

## Investigación

Comportamiento de *N*-Sulfinil acrilamidas como dienófilos quirales

Jose Luis García Ruano\* y María M. Zarzuelo Alba

Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049-Madrid, España.  
E-mail: joseluis.garcia.ruano@uam.es

Dedicado al Prof. Fernando Walls Armijo en su 70 cumpleaños

Recibido el 19 de septiembre del 2001; aceptado el 22 de diciembre del 2001

**Resumen.** Con el fin de establecer la influencia del grupo *N*-sulfinilo sobre el comportamiento de las acrilamidas como dienófilos quirales, se han estudiado las reacciones de la (*S*)-(*E*)-*N*-bencil-*N*-*p*-tolilsulfinil-2-butenamida (**2**) con ciclopentadieno en distintas condiciones. Una reactividad moderada en presencia de catalizadores o usando altas presiones, una acusada *endo/exo* selectividad (97:3) y una significativa diastereoselectividad facial (hasta un 60 % de exceso diastereomérico) constituyen sus características más destacables.

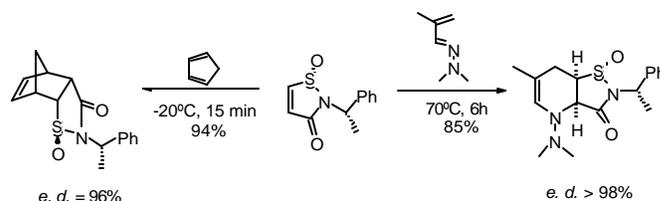
**Palabras clave:** *N*-sulfinilo, acrilamidas, Diels-Alder, (*S*)-(*E*)-*N*-bencil-*N*-*p*-tolilsulfinil-2-butenamida, ciclopentadieno, estereoselectividad.

**Abstract.** In order to establish the influence of the *N*-sulfinyl group on the behavior of the acrylamides as chiral dienophiles, the reaction of (*S*)-(*E*)-*N*-benzyl-*N*-*p*-tolylsulfinyl-2-butenamide (**2**) with cyclopentadiene has been studied under different conditions. A moderate reactivity under high pressures or catalysts, a very high *endo/exo* selectivity (97:3) and a significant facial diastereoselectivity (*de* up to 60 %) are their most significant features.

**Keywords:** *N*-sulfinyl, acrylamides, Diels Alder, (*S*)-(*E*)-*N*-benzyl-*N*-*p*-tolylsulfinyl-2-butenamide, cyclopentadiene, estereoselectivity.

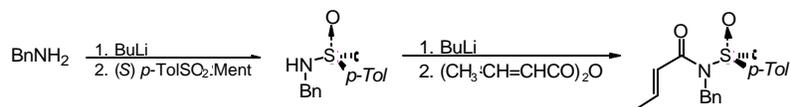
## Introducción

La gran eficacia de la reacción de Diels-Alder en la construcción de enlaces C-C y la posibilidad de formar hasta 4 centros quirales en una sola etapa hacen de esta reacción uno de los métodos más utilizados en síntesis orgánica [1]. En su versión asimétrica, se han descrito reacciones en las que la información quiral es aportada por el dieno o, en mayor medida, por el dienófilo. Entre estos últimos, los sustratos más estudiados son los acrilatos derivados de alcoholes quirales [1e]. El uso de acrilamidas como dienófilos quirales [2] ha sido mucho menos estudiado debido, probablemente, a su inferior reactividad [3]. La incorporación de otro grupo atractor en el nitrógeno amídico mejora la reactividad, consiguiéndose excelentes selectividades en algunos casos como el de las oxazolidinonas descritas por Evans [4] y desarrolladas posteriormente por otros autores [5], y el de las sultamas descritas por Oppolzer [6]. La utilización del grupo sulfinilo como activante del grupo amido en este tipo de reacciones no ha sido nunca estudiada. El único precedente referible es la sulfonamida cíclica **1** [7], que es capaz de reaccionar con ciclopentadieno y 1-azabutadienos con buenos rendimientos y elevados excesos diastereoisoméricos (Esquema 1). No obstante, estos resultados no pueden ser extrapolados al comportamiento de las *N*-sulfinil acrilamidas, ya que en el compuesto **1** el grupo sulfinilo ejerce un efecto activante doble (por estar unido simultáneamente al doble enlace dienofílico y al nitrógeno amídico) y se encuentra directamente unido al centro proquiral reactivo, lo que sugiere una superior reactividad y un control más eficaz de la estereoselectividad.



Esquema 1

En relación con la búsqueda de nuevos agentes de sulfonilación, más reactivos que el *p*-toluenosulfonato de mentilo, describimos hace unos años la síntesis de diversas *N*-sulfonamidas *N*-alquilsustituidas [8], entre las que se encuentra una *N*-sulfinil acrilamida, la (*S*)-(*E*)-*N*-bencil-*N*-*p*-tolilsulfinil-2-butenamida (**2**) (Esquema 2). Su reactividad dienofílica debe ser superior a la de las acrilamidas, por encontrarse el nitrógeno unido al sulfinilo, mientras la existencia de varios centros básicos en la molécula sugería la posibilidad de controlar la estereoselectividad mediante el uso de ácidos de Lewis adecuados. Por estas razones decidimos estudiar su comportamiento frente a ciclopentadieno con el fin de explorar las posibilidades de las *N*-sulfinil amidas como inductores quirales en reacciones de Diels-Alder asimétricas. Aunque su reactividad sea previsiblemente inferior a la de **1**, las conclusiones deducidas de su estudio podrían ser de aplicabilidad mucho más general, dado que la preparación de cualquier compuesto de estructura semejante se puede conseguir con relativa facilidad por sulfonilación de la correspondiente amina y posterior acilación [8] (Esquema 2).



## Esquema 2

En el presente trabajo se describen los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones del compuesto **2** con ciclopentadieno bajo diferentes condiciones de reacción.

## Resultados y discusión

Un resumen de los resultados más significativos de las reacciones de **2** con ciclopentadieno bajo diferentes condiciones aparece recopilado en la Tabla 1. Un primer intento, realizado a temperatura ambiente en ausencia de catalizadores, puso de manifiesto la baja reactividad esperada del dienófilo, que se recuperó inalterado tras mantenerle 20 días en contacto con ciclopentadieno en exceso. El uso de fuertes ácidos de Lewis ( $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y  $\text{TiCl}_4$ ) como catalizadores no permitió solucionar el problema, provocando la desulfinilación del dienófilo con formación de *N*-bencil-2-butenamida.

Esta descomposición no tuvo lugar en presencia de ácidos de Lewis más suaves, tales como  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  o  $\text{Yb}(\text{fod})_3$ , por lo que éstos constituyen los únicos catalizadores eficaces para que tenga lugar la cicloadición (Tabla 1). La utilización de otras condiciones descritas en la bibliografía para acelerar las reacciones Diels-Alder [1 g], tales como el uso de medios

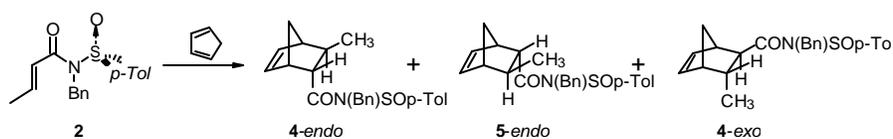
acuosos [9],  $\text{LiClO}_4$  / éter [10] o alta presión, también proporciona resultados satisfactorios, dando lugar a los correspondientes aductos.

Las reacciones catalizadas se llevaron a cabo agitando el dienófilo con 1.4 equivalentes de ácido de Lewis a temperatura ambiente durante unos minutos para conseguir su quelación y añadiendo posteriormente un exceso del dieno a dicha temperatura. En todos los casos se obtuvo una mezcla de tres aductos con señales en RMN bien diferenciadas, que permiten establecer su proporción en el crudo. Estas mezclas pudieron separarse por cromatografía en columna.

Excepto en la reacción catalizada por gel de sílice activada [11] (ensayo 7), los rendimientos de las reacciones pueden considerarse buenos.

La selectividad *endo* / *exo* (definida como la relación molar de los aductos *endo* y *exo*) depende del disolvente, variando desde buena en medios acuosos (ensayos 4 y 5) a excelente en el resto de los casos que emplean medios orgánicos, destacando los resultados obtenidos en los ensayos 2, 6 y 10 (*ed* = 90-94 %). La diastereoselectividad facial, medida como la relación molar entre los aductos obtenidos por cada una de las caras diastereotópicas, depende fundamentalmente del modo de aproximación del dieno, resultando ser baja o moderada para la aproximación *endo* (*ed* ≤ 60 %, según se

**Tabla 1.** Resultados obtenidos en la reacción de la sulfinamida **2** con ciclopentadieno.



Ensayo	Condiciones <sup>a)</sup>	t(h)	Rdto(%) <sup>b)</sup>	4 <sub>endo</sub> / 5 <sub>endo</sub> / 4 <sub>exo</sub> <sup>c)</sup>	Endo / exo	Selectividad facial <sup>d)</sup>
1	$\text{ZnBr}_2$	48	70	54 / 36 / 10	90 / 10	60 / 40
2	$\text{Eu}(\text{fod})_3$	48	75	69 / 28 / 3	97 / 3	71 / 29
3	$\text{Yb}(\text{fod})_3$	48	65 (83)	68 / 19 / 13	87 / 13	78 / 22
4	$\text{H}_2\text{O}$	48	60(90)	64 / 16 / 20	80 / 20	80 / 20
5	$\text{H}_2\text{O}$ (LiCl)	48	65 (92)	64 / 16 / 20	80 / 20	80 / 20
6	$\text{LiClO}_4$ 5M / éter	48	50 (85)	52 / 43 / 5	95 / 5	55 / 45
7	$\text{SiO}_2$	48	15	—	—	—
8	12-13 Kbar	24	86	63 / 27 / 10	90 / 10	70 / 30
9	12-13 Kbar / $\text{ZnBr}_2$	24	82	49 / 41 / 10	90 / 10	55 / 45
10	12-13 Kbar / $\text{Eu}(\text{fod})_3$	24	85	29 / 68 / 3	97 / 3	30 / 70
11	12-13 Kbar / $\text{Yb}(\text{fod})_3$	24	80	71 / 24 / 5	95 / 5	75 / 25

a) En todos los casos se utilizó exceso de dieno y, excepto en los ensayos 4-7, el disolvente utilizado fue  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La cantidad de ácido de Lewis empleada fue 1.4 equivalentes.

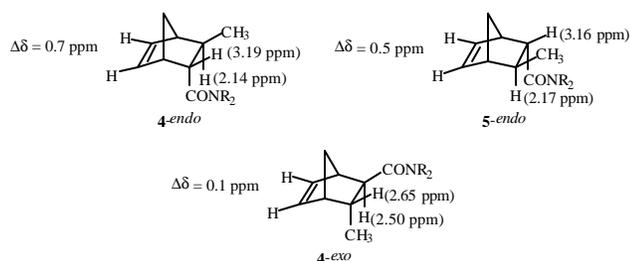
b) Rendimientos globales aislados. Entre paréntesis se indican los rendimientos calculados teniendo en cuenta la cantidad de sulfinamida (**2**) recuperada sin reaccionar.

c) Proporción basada en datos de RMN del crudo de reacción.

d) Para la aproximación *endo* (4<sub>endo</sub> / 5<sub>endo</sub>).

recoge en la Tabla 1) y aparentemente muy elevada para la *exo* (unicamente se aprecia la formación del aducto **4-*exo***). En este sentido cabe destacar que la selectividad facial es ligeramente superior en medios acuosos (ensayos 4 y 5) y menor en las reacciones catalizadas con  $\text{ZnBr}_2$  (ensayos 1 y 9). En presencia de este catalizador, la selectividad facial no mejoró apreciablemente al disminuir la temperatura (0 °C) ni al utilizar ultrasonido, condiciones que tampoco afectaron a la reactividad. Finalmente, la utilización de condiciones de alta presión (ensayos 8-11) mejoró la reactividad, tanto en presencia como en ausencia de ácidos de Lewis (ensayos 8-11), siendo posible la obtención de buenos rendimientos de los aductos en procesos no catalizados (ensayo 8). En cuanto a su influencia sobre la estereoselectividad, se encuentra una fuerte dependencia del catalizador. Así, en presencia de  $\text{ZnBr}_2$  no se observan variaciones significativas de la *endo*-selectividad ni de la selectividad facial al variar la presión (comparar ensayos 1 y 9), mientras el uso de  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  determina que la proporción de los aductos *endo* sea ligeramente superior a altas presiones (comparar ensayos 3 y 11). Las diferencias más significativas se producen en presencia de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  en que un aumento de presión produce una inversión de la selectividad facial con respecto a la observada a presión atmosférica (comparar ensayos 2 y 10). Finalmente, la variación en el número de equivalentes de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (0.5, 1.5 o 2.5 eq.) a presiones elevadas (12-13 Kbar) no produjo cambios significativos en los resultados, mientras que el uso de altas presiones cuando se emplea  $\text{H}_2\text{O}$  como disolvente determina la recuperación del dienófilo inalterado.

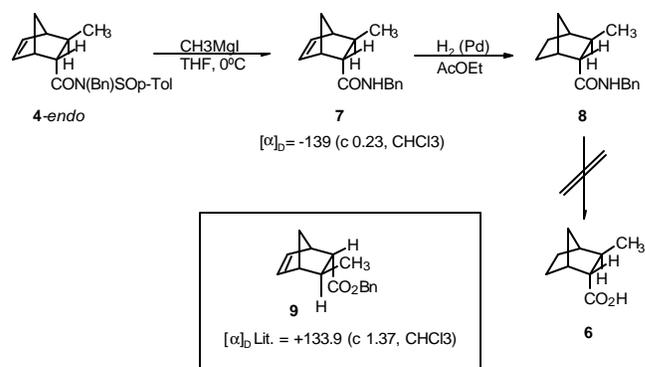
La estereoquímica *endo* o *exo* de los aductos pudo ser fácilmente establecida a partir de sus datos de  $^1\text{H}$ -RMN, especialmente el de los desplazamientos químicos de los protones olefínicos. A partir de los datos correspondientes a compuestos norbornénicos referibles [12] ha podido establecerse que la diferencia de desplazamiento entre los dos protones olefínicos de los aductos *endo* es sustancialmente mayor que la que existe en los *exo* ( $\Delta\delta_{\text{endo}} > \Delta\delta_{\text{exo}}$ ). También resultan significativos los desplazamientos de los protones H-2 y H-3, que presentan valores más altos cuando ocupan una disposición pseudoecuatorial. En nuestro caso,  $\Delta\delta$  entre los protones olefínicos es de 0.7 ppm y 0.5 ppm, respectivamente, para los aductos **4-*endo*** y **5-*endo***, disminuyendo hasta 0.1 ppm en el caso del aducto **4-*exo*** (Fig. 1). Por otra parte, el desplazamiento de H-2 en los aductos **4-*endo*** y **5-*endo*** es de 3.19 ppm y



**Fig. 1.** Valores significativos de los desplazamientos químicos de los aductos obtenidos.

3.16 ppm, respectivamente, disminuyendo su valor hasta 2.5 ppm en el caso del aducto **4-*exo***. Los valores de  $\delta\text{-H}_3$  concuerdan también con este criterio, siendo menores para los aductos **4-*endo*** y **5-*endo*** (2.14 ppm y 2.17 ppm respectivamente) que para el **4-*exo*** (2.65 ppm).

Con el fin de asignar la configuración del aducto mayoritario **4-*endo***, se intentó su correlación química con el ácido **6** (del que existen descritos valores del poder rotatorio para ambos enantiómeros [13]) a través de la secuencia mostrada en el Esquema 3. La reacción de **4-*endo*** con  $\text{CH}_3\text{MgI}$  en THF a 0 °C produce la eliminación del grupo sulfinilo con formación del compuesto **7**, cuya reducción con  $\text{H}_2$ (Pd) en acetato de etilo da lugar a la amida bencílica **8**. Desgraciadamente, todos los intentos de hidrólisis ácida o básica de **8** para obtener el ácido carboxílico **6** resultaron infructuosos.



### Esquema 3

Ante la imposibilidad de realizar la asignación configuracional inequívoca de estos aductos se llevó a cabo una asignación tentativa, basada en la comparación de los valores de la rotación específica de la *N*-bencilamida **8** con la del éster bencílico **9**, descrito en la literatura [4b], sobre la base de que amidas y ésteres de la misma configuración suelen exhibir valores de rotación específica del mismo signo y similares en magnitud. Asumiendo esta concordancia como criterio de asignación, aun siendo conscientes de sus limitaciones, podemos admitir tentativamente que el producto **8** (y por tanto su precursor **4-*endo***) debe poseer configuración *endo* opuesta a la de **9**, por exhibir valores de distinto signo para su rotación específica (Esquema 3).

Con el fin de explicar la estereoselectividad observada en estas reacciones hemos de tener en cuenta que las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas adoptan preferentemente la conformación *s-cis* [14]. Según puede apreciarse en la Tabla 1, el aducto favorecido es el **4-*endo***, tanto en presencia como en ausencia de ácidos de Lewis. Cuando las reacciones se llevan a cabo en presencia de éstos, resulta razonable admitir la formación de quelatos de seis miembros que impliquen a los oxígenos sulfinílico y carbonílico (Fig. 2). Esta quelación restringe el movimiento conformacional en torno al enlace del azufre con el fragmento molecular que contiene el resto proquiral, pudiendo

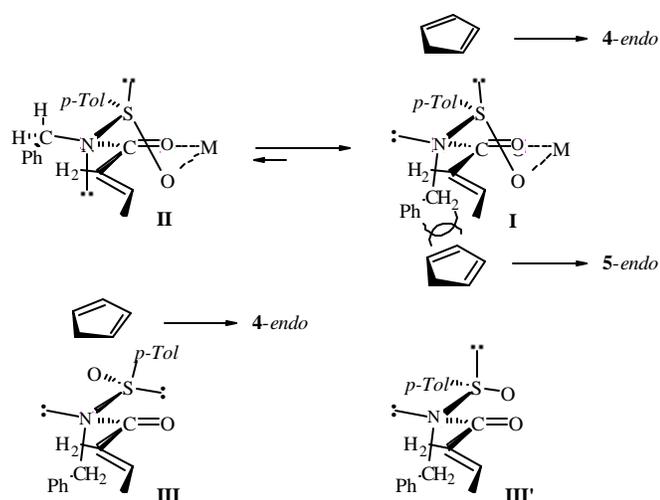


Fig. 2. Conformaciones favorecidas en distintas condiciones, mostrando la aproximación menos impedida del dieno.

achacarse a esta restricción la selectividad facial observada. Según se aprecia en la figura 2, el grupo *p*-tolilo tenderá a adoptar la disposición ecuatorial más estable en la conformación semisilla, presumiblemente favorecida, del quelato. Con estas premisas, el grupo bencilo podría adoptar la orientación axial o ecuatorial, dando lugar a las conformaciones **I** y **II** de la figura 2. La primera debe ser más estable que la segunda debido a las interacciones del grupo *N*-bencilo con el protón olefínico H-2 (interacción de tipo 1,3-paralela, incrementada por el hecho de que el fenilo esté orientado hacia H-2) y con el grupo *p*-tolilo (en disposición pseudoecuatorial), presentes en el rotámero **II**. Según este análisis, la aproximación favorecida del dieno debe tener lugar desde la cara superior de **I**, ya que el grupo bencilo dificulta el ataque desde la cara inferior. La diferente capacidad de quelación de los metales utilizados como catalizadores puede ser responsable de las pequeñas diferencias de selectividad facial observadas. El único dato que no es posible explicar es la inversión de selectividad facial que se observa en la reacción catalizada por  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  a presiones elevadas, ya que un aumento de presión no suele provocar variaciones significativas en la selectividad facial (ensayo 10).

En ausencia de metales, la conformación *s-cis* preferida por la amida dispondría también al grupo *N*-bencilo en una orientación similar, con el fin de evitar las interacciones con H-2 (**III** en la Fig. 2), por lo que resulta previsible observar un predominio del aducto resultante de la aproximación del dieno desde la cara superior de **III** (conformación que minimiza las interacciones electrostáticas), que es idéntico al que se obtiene en presencia de los catalizadores, tal y como indican los resultados experimentales. En medios acuosos, la conformación más polar, **III'**, con los enlaces C=O y S=O paralelos, debe estar favorecida, lo que refuerza la preferencia axial del grupo *N*-bencilo y, por tanto, la estereoselectividad de la reacción (en estos medios es la más elevada). Según puede observarse,

las predicciones de este modelo estereoquímico proporcionan un soporte adicional a la asignación tentativa que realizamos del compuesto **4-endo**.

Finalmente, la notable *endo*-selectividad observada puede justificarse sobre la base al efecto orientador *endo* de la función amida, potenciado por el catalizador [15].

Como conclusión puede establecerse que la incorporación de un grupo sulfinilo de configuración definida al nitrógeno de las acrilamidas permite su utilización como dienófilos quirales. La reactividad aceptable de las *N*-sulfinilamidas en presencia de catalizadores, su casi completa *endo*-selectividad, y su notable selectividad facial, unidas a la facilidad de separación de los aductos y de la incorporación del auxiliar, hacen posible su explotación sintética.

## Parte experimental

**Técnicas generales.** Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron a temperatura ambiente en un equipo Bruker AC-200 (200 y 50 MHz, respectivamente). El disolvente utilizado en todos los casos fue  $\text{CDCl}_3$ . Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC. Se describen las rotaciones ópticas específicas ( $[\alpha]_D$ ), detallándose en cada caso la concentración (*c*) y el disolvente utilizado. Los espectros de masas (EM) y espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro VG *AutoSpec*, utilizando condiciones de impacto electrónico. Las reacciones realizadas bajo condiciones de alta presión se llevaron a cabo en un aparato UNIPRESS EQUIPMENT 101 LV 30/16 en viales de polietileno. El diclorometano se presecó sobre cloruro cálcico y se destiló sobre pentóxido de fósforo. El  $\text{ZnBr}_2$  fue secado a vacío a 160 °C durante 24 h utilizando  $\text{P}_2\text{O}_5$  como agente deshidratante. El ciclopentadieno se destiló y fue conservado a -20 °C.

**Reacciones en presencia de ácidos de Lewis.** Sobre una disolución del ácido de Lewis (0.45 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (4 mL) se añade bajo atmósfera de argón el dienófilo **2** (100 mg, 0.32 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (4 mL). Después de 30 minutos a temperatura ambiente se añade ciclopentadieno (3.2 mmol) y se mantiene a esa temperatura durante 48 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se hidroliza con agua (en el caso del  $\text{ZnBr}_2$ ) o con disolución acuosa de HCl al 10 % (en el caso de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ). La extracción se realiza con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de secar la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, los aductos se purifican mediante cromatografía en columna (eluyente:  $\text{Et}_2\text{O}$  / hexano 1/8).

**Reacciones bajo alta presión.** En un vial de 2 mL se introduce el dienófilo **2** (40 mg, 0.13 mmol) y el dieno (1.3 mmol), disueltos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , junto con el ácido de Lewis (0.18 mmol) (en los ensayos realizados en presencia de catalizador). Esta mezcla se mantiene a 13 Kbar durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y los aductos se purifican según lo descrito en el método anterior.

**Reacción en agua.** Sobre una suspensión del dienófilo **2** (100 mg, 0.32 mmol) en agua (6 mL) se añade ciclopentadieno (3.2 mmol). Después de 48 h a temperatura ambiente la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y, tras evaporar el disolvente, los aductos se purifican según lo descrito en el método con ácidos de Lewis.

**(1S,2S,3R,4S,SS)-N-bencil-3-metil-N-p-tolilsulfonilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (4-endo).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -47 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  7.48 y 7.28 (4H, sistema AA'BB', CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.12 (5H, m, Ph), 6.24 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.0 Hz, H vinílico), 5.49 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.0 Hz, H vinílico), 4.26 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 3.36 (1H, m, H<sub>1</sub>), 3.19 (1H, m, CH-CON), 2.51 (1H, m, H<sub>4</sub>), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.14 (1H, m, CH-CH<sub>3</sub>), 1.66 (1H, d, J = 8.7 Hz, H<sub>7</sub>), 1.46 (1H, dc, J = 8.7 y 1.8 Hz), 1.17 (3H, d, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  176.4, 142.6, 138.8, 137.2, 131.1, 130.0, 128.1, 127.9, 126.7, 125.5, 51.7, 49.5, 48.1, 46.8, 44.5, 37.1, 21.4, 20.6. E.M.: 379 (M+,8), 313 (8), 240 (29), 222 (16), 174 (10), 139 (25), 132 (7), 123 (5), 107 (51), 91 (100), 77 (13), 69 (58), 65 (15). EMAR para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S: Calculada: 379.1606. Observada: 379.1604.

**(1R, 2R, 3S, 4R, SS)-N-bencil-3-metil-N-p-tolilsulfonilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (5-endo).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +46 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  7.46 y 7.20 (4H, sistema AA'BB', CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 (3H, m, Ph), 6.91 (2H, m, Ph), 6.42 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.1 Hz, H vinílico), 5.93 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 2.7 Hz, H vinílico), 4.51 y 4.27 (2H, sistema AB, J = 15.4 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.22 (1H, m, H<sub>1</sub>), 3.16 (1H, m, CH-CON), 2.57 (1H, m, H<sub>4</sub>), 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.17 (1H, m, CH-CH<sub>3</sub>), 1.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, H<sub>7</sub>), 1.50 (1H, dd, J = 8.6 y 1.5 Hz, H<sub>7</sub>), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-CH). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  175.2, 142.5, 139.7, 138.3, 137.5, 130.5, 129.8, 127.8, 126.6, 125.6, 51.7, 49.5, 49.0, 47.1, 43.7, 37.5, 21.3, 20.5.

**(1R, 2S, 3R, 4R, SS)-N-bencil-3-metil-N-p-tolilsulfonilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (4-exo).** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz):  $\delta$  7.47 y 7.22 (4H, sistema AA'BB', CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.12 (3H, m, Ph), 7.02 (2H, m, Ph), 6.22 (2H, m, 2H vinílico), 4.45 y 4.32 (2H, sistema AB, J = 15.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 2.99 (1H, m, H<sub>1</sub>), 2.75 (1H, m, H<sub>4</sub>), 2.65 (1H, m, CH-CH<sub>3</sub>), 2.50 (1H, m, CH-CON), 2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1.82, (1H, d, J = 8.6 Hz, H<sub>7</sub>), 1.52 (1H, dc, J = 8.6 y 1.5 Hz, H<sub>7</sub>), 0.91 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-CH). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  174.7, 142.6, 137.5, 136.7, 136.5, 136.2, 129.9, 127.9, 127.7, 125.5, 50.7, 50.4, 49.2, 47.5, 44.1, 38.9, 21.4, 18.9.

**(1S,2S,3R,4S)-N-bencil-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (7-endo).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -139 (c = 0.23, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  7.30 (5H, m, Ph), 6.32 (1H, dd, J = 5.4 Hz, J = 3.2 Hz, H vinílico), 6.1 (1H, dd, J = 5.4 Hz, J = 3.2 Hz, H vinílico), 5.7 (s ancho, 1H, NH), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.12 (1H, m, H<sub>1</sub>), 2.51 (1H, m, H<sub>4</sub>), 2.32 (1H, m, CH-CON), 1.85 (1H, m, CH-CH<sub>3</sub>), 1.66 (1H, d, J = 9.1 Hz,

H<sub>7</sub>), 1.46 (1H, dc, J = 9.1 y 1.6 Hz), 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-CH).

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el gobierno español a través de los proyectos de la DGICYT PB98-0078 y BQU2000-0246.

## Referencias y notas

1. a) Paquette, A. L. *Asymmetric Synthesis*, Morrison; J. D. Ed., Academic Press: New York, **1984**, vol. 33, p. 455. b) Helmchen, G.; Karge, R.; Weetman, J. *Modern Synthetic Methods*, Sheffold, R. Ed., Springer-Verlag: New York, **1986**, vol. 4, p.26. c) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon Press, **1990**, vol. 8. d) Mulzer, J.; Altenbach, H. J.; Braun, M.; Krohn, K.; Ressig, H. U. *Organic Synthesis Highlights*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1991**, p. 54. e) Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds., Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 5, p. 315-399. f) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. g) Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741-761.
2. a) Kawanami, Y.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 4190-4192. b) Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6133-6136. c) Waldman, H.; Dräger, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4227-4230. d) Lamy-Schelkens, H.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5891-5894.
3. Un aumento en la reactividad de este tipo de compuestos se consigue mediante su transformación en sales de alcoxiiminio: Jung, M. E.; Vaccaro, W. D.; Buszek, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893-1896.
4. a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071-4074. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261-4263. c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
5. a) Kimura, K.; Murata, K.; Otsuka, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4461-4464. b) Banks, M. R.; Blake, A. J.; Cadogan, J. I. G.; Dawson, I. M.; Gosney, I.; Grant, K. J.; Gaur, S.; Hodgson, P. K. G.; Knight, K. S.; Smith, G. W.; Stevenson, D. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7979-8006. c) Tanaka, K.; Uno, H.; Osuga, H.; Suzuki, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 629. d) Banks, M. R.; Blake, A. J.; Brown, A. R.; Cadogan, J. I. G.; Gaur, S.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Thorburn, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 489-492. e) Marchand, A.; Mauger, D.; Guingant, A.; Pradère, J. -P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 853-856. f) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559-562.
6. a) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397-1401. b) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5015-5018. c) Oppolzer, W.; Seletsky, B. M.; Bernardelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3509-3512. Para aplicaciones por otros autores, ver como ejemplo: Mayer, S. C.; Pfizenmayer, A. J.; Cordova, R.; Li, W. -R.; Joullié, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 519-522.
7. Waldner, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3061-3064.
8. García Ruano, J. L.; Alonso, R.; Zarzuelo, M. M.; Noheda, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *5*, 1133-1142.
9. Algunos ejemplos con acrilamidas: a) Waldmann, H.; Dräger, M. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 681. b) Blokziji, W.; Blandamer, M. J.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241.

10. a) Braun, R.; Sauer, J. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1269. b) Grieco, P. A. *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 59. c) Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1285. d) Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595. e) Forman, M. A.; Dailey, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2761.
11. La gel de sílice se activa mediante calefacción a 200 °C durante 12 h.
12. a) Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Martín Cabrejas, L.M. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 2215-2225. b) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1499-1508.
13. Berson, J. A.; Hammons, J. H.; McRowe, A. W.; Bergman, R. G.; Remanick, A.; Houston, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2590-2600.
14. Montaudo, G.; Librando, V.; Caccamese, S.; Maravigna, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6365-6370.
15. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley: Nueva York, **1976**.