación A, la cara Co-si. Por otro lado, la *endo* selectividad se puede racionalizar tomando en cuenta el efecto *endo*-

director de los sustituyentes (dos grupos  $-\text{CO}_2\text{R}$  versus un grupo  $-\text{SOTol}$ ) y a la ausencia de un sustituyente en posición *cis* respecto al sulfoxido que favorece la aproximación *endo*, puesto que la aproximación *exo* se debe encontrar fuertemente desestabilizada por la interacción del puente metilénico con los grupos ésteres del dienófilo (Figura 3).

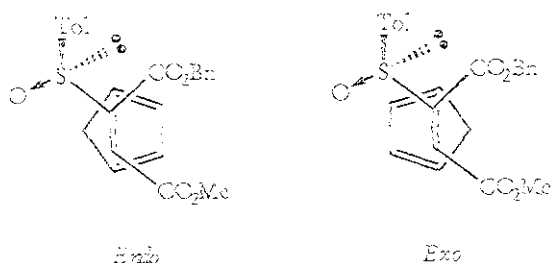


Figura 3

Ahora bien, en el caso del compuesto 13, la presencia de un tercer grupo éster si bien activa aun más al dienófilo, también contribuye al impedimento estérico de la molécula. La comparación de los resultados obtenidos en la reacciones con ciclopentadieno del diéster 12b con los del triéster 13 demuestra que tanto la selectividad facial como la *endo/exo* son opuestas para los dos dienófilos.<sup>29</sup> Estas diferencias se explicaron de acuerdo a las preferencias conformacionales alrededor del enlace C-S en ambos dienófilos, (Figura 4). En el

caso de 13, la conformación A debe estar fuertemente desestabilizada debido a la interacción entre los grupos  $-SO^+ToI$  y  $-CO_2Et$ , lo cual sugiere a los rotámeros C y D como los más estables. Si se asume que la aproximación favorecida del dieno debe tomar lugar de la cara menos impedida del dienófilo, el hecho de que tal cara sea la opuesta en las conformaciones C y D con respecto a A (Figura 4) explica el cambio observado en la selectividad facial que también podría estar relacionado a la diferente *endo/exo* selectividad presentada por 12b y 13. También, el hecho de que el tercer grupo éster no se encuentre conjugado podría explicar su poca influencia en la reactividad como dienófilo.

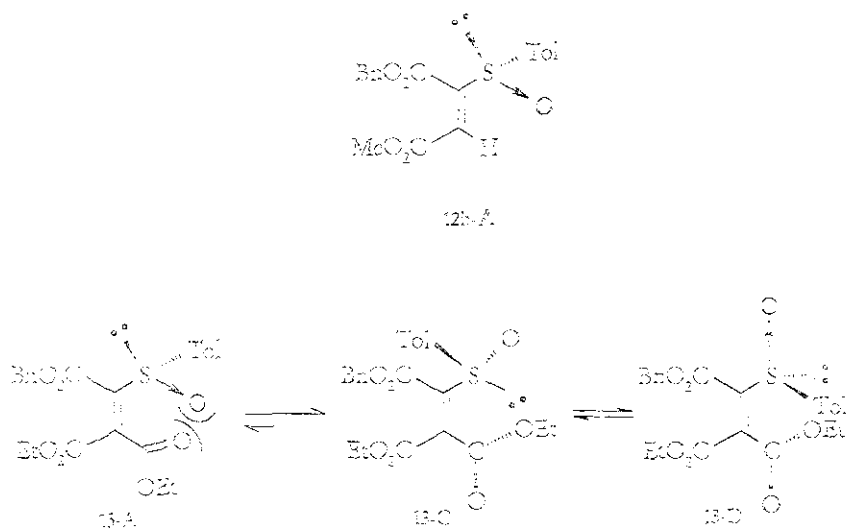
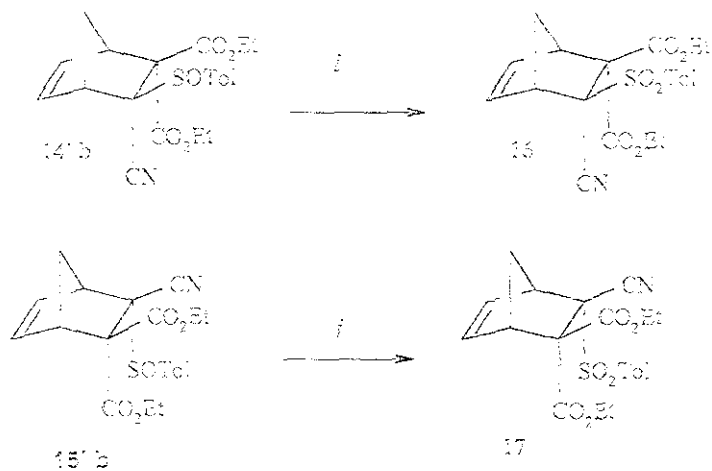


Figura 4

Analicemos ahora el caso del compuesto 11, en el que a diferencia de 12b y 13, el grupo éster se ha sustituido por un grupo nitrilo geoméricamente lineal. El análisis de los resultados presentados en la Tabla 1 demuestra que todas las reacciones de cicloadición proceden con buenos rendimientos dando lugar a solamente dos aductos, el aducto *exo* 15<sup>b</sup> mayoritario y el aducto *endo* 14<sup>b</sup> minoritario. La oxidación de 14<sup>b</sup> y 15<sup>b</sup> con el ácido *m*-cloroperbenzoico produjo las sulfonas correspondientes (16 y 17 respectivamente) (Esquema XXI) que presentan espectros de RMN-<sup>13</sup>C diferentes. Esto demuestra que ambas sulfonas no son enantiómeros y por lo tanto los sulfoxidos de partida deben presentar diferente configuración *endo* o *exo*. Como la estereoquímica de 15<sup>b</sup> se estableció inequívocamente como *exo*, una configuración *endo* deberá por tanto ser asignada a 14<sup>b</sup>. Puesto que la selectividad facial para la aproximación *exo* fue completa, se debe esperar que este sea el caso para el aducto *endo*. Por lo tanto, se asignó la configuración 14<sup>b</sup> al aducto minoritario obtenido del dienófilo 11.



$i$  = Acido maleico perbenzoico

ESQUEMA XXI

En el caso del dienófilo 14 los resultados obtenidos fueron similares a los del dienófilo 13, lo que indica que la conformación favorecida para la aproximación del dieno debe ser distinta a la conformación A, siendo ahora la conformación E la más estable y su origen debe atribuirse a la repulsión entre el oxígeno carbonílico y el sulfínico (Figura 5), favoreciendo en este caso el acercamiento del dieno por la cara  $\alpha$ , con la formación mayoritaria del aducto 15' b.

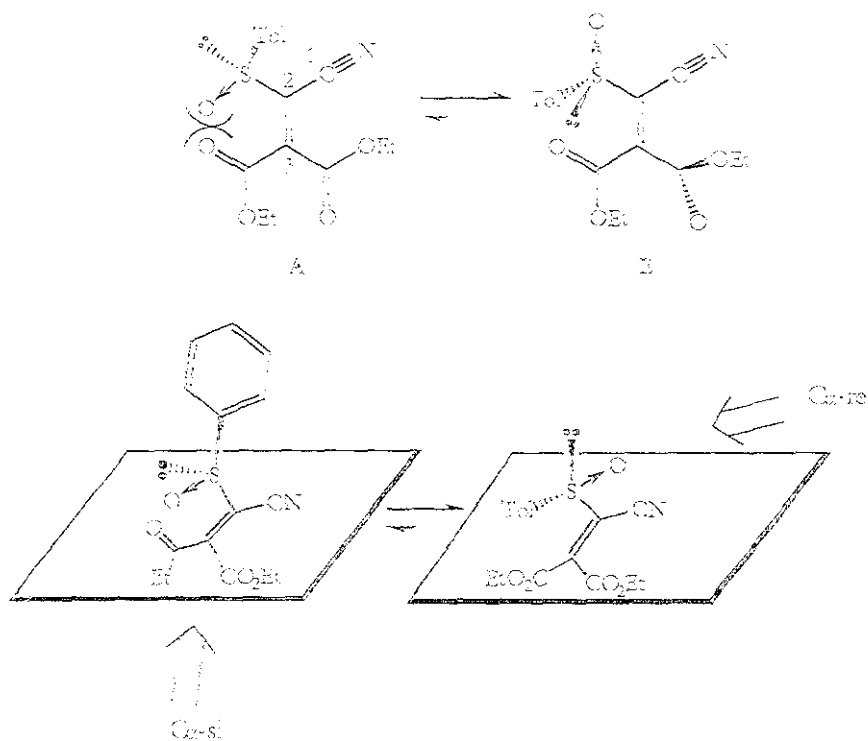


Figura 5

Este resultado indica un predominio del efecto *endo* orientador del grupo sulfonilo sobre el del nitrilo lo cual no es normal y cuya posible justificación es que el nitrilo provoque la desconjugación parcial del éster que posee en disposición *cis*. De esta forma se minimiza el efecto activante y *endo* orientador de este grupo éster, siendo predominantes los efectos del otro éster que se encuentra en posición *cis* al sulfonilo. Otra posibilidad que se puede discutir es que la

disposición ortogonal del grupo éster en *cis* respecto al nitrilo, determine que la aproximación *endo* (respecto del nitrilo) se encuentre fuertemente impedida. Es interesante hacer notar que la conformación teniendo al grupo sulfínico en un arreglo *s-trans* (E, Figura 5) ha sido propuesta como la predominante en las reacciones de Diels-Alder de *cis*-3-*p*-tolilsulfínil acrilatos.<sup>17</sup> La *exo* selectividad en el caso de 11 es aún mayor que con el compuesto 13, excepto en la reacción de 13 catalizada con  $TiCl_4$  (Tabla 2).

Por lo que respecta a las reacciones catalizadas, aquellas en las que se utilizó  $ZnBr_2$  y  $Eu(fod)_3$ , presentaron características similares a la reacción efectuada bajo condiciones térmicas en lo que se refiere a la selectividad facial  $\pi$  aunque la *exo* selectividad condujo a mejores resultados. La reacción catalizada con bromuro de zinc fue la que presentó mayor selectividad *exo* (92/8), en tanto que con  $Eu(fod)_3$ , ésta fue de 89/11.

El incremento en la *exo* selectividad observada en las reacciones de 11 con ciclohexadieno en presencia de  $Eu(fod)_3$  y de  $ZnBr_2$  se puede explicar teniendo en cuenta el efecto electrónico del ácido de Lewis en el carácter *endo*-director del sustituyente en el doble enlace. Es conocido que la asociación de los ácidos de Lewis a grupos funcionales heterosustituídos del dienófilo por lo general aumenta la *endo* selectividad de las cicloadiciones. En el caso del compuesto 11, el empleo de  $Eu(fod)_3$ , el cual se debe encontrar asociado únicamente al oxígeno sulfínico (el centro más básico de la molécula), debe incrementar la habilidad *endo*-directora del grupo  $SO_2$ , favoreciendo la formación del aducto *exo* 15<sup>b</sup> (que es *endo* con respecto al grupo sulfínico) (Figura 6, rotámetro E').



El uso de  $ZnBr_2$  como catalizador determina la formación de la especie quelatada (Figura 6, E'') donde el metal se coordina al oxígeno sulfínico y al nitrógeno del nitrilo aumentando el efecto *ortho* director de los dos sustituyentes. Como ya se mencionó con anterioridad el  $TiCl_4$  presentó el inconveniente de formar un quelato difícil de separar bajo las condiciones convencionales ( $NaHCO_3$ , seguido de la extracción con  $CH_2Cl_2$ ), por lo que no podemos establecer comparación con los otros catalizadores ni con la reacción térmica.

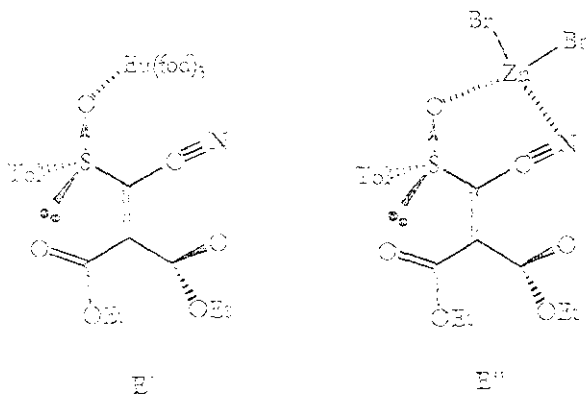
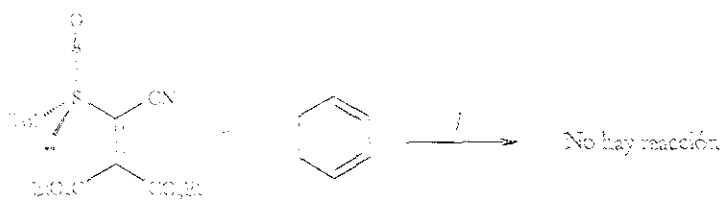


Figura 6

Como hemos visto, el dienófilo 11 presenta una mayor reactividad comparado con 12 y 13. De acuerdo a lo anterior, se decidió probarlo con ciclohexadieno. Aparentemente la reacción con ciclohexadieno debió ser muy parecida al ciclopentadieno, sin embargo no fue así y la mezcla de reacción después de tiempos considerables (36h), seguida por cromatografía en capa fina mostró que el dienófilo permanece sin reaccionar (Esquema XXII). Cuando se intentó la reacción catalizada con  $ZnBr_2$  y  $Hu(fod)_3$ , tampoco se tuvo éxito por lo que se decidió probar con dienos de cadena abierta.



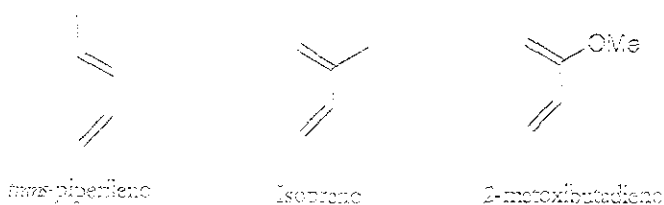
1- Condiciones térmicas o catalizadas

### ESQUEMA XXII

## REACCIONES CON DIENOS ACÍCLICOS.

Los dienos que se utilizaron fueron los siguientes: *trans*-piperileno, isopreno y 2-metoxibutadieno. Todos ellos se probaron bajo condiciones

dérmicas y catalizadas. En los dos primeros casos no se obtuvo producto alguno aún después de permanecer por largos tiempos sometidos a las condiciones de reacción. Es probable que las condiciones térmicas no hayan sido suficientes para que se llevara a cabo la cicloadición (temperatura ambiente en diclorometano); pero en el caso de las reacciones catalizadas existe la posibilidad de que los dienos hayan experimentado reacciones de oligomerización antes que la propia cicloadición, lo cual no es raro en dienos de cadena abierta que pueden polimerizar bajo condiciones iónicas o catiónicas.



En el caso del metoxibutadieno, se obtuvo un producto que parece ser uno de los aductos, sin embargo su estudio así como las reacciones con otro tipo de dienos, como el dieno de Danishefsky, quedan fuera del alcance de este trabajo, ya que actualmente se está trabajando con éste y otros dienos para establecer adecuadamente la reactividad y selectividad del dienófilo 11.

## • PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión (sin corregir) se tomaron en un aparato para puntos de fusión Cuiatti. Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP-360 a 20°C. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un equipo Nicolet FT-IR Magna 750. Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron en espectrómetros Varian Gemini-200 o Unity-300; los espectros se determinaron con ca. 20 mg de muestra en 0.5 mL de deuteriodicloroformo usando tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas Jeol AX-505FJA a 70 eV y 190°C.

Para seguir el progreso de la reacción o la pureza de los productos, se emplearon cromatoplaacas de gel de sílice  $\text{F}_{254}$  (5x2.5x0.25 cm). La observación de las sustancias en las placas se hizo mediante el uso de una lámpara de ultravioleta de longitud de onda corta Mineralight UVS-11 de Ultraviolet Products Inc.; los reveladores empleados fueron ácido fosfomolibdico, solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina o sulfato óxido al 1% en ácido sulfúrico 2N seguido de calentamiento.

### *Dimetil hidrazona del (S)-3-formil-2-p-tolilsulfínil-acetonitrilo 4.*

A una solución de 1 g (5.58 mmol, 1.0 eq.) del (R)-(+)-sulfilacetimidilo-(3) en 25 mL de dimetilformamida anh., se le agregaron secuencialmente bajo atmósfera de argón 614 mg de la mono dimetilhidrazona del glicoxal<sup>25</sup> (3.14 mmol, 1.1 eq., disueltos en 5 mL de dimetil formamida, 2.32 mL de trietil amina

(16.75 mmol, 3.0 eq) y 170  $\mu$ L de pirrolidina (1.95 mmol mg, 0.35 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h, a continuación se diluyó con éter (50 mL), se lavó con una solución de bisulfito de sodio al 1% (5 mL) y después con agua (2 x 20 mL). Finalmente, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se cristalizó de acetato de etilo, para dar cristales amarillos (60% rend.), p.f. = 149-150°C dec.  $[\alpha]_D^{20} = +3.79$  (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3010, 2940, 2207, 1576, 1524, 1371, 1086, 1054 cm<sup>-1</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.41 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 6.97 y 7.62 (sistema AB, J=6.4 Hz, 2H), 7.33-7.60 (sistema AA'BB', 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.4, 42.9 (2C), 112.5, 113.0, 123.4, 124.6, 130.1, 139.4, 142.4, 147.0.

EM (EI): 261 (M<sup>+</sup>, 54), 213 (100), 140 (67), 122 (53), 92 (40), 91 (33), 65 (24), 58 (55).

#### (S)-3-Carboxi-2-p-tolilsulfonilacetonitrilo 7.

A una solución de 1g de (R)-(-)-sulfonilacetoniitrilo (5) (5.58mmol, 1.0eq), y 1.54g de ácido glicólico monohidratado (16.75 mmol, 3.0 eq) en 20 mL de dimetilformamida anhidra a 0°C, se le adicionaron 2.2 mL de trietilamina (16.75, 3.0 eq) y 170  $\mu$ L de pirrolidina (0.35 mmol, 0.35 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente por espacio de 1h. La mezcla se llevó a pH=1 mediante la adición de una solución de HCl 1%. La solución se extrajo con éter (3x10 mL), el extracto orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El

producto crudo se lavó con éter y se filtró. de esta manera se obtuvo un sólido blanco (61% rend.), p.f.=140-143°C (dec.).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3066, 2588, 1722, 1630, 1305, 1078 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.45 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.40-7.65 (sistema AA'BB', 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.0, 110.3, 125.0, 130.1, 134.7, 135.0, 136.3, 143.5, 162.0.

EM (IE): 235 (M<sup>+</sup>, 7), 139 (100), 111 (9), 91 (22), 65 (18).

#### *(R<sub>s</sub>)-3,3-Dietoxicarbonil-3-hidroxi-2-p-tolilsulfonilpropanonitrilo 10.*

Una solución de 1.081 g de hexametildisilazano (6.7 mmol, 1.2 eq) en 45 mL de tetrahidrofurano anhidro se enfrió a 0°C, enseguida se le adicionaron 6.7 mL de una solución 1M de *n*-BuLi (6.7 mmol, 1.2 eq) y se agitó durante 30 min a esa temperatura. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se adicionó lentamente una solución de 1.0 g de (R)-(+)-sulfonilacetronitrilo (3) (5.6 mmol, 1 eq) en 23 mL de THF. Transcurridos 30 min, se agregaron al matraz de reacción 950µL de cetomalonato de dietilo (6.2 mmol, 1.2 eq). La reacción se mantuvo con agitación a -78°C durante 2h y posteriormente se le trató con 16 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x15 mL), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna empleando un sistema eluyente compuesto por 85 partes de hexano y 15 de acetato de etilo. De esta manera se obtuvo un sólido cristalino incoloro (77% rend.), p.f.=121-4°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+93.4 (c=1.0, acetona).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3012, 2987, 1747, 1597, 1371, 1301, 1085 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (s, J=6.9 Hz, 3H), 1.39 (s, J=7.2 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.27-4.47 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 7.39-7.74 (sistema AA'(BB'), 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.8, 15.9, 21.6, 32.1, 64.1, 64.2, 77.4, 112.3, 125.4, 130.3, 137.7, 144.0, 166.4, 166.6.

EM (IE): 353 (M<sup>+</sup>, 8), 139 (100), 111 (4), 91 (12), 65(7).

### (±)-3,3 DIETOXICARBONIL-2-*p*-TOLLSULFINILACRILONITRILLO 11.

Una solución de 1.739g del sulfóxido 10 (4.93 mmol, 1.0 eq) en 25 mL de diclorometano anhidro se enfrió a -78°C y se le agregaron bajo atmósfera de argón 910 µL de anhídrido sulfúrico (5.42 mmol, 1.1 eq.), seguido de la adición gota gota de 170 µL de disopropil etil amina (9.86 mmol, 2.0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1h a -78°C y enseguida se dejó calentar hasta temperatura ambiente para así agregar 30 mL de agua destilada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x15 mL), los extractos orgánicos se juntaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema eluyente formado por cuatro volúmenes de hexano por uno de acetato de etilo y se recrystalizó de acetato de etilo en forma de cristales amarillos (46% rend.), p.f.=135-138°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +007 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 1736, 1370, 1302, 1101, 1035 cm<sup>-1</sup>.

RMN- $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.42 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 4.32-4.50 (m, 4H), 7.38-7.80 (sistema AA'BB', 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.7, 13.9, 21.6, 63.7, 63.8, 109.0, 125.3, 130.5, 136.8, 139.4, 143.9, 144.0, 159.5, 161.1.

EM (IE): 335 (M $^+$ ,8), 139 (100), 123 (7), 91 (10), 65 (4).

## REACCIONES DE DIELS-ALDER DE 11 CON CICLOPENTADIENO.

### REACCIÓN TÉRMICA.

A una solución del dienófilo 11 (100 mg, 0.3 mmol, 1 eq) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente 149  $\mu\text{L}$  de ciclopentadieno (1.79 mmol, 6 eq) y la solución resultante se agitó durante 2.5h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se separaron los aductos obtenidos por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente de hexano y acetato de etilo (85/15). Relación de isómeros determinada por RMN- $^1\text{H}$  en el producto crudo: 20% del aducto *endo*-14'b y 80% del *exo*-15'b.

### REACCIÓN CATALIZADA POR $\text{ZnBr}_2$ .

Una solución del dienófilo 11 (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó, bajo atmósfera de argón a  $-20^\circ\text{C}$ , a una suspensión de bromuro de zinc (40.9mg, 0.18 mmol, 1.2 eq) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agitó durante 10 min y enseguida se agregaron 75  $\mu\text{L}$  (0.89 mmol, 6 eq) de ciclopentadieno



recién destilado. Transcurridas 2.0h de reacción, se agregaron 10 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL) y se lavaron los extractos orgánicos con agua (5 mL). Los extractos se concentraron a presión reducida y el crudo se analizó por RMN- $^1\text{H}$  para determinar la relación de isómeros (*endo-14'*/ *exo-15'*): 8/92).

#### REACCIÓN CATALIZADA POR $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Una solución del dienófilo 11 (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó, bajo atmósfera de argón a  $-20^\circ\text{C}$ , a una suspensión de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (189.5mg, 0.18 mmol, 1.2 eq) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agitó durante 10 min y enseguida se agregaron 75  $\mu\text{L}$  (0.89 mmol, 6 eq) de ciclopentadieno recién destilado. Transcurridas 2.0h de reacción se agregaron 10 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL) y se lavaron los extractos orgánicos con agua (5 mL). Los extractos se concentraron a presión reducida y el crudo se analizó por RMN- $^1\text{H}$  para determinar la relación de isómeros (*endo-14'*/ *exo-15'*): 11/89).

#### (*E*)-1*S*, 2*S*, 4*R*)-3,3-DIETOXICARBONIL-2-(*p*-TOLILSULFINIL)-BICICLO[2.2.1]HEPT-5-ENO -2-CARBONITRILC 14'.

p.f. 93-95 $^\circ\text{C}$  (dec.)

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3003, 2996, 2939, 2256, 1737, 1598, 1194, 1081  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.03 (s,  $J$ = 7.2 Hz, 3H), 1.51 (s,  $J$ = 7.2 Hz, 3H), 1.61 (s,  $J$ = 1.8 Hz, 1H), 1.64 (s,  $J$ = 1.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.04

(m, 2H), 4.31 (s,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.35 (dd,  $J = 3.0$  y 5.4 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 3.0$  y 5.4 Hz, 1H), 7.35 y 7.84 (sistema AA'BB', 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.47, 13.94, 21.48, 44.86, 50.64, 52.06, 62.36, 63.08, 69.56, 71.68, 116.50, 127.27, 129.43, 137.50, 137.68, 140.77, 149.16, 166.42, 167.77.

EM (IE): 401 ( $\text{M}^+$ , 6), 385 (17), 262 (82), 234 (65), 206 (100), 188 (75), 144 (53), 123 (40), 91 (20).

*(E)*-(1R, 2S, 4S)-3,3-DIETOXICARBONIL-2-(*p*-TOLILSULFINIL)-  
BICICLO[2.2.1]HEPT-5-ENO -2-CARBONITRILO 15'6

p.f. 111-113°C (dec.)

IR ( $\text{KBr}$ ): 3003, 2996, 2939, 2231, 1738, 1463, 1049  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.93 (dt,  $J = 1.8$  y 10.2 Hz, 1H), 2.20 (dt,  $J = 1.5$  y 10.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.35 (dd,  $J = 3.0$  y 5.7 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 3.0$  y 5.7 Hz, 1H), 7.30 y 7.93 (sistema AA'BB', 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.24, 14.03, 21.37, 47.70, 52.75, 54.51, 62.52, 62.93, 69.08, 76.56, 117.00, 127.30, 129.08, 137.19, 158.18, 139.55, 142.24, 167.05, 167.43.

EM (IE): 402 ( $\text{M}^+$ , 1, 8), 401 (47, 7), 385 (20), 262 (88), 234 (69), 206 (100), 188 (73), 144 (50), 123 (30), 91 (23).

## PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OXIDACIÓN DE LOS SULFÓXIDOS 14'S Y 15'S A LAS SULFONAS 16 Y 17.

Una solución del sulfóxido (14'S ó 15'S), (50mg, 0.124 mmol, 1 eq.) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó a una solución del ácido *m*-cloroperbenzoico (80-85%) (53.6 mg, 0.248 mmol, 2.0 eq) en 2mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 6h y después se agregó una solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (5mL). Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5mL), salmuera (5mL) y agua (5mL), se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash empleando hexano/acetato de etilo: 75/25 como eluyente, para dar la sulfona 16 (80%) ó 17 (82%).

## Sulfona 16.

p.f. 125-128°C

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3003, 2986, 2939, 2240, 1744, 1597, 1540, 1255, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (s, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.68 (dt, J = 1.5 y 10.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.72 (dt, J = 1.5 y 10.2 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.13-4.42 (m, 4H), 6.35 (dd, J = 3.0 y 5.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 3.0 y 5.4 Hz, 1H), 7.42 y 7.98 (sistema AA'BB', 4H).RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.53, 13.79, 21.77, 45.51, 51.99, 54.26, 62.65, 63.34, 68.83, 73.66, 116.84, 129.86, 131.06, 133.50, 138.40, 140.13, 146.50, 155.21, 163.28.EM (IE): 417 (M $^+$ , 4), 372 (3), 306 (14), 262 (95), 234 (32), 216 (100), 206 (48), 170 (45), 144 (36), 139 (27), 91 (45).

## Sulfona 17.

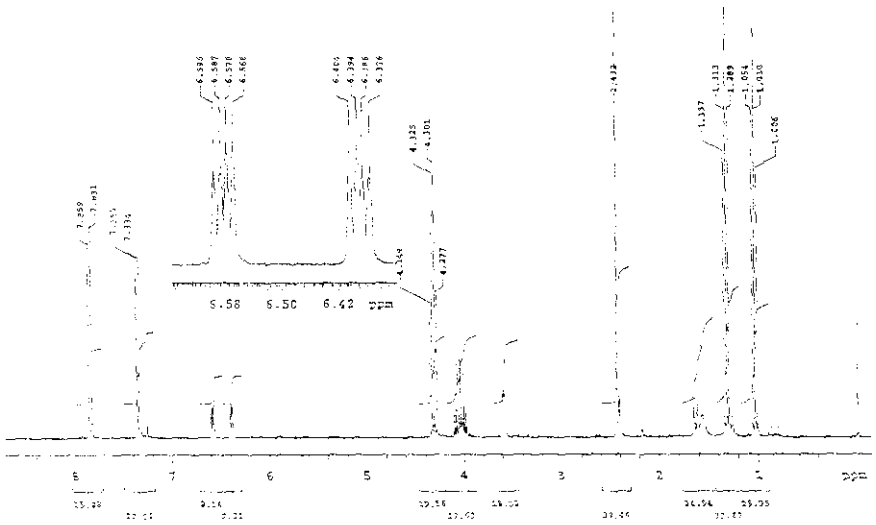
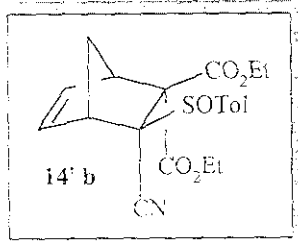
p.f. 120-122°C

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3003, 2987, 2935, 2235, 1743, 1597, 1341, 1254, 1154 cm<sup>-1</sup>.RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.67 (dt, J = 1.8 y 10.2 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 4H), 6.35 (dd, J = 3.0 y 5.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.0 y 5.4 Hz, 1H), 7.40 y 8.02 (sistema AA'BB', 4H).RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.68 (2C), 21.71, 46.93, 52.61, 56.33, 62.65, 63.32, 71.31, 74.36, 118.25, 129.60, 130.84, 133.13, 135.13, 139.14, 146.05, 165.05, 167.27.EM (IE): 417 (M<sup>+</sup>, 3), 372 (4), 306 (22), 262 (67), 216 (100), 188 (23), 170 (74), 144 (12), 139 (38), 91 (42).

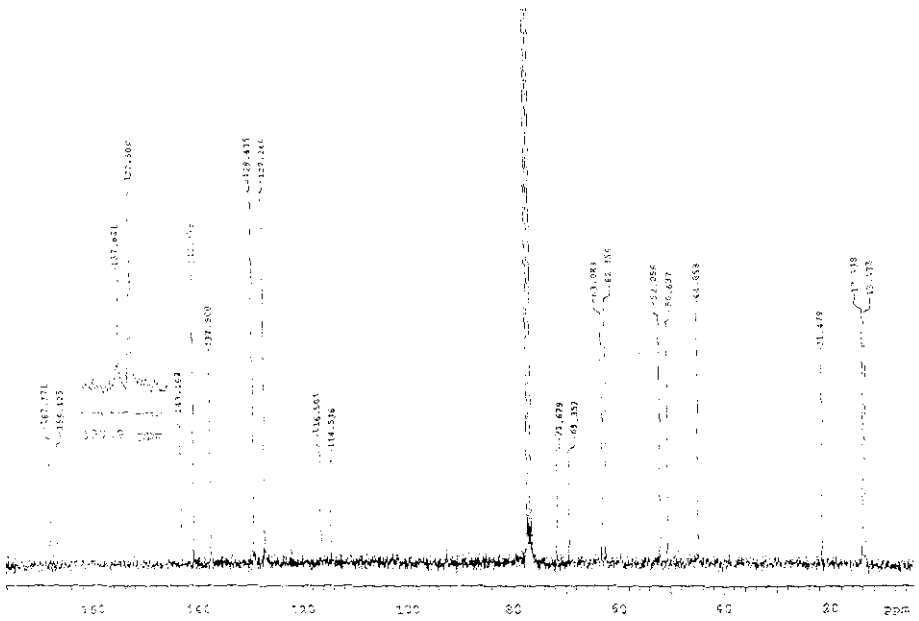
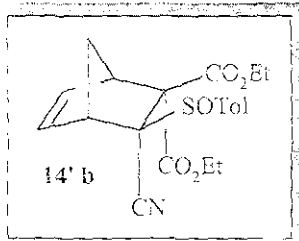
## • CONCLUSIONES

- Se preparó la sulfínhidrazona 4 como precursor del dióxido 5. Sin embargo, la reacción de eliminación para obtener 5 no pudo efectuarse bajo diversas condiciones. No obstante, se intentaron reacciones de cicloadición con la sulfínhidrazona 4, empleándola como dieno y como dienófilo aunque sin éxito.
- Se intentó la preparación de los ésteres 3-sulfínil-3-ciano propenoicos con el propósito de emplearlos como dienófilos en reacciones de Diels-Alder. Aunque se logró la preparación del éster metílico correspondiente, los malos rendimientos, la inestabilidad del éster mismo así como de su precursor ácido carboxílico, propiciaron el abandonar esta ruta.
- La preparación del dienófilo 3,3-dietoxycarbonil-2-*p*-tolilsulfínilacrilonitrilo 11 se efectuó fácilmente y en buenos rendimientos empleando una secuencia de tres pasos.
- El sulfínilacetoniitrilo 11 reacciona con ciclopentadieno a baja temperatura con o sin catalizador con completa selectividad facial y alta *exo*-selectividad.

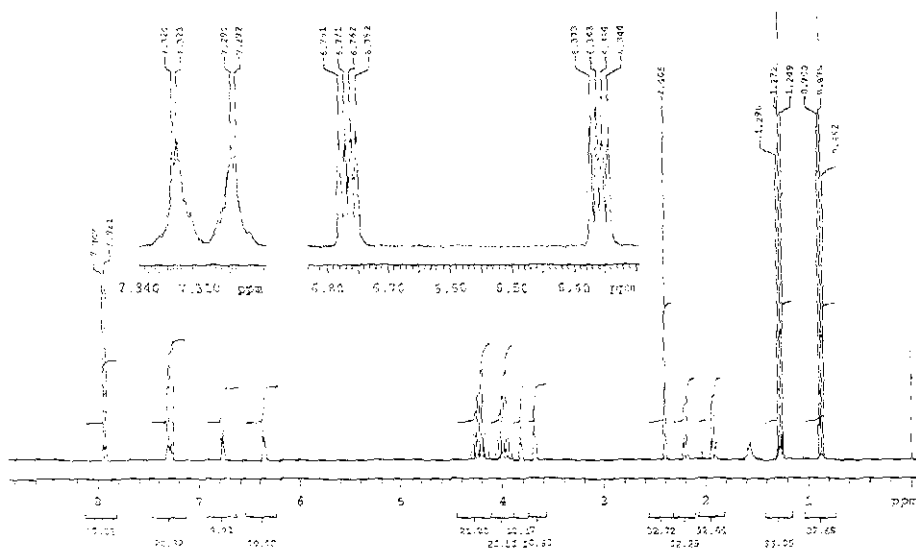
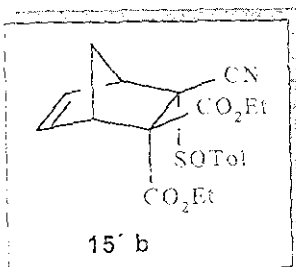
Espectro No.1 RMN-<sup>1</sup>H Aducto 14'b



Espectro No 2 RMN-<sup>13</sup>C, Aducto 14'b

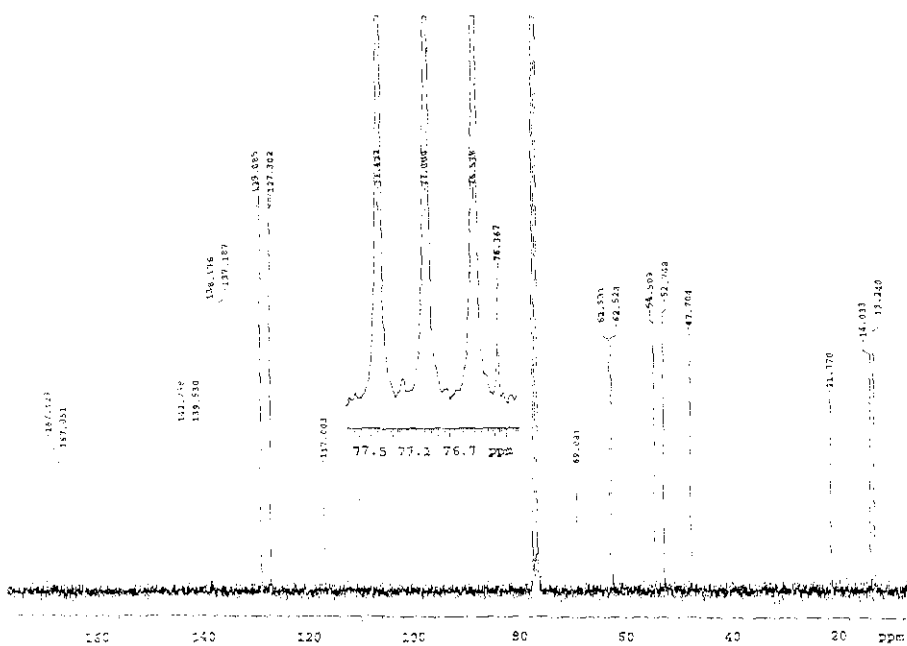
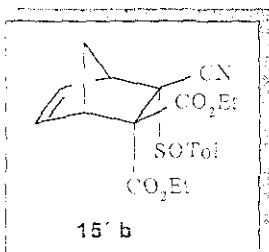


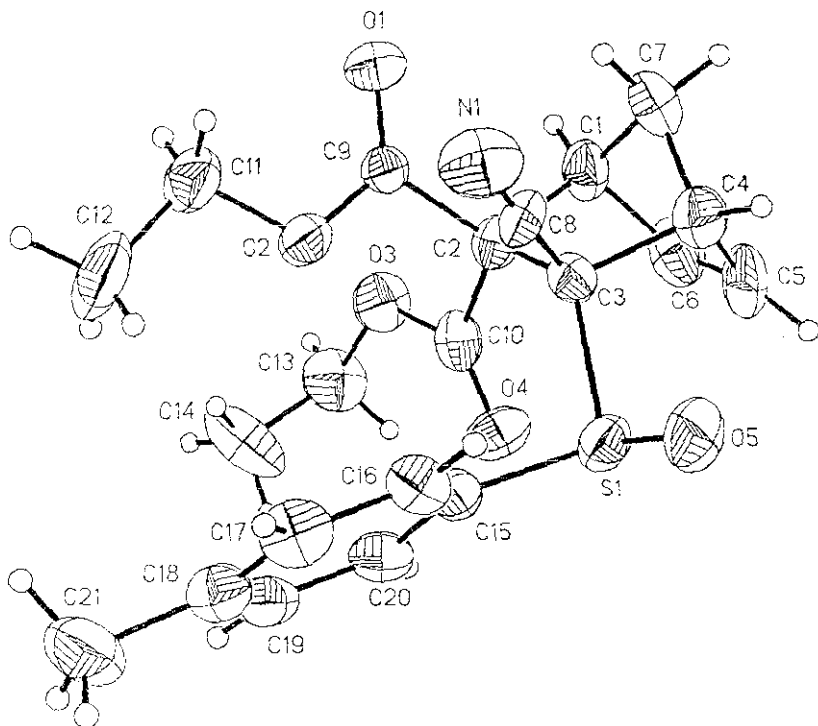
Espectro No 3 RMN-<sup>1</sup>H Aducto 15'b

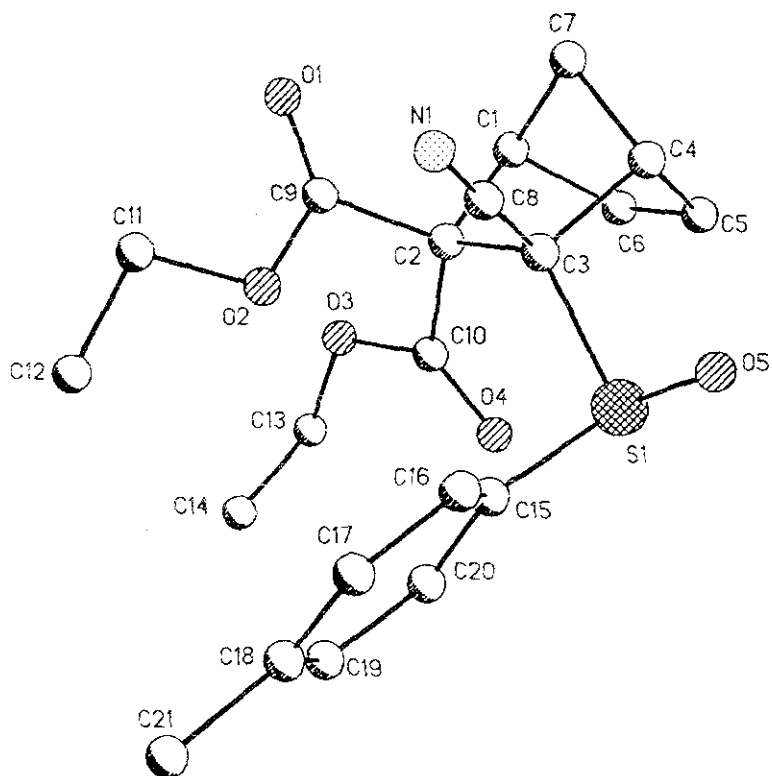




Espectro No.4 RMN-<sup>13</sup>C Aducto 15<sup>b</sup>



DATOS DE LA CRISTALOGRAFÍA POR RAYOS-X DEL ADUCTO 15<sup>b</sup>Dibujo en perspectiva del aducto 15<sup>b</sup>



Solution and Refinement

System solution	SHELXS-97 (Sheldrick, 1996)
Reflections collected	3132
Independent reflections	1132 ( $R_{int} = 0.0000$ )
Absorption correction	No applied
System refinement	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Weighting scheme	calc $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+0.0606P]^2+0.00P$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
Hydrogens atoms	Fixed thermal isotropic factor
Data / restraints / parameters	3132 / 2 / 254
Goodness-of-fit on $F^2$	0.730
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0601$ , $wR2 = 0.1196$
R indices (all data)	$R1 = 0.1741$ , $wR2 = 0.1546$
Absolute structure parameter	0.0(2)
Extinction method	SHELXL
Extinction coefficient	0.0035(5)
Extinction expression	$F_o^s = kF_o[1-0.001x F_o^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
Largest diff. peak and hole	0.220 and -0.247 $e\text{\AA}^{-3}$
Solved by	Simon Hernandez-Ortega

Table 1. Crystal data and structure refinement for 1.

Identification code	ar1168
Crystal size	0.26 x 0.20 x 0.06 mm
Empirical formula	$C_{21}H_{25}NO_5$
Formula weight	401.46
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	Cc
Unit cell dimensions	$a = 5.438(1)$ Å $\beta = 90^\circ$ $b = 18.137(2)$ Å $\gamma = 95.88(2)^\circ$ $c = 18.930(3)$ Å $\alpha = 90^\circ$
Volume	$2028.4(6)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	$1.315$ g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	$0.161$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	948
Diffractometer used	Siemens R4/PC
System data collection	XSCANS v2.0b (SIEMENS Software 1995)
Scan type	$\omega$ -2 $\theta$
Standard reflections	3 every 97 reflections
$\theta$ range for data collection	$2.67$ to $30.00^\circ$
Index ranges	$0 \leq h \leq 11$ , $0 \leq k \leq 21$ , $-22 \leq l \leq 22$

Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for 1. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2788(2)	2690(1)	3014(1)	52(1)
O(1)	7754(6)	4780(3)	3503(3)	60(2)
O(2)	5755(6)	4887(3)	2587(3)	53(2)
O(3)	7468(5)	3440(4)	1939(3)	64(2)
O(4)	5284(6)	2590(3)	1962(3)	61(2)
O(5)	1640(6)	2690(4)	3691(3)	72(2)
N(1)	3767(8)	4891(5)	4230(5)	74(2)
C(1)	7393(9)	2916(5)	3779(5)	59(2)
C(2)	6210(8)	3490(4)	3170(4)	43(2)
C(3)	4585(8)	3384(5)	3558(4)	45(2)
C(4)	5121(10)	2744(5)	4368(5)	61(2)
C(5)	5528(11)	1861(5)	4010(6)	71(2)
C(6)	6842(11)	1970(5)	3665(5)	71(2)
C(7)	6740(9)	3113(6)	4644(4)	63(2)
C(8)	4081(8)	4227(4)	3939(4)	41(2)
C(9)	6728(8)	4470(4)	3156(4)	41(2)
C(10)	6203(9)	3114(5)	2280(5)	49(2)
C(11)	6033(11)	5836(5)	2537(5)	71(2)
C(12)	4963(12)	6137(5)	1613(7)	110(4)
C(13)	7622(11)	3209(6)	1051(6)	76(3)
C(14)	6692(12)	3776(7)	451(6)	105(4)
C(15)	2088(8)	3776(5)	2313(4)	44(2)
C(16)	1130(8)	4447(5)	2575(5)	51(2)
C(17)	591(9)	5090(5)	2002(5)	59(2)
C(18)	350(9)	5063(5)	1181(5)	57(2)
C(19)	1826(9)	4403(6)	918(5)	63(2)
C(20)	2383(8)	3723(5)	1467(5)	49(2)
C(21)	324(11)	5772(6)	554(5)	64(3)

Table 3. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for 1.

S(1)-O(5)	1.807(5)	S(1)-O(15)	1.798(7)
S(1)-O(3)	1.824(7)	O(1)-O(5)	1.196(7)
O(2)-O(9)	1.319(8)	O(2)-O(11)	1.460(9)
O(3)-O(10)	1.343(8)	O(9)-O(13)	1.477(9)
O(4)-O(10)	1.187(8)	N(1)-O(6)	1.150(9)
O(1)-O(6)	1.812(11)	O(1)-O(7)	1.568(10)
O(1)-O(2)	1.581(9)	O(2)-O(10)	1.526(9)
O(2)-O(8)	1.543(9)	O(2)-O(3)	1.604(9)
O(3)-O(8)	1.468(9)	O(3)-O(4)	1.591(9)
O(5)-O(7)	1.504(11)	O(4)-O(5)	1.507(10)
O(5)-O(6)	1.399(11)	O(10)-O(12)	1.493(11)
O(9)-O(14)	1.443(11)	O(15)-O(16)	1.390(9)
O(15)-O(12)	1.400(9)	O(16)-O(17)	1.378(10)
O(17)-O(16)	1.368(10)	O(18)-O(19)	1.364(11)
O(18)-O(21)	1.498(11)	O(19)-O(20)	1.491(10)
O(5)-S(1)-O(15)	105.3(3)	O(5)-S(1)-O(3)	101.1(3)
O(15)-S(1)-O(3)	101.8(3)	O(9)-O(2)-O(11)	114.5(6)
O(10)-O(3)-O(13)	117.0(6)	O(6)-O(1)-O(7)	99.0(6)
O(5)-O(1)-O(2)	106.2(5)	O(7)-O(1)-O(2)	99.9(6)
O(10)-O(2)-O(9)	108.5(5)	O(20)-O(2)-O(11)	107.8(8)
O(9)-O(2)-O(1)	111.9(6)	O(10)-O(2)-O(3)	115.9(5)
O(9)-O(2)-O(3)	111.0(6)	O(1)-O(2)-O(3)	101.8(5)
O(8)-O(3)-O(4)	106.3(6)	O(8)-O(3)-O(2)	111.4(6)
O(4)-O(3)-O(2)	101.6(5)	O(3)-O(3)-S(1)	105.9(5)
O(4)-O(3)-S(1)	107.1(5)	O(2)-O(3)-S(1)	121.9(5)
O(7)-O(4)-O(5)	102.0(7)	O(7)-O(4)-O(3)	100.0(6)
O(5)-O(4)-O(3)	107.9(6)	O(6)-O(5)-O(4)	106.8(6)
O(5)-O(5)-O(1)	109.7(8)	O(4)-O(5)-O(1)	93.7(6)
N(1)-O(6)-O(3)	176.3(6)	O(1)-O(6)-O(2)	127.2(6)
O(1)-O(6)-O(2)	124.7(6)	O(2)-O(6)-O(3)	108.1(6)
O(8)-O(10)-O(3)	125.9(7)	O(4)-O(10)-O(2)	125.8(7)
O(8)-O(10)-O(2)	108.2(6)	O(2)-O(11)-O(12)	107.3(7)
O(14)-O(13)-O(3)	112.8(7)	O(16)-O(15)-O(20)	119.7(7)
O(16)-O(15)-S(1)	121.0(5)	O(20)-O(15)-S(1)	116.9(6)
O(17)-O(16)-O(15)	118.7(7)	O(18)-O(17)-O(16)	122.7(7)
O(18)-O(17)-O(19)	118.6(8)	O(19)-O(17)-O(21)	118.6(9)
O(17)-O(18)-O(21)	122.8(8)	O(18)-O(18)-O(20)	120.5(7)
O(15)-O(20)-O(19)	118.6(7)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ), for 1.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 (h a^* U_{11} + \dots + 2h k a^* b^* U_{12})$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	51(1)	49(1)	55(1)	1(1)	10(1)	-13(1)
O(2)	51(3)	63(3)	62(4)	-6(3)	-6(3)	-12(3)
C(2)	49(3)	43(3)	66(3)	4(3)	-9(3)	-6(2)
C(3)	65(3)	77(4)	55(3)	-2(3)	24(3)	-5(3)
O(4)	59(3)	67(3)	73(4)	-24(3)	12(3)	-8(3)
C(5)	54(3)	91(4)	72(4)	19(3)	22(3)	-19(3)
N(1)	73(5)	78(5)	74(5)	-25(4)	19(4)	6(4)
O(1)	49(4)	58(5)	69(5)	25(4)	9(4)	9(4)
C(2)	46(4)	39(4)	50(4)	1(3)	9(3)	4(3)
C(7)	42(4)	49(4)	41(4)	7(3)	-2(3)	-2(3)
C(4)	73(5)	63(5)	52(5)	6(4)	13(4)	-10(4)
C(5)	65(7)	51(5)	79(6)	33(5)	11(5)	10(4)
C(6)	83(5)	55(5)	73(5)	15(5)	5(5)	23(5)
C(7)	72(5)	71(6)	46(5)	17(4)	5(4)	7(4)
C(8)	47(4)	31(4)	48(4)	-1(3)	17(3)	-7(3)
C(9)	43(4)	44(4)	38(4)	0(3)	8(3)	-4(3)
C(10)	62(4)	40(4)	56(5)	9(4)	15(4)	16(4)
C(11)	75(5)	42(5)	92(7)	6(5)	-2(5)	-1(4)
C(12)	107(8)	48(5)	173(12)	33(7)	-5(5)	-19(5)
C(13)	78(6)	98(7)	57(6)	-10(5)	29(5)	1(5)
C(14)	103(8)	168(11)	54(6)	3(7)	-4(5)	50(8)
C(15)	39(4)	42(4)	46(4)	4(3)	5(3)	-3(3)
C(16)	44(4)	60(5)	49(5)	-1(4)	7(4)	6(4)
C(17)	48(5)	61(5)	69(6)	-12(5)	14(4)	9(4)
C(18)	58(5)	54(5)	55(5)	-7(4)	2(4)	-5(4)
C(19)	53(5)	65(6)	44(5)	-3(5)	2(4)	-28(6)
C(20)	37(4)	59(5)	51(5)	-12(4)	3(3)	2(3)
C(21)	62(6)	69(6)	77(6)	4(5)	-24(5)	11(5)

ESTA TESIS NO SALE  
 DE LA BIBLIOTECA



Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 1.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3532	3023	3752	60
H(4)	4355	2721	4808	60
H(5)	4952	1300	4031	60
H(6)	7361	1532	3391	60
H(7A)	7296	2797	5112	60
H(7B)	5715	3744	4771	60
H(11A)	7134	5949	2451	60
H(11B)	5811	6121	3058	60
H(12A)	3879	6057	1902	60
H(12B)	5216	5915	1304	60
H(12C)	5099	6615	1781	60
H(13A)	8731	3250	950	60
H(13B)	7285	2602	652	60
H(14A)	7318	3947	19	60
H(14B)	6375	4293	745	60
H(14C)	5754	3464	222	60
H(16)	857	4462	3125	60
H(17)	-26	5547	2132	60
H(18)	2070	4400	362	60
H(20)	2550	3255	1272	60
H(21A)	339	6323	697	60
H(21B)	-533	5557	562	60
H(21C)	549	5536	-1	60

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rayner, D. R.; Gordon, A. J.; Miskow, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4854.
2. (a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* 1980, 36, 227.  
(b) Solladié, G.; Hunt, H.; Girardin, A. *Synthesis* 1987, 173.
3. (a) Solladié, G.; Carreño, M. C. In *Organosulphur Chemistry, Synthetic Aspects*; Page P.C.B., Ed.; Academic Press: New York, 1995; Cap. 1, pp 1-47.  
(b) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* 1995, 95, 1717.
4. Solladié, G.; Ruiz, P.; Coldberg, F.; Hamadouchi, C.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *Synthesis* 1991, 1011.
5. Alonso, I.; Carretero, J.C.; García Ruano, J.L. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3853.
6. Alonso, I.; Carretero, J.C.; García Ruano, J.L.; Martín Cabrejas, L.M.; López-Solera, I.; Račňový, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9461.
7. Arce, E.; Carreño, M.C.; Cid, M.B.; García Ruano, J.L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3421.
8. (a) Takahashi, T.; Kotsubo, H.; Koizumi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 1035.  
(b) Takahashi, T.; Kotsubo, H.; Iyobe, A.; Namiki, T.; Koizumi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1990, 3065.
9. Maignan, C.; Guessous, A.; Rouessac, P. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2603.
10. Fujii, K.; Tanaka, K.; Abe, H.; Itoh, A.; Node, M.; Taga, T.; Miwa, Y.; Shiro, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, 2, 179.
11. (a) Roman, B.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 75.  
(b) Arai, Y.; Marsui, M.; Koizumi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1983.
12. (a) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 947.

- (b) Alonso, I.; Oid, M.B.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Hoyos, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 1193.
- 13.(a) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3231.  
(b) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano J. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1499.
- 14.(a) Ono, T.; Tamaoka, T.; Yuasa, Y.; Matsuda, T.; Nokami, J.; Wakabayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7890; (b) Frost, B.M.; Mallart, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8025.
15. Hiroi, K.; Umemura, M. *Tetrahedron* 1993, 49, 1831.
- 16.(a) Cuvigny, T.; Le Borgne, J.F.; Larchevêrque, M.; Normant, H. *Synthesis* 1976, 237.  
(b) Le Borgne, J.F.; Cuvigny, T.; Larchevêrque, M.; Normant, H. *Synthesis* 1976, 238.
- 17.(a) Moore, J. S.; Stupp, S. L. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3574.  
(b) Smith, R. P.; Walker, L. E. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 4572.
18. Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J.-M.; Liera, J.-M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 141.
- 19.(a) Hurdhouse, M.B.; Abdin Malik, K.M.; Hobbs, D.E.; Roberts, S.M.; Seago, A.J.H.; Sik, V.; Storey, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1995, 2419.  
(b) Kelly, T.R.; Schmidt, T.E.; Haggerty, J.G. *Synthesis*, 1972, 544.
20. Botteghi, C.; Chelucci, G.; Marchetti, M. *Synth. Commun.* 1982, 12, 25.
- 21.(a) Abdulla, R. P.; Brinkmeyer, R. S. *Tetrahedron*, 1979, 35, 1675.  
(b) Brechbüler, H.; Büchi, H.; Hatz, E.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, 1965, 48, 1746.
22. Misunobu, O. *Synthesis* 1981, 1;
23. De Luchi, C.; Miori, M.; Modena, G. *Organic Reactions* 1991, 40, 157-405.

24. Rakshit, S.; Georges, M.; Bagli, J. F. *Can. J. Chem.* 1979, 57, 1153.
25. Tarrion, R.; Mineur, O.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3977.
26. Carretero, J. C.; García-Ruano, J. L.; Martín Cabrejas, L. M. *Tetrahedron* 1995, 51, 8323.
27. (a) Koizumi, T.; Arai, Y.; Takayama, H.; Kuriyama, K.; Shiro, M.; *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3689.
- (b) Arai, Y.; Hayashi, Y.; Yamamoto, M.; Takayama, H.; Koizumi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1988, 3133.
28. Severin, T.; Pöchlmann, H. *Chem. Ber.* 1997, 130, 991