

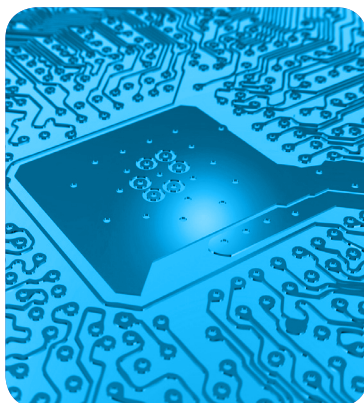
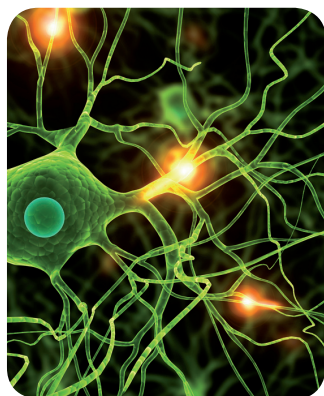
# MÁSTERES de la UAM

Facultad de Ciencias /13-14

Máster en Química  
Orgánica



excelencia Campus Internacional  
UAM  
CSIC+



**Control de  
la Reactividad Ión  
Iminio-Dienmina de  
Aldehídos  $\beta$ -Arilmetil- $\alpha$ ,  
 $\beta$ -Insaturados en  
Cicloadiciones  
1,3-Dipolares**  
*Francisco Esteban Blanco*



---

## ABREVIATURAS EMPLEADAS

En esta memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en "Guide for Autor" (**The Journal of Organic Chemistry Standard Abbreviations and Acronymus**). Además se han utilizado las siguientes:

|                |  |
|----------------|--|
| [ $\alpha$ ]   | Rotación específica (grados·mL)/(g·dm)               |
| Bz             | Benzoil  |
| ee             | Exceso enantiomérico                                 |
| Equiv          | Equivalente(s)                                       |
| ESI            | Electrospray   |
| FAB            | Fast atom bombardment (bombardeo por átomos rápidos) |
| EMAR           | Espectroscopía de masas de alta resolución           |
| Rdto.          | Rendimiento  |
| RMN            | Resonancia magnética nuclear                         |
| SFC            | Cromatografía de fluido supercrítico                 |
| T <sup>a</sup> | Temperatura  |
| t.a.           | Temperatura ambiente                                 |
| TBAB           | Bromuro de tetrabutilamonio                          |

---

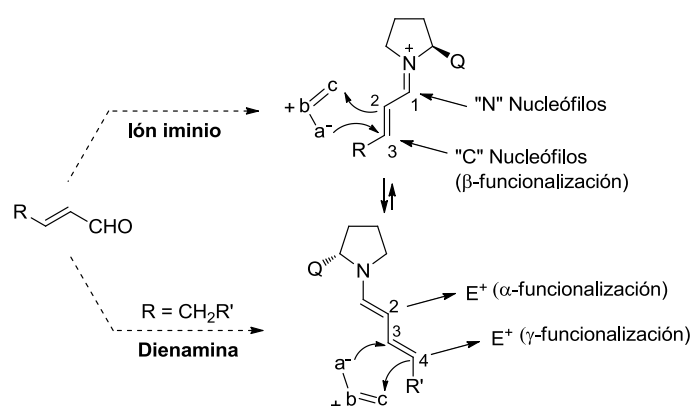
## Índice

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.-INTRODUCCIÓN</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2.- OBJETIVOS, RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>  | <b>2</b>  |
| 2.1-Objetivos   | 2         |
| 2.2-Resultados  | 3         |
| 2.3-Aplicaciones sintéticas   | 5         |
| 2.4-Consideraciones mecanísticas  | 5         |
| <b>3.-PARTE EXPERIMENTAL</b>  | <b>9</b>  |
| 3.1-Técnicas, métodos generales y materiales  | 9         |
| 3.2-Procedimiento general para la síntesis de los productos 7 y 5g.   | 10        |
| 3.3-Procedimiento general para la síntesis de los productos 6 y 4a.   | 12        |
| 3.4-Síntesis de ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,10 <i>bS</i> )-2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,5,6,10 <i>b</i> -tetrahidropirazolo[5,1- <i>a</i> ]isoquinolin-3(2 <i>H</i> )-il)(fenil)metanona (8). | 14        |
| 3.5-Síntesis de <i>N</i> -((1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(( <i>S</i> )-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)benzamida (9).                                     | 14        |
| 3.6-Síntesis del ( <i>E</i> )-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,10 <i>bR</i> )-2-benzil--3-benzoil-1,2,3,5,6,10 <i>b</i> -hexahidropirazolo[5,1- <i>a</i> ]isoquinolin-1-il)acrilato de metilo (10).                            | 15        |
| 3.7-Síntesis de la <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-((1 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-4-oxo-1,3,4,6,7,11 <i>b</i> -hexahidro-2 <i>H</i> -pirido[2,1- <i>a</i> ]isoquinolin-1-il)-2-feniletil)benzamida (11).                          | 15        |
| <b>4.-CONCLUSIONES</b>  | <b>16</b> |

## 1.-INTRODUCCIÓN

Los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados son una de las especies más estudiadas en organocatálisis.<sup>1</sup> En presencia de catalizadores tipo pirrolidina pueden actuar como nucleófilos (C-2, C-4) o electrófilos (C-1, C-3) (**ESQUEMA 1**) permitiendo en muchos casos su  $\alpha$ -,<sup>2</sup>  $\beta$ -,<sup>3</sup> y  $\gamma$ -funcionalización.<sup>4</sup> Los problemas de regioselectividad del ión iminio han sido resueltos por la tendencia bien definida de los nucleófilos a realizar el ataque a C-3 o C-1, mientras que en la dienamina este problema se ha solucionado modificando el impedimento estérico en las posiciones C-2 o C-4.<sup>5</sup> Por otro lado los problemas de quimioselectividad debidos a la competencia ión iminio vs dienamina se han resuelto empleando reactivos carentes de doble reactividad (nucleófilos o electrófilos).



**ESQUEMA 1**

Las cicloadiciones 1,3- dipolares poseen un papel muy importante en la síntesis de sistemas heterocíclicos, los cuales por posterior apertura del anillo pueden dar lugar a moléculas acíclicas heterofuncionalizadas.<sup>6</sup> Este tipo de reacciones se presentan como un excelente punto de partida para el estudio de la quimioselectividad derivada del comportamiento dual de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en presencia de catalizadores tipo pirrolidina, debido a que los dipolos también poseen un comportamiento ambivalente como nucleófilos y electrófilos.

<sup>1</sup> Para lectura especializada en organocatálisis, leer: a) A. Berkessel, H. Göger *Asymmetric Organocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, Germany, 2005. b) P. I. Dalko *Enantioselective Organocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, 2007. c) D. W. C. MacMillan *Nature* **2008**, *455*, 304. d) A. Moyano, R. Rios *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. e) S. Cabrera, J. Alemán *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.

<sup>2</sup> S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.

<sup>3</sup> A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.

<sup>4</sup> a) I. D. Jurberg, I. Chatterjee, R. Tannert, P. Melchiorre *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869. Para referencias de activación HOMO véase: b) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973. Para bibliografía de activación dienamina, consulte: c) D. B. Ramachary, Y. V. Reddy *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *865*. d) A. Parra, S. Reboredo, J. Alemán *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9734.

<sup>5</sup> B. Han, Z.-Q. He, J.-L. Li, R. Li, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474.

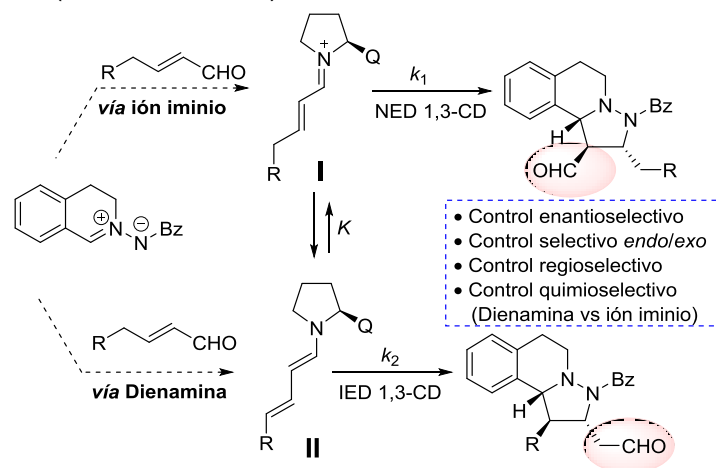
<sup>6</sup> Para libros y revisiones especializadas en cicloadiciones, véase: a) K.V. Gothelf, K. A. Jørgensen *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. b) H. Pellissier *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. c) L. M. Stanley, M. P. Sibi *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887. d) T. Hashimoto, K. Maruoka in *Handbook of Cyclization Reactions*; S. Ma, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009; *Chapter 3*, p 87.

Mientras las cicloadiciones organocatalíticas con especies de ión iminio son bien conocidas,<sup>7</sup> y están consideradas dentro del grupo de cicloadiciones de demanda electrónica normal (NED por sus siglas en inglés Normal-Electron-Demand), las reacciones organocatalíticas enantioselectivas de demanda electrónica inversa (IED por sus siglas en inglés Inverse-Electron-Demand) son apenas conocidas y se restringen básicamente al uso de viniléteres catalizados con ácidos de Brønsted.<sup>8</sup> Esto supone un reto a la hora de obtener productos vía dienamina mediante cicloadiciones 1,3-dipolares, por tanto decidimos investigar los problemas de quimioselectividad derivados de la reactividad dual de los enales con reactivos ambivalentes como son los dipolos.

## 2.-OBJETIVOS, RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.1- Objetivos

Como primer objetivo se intentará controlar el equilibrio dienamina/ión iminio de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con *C,N*-azometinimas cíclicas en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares (**ESQUEMA 2**). Además, se estudiará el alcance de la reacción de ambas vías ampliando el número de sustratos presentados en la anterior memoria (véase **ANEXO I**).



**ESQUEMA 2**

Como segundo objetivo se llevará a cabo un estudio sistemático de los diferentes factores que influyen en la quimioselectividad y así poder racionalizar los resultados obtenidos. En último lugar se llevará a cabo la derivatización y la transformación de las estructuras tetrahydroisoquinolínicas obtenidas, por vía ión iminio y dienamina, en productos de alto interés biológico por apertura del anillo de pirazolidina.

<sup>7</sup> Ver, p.ej.: a) W. S. Jen, J. J. M. Wienr, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874. b) S. S. Chow, M. Navalainen, C. A. Evans, C. W. Johanner *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 277; c) S. Karlsson, H.-E. Högberg *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2782. d) M. Lemay, J. Trant, W. W. Ogilvie *Tetrahedron* **2007**, 63, 11644. e) J. Alemán, A. Fraile, L. Marzo, J. L. García Ruano, C. Izquierdo, S. Díaz-Tendero *Adv. Syn. Cat.* **2012**, 9, 1665.

<sup>8</sup> a) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3489. b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2411 y referencias citadas en ellas.

## 2.2- Resultados

La utilización del catalizador **3B** dio una mayor proporción del producto de ión iminio (entradas 1 a 6, **TABLA 1**), mientras que la utilización del catalizador **3A** dio lugar mayoritariamente a la obtención del producto de dienamina (entradas 9-12, **TABLA 1**). Otros catalizadores como **3D** y **3C** dieron peores resultados en términos de enantioselectividad (entradas 7 y 8, **TABLA 1**). No fue hasta los ensayos con diferentes aditivos cuando se consiguió un completo control de la quimioselectividad, obteniendo de forma total el producto de ión iminio usando TBAB (entrada 1, **TABLA 1**). Para el caso de la dienamina el uso de aditivos afectaba poco o nada a la selectividad química, sin embargo el uso del dipolo húmedo (entrada 12, **TABLA 1**) proporcionó un control total de la vía dienamina empleando el catalizador **3A**.<sup>9</sup>

**TABLA 1.** Optimización de las condiciones de reacción<sup>a</sup>

**3A:** Ar = Ph  
**3B:** Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

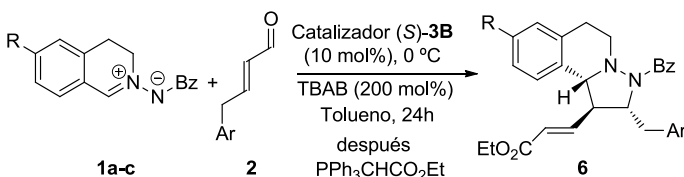
| Entrada               | Cat.                      | Disolvente                          | Aditivo                 | T           | 4a/5a <sup>b</sup> | Rendimiento <sup>c</sup><br>(%) | ee<br>(%) <sup>d</sup>          |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>1</b>              | <b>(S)-3B<sup>e</sup></b> | <b>Tolueno</b>                      | <b>TBAB<sup>g</sup></b> | <b>0 °C</b> | <b>&gt;98 :2</b>   | <b>70</b>                       | <b>98</b>                       |
| 2                     | (S)-3B <sup>e</sup>       | Tolueno                             | TBAB <sup>g</sup>       | t.a.        | >98 :2             | 70                              | 96                              |
| 3                     | (S)-3B                    | Tolueno                             | TBAB <sup>g</sup>       | t.a.        | >98 :2             | 73                              | 98                              |
| 4                     | (S)-3B                    | Tolueno                             | BzOH <sup>h</sup>       | t.a.        | 50:50              | (-) <sup>f</sup>                | - <sup>f</sup> / - <sup>f</sup> |
| 5                     | (S)-3B                    | Tolueno                             | -                       | t.a.        | 71:29              | (96)                            | 92/90                           |
| 6                     | (S)-3B                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | -                       | t.a.        | 72:28              | (85)                            | 92/88                           |
| 7                     | (S)-3D                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | -                       | t.a.        | 66:34              | (66)                            | 5/2                             |
| 8                     | (S)-3C                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | -                       | t.a.        | 27:73              | (51)                            | 68/51                           |
| 9                     | (S)-3A                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | -                       | t.a.        | 26:74              | 55                              | 90/- <sup>f</sup>               |
| 10                    | (S)-3A                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | OFBA <sup>i</sup>       | t.a.        | 23:77              | 58                              | 90/- <sup>f</sup>               |
| 11                    | (S)-3A                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | -                       | 0 °C        | 20:80              | 58                              | 90/- <sup>f</sup>               |
| <b>12<sup>j</sup></b> | <b>(S)-3A</b>             | <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> | <b>-</b>                | <b>0 °C</b> | <b>2: &gt;98</b>   | <b>68</b>                       | <b>94</b>                       |

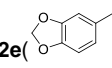
<sup>a</sup> Condiciones: 0.2 mmol de **2a** (0.2 mL del disolvente indicado), 0.1 mmol de **1a** y 20 mol% de catalizador. <sup>b</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN. <sup>c</sup> Isómero mayoritario después de derivatización y purificación por columna cromatográfica. Rendimientos combinados en paréntesis. <sup>d</sup> Determinado por SFC después de derivatización. <sup>e</sup> Se usó un 10 mol% de catalizador **3B**. <sup>f</sup> No determinado. <sup>g</sup> 200 mol% de aditivo. <sup>h</sup> Ácido benzoico (20 mol%). <sup>i</sup> Ácido o-fluorobenzoico (20 mol%). <sup>j</sup> Se usó el dipolo hidratado **1a**.

<sup>9</sup> Los productos del alcance de la reacción de la vía dienamina que aparecen en la memoria del proyecto de Máster I (**ANEXO I**) anterior pertenecen a un anterior estudio cuando no se controlaba la humedad en el dipolo obteniendo mezclas de producto vía ión iminio y dienamina.

De esta forma, las condiciones óptimas de reacción para ambas vías quedan establecidas como los que se muestran en la entrada 1 (vía ión iminio) y la entrada 12 (vía dienamina) (**TABLA 1**). Posteriormente se procedió al estudio del alcance de la misma. Para el caso de la vía ión iminio, la presencia de grupos dadores como atractores de electrones en el anillo aromático del aldehído no produce ninguna diferencia significativa ni en el rendimiento ni en el exceso enantiomérico (**TABLA 2**), aunque la utilización del dipolo **1c** dio lugar a **6i** con un rendimiento ligeramente peor.

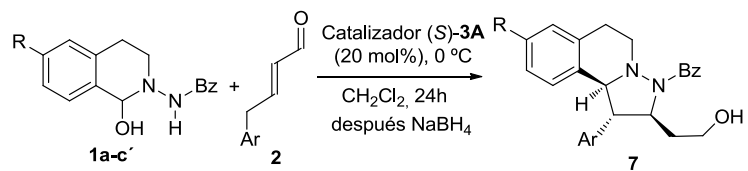
**TABLA 2.** Alcance de la reacción de la vía iminio.

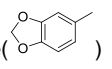


| Entrada | Aldehído (Ar)  | Dipolo(R)       | Producto (ee, %) <sup>a</sup> | Rendimiento(%) |
|---------|--|-----------------|-------------------------------|----------------|
| 1       | <b>2a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )   | <b>1a</b> (H)   | <b>6a</b> (98)                | 70             |
| 2       | <b>2b</b> ( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | <b>1a</b> (H)   | <b>6b</b> (94)                | 75             |
| 3       | <b>2c</b> ( <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | <b>1a</b> (H)   | <b>6c</b> (99)                | 71             |
| 4       | <b>2d</b> ( <i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   | <b>1a</b> (H)   | <b>6d</b> (98)                | 85             |
| 5       | <b>2e</b> (  ) | <b>1a</b> (H)   | <b>6e</b> (98)                | 78             |
| 6       | <b>2f</b> ( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   | <b>1a</b> (H)   | <b>6f</b> (99)                | 72             |
| 7       | <b>2g</b> ( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                            | <b>1a</b> (H)   | <b>6g</b> (96)                | 75             |
| 8       | <b>2a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )   | <b>1b</b> (F)   | <b>6h</b> (96)                | 78             |
| 9       | <b>2a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )   | <b>1c</b> (OMe) | <b>6i</b> (96)                | 41             |

<sup>a</sup> Determinado por SFC después de derivatización.

**TABLA 3.** Alcance de la reacción de la vía dienamina.



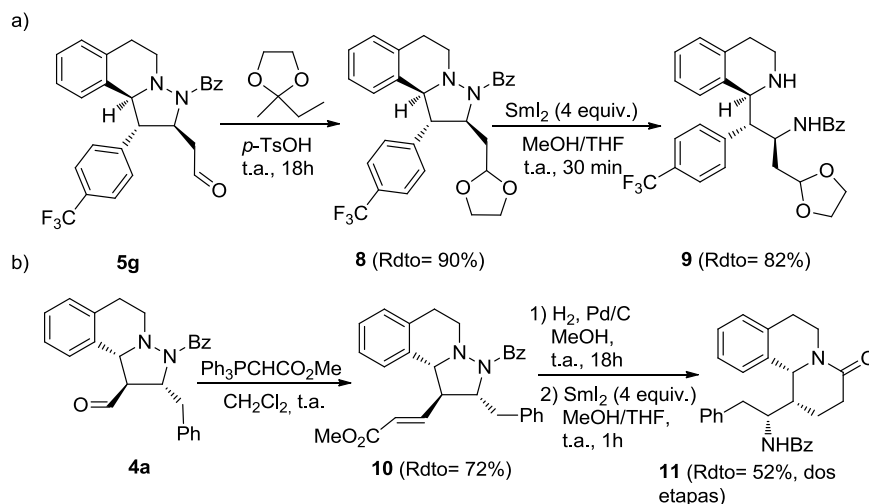
| Entrada | Aldehído (Ar)   | Pro-Dipolo (R)   | Producto (ee, %) <sup>a</sup> | Rendimiento(%) |
|---------|---|------------------|-------------------------------|----------------|
| 1       | <b>2a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )  | <b>1a'</b> (H)   | <b>7a</b> (94)                | 68             |
| 2       | <b>2b</b> ( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   | <b>1a'</b> (H)   | <b>7b</b> (90)                | 75             |
| 3       | <b>2c</b> ( <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   | <b>1a'</b> (H)   | <b>7c</b> (87)                | 40             |
| 4       | <b>2d</b> ( <i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | <b>1a'</b> (H)   | <b>7d</b> (87)                | 73             |
| 5       | <b>2e</b> (  ) | <b>1a'</b> (H)   | <b>7e</b> (89)                | 76             |
| 6       | <b>2f</b> ( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | <b>1a'</b> (H)   | <b>7f</b> (92)                | 63             |
| 7       | <b>2g</b> ( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                             | <b>1a'</b> (H)   | <b>7g</b> (92)                | 61             |
| 8       | <b>2a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )  | <b>1b'</b> (F)   | <b>7h</b> (88)                | 69             |
| 9       | <b>2a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )  | <b>1c'</b> (OMe) | <b>7i</b> (92)                | 51             |

<sup>a</sup> Determinado por SFC después de derivatización.

Sin embargo para la vía dienamina (**TABLA 3**), dependiendo de la naturaleza del sustituyente, se observa una ligera variación en el ee. Así, la presencia de grupos dadores de electrones disminuye el ee, obteniendo valores entre el 87 y el 90% (entradas 2-5, **TABLA 3**), mientras que el empleo de grupos atractores de electrones aumentan el ee (*p*-F y *p*-CF<sub>3</sub>, entradas 6-7, **TABLA 3**), obteniendo excesos del 92% para ambos. La presencia de un átomo de F en la posición 6 del dipolo (entrada 8, **TABLA 3**) rindió un ee del 88%, mientras que el uso de atractores de electrones en dicha posición (MeO) (entrada 9, **TABLA 3**) dió un peor ee (92%) y un descenso significativo en el rendimiento.

### 2.3- Aplicaciones sintéticas

Los aldehídos preparados anteriormente poseen un importante potencial para la síntesis asimétrica de productos que presentan un esqueleto de tetrahidroisoquinolina en su estructura mediante ruptura del enlace N-N. La ruptura del enlace N-N se llevó a cabo usando Sml<sub>2</sub>. Sin embargo, como los aldehídos son susceptibles de ser atacados por este reactivo, inicialmente se tuvo que transformar el grupo CHO. Para el caso del aldehído **5g**, se realizó la protección de éste como acetal, para posteriormente llevar a cabo la ruptura del enlace N-N obteniendo el producto **9** (ecuación a, **ESQUEMA 3**). El aldehído **4a** inicialmente se transformó en la correspondiente olefina por medio de una reacción de Wittig. La posterior hidrogenación y ruptura del enlace N-N dio lugar a la formación de la benzamida **11** (ecuación b, **ESQUEMA 3**) la cual provenía de una ciclación intramolecular por ataque del N presente en el anillo de tetrahidroisoquinolina al grupo éster.



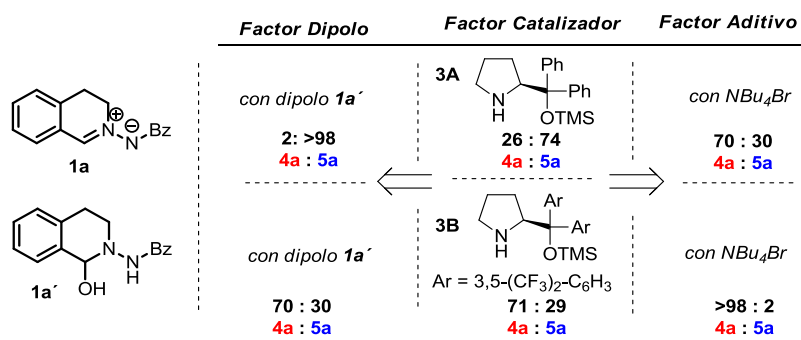
**ESQUEMA 3**

### 2.4- Consideraciones mecanísticas

Una vez encontradas las mejores condiciones que permitieron el control del equilibrio ión iminio-dienamina, se intentó explicar la influencia que ejercían los diferentes factores de la reacción en la quimioselectividad. Existen principalmente tres variables a considerar: catalizador, dipolo y aditivos empleados.



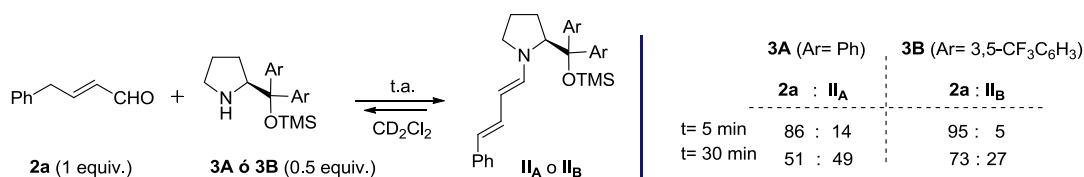
Los resultados experimentales (véase **ESQUEMA 4**) demostraron que la reacción entre el dipolo **1a** y el aldehído **2a** con el catalizador **3A** daba una mezcla 26:74 de los aldehídos **4a** y **5a** respectivamente (entrada 9, **TABLA 1**), mientras que el empleo del catalizador **3B** provocó una inversión en la quimioselectividad, obteniéndose una relación 71:29 de **4a**:**5a** (entrada 5, **TABLA 1**). Por otra parte, el uso del dipolo húmedo **1a'** provocó una conversión total hacia el producto de dienamina en presencia del catalizador **3A** (izquierda **ESQUEMA 4**), mientras que el uso de TBAB produjo un incremento significativo en la proporción del producto de iminio (**4a**) para ambos catalizadores, obteniéndose con el catalizador **3B** una quimioselectividad total hacia el producto **4a** (derecha **ESQUEMA 4**).

**ESQUEMA 4**

1) *Influencia del catalizador*: se consideró apropiado el estudio de su influencia a la vista de la notable diferencia de selectividad y reactividad observada en el proceso de optimización para los catalizadores **3A** y **3B**.

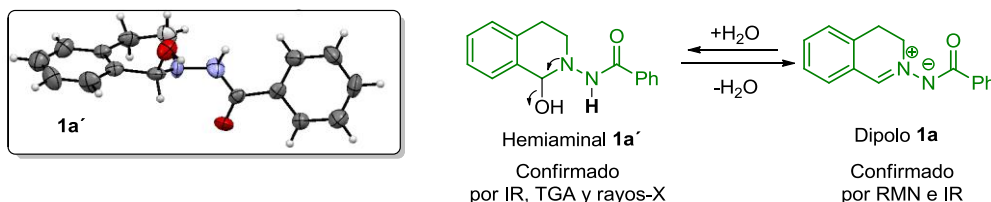
De los resultados obtenidos, se puede decir que la proporción de **4** y **5** depende de la concentración de los intermedios **I** y **II** (**ESQUEMA 2**). Con objeto de estudiar la influencia de la naturaleza del catalizador, mediante la relación de concentración relativa de los intermedios **I** y **II**, se hizo un estudio por <sup>1</sup>H-RMN midiendo la cantidad relativa de dienamina formada al mezclar el aldehído **2a** (1.0 equiv.) con el catalizador **3A** ó **3B** (0.5 equiv.) a los 5 y a los 30 minutos. Para el catalizador **3A** a los 5 minutos había un 14% de dienamina mientras que para el **3B** solo un 5%. A los 30 minutos el **3A** dio un 49% y el **3B** un 27% (**ESQUEMA 5**). De acuerdo con nuestros resultados, la formación de **I**A (dienamina con **3A**) es más rápida que la de **I**B (dienamina con **3B**), lo que podría llegar a justificar que el catalizador **3A** de una mayor proporción de producto de vía dienamina aunque no es el único motivo para la exclusiva formación de este. Por otra parte el no observar las señales del ión iminio **I** por resonancia magnética indica, que dada su baja estabilidad, existe en una baja concentración en el medio de reacción, aunque la formación de cantidades significativas del aldehído **4a** sugiere que este es muy reactivo.<sup>10</sup>

<sup>10</sup> Se han llevado a cabo cálculos DFT para determinar la interacción HOMO-LUMO favorable de la dienamina y el iminio con el dipolo.



### ESQUEMA 5

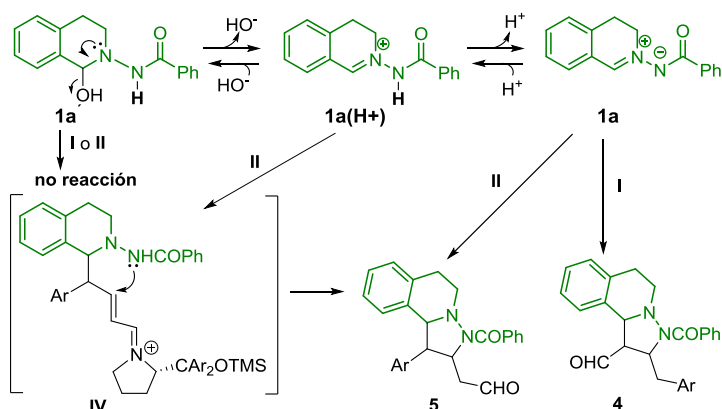
2) *Influencia de la estructura del dipolo:* la obtención de resultados erráticos y las diferentes proporciones de **4a:5a** usando siempre las mismas condiciones de la entrada 11 (**TABLA 1**), nos indicó que existía otro factor que estaba jugando un papel importante. La preparación del dipolo siguiendo el método descrito por Maruoka<sup>11</sup> incluía una etapa final de secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Esto era debido al carácter altamente higroscópico del dipolo, como quedó demostrado por termogravimetría en la anterior memoria (véase **ANEXO I**), la cual nos indicó que la diferencia entre el dipolo secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (**1a**) y el húmedo (**1a'**) radica en una molécula de agua. Después de la cristalización del dipolo **1a'**, su estudio por difracción de rayos-X demostró, de una forma inequívoca, la incorporación de una molécula de agua al dipolo **1a** formando un hemiaminal. Además, ambos dipolos pueden diferenciarse por espectroscopía IR ya que **1a'** presentaba una banda de OH mientras que **1a** carecía de ella. Los estudios realizados por <sup>1</sup>H-RMN de los dos dipolos **1a** y **1a'** muestran señales idénticas, aunque el espectro del dipolo húmedo presenta una señal a 1,6 ppm, la cual puede atribuirse a la presencia de una molécula de agua. Este hecho sugiere que la especie **1a'** en disolución es altamente inestable y se transforma en **1a** perdiendo una molécula de agua rápidamente.



### ESQUEMA 6

Como se ha indicado anteriormente, la manera de preparar el dipolo tiene efectos significativos a la hora de obtener uno u otro isómero (**4** ó **5**). Inicialmente, se puede decir que tanto el ión iminio como la dienamina no pueden reaccionar directamente con el hemiaminal **1a'**, por lo que podemos considerarlo como un precursor de la especie reactiva real. Para explicar los resultados obtenidos se propone el modelo del **ESQUEMA 7**.

<sup>11</sup> T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4076.



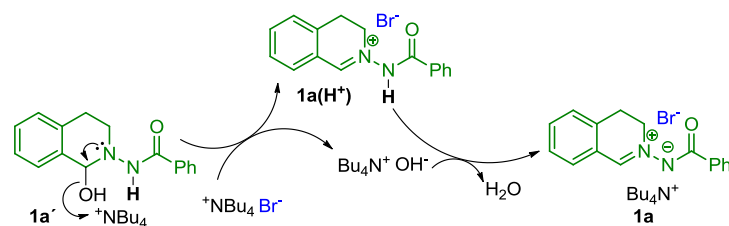
### ESQUEMA 7

Así, la especie **1a'** se transformará en el dipolo **1a** por medio de dos pasos a través del intermedio **1a(H<sup>+</sup>)**, el cual puede ser desprotonado por el  $\text{OH}^-$  que se desprende en la primera etapa. Esta especie podría reaccionar con la especie de dienamina **II** dando lugar al compuesto **5** a través de un proceso no concertado de dos etapas pasando por el intermedio **IV**. Por otro lado, el dipolo **1a** puede reaccionar con la especie de iminio **I** o de dienamina **II** dando los isómeros **4** y **5** a través de un proceso concertado o de dos etapas. Esto podría explicar los resultados tan erráticos que se obtuvieron en el comienzo del estudio de esta reacción cuando se usaba el dipolo con una cantidad de agua no controlada obteniéndose proporciones distintas de **4a:5a**.

3) *Influencia de los aditivos*: en la bibliografía es bien conocida la influencia de las sales de amonio como catalizadores en adiciones de Michael a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados organocatalizadas por **3A** ó **3B**.<sup>12</sup> Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, nosotros hemos propuesto que el TBAB tiene un doble papel. Por un lado, facilita la deshidratación del hemiaminal **1a'** (**ESQUEMA 8**) asistiendo a la eliminación del  $\text{OH}^-$  y la posterior desprotonación. Por otro lado, se ha investigado por  $^1\text{H-RMN}$  la influencia del TBAB sobre la concentración de la especie de dienamina **II** al mezclar el enal **2a** con los catalizadores **3A** y **3B**. En ambos casos se observa una disminución importante en la proporción de dienamina, siendo indetectable en el caso del catalizador **3B**. Por tanto, el TBAB es en parte responsable de la no formación del producto de dienamina **5**, lo que puede ser debido a la estabilización, por parte del ión bromuro, del ión iminio en el equilibrio ión iminio I- dienamina **II** (**ESQUEMA 2**).<sup>13</sup>

<sup>12</sup> S. Duce, A. Mateo, I. Alonso, J. L. García Ruano, M. B. Cid *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5184.

<sup>13</sup> Los cálculos teóricos hechos para la especie de ión iminio **I** con el  $\text{OH}^-$  como contraión indican que esta pareja de iones colapsa a la estructura hemiaminal del dipolo. Sin embargo, los cálculos realizados para el ión  $\text{Br}^-$  como contraión pudieron optimizarse sin problemas, lo cual sugiere una mayor estabilización por el ión  $\text{Br}^-$  al ión iminio **I**.



ESQUEMA 8

Como conclusión a esta parte del estudio se puede afirmar que la influencia del catalizador es decisiva para que la reacción vaya de forma predominante por vía dienamina o ión iminio, sin embargo, la influencia de otros factores secundarios en la reacción hacen que se obtenga una quimioselectividad total. Así, la presencia de agua en dipolo hace que se obtenga exclusivamente el producto de vía dienamina y la presencia de TBAB impide la formación de la especie dienamina dando solo el producto de vía ión iminio.

### 3.-PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1.-Técnicas, métodos generales y materiales

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en un espectrómetro Bruker 300, a 300 y 75 MHz para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. Los experimentos de resonancia magnética nuclear a alta temperatura se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker DRX 500 a 500 y 126 MHz para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. Las señales de desplazamiento químico ( $\delta$ ) están dadas en ppm relativas a la señal residual del disolvente ( $\text{CDCl}_3$ , 7.26 ppm para  $^1\text{H}$  RMN y 77.0 ppm para  $^{13}\text{C}$  RMN o  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 5.91 ppm para  $^1\text{H}$  RMN y 74.2 ppm para  $^{13}\text{C}$  RMN). Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  fueron desacoplados de protón. Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Bruker, Vector 22, los valores vienen dados en  $\text{cm}^{-1}$  y se realizaron como pastillas de KBr. El estudio analítico de la reacciones y crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en capa fina, usando placas de aluminio recubiertas de sílice (Supelco de 0.2 mm) y visualizadas por radiación ultravioleta o revelando con ácido fosfomolibdico o permanganato potásico. La purificación de los productos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice (Merck, Geduran 60, 40-63  $\mu\text{m}$ ). La rotación óptica fue medida en una polarímetro Perkin-Elmer 241 y los valores de  $[\alpha]_D^{20}$  son dados en  $\text{grados}\cdot\text{cm}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ ; la concentración  $c$  es dada en (g/100 mL). El exceso enantiomérico (ee) de los productos fue determinado por SFC usando mezclas de  $\text{CO}_2$  supercrítico y metanol, y columnas Daicel Chiralpak IA, IB o ID como fase estacionaria. Los espectros de Masas de Alta Resolución (EMAR) se registraron en un espectrómetro VG AutoSpec (Waters) usando la técnica de Bombardeo de Átomos Rápidos (FAB+), o en un espectrómetro QSTAR (ABSciex) usando técnicas de electrospray (ESI+). Los catalizadores y los disolventes son comerciales y se han utilizado sin previa purificación. Los dipolos<sup>11</sup>

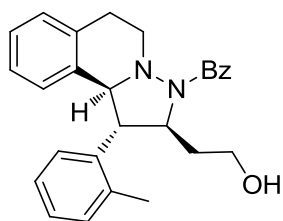
y enales de partida<sup>14</sup>, así como la disolución 0.1M de  $\text{SmI}_2$ <sup>15</sup> fueron obtenidos siguiendo los procedimientos estándar descritos en la literatura.

### 3.2-Procedimiento general para la síntesis de los productos 7 y 5g

En un vial se prepara una disolución del aldehído **2** (0.2 mmol) y el catalizador **3A** (0.02 mmol) en diclorometano (0.2 mL). La disolución se enfrió a cero grados y posteriormente se añadió el dipolo **1'** (0.1 mmol). Las reacciones fueron seguidas por <sup>1</sup>H-RMN hasta conversión total. Una vez obtenida la conversión completa, se añade etanol (0.8 mL) y  $\text{NaBH}_4$  (0.2 mmol) a 0 °C. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina (TLC). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se trata con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentra bajo presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el producto puro.

Los alcoholes **7a**, **b**, **d**, **g**, **h**, **i** fueron presentados en la memoria anterior pudiendo acudir a su caracterización en el **ANEXO I**. A continuación se describen los nuevos compuestos incorporados al alcance de la reacción.

#### **((1S,2S,10bS)-2-(2-Hidroxietil)-1-(o-tolil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H-il)(fenil)metanona (7c).**

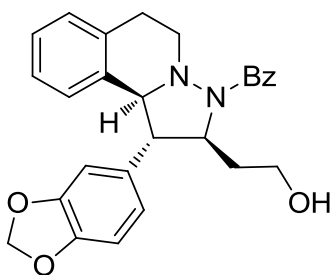


El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  95:5) con un rendimiento del 40%. El ee fue determinado por SFC usando una columna Chiralpak IA [ $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (90:10), 120 bar, 40 °C]; 3.0 mL/min.  $\tau_{\text{mayoritario}}=9.040$  min,  $\tau_{\text{minoritario}}=10.819$  min, ee= 87%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.9$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 363K)**  $\delta$  7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.29 (td,  $J=7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.18 (td,  $J=7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.83 (td,  $J=6.9, 1.7$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.75 (ddd,  $J=9.9, 8.0, 4.1$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J=10.5, 8.1$  Hz, 1H), 3.73 – 3.52 (m, 3H), 3.37 (ddd,  $J=12.2, 10.5, 3.3$  Hz, 1H), 3.28 (ddd,  $J=10.4, 5.3, 2.2$  Hz, 1H), 2.95 (ddd,  $J=17.1, 12.3, 5.3$  Hz, 1H), 2.72 (dt,  $J=16.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.15 (ddt,  $J=14.0, 9.3, 4.5$  Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (ddt,  $J=13.9, 9.9, 3.7$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (126 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 393K)**  $\delta$  172.4, 137.4, 137.3, 136.0, 134.2, 132.8, 131.1, 130.3, 128.5, 128.4, 127.8, 127.4, 127.3, 126.3, 126.1, 70.5, 66.4, 60.1, 55.4, 50.0, 41.6, 30.0, 19.8 (2C). **EMAR (FAB+)** calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ : m/z 413.2229 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 413.2232 [M + H<sup>+</sup>].

<sup>14</sup> Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, F. C. Acosta, C. Rodríguez-Escrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.

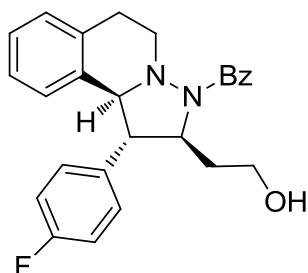
<sup>15</sup> M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049.

**((1S,2R,10bS)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-hidroxi-etil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (7e).**



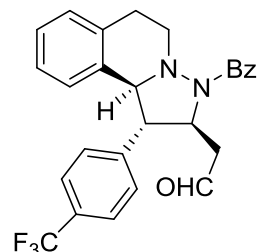
El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95:5) con un rendimiento del 76%. El ee fue determinado por SFC usando una columna Chiralpak IA [CO<sub>2</sub>/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C]; 3.0 mL/min. τ<sub>mayoritario</sub>= 5.940 min, τ<sub>minoritario</sub>= 7.817 min, ee= 89%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +133.2 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 6.97 – 6.87 (m, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.70 (ddd, J = 11.2, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 3.44 – 3.26 (m, 3H), 3.02 (ddd, J = 17.1, 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 148.4, 147.1, 135.1, 133.7, 132.6, 132.4, 130.4, 128.32, 128.27, 127.6, 127.1, 126.7, 125.8, 122.3, 108.6, 108.1, 101.2, 69.5, 65.8, 59.9, 59.43, 49.5, 40.7, 29.7. EMAR (FAB+) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: m/z 443.1971 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 443.1975 [M + H<sup>+</sup>].

**((1S,2S,10bS)-1-(4-Fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (7f).**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95:5) con un rendimiento del 63%. El ee fue determinado por SFC usando una columna Chiralpak IB [CO<sub>2</sub>/MeOH (95:5), 120 bar, 40 °C]; 3.0 mL/min. τ<sub>mayoritario</sub>= 15.486min, τ<sub>minoritario</sub>= 17.137 min, ee= 92%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +87.2 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.53 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 6.94 – 6.85 (m, 1H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.69 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.30 (m, 2H), 3.03 (ddd, J = 17.1, 11.6, 5.6 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 162.3 (d, J<sub>C-F</sub> = 246.5 Hz), 135.0, 134.43 (d, J<sub>C-F</sub> = 3.2 Hz), 133.5, 132.6, 130.5, 130.1 (d, J<sub>C-F</sub> = 8.0 Hz), 128.4, 128.3, 127.7, 127.2, 126.6, 125.8, 116.1 (d, J<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 69.9, 65.9, 59.41, 59.37, 49.5, 40.7, 29.7. <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.6 (s). EMAR (FAB+) calculada para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: m/z 417.1978 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 417.1968 [M + H<sup>+</sup>].

**2-((1S,2S,10bS)-3-Benzoil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-2-il)acetaldehido (5g).**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general. Después de la consumición total del aldehído **2g**, la mezcla de reacción fue purificada directamente por columna

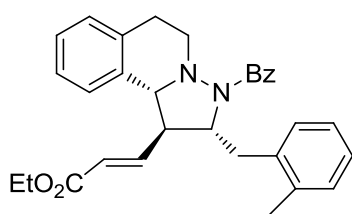
cromatográfica (Hexano/AcOEt 7:3) dando el aldehído **5g** como una espuma naranja con un rendimiento del 85%.

$[\alpha]_D^{20} = +32.5$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.70 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 6.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.06 (dt,  $J = 8.7, 6.6$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.6, 8.7$  Hz, 1H), 3.37 – 3.19 (m, 2H), 3.18 – 2.95 (m, 2H), 2.87 (ddd,  $J = 15.2, 6.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.76 (dt,  $J = 16.3, 2.7$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  199.1, 169.4, 141.9 (c,  $J_{\text{C-F}} = 1.5$  Hz), 134.5, 132.7, 130.7, 130.3 (c,  $J_{\text{C-F}} = 32.7$  Hz), 129.2, 128.7, 128.6, 127.7, 127.5, 126.5, 126.2 (c,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 125.9, 124.0 (c,  $J_{\text{C-F}} = 272.3$  Hz), 69.5, 63.3, 58.6, 50.5, 49.8, 29.6 (un pico solapado).  **$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -62.5 (s). **EMAR (FAB+)** calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ :  $m/z$  465.1790  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , encontrada:  $m/z$  465.1780  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

### 3.3- Procedimiento general para la síntesis de los productos **6** y **4a**

En un vial se prepara una disolución del aldehído **2** (0.2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.2 mmol) y el catalizador **3B** (0.01 mmol) en tolueno (0.2 mL) a 0 °C. Posteriormente se añade el dipolo **1** (0.1 mmol) y la mezcla se deja agitando a 0 °C. La evolución de la reacción se sigue por  $^1\text{H}$ -RMN. Una vez finalizada la reacción se añade diclorometano (0.4 mL) y trifenilfosforanilidenacetato de etilo (0.2 mmol). La reacción se deja a t.a. durante 14h, y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente indicado en cada compuesto), obteniéndose el producto puro.

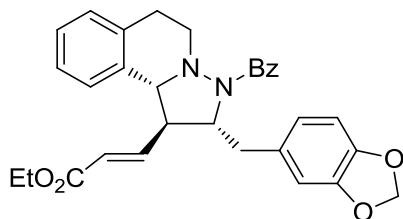
#### **(E)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-Benzoil-2-(2-metilbenzil)-1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-il)acrilato de etilo (**6c**).**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:1) con un rendimiento del 71%. El ee fue determinado por SFC usando una columna Chiralpak IA [ $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (90:10), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL / min.  $\tau_{\text{mayoritario}} = 8.984$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 10.478$  min, ee >99%.  $[\alpha]_D^{20} = -51.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.21 – 7.02 (m, 7H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 6.81 (dd,  $J = 15.5, 9.7$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.73 (td,  $J = 8.7, 4.4$  Hz, 1H), 4.17 (cd,  $J = 7.1, 2.5$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 13.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.20 (c,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.14 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  **$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  170.3, 165.6, 144.8, 137.0, 135.4, 135.3, 133.1, 133.0, 131.0, 130.4, 130.2, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0, 125.9, 125.6, 124.4, 67.2, 64.5, 60.3, 54.2, 49.3, 38.4, 29.5, 19.6, 14.2. **EMAR (FAB+)** calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ :  $m/z$  481.2491  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , encontrada:  $m/z$  481.2497  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

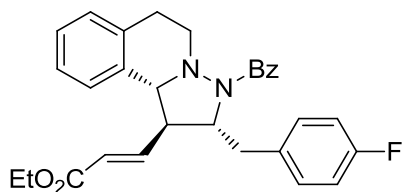
**(E)-3-((1R,2R,10bR)-2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-benzoil-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)acrilato de etilo (6e).**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:1) con un rendimiento del 78%. El ee fue determinado por SFC usando una columna Chiralpak IA [CO<sub>2</sub>/MeOH (93:7), 100 bar, 60 °C],

3.0 mL / min.  $\tau_{\text{mayoritario}} = 19.202$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 21.191$  min, ee= 98%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.8$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.20 – 7.02 (m, 3H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 6.74 – 6.60 (m, 3H), 5.89 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 5.56 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.57 (td,  $J = 8.2, 3.7$  Hz, 1H), 4.22 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 13.5, 3.7$  Hz, 1H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.94 – 2.78 (m, 2H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  169.9, 165.6, 147.6, 146.4, 144.7, 135.5, 133.2, 133.0, 130.6, 130.2, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 125.9, 124.8, 123.2, 110.5, 108.1, 100.8, 66.6, 65.9, 60.5, 53.7, 49.1, 38.6, 29.4, 14.2. **EMAR (FAB+)** calculada para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: m/z 511.2233 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 511.2227 [M + H<sup>+</sup>].

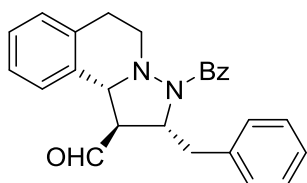
**(E)-3-((1R,2R,10bR)-3-Benzoil-2-(4-fluorobenzil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)acrilato de etilo (6f).**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:1) con un rendimiento del 72%. El ee fue determinado por SFC usando una columna Chiralpak IA [CO<sub>2</sub>/MeOH (90:10), 120 bar, 40 °C];

3.0 mL/min.  $\tau_{\text{mayoritario}} = 6.946$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 9.012$  min, ee= 99%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.1$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.21 – 7.02 (m, 5H), 7.00 – 6.85 (m, 4H), 5.55 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.61 (td,  $J = 7.8, 3.8$  Hz, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 2H), 4.13 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 13.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 13.5, 7.6$  Hz, 1H), 3.08 (c,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  170.0, 165.5, 161.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245.4$  Hz), 144.6, 135.4, 133.1, 132.8, 132.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 130.2, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 125.9, 125.0, 115.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.2$  Hz), 66.6, 65.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.1$  Hz), 60.5, 53.8, 49.1, 38.1, 29.3, 14.2. **<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  -115.9 (s). **EMAR (FAB+)** calculada para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: m/z 485.2240 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 485.2231 [M + H<sup>+</sup>].

**(1R,2R,10bR)-2-Benzil-3-benzoil-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-carbaldehído (4a).**



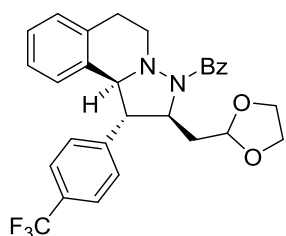
El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general. Después de la consumición total del aldehído **2a**, la mezcla de reacción fue purificada directamente por columna cromatográfica (gradiente Hexano/AcOEt 7:1 a



7:3) dando el aldehído **4a** como una espuma naranja con un rendimiento del 90%.  $[\alpha]_D^{20} = -9.3$  ( $c = 0.38$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.51 – 7.08 (m, 11H), 6.94 (m, 1H), 5.00 (td,  $J = 9.2, 3.8$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 13.0, 3.9$  Hz, 1H), 3.52 (ddd,  $J = 10.2, 8.6, 3.0$  Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.06 – 2.79 (m, 2H), 3.00 (dd,  $J = 13.0, 9.7$  Hz, 1H), 2.68 (dt,  $J = 15.6, 2.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.9, 169.5, 136.8, 135.0, 133.02, 132.98, 130.3, 129.5, 128.8, 128.6, 128.3, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 126.4, 63.6, 63.4, 63.2, 49.8, 41.5, 29.3. **EMAR (FAB+)** calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ :  $m/z$  397.1916  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , encontrada:  $m/z$  397.1914  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

### 3.4-Síntesis de ((1S,2S,10bS)-2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (**8**).

En un vial se prepara una disolución del aldehído **2g** (1.218 mmol) y el catalizador **3A** (0.122 mmol) en diclorometano (1.22 mL). La disolución se enfría a 0 °C y se añade el dipolo **1a'** (0.609 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante 24h. Posteriormente, se añade el 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano (18.27 mmol) y el ácido 4-metilbensulfónico monohidrato (0.183 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente y el exceso de dioxolano se eliminan a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 7:3) obteniéndose el acetal **8** como una espuma naranja y un rendimiento del 76%.

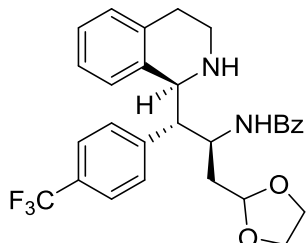


$[\alpha]_D^{20} = +50.7$  ( $c = 0.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.50 – 7.32 (m, 5H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.93- 6.85 (m, 1H), 6.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (td,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1H), 4.89 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 10.6, 8.2$  Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.44 – 3.23 (m, 2H), 3.02 (ddd,  $J = 17.1, 12.1, 5.3$  Hz, 1H), 2.76 (dt,  $J = 16.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.62 (dt,  $J = 14.0, 4.7$  Hz, 1H), 2.16 (ddd,  $J = 13.9, 8.3, 4.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 143.8 ( $c$ ,  $J_{\text{C-F}} = 1.7$  Hz), 135.4, 133.3, 132.7, 130.1, 129.32 ( $c$ ,  $J_{\text{C-F}} = 32.5$  Hz), 129.27, 128.34, 128.30, 127.5, 127.1, 126.5, 125.6, 125.5 ( $c$ ,  $J_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz), 124.1 ( $c$ ,  $J_{\text{C-F}} = 272.0$  Hz), 101.8, 70.6, 64.38, 64.35, 64.0, 58.5, 49.4, 40.5, 29.5.  $^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.2 (s). **EMAR (FAB+)** masa exacta calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ :  $m/z$  509.2052  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , encontrada:  $m/z$  509.2045  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

### 3.5-Síntesis de N-((1S,2S)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)benzamida (**9**)

A una disolución del acetal **8** (135 mg, 0.27 mmol) en MeOH (1.8 mL) y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución recién preparada de  $\text{SmI}_2$  0.1M en THF (14.0 mL, 1.40 mmol) gota a gota vía cánula y a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a t.a., la reacción se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la fase orgánica se elimina a presión reducida. El residuo se

extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) dando la amina **9** como una espuma amarilla con un rendimiento del 82%.

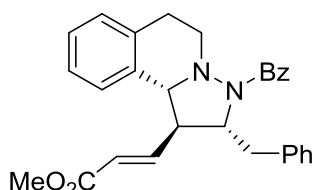


$[\alpha]_D^{20} = -2.4$  ( $c = 0.59$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.48 – 7.24 (m, 5H), 7.09 – 6.92 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.12 (cd,  $J = 8.6, 3.4$  Hz, 1H), 4.94 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.95 – 3.72 (m, 5H), 3.43 (dt,  $J = 12.9, 5.2$  Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J = 13.1, 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 2.81 – 2.67 (m, 1H), 2.56 (dt,  $J = 16.3, 4.9$  Hz, 1H), 1.99 (ddd,  $J = 14.4, 5.3, 3.5$  Hz, 1H), 1.73 (ddd,  $J = 14.4, 8.5, 4.3$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166.5, 145.3 ( $c, J = 1.7$  Hz), 138.5, 135.8, 134.2, 131.2, 130.0, 129.7, 129.2 ( $c, J = 32.4$  Hz), 128.2, 126.6, 125.9, 125.58, 125.55, 125.4 ( $c, J = 3.8$  Hz), 124.2 ( $c, J = 272.0$  Hz), 102.8, 64.9, 64.6, 59.2, 52.2, 47.3, 41.5, 36.5, 29.5. **<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.4 (s). **EMAR (ESI+)** masa exacta calculada para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: m/z 511.2189 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 511.2203 [M + H<sup>+</sup>].

### 3.6-Síntesis del (*E*)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-2-benzil-3-benzoil-1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-il)acrilato de metilo (**10**)

Una disolución del aldehído **4a** (96.4 mg, 0.243 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (97.63 mg, 0.292 mmol) en diclorometano se deja agitando 12h a temperatura ambiente. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna (Ciclohexano/AcOEt 7:3) dando el producto **10** como una espuma blanca con un rendimiento del 90%.



$[\alpha]_D^{20} = -32.6$  ( $c = 0.31$ , CHCl<sub>3</sub>).

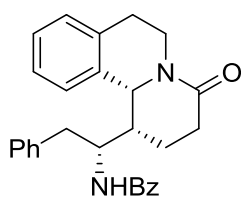
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.04 (m, 8H), 6.96 (dd,  $J = 15.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 5.59 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.67 (ddd,  $J = 8.8, 7.2, 4.1$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 – 3.23 (m, 2H), 3.16 (c,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 169.9, 166.0, 145.1, 136.8, 135.5, 133.2, 132.9, 130.2, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 126.8, 125.9, 124.4, 66.7, 65.7, 53.6, 51.6, 48.9, 38.7, 29.3. **EMAR (ESI+)** masa exacta calculada para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: m/z 453.2159 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 453.2172 [M + H<sup>+</sup>].

### 3.7-Síntesis de la *N*-((*R*)-1-((1*R*,11*bR*)-4-oxo-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-1-il)-2-feniletil)benzamida (**11**)

Primera etapa) A una disolución del alqueno **10** (44.2 mg, 0.097 mmol) en metanol (0.42 mL), se añade Pd/C (10%) (10.3 mg, 10 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12h bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celita® y ésta se lavó con MeOH. El filtrado se

evaporó a presión reducida y el éster alifático obtenido se usó en la siguiente etapa sin necesidad de purificación.

Segunda etapa) A una disolución del éster alifático en MeOH (0.5 ml) y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución de  $\text{SmI}_2$  0.1M en THF (3.9 mL, 0.39 mmol) gota a gota a través de una cánula. Después de agitar durante 1 hora a t.a., la reacción se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la fase orgánica se eliminó a presión reducida. El residuo se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 1:3) dando la benzamina **11** como un aceite amarillo con un rendimiento del 52%.



$[\alpha]_D^{20} = +29.5$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.06 (m, 9H), 7.01 – 6.88 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 1H), 3.03 – 2.50 (m, 7H), 2.30 – 2.09 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 166.1, 137.3, 135.4, 134.9, 133.9,

131.2, 129.3, 128.4, 128.1, 126.8, 126.6, 126.4, 125.5, 59.3, 49.5, 39.6, 38.6, 37.8, 28.9, 28.7, 23.4 (dos picos solapados). **EMAR (ESI+)** masa exacta calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ :  $m/z$  425.2209 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], encontrada:  $m/z$  425.2223 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

#### 4.-CONCLUSIONES

En la presente memoria se ha profundizado en el estudio del control del equilibrio dienamina/iminio en la reacción de ciclación 1,3-dipolar de *C,N*-azometiniminas cíclicas a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Como conclusiones se puede afirmar que:

- 1) Se ha logrado establecer un control total sobre la quimioselectividad dienamina-iminio en estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.
- 2) Se ha determinado que estas reacciones dependen principalmente de tres factores:
  - a) *Catalizador*: se ha estudiado en profundidad el efecto que ejerce el catalizador en la competencia ión iminio-dienamina, observando que el catalizador **3A** favorece la vía dienamina mientras que el **3B** el ión iminio. Para comprender este efecto, se han llevado a cabo estudios de  $^1\text{H}$ -RMN, observando que la dienamina se forma mucho más rápido en presencia del catalizador **3A** que con el **3B**.
  - b) *Estructura del dipolo*: se ha determinado por diversas técnicas (IR, difracción de rayos-X, y termogravimetría) que el dipolo puede existir como un dipolo formal o como un hemiaminal. La presencia de la molécula de agua resulta decisiva para establecer un control total sobre la quimioselectividad de la reacción en favor del producto de dienamina.
  - c) *Aditivos*: tras probar con diferentes ácidos y bases, solo el TBAB ha dado resultados favorables, siendo imprescindible como ayudante del catalizador **3B** para obtener el control total sobre la vía ión iminio. Para

comprender este efecto, se hizo un estudio por  $^1\text{H}$ -RMN observando que en presencia de TBAB no se formaba dienamina, de lo que se puede deducir que el ión  $\text{Br}^-$  estabiliza al ión iminio impidiendo así la formación del producto de dienamina. Por otro lado, también actúa como agente deshidratante, transformando la especie  $\mathbf{1a}^-$  en el dipolo  $\mathbf{1a}$ , solo el cual puede reaccionar con el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado por vía ión iminio.

**ANEXO I**



**Facultad de Ciencias**  
**Departamento de Química Orgánica**

# **Reacciones de Cicloadición 1,3-Dipolares Organocatalíticas con C,N-Azometinimas Cíclicas**

Memoria Trabajo de Fin de Máster  
Máster de Química Orgánica

Presentado por:

**Francisco Esteban Blanco**

Madrid, Septiembre de 2013

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección del Dr. José Alemán y Dr. Alberto Fraile en el grupo de investigación del Profesor José Luis García Ruano. La financiación de este trabajo proviene del Ministerio de Ciencia y Tecnología (CTQ-2012-12168) y CAM (“programa AVANCAT CS2009/PPQ-1634”) y de una ayuda de tercer ciclo de la UAM (Octubre-2013-Octubre-2014).

## ABREVIATURAS EMPLEADAS

En esta memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en "Guide for Autor" (**The Journal of Organic Chemistry Standard Abbreviations and Acronymus**). Además se han utilizado las siguientes:

|                |  |
|----------------|--|
| [ $\alpha$ ]   | Rotación específica (deg·ml)/(g·dm)          |
| Ac             | Acetil                                       |
| Bn             | Bencil                                       |
| Bz             | Benzoil                                      |
| DABCO          | Diazabicyclooctano                           |
| DEAD           | Azodicarboxilato de dietilo                  |
| DHB(s)         | Dihidrobenzofurano(s)                        |
| DIPEA          | Diisopropiletilamina                         |
| DMAP           | 4-Dimetilaminopiridina                       |
| DPP            | Dipeptidil peptidasa                         |
| ee             | Exceso enantiomérico                         |
| EI             | Electronic impact (impacto electrónico)      |
| EM             | Espectrometría de masas                      |
| Equiv          | Equivalente(s)                               |
| ESI            | Electrospray                                 |
| Et             | Etil   |
| FAB            | Fast atom bombardment (bombardeo por átomos) |
| HPLC           | Cromatografía líquida de alta resolución     |
| HRMS           | Espectroscopía de masas de alta resolución   |
| Me             | Metil  |
| Nu             | Nucleófilo                                   |
| rd             | Relación diastereoisomérica                  |
| Rdto.          | Rendimiento                                  |
| RMN            | Resonancia magnética nuclear                 |
| SFC            | Cromatografía de fluido supercrítico         |
| T <sup>a</sup> | Temperatura                                  |
| t.a.           | Temperatura ambiente                         |
| TBAB           | Bromuro de tetrabutilamonio                  |
| TFA            | Ácido trifluoroacético                       |
| TMS            | Trimetilsilil                                |
| Ts             | Tosil  |



## Índice

---

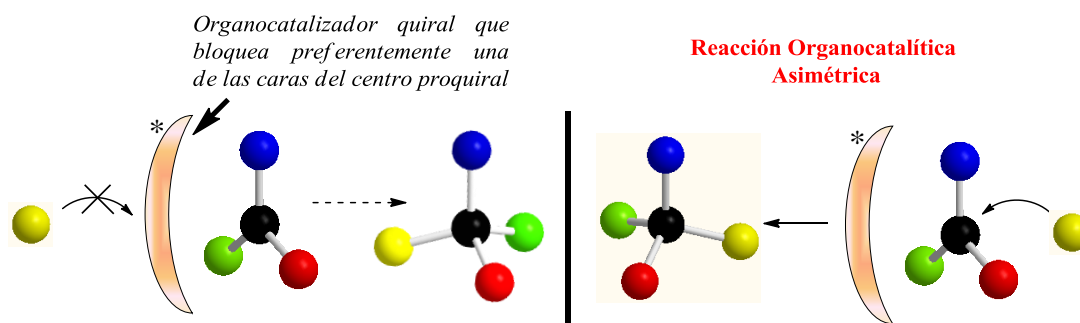
|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.-INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1-Breve introducción a la Organocatálisis  | 1         |
| 1.2-Dienamina en organocatálisis   | 2         |
| 1.3-Objetivos  | 4         |
| <b>2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>   | <b>6</b>  |
| 2.1-Optimización de la reacción  | 6         |
| 2.2-Alcance de la reacción   | 7         |
| 2.3-Consideraciones mecanísticas   | 9         |
| <b>3.-PARTE EXPERIMENTAL</b>   | <b>10</b> |
| 3.1-Técnicas, métodos generales y materiales   | 10        |
| 3.2-Procedimiento general para la síntesis de las (1-fenil-2-(2-hidroxietil)-1,5,6,10 <i>b</i> -tetrahidropirazolo[5,1- <i>a</i> ]isoquinolin-3(2 <i>H</i> )-il)(fenil)metanona (vía dienamina).   | 11        |
| 3.3-Procedimiento general para la síntesis de las ( <i>E</i> )-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,10 <i>bR</i> )-2-benzil-3-benzoil-1,2,3,5,6,10 <i>b</i> -hexahidropirazolo[5,1- <i>a</i> ]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (vía ión iminio). | 13        |
| <b>4.-CONCLUSIONES</b>   | <b>16</b> |

## 1.-INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

### 1.1.-Breve introducción a la organocatálisis

En el año 2000, David W. C. MacMillan definió la organocatálisis como la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas.<sup>16</sup> La organocatálisis asimétrica<sup>17</sup> está reconocida como un área independiente dentro de la catálisis asimétrica, la cual es complementaria a la catálisis organometálica y a la catálisis enzimática, mediante la que se pueden sintetizar moléculas enantioenriquecidas. Ésta presenta una serie de ventajas frente a las otras dos aproximaciones que ha influido en el rápido crecimiento y aceptación de la misma. En general, los organocatalizadores no son tóxicos, un gran número de ellos son comerciales, y además, son baratos o fácilmente sintetizables. También son estables al aire y a la humedad por lo que las reacciones no requieren condiciones inertes ni disolventes secos. La manipulación de las reacciones es muy sencilla y no necesita equipamientos costosos, ni sofisticados, ni la utilización de una cámara seca o línea de vacío. Normalmente, las reacciones se llevan a cabo en concentraciones elevadas o sin disolvente, minimizando así el gasto de disolvente y la formación de residuos adicionales.

Los organocatalizadores tienen dos funciones: por un lado, se encargan de activar bien el nucleófilo o el electrófilo de la reacción (o ambos, en el caso de los organocatalizadores bifuncionales) y por otro lado, son los responsables de inducir la enantioselectividad del proceso. En la **FIGURA 1** se representa de forma general y simplificada el proceso de inducción de un organocatalizador. A partir de un centro proquiral (normalmente un centro con hibridación  $Csp^2$ ), el organocatalizador actúa de pantalla, bloqueando una de las caras proquirales del sustrato, provocando que la reacción con el electrófilo o nucleófilo correspondiente solo sea posible por la cara más accesible, dando lugar al producto enantioméricamente enriquecido.



**FIGURA 1**

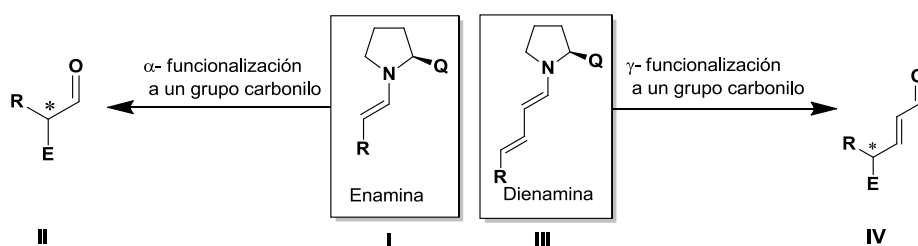
<sup>16</sup> a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243; b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304.

<sup>17</sup> Para libros, véase: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*; VCH: Weinheim, Germany, **2004**; b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; para números especiales en organocatálisis, véase: c) *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37 (8); d) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, (9-10); e) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; f) *Asymmetric Organocatalysis* (Eds.: A. Berkessel, H. Groger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; g) Y. Hayashi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, 63, 464; h) *Tetrahedron* **2006**, 62, (2-3); i) *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12); j) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178; para la utilización de aminas primarias en aminocatálisis, véase: k) F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1-13; l) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807; m) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4703.

El organocatalizador puede activar el sustrato uniéndose de forma covalente a éste o bien mediante una unión no covalente. En la presente memoria se han utilizado reacciones con catálisis covalente.

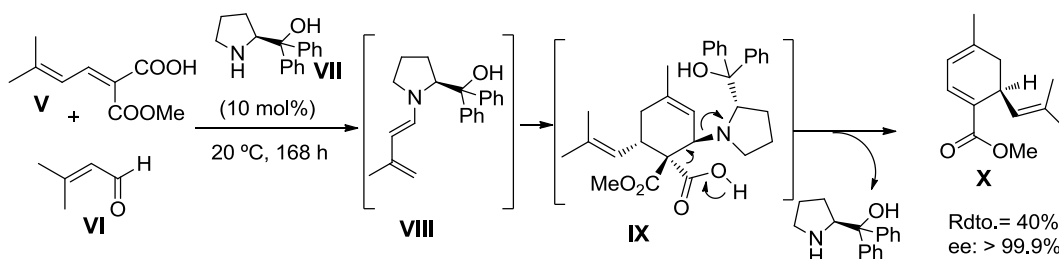
### 1.2-Dienamina en organocatálisis

La enamina fue inicialmente estudiada por Mannich y Davidsen en 1936<sup>18</sup> y la primera vez que se utilizó en procesos catalíticos fue en la reacción de **Hajos-Parrish-Ender-Sauer-Wiechert**.<sup>19</sup> A partir de ese momento han sido descritos un gran número de ejemplos y aplicaciones en el campo de la aminocatálisis asimétrica. Estas reacciones permiten la introducción de distintos electrófilos, permitiendo de esta forma la  $\alpha$ -funcionalización a un grupo carbonilo (**FIGURA 2**).



**FIGURA 2**

Simultáneamente, Mannich desarrolló la dienamina (**FIGURA 2**)<sup>20</sup> y Snyder la aplicó en la reacción de Diels Alder.<sup>21</sup> En 1998, Serebryakov estudió la versión asimétrica de esta reacción<sup>22</sup> (**ESQUEMA 1**) mediante la reacción del dieno **VIII** con el dienófilo **V** para dar lugar al aducto **IX** que, tras eliminación de catalizador **VII**, rinde el ciclohexadieno **X** con excelentes excesos enantioméricos.



**ESQUEMA 1**

En 2006 Jørgensen y colaboradores publicaron la  $\gamma$ -funcionalización organocatalítica enantioselectiva de aldehídos con DEAD, obteniéndose los productos  $\gamma$ -funcionalizados **XIV** con rendimientos moderados pero con excelentes excesos enantioméricos (**ESQUEMA 2**).<sup>23</sup>

<sup>18</sup> C. Mannich, H. Davidsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 2106.

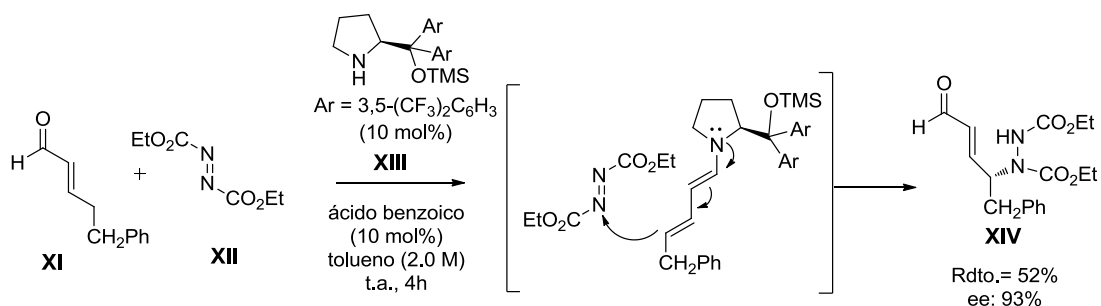
<sup>19</sup> a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

<sup>20</sup> C. Mannich, K. Handke, K. Roth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 2112.

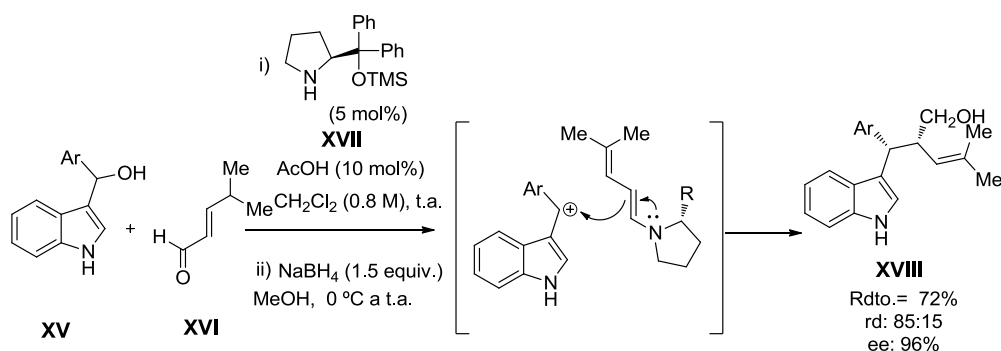
<sup>21</sup> a) H. R. Snyder, R. B. Hasbrouck, J. F. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3558; b) H. R. Snyder, J. C. Robinson Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3279.

<sup>22</sup> a) A. G. Nigmatov, E. P. Serebryakov, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 213; b) A. G. Nigmatov, E. P. Serebryakov, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, 45, 623; c) E. P. Serebryakov, A. G. Nigmatov, M. A. Shcherbakov, M. I. Struchkova, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, 47, 82.

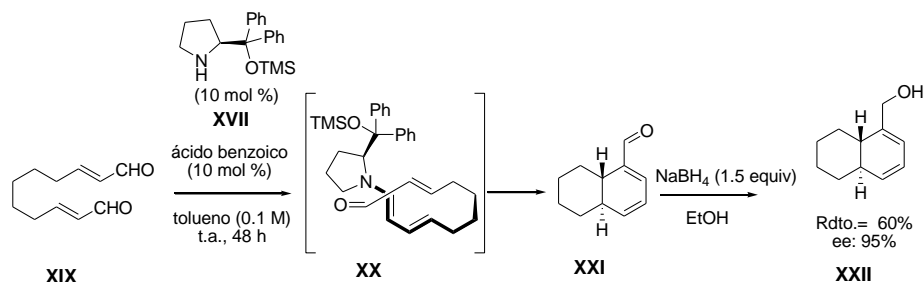
<sup>23</sup> S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973.



Chen<sup>24</sup> ha llevado a cabo la funcionalización de la dienamina, generada *in situ* a partir del aldehído **XVI**, con cationes benzílicos, formados a partir de los aril alcoholes secundarios correspondientes en presencia de ácido (**ESQUEMA 3**). En un trabajo posterior, Christmann y colaboradores son capaces de utilizar diarilmetanoles como electrófilos en una reacción similar.<sup>25</sup>



En 2008, Christmann *et al.* estudiaron la síntesis de mono- y biciclo fusionados mediante  $\gamma$ -activación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Para ello, se emplea una dienamina quiral rica en electrones, dirigiendo al filodieno por una única cara a través de una reacción de Diels-Alder intramolecular. El carbonilo resultante es reducido al alcohol con  $\text{NaBH}_4$ , obteniéndose éste con un rendimiento bueno y un exceso enantiomérico excelente (95%)<sup>26</sup> (**ESQUEMA 4**).

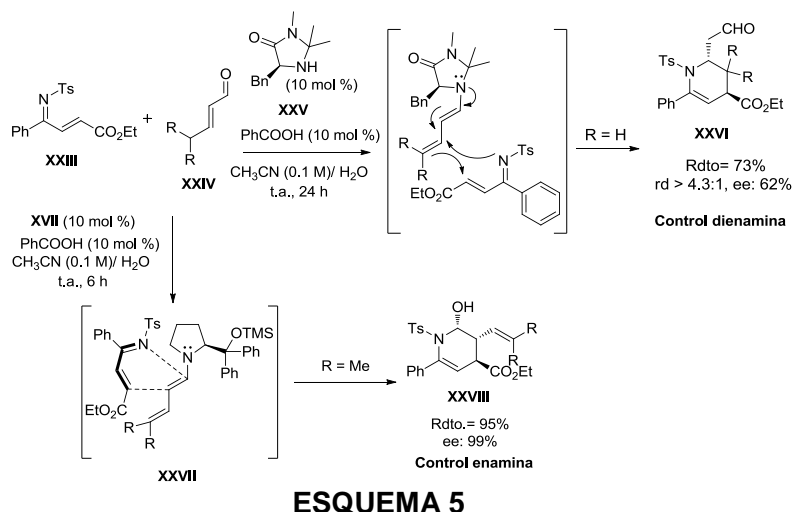


<sup>24</sup> B. Han, Y.-C. Xiao, Y. Yao, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10189.

<sup>25</sup> J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmam, M. Christmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70.

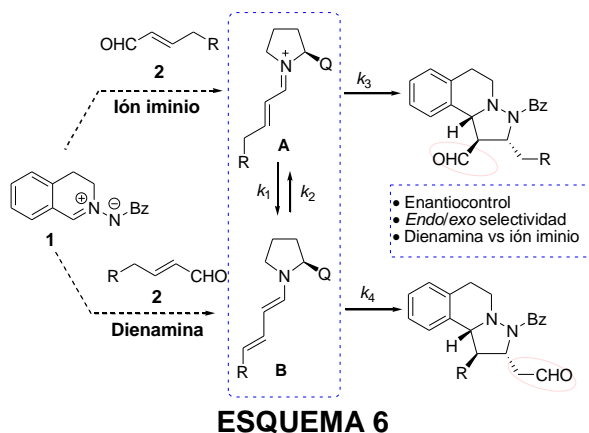
<sup>11</sup> R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450.

La versión intermolecular de la reacción de Diels-Alder fue llevada a cabo en 2009 por Chen,<sup>27</sup> a través de una Diels-Alder de demanda inversa entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (dienamina) y dienos desactivados, donde se consigue el control de la vía dienamina frente a la enamina en función de los sustituyentes en  $\gamma$  y del aldehído. Así, la utilización de dos restos alquílicos en  $\gamma$  y al aldehído y el empleo del catalizador de Jørgensen-Hayashi (**XVII**) da lugar a los productos vía enamina (**XXVIII**) mientras que la utilización de un aldehído con  $R=H$  y el catalizador de McMillan (**XXV**) da lugar a los productos vía dienamina (**XXVI**) (**ESQUEMA 5**). Este constituye el primer trabajo de control dienamina frente a enamina.



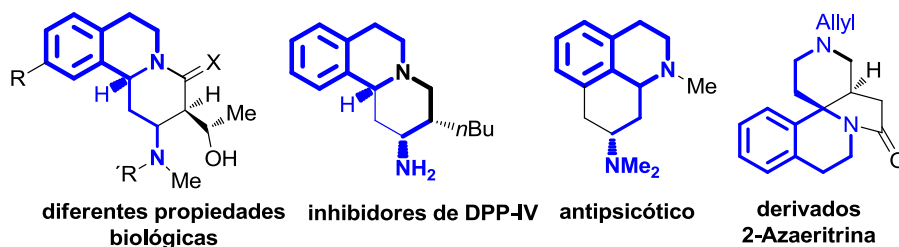
### 1.3-Objetivos

Como se ha puesto de manifiesto en los antecedentes anteriormente expuestos, a partir de un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado se pueden obtener las especies **A** (ión iminio) y **B** (dienamina), las cuales estarán en equilibrio y podrán por tanto, en teoría, reaccionar tanto con nucleófilos (vía **A**) como con electrófilos (vía **B**) (**ESQUEMA 6**). Nuestro objetivo en la presente memoria es conseguir el control del equilibrio ión iminio/dienamina en función de las condiciones de reacción empleadas a partir de los mismos materiales de partida. Para llevar a cabo este objetivo se van a utilizar *C,N*-azometinimas cíclicas (**1**), ya que su carácter ambivalente permitiría el estudio de la reacción de la dienamina frente al iminio.



<sup>27</sup> B. Han, Z.-Q. He, J.-L. Li, R. Li, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474.

Adicionalmente, los productos de reacción de estos dipolos podrían dar acceso a tetrahydroisoquinolin-1-il-etanamidas que presentan importantes aplicaciones biológicas y están muy presentes en fármacos y compuestos biológicamente activos.<sup>28</sup> Además, son estructuras muy comunes en una gran variedad de compuestos con importantes propiedades biológicas en la mayoría de los casos. Por tanto, es importante el diseño de nuevos métodos para la síntesis asimétrica de esta clase de estructuras (**FIGURA 3**).



**FIGURA 3**

Para poder llevar a cabo el presente proyecto se ha dividido en 3 etapas bien diferenciadas:

- Optimización de la reacción (epígrafe 2.1).
- Alcance de la reacción (epígrafe 2.2).
- Consideraciones mecanísticas (epígrafe 2.3).

<sup>28</sup> Veáse por ejemplo: a) B. A. Granger, K. Kaneda, S. F. Martin, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 75. b) X.-H. Liu, P. Cui, B.-A. Song, P. S. Bhadury, H.-L. Zhu, S.-F. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *16*, 4075. c) R. Na, H. Liu, Z. Li, B. Wang, J. Liu, M.-A. Wang, M. Wang, J. Zhong, H. Guo, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2349. d) C. Jing, R. Na, B. Wang, H. Liu, L. Zhang, J. Liu, M. Wang, J. Zhong, O. Kwon, H. Guo, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1023.

## 2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

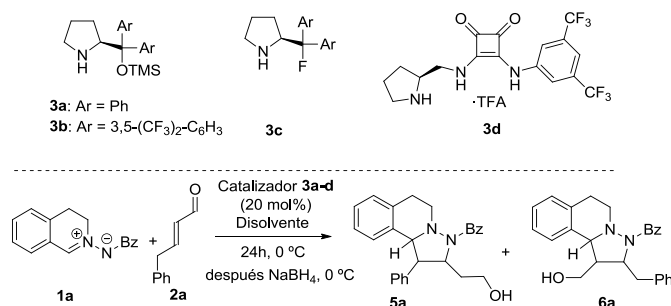
### 2.1- Optimización de la reacción

Inicialmente se hizo reaccionar la *C,N*-azometinimina cíclica **1a** y el aldehído **2a**, empleando un 20 mol% de catalizador **3a** a temperatura ambiente en tolueno (**TABLA 1**), obteniéndose una mezcla 70/30 de los dos *pseudo*-regisomeros **5a/6a** (entrada 1). Tras distintos ensayos con el mismo catalizador **3a**, con objeto de conocer el disolvente óptimo, se obtuvo el mejor exceso enantiomérico y un único regioisómero en diclorometano (entrada 4), mientras que la utilización de otros disolventes no tuvo una gran influencia en la *pseudo*-regioselectividad (relación **5a:6a** de 70/30, entradas 1 a 3, **TABLA 1**).

Posteriormente, se estudió la influencia del catalizador en diclorometano (entradas 4-8) observándose que el catalizador que mejores excesos enantioméricos proporcionaba era el **3a**. Sorprendentemente, el cambio del catalizador de **3a** por **3b** provoca un cambio en la *pseudo*-regioquímica, obteniéndose una mayor proporción de **6a** que de **5a** y mejorando el exceso enantiomérico mediante la utilización de tolueno como disolvente (entrada 8).

La obtención cuantitativa del *pseudo*-regioisómero **6a** (vía ión iminio) fue más tediosa siendo necesaria la adición de distintos aditivos (entradas 9-11). El mejor resultado se logró usando TBAB (entrada 10), permitiendo incluso disminuir la carga de catalizador al 10 mol% (entrada 11). Una vez obtenidas las condiciones óptimas para la obtención del producto dienamina **5a** (entrada 4) e ión iminio **6a** (entrada 11), procedimos a valorar el alcance de la reacción.

**TABLA 1.** Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.<sup>a,c</sup>



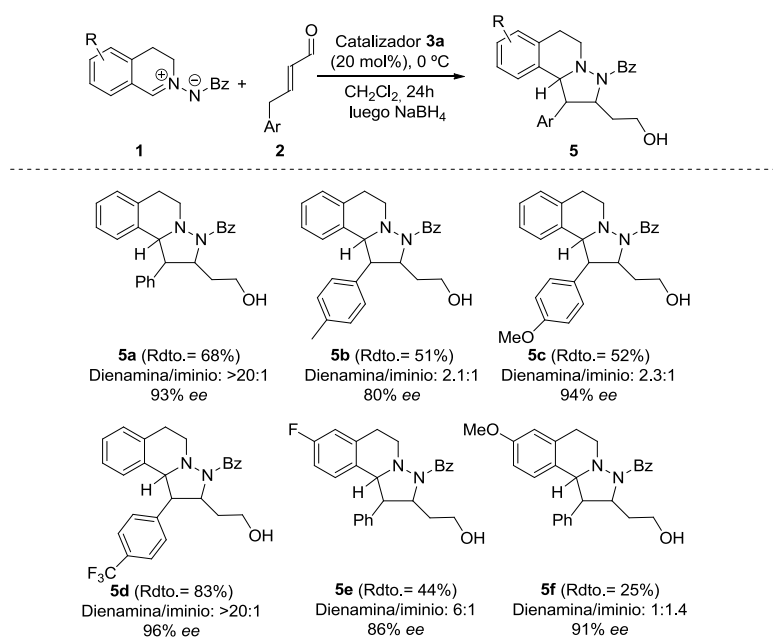
| entrada               | Cat            | disolvente/aditivo                   | Conv <sup>b</sup> | <b>5a/6a</b>        | Ee (%) <sup>c</sup> |
|-----------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 1                     | (S)- <b>3a</b> | Tolueno                              | >99               | 70:30               | 75/nd <sup>d</sup>  |
| 2                     | (S)- <b>3a</b> | Xileno                               | >99               | 80:20               | 70/nd <sup>d</sup>  |
| 3                     | (S)- <b>3a</b> | HCCl <sub>3</sub>                    | >99               | 80:20               | 88/nd <sup>d</sup>  |
| 4                     | (S)- <b>3a</b> | <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>  | <b>&gt;99</b>     | <b>&gt;95:5&lt;</b> | <b>90</b>           |
| 5                     | (S)- <b>3b</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | >99               | 28:72               | 88/92               |
| 6                     | (S)- <b>3c</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | >99               | 73:27               | 51/58               |
| 7                     | (S)- <b>3d</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | >99               | 34:66               | 2/5                 |
| 8                     | (S)- <b>3b</b> | Tolueno                              | >99               | 28:72               | >90/92              |
| 9                     | (S)- <b>3b</b> | Tol/PhCO <sub>2</sub> H <sup>e</sup> | >99               | 47:53               | Nd <sup>d</sup>     |
| 10                    | (S)- <b>3b</b> | Tol/TBAB <sup>e</sup>                | >99               | <5>95               | 98                  |
| <b>11<sup>f</sup></b> | <b>(S)-3b</b>  | <b>Tol/TBAB</b>                      | <b>&gt;99</b>     | <b>&lt;5&gt;95</b>  | <b>98</b>           |

<sup>a</sup> Condiciones: 1.0 M en el disolvente indicado, 0.2 mmol de **1a**, 0.4 mmol de **2a** y 20 mol% de catalizador **3**. <sup>b</sup> Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN. <sup>c</sup> Determinado por SFC-HPLC. <sup>d</sup> No determinado. <sup>e</sup> Fue añadido un 20 mol% de aditivo. <sup>f</sup> La reacción fue llevada a cabo con 10 mol% del catalizador **3b** y 2 equivalentes de TBAB a 0 °C.

## 2.2- Alcance de la reacción

Procedimos a llevar a cabo el estudio del alcance de la reacción mediante el empleo de distintos aldehídos sustituidos en el anillo de fenilo tanto con grupos dadores como atractores de electrones. La utilización de aldehídos con grupos dadores de electrones en posiciones *orto* y *para* en el anillo aromático (**2b** y **2c**) provocó un drástico descenso en la proporción del *pseudo*-regioisómero deseado **5**, dando lugar a una mezcla 2.1:1 (**ESQUEMA 7**, **5b**) y 2.3:1 (**5c**) para los grupos *para*-metilo y *para*-metoxi, respectivamente. Como cabía esperar, la utilización de un grupo desactivante en posición *para* indujo a la obtención de un único *regio*-isómero **5d** con un excelente exceso enantiomérico.

Posteriormente, se decidió la utilización de otros dipolos por sustitución en posición 6 tanto por grupos electrón atractores como electrón donadores. La utilización de un dipolo más reactivo (6-F, **5e**), dio lugar mayoritariamente a un regioisómero, mientras que la utilización de un grupo electrón donador (6-OMe, **5f**) proporcionó una mezcla 1:1.4, donde el regioisómero mayoritario fue el **6f** (vía iminio).

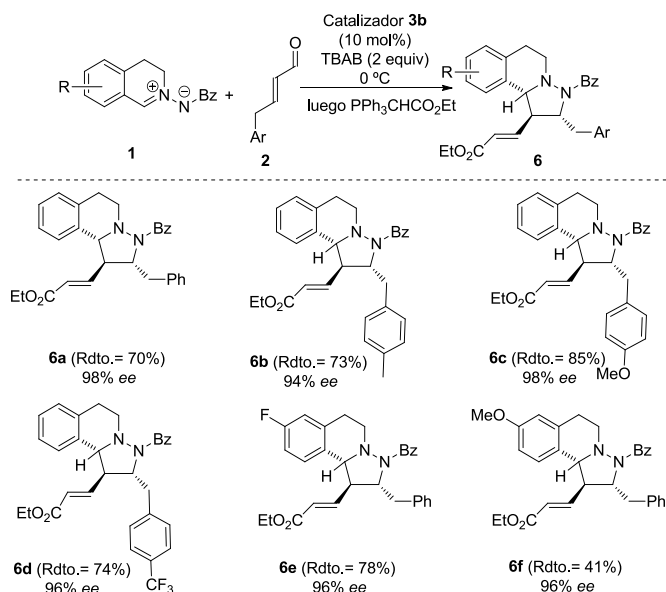


### ESQUEMA 7

Con objeto de conocer si el cambio de las condiciones de reacción producen un cambio en la *pseudo*-regioselectividad, sometimos a los mismos materiales de partida (**1** y **2**) a las condiciones encontradas en la optimización para los productos tipo ión iminio (entrada 11, **TABLA 1**).<sup>29</sup> Sorprendentemente, en todos los casos estudiados, tanto con grupos donadores (**2b-c**) como con grupos atractores (**2d**) en el aldehído y con otros dipolos sustituidos en posición 6 (**1e-f**), se obtuvo un único producto procedente de la reacción vía ión iminio con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (**ESQUEMA 8**).

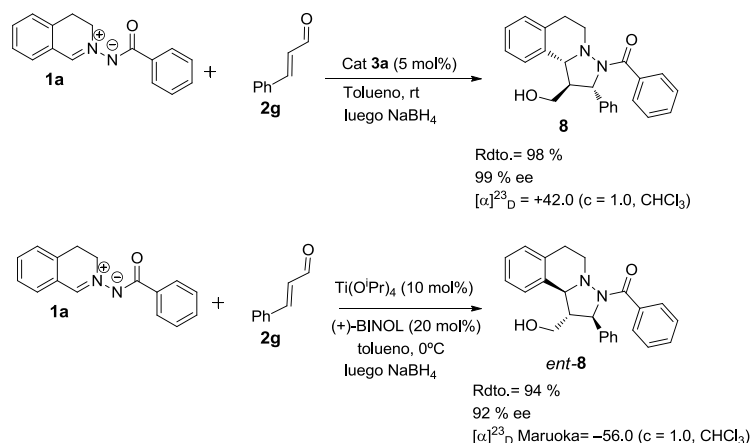
<sup>29</sup> En este caso los productos intermedios fueron derivatizados mediante una reacción de Wittig por una mayor estabilidad del producto final obtenido.





## ESQUEMA 8

En 2010 Maruoka *et al.* habían estudiado las reacciones dipolares entre *C,N*-azometinimas cíclicas con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizados con un complejo de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y (+)-BINOL (20 mol%), dando lugar a los cicloaductos correspondientes con buen rendimiento.<sup>30</sup> Para determinar la configuración absoluta de los productos obtenidos anteriormente vía iminio (productos **6**), se comparó la rotación óptica del producto **8**, obtenido a través de la reacción entre el cinamaldehído y el dipolo **1a**, con el descrito en la bibliografía (*ent*-**8**). Así podemos determinar de forma tentativa que en nuestro caso la configuración obtenida es 1*S*, 2*S*, 10*R* (**ESQUEMA 9**). Además, asumiendo que el curso de la reacción es semejante para todos los casos estudiados, se puede establecer que la estereoquímica, es decir, la disposición espacial de los sustituyentes, es la misma para los productos **6a-f**.



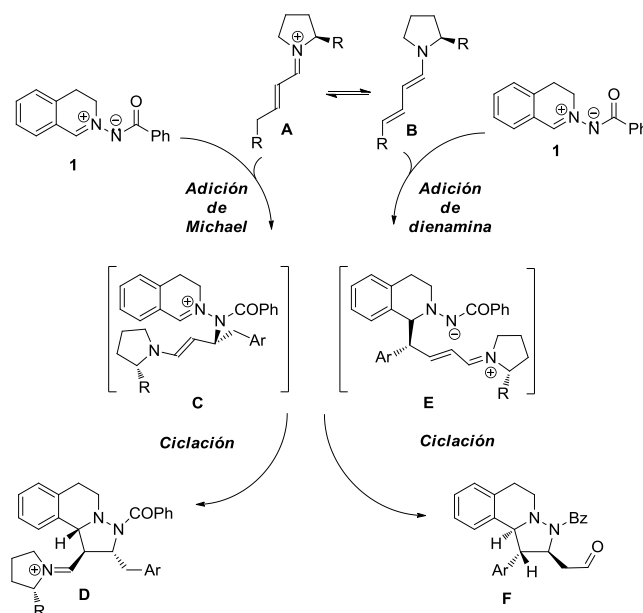
## ESQUEMA 9

<sup>30</sup> T.Hashimoto, Y.Maeda, M.Omote, H.Nakatsu, K.Maruoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 4076.

Desafortunadamente, hasta el momento todos los intentos para determinar la configuración absoluta mediante difracción de rayos-X de los productos vía dienamina (**5a-f**) han sido infructuosos, y en la actualidad estamos llevando a cabo distintas derivatizaciones para poder cristalizar dichos sustratos.

### 2.3- Consideraciones mecánicas

Inicialmente debemos considerar que se produce la condensación del aldehído **2** con el catalizador **3**, que puede dar lugar al iminio **A**, el cual está en equilibrio con la dienamina **B**. En el caso de los productos **6** (vía ión iminio), la reacción procede por una serie de pasos<sup>31</sup> a través del intermedio **C**, y una posterior ciclación al producto **D** (izquierda, **ESQUEMA 10**). Por otro lado, si la reacción transcurre a partir del intermedio **B**, se debe producir una primera adición al enlace C=N del dipolo para dar lugar al intermedio **E**, y finalmente una ciclación que conduce al producto final del dipolo **G** (derecha, **ESQUEMA 10**).



**ESQUEMA 10**

El equilibrio entre las especies **A** y **B**, y su reacción con el dipolo determina la selectividad obtenida en los productos vía ión iminio y dienamina. Recientemente hemos comprobado que la presencia de H<sub>2</sub>O en el dipolo, el cual es altamente higroscópico, puede ser una de las claves de esta reactividad. La utilización de TBAB en la obtención de los productos vía ión iminio, podría explicarse asumiendo que éste actúa como capturador o “scavenger” de H<sub>2</sub>O del dipolo. Un experimento TGA llevado a cabo en el SIdI (Servicio interdepartamental de Investigación) nos mostró que el dipolo contenía una molécula de H<sub>2</sub>O (6,5%; **FIGURA 4**). Por tanto parece que la ausencia o presencia de H<sub>2</sub>O en el dipolo es la que determina la selectividad ión iminio/ dienamina. En la actualidad estamos intentando explicar estos hechos mediante estudios de difracción de Rayos-X del dipolo **1a**, y cálculos DFT.

<sup>31</sup> Para ver otras propuestas mecánicas por pasos véase: A. Fraile, D. M. S. Schietroma, A. Albrecht, R. L. Davis, and K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 2773, y trabajos citados en él.

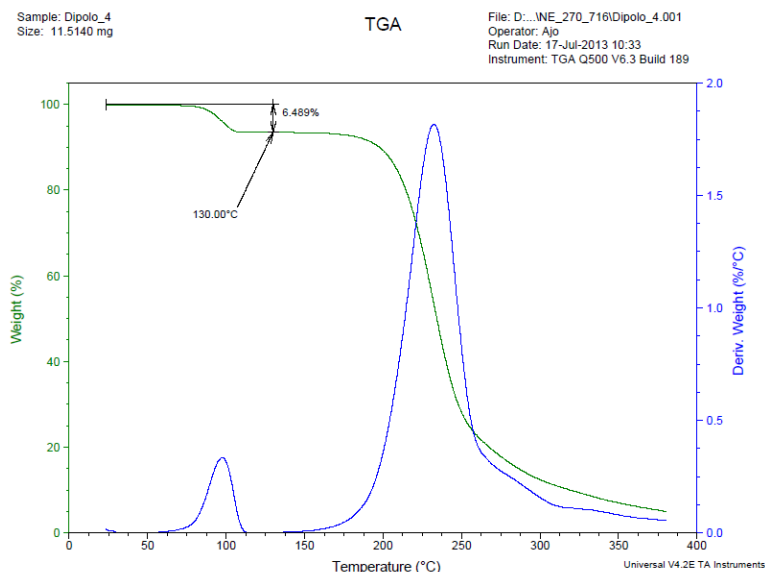


FIGURA 4

### 3.-PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1.-Técnicas, métodos generales y materiales

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (Supelco) de 0.2 mm de espesor. Se visualizaron con luz ultravioleta (294 nm), y se revelaron con ácido fosfomolibdico. Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (Merck, 230-400 mesh ASTM).

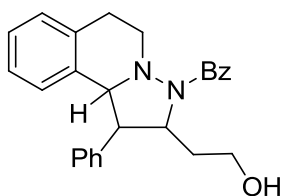
Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN se han realizado en un equipo Bruker AV-300 (300 y 75 MHz, respectivamente) a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado:  $\text{CDCl}_3$  (7.26 y 77.0 ppm). Todos los compuestos preparados mostraron una pureza superior al 96% en sus espectros de RMN. Las proporciones de los *pseudo*-regioisómeros se establecieron por integración de señales bien separadas en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos correspondientes. Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro Hewlett-Packard HP-5985 usando técnicas de impacto electrónico (EI) a 70 eV, FAB o electrospray (ESI). Los valores de rotación óptica ( $[\alpha]_D$ ) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro Perkin Elmer 241C. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100mL) utilizados. Los excesos enantioméricos fueron medidos mediante SFC-HPLC. Los aldehídos y C,N-azometininas cíclicas fueron preparados siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>32</sup>

<sup>32</sup> a) T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4076; b) Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, F. Cruz Acosta, C. Rodríguez-Esrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2543.

### 3.2-Procedimiento general para los alcoholes 5

En un vial se prepara una disolución del aldehído **2** (0.2 mmol) y el catalizador **3a** (0.02mmol) en diclorometano (0.2 mL). La disolución se enfrió a cero grados y posteriormente se añadió el dipolo **1** (0.1 mmol). Las reacciones fueron seguidas por espectroscopía <sup>1</sup>H-RMN hasta conversión total. Una vez obtenida una conversión completa, se añade etanol (0.8 mL) y NaBH<sub>4</sub> (0.2 mmol) a 0 °C. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina (TLC). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se trata con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna (eluyente indicado en cada compuesto), obteniéndose el producto puro.

#### (1-Fenil-2-(2-hidroxietyl)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (**5a**)



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) con un rendimiento del 68% y una *pseudo*-regioquímica >20:1. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IA [CO<sub>2</sub>/MeOH (90:10)]; 3.0 mL/min. Γminoritario= 14.181 min, Γmayoritario= 12.137 min, ee= 93%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> =

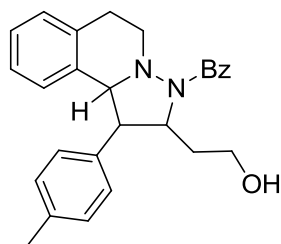
-66.1 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (m, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.20 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.72 (ddd, J = 11.3, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.27 (dt, J = 10.4, 5.4, 2.5 Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.74 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 138.7, 135.1, 133.8, 132.6, 130.4, 129.1, 128.6, 128.3, 128.3, 127.7, 127.7, 127.1, 126.7, 125.8, 69.8, 66.0, 60.2, 59.5, 49.5, 40.8, 29.7.

HRMS (FAB+) calculada para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: m/z 399.2073 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 399.2076 [M + H<sup>+</sup>].

#### (2-(2-Hidroxietyl)-1-(4-metilfenil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (**5b**)



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) con un rendimiento del 51% y una *pseudo*-regioquímica de 2.1:1. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IA [CO<sub>2</sub>/MeOH (90:10)]; 3.0 mL/min.

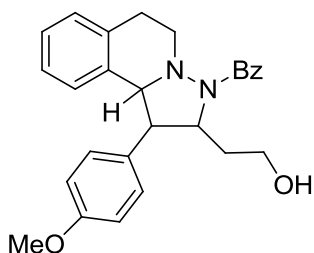
Γminoritario= 15.984 min, Γmayoritario= 13.378 min, ee= 80%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -88.8 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.05 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 11.2, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.66 (dt, J = 16.1, 2.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.68 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 137.3, 135.6, 135.2, 133.9, 132.6, 130.4, 129.8, 128.5, 128.3 (2C), 127.6, 127.0, 126.7, 125.7, 69.6, 66.0, 59.7, 59.5, 49.5, 40.8, 29.7, 21.1.

HRMS (FAB+) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: m/z 413.2229 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 413.2225 [M + H<sup>+</sup>].

**(2-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-metoxifenil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (5c)**



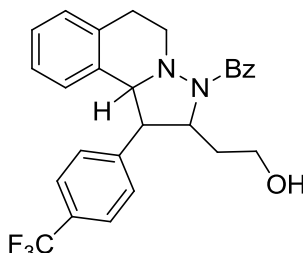
El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) con un rendimiento del 52% y una *pseudo*-regioquímica de 2.3:1. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IC [CO<sub>2</sub>/MeOH (75:25)]; 3.0 mL/min. Γminoritario= 14.758 min, Γmayoritario= 11.265 min, ee= 94%. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -106.7 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (ddd, J = 11.2, 8.2, 3.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 159.1, 135.2, 133.9, 132.6, 130.5, 130.4, 129.6, 128.3 (2C), 127.6, 127.0, 126.8, 125.7, 114.6, 69.6, 65.9, 59.5, 59.4, 55.3, 49.5, 40.7, 29.7.

HRMS (FAB+) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: m/z 429.2178 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 429.2167 [M + H<sup>+</sup>].

**(2-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (5d)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) con un rendimiento del 83% y una *pseudo*-regioquímica >20:1. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IB [CO<sub>2</sub>/MeOH (95:5)]; 3.0 mL/min. Γminoritario= 14.761 min, Γmayoritario= 11.499 min, ee= 96%. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -43.8 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

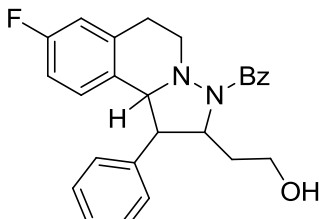
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 5H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 – 4.75 (ddd, J = 11.4, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 3.49 – 3.30 (m, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.79 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 14.8, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.84 (tt, J = 13.9, 3.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 143.1, 134.9, 133.3, 132.6, 130.7, 130.1 (c, J<sub>C-F</sub> = 129.6 Hz), 129.7 (c, J<sub>C-F</sub> = 206 Hz), 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 127.4, 126.5, 126.2, 126.0, 70.0, 66.0, 60.0, 59.3, 49.1, 40.8, 29.7.

<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.5 (s).

HRMS (FAB+) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: m/z 467.1946 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 467.1948 [M + H<sup>+</sup>].

**(1-Fenil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-il)(fenil)metanona (5e)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) con un rendimiento del 44% y una *pseudo*-regioquímica de 6:1. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IB [CO<sub>2</sub>/MeOH (95:5)]; 3.0 mL/min. Γminoritario= 8.154 min, Γmayoritario= 7.681 min, ee=

86%. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -71.2 (c= 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 – 7.63 (m, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 6H), 7.21 – 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 1H), 6.49 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.01 (dd, J =

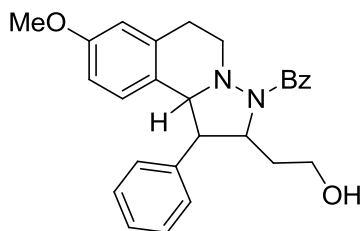
8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.69 (ddd,  $J = 12.6, 9.6, 5.1$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.73 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.14 (m, 3H), 3.03 – 2.80 (m, 1H), 2.66 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 2.17 (ddd,  $J = 18.8, 9.4, 5.0$  Hz, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 138.4, 135.1, 134.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz) 130.5, 129.2, 128.6, 128.3, 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 114.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.1$  Hz), 113.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.5$  Hz), 69.4, 65.9, 60.2, 59.4, 49.0, 40.7, 30.9, 29.8.

$^{19}\text{F}$  RMN (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.2 (s).

HRMS (FAB+) calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_2$ :  $m/z$  417.1978 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], encontrada:  $m/z$  417.1977 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**(1-Fenil-2-(2-hidroxietil)-8-metoxi-1,5,6,10b-tetrahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H-il)(fenil)metanona (5f)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ ) con un rendimiento del 25% y una *pseudo*-regioquímica de 1.4:1. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IA [ $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (85:15)]; 3.0 mL/min.  $\Gamma_{\text{minoritario}} = 9.981$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} = 8.708$  min, ee= 91%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76$

( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H), 7.39 (m, 7H), 7.28 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J = 11.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.78 (ddd,  $J = 11.1, 8.1, 3.6$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.81 (ddt,  $J = 14.1, 10.8, 3.3$  Hz, 1H).

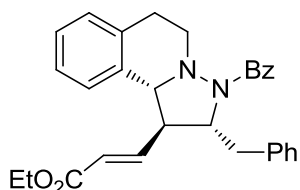
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 157.5, 137.7, 134.2, 133.0, 129.4, 128.1, 127.6, 127.3, 126.7, 126.6 (2C), 125.0, 112.0, 111.1, 68.5, 65.0, 59.4, 58.5, 54.2, 48.4, 39.8, 29.0.

HRMS (FAB+) calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ :  $m/z$  428.2178 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], encontrada:  $m/z$  429.2168 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**3.3- Procedimiento general para la síntesis de los productos 6.**

En un vial se prepara una disolución con el aldehído **2** (0.2 mmol), bromuro de tetrabutil amonio (0.2 mmol) y el catalizador **3b** (0.01 mmol) en tolueno (0.2 mL) a 0 °C. Posteriormente se añade el dipolo **1** (0.1 mmol) y la mezcla se deja agitando a 0 °C. La evolución de la reacción se sigue por  $^1\text{H}$ -RMN. Una vez finalizada la reacción se añade diclorometano (0.4 mL) y el trifenilfosforanilidenacetato de etilo (0.2 mmol). La reacción se deja a t.a., y una vez finalizada, el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente indicado en cada compuesto), obteniéndose el producto puro.

**(E)-3-((1R,2R,10bR)-2-benzil-3-benzoil-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (6a)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 6:1 hexano/ $\text{AcOEt}$ ) con un rendimiento del 70%. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IA [ $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (90:10)]; 3.0 mL/min.  $\Gamma_{\text{minoritario}} = 11.676$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} = 9.481$  min, ee= 98%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

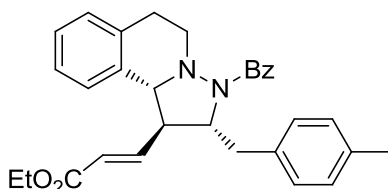
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.36 (m, 5H), 7.23 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 5.70 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.78 (ddd,  $J = 8.9, 6.9, 4.5$  Hz, 1H), 4.35

(dc,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 2H), 4.27 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 165.6, 144.7, 136.8, 135.54, 133.2, 132.9, 130.2, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 126.8, 125.8, 124.9, 66.6, 65.7, 60.4, 53.6, 48.9, 38.6, 29.3, 14.2.

HRMS (FAB+) calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ :  $m/z$  467.2335 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], encontrada:  $m/z$  467.2328 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**(E)-3-((1R,2R,10bR)-(3-benzoil-2-(4-metilbenzil))-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (6b)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 6:1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 73%. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak ID [ $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (80:20)]; 3.0 mL/min.  $\Gamma_{\text{minoritario}} = 12.362$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} =$

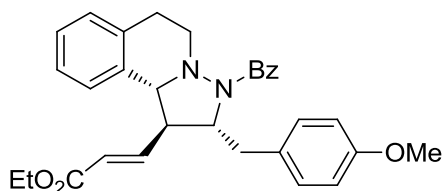
9.949 min, ee= 94%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.23 (m, 6H), 7.00 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.44 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.29 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.21 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 13.5, 4.4$  Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 166.0, 145.2, 136.7, 136.0, 134.2, 133.6, 133.4, 130.5, 129.4, 128.8, 128.6, 128.0 (2C), 127.7, 127.5, 126.3, 125.2, 67.1, 66.3, 60.8, 54.1, 49.4, 38.8, 29.8, 21.4, 14.6.

HRMS (FAB+) calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ :  $m/z$  481.2491 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], encontrada:  $m/z$  481.2497 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**(E)-3-((1R,2R,10bR)-3-benzoil-2-(4-metoxibenzil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (6c)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 6:1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 85%. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IA [ $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (80:10)]; 3.0 mL/min.

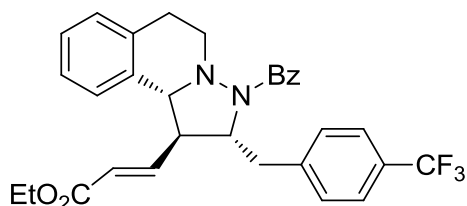
$\Gamma_{\text{minoritario}} = 14.298$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} = 11.213$  min, ee= 98%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.24 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 5.71 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.74 (dt,  $J = 8.9, 5.6$  Hz, 1H), 4.36 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 165.6, 144.7, 136.8, 135.5, 133.2, 132.9, 130.2, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 126.8, 125.8, 124.9, 66.6, 65.7, 60.4, 53.5, 48.9 (2C), 38.6, 29.3, 14.2.

HRMS (FAB+) calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ :  $m/z$  497.2440 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], encontrada:  $m/z$  497.2432 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**(E)-3-((1R,2R,10bR)-3-benzoil-2-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (6d)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 6:1 hexano/AcOEt)

con un rendimiento del 74%. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IA [CO<sub>2</sub>/MeOH (80:10)]; 3.0 mL/min.  $\Gamma_{\text{minoritario}} = 8.231$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} = 5.994$  min, ee= 96%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

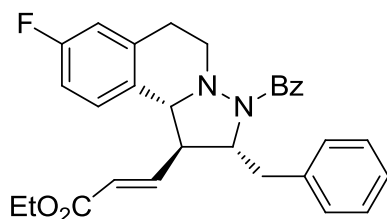
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.75 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 5H), 7.11 – 6.94 (m, 3H), 6.83 – 6.71 (m, 2H), 5.36 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.56 (td,  $J = 8.5, 3.7$  Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 3H), 3.41 (dd,  $J = 13.2, 3.5$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.2, 8.4$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 19.0, 9.8$  Hz, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.52 – 2.33 (m, 2H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  170.0, 165.4, 144.4, 141.1, 135.2, 133.0, 132.7, 130.4 (2C), 129.3 (c,  $J_{\text{C-F}} = 129.0$  Hz), 128.5, 128.3, 127.7 (2C), 127.3, 126.0, 125.4 (c,  $J_{\text{C-F}} = 15.7$  Hz), 125.3 (c,  $J_{\text{C-F}} = 196.0$  Hz), 125.0, 66.7, 65.4, 60.5, 54.2, 49.2, 39.5, 29.4, 14.0.

**<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  -62.48 (s).

**HRMS (FAB+)** calculada para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: m/z 535.2209 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 535.2202 [M + H<sup>+</sup>].

**(E)-3-((1R,2R,10bR)-2-benzil-3-benzoil-8-fluoro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (6e)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 6:1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 78%. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak IB [CO<sub>2</sub>/MeOH (95:5)]; 3.0 mL/min.  $\Gamma_{\text{minoritario}} = 11.391$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} =$

10.531 min, ee= 96%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

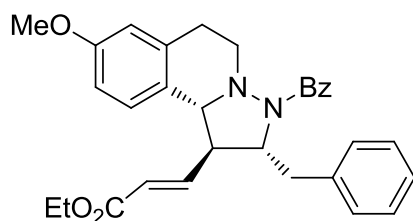
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.00 – 6.75 (m, 4H), 5.62 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.69 (dt,  $J = 8.9, 5.6$  Hz, 1H), 4.26 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.12 (c,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.51 (dd,  $J = 16.5, 10.2$  Hz, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  170.1, 165.5, 161.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 144.5, 136.8, 135.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 30$  Hz), 135.6, 130.3, 128.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 33$  Hz), 128.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 12$  Hz), 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 126.9, 125.2, 114.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 84$  Hz), 113.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 87$  Hz), 66.3, 65.7, 60.6, 53.7, 48.5, 38.6, 29.5, 14.2.

**<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  -115.0 (s)

**HRMS (FAB+)** calculada para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: m/z 485.2240 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: 485.2234 [M + H<sup>+</sup>].

**(E)-3-((1R,2R,10bR)-2-benzil-3-benzoil-8-metoxi-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirazolo[5,1-a]isoquinolin-1-il)prop-2-enoato de etilo (6f)**



El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento general como una espuma blanca tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 6:1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 41%. El ee fue determinado por SFC-HPLC usando una columna Chiralpak ID [CO<sub>2</sub>/MeOH (75:25)]; 3.0 mL/min.  $\Gamma_{\text{minoritario}} = 9.583$  min,  $\Gamma_{\text{mayoritario}} = 8.276$  min, ee= 96%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.7$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.29 (m, 5H), 7.01 – 6.84 (m, 2H), 6.72 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.62 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.14 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.34 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.13 (c,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 1.37 (dd,  $J = 12.1, 4.9$  Hz, 2H).



**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170.0, 165.6, 158.6, 144.9, 136.9, 135.6, 134.6, 130.3, 130.1, 128.4 (2C), 128.2, 127.6, 126.8, 125.1, 124.9, 113.2, 112.2, 66.3, 65.8, 60.4, 55.2, 53.8, 48.8, 38.6, 29.6, 14.2.

**HRMS (FAB+)** calculada para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: m/z 497.2440 [M + H<sup>+</sup>], encontrada: m/z 497.2441 [M + H<sup>+</sup>].

#### 4.-CONCLUSIONES

En la presente memoria se ha presentado un trabajo preliminar sobre el control dienamina/ iminio de C,N-azometiniminas cíclicas a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Como conclusiones se puede afirmar que:

- 1) Se ha logrado un control total en las reacciones vía iminio, mientras que sobre la vía dienamina solo es parcial y depende del sustituyente presente tanto en el anillo aromático del aldehído como en el dipolo.
- 2) Mediante este proceso es posible la obtención de esqueletos isoquinolínicos de interés biológico.