



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DEL PRECURSOR DE LA (+)-CORIDALINA
EMPLEANDO AL GRUPO SULFINILO COMO INDUCTOR
QUIRAL.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

GABRIELA ALEJANDRA SOSA ORTIZ



MÉXICO, D.F. 2013



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.

JURADO ASIGNADO:

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

VOCAL: Profesor: Dr. Gustavo Ávila Zárraga

SECRETARIO: Profesor: Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona

1er. SUPLENTE Profesor: Dr. Daniel Méndez Iturbide

2o. SUPLENTE Profesor: Dr. Juan Gómez Dueñas

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio 2-1, Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el apoyo económico otorgado del proyecto IN206910, DGAPA UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona

SUSTENTANTE:

Gabriela Alejandra Sosa Ortiz

AGRADECIMIENTOS

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

Al Instituto de Química, por el apoyo económico otorgado del proyecto IN206910, DGAPA UNAM.

A la Dra. Virginia M. Mastranzo Corona por la dirección de esta tesis.

A los profesores: M. en C. Mauro Cruz Morales, al Dr. Gustavo Ávila Zárraga y a la Dra. Virginia M. Mastranzo Corona por la revisión de esta tesis y por sus valiosos comentarios.

A los Dres. Benjamín Ortiz Mendoza y Rubén Sánchez Obregón por el apoyo recibido durante la realización de este proyecto.

A la Q. María de los Ángeles Peña G. por la realización de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

Al Dr. Francisco Javier Pérez Flores y al I. Q. Luis Velasco Ibarra por la realización de la espectrometría de masas.

A la Q. Marisela Gutiérrez Franco (FQ-USAI) por la realización de la espectroscopía de infrarrojo por la técnica de ATR.

ÍNDICE

1	RESUMEN	2
2	INTRODUCCIÓN	3
3	ANTECEDENTES	4
4	HIPÓTESIS.....	19
5	OBJETIVOS.....	20
	OBJETIVO GENERAL.....	20
	OBJETIVOS PARTICULARES	20
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
7	CONCLUSIONES	28
8	PARTE EXPERIMENTAL.....	29
	Métodos generales	29
	(<i>R</i>)-(-)- <i>p</i> -toluensulfínida (<i>R</i>)-II.....	30
	2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenzaldehído (V).....	31
	(<i>R</i>)-(-)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -[2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenciliden]-4-metilbenceno sulfínilimina (<i>R</i>)-VI.....	32
	1-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilmetanamina (VIII)	32
	(<i>S</i>)-(-)-1-[3,4-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfínil)fenil]- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilmetanamina (<i>S</i>)-IX....	33
	(<i>S</i>)-(-)-1-(clorometil)-3,4-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfínil)benceno (<i>S</i>)-X.....	34
	(<i>S</i>)-(-)-1,2-dimetoxi-4-metil-3-(<i>p</i> -tolilsulfínil)benceno (<i>S</i>)-XI.....	34
	(<i>S</i>)-(-)-1-etil-3,4-dimetoxi-2-(<i>p</i> -tolilsulfínil)benceno (<i>S</i>)-XII.....	35
	(1 <i>R</i>)-1-((1 <i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxi-2-(<i>S</i>)- <i>p</i> -tolilsulfínil)fenil)etil)-6,7-dimetoxi-2-(<i>R</i>)-(<i>p</i> - tolilsulfínil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (I).....	36
9	REFERENCIAS.....	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. La mano y la silla como ejemplos de quiralidad.	5
Figura 2. Tetraciclina, molécula quiral con su imagen en el espejo.....	5
Figura 3. Louis Pasteur identifica y separa los isómeros del ácido tartárico.....	6
Figura 4. Diagrama general de métodos de obtención de compuestos enantiopuros.	8
Figura 5. Diagrama general de los tipos de síntesis asimétrica.....	9
Figura 6. Polarización del enlace S-O en el sulfóxido.	13
Figura 7. Esqueleto general y ejemplos de protoberberinas.....	16

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estereoinversión térmica del grupo sulfóxido.	12
Esquema 2. Síntesis de Andersen para obtener sulfóxidos enantiopuros.....	14
Esquema 3. Síntesis del <i>p</i> -toluensulfinato de mentilo.	15
Esquema 4. Doble inducción asimétrica en la adición de carbaniones bencílicos sobre carbonilos de iminas, dirigidos por los dos grupos sulfínilo.	17
Esquema 5. Obtención de 2-feniletilaminas con estereoquímica <i>anti</i> (derecha), <i>anti + sin</i> (izquierda).....	18
Esquema 6. Síntesis de (<i>R</i>)-II a partir de (<i>R</i>)-(-)- <i>p</i> -toluensulfinato de mentilo.	22
Esquema 7. Síntesis de la <i>N</i> -sulfínilimina (<i>R</i>)-VI a partir del derivado clorado del dimetoxibenzaldehído V.....	23
Esquema 8. Aminación reductiva del aldehído VII para la obtención de la <i>N</i> -dimetilamina VIII.....	24
Esquema 9. Doble <i>orto</i> -litiación del anillo aromático VIII para dar el compuesto (<i>S</i>)-IX. ..	24
Esquema 10. Intercambio de la dimetilamina (<i>S</i>)-IX por el cloro (<i>S</i>)-X.....	25
Esquema 11. Deshalogenación del compuesto (<i>S</i>)-X para dar el (<i>S</i>)-XI.	25
Esquema 12. Alquilación de compuesto (<i>S</i>)-XI para dar (<i>S</i>)-XII.....	26
Esquema 13. Síntesis del precursor (I) a partir de la reacción de condensación entre (<i>S</i>)-XII y (<i>R</i>)-VI.....	27

1 RESUMEN

En la presente tesis se muestran los resultados obtenidos de la secuencia sintética propuesta para la obtención del compuesto **I**, precursor del alcaloide protoberberínico, conocido como la (+)-coridalina **5**, mediante el uso del *p*-toluensulfinato de mentilo como inductor quiral. La síntesis del sulfóxido se inició preparando la *N*-sulfinilimina (*R*)-**VI**, a través de la reacción de condensación de la *N*-sulfinamida (*R*)-**II**, con el aldehído **V** previamente obtenido a partir del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol **III**.

Por otro lado, a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído **VII**, y siguiendo una secuencia de reacciones, se introdujo el inductor quiral, (*S*)-(+)-*p*-toluensulfinato de mentilo a través de una doble *orto*-litiación hasta llegar al sulfóxido quiral ópticamente puro en buen rendimiento.

Una vez preparadas las materias primas de partida (*S*)-(-)-**XII** y (*R*)-(-)-**VI**, se procedió al desarrollo de la secuencia sintética, llevando a cabo la reacción de condensación, en donde se obtuvo el precursor de la (+)-coridalina **I**.

2 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe un gran número de moléculas quirales que sirven como fármacos, aditivos alimentarios y agentes saborizantes que son preparados por métodos sintéticos convencionales, en la mayoría de éstos procesos el producto final se obtiene como una mezcla racémica, de la que se debe poder aislar el enantiómero ópticamente puro, que presenta la actividad deseada.^[1]

Algunos de los problemas de estos métodos de síntesis son, entre otros, la poca o nula estereoselectividad de las reacciones que se llevan a cabo; como resultado de la síntesis se obtiene la mezcla racémica, cuya resolución suele ser un proceso repetitivo y laborioso que conlleva etapas adicionales, lo cual no es rentable ni químicamente ni desde el punto de vista económico, además del costo en tiempo y reactivos, los isómeros que no tienen la actividad deseada son descartados. Esta problemática hace necesario el desarrollo de técnicas que permitan la obtención del enantiómero deseado.

En los últimos años, la síntesis asimétrica ha llegado a ser una de las áreas con mayor actividad y de mayor interés para los químicos orgánicos, tanto en los laboratorios de investigación como en el sector industrial, y ha llegado a ser de gran utilidad en el estudio de los mecanismos de reacción, en la determinación de las configuraciones relativas y absolutas, y en la síntesis de compuestos ópticamente activos, útiles en química medicinal, en el desarrollo de catalizadores, en la síntesis de productos naturales, etc.^[1]

3 ANTECEDENTES

3.1 ESTEREOQUÍMICA

En nuestra vida cotidiana, al ponernos los zapatos, al disfrutar el sabor de un endulzante artificial, al colocar un tornillo, al tomar el medicamento indicado cuando estamos enfermos o simplemente al ponernos guantes en tiempo de frío, lidiamos con el concepto de quiralidad. Aunque no existe una aparente relación entre la quiralidad macroscópica y la quiralidad a nivel molecular se asume, generalmente, que la homoquiralidad de las moléculas esenciales es uno de los aspectos fundamentales de la vida en la tierra. La palabra quiral se deriva de la palabra griega: $\chi\epsilon\iota\rho$ (cheir) que significa mano, y se define como la propiedad que tienen ciertas figuras o cuerpos de no ser superponibles con su imagen especular, se considera como una propiedad del objeto total en estudio y no de una porción de éste, también se considera una propiedad fundamental de los objetos tridimensionales.^[2]

Un objeto quiral tiene una imagen especular no superponible; en otras palabras, que la imagen en el espejo no es el objeto en sí. Por ejemplo, una mano es quiral porque si ponemos la mano derecha frente al espejo, observaremos la mano izquierda, sin embargo no lo es, razón por la que un guante derecho nunca se ajustará a la mano izquierda y viceversa; por otra parte, una silla no es quiral debido a que se ve de igual manera en el espejo, (Figura 1). Aquellos objetos que no son quirales, se les conoce como aquirales.^[3]

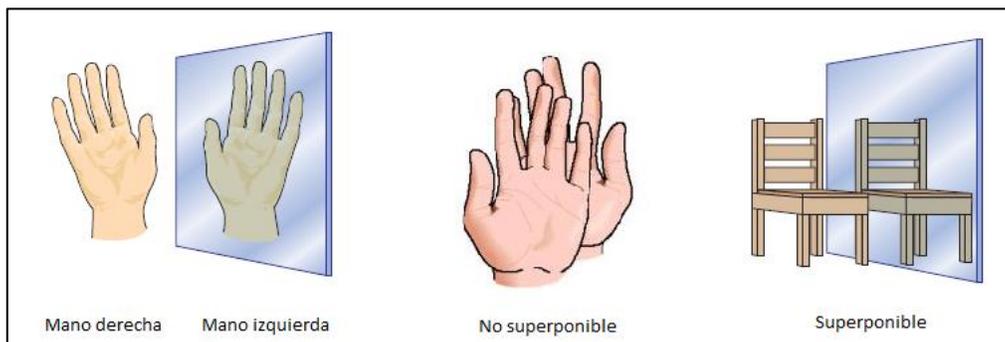


Figura 1. La mano y la silla como ejemplos de quiralidad.

No sólo los objetos pueden ser quirales, también las moléculas pueden ser quirales; en general, debido a la presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos con hibridación sp^3 . Un átomo de carbono asimétrico es aquél que se encuentra enlazado a cuatro diferentes sustituyentes, también se le conoce como un centro quiral o centro estereogénico, el cual se representa con un asterisco (Figura 2); asimismo, el intercambio de alguno de los sustituyentes del carbono asimétrico puede generar un isómero diferente.^[3, 4]

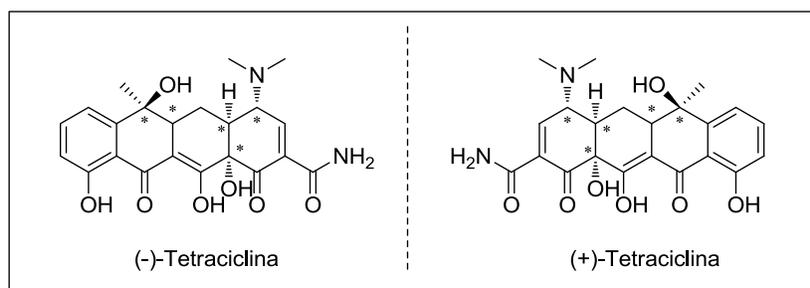


Figura 2. Tetraciclina, molécula quiral con su imagen en el espejo.

El estudio de la estereoquímica, se originó a principios del Siglo XIX durante las investigaciones del físico francés Jean-Baptiste Biot (1777-1862), sobre la naturaleza de la luz polarizada en un plano.^[5] Biot determinó, que cuando se hace pasar un haz de luz polarizada en un plano a través de una disolución de ciertas

moléculas como el azúcar o el alcanfor, se rota el plano de polarización y se dice que son ópticamente activas.^[4] En 1846, el químico francés Louis Pasteur (1822-1895), realizando los estudios de la fermentación del vino, observó que había dos tipos de cristales del ácido tartárico, y que estos desviaban el plano de la luz polarizada en diferentes ángulos.^[6] En 1848, separó manualmente, con el uso de una lupa y unas pinzas, los cristales de la mezcla racémica de la sal sódica del tartrato de amonio, y determinó que las diferentes estructuras cristalinas correspondían a los enantiómeros del ácido tartárico.^[7]

La caracterización de las propiedades físicas de los enantiómeros individuales se diferenciaba únicamente, en que dependiendo del enantiómero que fuera, este desviaría el plano de la luz polarizada en sentido contrario al de su enantiómero; en el caso particular del ácido tartárico, uno de los enantiómeros desviaba el plano de la luz a la derecha (dextrógiro) y el otro a la izquierda (levógiro) (Figura 3).

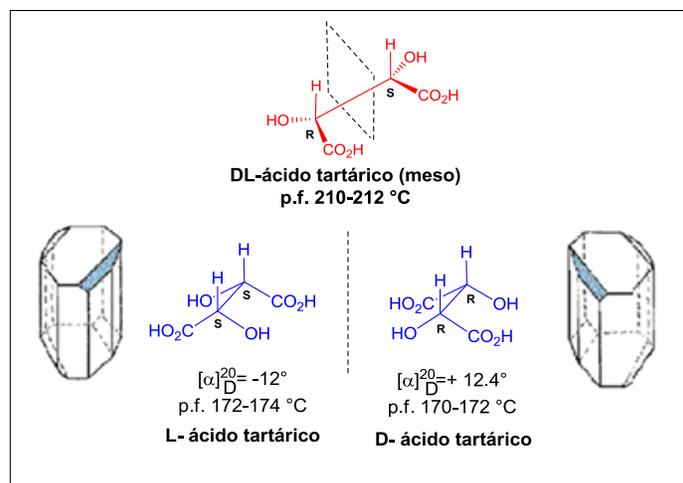


Figura 3. Louis Pasteur identifica y separa los isómeros del ácido tartárico

Pasteur infirió entonces que, los enantiómeros debían tener un arreglo tridimensional a un nivel macro o micro, estos serían la imagen especular del otro, y que el arreglo estructural de un compuesto guardaba una íntima relación con su actividad óptica; sin embargo, no fue sino hasta 1874 que los científicos J. A. Le Bel y J. H. Van't Hoff,^[8] en publicaciones independientes, propusieron un arreglo tetraédrico para el átomo de carbono, debido a que los cuatro sustituyentes se encontraban orientados hacia las esquinas de un tetraedro, siendo ésta la causa de la disimetría de la molécula. Por otro lado, determinaron que el átomo de carbono central se comportaba como un centro quiral dependiendo de los sustituyentes, por lo que concluyeron que el poder de rotar la luz polarizada era una característica de las moléculas quirales debido a su arreglo disimétrico; dando así origen al concepto de estereoquímica, tal como lo conocemos hoy en día.^[1]

3.2 Métodos para la obtención de compuestos enantiopuros.

En la actualidad un gran número de fármacos, saborizantes y conservadores son preparados por métodos sintéticos; sin embargo, en la mayoría de estos procesos el compuesto activo se encuentra como una mezcla racémica, (mezcla formada por dos enantiómeros en la misma proporción y que es ópticamente inactiva)^[9] del producto final de la síntesis, es por ello, que uno de los retos más importantes para el químico orgánico consiste en desarrollar metodologías que permitan obtener los compuestos enantioméricamente puros.

Existen diferentes métodos de obtención de compuestos ópticamente puros, de las cuales se pueden considerar tres estrategias básicas que consisten en 1) la

utilización de moléculas naturales ópticamente activas (Acervo Chiral), 2) la resolución de racematos, 3) la síntesis asimétrica (Figura 4).

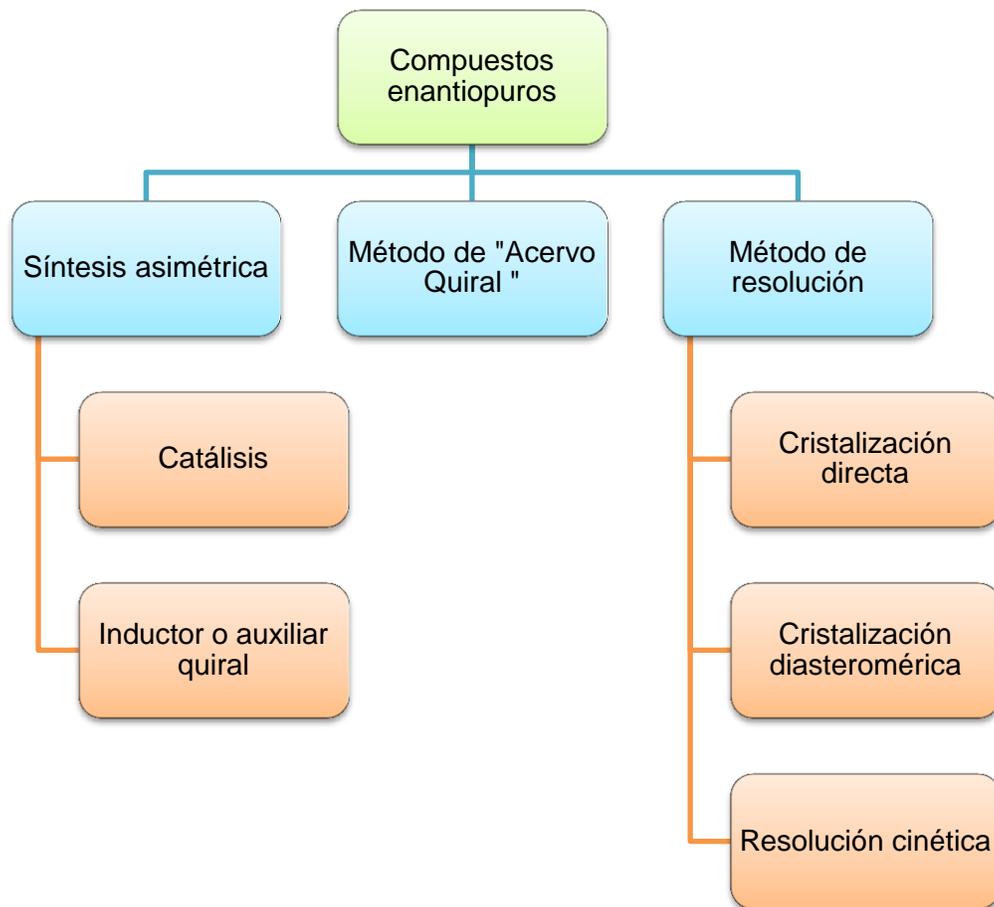


Figura 4. Diagrama general de métodos de obtención de compuestos enantiopuros.

3.3 Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica, representa el método más común y poderoso para la obtención de moléculas quirales y se ha constituido como un área de la química orgánica con un gran impacto en diferentes áreas de la ciencia, incide en el desarrollo de fármacos y busca minimizar el impacto económico de su producción a gran escala.

La síntesis asimétrica persigue la obtención de moléculas quirales ópticamente puras,^[2, 10] la cual se define como: “*Un proceso en el que la unidad aquiral por interacción con un sustrato se transforma en un compuesto quiral, como la mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones*”.^[11] Siendo el reactivo o el sustrato un agente quiral que favorece la formación del enantiómero deseado.

En una reacción asimétrica, el sustrato y el reactivo se combinan para formar estados de transición diastereoméricos, uno de los dos debe tener por lo menos un elemento para inducir quiralidad al sitio de reacción. En la mayoría de los casos, la asimetría es creada debido a la conversión de átomos de carbono trigonales a átomos de carbono tetraédricos en el sitio de la funcionalización.^[12] (Figura 5)

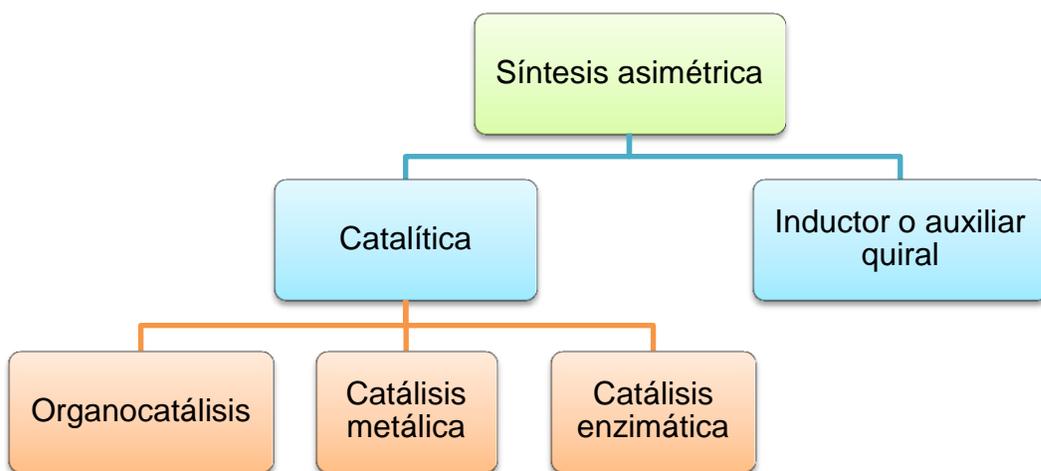


Figura 5. Diagrama general de los tipos de síntesis asimétrica.

3.4 Inductor quiral.

Esta vía sintética utiliza moléculas quirales que son capaces de transferir su quiralidad a sustratos aquirales, permitiendo la recuperación del inductor quiral al final de la reacción.

Los inductores quirales actúan uniéndose al sustrato aquiral e induciendo reacciones estereoselectivas, por lo que, al final de la síntesis, el producto es rico en un compuesto con la estereoquímica deseada en el elemento estereogénico considerado. Como paso final del proceso, el inductor quiral debe eliminarse del producto.

La principal desventaja de este enfoque sintético, son las dos etapas extras de la ruta sintética, es decir la introducción y posterior eliminación del auxiliar quiral. Además, estos dos pasos deben darse con un elevado rendimiento, sin afectar la estereoquímica. En un buen diseño de síntesis mediante el uso de inductores quirales, el inductor quiral puede recuperarse al final de la secuencia sintética y ser reutilizado, lo que conlleva un abaratamiento de la síntesis.

Existe una amplia variedad de inductores quirales descritos en la literatura, que pueden provenir de diferentes grupos como: alcaloides, aminoácidos, hidroxilos ácidos, carbohidratos, terpenos, etc., y que se han utilizado en la síntesis de importantes productos naturales. La mayoría de ellos son derivados de fuentes quirales naturales y se pueden ocupar en su estado natural o con ciertas modificaciones, por lo que, en su mayoría se adquieren de manera accesible y

económica, además de presentar un alto grado de estereoselectividad en la mayoría de las reacciones en las que se encuentran involucrados.^[13]

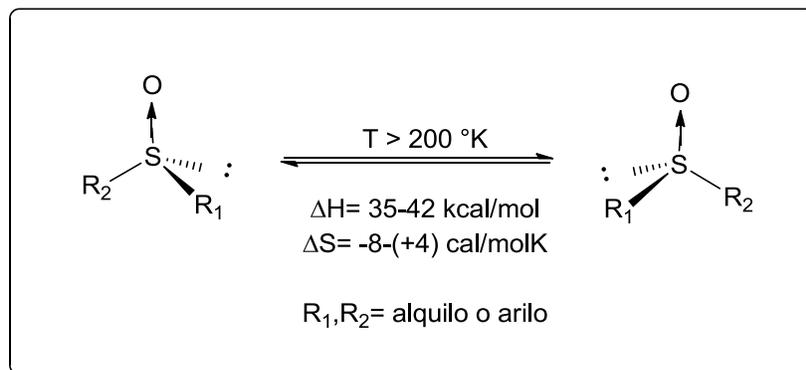
Hoy en día, existen numerosos tipos de auxiliares quirales disponibles para la síntesis asimétrica. Entre algunos que se han desarrollado a través del tiempo, se puede destacar al grupo sulfóxido, debido a su alta selectividad para desarrollar transformaciones asimétricas, y su estudio como una aplicación sintética directa representa la parte medular de este proyecto de tesis.

3.5 Grupo sulfinilo como inductor quiral

El interés en compuestos de azufre tricoordinados y sulfóxidos, es debido al descubrimiento a principios de 1980s, de su capacidad para actuar como auxiliares o inductores quirales eficientes, para llevar a cabo transformaciones asimétricas importantes. Es por ello, que las últimas tres décadas han sido testigos del crecimiento exponencial de estos auxiliares quirales en la síntesis asimétrica. En cuanto al grupo sulfinilo como inductor quiral, éste se encuentra entre los inductores quirales más versátiles y populares, para la formación de enlaces C-C y C-X.^[14, 15]

Existen básicamente tres factores que forman la base del éxito y la efectividad del grupo sulfinilo como un inductor quiral: (i) su alta estabilidad óptica, (ii) su eficiencia como portador de la información quiral y su eficiencia para transmitirla, y (iii) su accesibilidad en ambas formas enantioméricas.

En general, la estereoinversión térmica de los sulfóxidos ocurre a una velocidad considerable a temperaturas arriba de los 200 °C, como indican los valores de los parámetros para la inversión piramidal determinados para varios sulfóxidos (35 a 42 kcal/mol para ΔH^\ddagger , y -8 a +4 cal/molK para ΔS^\ddagger)^[16], (Esquema 1).



Esquema 1. Estereoinversión térmica del grupo sulfóxido.

- i. Los diferentes factores estéricos y estereoelectrónicos entre los cuatro sustituyentes unidos al átomo de azufre en el sulfinilo (el átomo de oxígeno, los dos grupos alquilo o arilo ya sean saturados o insaturados y el par de electrones que actúa como un cuarto sustituyente), permiten la creación de un ambiente quiral bien definido alrededor del átomo de azufre y son capaces de diferenciar las caras diastereotópicas de un centro de reacción, incluso a tres o cuatro enlaces de distancia.

Adicionalmente, la polarización del enlace S-O, con una carga neta positiva sobre el átomo del azufre, permite que tanto, el átomo del oxígeno como el de azufre se coordinen a ácidos de Lewis y metales de transición, dirigiendo a estados de transición con geometrías altamente rígidas y ordenadas, debido a las cuales es

posible que se lleve a cabo una transferencia efectiva de la información quiral a la posición α , β o posiciones aún más alejadas^[16] (Figura 7).

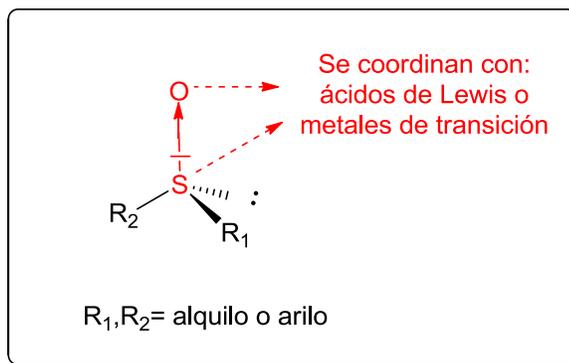


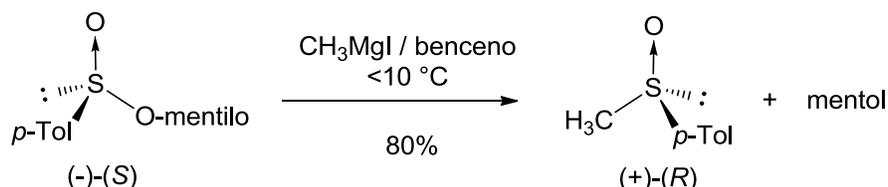
Figura 6. Polarización del enlace S-O en el sulfóxido.

- ii. Existen diferentes propuestas sintéticas para la preparación de una amplia variedad de sulfóxidos quirales ópticamente puros, que permiten generalmente, la obtención de ambas formas enantioméricas con una alta pureza, permitiendo el acceso a un gran número de sulfóxidos con diferentes características, tanto estéricas como estereoelectrónicas. Asimismo, el éxito de éstas metodologías radica en que la separación del intermediario de los diastereoisómeros formados es relativamente sencilla, lo que conduce a que los sulfóxidos pueden ser obtenidos con un alto rendimiento.

Actualmente, los sulfóxidos se utilizan ampliamente en la síntesis enantioselectiva como un eficiente inductor quiral, el cual participa en una amplia gama de reacciones asimétricas.

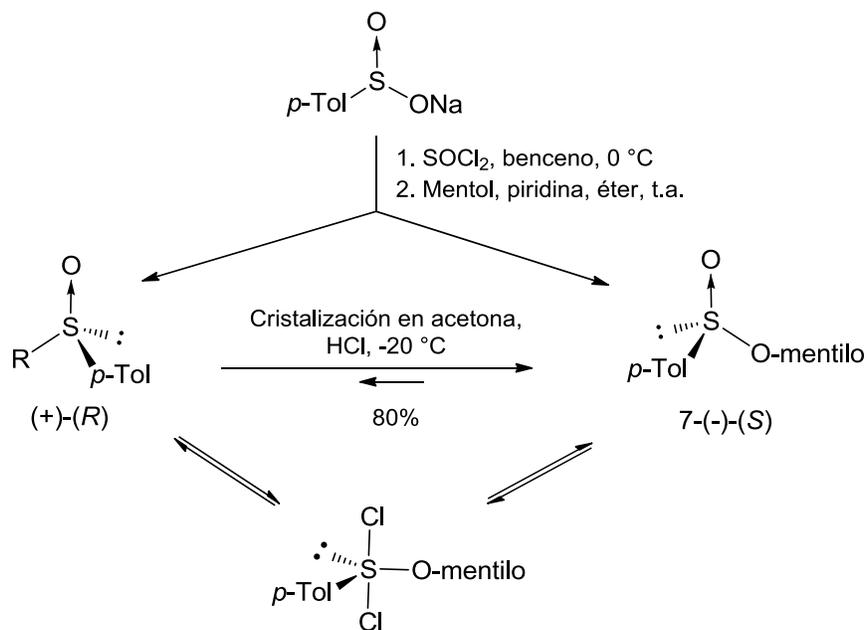
Uno de los compuestos más utilizados actualmente en síntesis asimétrica es el *p*-toluensulfonato de mentilo. En 1962, Andersen^[17] reportó un método general y muy

eficiente para la síntesis de sulfóxidos enantiopuros, que consistía en la sustitución nucleofílica del (-)-(S)-sulfinato de mentilo con un reactivo de Grignard o un alquil-litio, que daba origen a la formación de sulfóxidos ópticamente puros con altos rendimientos (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de Andersen para obtener sulfóxidos enantiopuros.

Aunque la síntesis de Andersen ocurre con un 80% de inversión de la configuración en el átomo de azufre, la separación del mentol del producto final resulta muy laboriosa, lo cual dificulta su aplicación en experimentos a gran escala. En 1981, el trabajo de Solladié^[18, 19] sobre la interconversión asimétrica del (-)-(S)-*p*-toluensulfinato de mentilo inducido por recristalizaciones sucesivas, no sólo mejoró el método de síntesis propuesto por Andersen, sino que fue un parteaguas en la síntesis enantioselectiva de sulfóxidos quirales; su preparación a gran escala, partía de la esterificación del ácido *p*-toluensulfínico con (-)-mentol utilizando piridina como base, para dar la mezcla de los dos diastereoisómeros sin que ocurriera ninguna estereoselectividad; así entonces, se requería hacer cristalizaciones consecutivas en presencia de HCl, para lograr desplazar el equilibrio a uno los enantiómeros con un rendimiento del 80%.^[16]



Esquema 3. S\u00edntesis del *p*-toluensulfinato de mentilo.

3.6 Alcaloides protoberber\u00ednicos

Los alcaloides protoberber\u00ednicos o protoberberinas, son una clase importante de productos naturales que se encuentran ampliamente distribuidos en por lo menos nueve familias de plantas.^[20] Dichos compuestos se caracterizan por tener un esqueleto tetrac\u00edclico conteniendo un n\u00facleo de isoquinolina,^[21-23] adem\u00e1s presentan un amplio intervalo de patrones de sustituci\u00f3n, particularmente en los anillos C y D. Adicionalmente, algunos presentan un \u00e1tomo de carbono estereog\u00e9nico en C-14 (**2**, **3**, y **4**) y, en otros casos un metilo o un hidroxilo en el C-13, como es en el caso **5** (Figura 7).

La actividad biol\u00f3gica que ha sido atribuida a estos compuestos, var\u00eda ampliamente e incluye propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antileuc\u00e9micas y antitumorales. Aunque se han descrito varias s\u00edntesis rac\u00e9micas

de protoberberinas; el pequeño número de síntesis asimétricas descritas refleja la falta de métodos generales para preparar, en forma enantiopura, los diversos patrones de sustitución que ellas representan.

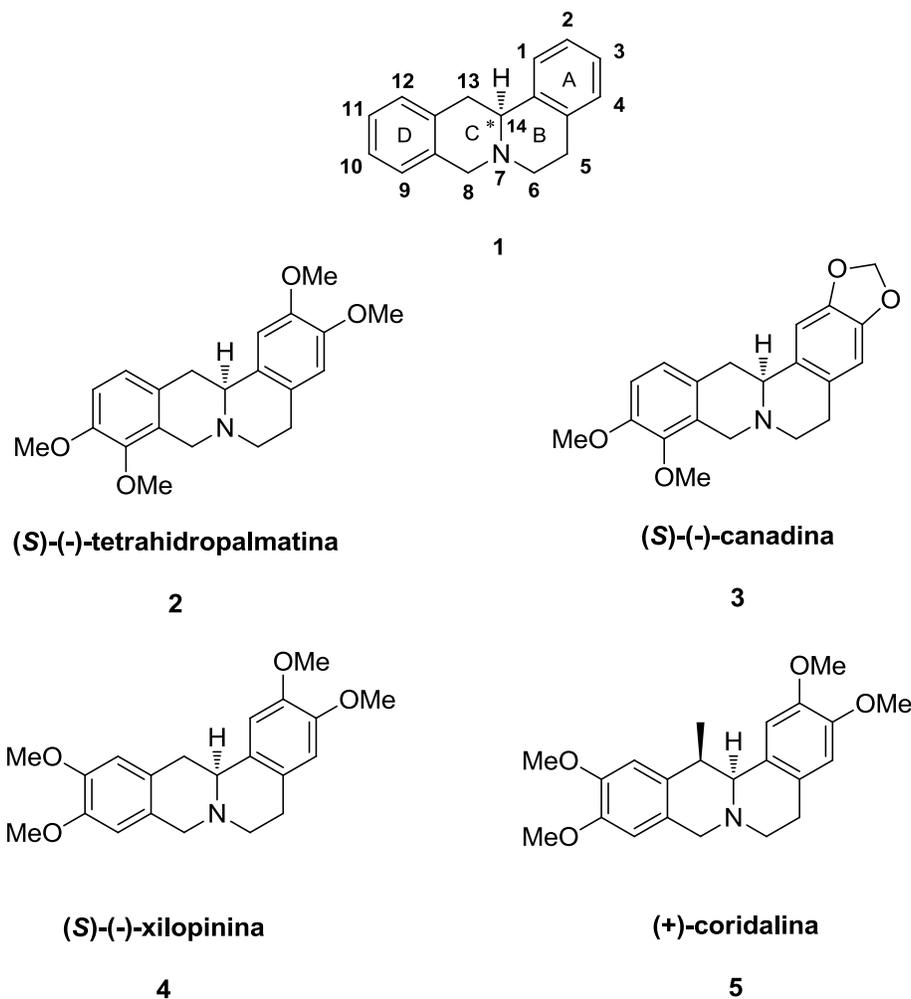
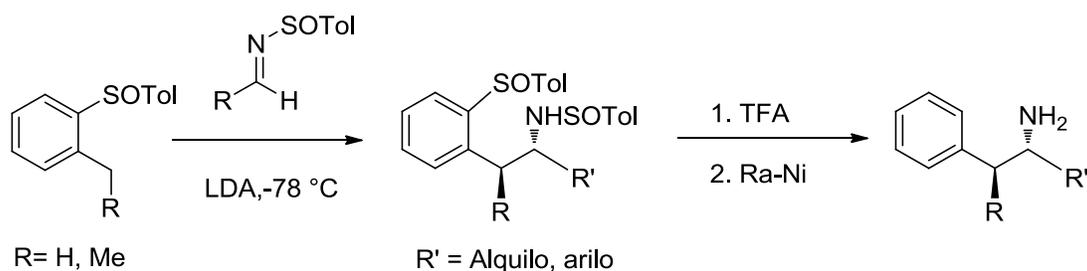


Figura 7. Esqueleto general y ejemplos de protoberberinas.

En nuestro grupo de trabajo, se ha descrito la síntesis asimétrica de diferentes alcaloides protoberberínicos, la (S)-(-)-xilopinina^[24] (4), la (S)-(-)-tetrahidropalmatina (2) y la (S)-(-)-canadina^[25] (3), mediante la utilización del grupo sulfínico como inductor quiral. La ruta sintética planteada, demuestra que para la síntesis de las diferentes protoberberinas, se puede partir de los 2-(p-

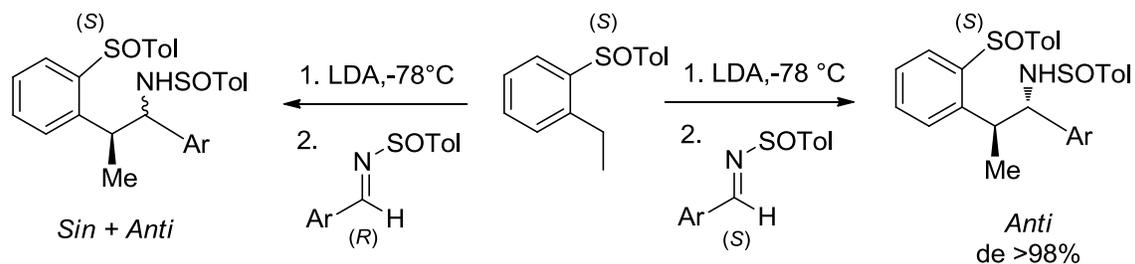
tolilsulfinil)bencil carbaniones como nucleófilos, los cuales reaccionan con *N*-sulfinilaldiminas^[26] y *N*-sulfinilcetiminas^[27] como electrófilos, con completa estereoselectividad y altos rendimientos. El éxito de estas reacciones es una consecuencia de un proceso de doble inducción asimétrica dirigido por la configuración de los dos grupos sulfinilo en los reactivos. Por una parte, el grupo sulfinilo en el nucleófilo controla la configuración de la posición bencílica, mientras que la configuración del centro estereogénico unido al nitrógeno depende de la configuración relativa del átomo de azufre del electrófilo.^[26-29] (Esquema 4).



Esquema 4. Doble inducción asimétrica en la adición de carbaniones bencílicos sobre carbonilos de iminas, dirigidos por los dos grupos sulfinilo.

Al respecto, el grupo de García-Ruano describió el efecto estereoelectrónico de la adición de carbaniones bencílicos sobre carbonilos de iminas sustituidas con el grupo sulfinilo, realizó un estudio detallado que permitió establecer una relación entre los sustituyentes del sistema aromático con la adición estereoselectiva de carbaniones bencílicos sobre los átomos de carbonos imínicos vecinos al grupo sulfinilo quiral.^[30] Cuando las configuraciones de los dos grupos sulfinilo son iguales (“*matched pair*”), la estereoselectividad es completa, proporcionando uno de los mejores métodos para obtener 2-feniletilaminas 1,2-disustituidas

enantiopuras con una estereoquímica *anti*. Sin embargo, en este método cuando las configuraciones de los dos grupos sulfínico son diferentes (“*mismatched pair*”) se obtienen los diastereoisómeros *sin* y *anti*.^[26-28] (Esquema 5).



Esquema 5. Obtención de 2-feniletilaminas con estereoquímica *anti* (derecha), *anti + sin* (izquierda)

4 HIPÓTESIS

De acuerdo a lo reportado por Mastranzo y colaboradores sobre la síntesis de los compuestos protoberberínicos^[24, 25], se describió la síntesis asimétrica de diferentes alcaloides protoberberínicos empleando al grupo sulfinilo como inductor quiral; se estudió la relación existente entre la estereoquímica del átomo de azufre en el inductor y la estereoquímica del producto obtenido.

A partir de un compuesto sulfinilo enantioméricamente puro, se espera que la estereoquímica del átomo de azufre dicte la estereoquímica del compuesto obtenido; esto debido al arreglo espacial que orienta el ataque nucleofílico involucrado en el paso de la condensación, paso clave de la síntesis de dichos alcaloides. Así mismo, se sabe que si se tiene la misma configuración estereoquímica en ambos inductores quirales se inducirá la misma estereoquímica sobre el átomo de carbono del nuevo centro quiral (“*matched*”).

Es por ello, que en el siguiente trabajo se pretende aplicar la misma metodología sintética para la preparación del compuesto I precursor de la (+)-coridalina, compuesto que contiene dos centros estereogénicos de diferente configuración estereoquímica, siendo lo más relevante el estudio de la reacción de condensación cuando se tienen dos grupos sulfinilos con diferentes configuraciones absolutas. (“*mismatched*”).

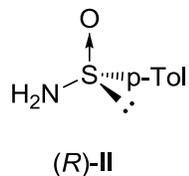
5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

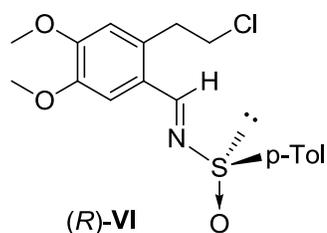
Llevar a cabo la síntesis diastereoselectiva de la (1*R*)-1-[(1*S*)-1-(3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **I**, intermediario clave para la síntesis de la (+)-coridalina **5**, evaluar los resultados obtenidos y determinar la influencia de los dos grupos sulfinilos sobre la configuración de los dos nuevos centros estereogénicos generados.

OBJETIVOS PARTICULARES

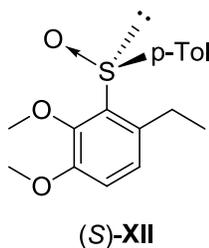
- A partir del (*R*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo, sintetizar la (*R*)-*N*-sulfinamida (*R*)-**II**.



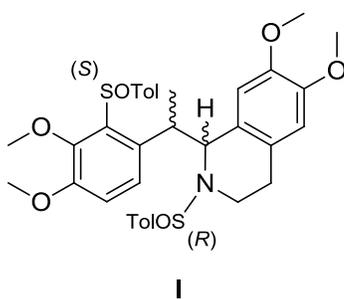
- Realizar la síntesis de la (*R*)-(-)-(*E*)-*N*-[2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenciliden]-4-metilbencenosulfinamida (*R*)-**VI**, partir del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol **III**.



- Llevar a cabo la síntesis de (S)-1-etil-3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil) benceno (S)-**XII**, a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído **VII**.



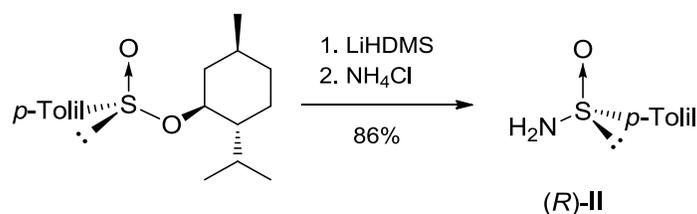
- Llevar a cabo la reacción de condensación de la sulfinilimina (*R*)-**VI** con el sulfóxido (S)-**XII**, para la obtención del precursor **I**.



- Realizar la caracterización espectroscópica y la determinación de la rotación específica de los compuestos de cada una de las reacciones.

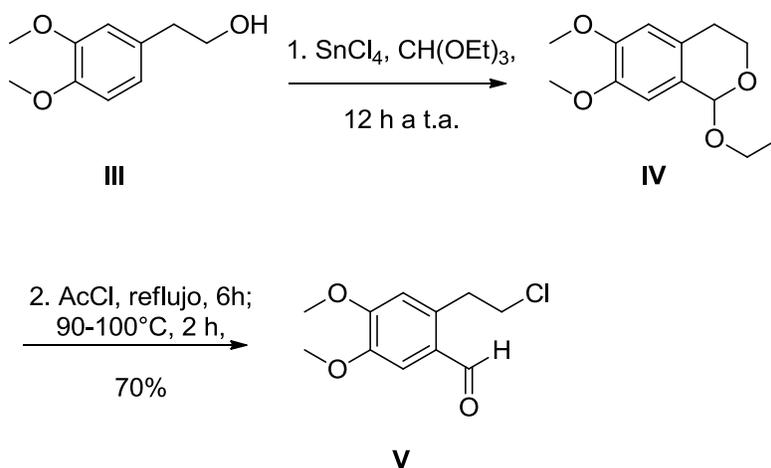
6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La metodología sintética se inició con la preparación de la *N*-sulfinamida a partir del sulfinato de mentilo ópticamente puro de configuración (*R*); en el grupo de trabajo se disponía de este producto por lo que no fue necesario sintetizarlo. Siguiendo la técnica descrita por Davis,^[31, 32] se sintetizó la (*R*)-*p*-toluensulfinamida (*R*)-II, por tratamiento de (+)-(*R*)-*p*-toluensulfinato de mentilo^[32, 33] con la sal de litio del hexametildisilazano y reacción posterior con cloruro de amonio. El rendimiento obtenido de esta reacción fue de 86%. (Esquema 1).



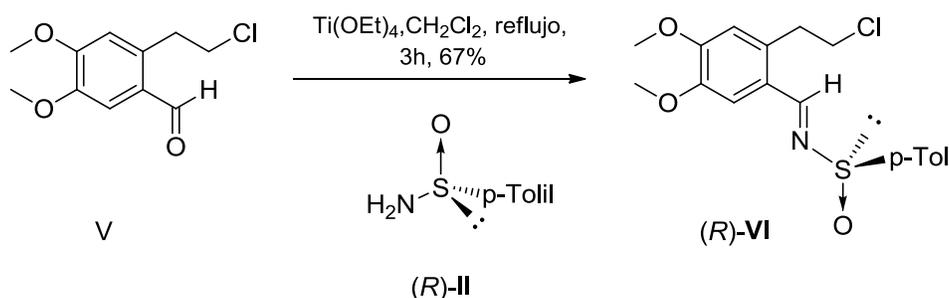
Esquema 6. Síntesis de (*R*)-II a partir de (*R*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo.

Para la obtención del 2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenzaldehído **VI**, se siguió la técnica descrita por Yamato,^[34] a partir del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol **III** en presencia de ortoformiato de trietilo y cloruro de estaño (como ácido de Lewis); la reacción se terminó con una solución saturada de NaHCO₃ obteniéndose el isocromano **IV**. El producto obtenido se sometió a la siguiente reacción adicionando cloruro de acetilo y llevando la mezcla a reflujo durante 12 h. Finalizado el tiempo de reacción se procedió a purificar el aldehído **V** por medio de una cromatografía flash en un sistema 80:20 hexano/acetato de etilo, obteniéndose un rendimiento del 70% (Esquema 6).



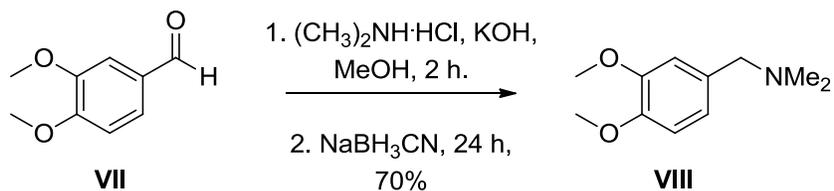
Esquema 6. Síntesis del aldehído a partir del 3,4-dimetoxi-fenetil-alcohol

Una vez preparadas las materias primas (*R*)-sulfínamida **II** y el aldehído **V**, se sometieron a una reacción de condensación en presencia de tetraetóxido de titanio a reflujo durante 3 h, en cloruro de metileno como disolvente. El producto obtenido *N*-sulfínilimina (*R*)-**VI** se caracterizó por las diferentes técnicas espectroscópicas, además se comparó con el producto sintetizado y reportado por nuestro grupo de trabajo, observándose gran similitud excepto en la rotación específica; el rendimiento de la reacción fue de 67% (Esquema 2).



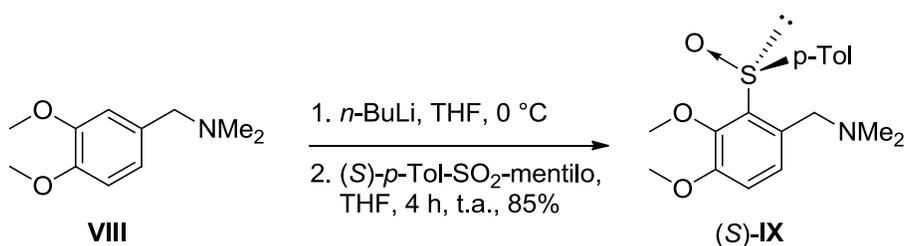
Esquema 7. Síntesis de la *N*-sulfínilimina (*R*)-VI a partir del derivado clorado del dimetoxibenzaldehído V.

La ruta sintética para la obtención del sulfóxido (S)-**XII**, consistió en llevar a cabo la aminación reductiva del aldehído **VII** con el clorhidrato de la dimetilamina y cianoborohidruro de sodio; este paso permitió obtener el producto **VIII** con un 70% de rendimiento, (Esquema 8).



Esquema 8. Aminación reductiva del aldehído VII para la obtención de la N-dimetilamina VIII.

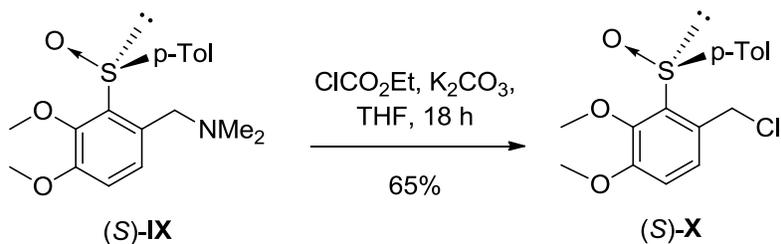
Posteriormente se llevó a cabo la reacción de *orto*-litiación sobre la amina bencílica **VIII**, obteniéndose el sulfóxido (S)-**IX** en un rendimiento del 85%. En esta reacción se pudo observar claramente el efecto de la litiación orientada en la posición *orto* debido a los sustituyentes del anillo aromático, por un lado el grupo metil-dimetilamino (orientador *orto*) y por otro lado el grupo metoxilo, favoreciendo de esta manera la *orto*-litiación.



Esquema 9. Doble *orto*-litiación del anillo aromático VIII para dar el compuesto (S)-IX.

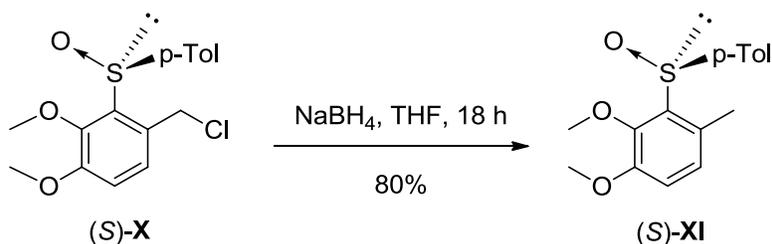
Siguiendo con la ruta sintética, el intercambio de la dimetilamina por el cloro se realizó con cloroformiato de etilo y carbonato de potasio empleando THF como

disolvente; estas condiciones permitieron obtener el cloruro bencílico (S)-**X** en un rendimiento del 65%, (Esquema 10).



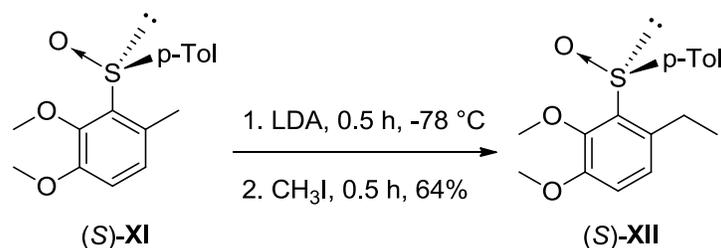
Esquema 10. Intercambio de la dimetilamina (S)-IX por el cloro (S)-X.

La deshalogenación del compuesto (S)-**X** se realizó con borohidruro de sodio utilizando como disolvente THF y a reflujo durante 12 h. La reacción se terminó con pequeñas cantidades de H₂O para desactivar el agente reductor, seguida de la extracción con CH₂Cl₂/H₂O; el producto se obtuvo en un 80% de rendimiento (Esquema 11).



Esquema 11. Deshalogenación del compuesto (S)-X para dar el (S)-XI.

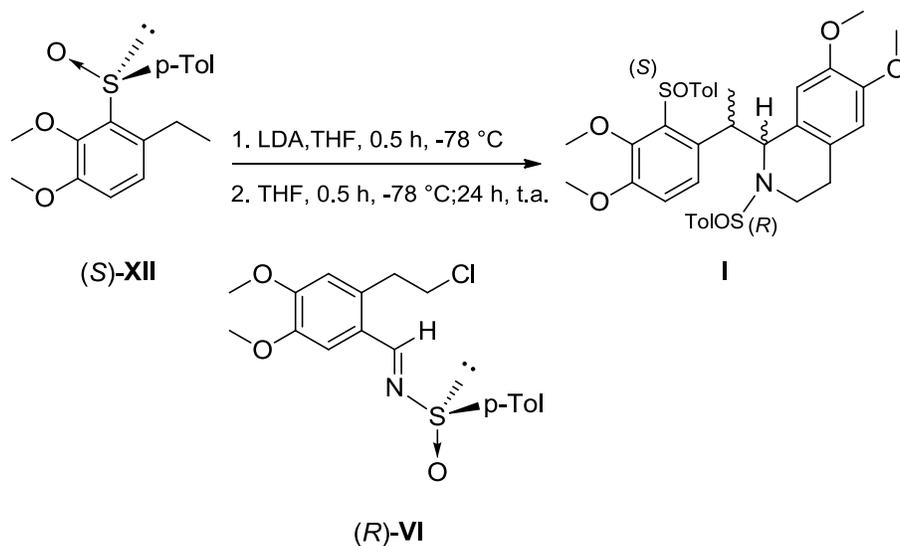
Posteriormente se llevó a cabo una reacción de alquilación sobre el metilo del anillo aromático del sulfóxido formando el bencil carbanión (S)-**XI** con LDA, previamente generada de la reacción de diisopropilamina con *n*-BuLi. Al carbanión se le añadió yoduro de metilo para obtener el sulfóxido (S)-**XII**, este producto se aisló con un 64% de rendimiento. (Esquema 12).



Esquema 12. Alquilación de compuesto (S)-XI para dar (S)-XII.

Habiendo preparado la *N*-sulfinilimina (*R*)-**VI** y el sulfóxido (S)-**XII**, se llevó a cabo la reacción de condensación, que se inició con la preparación del carbanión bencílico generado por la desprotonación del sulfóxido (S)-**XII** con LDA a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$; posteriormente se hizo reaccionar con una especie electrófila (*N*-sulfinilimina (*R*)-**VI**). La reacción se dejó toda la noche en agitación para favorecer la reacción de sustitución nucleofílica de la amina sobre la cadena halogenada; la reacción se terminó con una disolución saturada de cloruro de amonio, el producto se extrajo con CH_2Cl_2 y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose un producto aceitoso, por cromatografía en capa fina se observan varios productos, se procedió a purificar la mezcla de diastereoisómeros por cromatografía flash en un sistema $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50:50). Producto de la separación se aisló un producto que se analizó mediante RMN ^1H e IR, lo que reveló que se trataba de la mezcla diastereomérica de los productos *sin* y *anti*; se sabe de lo descrito en la literatura que cuando la estereoquímica de los inductores quirales son diferentes, se puede epimerizar uno de los centros de azufre, lo cual puede explicar porque se obtiene la mezcla diastereomérica, en lugar del producto solamente. Para poder determinar la estereoquímica de los centros generados es necesario poder separar los diastereoisómeros correspondientes, o llegar a la síntesis total de la (+)-coridalina

determinando experimentalmente el $[\alpha]_D$, a partir de ahí realizar un estudio comparando la rotación óptica del compuesto natural puro y nuestro precursor, esto nos brindará la posibilidad de optimizar la metodología sintética propuesta.



Esquema 13. Síntesis del precursor (I) a partir de la reacción de condensación entre (S)-XII y (R)-VI.

7 CONCLUSIONES

- Partiendo del inductor quiral (+)-(*R*)-*p*-toluensulfinato de mentilo se sintetizó la (*R*)-*p*-toluensulfenamida **II**.
- A partir del 3,4-dimetoxifenetil alcohol **III**, se obtuvo el 2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenzaldehído **V**.
- De la reacción de la (*R*)-*p*-toluensulfenamida con el 2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenzaldehído, se logró obtener la (*R*)-(-)-(*E*)-*N*-[2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenciliden)-4-metilbencenosulfenamida **VI**.
- Se realizó la síntesis del sulfóxido (*S*)-1-etil-3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)-benceno **XII**, en una secuencia sintética de cinco pasos, a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído y el inductor quiral (-)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo.
- La reacción de condensación entre el sulfóxido (*S*)-1-etil-3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)-benceno **XII** con la (*R*)-(-)-(*E*)-*N*-[2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenciliden)-4-metilbencenosulfenamida **VI**, paso clave para la síntesis del precursor **I**, se llevó a cabo con un rendimiento del 40%, obteniendo la mezcla diastereomérica de los productos *sin* y *anti*.
- Los productos fueron identificados por los diferentes métodos espectroscópicos: RMN ¹H, RMN ¹³C, EM y Polarimetría.

8 PARTE EXPERIMENTAL

Métodos generales

Las materias primas utilizadas fueron adquiridas de Aldrich, así como los disolventes empleados, los cuales se purificaron y secaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte.

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se determinaron cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de Alugram Sil G/UV₂₅₄ para TLC; se revelaron con una lámpara de luz ultravioleta modelo UVGL-58 y con 2,4-dinitrofenilhidrazina, ácido fosfomolibdico y/o sulfato cérico.

La purificación de los productos fue realizada en columna flash utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 Merck (230-400, mallas ASTM) y como eluyentes diversas proporciones de Hexano/Acetato de etilo.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Culatti en tubos capilares abiertos, y no fueron corregidos.

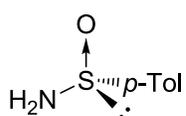
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C fueron determinados en espectrofotómetros Varian modelo Gemini (200 MHz), Jeol modelo Eclipse (300 MHz) y Bruker DMX (400 MHz), utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) relativas al TMS, utilizando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) se reportan

en Hertz (Hz). Los datos son informados de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se utilizaron las siguientes abreviaturas: s = señal sencilla, d = doblete, dd = doble de dobles, t = señal triple, m = señal múltiple.

Los espectros de masas (EM) fueron realizados en un espectrofotómetro Jeol modelo JMS-AX505, empleando la técnica de impacto electrónico (70 eV) y FAB⁺ a 190°C.

Los excesos diastereoméricos fueron determinados por resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrofotómetro JEOL modelo Eclipse (300 MHz). La rotación óptica fue medida a temperatura ambiente y concentración en g/100 mL.

(R)-(-)-*p*-toluensulfinamida (R)-II.



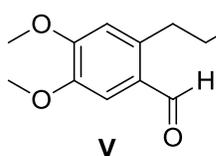
(R)-II

Se enfrió una disolución de (R)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (5.0 g, 17 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C y se adicionó vía cánula HMDS (23 mL, 1.0 M, 23 mmol). Después de la adición se dejó que

la disolución alcanzará la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se terminó con una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (Hex:AcOEt, 2:1) para dar (R)-II (2.26 g, 86% rendimiento) como un sólido blanco; p.f. 110-112 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -79°; IR-ATR 3194, 3099, 3019, 2924, 1592, 1574, 1490, 1021, 1010, 805 cm⁻¹; (c = 1.0, CDCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H, PhCH₃), (br s, 2H,

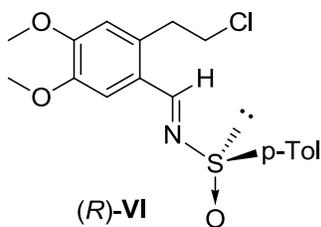
NH₂), 7.30 (d, *J* = 8.1, 2H, fenil), 7.62 (d, *J* = 8.1, 2H, fenil). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (PhCH₃), 125.6, 129.7, 141.5, 143.6. (fenil); EM-IE *m/z* 155 (34, M⁺), 139 (98), 122 (4), 107 (44), 91 (30), 65 (17), 51 (4), 39 (6) 18 (2). Resultados comparados con lo reportado en la literatura.^[33]

2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenzaldehído (V).



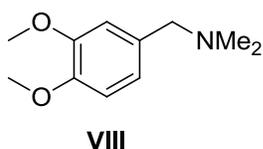
A una disolución de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol **III** (5.01 g, 27.53 mmol) en CH(OEt)₃ (46 mL, 275 mmol) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se le adicionó SnCl₄ (4.8 mL, 41.30 mmol) y se agitó durante 1 h a dicha temperatura, transcurrido ése tiempo se agitó por 8 h a temperatura ambiente. Se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL), se filtró a través de celita y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo de reacción se disolvió en cloruro de acetilo y se puso a reflujo por 8 h. Se destiló el exceso de cloruro de acetilo y el residuo se calentó de 90-100 °C por 2 h. Se purificó por cromatografía flash (Hex:AcOEt, 8:2) para dar **V** (1.41 g, 70%) como un sólido blanco; p.f. 62-64 °C; IR-ATR 3013, 2960, 2830, 1665, 1510, 1270, 1262, 1098 cm⁻¹; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.35-3.93 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.41 (s, 1H) y 10.17 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 33.48, 43.39, 54.50, 54.61, 106.08, 110.45, 125.88, 134.01, 147.15, 152.43, 189.34; EM-IE *m/z* 228 (27, M⁺), 193 (98), 179 (12), 164 (27), 151 (20), 136 (8), 121 (9), 105 (5), 77 (9), 65 (3), 51 (4), 39 (3), 18 (3). El compuesto **V** se sintetizó y caracterizó de acuerdo a lo descrito en la literatura.^[34]

**(R)-(-)-(E)-N-[2-(2-cloroetil)-4,5-dimetoxibenciliden)-4-metilbenceno
sulfinilimina (R)-VI.**



Una disolución de **V** (1.32 g, 5.80 mmol), (R)-(-)-p-toluensulfinamida (R)-II (0.91 g, 5.87 mmol), Ti(OEt)₄ (4.82 mL, 17.52 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se reflujoó por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó H₂O (20 mL) a la misma temperatura, se filtró el precipitado con celita y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (Hex:AcOEt 2:1) para dar (R)-VI (1.42 g, 67% rendimiento) como un sólido blanco; p.f. 91-92 °C; [α]_D - 46.6; IR-ATR 3076, 3057, 3020, 2958, 2930, 2827, 1583, 1564, 1515, 1508, 1270, 1090, 1066 cm⁻¹; (c = 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 3.27-3.48 (m, 2H), 3.68 (t, 2H, J 7.2), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.31 y 7.63 (sistema AA'BB', 4H), 7.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 35.9, 44.8, 56.0, 56.1, 112.9, 113.9, 124.7, 129.8 (2C), 133.8, 141.6, 142.1, 148.2, 152.3, 158.2; EM-IE m/z 365 (2, M⁺), 278 (16), 226 (32), 225 (32), 191 (23), 176 (100), 139 (38), 91 (22).

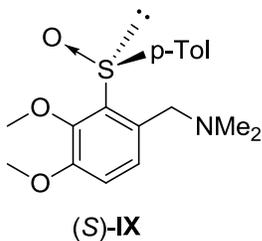
1-(3,4-dimetoxifenil)-N, N-dimetilmetanamina (VIII)



Se agito una disolución de 3,4-dimetoxibenzaldehído **VII** (5.20 g, 31.32 mmol), (CH₃)₂NH·HCl (3.33 g, 40.86 mmol), KOH (0.79 g, 14.08 mmol) en MeOH (80 mL), por 2 h, se añadió NaBH₃CN (0.79 g, 12.57 mmol) y se dejó en agitación toda la noche.

Posteriormente se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (AcOEt/Et₃N 99:1) para dar **VIII** (4.27 g, 70 %) como un líquido incoloro; IR-ATR 2939, 2833, 2814, 2766, 1592, 1513, 1455, 1257, 1232, 1135, 1027 cm^{-1} ; RMN ¹H (200 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.81 (s, 2H) y 6.88 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ 43.61(2C), 54.26 (2C), 62.63, 109.48, 110.80, 119.95, 130.37, 147.03, 147.85; EM-IE *m/z* 195 (32, M⁺), 178 (2), 164 (4), 151 (98), 137 (2), 121 (3), 107 (5), 91 (2), 77 (2), 65 (3), 58 (7), 42 (3), 28 (2), 18 (4).

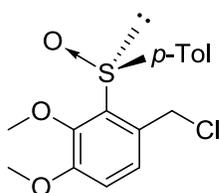
(S)-(-)-1-[3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-*N,N*-dimetilmetanamina (S)-IX.



A una disolución de **VIII** (1.51 g, 7.76 mmol) en THF (30 mL), se le adicionó una disolución 2.02 M de *n*-BuLi (6.2 mL, 12.34 mmol) gota a gota a 0-5 °C. Después de 2 h se adicionó una disolución de (S)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.5 g, 8.42 mmol) en THF (15 mL) vía cánula. La mezcla de reacción se agitó por 4 h temperatura ambiente. Se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 20mL). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (AcOEt:Et₃N 99:1) para dar (S)-IX (1.59 g, 88 % rendimiento) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D -16.5$ (c = 1.0, CHCl_3); IR-ATR 3058, 3040, 2972, 2937, 1588, 1486, 1153, 1025 cm^{-1} ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.20 (d, 1H, *J* 12.9 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (d, 1H, *J* 13.2 Hz), 6.93 (d, 1H, *J*

8.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.2 y 7.59 (AA'BB', 4H); RMN ^{13}C (100 MHz, CHCl_3) δ 21.4, 44.6 (2C), 56.0, 60.1, 61.2, 115.2, 124.9, 125.5, 129.2, 132.7, 138.6, 139.5, 141.9, 149.1, 153.0, EM-IE m/z 334 (5, $\text{M}^+ + 1$), 316 (100), 195 (27), 151 (83), 58 (16).

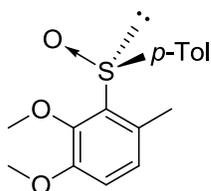
(S)-(-)-1-(clorometil)-3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (S)-X.



(S)-X

A una disolución de (S)-IX (1.57 g, 4.71 mmol) y K_2CO_3 (0.98 g, 7.07 mmol) en THF (20 mL) a -78°C , se añadió cloroformiato de etilo (0.8 mL, 7.07 mmol), se dejó en agitación a temperatura ambiente por 18 h. Se le adicionó agua (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La mezcla resultante se purificó por cromatografía flash (Hex:AcOEt 2:1) para dar (S)-X (1.45 g, 95% rendimiento) de un sólido blanco; p.f. $77-78^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D -132.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR-ATR 3004, 2972, 2937, 1588, 1485, 1152, 1025, 814, 710 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.03 (sistema AB, 2H, J 12.0 Hz), 7.00 (d, 1H, J 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.20 y 7.58 (sistema AA'BB', 4H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 41.3, 56.0, 61.2, 115.4, 124.6, 127.6, 129.6, 130.6, 136.9, 140.3, 141.1, 147.8, 153.1; EM-IE m/z 325 (8, $\text{M}^+ + 1$), 288 (100), 271 (88), 240 (31), 209 (19), 197 (14), 105 (13), 91 (10), 77 (7).

(S)-(-)-1,2-dimetoxi-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinil)benceno (S)-XI.

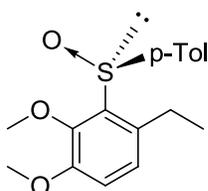


(S)-XI

Una disolución de (S)-X (1.35 g, 4.14 mmol) y NaBH_4 (0.10 g, 2.72 mmol) en THF (50 mL), se puso a reflujo por 18 h. Se

adicionó una disolución saturada de Na₂SO₄ (30 mL), se filtró con celita y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (Hex:AcOEt 8:2) para dar (S)-**XI** (0.97 g, 81 % rendimiento) de un sólido blanco; p.f. 127-128 °C; [α]_D -198.2 (c 1.0, CHCl₃); IR-ATR 3057, 2976, 2961, 2931, 1590, 1568, 1483, 1151, 1027 cm⁻¹; RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.87 (sistema AB, 2H, *J* 8.4 Hz), 7.23 y 7.49 (sistema AA'BB', 4H); RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 17.6, 21.2, 55.9, 61.4, 115.3, 124.3, 127.5, 129.4, 131.5, 136.2, 139.8, 141.2, 148.0, 151.0; EM-IE *m/z* 290 (25, M⁺), 273 (71), 206 (77), 178 (100), 129 (73), 105 (19), 91 (17), 77 (21).

(S)-(-)-1-etil-3,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)bencono (S)-XII**.**

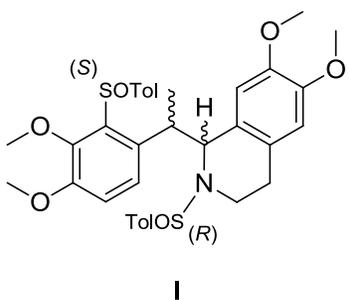


(S)-**XII**

A una disolución de *i*-Pr₂NH (0.85 mL, 6.02 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C se le adicionó una disolución 2.0 M de *n*BuLi (1.7 mL, 3.34 mmol) y se agitó por 0.5 h. Se adicionó vía cánula una disolución de (S)-**XI** (0.97 g, 3.34 mmol) en THF (15 mL) y se agitó por 1 h. Se adicionó CH₃I (0.33 mL, 5.34 mmol) y se agitó por 0.5 h. Se adicionó una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (Hex: AcOEt 2:1) para dar (S)-**XII** (0.65 g, 64 % rendimiento) de un sólido blanco; p.f. 103-106 °C; [α]_D -148.1 (c = 1.0, CHCl₃); IR-ATR 3081, 3057, 2976, 2931, 1590, 1568, 1483, 1151, 1027 cm⁻¹; RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.99 (m, 1H),

3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.45 y 7.21 (AB, 2H, J 8.22 Hz), 6.96 y 6.92 (AA'BB', 4H); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ 16.3, 21.3, 24.16, 56.1, 61.37, 116.2, 124.3, 125.4, 129.5, 136.4, 138.1, 139.8, 142.0, 148.3, 151.2; EM-IE m/z 304 (100, M^+), 287 (55), 271 (50), 257 (40), 241 (15), 212 (38), 195 (55), 180 (10), 164 (22), 149 (20), 135 (10), 105 (17), 91 (18), 77 (17), 65 (11), 39 (7), 27 (3), 15 (2), 4 (2).

(1*R*)-1-((1*S*)-1-(3,4-dimetoxi-2-(*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)etil)-6,7-dimetoxi-2-(*R*)-(p-tolilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (I).



A una disolución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0.4 mL, 2.24 mmol) en THF (5 mL) se adicionó una disolución 2.02 M de $n\text{-BuLi}$ (0.7 mL, 1.37 mmol) y se agitó por 0.5 h a -78°C . Se adicionó vía cánula una disolución de (S)-**XII** (0.38 g, 1.25 mmol) en THF (15 mL) y se agitó por 1 h.

Nuevamente se adicionó vía cánula una disolución de (R)-**VI** (0.5 g, 1.37 mmol) en THF (15 mL) y se agitó por 0.5 h. Se retiró el baño de hielo y se dejó llegar a temperatura ambiente en agitación por 12 h. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó por cromatografía flash (AcOEt: CH_2Cl_2 : MeOH Et_3N , 2:2:0.5) para dar I en un rendimiento del (0.32 g, 40%) como un aceite amarillo denso; IR-ATR 2938, 2950, 2836, 1596, 1517, 1487, 1118, 1012 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.9 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3 y 3.2 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8 (s, 6H), 4 (s,

3H), 4.15 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7 (ddd, 1H), 7.2 (ddd, 1H), 7.35 (m, 2H),
7.5 (d, 2H).

9 REFERENCIAS

1. Lin, G. -Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and applications of asymmetric synthesis*; Wiley-Interscience: N.Y., **2001**.
2. Feringa, B. L.; van Delden, R. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418.
3. Bruice, P. Y. *Química orgánica*; Pearson-Prentice Hall: México, **2008**.
4. McMurry, J. *Organic Chemistry*; Thomson Learning Brooks/Cole, Boston, MA: U.S.A, **2000**.
5. Biot, J.-B., "Mémoire sur la polarisation circulaire et sur ses applications à la chimie organique" in *Mémoires de l'Académie des Sciences de l'Institute de France*, **1835**, 39-175.
6. Pasteur, L. "Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarization rotatoire", in *Annales de chimie et de physique*. **1848**, 442-459.
7. Pasteur, L. "Recherches sur les propriétés spécifiques des deux acides qui composent l'acide racémique", in *Annales de chimie et de physique*, France, **1848**, 56-99; en línea www.gallica.com.
8. Grossman, R.B. *J. Chem. Ed.*, **1989**, *66*, 30.
9. Wade Jr., L. G. *Química Orgánica*; Pearson-Prentice Hall: Madrid: España, **2004**.
10. Christmann, M. B.; Bräse, S. *Asymmetric synthesis: the essential*; Wiley-VCH, Weinheim: Germany, **2008**.
11. Ojima, I. *Catalytic asymmetric synthesis*. Jhon Wiley & Sons, Hoboken: New Jersey, **2010**.
12. Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y el análisis conformacional*, El Colegio Nacional, D.F.: México, **2007**.
13. Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
14. Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A., *Chem. Commun.* **2009**, *41*, 6129.
15. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
16. Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.
17. Andersen, K. K., *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.
18. Solladié, G. *Synthesis* **1981**, *03*, 185.
19. Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, *02*, 173.
20. Jeffs, P. W., In *The alkaloids: Chemistry and Physiology*, Ed. R. H. F. Manske, Academic Press, New York, **1967**.
21. Shamma, M., *The isoquinoline alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Academic Press, New York, **1972**.
22. Hanaoka, M., *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A., Academic Press, Orlando, Fl., **1988**.
23. Bhakuni, D. S; Jain, S., *The alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. Brossi, A. Academic Press, Orlando Fl, **1988**.
24. Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ortíz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R. A., García-Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5036.
25. Mastranzo, V. M., Olivares-Romero, J. L., Yuste, F.; Ortíz, B.; Sánchez-Obregón, R.; García-Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1266.
26. García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677.

27. García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048.
28. García-Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513.
29. García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2004**, *7*, 179.
30. García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179.
31. Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555.
32. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403.
33. Fanelli, D. L.; Szewczyk, J. M.; Zhang, Y.; Reddy, G. V.; Burns, D. V.; Davis, F. A. *Organic Synthesis* **2004**, *10*, 47.
34. Yamato, M.; Hashigaki, K.; Qais, N.; Ishikawa, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5909.