



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE 3-FENIL-N-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINAS

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. I. JOSÉ IGNACIO PÉREZ ORTIZ



TUTOR: DR. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

AÑO: 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de una beca de maestría (No. de registro 235610).

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico recibido a través de una beca de maestría (No. de registro 235610).

Al Dr. Francisco Yuste López por permitirme trabajar bajo su asesoría a lo largo del presente proyecto.

A los doctores Benjamín Ortiz Mendoza, Rubén Sánchez Obregón, Virginia Maricela Mastranzo, José Luis Olivares y David Cruz Cruz, por el apoyo recibido durante la realización del presente proyecto.

A la Q. María de los Ángeles Peña G. y a la M. en C. Elizabeth Huerta S. por toda la disponibilidad y apoyo para la obtención de los análisis espectroscópicos.

A los sinodales, doctores Luis Ángel Maldonado Graniel, Gustavo Alberto García de la Mora, José Mario Ordoñez Palacios, René Miranda Ruvalcaba y Alejandro Cordero Vargas.

DEDICATORIAS

A dios por permitirme completar una más de mis metas.

A mis padres, José Estanislao Pérez Jiménez y Alejandra Ortiz Álvarez por todo el apoyo y los sacrificios que han hecho por mí, a ustedes les debo lo que soy.

A Francis Araceli Ramos Carrera, por todo el apoyo y cariño incondicional que siempre he recibido de ti.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Reacción de Bischler-Napieralski.	1
1.2 Reacción de Pictet –Spengler.	2
1.3 El grupo sulfinilo como inductor quiral.	3
2. HIPÓTESIS.	6
3. OBJETIVOS.	9
4. RESULTADOS Y DICUSIÓN.	10
4.1 Secuencia sintética empleada para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 4 .	10
4.2 Síntesis de <i>p</i> -tolil fenil sulfóxidos 1 .	11
4.3 Condensación de (<i>S</i>)- 1 con la (<i>S</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden- <i>p</i> -tolilsulfinamida para obtener 2 .	13
4.4 Reacciones de <i>N</i> -desulfinilación de sulfinamidas 2 .	14
4.5 Reacción de Pictet-Spengler <i>p</i> -tolilsulfinil-dirigida de feniletilaminas 3 .	15
5. CONCLUSIONES.	17
6. PARTE EXPERIMENTAL.	18
6.1 Métodos generales.	18
6.2 Preparación de sulfóxidos 1a y 1d .	18
6.2.1 (<i>S</i>)-2-Metil-4-metoxi-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (1a).	18
6.2.2 (<i>S</i>)-2-Metil-4,5-dimetoxi-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (1d).	19
6.3 Preparación de sulfóxidos 8 .	19
6.3.1 (<i>S</i>)-1-(3-Metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (8b).	19
6.3.2 (<i>S</i>)-1-(4-Metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (8c).	20

6.3.3 (S)-1-(3,4-Dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (8e).	20
6.4 Preparación de cloro sulfóxidos 9 .	20
6.4.1 (S)-1-(Clorometil)-3-metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (9b).	21
6.4.2 (S)-1-(Clorometil)-4-metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (9c).	21
6.4.3 (S)-1-(Clorometil)-3,4-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (9e).	21
6.5 Preparación de sulfóxidos 1b , 1c y 1e .	22
6.5.1 (S)-2-Metil-6-metoxi-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (1b).	22
6.5.2 (S)-2-Metil-5-metoxi-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (1c).	22
6.5.3 (S)-5,6-Dimetoxi-2-metil-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benceno (1e).	23
6.6 Preparación de <i>p</i> -tolilsulfinamidas 2 .	23
6.6.1 (S)- <i>N</i> -(1-Fenil-2-(5-metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)etil)- <i>p</i> -tolilsulfinamida (2a).	23
6.6.2 (S)- <i>N</i> -(1-Fenil-2-(3-metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)etil)- <i>p</i> -tolilsulfinamida (2b).	24
6.6.3 (S)- <i>N</i> -(1-Fenil-2-(4,5-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)etil)- <i>p</i> -tolilsulfinamida (2d).	24
6.6.4 (S)- <i>N</i> -(1-Fenil-2-(3,4-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil)etil)- <i>p</i> -tolilsulfinamida (2e).	24
6.7 Preparación de aminas 3 .	25
6.7.1 (S)-1-Fenil-2-(5-metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3a).	25
6.7.2 (S)-1-Fenil-2-(3-metoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3b).	25
6.7.3 (S)-1-Fenil-2-(4,5-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3d).	26
6.7.4 (S)-1-Fenil-2-(3,4-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3e).	26
6.8 Preparación de tetrahidroisoquinolinas 4 .	27
6.8.1 (3 <i>S</i>)-3-Fenil-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4a).	27
6.8.2 (3 <i>S</i>)-3-Fenil-2-metil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4b).	27
6.8.3 (3 <i>S</i>)-3-Fenil-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4d).	28
6.8.4 (3 <i>S</i>)-6,7-Dimetoxi-3-fenil-5-(<i>S</i>)-(p-tolilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4e).	28
7. REFERENCIAS.	29

INDICE DE FIGURAS

Esquema 1. Ciclación-reducción de Bischler-Napieralski.	1
Esquema 2. Reacción general de Pictet–Spengler.	2
Esquema 3. Ciclación dirigida por el grupo activador.	2
Esquema 4. Sustitución <i>ipso</i> del grupo trimetilsililo en la síntesis de tetrahidroisoquinolinas.	3
Esquema 5. Estereoinversión térmica del grupo sulfinilo.	4
Esquema 6. Síntesis de Andersen de sulfóxidos enantiopuros.	4
Esquema 7. Preparación de (-)-(<i>S</i>)- <i>p</i> -toluensulfinato de mentilo.	5
Esquema 8. Síntesis de (<i>S</i>)-(-)-xilopinina.	7
Esquema 9. Evolución inesperada de Va bajo condiciones de Pictet-Spengler.	8
Esquema 10. Ruta sintética para la preparación de las 3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 4 .	10
Esquema 11. Preparación de 1a y 1d .	11
Esquema 12. Preparación de 1b , 1c y 1e .	12
Esquema 13. Preparación de 7e .	13
Esquema 14. Condensación tipo Mannich de (<i>S</i>)- 1 con <i>N</i> -benciliden- <i>p</i> -tolilsulfinamida.	14
Esquema 15. Reacciones de <i>N</i> -desulfinilación de 2 .	14
Esquema 16. Reacciones de ciclación de Pictet-Spengler.	15
Esquema 17. Síntesis de (3 <i>S</i>)-6,7-dimetoxi-3-fenil-5-(<i>S</i>)-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5e).	16
Esquema 18. Síntesis de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.	16

1. INTRODUCCION

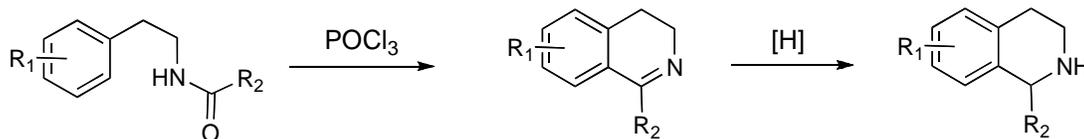
Las aminas y heterocícllos que contienen nitrógeno son elementos estructurales importantes que se encuentran presentes en un gran número de fármacos y agroquímicos tanto de origen natural como sintético que generalmente presentan actividades biológicas importantes. Un ejemplo lo constituyen la gran variedad de alcaloides que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza.¹

Existen metodologías clásicas para la síntesis de tetrahydroisoquinolinas, entre las cuales se encuentran la ciclación-reducción de Bischler-Napieralski y la ciclación de Pictet- Spengler, de las cuales se han desarrollado modificaciones asimétricas² que han permitido la obtención de un gran número de alcaloides que contienen núcleos tetrahydroisoquinolínicos.

1.1 Reacción de Bischler-Napieralski

En los últimos años, la reacción secuencial de ciclación-reducción de Bischler-Napieralski ha sido la más empleada para la síntesis de alcaloides isoquinolínicos.^{2,3}

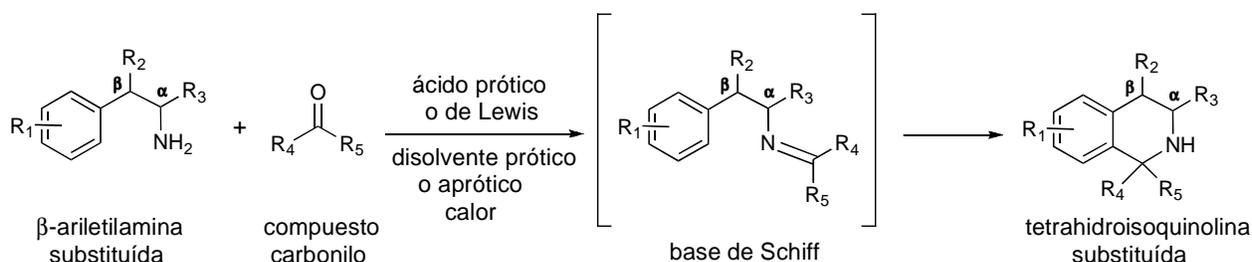
En la reacción de Bischler-Napieralski, un derivado acilado de una feniletilamina es tratado con un agente deshidratante (como P_2O_5 , $POCl_3$, etc). La reacción toma lugar a través de una ciclodeshidratación formando una 3,4-dihidroisoquinolina, la cual mediante reducción produce la tetrahydroisoquinolina correspondiente (Esquema 1).³



Esquema 1. Ciclación-reducción de Bischler-Napieralski.

1.2 Reacción de Pictet–Spengler

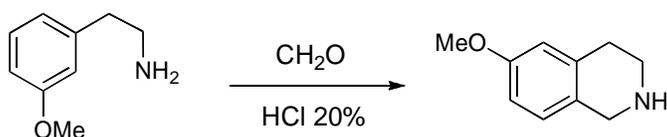
La reacción de Pictet–Spengler es uno de los métodos más comunes para la preparación de tetrahidroisoquinolinas. En esta reacción, una β -ariletilamina se ciclocondensa con un aldehído o cetona o su equivalente sintético en medio ácido o neutro, vía una base de “Schiff” intermediaria (Esquema 2).⁴



R_1 = H, alquilo, arilo, O-alquilo; R_{2-3} = H, alquilo o arilo; R_{4-5} = H, alquilo o arilo;
ácido prótico: HCl, H₂SO₄, ác. trifluoroacético, gel de sílice; ácido de Lewis: BF₃·Et₂O

Esquema 2. Reacción general de Pictet–Spengler.

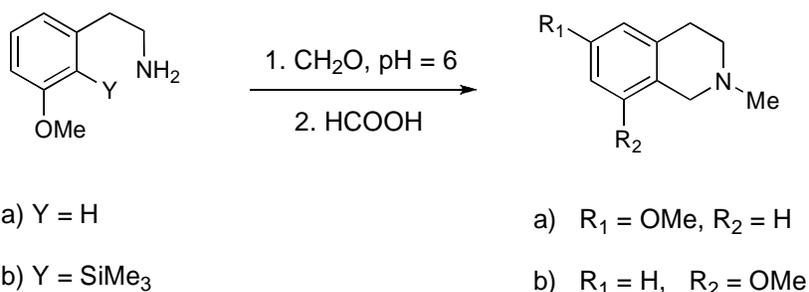
Un inconveniente de esta reacción ocurre cuando existe más de un sitio disponible para la ciclación. Se ha visto que en la reacción de Pictet–Spengler la posición *orto* menos impedida estéricamente es el sitio preferido para la ciclación y también que ésta procede con buenos rendimientos cuando la β -ariletilamina inicial posee un grupo electrodonador en la posición 3.⁴ En este caso, la reacción muestra una fuerte preferencia hacia la ciclación en la posición *para* al grupo activador, como se muestra en el Esquema 3.⁵



Esquema 3. Ciclación dirigida por el grupo activador.

Una opción para evitar la formación de productos no deseados es bloquear la posición en la cual no se desea llevar a cabo la ciclación con algún grupo funcional, que generalmente es un átomo de bromo,⁵ pero esta alternativa presenta la desventaja de aumentar dos etapas a la secuencia sintética, la de sustituir la posición a bloquear y la de remover el grupo utilizado, lo que se traduce en la disminución del rendimiento global.

Otra alternativa usada con éxito por Miller y Tsang,⁶ fue la de usar un grupo funcional que pueda activar la ciclación regioselectiva mediante un ataque a la posición *ipso*. Para este propósito utilizaron el grupo trimetilsililo, pues está ampliamente descrito que este grupo sufre sustitución *ipso* con una variedad de electrófilos.⁷ Ellos demostraron que el grupo trimetilsililo puede ser usado para activar la sustitución *ipso* en la reacción de Pictet-Spengler a fin de controlar la regioselectividad en la síntesis de tetrahydroisoquinolinas (Esquema 4). El calentamiento de 3-metoxi-2-trimetilsililfenetilamina con formaldehído a pH = 6 seguido de calentamiento con ácido fórmico para llevar a cabo la *N*-metilación de Eschweiler-Clarke produjo la *N*-metil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con 72% de rendimiento. Sin embargo, cuando 3-metoxifenetilamina se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones solo se obtuvo la *N*-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con 22% de rendimiento.



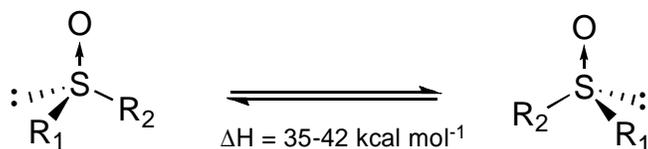
Esquema 4. Sustitución *ipso* del grupo trimetilsililo en la síntesis de tetrahydroisoquinolinas.

Este control regioselectivo fue aprovechado por Cutter y col. en la síntesis de diversos alcaloides isoquinolínicos tetracíclicos quienes utilizaron como paso clave la ciclación de Pictet-Spengler *ipso* dirigida por el grupo trimetilsililo.⁸

1.3 El grupo sulfinilo como inductor quiral

El grupo sulfinilo se encuentra entre los inductores quirales más versátiles y populares.⁹ La eficacia del grupo sulfóxido deriva de las diferencias estéricas y estereoelectrónicas que se presentan entre los sustituyentes del átomo de azufre estereogénico: el oxígeno, dos grupos arilo o alquilo diferentes y el par de electrones que actúa como cuarto sustituyente, los cuales son capaces de diferenciar las caras diastereotópicas de un centro de reacción próximo o aún lejano. A pesar de la posibilidad de sufrir inversión piramidal, el grupo sulfinilo es ópticamente muy

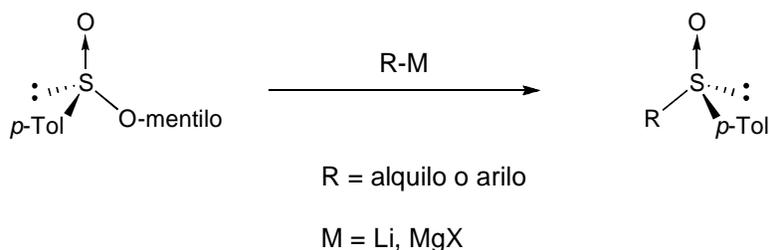
estable, pues la barrera energética que hay que vencer para que la estereoinversión térmica ocurra a una velocidad considerable, se alcanza a temperaturas cercanas a 200 °C, (Esquema 5).⁹



Esquema 5. Estereoinversión térmica del grupo sulfinilo.

La utilidad del grupo sulfinilo deriva de sus características intrínsecas que determinan una gran facilidad de introducción y remoción junto con una notable capacidad como inductor en reacciones de muy diversa índole, es decir, las tres etapas en la que está implicado cualquier inductor quiral.

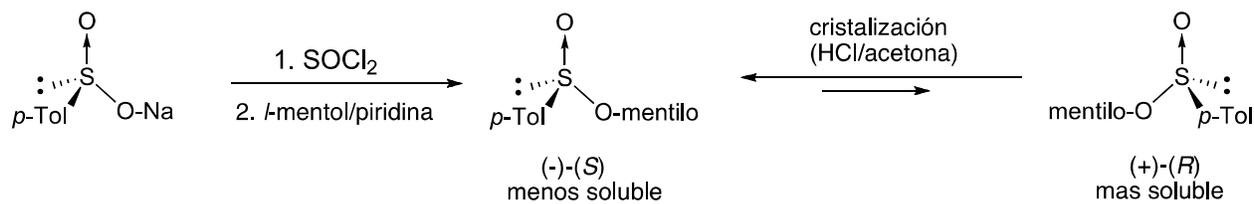
Los métodos más comunes para preparar sulfóxidos ópticamente puros son tres: (a) la resolución óptica de la mezcla racémica, (b) la oxidación asimétrica de los correspondientes sulfuros y, (c) la síntesis de Andersen. Los primeros dos métodos hace ya algún tiempo que cayeron en desuso debido a que solo en muy pocos casos conducen a altos excesos enantioméricos. Así, el método más utilizado es el de la síntesis de Andersen, que consiste en hacer reaccionar un éster sulfínico ópticamente activo con un reactivo de Grignard o un alquil-litio (Esquema 6).¹⁰ Esta reacción ocurre por un mecanismo S_N2 con una completa inversión de la configuración en el átomo de azufre.⁹



Esquema 6. Síntesis de Andersen de sulfóxidos enantiopuros.

El éster sulfínico ópticamente puro más común para la preparación de sulfóxidos quirales es el (-)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo, el cual es preparado por reacción de *l*-mentol y el cloruro del ácido *p*-toluensulfínico. Esta reacción de esterificación no muestra estereoselectividad alguna. Sin embargo, Solladié logró evitar la cristalización fraccionada de los diastereoisómeros

promoviendo la epimerización de los ésteres sulfínicos catalizada con HCl, con la finalidad de desplazar el equilibrio hacia el isómero menos soluble, el cual cristaliza, mientras que el otro permanece en solución (Esquema 7). Mediante cristalizaciones sucesivas logró obtener el diastereoisómero puro en un rendimiento de 90%.¹¹

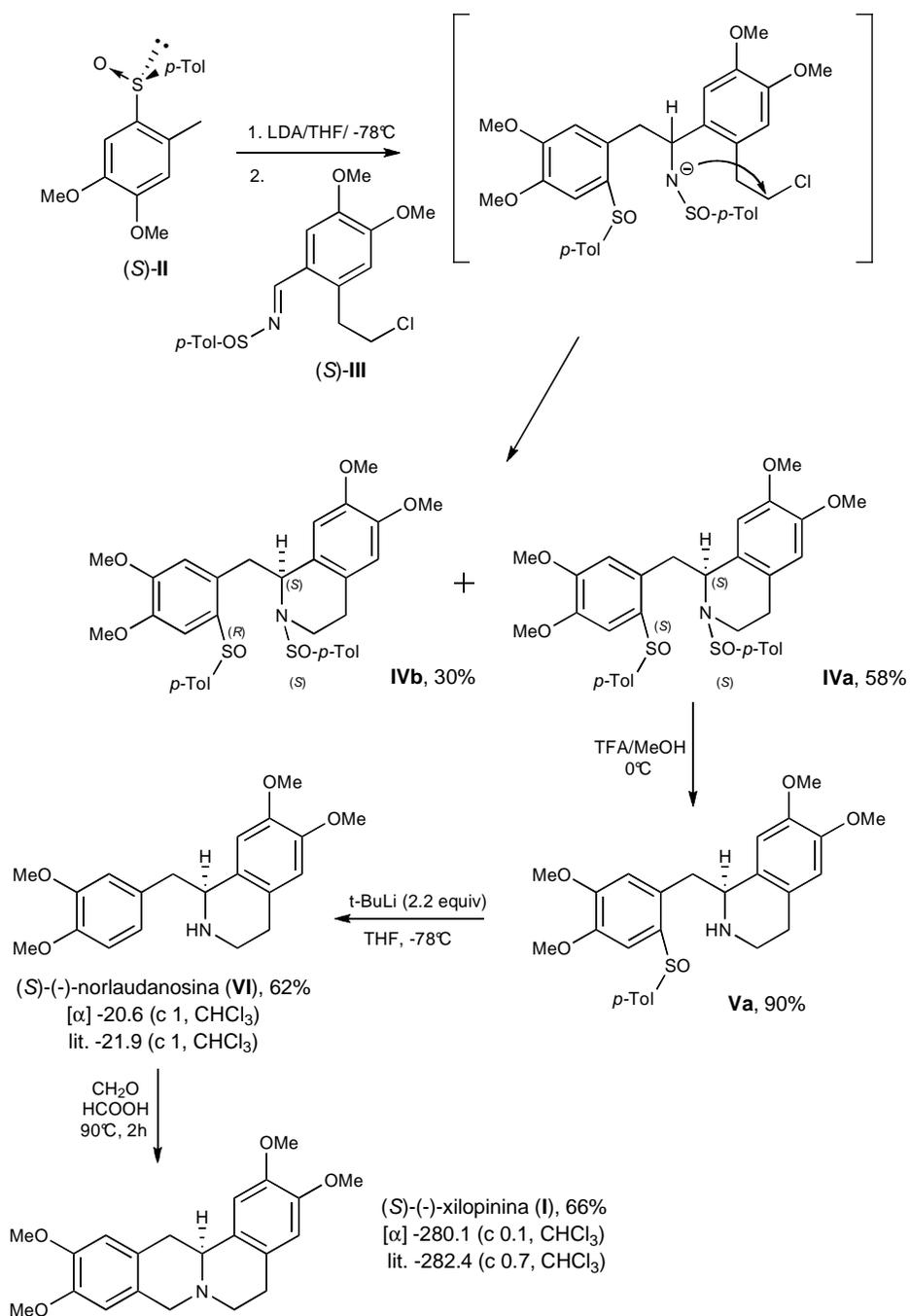


Esquema 7. Preparación de (-)-(S)-*p*-toluensulfinato de mentilo.

2. HIPÓTESIS

Muy recientemente nuestro grupo de trabajo describió la síntesis de la (*S*)-(-)-xilopinina (**I**),¹² un alcaloide típico de la familia de las tetrahidroprotoberberinas, aislado de *Xylopiya discreta*.¹³ La secuencia sintética empleada para su preparación se presenta en el Esquema 8. La condensación del carbanión bencílico derivado del 2-*p*-tolilsulfinil-4,5-dimetoxitolueno **II** y la *N-p*-tolilsulfinilaldimina **III** generó una mezcla diastereoisomérica 2:1 de las 1-benciltetrahidroisoquinolinas **IVa** y **IVb**.¹⁴ Esta mezcla se separó fácilmente por cromatografía “flash” y el diastereoisómero mayoritario **IVa**, de configuración (*S*) en el nuevo centro quiral,¹⁵ se empleó para completar la secuencia sintética. La reacción de *N*-desulfinilación de **IVa** con ácido trifluoroacético en MeOH a 0 °C produjo la amina secundaria **Va** en 90% de rendimiento. Con el objeto de realizar la ciclación regioselectiva que permitiera la síntesis de xilopinina (**I**), se procedió a eliminar el grupo SO-*p*-Tol de **Va** por reacción con *t*-BuLi a -78 °C en THF, lo cual dio origen a la (*S*)-(-)-norlaudanosina **VI** en 62% de rendimiento. Finalmente, la ciclación de Pictet-Spengler de **VI** con formaldehído acuoso y ácido fórmico, produjo la (*S*)-(-)-xilopinina en 66% de rendimiento. Las propiedades espectroscópicas de **VI** y de **I** fueron muy similares a las informadas para los correspondientes productos naturales de configuración conocida^{16,17} indicando que ambos compuestos tienen la configuración (*S*) en el carbono quiral y que sus precursores **IVa** y **Va** también tienen la configuración (*S*) en el átomo de carbono.

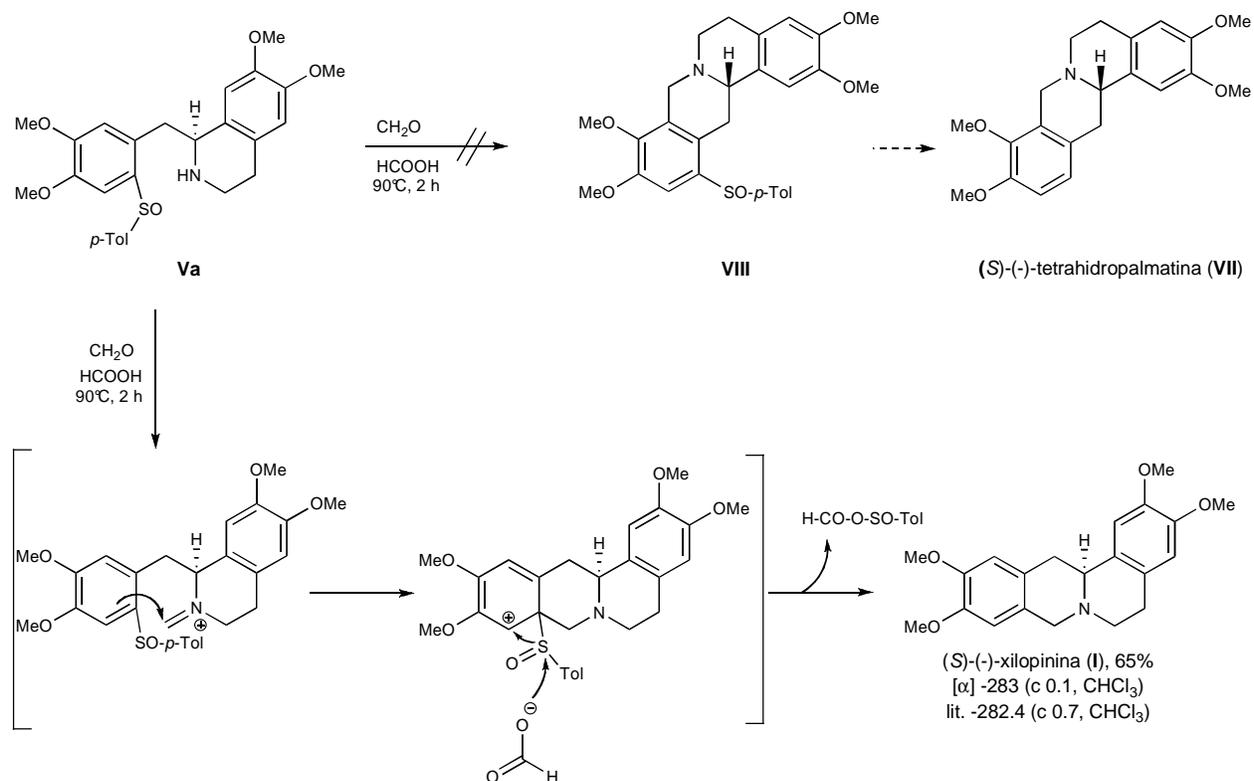
Considerando que el isómero de la xilopinina, la (*S*)-(-)-tetrahidropalmatina (**VII**), se podía obtener de **Va** modificando el orden de las etapas del Esquema 8, se aplicó la reacción de Pictet-Spengler a **Va**. Esta reacción produciría el sulfóxido **VIII** que por *C*-desulfinilación conduciría a **VII** (Esquema 9). Sin embargo, cuando **Va** fue sometido a las condiciones de la reacción de Pictet-Spengler (CH₂O acuoso/HCOOH, 90 °C, 2 h) se obtuvo la (*S*)-(-)-xilopinina como único producto de reacción, en 65% de rendimiento (Esquema 9). Aparentemente la reacción toma lugar por ataque del anillo aromático al ión iminio intermediario resultante de la reacción del formaldehído con la amina secundaria **Va**. Enseguida, el anión formiato ataca al grupo sulfinilo cargado positivamente del intermediario de Wheland resultante, recuperando la aromaticidad y eliminando el grupo sulfinilo como un anhídrido mixto. Desde el punto de vista sintético, este hecho acorta la ruta sintética para la preparación de la xilopinina, en una etapa y con mejor



Esquema 8. Síntesis de la (S)-(-)-xilopinina.

rendimiento que el presentado en el Esquema 8. Sin embargo, el aspecto mas valioso de este hallazgo es que al parecer, este es el primer ejemplo del empleo del grupo sulfinilo como un grupo *ipso*-director en las reacciones de sustitución electrofílica aromática. Esto indudablemente generará un gran número de aplicaciones en la química de los aril sulfóxidos, especialmente las

relacionadas con la síntesis de tetrahidroisoquinolinas ópticamente puras a partir de las aminas resultantes de las reacciones de bencil carbaniones con iminas.¹⁴



Esquema 9. Evolución inesperada de **Va** bajo condiciones de Pictet-Spengler.

Con la finalidad de establecer si el grupo sulfinilo se comporta efectivamente como un sustituyente *ipso*-director en las reacciones de S_E aromática, se preparó una serie de 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-feniletilaminas **3** apropiadamente substituidas en el anillo aromático con grupos electrodonadores (OMe) (ver adelante). Estos compuestos se sometieron a las condiciones de reacción de la ciclación de Pictet-Spengler (CH₂O acuoso/HCOOH, 90 °C) y los productos obtenidos se analizaron para determinar si se había dado o no la ciclación *ipso* esperada. Los resultados de este estudio constituyen la parte medular de esta tesis.

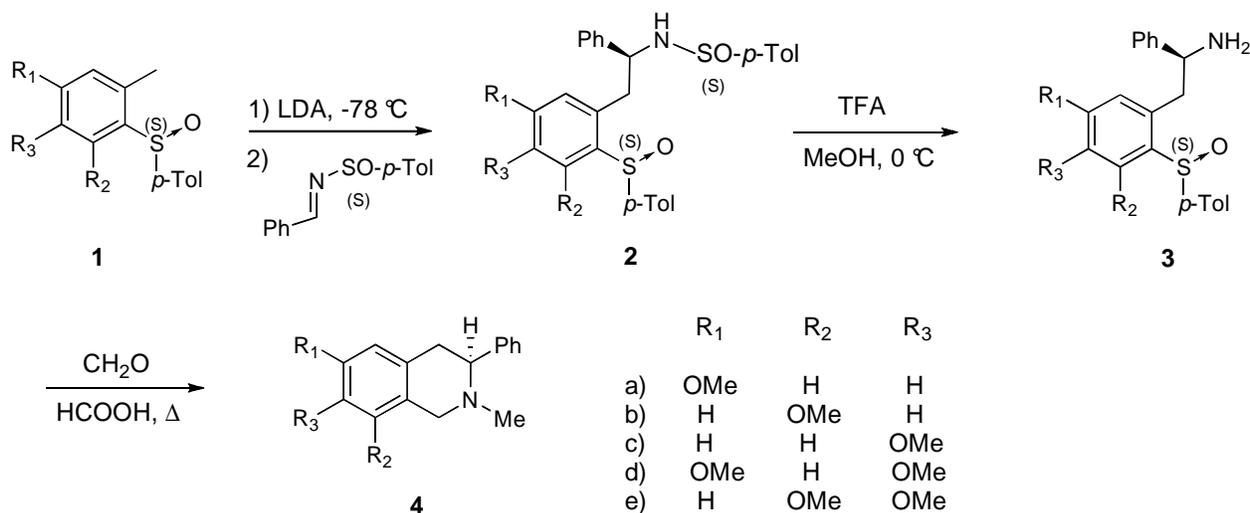
3. OBJETIVOS

- Establecer si el grupo sulfinilo se comporta efectivamente como un grupo *ipso*-director en las reacciones de S_E aromática, particularmente en la ciclación de Pictet-Spengler.
- Preparar una serie de 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)feniletilaminas **3** substituidas apropiadamente en el anillo aromático con grupos electrodonadores (OMe) y un grupo sulfinilo capaz de experimentar la *ipso*-substitución.
- Someter estos compuestos a las condiciones de reacción de la ciclación de Pictet-Spengler (CH₂O acuoso/HCOOH, 90 °C) y analizar los productos obtenidos.
- Evaluar los resultados de este estudio con la finalidad de establecer si el grupo sulfinilo se puede emplear como un método general para controlar la regioquímica de la reacción de Pictet-Spengler.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Secuencia sintética empleada para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 4

La secuencia sintética empleada para la preparación de las (*S*)-3-fenil-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **4** a partir de los (*S*)-2-metilfenil *p*-tolil sulfóxidos **1** se presenta en el Esquema 10. La condensación del bencil carbanión resultante de la desprotonación de (*S*)-**1** con la (*S*)-(*E*)-*N*-benciliden-*p*-tolilsulfinamida producirá las *p*-tolilsulfinamidas **2**. La *N*-desulfinilación de **2** con ácido trifluoroacético a 0 °C generará las aminas primarias **3** que se someterán a las condiciones de ciclación de Pictet-Spengler para dar origen a las tetrahidroisoquinolinas (*S*)-**4**.



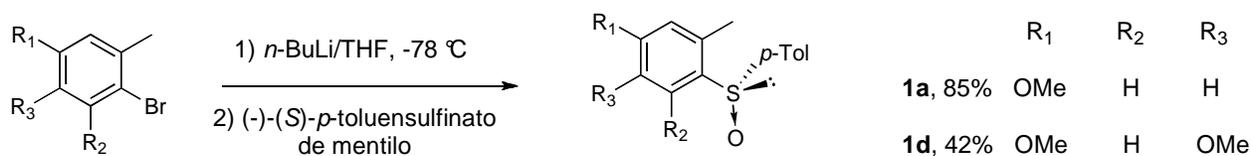
Esquema 10. Ruta sintética para la preparación de las (*S*)-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **4**.

Cabe señalar que en esta secuencia sintética se decidió utilizar el (-)-(*S*)-*p*-toluensulfonato de mentilo así como la (*S*)-(*E*)-*N*-benciliden-*p*-tolilsulfinamida ópticamente puros para preparar los compuestos **4a-e** con la finalidad de reducir el número de diastereoisómeros producidos durante las etapas en que están presentes dos o más centros quirales (compuestos **2a-e** y **3a-e**) y así facilitar la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear.

4.2 Síntesis de (S)-2-metilfenil *p*-tolil sulfóxidos **1**

La síntesis de los sulfóxidos **1** se llevó a cabo mediante metodologías distintas. Esto debido a que los compuestos bromados utilizados como los precursores más convenientes solo se encuentran disponibles comercialmente para la preparación de **1a** y **1d** (Esquema 11) pero no para **1b**, **1c** y **1e**. Por tanto, para la preparación de **1b** y **1c** se decidió utilizar la estrategia diseñada por Andricopulo y col.,¹⁸ con la diferencia de que el electrófilo que se utilizó fue el (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (Esquema 12). Finalmente, la preparación de **1e**, se llevó a cabo empleando la misma estrategia excepto que la dimetilamina intermediaria **7e** se preparó por aminación reductiva del benzaldehído correspondiente (Esquemas 12 y 13).

Los sulfóxidos **1a** y **1d** se prepararon con rendimientos aceptables a partir de los 2-bromo derivados disponibles comercialmente, por reacción con *n*-BuLi a -78 °C y posterior adición de (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (Esquema 11).

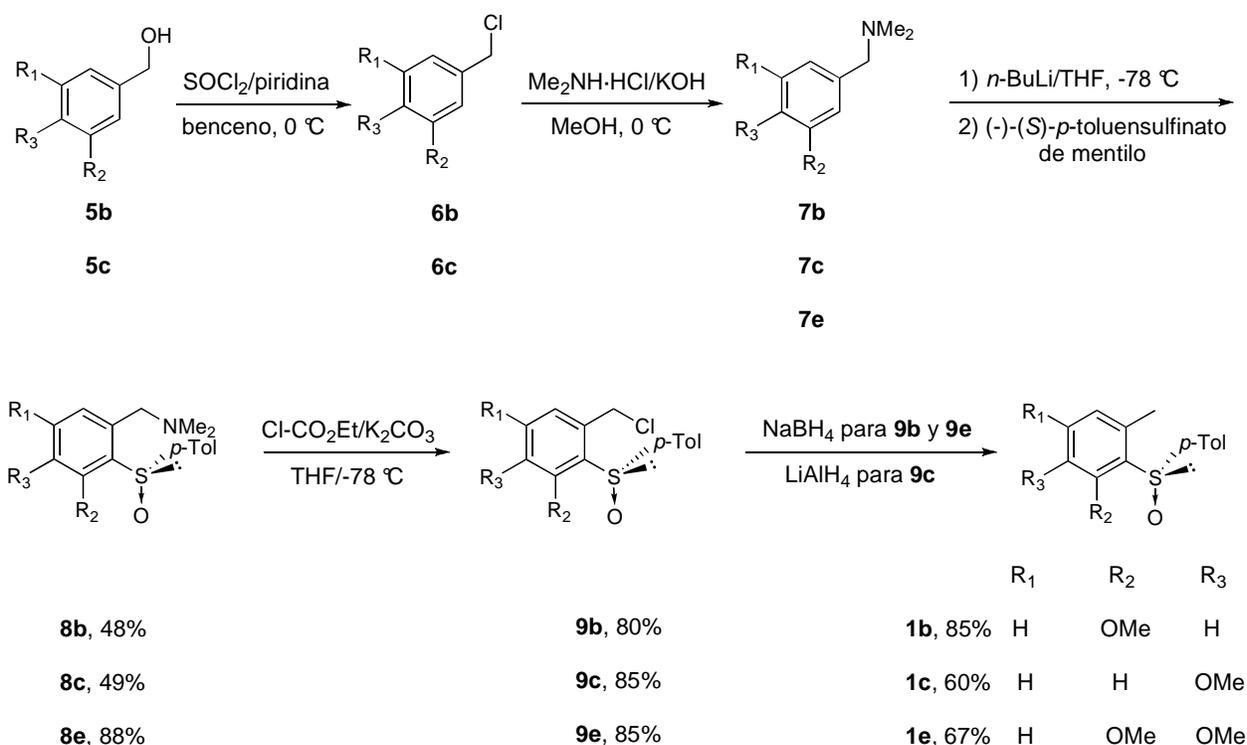


Esquema 11. Preparación de **1a** y **1d**.

La síntesis de los sulfóxidos **1b**, **1c** y **1e** se presenta en el Esquema 12. Para el caso del sulfóxido **1b**, el tratamiento del alcohol **5b** con cloruro de tionilo y piridina a baja temperatura produjo cuantitativamente el compuesto **6b**¹⁸ cuya reacción con dimetilamina dio origen a la amina **7b**¹⁸ (100%). La metalación doblemente *orto*-dirigida de **7b** con *n*-BuLi en THF a 25 °C seguida por tratamiento con (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo a 25 °C condujo al sulfóxido **8b** en 48% de rendimiento. El reemplazamiento del grupo NMe₂ por Cl se efectuó por tratamiento de **8b** con cloroformiato de etilo en medio básico para generar el derivado halogenado **9b** (80%) que finalmente se redujo al sulfóxido **1b** con NaBH₄ (85%).

La síntesis de **1c** se intentó primero siguiendo la misma secuencia y condiciones que las empleadas para la obtención de **1b**. La reacción del alcohol **5c** con cloruro de tionilo y piridina a baja temperatura produjo el compuesto **6c** (93%) cuya reacción con dimetilamina dio origen a la amina **7c** (85%). Sin embargo, la preparación del organolitio derivado de **7c** con *n*-BuLi a -78

°C y posterior adición de (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo no condujo a la obtención de **8c**, recuperándose por completo la materia prima. Se intentó entonces utilizar *t*-BuLi a -78 °C, pero de nuevo no hubo reacción. Se decidió entonces utilizar las condiciones descritas por Slocum¹⁹ modificando la temperatura de reacción, esto es, la preparación del organolitio se hizo por tratamiento de **7c** con *n*-BuLi a 0 °C por dos horas y posterior adición del electrófilo, (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo a 0 °C, lo cual permitió obtener **8c** con un rendimiento aceptable (49%). Cabe destacar que los espectros de ¹H RMN de **8b** y **8c** muestran una señal doble de dobles para el metileno bencílico, debido a que el grupo sulfinilo quiral vuelve estos protones diastereotópicos.

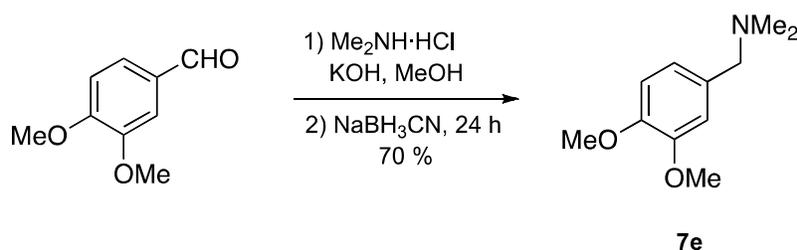


Esquema 12. Preparación de **1b**, **1c** y **1e**.

La reacción de sustitución del grupo NMe₂ de **8c** por Cl para obtener **9c** procedió con rendimiento del 85%. Del mismo modo que en el caso anterior, los protones de los metilenos bencílicos son diastereotópicos, pero solo en el caso del compuesto **9b** se observa una señal doble de dobles en el espectro de ¹H RMN; el metileno bencílico del compuesto **9c** presenta un singulete que integra para dos hidrógenos en lugar del doble de dobles. Por último, la reducción

del cloruro bencílico de **9c** aunque no procedió con NaBH_4 sí se logró con LiAlH_4 para dar **1c** con un rendimiento moderado (60%).

Finalmente, la preparación de **1e** se realizó utilizando como materia prima el 3,4-dimetoxibenzaldehído. La aminación reductiva de éste empleando $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{MeOH}$ seguida por el tratamiento con NaBH_3CN produjo **7e** con 70% de rendimiento (Esquema 13). La litiación doblemente *orto*-dirigida de **7e** con *n*-BuLi en THF a -78°C seguida por tratamiento con (*S*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo a 25°C condujo al sulfóxido **8e** (88%). El reemplazamiento del grupo NMe_2 por Cl se efectuó por tratamiento de **8e** con cloroforniato de etilo en medio básico para generar el derivado halogenado **9e** (68%) que finalmente se redujo al sulfóxido **1e** con NaBH_4 con 67% de rendimiento (Esquema 12).

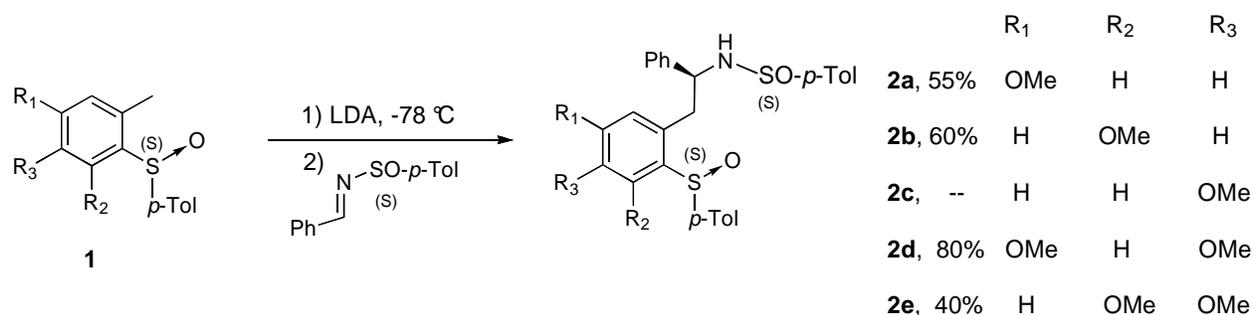


Esquema 13. Preparación de **7e**.

4.3 Condensación de (*S*)-**1** con la (*S*)-(*E*)-*N*-benciliden-*p*-tolilsulfonamida para obtener **2**

La reacción de condensación tipo Mannich de (*S*)-**1** con *N*-benciliden-*p*-tolilsulfonamida preparada previamente,²⁰ utilizando LDA como base para extraer el protón bencílico y formar el carbanión correspondiente, procedió con rendimientos de aceptables a buenos excepto en el caso de **1c** (Esquema 14).

La formación del carbanión bencílico es evidente por la coloración violeta intensa que adquiere la solución una vez agregada la base. En el caso de **1c**, se observa que la solución permanece incolora. Aparentemente, el carbanión derivado de **1c** se encuentra desestabilizado probablemente debido a que una de las formas canónicas del anión bencílico está desfavorecida por el grupo metoxilo en la posición *para*.²¹

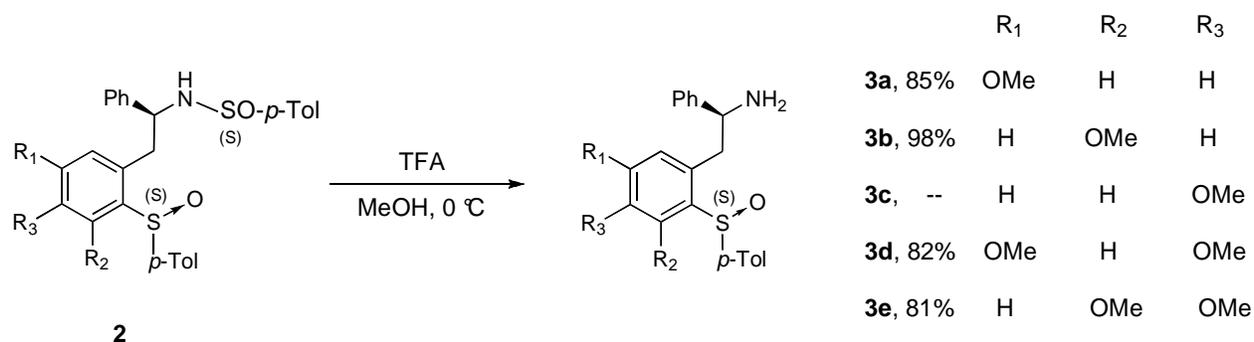


Esquema 14. Condensación tipo Mannich de (*S*)-**1** con (*S*)-(*E*)-*N*-benciliden-*p*-tolilsulfonamida.

Se debe mencionar que todas estas reacciones de condensación proceden con completa estereoselectividad puesto que solo se observa la formación de un único diastereoisómero.^{14,15}

4.4 Reacciones de *N*-desulfonilación de las sulfinamidas **2**

La reacción previa a la ciclación de Pictet-Spengler fue la desulfonilación quimioselectiva de la serie de compuestos **2**, la cual se llevó a cabo utilizando ácido trifluoroacético en metanol a 0 °C en aproximadamente 4 h. Los productos **3a-3b** y **3d-3e** se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes después de su purificación mediante columna SCX de intercambio catiónico (Esquema 15).



Esquema 15. Reacciones de *N*-desulfonilación de **2**.

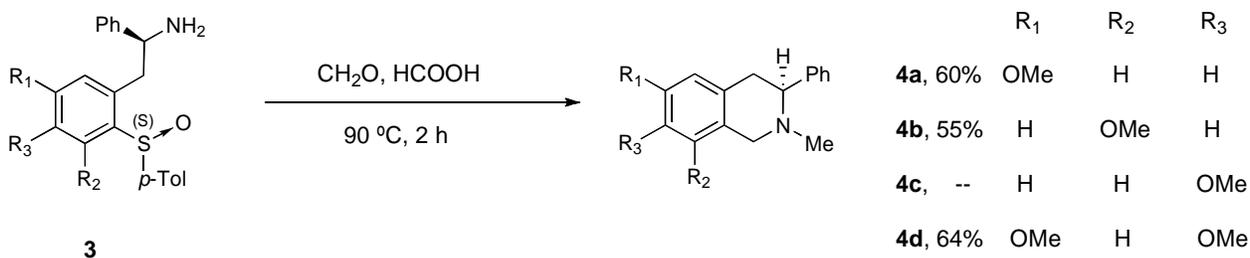
4.5 Reacción de Pictet-Spengler *p*-tolilsulfinil-dirigida de las feniletilaminas **3**

La reacción de Pictet-Spengler se utiliza con frecuencia en la síntesis de alcaloides para la construcción del esqueleto tetrahydroisoquinolínico. Sin embargo, el problema del control regioquímico se presenta cuando existe más de una posición donde pueda ocurrir la ciclación. Con el fin de poder ejercer el control regioquímico en estas reacciones, se preparó la presente serie de 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-feniletilaminas **3** apropiadamente substituidas en el anillo aromático con grupos electrodonadores (OMe) y un grupo sulfinilo capaz de experimentar el ataque *ipso*, de manera que este grupo fuera reemplazado por el enlace carbono-carbono deseado bajo las condiciones de la ciclación de Pictet-Spengler. Los resultados obtenidos en este estudio permitirían confirmar que el grupo sulfinilo se comporta verdaderamente como un grupo *ipso*-director en las reacciones de S_E aromática.

En el Esquema 16 se presentan los resultados obtenidos. La ciclación de Pictet-Spengler de **3a** produce la tetrahydroisoquinolina **4a** con 60% de rendimiento. La ciclación ocurre *ipso* con respecto al grupo sulfinilo que además es *para* al grupo OMe activante, lo cual es lo esperado.

En el caso de **3b** se obtiene **4b** (55%), lo que indica nuevamente el ataque a la posición *ipso* que es *orto* con respecto al grupo OMe. En este caso podría esperarse el ataque del grupo iminio a la posición *para* del grupo OMe activante, lo que no sucede.²²

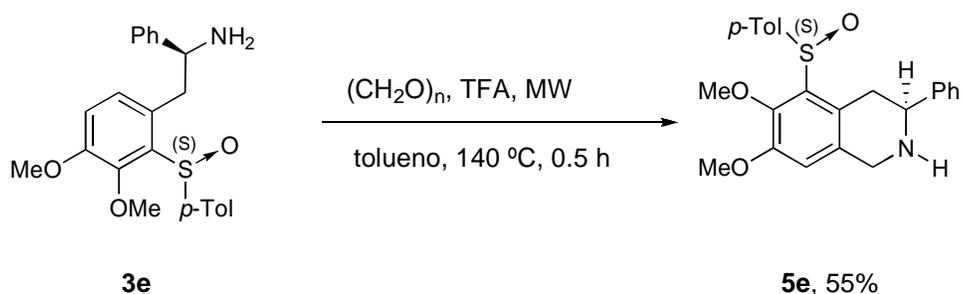
Aunque la ciclación de Pictet-Spengler de **3c** (grupo OMe activante en la posición *meta* con respecto al sulfinilo) permitiría establecer firmemente la función del grupo sulfinilo como *ipso*-director, este compuesto no se pudo preparar por las razones anteriormente expuestas.



Esquema 16. Reacciones de ciclación de Pictet-Spengler.

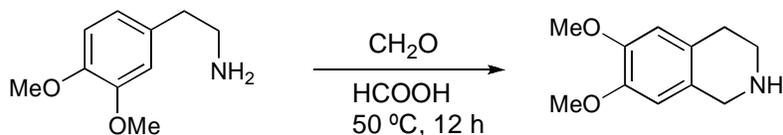
La reacción de **3d** genera **4d** (64%). En este caso, la regioquímica observada es la esperada aun en ausencia del grupo sulfinilo.

Finalmente, la reacción de Pictet-Spengler de **3e** bajo las condiciones presentadas en el Esquema 16 no produjo la isoquinolina esperada **4e**, ya que solo se obtuvo como único producto aislable, la dimetilamina correspondiente derivada de la reacción de *N*-metilación de Eschweiler-Clarke. Esta reacción no deseada ya había sido observada en nuestro grupo de trabajo en las síntesis de la (-)-canadina y la (-)-tetrahidropalmatina.²³ Sin embargo, utilizando condiciones mas severas (paraformaldehído, ácido trifluoroacético, tolueno, 140 °C, radiación de microondas, 0.5 h) se pudo obtener la tetrahidroisoquinolina **5e** en 55% de rendimiento (Esquema 17). Este resultado indica que la ciclación ocurre a la posición C-6 *meta* con respecto al grupo sulfinilo. Este ejemplo ilustra que en una congestión estérica severa (sustitución-1,2,3,4-), el grupo sulfinilo no actúa como *ipso*-director en las reacciones de sustitución electrofílica aromática.



Esquema 17. Síntesis de (3*S*)-6,7-dimetoxi-3-fenil-5-(*S*)-(p-tolilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**5e**).

A manera de comparación y con el patrón de sustitución 1,3,4-, la 3,4-dimetoxifenetilamina se cicla bajo condiciones de Pictet-Spengler hacia la posición C-6, no C-2, para dar la 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Esquema 18).²⁴



Esquema 18. Síntesis de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

5. CONCLUSIONES

- Se realizó un estudio sistemático de la reacción de Pictet-Spengler en una serie de 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-feniletilaminas apropiadamente substituidas en el anillo aromático con grupos electrodonadores (OMe) y un grupo sulfinilo.
- Se sintetizaron cuatro tetrahydroisoquinolinas ópticamente puras a través de la reacción de Pictet-Spengler empleando al grupo sulfinilo como *ipso*-director.
- Se demostró que el grupo sulfinilo se puede emplear exitosamente como *ipso*-director en las reacciones de substitución electrofílica aromática para controlar la regioquímica en la síntesis de tetrahydroisoquinolinas siempre y cuando no se presente una congestión estérica severa (substitución-1,2,3,4-).

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Métodos generales.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Culatti y no están corregidos. Para la purificación en columna flash se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 Merck (230-400 mallas ASTM). Los disolventes empleados se purificaron y secaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en espectrómetros Varian Gemini 200, Jeol Eclipse 300 o Bruker 400 DMX utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron obtenidos por impacto electrónico en un espectrómetro Jeol JMS-AX505. La purificación mediante columnas de intercambio catiónico se llevó a cabo utilizando columnas Varian Bond Elut SCX. Los compuestos **6b**,¹⁸ **6c**,²⁵ **7b**,¹⁸ **7c**,²⁶ y **7e**²⁷ han sido descritos previamente.

6.2 Preparación de los sulfóxidos **1a** y **1d**.

A una solución de 4-bromo-3-metilanisol o 2-bromo-4,5-dimetoxitolueno (2.83 mmol) en THF (8 mL) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionó una solución de *n*-BuLi en hexanos (5.66 mmol, 2 equiv.) y la solución resultante se mantuvo en agitación por 2 h. Por medio de cánula se adicionó una solución (-)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo (3.11 mmol, 1.1 equiv.) en THF (5 mL). Cuando la reacción se completó (5 a 10 min), la mezcla de reacción se hidrolizó con una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando AcOEt:hexano 80:20 como eluyente.

6.2.1 (*S*)-2-Metil-4-metoxi-1-(*p*-tolilsulfinil)benceno (**1a**).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.2 en 85% de rendimiento a partir de 4-bromo-3-metilanisol, sólido blanco, pf $43\text{-}45\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} -53.7$ (c 1.015, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.79 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 161.88, 142.14, 141.43, 138.21, 134.73, 130.07, 127.36, 125.82, 116.66, 112.50, 55.54, 21.54, 18.92.

6.2.2 (S)-2-Metil-4,5-dimetoxi-1-(*p*-tolilsulfinil)benceno (1d).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.2 en 42% de rendimiento a partir de 2-bromo-4,5-dimetoxitolueno, sólido blanco, pf 123-124 °C.

RMN (CDCl_3 , 300 MHz): ^1H : δ 7.45 y 7.24 (sistema AA'BB', 4H), 7.40 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 150.9, 148.2, 142.0, 141.3, 133.8, 129.9, 128.6, 125.6, 113.3, 106.9, 56.1, 56.0, 21.3, 18.0.

6.3 Preparación de los amino sulfóxidos 8.

A una solución de **7** (6.06 mmol) en THF (10 mL) se adicionó una solución de *n*-BuLi en hexanos (6.1 mmol) a 25 °C. Después de 2 h, se adicionó una solución de (-)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (7.6 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se agregó agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash.

6.3.1 (S)-1-(3-Metoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (8b)

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.3 en 48% de rendimiento a partir de **7b**.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}} -9.7$ (c 0.36, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (m, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.99 (m, 3H), 4.18 (d, 1H, $J = 13\text{Hz}$), 3.81 (s, 3H), 3.25 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 2.27 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

6.3.2 (S)-1-(4-Metoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (8c)

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.3 en 49% de rendimiento a partir de **7c**.²⁶

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.82 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.40 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.83 (d, 1H, 8.4 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.51 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 3.42 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 6H).

6.3.3 (S)-1-(3,4-Dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (8e).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.3 en 88% de rendimiento a partir de **7e**.²⁷ aceite incoloro. [α]_D -16.5 (c 1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.59 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.08 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 153.0, 149.1, 141.9, 139.5, 138.6, 132.7, 129.2, 125.5, 124.9, 115.2, 61.2, 60.1, 56.0, 44.6 (2C), 21.4. EM *m/z* (EI) 334 (M⁺+1, 5%), 316 (100), 195 (27), 151 (83), 58 (16). EM(AR)-FAB: *m/z* [M+1]⁺ calculado para C₁₈H₂₄NO₃S: 334.1477; encontrado: 334.1487.

6.4 Preparación de los cloro sulfóxidos **9**.

A una suspensión de **8** (1.62 mmol) y K₂CO₃ (4.86 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se adicionó cloroformiato de etilo (4.86 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 12 h. Se agregó agua (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3x 10 mL). El extracto orgánico se secó, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash.

6.4.1 (S)-1-(Clorometil)-3-metoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (9b).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.4 en 80% de rendimiento a partir de **8b**. $[\alpha]_D -80.9$ (c 0.42, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.57 (d, 2H $J = 8.2$ Hz), 7.48 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1Hz), 6.93 (dd, 1H, $J = 8.2$, 1Hz) 5.20 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 5.0 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

6.4.2 (S)-1-(Clorometil)-4-metoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (9c).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.4 en 85% de rendimiento a partir de **8c**.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.96 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J = 8.4$, 2.2 Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

6.4.3 (S)-1-(Clorometil)-3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (9e).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.4 en 68% de rendimiento a partir de **8e**, sólido amarillo pálido, pf 77-78 °C. $[\alpha]_D -132.4$ (c 1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.03 (sistema AB, 2H, $J = 12.0$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 153.1, 147.8, 141.1, 140.3, 136.9, 130.6, 129.6, 127.6, 124.6, 115.4, 61.2, 56.0, 41.3, 21.3. EM m/z (EI) 325 ($M^{+}+1$, 8%), 288 (100), 271 (88), 240 (31), 209 (19), 197 (14), 105 (13), 91 (10), 77 (7). EM(AR)-FAB: m/z $[M+1]^+$ calculado para C₁₆H₁₈ClO₃S: 325.0665; encontrado: 325.0666.

6.5 Preparación de sulfóxidos **1b**, **1c** y **1e**.

Una mezcla de **9** (1.28 mmol) y NaBH₄ (7.68 mmol) en THF (10 mL) se calentó a ebullición durante 6 h. Después de enfriar, se adicionó una solución saturada de Na₂SO₄ (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó, se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash (80:20 hexano/AcOEt).

6.5.1 (S)-2-Metil-6-metoxi-1-(*p*-tolilsulfinil)benceno (**1b**).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.5 en 85% de rendimiento a partir de **9b**, sólido blanco, pf 72-73 °C, [α]_D -165.2 (c 0.79, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.45 (d, 2H J = 8.2 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158.99, 141.71, 141.57, 139.80, 132.85, 130.81, 129.46, 124.82, 124.52, 110.18, 56.27, 21.47, 19.06. EM m/z (IE): 260 M⁺ (41%), 243 (100), 227 (40), 168 (74), 134 (30), 105 (33), 91 (25).

6.5.2 (S)-2-Metil-5-metoxi-1-(*p*-tolilsulfinil)benceno (**1c**).

Una mezcla de **9c** (1.28 mmol) y LiAlH₄ (5.12 mmol) en THF (10 mL) se calentó a ebullición durante 4 h. Después de enfriar, se adicionó una solución saturada de Na₂SO₄ (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó, se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash (80:20 hexano/AcOEt) obteniéndose **1c** en 60% de rendimiento, sólido blanco, pf 90-92 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.19 (m, 3H), 6.73 (d, 1H J = 8.2 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ 153.44, 142.42, 141.06, 132.67, 132.33, 131.17, 129.53, 125.20, 124.52, 110.97, 55.67, 21.32, 20.50. EM m/z (FAB⁺): 261 [M+1]⁺ (100%), 244 (22), 149 (18).

6.5.3 (S)-1,2-Dimetoxi-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinil)benceno (1e).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.5 a partir de **9e** en 67% de rendimiento, sólido blanco, pf 127-128 °C, $[\alpha]_D -198.2$ (c 1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.89 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 6.69 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 161.88, 142.14, 141.43, 138.21, 134.73, 130.07, 127.36, 125.82, 116.66, 112.50, 55.54, 21.54, 18.92.

6.6 Preparación de las *p*-tolilsulfinamidas 2.

A una solución de *i*-Pr₂NH (0.4 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se adicionó una solución de *n*-BuLi en hexanos (0.27 mmol). Después de agitar por 0.5 h, se enfrió a -78 °C y se adicionó, por medio de cánula, una solución de **1** (0.22 mmol) en THF (3 mL). Después de agitar la solución resultante durante 1 h a -78 °C se adicionó, vía cánula, una solución de *N*-benciliden-4-metilbencenosulfinamida (0.27 mmol) en THF (3 mL). Una vez que la reacción se completó (15-30 min), se agregó una solución saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl (2 x 10 mL), se secó con Na₂SO₄ y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando AcOEt:hexano 2:1 como eluyente.

6.6.1 (1S)-*N*-(1-Fenil-2-(5-metoxi-2-(*S*)-(*p*-tolilsulfinil)fenil)etil)-(*S*)-*p*-tolilsulfinamida (2a).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.6 en 58% de rendimiento a partir de **1a**, sólido blanco, pf 148–150 °C. $[\alpha]_D -15.0$ (c 0.16, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.4 (m, 17H), 5.62 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 4.54 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 9.0, 6.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H, *J* = 13.9, 9.1 Hz), 2.92 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ 162.21, 142.57, 141.73, 141.47, 140.70, 139.90, 134.23, 129.88, 129.54, 129.03, 128.47, 128.33, 126.75, 125.84, 125.39, 125.12, 117.60, 112.94, 57.88, 55.48, 39.61, 21.32 (2C). EM *m/z* (IE): 504 M⁺ (1%), 364 (34), 260 (61), 243 (55), 168 (54), 139 (100), 106 (70), 91 (40).

6.6.2 (1S)-N-(1-Fenil-2-(3-metoxi-2-(S)-(p-tolilsulfinil)fenil)etil)-(S)-p-tolilsulfinamida (2b)

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.6 en 60% de rendimiento a partir de **1b**, sólido blanco, pf 151-153 °C. $[\alpha]_D$ -24.5 (c 0.485, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.56 (m, 17H), 4.53 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H, *J* = 13.5, 11.5 Hz), 2.52 (dd, 1H, *J* = 13.5, 4.0 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ 158.11, 144.50, 141.85, 141.44, 140.09, 140.00, 133.06, 130.64, 129.68, 128.56, 127.95, 126.50 (2C), 126.01, 125.48, 125.13, 124.26, 109.94, 56.41, 56.26, 38.55, 21.19, 21.13. EM *m/z* (IE): 504 M⁺ (4%), 364 (97), 349 (28), 260 (88), 243 (100), 227 (53), 168 (76), 139 (97), 106 (34), 91 (30).

6.6.3 (1S)-N-(1-Fenil-2-(4,5-dimetoxi-2-(S)-(p-tolilsulfinil)fenil)etil)-(S)-p-tolilsulfinamida (2d)

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.6 en 55% de rendimiento a partir de **1d**, sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.45 (m, 14H), 6.43 (s, 1H), 4.98 (d, 1H *J* = 5.7 Hz), 4.55 (dd, 1H, *J* = 12.9, 7.5 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.5 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.2 Hz), 3.15 (dd, 1H, *J* = 14.1, 7.5 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 150.92, 148.43, 141.93, 141.42, 141.35, 141.32 (2C), 141.02, 134.24, 129.97, 129.18, 128.38, 127.51, 126.99, 125.67, 125.47, 113.75, 107.93, 57.80, 56.04, 55.92, 39.08, 21.34, 21.23. EM *m/z* (IE): 534 M⁺ (4%), 394 (18), 273 (100), 139 (63), 106 (25), 91 (21). EM(AR)-FAB: *m/z* M⁺ calculado para C₃₀H₃₂NO₄S₂: 534.1773; encontrado: 534.1769.

6.6.4 (1S)-N-(1-Fenil-2-(3,4-dimetoxi-2-(S)-(p-tolilsulfinil)fenil)etil)-(S)-p-tolilsulfinamida (2e).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.6 en 40% de rendimiento a partir de **1e**, sólido blanco. $[\alpha]_D$ -69.2 (c 0.24, CHCl₃).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.47 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (m, 13H), 6.91 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 4.47 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H, $J = 13.9, 11.5$ Hz), 2.44 (dd, 1H, $J = 13.9, 4.2$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 151.29, 144.87, 141.80, 141.69, 140.49, 140.26, 136.57, 131.72, 130.00, 128.92, 128.81, 128.18, 126.79, 126.62, 126.30, 125.24, 124.51, 115.70, 61.81, 56.40, 56.10, 37.80, 21.41, 21.36. EM m/z (FAB $^+$): 534 M^+ (19%), 394 (64), 379 (40), 273 (68), 257 (38), 139 (58), 106 (100), 77 (45).

6.7 Preparación de las aminas 3.

A una solución de la *p*-tolilsulfonamida **2** (0.358 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C, se adicionó ácido trifluoroacético (1.074 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 4-5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna SCX.

6.7.1 (1*S*)-1-Fenil-2-(5-metoxi-2-(*S*)-(p-tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3a).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.7 en 85% de rendimiento a partir de **2a**, aceite viscoso amarillo. $[\alpha]_{\text{D}} -37.9$ (c 0.93, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.60 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (m, 9H), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.27 (s, 2H, señal ancha), 4.41 (dd, 1H, $J = 8.7, 5.9$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, $J = 13.7, 8.7$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 2.34 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 162.22, 141.22, 140.80 (2C), 138.86, 134.10, 129.92, 129.82, 128.80, 128.19, 126.70, 125.15, 116.95, 114.02, 56.69, 55.39, 39.91, 21.26. EM m/z (IE): 365 M^+ (8%), 348 (36), 260 (48), 243 (35), 168 (60), 106 (100).

6.7.2 (1*S*)-1-Fenil-2-(3-metoxi-2-(*S*)-(p-tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3b).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.7 en 98% de rendimiento a partir de **2b**. $[\alpha]_{\text{D}} -58.9$ (c 0.62, CHCl_3).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.52 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.38 (m, 11H), 6.90 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.90 (s, 2H, señal ancha), 4.70 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, *J* = 15.0, 6.0 Hz), 2.33 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158.46, 140.57, 140.47, 138.25, 137.15, 133.88, 129.91, 129.04, 128.90, 128.23, 127.51, 126.12, 124.34, 111.48, 56.67, 56.42, 36.77, 21.25.

6.7.3 (1*S*)-1-Fenil-2-(4,5-dimetoxi-2-(*S*)-(p-tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3d).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.7 en 82% de rendimiento a partir de **2d**.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.47 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.37 (m, 7H), 7.16 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, *J* = 13.5, 6.9 Hz), 3.10 (m, 1H), 2.36 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 151.0, 148.67, 143.77, 141.86, 141.12, 134.72, 130.68, 129.83, 128.48, 127.43, 126.66, 125.28, 112.99, 107.79, 57.42, 55.96, 55.82, 41.32, 21.29. EM *m/z* (IE): 395 M⁺ (8%), 290 (56), 273 (75), 242 (21), 146 (100), 106 (73). EM(AR)-FAB: *m/z* [M+1]⁺ calculado para C₂₃H₂₆NO₃S: 396.1633; encontrado: 396.1623.

6.7.4 (1*S*)-1-Fenil-2-(3,4-dimetoxi-2-(*S*)-(p-tolilsulfinil)-fenil)-etanamina (3e).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.7 en 81% de rendimiento a partir de **2e**. [α]_D -15.5 (c 0.18, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.50 (m, 9H), 6.93 (s, 2H), 5.01 (s, 2H, señal ancha), 4.49 (dd, 1H, *J* = 9, 5.8 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H, *J* = 13.8, 9 Hz), 2.94 (dd, 1H, *J* = 13.8, 5.8 Hz), 2.33 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ 151.77, 147.61, 140.92 (2C), 140.38, 130.10, 129.79 (2C), 128.74, 128.04 (2C), 127.09, 124.31, 115.77, 61.40, 57.12, 55.92, 37.70, 21.21. EM *m/z* (FAB⁺): 396 [M+1]⁺ (52%), 379 (100), 271 (19), 153 (17), 136 (24), 106 (32), 69 (45).

6.8 Preparación de las tetrahidroisoquinolinas 4.

Una solución conteniendo CH₂O acuoso al 37 % (0.8 mL), HCOOH (1.2 mL) y la amina **3** (0.164 mmol) se calentó a 90-100 °C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de HCOOH se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante columna flash eluyendo con AcOEt:Et₃N 99:1.

6.8.1 (3S)-3-Fenil-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4a).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.8 en 62% de rendimiento a partir de **3a**, aceite viscoso amarillo. $[\alpha]_D -42.6$ (c 0.975, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.35 (m, 5H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.74 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.55 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.40 (dd, 1H, $J = 10.1, 4.2$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J = 17.0, 10.1$ Hz), 2.98 (dd, 1H, $J = 17.0, 4.1$ Hz), 2.16 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158.00, 142.70, 135.58, 128.50, 127.91, 127.38, 127.02, 126.75, 112.60, 112.12, 66.47, 58.14, 55.22, 43.42, 38.53. EM m/z (IE): 253 M⁺ (42%), 252 (48), 176 (24), 134 (100).

6.8.2 (3S)-3-Fenil-2-metil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4b).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.8 en 55% de rendimiento a partir de **3b**, aceite viscoso verde claro. $[\alpha]_D -100.5$ (c 1.67, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.38 (m, 5H), 7.17 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.21 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H, $J = 16.5, 10.0$ Hz), 3.01 (dd, 1H, $J = 16.5, 3.9$ Hz), 2.23 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): δ 156.03, 143.11, 136.01, 128.70, 128.16, 127.53, 126.81, 123.62, 120.45, 107.29, 66.17, 55.50, 53.90, 43.77, 38.66. EM m/z (IE): 253 M⁺ (68%), 252 (52), 176 (53), 134 (100), 104 (31).

6.8.3 (3S)-3-Fenil-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4d).

Se preparó por el método general descrito en el apartado 6.8 en 64% de rendimiento a partir de **3d**.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.36 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.94 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3.41 (dd, 1H, $J = 10.2, 4.5$ Hz), 3.12 (dd, 1H, $J = 16.2, 10.2$ Hz), 2.96 (dd, 1H, $J = 16.2, 4.5$ Hz), 2.16 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 147.56, 147.28, 142.66, 128.46, 127.88, 127.32, 126.28, 126.20, 110.74, 108.92, 66.48, 58.23, 55.90, 55.84, 43.27, 37.71. EM m/z (IE): 283 M^+ (28%), 282 (13), 164 (100).

6.8.4 (3S)-6,7-Dimetoxi-3-fenil-5-(S)-(p-tolilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5e).

Una solución conteniendo la amina **3e** (0.06 g, 0.152 mmol, 1 equiv), paraformaldehído (1.2 equiv), CF_3COOH (8 equiv) y tolueno (1 mL) se irradió con un equipo de microondas Mono wave 300 durante 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de CF_3COOH se neutralizó con una solución 1N de KOH. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante columna flash eluyendo con $\text{AcOEt}:\text{Et}_3\text{N}$ 99:1 obteniéndose **5e** en 55% de rendimiento. $[\alpha]_{\text{D}} -81.6$ (c 1.55, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.47 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H), 7.37 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.15 (sistema AB, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (señal ancha, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 151.11, 146.76, 143.67, 141.12, 139.81, 136.28, 132.01, 129.41, 128.57, 128.01, 127.35, 126.48, 124.21, 113.52, 61.35, 57.76, 55.93, 49.30, 33.51, 21.25. EM m/z (IE): 407 M^+ (10%), 391 (31), 390 (100), 287 (9), 285 (6), 106 (7), 91 (4).

7. REFERENCIAS

1. (a) Shamma, M. *The Isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: New York, 1972. (b) Hanaoka, M. En *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A., Ed.; Academic Press: Orlando FL, 1988; Vol. 33, p. 141. (c) Bhakuni, D. S.; Jain, S. En *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A., Ed.; Academic Press: Orlando FL, 1986; Vol. 28, p. 95. (d) Santavy, F. In *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Manske, R. H. F., Rodrigo, R. G. A., Eds.; Academic Press: New York, 1979; Vol. 17, p. 385.
2. Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.
3. Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 74.
4. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.
5. Kametani, T.; Nakano, K.; Shishido, K.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 3350.
6. Miller, R. B.; Tsang, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6715.
7. Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1542.
8. Cutter, P. S.; Miller, R. B.; Schore, N. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 11471.
9. (a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185. (b) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. (c) Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129.
10. (a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93. (b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.
11. Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
12. Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2011** *76*, DOI: 10.1021/jo2007237.
13. Schmutz, J. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 335.
14. (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048. (c) García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513. (d) Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914. (e) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179.

15. La amina **IVa** empleada en la síntesis de la (*S*)-(-)-xilopinina de acuerdo al Esquema 8, debe tener la configuración (*S*) en el carbono estereogénico. Las reacciones del (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil tolueno con (*S*)-*N*-sulfinilimas proceden siempre estereoselectivamente para dar la amina de configuración (*S*) en el carbono quiral (ver referencia 14).
16. Werner, F.; Blank, N.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911.
17. Davis, F. A.; Mohanty, P. K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1290.
18. Pereira, J. M.; Severino, R. P.; Vieira, P. C.; Fernandes, J. B.; Da Silva, M. F. G. F.; Zottis, A.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Correa, A. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8889.
19. Solum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3653.
20. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403.
21. Vanermen, G.; Toppet, S.; Van Beylen, M.; Geerlings, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1986**, 699.
22. La 3-metoxifenetilamina bajo condiciones de ciclación Pictet-Spengler/*N*-metilación produce solamente la *N*-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 22% de rendimiento (ver referencia 6 y apartado 1.2, pág. 3 de este trabajo).
23. Olivares-Romero, J. L.; Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R.; García Ruano, J. L., manuscrito en preparación.
24. Louafi, F.; Hurvois, J.-P.; Chibani, A.; Roisnel, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5721.
25. Luzzio, F. A.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5621.
26. Monson, R. S.; Priest, D. N.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1018.
27. Song, Z.; Weng, X.; Weng, L.; Huang J.; Wang, X.; Bai, M.; Zhou, Y.; Yang, G.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5751.