



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE SULFÓXIDOS PRECURSORES PARA LA OBTENCIÓN DE  
COMPUESTOS TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS EMPLEANDO EL  
GRUPO SULFINILO.**

# ***TESIS***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**BALÚ ADRIÁN CRUZ DELGADO**



**MÉXICO, D.F. ENERO AÑO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: M. en C. Mauro Cruz Morales**

**VOCAL:**               **Profesor: Q. Juan Gómez Dueñas**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Dr. Benjamín Ortiz Mendoza**

**1er. SUPLENTE:**     **Profesor: Dr. Daniel Méndez Iturbide**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: M. en C. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA U.N.A.M.,  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 2-1.**

**ASESOR DEL TEMA: DR. BENJAMÍN ORTIZ MENDOZA**

-----

**SUSTENTANTE: BALÚ ADRIÁN CRUZ DELGADO**

-----

## AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Dr. Benjamín Ortiz Mendoza, por su apoyo en la dirección de esta tesis.

A la Dra. Virginia M. Mastranzo, por sus grandes enseñanzas y su apoyo.

A mis sinodales M. en C. Mauro Cruz Morales, el Q. Juan Gómez Dueñas y al Dr. Benjamín Ortiz Mendoza, por enriquecer este escrito con sus valiosos comentarios.

A los Dres. Francisco Yuste López y Rubén Sánchez Obregón, por su apoyo durante la realización de este proyecto.

A mis compañeros de laboratorio.

## DEDICATORIAS

A mis padres Hortensia y Adrián, de quienes he recibido gran cariño y apoyo sin condición, este logro ha sido gracias a ustedes.

A mi hermano Daniel, quien me ha enseñado siempre a superarme.

A mi tía Emma y a Lalis, quienes me han brindado su cariño y apoyo.

A Eréndira, por su apoyo incondicional y grandes consejos.

A Luis, por su amistad y grandes risas que hemos compartido.

## Índice

1. Introducción.	1
1.1. Síntesis asimétrica.	1
1.2. Protoberberinas.	1
1.3. Reacción de Pictet-Spengler.	2
1.4. Inductor quiral, grupo sulfinilo.	3
1.5. Preparación de sulfóxidos.	4
2. Antecedentes.	6
3. Hipótesis.	7
4. Objetivos.	8
4.1. General.	8
4.2. Particulares.	8
5. Resultados y discusión.	10
6. Conclusiones.	14
7. Parte experimental.	15
7.1. Métodos Generales.	15
7.2. (S)-(-)- <i>p</i> -toluensulfinato de mentilo ( <b>1</b> ).	16
7.3. (S)-(+)- <i>p</i> -toluensulfinamida ( <b>2</b> ).	16
7.4. Metodología general para la obtención de sulfinilimas.	17
7.4.1. [S-( <i>E</i> )]-(+)-N-benciliden-4-metilbencenesulfinilimina ( <b>3a</b> ).	17
7.4.2. [S-( <i>E</i> )]-(+)-N-(4-metoxibenciliden)-4-metilbencensulfinilimina ( <b>3b</b> ).	18
7.4.3. [S-( <i>E</i> )]-(+)-N-(4-cianobenciliden)-4-metilbencensulfinilimina ( <b>3c</b> ).	18
7.4.4. [S-( <i>E</i> )]-(+)-N-butiliden-4-metilbencensulfinilimina ( <b>3d</b> ).	18
7.5. 2-Bromo-4,5-dimetoxitolueno ( <b>4</b> ).	19
7.6. (S)-(-)-2-metil-4,5-dimetoxi-( <i>p</i> -tolilsulfinil)benceno ( <b>5</b> ).	19
8. Referencias	20

Figura 1. La estructura base corresponde a la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.	1
Figura 2. Ejemplos de protoberberinas.	2
Esquema 1. Reacción de Bischler-Napieralski.	2
Esquema 2. Reacción de ciclación de Pictet-Spengler.	3
Esquema 3. Reacción de ciclación dirigida por el grupo activador.	3
Esquema 4. Síntesis de Andersen para sulfóxidos enantiopuros.	4
Esquema 5. Síntesis de (S)-(-)- <i>p</i> -toluensulfinato de mentilo.	5
Esquema 6. Síntesis de (S)-(-)-xilopinina.	6
Esquema 7. Influencia del grupo sulfinilo como ipso director.	6
Esquema 8. Síntesis de (S)-(-)- <i>p</i> -toluensulfinato de mentilo mediante la metodología propuesta por Solladié.	10
Esquema 9. Preparación de la (S)-(+)- <i>p</i> -toluensulfinamida ópticamente activa.	11
Esquema 10. Preparación de 2-bromo-4,5-dimetoxitolueno.	11
Esquema 11. Síntesis del sulfóxido ópticamente activo.	11
Esquema 12. Síntesis de sulfiniliminas.	12
Esquema 13. Reacción de condensación del sulfóxido con diversas iminas.	12
Esquema 14. Desulfinilación selectiva.	13
Esquema 15. Reacción de ciclación de Pictet-Spengler.	13

## 1. Introducción.

### 1.1. Síntesis asimétrica.

El término de síntesis asimétrica se refiere a la generación quiral parcial de un nuevo elemento estereogénico en el sustrato, por medio de una reacción química que es llevada a cabo en un entorno quiral. Esta estrategia es la más eficaz para la producción de compuestos enantioméricamente enriquecidos.

La mayoría de las síntesis asimétricas involucran la conversión estereoselectiva de un carbono trigonal planar en uno con configuración tetraédrica.

La síntesis asimétrica mediante un auxiliar quiral consiste en usar un grupo enantioméricamente puro que se encuentra unido, deliberadamente, en forma covalente al sustrato para transferir la información quiral y que finalmente pueda ser removido al término de la secuencia sintética.<sup>1</sup>

### 1.2. Protoberberinas.

Los compuestos tetrahidroisoquinolínicos pertenecen a un grupo de alcaloides con actividad citotóxica y que muestran una gran gama de propiedades: anti-inflamatorias, anti-microbianas, anti-leucémicas y anti-tumorales además de otras propiedades biológicas que dependen de su estructura.<sup>2</sup>

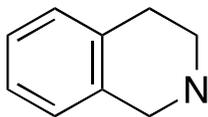


Figura 1. La estructura base corresponde a la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Por otra parte, las protoberberinas son una clase importante de productos naturales caracterizados por contener un esqueleto tetracíclico con un núcleo tetrahidroisoquinolínico.

Algunos ejemplos representativos de estos compuestos son la (S)-(-)-canadina, la (S)-(-)-tetrahidropalmatina y la (S)-(-)-xilopinina.<sup>3</sup>

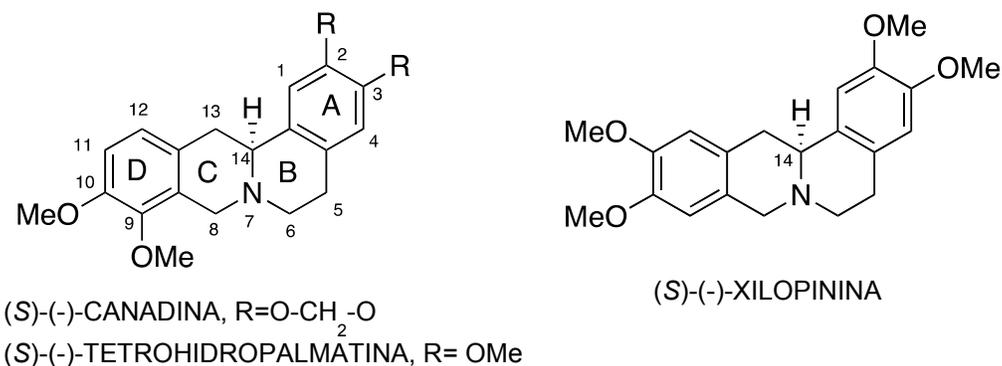
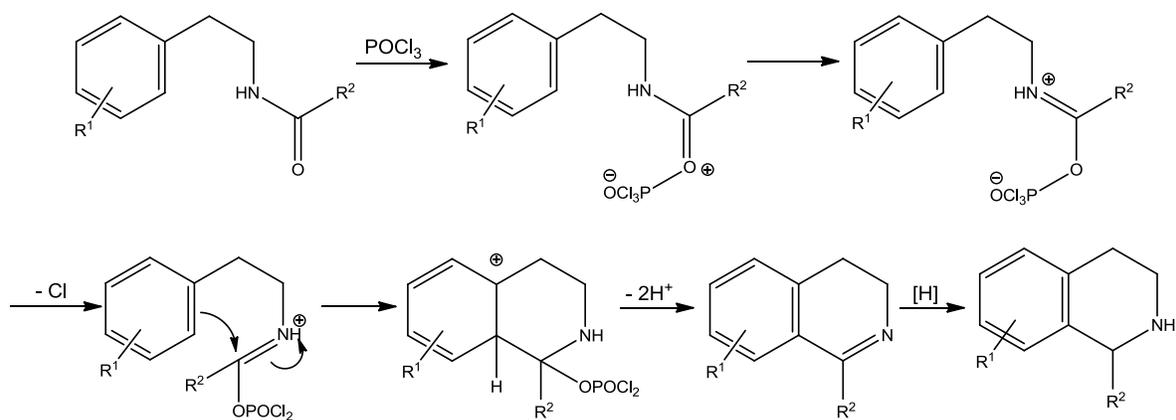


Figura 2. Ejemplos de protoberberinas.

Estas moléculas presentan un amplio intervalo de patrones de sustitución, particularmente en los anillos C y D. Adicionalmente, algunas presentan un átomo de carbono estereogénico en C-14 y un metilo o un hidroxilo en C-13.<sup>4</sup>

### 1.3. Reacción de Pictet-Spengler.

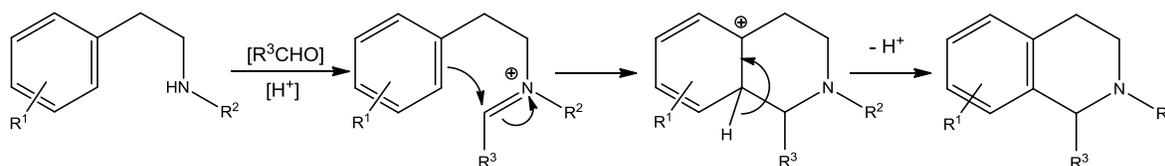
La síntesis de alcaloides isoquinolínicos está basada en dos distintas metodologías, la ciclación-reducción de Bischler-Napierlaski (Esquema 1) y la ciclación de Pictet-Spengler, en las cuales se han desarrollado modificaciones asimétricas que han permitido la generación de un gran número de alcaloides quirales que contienen núcleos tetrahydroisoquinolínicos.<sup>5</sup>



Esquema 1. Reacción de Bischler-Napieralski.

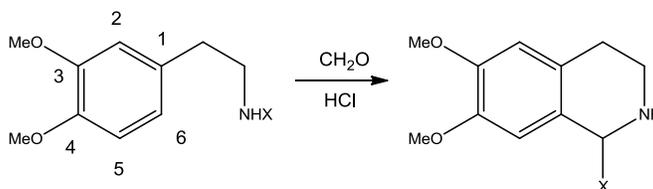
La reacción de Pictet-Spengler (Esquema 2), es una de las más importantes estrategias para la síntesis de alcaloides indólicos e isoquinolínicos. Esta reacción

consiste en la ciclocondensación de una  $\beta$ -ariletilamina con un aldehído o cetona en presencia de un ácido. Esta reacción se ha modificado para que otras  $\beta$ -feniletilaminas como por ejemplo, *N*-alquil, *N*-acil y *N*-sulfonil derivados; procedan *via* iminio, *N*-alquiliminio, *N*-aciliminio o *N*-sulfoniliminio con la subsecuente sustitución electrofílica intramolecular.<sup>6</sup>



**Esquema 2.** Reacción de ciclación de Pictet-Spengler.

Sin embargo, cuando existe más de un sitio disponible para la ciclación, la reacción de Pictet-Spengler ocurre en la posición *orto* menos impedida estéricamente. Cuando la  $\beta$ -ariletilamina posee un grupo electrodonador en posición 3 (Esquema 3) la reacción procede con buenos rendimientos,<sup>7</sup> y se ha observado que la ciclación ocurre preferentemente en la posición *para* al grupo que contiene al oxígeno (grupo activador).



**Esquema 3.** Reacción de ciclación dirigida por el grupo activador.

Para evitar la formación de productos no deseados, una alternativa es bloquear la posición *orto* donde no se desea que ocurra la reacción con algún grupo funcional, generalmente bromo.<sup>8</sup>

#### 1.4. Inductor quiral, grupo sulfinilo.

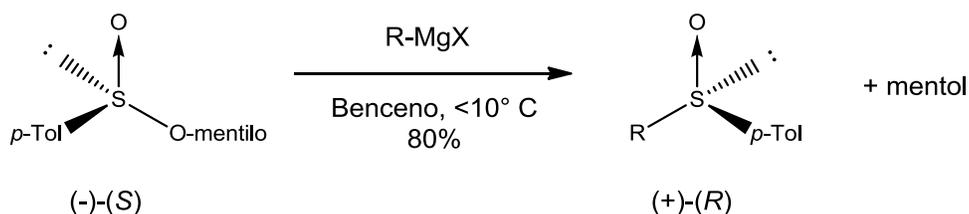
El interés en los compuestos tricoordinados de azufre, en particular en los sulfóxidos radica en su comportamiento estereoquímico.<sup>9</sup> Este motivo de interés surgió en la década de los 80's que desde entonces se ha desarrollado con

diversos estudios.<sup>10</sup> Los sulfóxidos son reconocidos como poderosos auxiliares quirales que han participado en una gran variedad de reacciones asimétricas.<sup>11</sup> La eficacia de los sulfóxidos radica en su capacidad para llevar a cabo diversas reacciones asimétricas, esta propiedad se debe a las diferencias estéricas y estereoelectrónicas que presenta el átomo de azufre estereogénico; un par libre de electrones, un átomo de oxígeno, y dos sustituyentes arilo o alquilo. Esta conformación es la que permite la diferenciación de las caras diastereotópicas de un centro de reacción próximo o incluso lejano.<sup>12</sup>

Esta eficacia se reafirma gracias a la alta estabilidad óptica que presenta, así como la gran capacidad que tiene para transmitir la información quiral y la disponibilidad de ambas formas enantioméricas.<sup>9</sup>

### 1.5. Preparación de sulfóxidos.

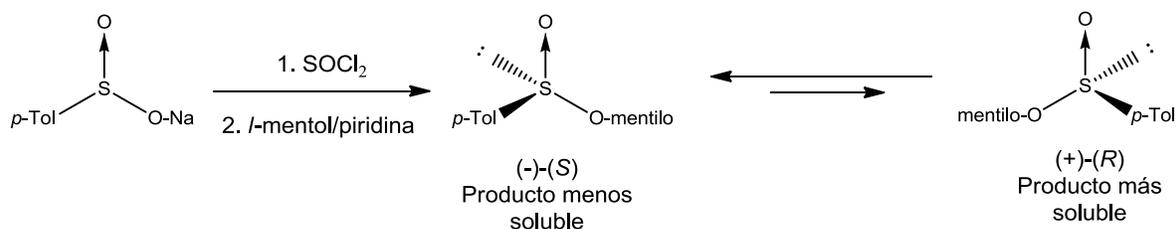
Debido al gran interés de los sulfóxidos quirales se han desarrollado diversas metodologías para su obtención con muy buenos resultados, tales metodologías consisten en la resolución óptica, oxidación biológica, oxidación asimétrica de sulfuros no simétricos así como la adición nucleofílica de ligantes alquilo o arilo a sulfonatos quirales ópticamente puros, ejemplo de esta síntesis es el método de Andersen, la cual consiste en la reacción entre un éster sulfínico ópticamente activo y un reactivo de Grignard, en la cual existe una completa inversión de la configuración en el átomo de azufre debido a que la reacción ocurre por un mecanismo S<sub>N</sub>2 (Esquema 4).<sup>13</sup>



**Esquema 4.** Síntesis de Andersen para sulfóxidos enantiopuros.

Mediante la reacción del cloruro del ácido *p*-toluensulfínico y *l*-mentol es posible obtener uno de los sulfóxidos quirales más usados, el *p*-toluensulfinato de mentilo.

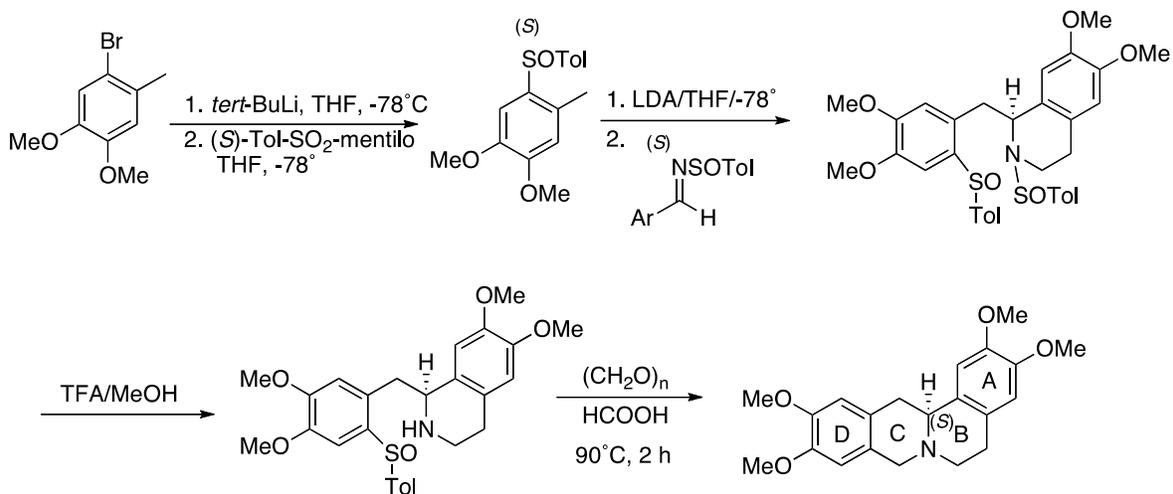
Sin embargo esta reacción no presenta una estereoselectividad definida. Fue Solladié quien logró la cristalización fraccionada de los diastereoisómeros, esto fue promoviendo la epimerización de los ésteres sulfinicos en catálisis ácida, con lo cual el equilibrio se desplaza hacia el isómero menos soluble, el cual cristaliza y puede ser separado por filtración. Mediante esta metodología realizó varias cristalizaciones consecutivas con las cuales logró obtener el diastereoisómero puro en un rendimiento del 90% (Esquema 5).<sup>14</sup>



**Esquema 5.** Síntesis de (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo.

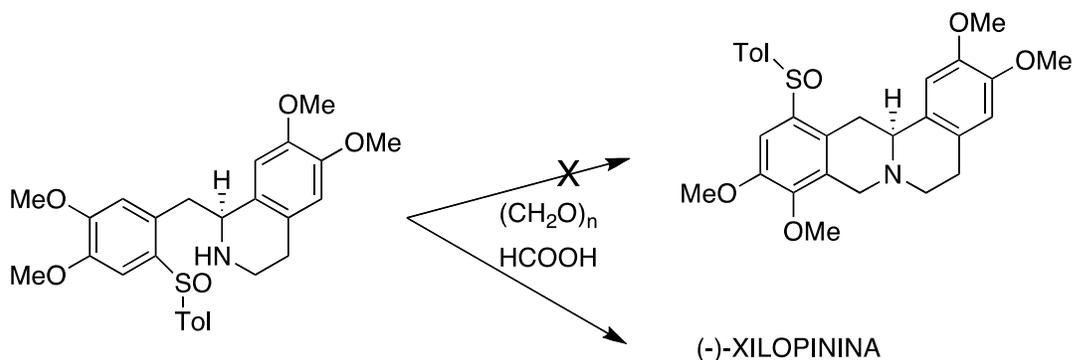
## 2. Antecedentes.

En el 2011 el grupo de trabajo del laboratorio 2-1 concluyó en la síntesis asimétrica de la (S)-(-)-xilopinina empleando la siguiente ruta sintética (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de (S)-(-)-xilopinina.

Puesto que otros alcaloides de la familia de las protoberberinas tienen en el anillo D un patrón de sustitución diferente al de la xilopinina y con el objeto de obtener estos compuestos utilizando los mismos intermediarios, se pensó en emplear al grupo sulfínico como un grupo protector. Al realizar la reacción de ciclación de Pictet-Spengler con el intermediario C-sulfínico se observó la formación de (S)-(-)-xilopinina, en lugar del producto esperado (Esquema 7). Este resultado indica que en esta reacción de  $S_EA$  el grupo sulfínico actúa como *ipso* director.<sup>15</sup>



Esquema 7. Influencia del grupo sulfínico como *ipso* director.

### 3. Hipótesis.

Debido a que el grupo sulfinilo actúa como un *ipso* director en la reacción de ciclación de Pictet-Spengler, se realizará un estudio para generalizar el comportamiento observado empleando modelos más simples sin modificar los sustituyentes en el anillo que experimenta la  $S_E$  aromática, puesto que éstos son necesarios para conservar su reactividad. Por lo que se refiere a los sustituyentes en el átomo de carbono de la imina, éstos han sido elegidos de acuerdo a consideraciones electrónicas que en un momento dado pudieran afectar la ciclación.

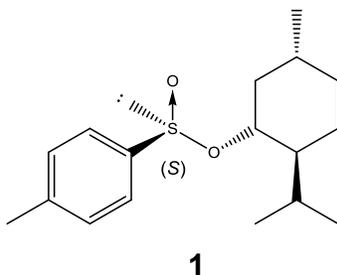
## 4. Objetivos.

### 4.1. General.

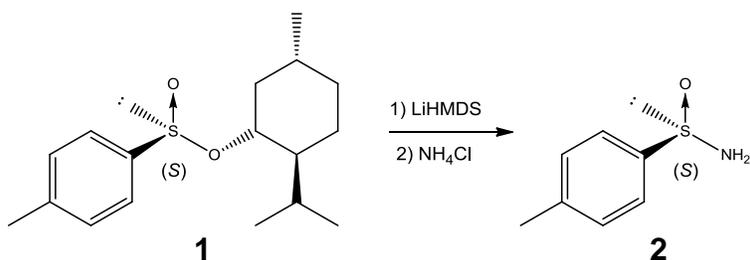
Debido a la observación del comportamiento del grupo sulfinilo como un *ipso*-director en una reacción de  $S_E$  aromática al llevar a cabo la ciclación de Pictet-Spengler, se realizará la síntesis de cuatro sulfinilimas precursoras y del sulfóxido ((*S*)-2-metil-4,5-dimetoxi-(*p*-tolilsulfinil)benceno) que servirán de base para el estudio del comportamiento *ipso* director de este inductor quiral.

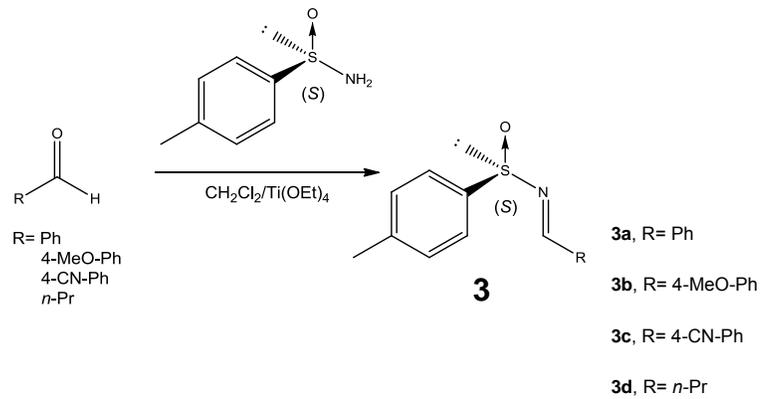
### 4.2. Particulares.

Sintetizar el inductor quiral (*S*)-(-)-*p*-toluensulfonato de mentilo (**1**).

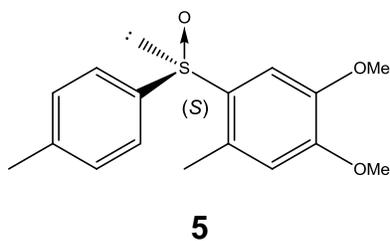


Sintetizar la (*S*)-(+)-*p*-toluensulfonamida (**2**) y realizar las reacciones de condensación con diferentes aldehídos para la obtención de las sulfinilimas correspondientes.



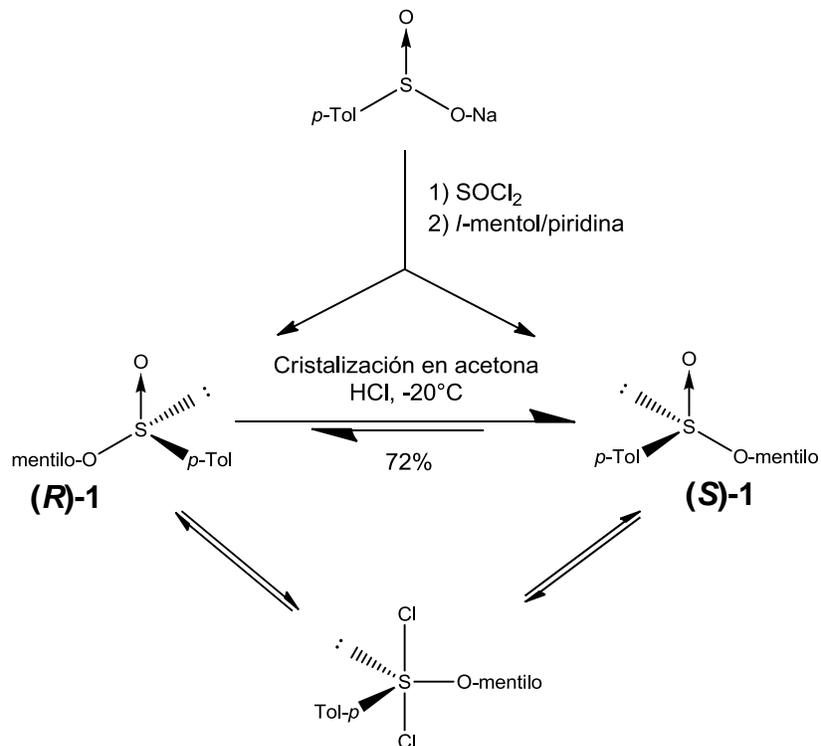


Llevar a cabo la síntesis del (S)-2-metil-4,5-dimetoxi-(p-tolisulfinil)benceno a partir de 3,4-dimetoxitolueno.



## 5. Resultados y discusión.

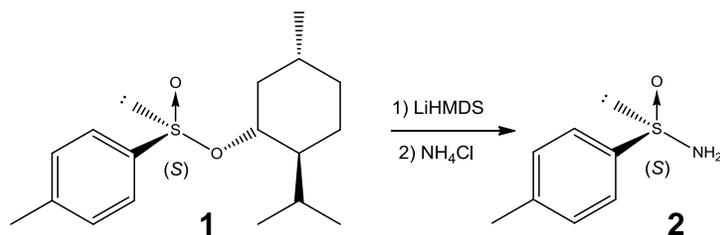
Se realizó la síntesis del inductor quiral, (*S*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (**1**), lo cual se hizo mediante la reacción del cloruro del ácido *p*-toluensulfínico con el *l*-mentol. Debido a que esta reacción no presenta una estereoselectividad, es necesario efectuar la cristalización fraccionada de los diastereómeros producidos para así obtener un sulfóxido ópticamente puro; para desplazar el equilibrio hacia la formación del sulfóxido de interés fue necesario promover la epimerización, catalizada por HCl concentrado, de uno de los ésteres sulfínicos para obtener el isómero menos soluble. Mediante cristalizaciones sucesivas, a baja temperatura, se logró obtener un diastereómero puro con un rendimiento del 72% (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntesis de (*S*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo mediante la metodología propuesta por Solladié.

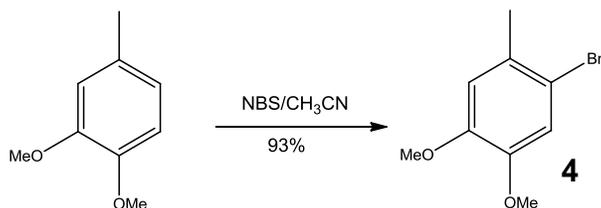
A continuación se llevó a cabo la síntesis de la (*S*)-(+)-*p*-toluensulfinamida (**2**) mediante la utilización del hexametildisilazano de litio, de acuerdo a la reacción informada por Davis<sup>16</sup>; que consiste en hacer reaccionar el inductor quiral (*S*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (**1**) con LiHMDS y su hidrólisis posterior con

cloruro de amonio acuoso para obtener 67% un rendimiento del producto deseado (Esquema 9).



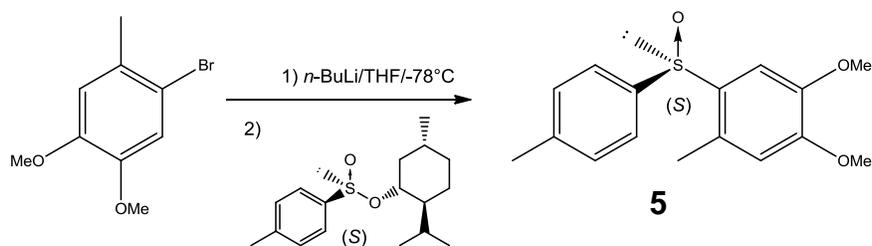
**Esquema 9.** Preparación de la (S)-(+)-*p*-toluensulfonamida ópticamente activa.

Una vez obtenido el inductor quiral se realizó la preparación del 2-bromo-4,5-dimetoxitolueno (**4**) el cual se obtuvo mediante la reacción de 3,4-dimetoxitolueno comercial con NBS en CH<sub>3</sub>CN (Esquema 10).<sup>17</sup>



**Esquema 10.** Preparación de 2-bromo-4,5-dimetoxitolueno.

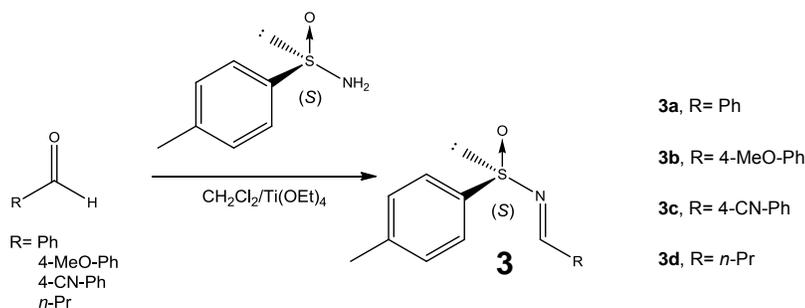
Al realizar la reacción del compuesto bromado (**4**) con el inductor quiral (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (**1**) en presencia de *n*-BuLi en THF a -78 °C se obtuvo el (S)-2-metil-4,5-dimetoxi-(*p*-tolilsulfinil)benceno (**5**), con un rendimiento del 42% (Esquema 11).



**Esquema 11.** Síntesis del sulfóxido ópticamente activo.

Para la formación de las diferentes *N*-sulfiniliminas, (S)-(*E*)-(+)-*N*-benciliden-4-metilbencenesulfinilimina (**3a**), (S)-(*E*)-(+)-*N*-(4-metoxibenciliden)-4-metilbencenesulfinilimina (**3b**), (S)-(*E*)-(+)-*N*-(4-cianobenciliden)-4-

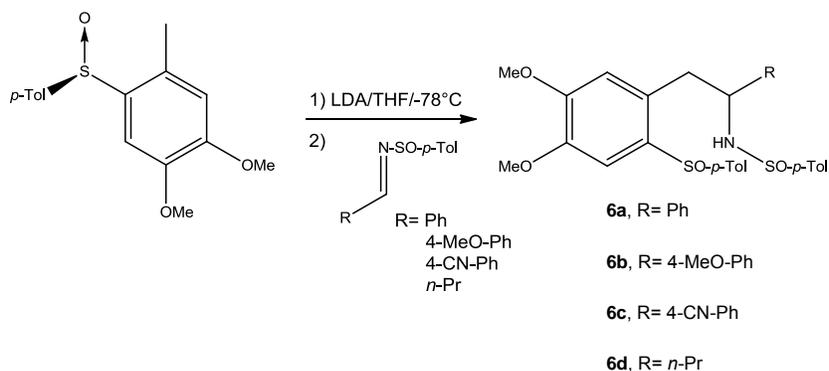
metilbencensulfinilimina (**3c**) y (*S*)-(*E*)-(+)-*N*-butiliden-4-metilbencensulfinilimina (**3d**), se empleó la técnica descrita por Davis<sup>18</sup>, partiendo de la (*S*)-(+)-*p*-toluensulfinamida (**2**) ópticamente pura, se hizo reaccionar con diferentes aldehídos que contienen grupos electrodonador, electroatractor y un aldehído alifático. La reacción se llevó a cabo en presencia de Ti(OEt)<sub>4</sub> el cual absorbe el agua producida en la reacción y funciona como ácido de Lewis para la activación del aldehído. Se obtuvieron las cuatro diferentes sulfiniliminas con rendimientos que van del 75 al 88% (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de sulfiniliminas.

La parte experimental concluyó hasta la síntesis de las iminas y el sulfóxido **5**, sin embargo se estudió la posibilidad de realizar la reacción entre las iminas **3 a-d** y el sulfóxido **5** en una reacción tipo Mannich, la cual se describe a continuación.

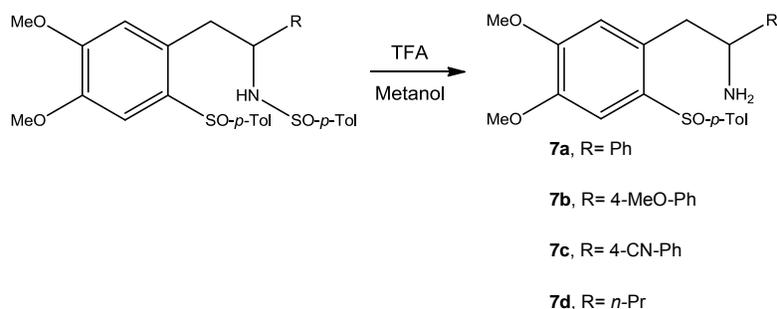
Una vez obtenidas las iminas (**3 a-d**) y el sulfóxido (**5**) es posible realizar la secuencia sintética que nos permita lograr los productos **6 a-d**, para estudiar si el grupo sulfinilo actúa como un grupo *ipso* director en la reacción de ciclación de Pictet-Spengler. La ruta propuesta es la siguiente:



Esquema 13. Reacción de condensación del sulfóxido con diversas iminas.

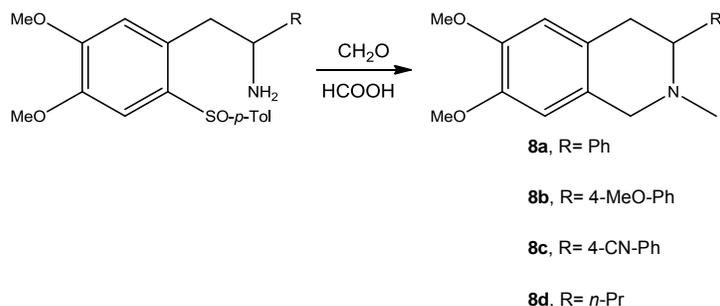
Mediante la formación *in situ* de diisopropilamido de litio (LDA), se llevará a cabo la abstracción de un protón del metilo del anillo aromático tetrasustituido para formar una especie cargada negativamente, la cual en presencia de la sulfinilimida atacará nucleofílicamente al carbono  $\alpha$  de la misma para formar el producto de condensación correspondiente **6 a-d**.

El siguiente paso consistirá en la *N*-desulfinilación de los productos de condensación para dar las aminas **7 a-d**.



**Esquema 14.** Desulfinilación selectiva.

Una vez formados los compuestos **7 a-d**, éstos pueden someterse a la reacción de ciclización de Pictet-Spengler y de acuerdo a los resultados que se obtengan se podrá o no reforzar la teoría de que el sulfinilo actúa como un grupo *ipso* director en este tipo de reacciones de sustitución electrofílica aromática; como ocurrió en el caso de la síntesis de la xilopinina.



**Esquema 15.** Reacción de ciclación de Pictet-Spengler.

## 6. Conclusiones.

- Se llevó a cabo la síntesis del inductor quiral (-)-(S)-*p*-toluensulfinato de mentilo con alta pureza enantiomérica.
- A partir de la reacción entre 2-bromo-4,5-dimetoxitolueno y el inductor quiral se obtuvo el sulfóxido (S)-2-metil-4,5-dimetoxi-(*p*-tolilsulfinil)benzeno.
- Se sintetizó la (S)-(+)-*p*-toluensulfinaamida a partir del inductor quiral.
- Mediante la condensación de la (S)-(+)-*p*-toluensulfinaamida y diferentes aldehídos se obtuvieron las correspondientes *N*-sulfiniliminas.

## 7. Parte experimental.

### 7.1. Métodos Generales.

Las materias primas utilizadas fueron adquiridas de Aldrich.

El desarrollo de las reacciones y la pureza de los productos se determinaron cualitativamente por cromatografía en capa delgada, para esto se emplearon placas de Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> para TLC, dichas placas se revelaron mediante luz ultravioleta, lámpara modelo UVGL-58 y con ácido fosfomolibdico.

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 sílice 60 Merck (230-400 mallas ASTM). Los disolventes empleados se purificaron y secaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte.

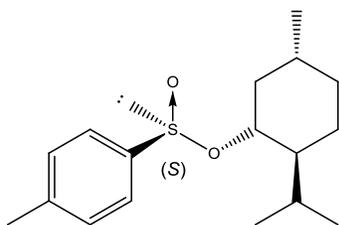
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron determinados en espectrofotómetros Jeol Eclipse (300 MHz) y Bruker DMX (400 MHz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente (CDCl<sub>3</sub>); los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón (ppm) relativas al TMS, empleando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) informadas en Hertz (Hz). Las señales son descritas por desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se emplearon las abreviaturas siguientes: s: singulete, d: doblete, t: triplete y m: multiplete.

Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrofotómetro Jeol JMS-AX505, usando la técnica de impacto electrónico (IE) (70 eV).

La rotación óptica se determinó en un polarímetro Perkin Elmer modelo 343, fue medida a temperatura ambiente y concentración en g/100 mL.

Todos los compuestos sintetizados han sido descritos previamente y las constantes físicas y espectroscópicas observadas concuerdan con las informadas.

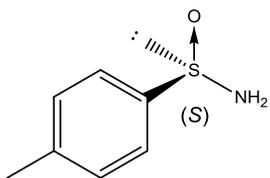
## 7.2. (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1).<sup>10</sup>



Sobre una solución de  $\text{SOCl}_2$  (120 mL, 1.65 mol) en benceno (300 mL) enfriada a  $0^\circ\text{C}$  y bajo agitación se adicionó lentamente (durante 2h) la sal sódica del ácido *p*-toluensulfínico (103.29 g, 0.58 mol) previamente secado mediante destilación azeotrópica con tolueno. Al término de la adición se dejó evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se destiló el azeótropo de benceno y  $\text{SOCl}_2$ , añadiendo sucesivas cantidades de benceno (3x100 mL) para eliminar el exceso de  $\text{SOCl}_2$ . Las últimas trazas de éste se destilaron a presión reducida.

Una vez formado el cloruro del ácido se adicionó éter anhidro (300 mL) apareciendo un pp. de NaCl. La mezcla se enfrió y se le adicionó el *l*-mentol (90.03 g, 0.58 mol) disuelto en piridina (150 mL). Una vez terminada la adición se dejó subir la temperatura a  $T_{\text{amb}}$ , se mantuvo en estas condiciones durante toda la noche y se volvió a enfriar a  $0^\circ\text{C}$  antes de adicionar agua (150 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución de HCl al 20% (2x150 mL) y otra con salmuera (100 mL). La fase etérea se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en acetona caliente y se le adicionó HCl concentrado (6 mL) dejando cristalizar a baja temperatura ( $-20^\circ\text{C}$ ). El producto obtenido en forma de agujas blancas se filtró y se lavó con hexano frío. El filtrado se concentró y se dejó cristalizar de nuevo a baja temperatura. Esta operación se realizó cuatro veces obteniendo 72% de rendimiento, de cristales blancos, p.f.  $109-110^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>10</sup> p.f.  $105-107^\circ\text{C}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}=-202^\circ$  ( $C=2.0$ , acetona) [Lit.<sup>10</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=-201^\circ$  ( $C=2.0$ , acetona)].

## 7.3. (S)-(+)-*p*-toluensulfinamida (2).<sup>17</sup>



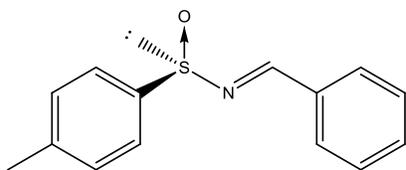
La sal de litio del hexametildisilazano (44 mmol) se formó a partir de HMDS (9.28 mL, 44 mmol) y *n*-BuLi (20.37 mL, 2.16M) en THF (50 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y al cabo de 2 h

se agregó una solución de *p*-toluensulfonato de mentilo (5.0 g, 16.98 mmol) en THF (40 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La reacción se completó en 3 h, en seguida se agregó una solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL) y la agitación se continuó durante una hora más. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (2x100 mL) y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó y el producto se recrystalizó de hexano; se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 67%, p.f.  $111\text{-}113^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>17</sup> p.f.  $113^{\circ}\text{C}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}} = +85.5$  [Lit.<sup>17</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = +79.2$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )],  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 4.50 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.37, 141.36, 129.50, 125.33, 21.29; EM (IE)  $m/z$  155 ( $\text{M}^+$ ).

#### 7.4. Metodología general para la obtención de sulfiniliminas.

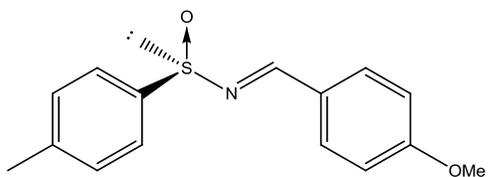
A una solución de (*S*)-(+)-*p*-toluensulfonamida (450 mg, 2.9 mmol, 1.01 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  destilado (30 mL) se agregó el aldehído correspondiente (2.87 mmol) y etóxido de titanio (IV) (2.38 mL, 11.48 mmol, 4.0 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y agitación durante 3 h, al término de las cuales se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  fría (20 mL). La mezcla se filtró sobre celita y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL); la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash empleando como eluyente un sistema 2:1 (AcOEt/hexano).

##### 7.4.1. [*S*-(*E*)]-(+)-*N*-benciliden-4-metilbencenesulfinilimina (**3a**).<sup>18</sup>



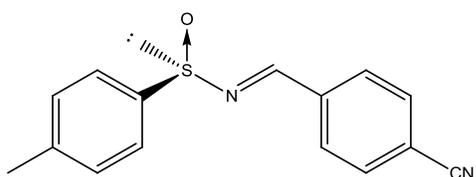
Se preparó mediante la metodología general y se obtuvo en un 88.7% de rendimiento, p.f.  $79\text{-}80^{\circ}\text{C}$   $[\alpha]_{\text{D}} = +110^{\circ}$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 7.89 (d, 2H  $J = 8.2$ ), 7.68 (d, 2H,  $J = 8.2$ ), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.1$ ), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.59, 141.69, 133.83, 132.54, 129.80, 129.54, 128.84, 124.75, 21.39.8; EM (IE)  $m/z$  243 ( $\text{M}^+$ ).

#### 7.4.2. [S-(E)]-(+)-N-(4-metoxibenciliden)-4-metilbencensulfinilimina (3b).<sup>18</sup>



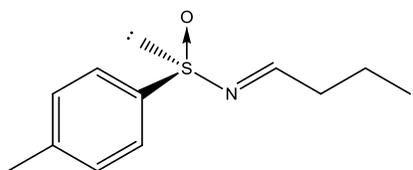
Se preparó mediante la metodología general y se obtuvo en un 76% en rendimiento, p.f. 128-130°C  $[\alpha]_D = +37.6$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.68 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 6.98 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.12, 159.72, 142.18, 141.55, 131.49, 129.74, 126.97, 124.76, 114.24, 55.44, 21.38; EM (IE)  $m/z$  273 ( $\text{M}^+$ ).

#### 7.4.3. [S-(E)]-(+)-N-(4-cianobenciliden)-4-metilbencensulfinilimina (3c).<sup>18</sup>



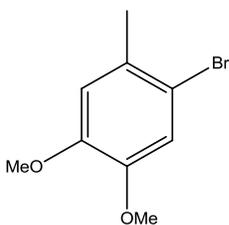
Se preparó empleando la metodología general y se obtuvo en un 81% en rendimiento, p.f. 148  $[\alpha]_D = +35.9$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 7.99 (d, 2H,  $J = 7.98$  Hz), 7.77 (d, 2H,  $J = 7.79$  Hz), 7.66 (d, 2H,  $J = 7.66$  Hz), 7.30 (d, 2H,  $J = 7.36$  Hz), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.72, 142.07, 140.79, 137.22, 132.60, 129.94, 129.78, 124.62, 117.99, 115.57, 21.41; EM (IE)  $m/z$  268 ( $\text{M}^+$ ).

#### 7.4.4. [S-(E)]-(+)-N-butiliden-4-metilbencensulfinilimina (3d).<sup>18</sup>



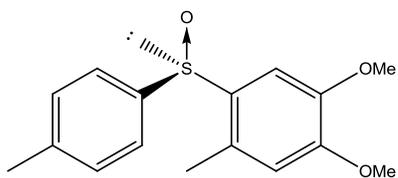
Se preparó mediante la metodología general y se obtuvo en un 75.16% de rendimiento,  $[\alpha]_D = +32.91$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (t, 1H,  $J = 4.13$  Hz), 7.59 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 7.33$  Hz), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 2H), 0.96 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.15, 141.80, 141.59, 129.57, 124.26, 37.75, 21.37, 18.81, 13.62; EM (IE)  $m/z$  210 ( $\text{M}^+$ ).

### 7.5. 2-Bromo-4,5-dimetoxitolueno (4).<sup>16</sup>



A una solución de 3,4-dimetoxitolueno (1.44 mL, 10.0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50.0 mL), se añadió NBS (1.957 g, 11.0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, al término de las cuales el disolvente se evaporó a presión reducida y luego se añadió CCl<sub>4</sub> (10.0 mL). El sólido se filtró y lavó con CCl<sub>4</sub>; finalmente el disolvente se evaporó y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash usando como eluyente un sistema 9:1 (hexano/AcOEt), obteniéndose un sólido blanco con un 93% de rendimiento y p.f. 30°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.71, 145.18, 127.12, 112.92, 111.93, 111.14, 53.69, 53.52, 19.78; EM (IE) *m/z* 231 (M<sup>+</sup>).

### 7.6. (S)-2-metil-4,5-dimetoxi-(*p*-tolilsulfinil)benceno (5).<sup>19</sup>



A una solución agitada de 2-Bromo-4,5-dimetoxitolueno (200 mg, 0.86 mmol) en 5 mL de THF, bajo atmósfera de argón y a -78°C, se le añadió otra solución de *n*-BuLi (0.5013 mL, 0.953 mmol, 1.1 equiv.) a la misma temperatura. Después de una hora de agitación, se agregó el *p*-toluensulfinato de mentilo (280 mg, 0.953 mmol, 1.1 equiv.) disuelto en THF (5 mL). La reacción se completó en 30 min y la mezcla se hidrolizó con sol. saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL); la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash con AcOEt/hexano 2:1. Se obtuvo un sólido blanco de p.f. 125-126 °C, [α]<sub>D</sub> = -22.4 [Lit. [α]<sub>D</sub> = -23.3 (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)] en 42% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 y 7.24 (sistema AA'BB', 4H), 7.40 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.49, 145.82, 139.61, 138.83, 131.38, 127.39, 126.19, 123.09, 110.87, 104.57, 53.69, 53.51, 18.83, 15.51; EM (IE) *m/z* 291 (M<sup>+</sup>).

## 8. Referencias.

1. Patti, Angela, *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*, Italia, Springer, 2011 p. 11-13.
2. Jack D. Scott and Robert M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669-1730.
3. Mastranzo, V. M.; Olivares-Romero J. L.; Yuste, F.; Ortíz, B.; Sánchez-Obregón, R.; García Ruano, J. L., *Tetrahedron* **2012**, 68, 1266-1271.
4. (a) Shamma, M. *The Isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: New York, 1972. (b) Hanaoka, M. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A., Ed.; Academic Press: Orlando, FL 1988; Vol. 33, p. 141-230. (c) Bhakuni, D. S.; Jain, S. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A., Ed.; Academic Press: Orlando, FL 1986; Vol. 28, p. 95-181.
5. Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3341-3370.
6. Larghi E. L.; Amongero M.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *ARKIVOC* **2005** (xii) 98-153.
7. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842.
8. Kametani T.; Nakano, T.; Shishido, K.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc.* **1971**.
9. Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3651-3705.
10. Solladié, G. *Synthesis*. **1981**, 185.
11. Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.*, **2009**, 6129-6144.
12. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760.
13. a) Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Petai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M. Eds. Wiley: New York, NY, 1988. b) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93. c) Andersen,

- K. K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J.W. Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86,5637.
14. Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**,02, 173.
15. Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ortíz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5036.
16. MA, H. M.; LIU, Z. Z.; CHEN, S. Z. *Chinese Chemical Letters* **2003**, 14, 371.
17. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Dean L.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403.
18. a) Davis, F.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Venkat Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D., R.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2555. b) Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 677.
19. Pérez Ortiz, Ignacio. **Síntesis de 3-fenil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas**. Tesis (Maestro en Ciencias) Distrito Federal, México. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química. **2011**, pag. 19.