



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**“OBTENCIÓN DE INTERMEDIARIOS Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS
DE DERIVADOS TETRAHIDROISOQUINOLINICOS”**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA

OBTENER EL GRADO DE;

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

PRESENTA;

L.F. FERMIN FLORES MANUEL

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARÍA LAURA A. OREA FLORES

CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS

7 DE JUNIO 2017



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dra. Martha Sosa Rivadeneyra, Dra. Jacqueline Jiménez Hernández y Dr. José Jaime Vázquez Bravo, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **Obtención de intermediarios y su aplicación en la síntesis de derivados tetrahidroisoquinolónicos**, que presenta el alumno **Fermín Flores Manuel** con número de matrícula **215470412** para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los veintinueve días del mes de mayo del año dos mil diecisiete.

ATENTAMENTE

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Martha Sosa Rivadeneyra

Dra. Jacqueline Jiménez Hernández

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Edificio FCQ 10,
Ciudad Universitaria
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570
01 (222) 229 55 00 Ext. 7397
posgrado.quimica@correo.buap.mx

Resumen

El presente trabajo aborda la síntesis de intermediarios para la obtención de derivados de tetrahydroisoquinolina (THIQ) a partir de la (*R*)-(+)-feniletilamina, empleando metodologías como la ciclación/reducción Bischler-Napieralsky (B-N) y la ciclación de Pictet-Spengler (P-S).

Por medio de estas metodologías se describe la obtención de los alcaloides THIQ-1-sustituidos (*R*)-(+)-Crispina A y (*R*)-(-)-*N*-norlaudanosina de forma diastéroselectiva en buenos rendimientos químicos, así como el desarrollo de una ruta sintética para la obtención de intermediarios útiles en la síntesis de compuestos THIQ-1,4-sustituidos.

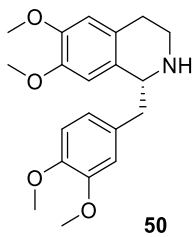
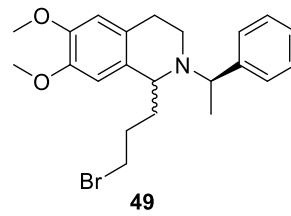
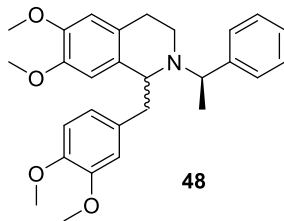
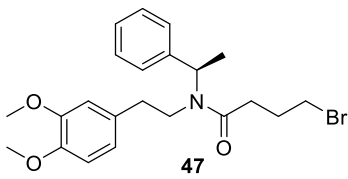
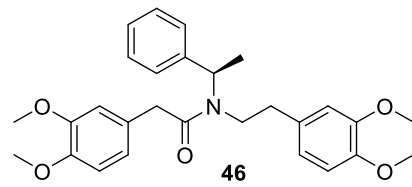
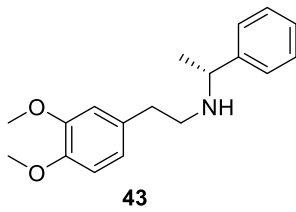
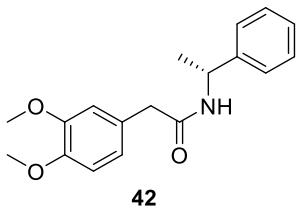
ÍNDICE	i
ABREVIATURAS.....	iii
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	iv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	5
Reacción de Pictet-Spengler.....	6
Reacción de Pomeranz-Fritsch.....	8
Reacción Bischler-Napieralski.....	11
3. OBJETIVOS.....	14
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	16
4.1 Síntesis de (<i>R</i>)-2-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1-feniletíl) acetamida 42	16
4.2 Síntesis de (<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina 43	17
4.3 Síntesis de acetamida 46 y butanamida 47	20
4.4 Síntesis de tetrahidroisoquinolinas 48 y 49	22
4.5 Síntesis de <i>N-Nor</i> -laudanosina.....	27
4.6 Síntesis de Crispina A.....	30
4.7 Reacciones de ciclación de Pictet-Spengler.....	36
4.7.1 Síntesis de 3,4-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 54	36
4.7.2 Síntesis de (<i>R</i>)-6,7-dimetoxi-2-(1-feniletíl)-1,2,3,4-THIQ 55	38
4.7.3 Síntesis de 6,7-dimetoxi-1-fenil-2-((<i>R</i>)-(1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 56	40
4.8 Síntesis de compuestos isoquinolínicos 1,4-disustituídos.....	42

4.9	Síntesis de <i>tert</i> -butil (<i>R</i>)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletil)carbamato 68 ..	56
4.9.1	Síntesis de <i>tert</i> -butil-(3,4-dimetoxifenetil) carbamato 69	59
4.9.2	Síntesis de metil (<i>R</i>)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletil) carbamato 71	61
4.9.3	Síntesis de bencil (<i>R</i>)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletil) carbamato 73	63
4.10	Ciclación intramolecular de los carbamatos obtenidos.....	65
5.	Conclusiones.....	72
6.	Parte experimental.....	73
	Caracterización de compuestos obtenidos.....	101

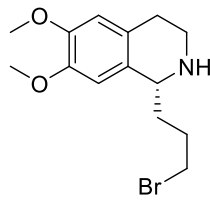
ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	Rotación Especifica	O-NsCl	Cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo
Δ	Desplazamiento químico	ORTEP	Diagrama de Elipsoides Termicos Oak Ridge
Anh.	Anhidro	q	Señal quintuple
B ₂ H ₆	Diborano	P-S	Reacción de Pictet-Spengler
B(OH) ₃	Ácido Bórico	P-F	Reacción Pomeranz-Fritsch
BF ₃	Trifluoruro de Boro	Ph	Fenilo
Bn	Bencilo	POCl ₃	Tricloruro de fosforilo
B-N	Reacción de Bischler-Napieralsky	PPA	Ácido poli fosfórico
BOC	di- <i>ter</i> -butildicarbonato	PPh ₃	Trifenilfosfina
c	Señal cuadruple	ppm	Partes por millón
°C	Grados Celsius	rd	Relación diastereomérica
CCF	Cromatografía en capa fina	Rdto.	Rendimiento
d	Señal doble	Reduc.	Reducción
DCE	1,2-Dicloroetano	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DCM	Diclorometano	s	Señal simple
DCCl ₃	Cloroformo deuterado	SiO ₂	Oxido de silicio
dd	Señal doble de dobles	THIQ	Tetrahidroisoquinolina
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	t	Señal triple
DMF	Dimetilformamida	T	Temperatura
Equiv.	Equivalente químico	Ta	Temperatura ambiente
Exp.	Experimento	TMS	Tetrametil silano
FEA	Feniletilamina	TfO ₂	Anhídrido trifluorometansulfonico
g	Gramos	TFA	Ácido trifluoroacetico
HMPA	Hexametilfosforamida	THF	Tetrahidrofurano
h	Horas	V	Volumen
Hz	Hertz		
<i>J</i>	Constante de acoplamiento		
LDA	Diisopropilamiduro de litio		
MHz	Mega Hertz		
min	Minutos		
ml	Mililitros		
mm	Milímetros		
mmol	Mili moles		
m.p.	Materia Prima		
NaBH ₄	Boro hidruro de sodio		
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida		
nm	Nanómetros		

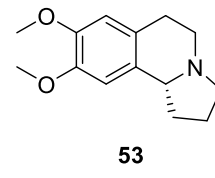
ÍNDICE DE COMPUESTOS



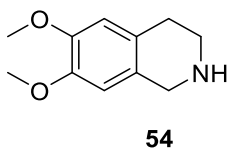
(R)-(+)-N-nor-laudoanosa



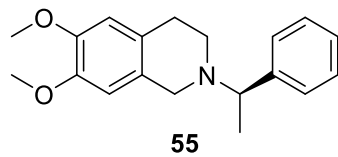
52



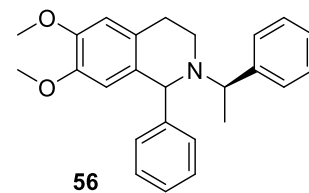
(R)-(+)-crispina A



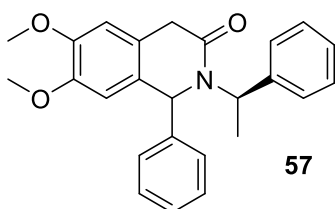
54



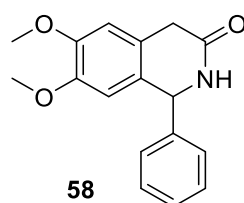
55



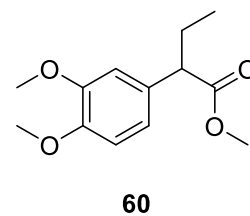
56



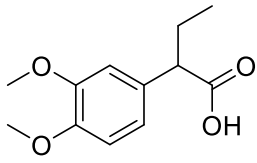
57



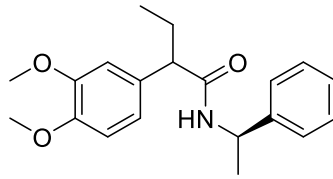
58



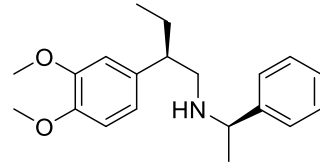
60



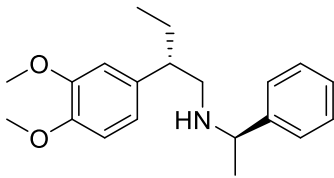
61



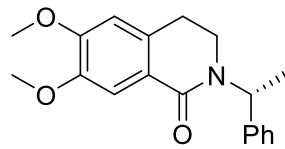
62



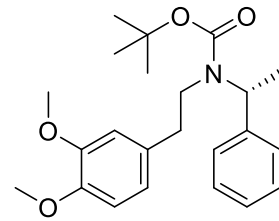
63a



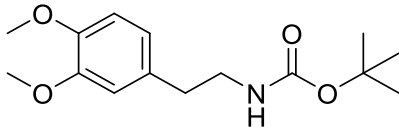
63b



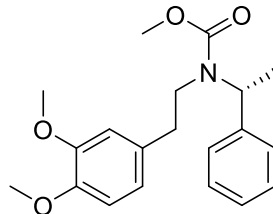
66



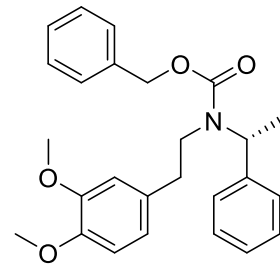
68



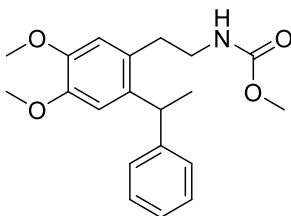
69



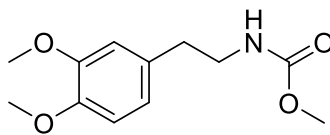
71



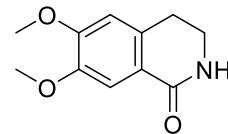
73



74



75



76

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La diversidad estructural y la variedad en la actividad biológica, hacen de los alcaloides como también de los antibióticos, los grupos más importantes entre las sustancias naturales de interés terapéutico.¹

Habitualmente los alcaloides se han clasificado en función de su estructura, distinguiéndose principalmente los compuestos heterocíclicos de los no heterocíclicos, actualmente existen varias formas de clasificarlos:²

- De acuerdo a sus propiedades farmacológicas por ejemplo antitumorales como la Crispina A y analgésicos como la Ergotamina entre otros (Figura 1).

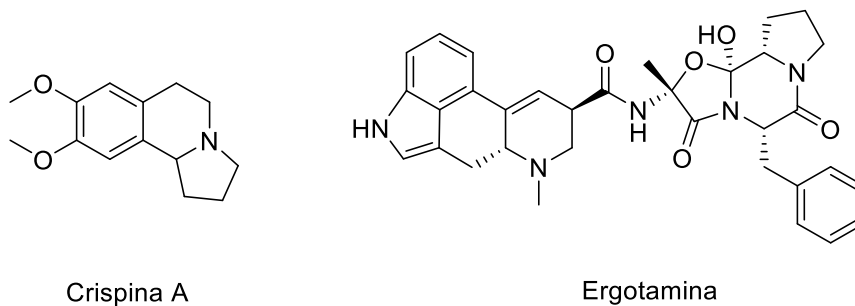


Figura 1. Ejemplos de alcaloides con actividad farmacológica.

¹Paris, M. et M. Hurabielle “*Abrégé de Matière Médicale - Pharmacognosie*”, vol. 1, y 2. Ed. Masson. París, 1981.

² Bruneton, J. “*Eléments de Phytochimie et de Pharmacognosie*” Ed. Technique et Documentation (Lavoisier), 1987.

- De acuerdo a su distribución botánica por ejemplo alcaloides del opio como la Papaverina y del tropano como la Escopolamina (Figura 2).

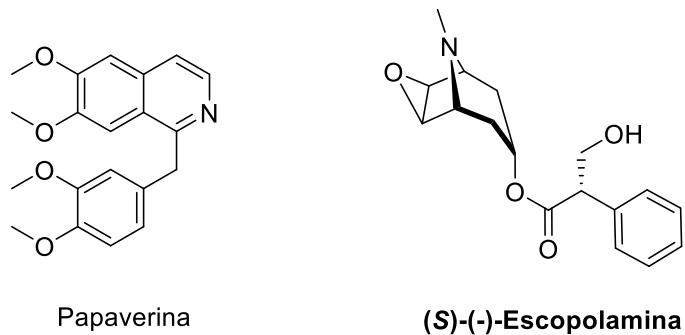


Figura 2. Ejemplos de alcaloides derivados del opio y tropano.

- De acuerdo a su origen biosintético. Es posible agrupar todos los alcaloides naturales conocidos por ser originados por un restringido número de aminoácidos o de precursores biogénéticos. Entre los que se pueden distinguir:

-Alcaloides alifáticos (Figura 3).

- derivados de la ornitina (pirrolidinas, tropánicos, pirrolizidínicos)
- derivados de la lisina (piperidinas, quinolizidínicos)

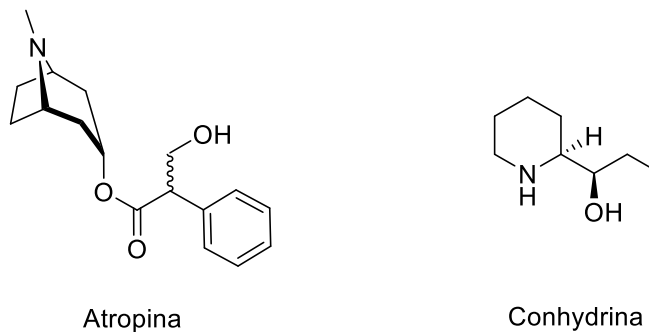
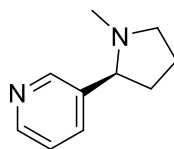


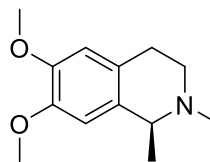
Figura 3. Ejemplos de alcaloides alifáticos derivados de ornitina (Atropina) y lisina (Conhydrina).

-Alcaloides aromáticos (Figura 4).

- derivados del ácido nicotínico (piridinas)
- derivados de la fenil alanina y tirosina (**isoquinolinas**)
- derivados del triptófano (indólicos, quinolinas)
- derivados de la histidina (imidazoles)



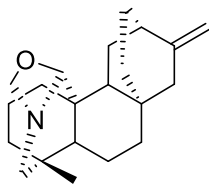
Nicotina



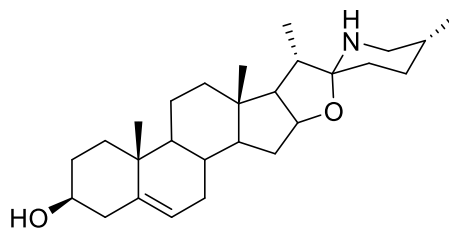
Carnegina

Figura 4. Ejemplos de alcaloides alifáticos derivados del ácido nicotínico (Nicotina) y fenilalanina (Carnegina).

- Alcaloides de origen diverso entre los que involucran alcaloides terpénicos, esteroidales y derivados de purinas, macrociclos, etc (Figura 5).



Atisina



Solasodina

Figura 5. Ejemplos de alcaloides derivados de terpenos (Atisina) y esteroidales (Solasodina).

En el siglo XIX se lograron verdaderos adelantos en la farmacología por ejemplo el descubrimiento de la morfina. Un gran número de medicamentos se han obtenido de plantas que contienen alcaloides. Las isoquinolinas son la familia de alcaloides que más se producen de forma natural, estos sistemas se encuentran en abundancia pero no exclusivamente en el

reino vegetal sino también en el reino animal (por ejemplo en algunos anfibios como métodos de defensa).³

Los compuestos tetrahydroisoquinolínicos son los alcaloides más abundantes, no solo en cuanto a la variedad estructural sino también por su distribución. Hay estructuras tetrahydroisoquinolínicas sencillas como monómeros. Por ejemplo, la lofocerina, aislada del peyote, su derivado 6-metoxi-7,8-metilendioxi: loforina es un vasodilatador o polímeros como la pilocereína, utilizada como antiespasmódico⁴ (Figura 6).

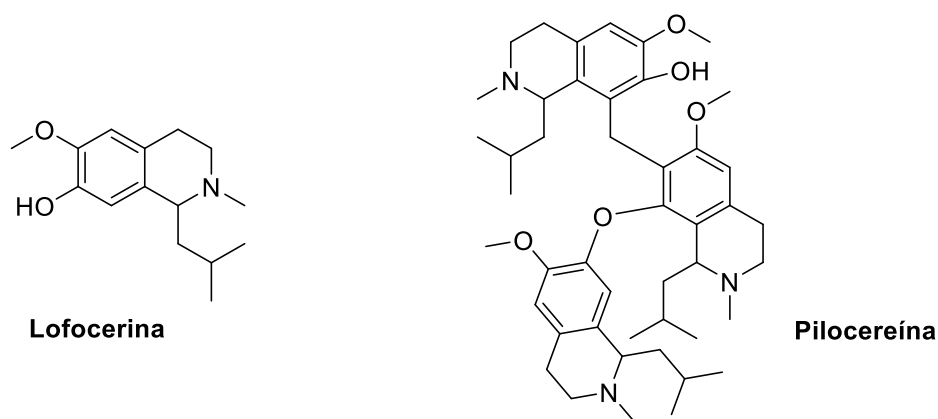


Figura 6. Alcaloides THIQ Lofocerina y Pilocerina.

La investigación y el desarrollo de rutas sintéticas para la obtención de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos se ha desarrollado desde muchos años atrás. Algunos investigadores han mostrado interés en proponer alternativas sintéticas para obtener este tipo de compuestos. A continuación, se presentan las metodologías más utilizadas para sintetizar tetrahydroisoquinolinas.

³Arango, A. J. "Alcaloides y Compuestos Nitrogenados". Universidad de Antioquia, Medellín, 2002 y referencias citadas allí.

⁴Marcano, D., Hasegawa, M. (2002). Fotoquímica Orgánica. Caracas: Torino.

Antecedentes

2-Antecedentes

Desde principios de 1900, el bicyclo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ha sido un tema interesante de investigación en la química de productos naturales. La obtención de este anillo, ha sido abordada de varias maneras. En una clasificación sistemática de los métodos para la síntesis de tetrahidroisoquinolinas, Kametani⁵ describe cinco diferentes tipos, de acuerdo con el enlace de formación del anillo B (Figura 7).

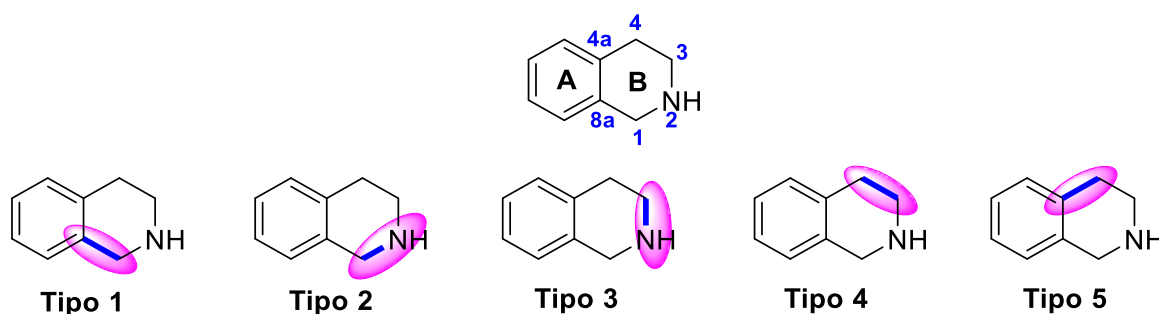


Figura 7. Clasificación para la obtención del anillo B de acuerdo con Kametani.

Aunque en la bibliografía se encuentran ejemplos de los cinco tipos, los más utilizados para la obtención de tetrahidroisoquinolinas son los tipos **1**, **2** y **5**. Los métodos más conocidos para la síntesis de isoquinolinas y tetrahidroisoquinolinas son; la ciclación de Pictet-Spengler (P-S) [del tipo **1**], la de Pomeranz-Fritsch (P-F) [del tipo **5**], y la ciclación/reducción de Bischler-Napieralski (B-N [H])⁶.

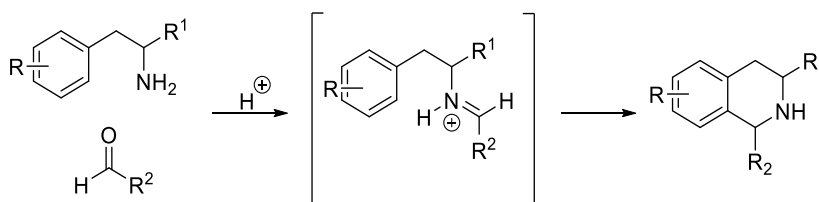
⁵Kametani, T. The Total Syntheses of Isoquinoline Alkaloids. In *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1977; Vol. 3, 3–4.

⁶Pictet, A.; Spengler, T. Über die Bildung von Isochinolinderivatendurch Einwirkung von Methyl al auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alaninund Tyrosin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036

A continuación, se describen algunas síntesis de compuestos tetrahydroisoquinolínicos utilizando estos métodos.

Reacción de Pictet-Spengler

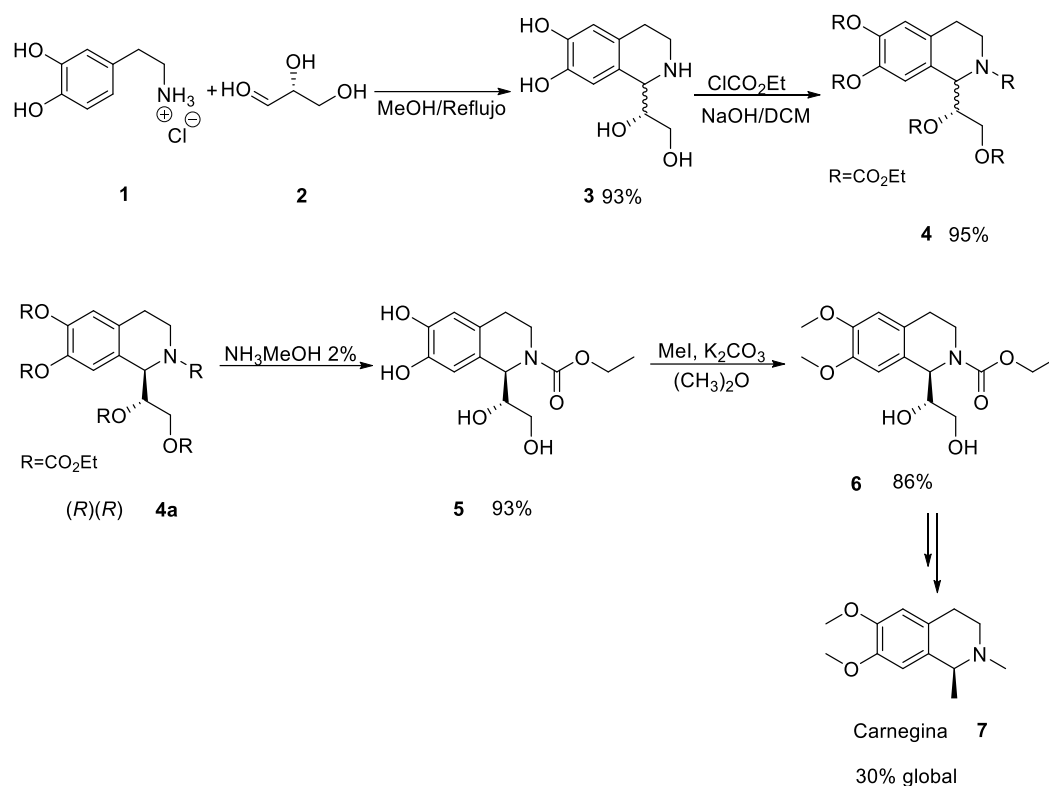
Esta reacción implica la condensación entre una β -ariletilamina y un aldehído catalizada en medio ácido generando el ion de iminio que luego se somete a ciclación mediante el ataque nucleofílico del grupo arilo al carbono imínico, obteniendo el compuesto ciclado (Esquema 1).⁶



Esquema 1. Reacción general de P-S.

En 1986 Czarnocki⁷ y colaboradores reportaron la síntesis enantioselectiva de la carnegina **7**. Partieron de la condensación entre clorhidrato de dopamina **1** y el (*R*)-(+)-gliceraldehído **2**, accedieron a la mezcla diastereomérica del compuesto **3**, posteriormente trataron esta mezcla con cloroformiato de etilo obteniendo el compuesto **4**, realizaron la separación de los diastereoisómeros mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CHCl_3). El diastereoisómero (*R*)-(*R*) **4a** lo trataron con amoníaco al 2% en metanol accediendo al compuesto **5**. Finalmente hicieron reaccionar **5** con yoduro de metilo en metanol y carbonato de potasio, obtuvieron el intermediario **6** para llegar después en dos etapas más a la carnegina **7** en un rendimiento global del 30% (Esquema 2).

⁷Czarnocki, Z.; Maclean, D.; Szarek. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2205.

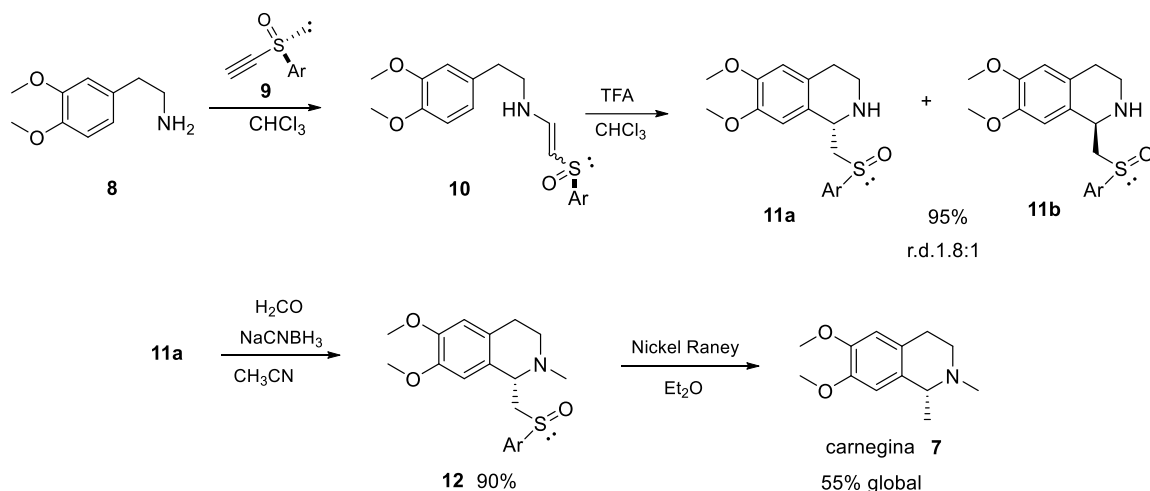


Esquema 2. Síntesis de la Carnegina por Czarnocki.

La síntesis del compuesto **7**, fue reportado en 1991 por Lee y colaboradores.⁸ Ellos partieron de 3,4-dimetoxifenetilamina **8** y del sulfóxido acetilénico **9**, que a través de una reacción de adición de Michael generaron el sulfóxido de vinilo **10**. Posteriormente ciclaron el compuesto **10** con TFA a 0 °C en cloroformo obteniendo la mezcla diastereomérica de **11a** + **11b** con una *r.d.* 1.8:1 en un rendimiento del 95%.

El diastereoisómero mayoritario **11a** fue tratado con formaldehído y cianoborohidruro de sodio obteniendo el compuesto **12**. Finalmente, este compuesto se hizo reaccionar con Nickel Raney obteniendo la Carnegina enantiopura **7** en un rendimiento global del 55% (Esquema 3).

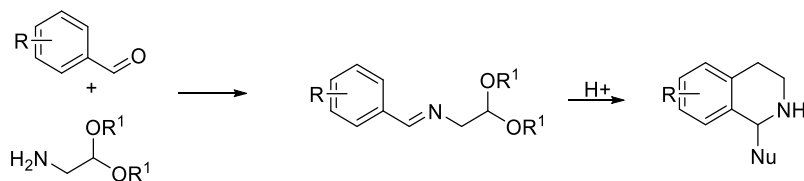
⁸Lee, A. W. M.; Chan, W. H.; Lee, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6861.



Esquema 3. Síntesis de la Carnegina por Lee.

Reacción de Pomeranz-Fritsch.

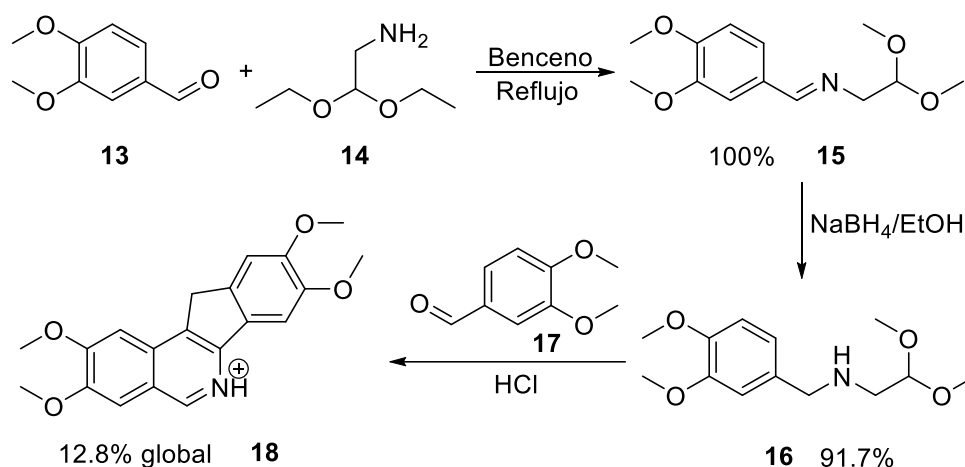
Este método consiste en la condensación de un derivado de benzaldehído con un aminoacetal generando la imina correspondiente. El anillo heterocíclico B se obtiene mediante la formación del enlace entre C4-C4a de bencilaminas (método 5 según kametani). (Esquema 4).⁹



Esquema 4. Reacción general de Pomeranz-Fritsch.

⁹Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2016.** *116,* 12369-12465.

En 2005, Cushman y colaboradores¹⁰ reportaron la condensación del aldehído **13** con dietoxietan-1-amina **14** obteniendo la correspondiente imina **15**, seguida de la reducción del doble enlace iminico, generaron la amina secundaria **16** en un rendimiento del 91.7 %. Posteriormente esta amina la hicieron reaccionar con veratraldehído **17** en condiciones ácidas obteniendo el compuesto deseado **18** en un rendimiento global del 13% (Esquema 5).



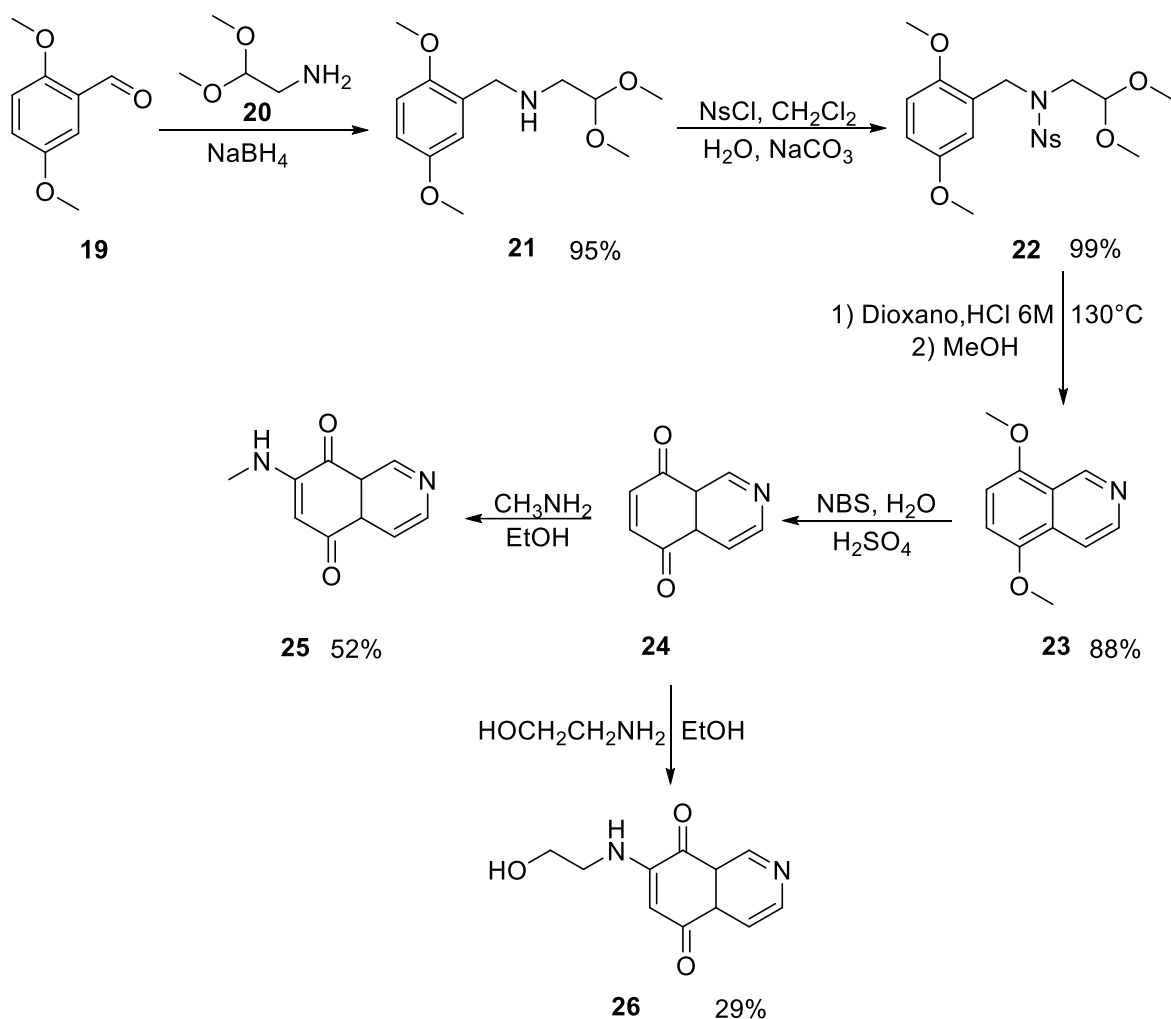
Esquema 5. Síntesis del clorhidrato de 2,3,8,9-tetrametoxi-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina.

En 2013, Miranda¹¹ y colaboradores reportaron la síntesis de caulibigulonas **25** y **26** a partir de la condensación del aldehído **19** con dietoxietan-1-amina **20** en presencia de borohidruro de sodio, obtuvieron el compuesto **21** en un rendimiento del 95%, el cual trataron con el cloruro de *O*-nosilo llegando al compuesto **22** en un rendimiento del 96%. Posteriormente realizaron la ciclación intramolecular tipo Pomeranz-Fritsch seguida de la hidrólisis en metanol llegando al compuesto **23**. Después trataron el compuesto **23** con NBS

¹⁰Cushman, M.; Stewart, L.; Staker, B.; Pommier, Y.; Antony, S.; Ioanoviciu, A. J. *Med. Chem.* 2005, 48, 4803-4814.

¹¹Miranda, P.; Andreao, A.; Milan, J.; Naciuk, F. *J. Org. Chem.* 2005, 78, 5026-5030.

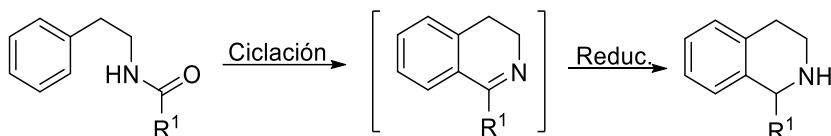
generando el intermediario **24**, el cual lo hicieron reaccionar *in-situ* con la amina correspondiente (metilamina o etanolamina) obteniendo las caulibugulonas **25** y **26** en buenos rendimientos químicos (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de caulibugulonas **25** y **26**.

Reacción Bischler-Napieralski.

Este método consiste en la ciclación de β -ariletilamida, generando la imina 3,4-dihidroisoquinolina-1-sustituida o la sal de iminio correspondiente, seguida de la reducción llegando al compuesto 1,2,3,4-tetrahidroisoderivado. (Esquema 7).¹²



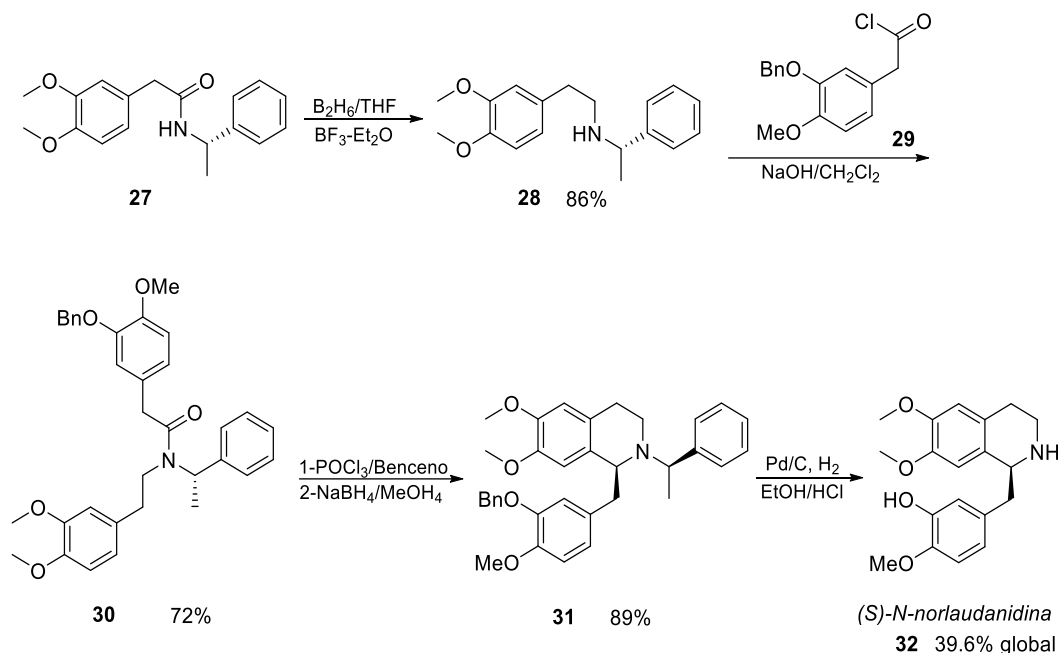
Esquema 7. Reacción general de ciclación/reducción B-N[H].

El proceso de reducción es crucial para el resultado estereoquímico de la síntesis, ya que crea un centro estereogénico. Este paso se puede realizar a través de métodos diastereoselectivos o enantioselectivos.

En 2010 Ahmed y colaboradores¹³ reportaron la síntesis diastereoselectiva de (*S*)-(-)-*N*-norlaudanidina, ellos realizaron la reducción del carbonilo amídico del compuesto **27** obteniendo la amina **28** en un rendimiento del 86%, después la condensaron con el cloruro de ácido **29** accediendo a la β -ariletilamida **30** la cual sometieron bajo las condiciones de ciclación/reducción llegando al intermediario **31** en un rendimiento del 89%. Finalmente, este intermediario lo hicieron reaccionar en condiciones de hidrogenación catalítica y obtuvieron la (*S*)-(-)-*N*-norlaudanidina **32** en un rendimiento global del 40% (Esquema 8).

¹²Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M., D. "Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids". *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370.

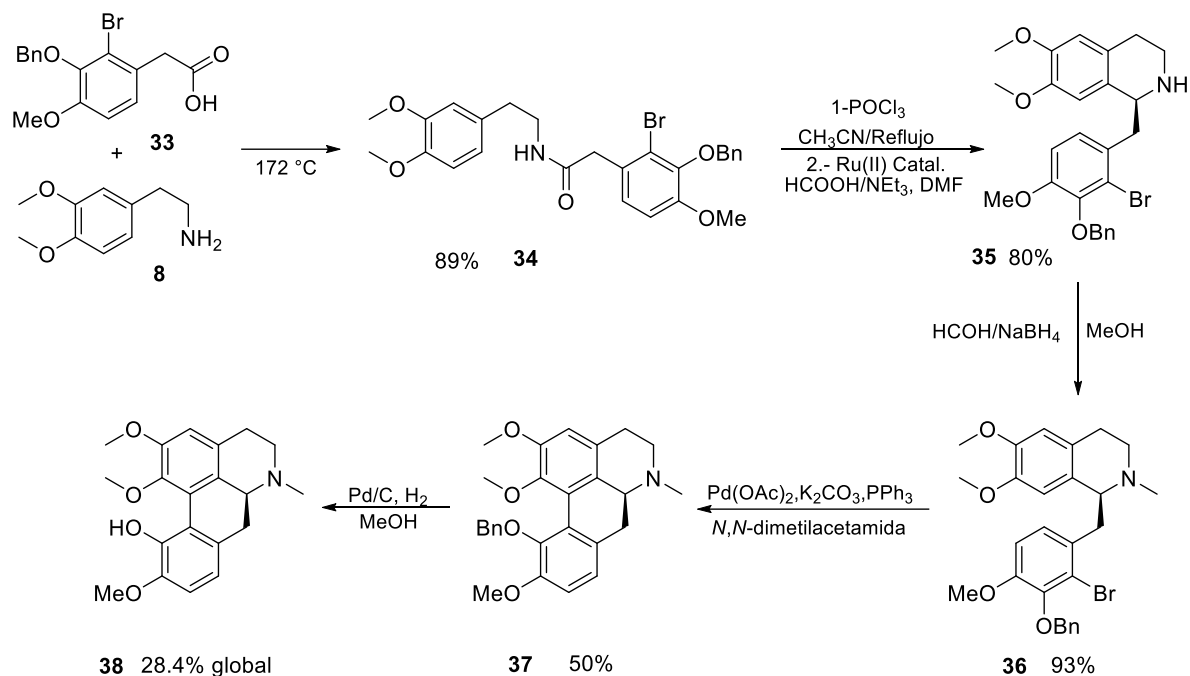
¹³Ahmed, Z.; Otman, D.; Louise, N.; Paris, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 177-180.



Esquema 8. Síntesis de la (S)-(-)-N-norlaudandina.

En el año 2015 Liu y colaboradores¹⁴ reportaron la síntesis enantioselectiva de (S)-isocoridina **38** partiendo de la condensación de la amina **8** y el ácido **33**, obtuvieron la β -ariletilamida **34**, la cual para la ciclación intramolecular la hicieron reaccionar con cloruro de fosforilo en acetonitrilo obteniendo el compuesto **35**. Posteriormente realizaron la *N*-metilación y seguida de una segunda ciclación intramolecular obtuvieron el compuesto **37** en un rendimiento químico del 50%. Finalmente realizaron la *O*-desbencilación y accedieron a la (S)-isocoridina **38** en un rendimiento global del 28% (Esquema 9).

¹⁴Zhong, M.; Jiang, Y.; Chen, Y.; Yan, Q.; Liu, J.; Di, D. *Tetrahedron Assym.* **2015**, *26*, 1145-1149.



Esquema 9. Síntesis de (*S*)-isocoridina.

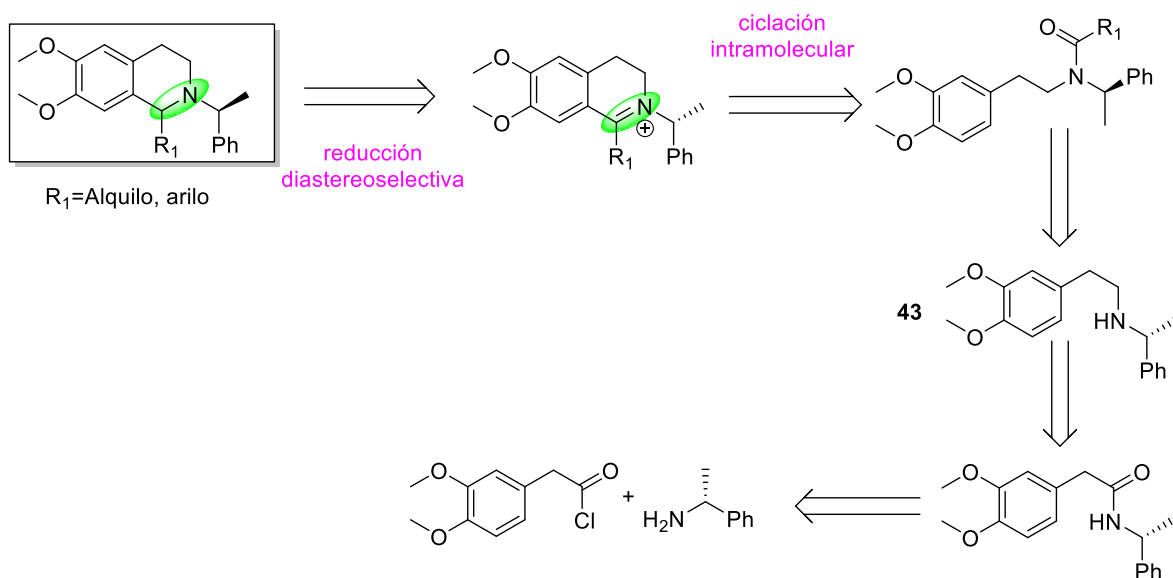
Con base en los antecedentes mencionados, este trabajo está enfocado en la obtención de intermediarios útiles en la síntesis de compuestos derivados de isoquinolína a través de la ciclación del anillo **B** isoquinolínico en buenos rendimientos químicos.

Objetivos

3.-Objetivos

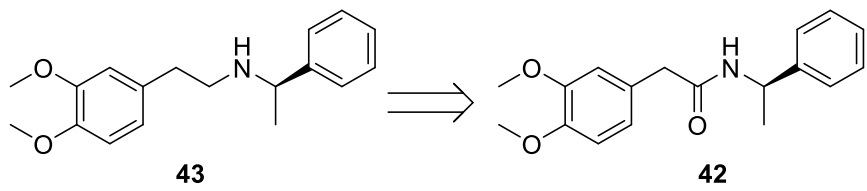
3.1 Objetivo general.

➡ Establecer una ruta sintética para obtener intermediarios útiles para la síntesis de derivados tetrahydroisoquinolínicos de acuerdo al siguiente esquema retrosintético.

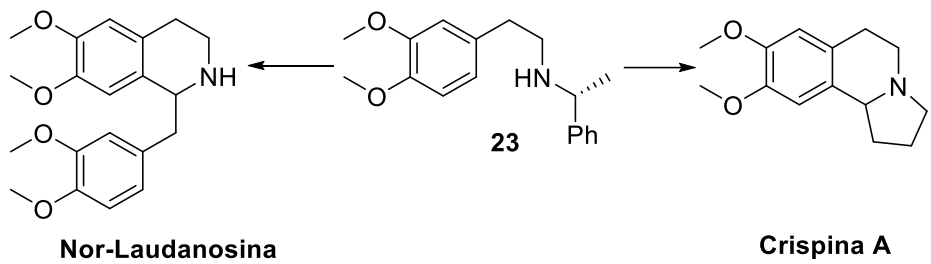


3.2 Objetivos particulares

➡ Establecer las condiciones de reacción para obtener la (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina **43** a partir de la (*R*)-2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletíl) acetamida **42** en buenos rendimientos químicos.



➡ A partir de la amina **43** obtener los compuestos Crispina A y *N*-norlaudanosina.



➡ Caracterizar por métodos espectroscópicos todos los productos obtenidos.

Discusión

De

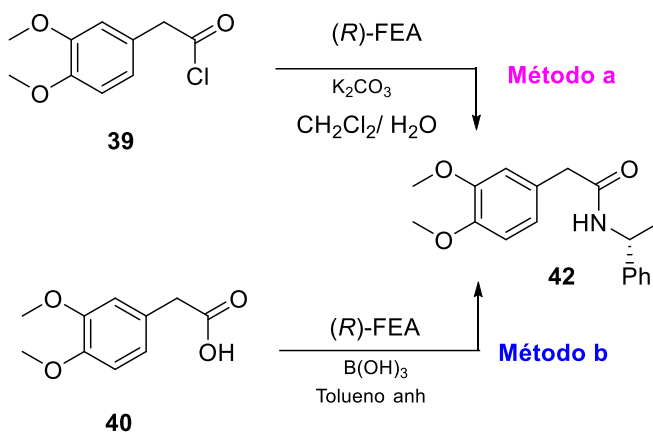
Resultados

4. Discusión de resultados

En este capítulo se describen y discuten cada una de las síntesis realizadas, así como la caracterización mediante métodos espectroscópicos de todos los productos obtenidos.

4.1 Síntesis de (*R*)-2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletíl) acetamida **42**.

De acuerdo al esquema retrosintético, la primera etapa consistió en la obtención de la acetamida **42**, la cual se obtuvo por dos vías (Esquema 10).



Esquema 10. Obtención del compuesto **42**.

Método a) Vía condensación de la (*R*)-feniletilamina **41** con el cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil) acetilo **39** y carbonato de potasio.

La amida **42** se obtuvo haciendo reaccionar una solución de la amina **41** en CH_2Cl_2 a 0 °C con cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil) acetilo **39** en un sistema bifásico CH_2Cl_2/H_2O . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 1:1). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en

columna; (SiO₂, AcOEt/éter de petróleo 80:20). El compuesto **42** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 97%.

Método b) Vía condensación de la (*R*)-feniletilamina **41** con el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético **40** y ácido bórico.

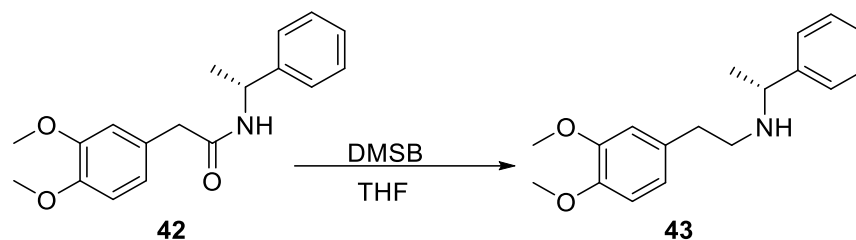
La amida **42** se obtuvo haciendo reaccionar una solución del ácido 3,4-dimetoxifenilacético **40** en tolueno¹⁵ con la amina **41** y ácido bórico [B(OH)₃] como catalizador. La mezcla de reacción se reflujo por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente se adicionó éter de petróleo e inmediatamente precipitó un sólido blanco. El compuesto **42** puro se obtuvo en un rendimiento del 98%.

La caracterización espectroscópica de este compuesto se describe en la parte experimental y todos los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados en la bibliografía.¹³

4.2 Síntesis de (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina **43.**

Siguiendo con el esquema retrosintético, la siguiente etapa consistió en la obtención de la amina **43**.

a). Vía reducción del grupo carbonilo amídico del compuesto **42** (Esquema 11).

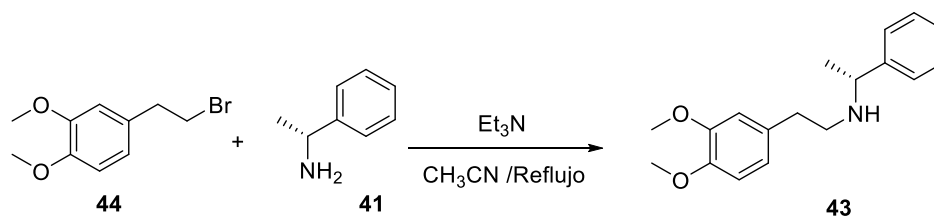


Esquema 11. Obtención del compuesto **43**.

La amina **43** se obtuvo haciendo reaccionar una solución de la amida **42** (1 equiv.) en THF anhidro a 0 °C con el borano sulfuro de dimetilo (5 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). El crudo de reacción, se purificó por cromatografía en columna flash; (SiO₂, AcOEt). El compuesto **43** se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 97%.

La caracterización espectroscópica del compuesto **43** se describe en la parte experimental. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados en la bibliografía.¹³

b) Vía la condensación de la (*R*)-feniletilamina **41** con el 4-(2-bromoetil)-1,2-dimetoxibenceno **44** (Esquema 12).

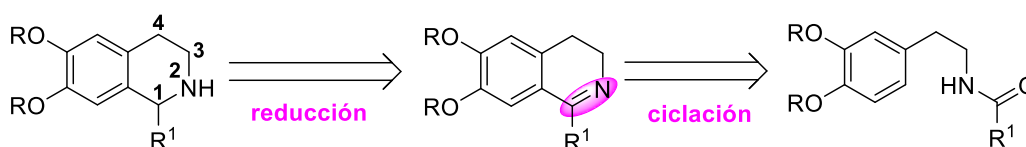


Esquema 12. Obtención del compuesto **43** a partir de **44**.

Uno de los métodos generales para obtener aminas es haciendo reaccionar un halogenuro de alquilo con una amina. Se realizó la alquilación directa utilizando 1 equiv. de la (*R*)-(+)-feniletilamina, **41**, 1 equiv. del 4-(2-bromoetil)-1,2-dimetoxibenceno **44**, 1 equiv. de trietilamina y como disolvente se utilizó acetonitrilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación y a reflujo por 96 horas, tiempo en el cual se observó por cromatografía en capa fina la presencia de materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna; (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 80:20). El compuesto **43** se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 70%. Todos los datos espectroscópicos y físicos corresponden con los reportados anteriormente.

Analizando los resultados anteriores podemos concluir que a partir de la condensación de la (*R*)-feniletilamina **41** con el cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil) acetilo **39** se generó la amida **42** seguida de la reducción del carbonilo amidico se accedió a la amina **43** con un rendimiento global del 94%.

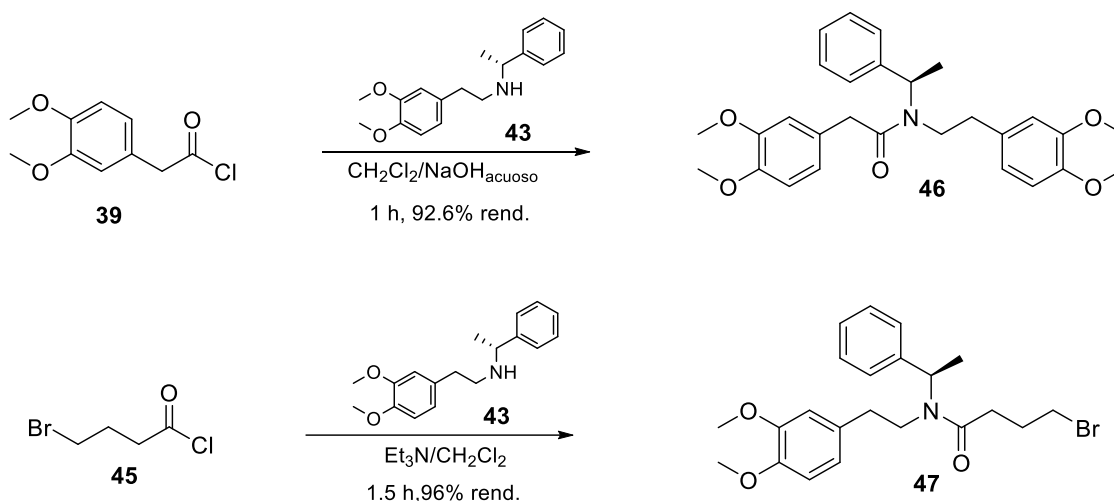
La siguiente etapa consistió en utilizar la amina quirál **43** para generar intermediarios quirales que fueran útiles para sintetizar dos alcaloides tetrahidroisoquinólicos a través de la reacción secuencial de ciclación/reducción tipo Bischler-Napieralski. En esta síntesis, β-ariletilamida es ciclada para formar 3,4-dihidroisoquinolina-1-sustituída y posteriormente se reduce la imina para generar la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Esquema 13).



Esquema13. Reacción general de Bischler- Napieralski.

De acuerdo a lo anterior y analizando las estructuras de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos Crispina A y *N-nor*-Laudanosina se realizó la síntesis de β -ariletilamidas a partir de la amina **43**, utilizando los cloruros de 2-(3,4-dimetoxifenil) acetilo **39** y de 4-bromo-butanoilo **45** para la posterior ciclación/reducción de Bischler-Napieralsky.

4.3 Síntesis de (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletil)acetamida **46** y (*R*)-4-bromo-*N*-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletil)butanamida **47**.



Esquema 14. Síntesis de compuestos amidicos quirales.

El compuesto **46** se obtuvo haciendo reaccionar una solución de la amina **43** en CH_2Cl_2 a 0°C con el cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil) acetilo **39**. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1 hora, tiempo en cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima, (SiO_2 , éter de petróleo/ AcOEt 1;1). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (SiO_2 , éter de

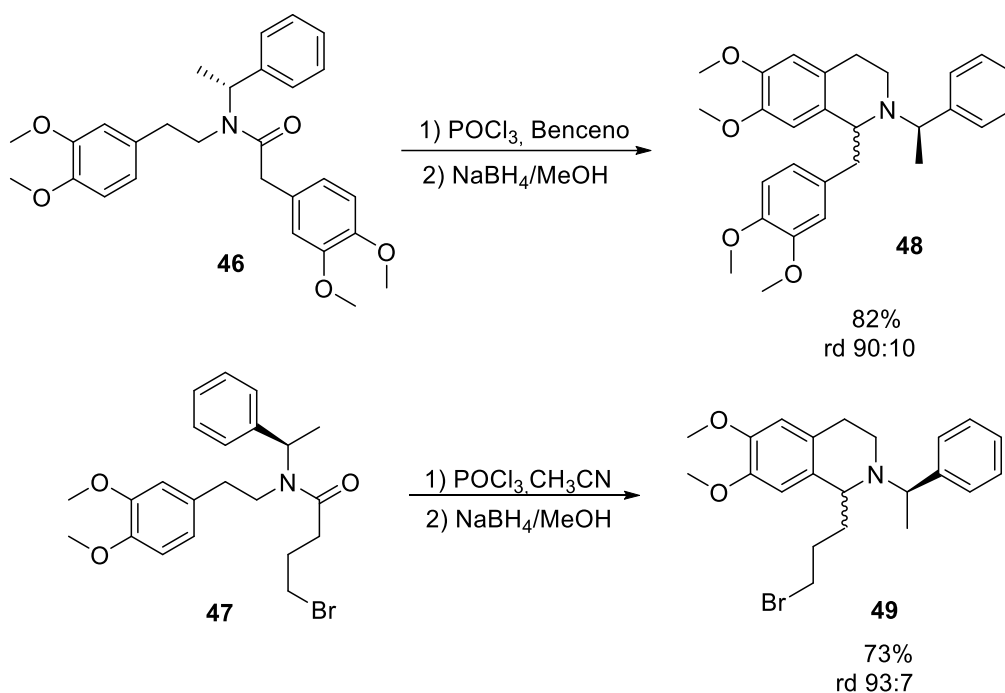
petróleo/AcOEt 60:40). El compuesto **46** se obtuvo como un aceite viscoso en un rendimiento del 92.6%.

El compuesto **47** se obtuvo haciendo reaccionar una solución de la amina **43** en CH_2Cl_2 a 0°C con cloruro de 4-bromo-butanoilo y trietilamina. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 horas a temperatura ambiente, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 80:20). Se obtuvo el compuesto **47** como un líquido incoloro con un rendimiento del 92%.

Los espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ y $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ de los compuestos **46** y **47** no se describen porque son espectros de segundo orden, como resultado de un equilibrio dinámico que presentan en solución las amidas terciarias acíclicas.

4.4 Síntesis de 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-2-((*R*)-1-feniletíl) y 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-((*R*)-1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **48** y **49**.

Los compuestos **46** y **47** se sometieron por separado a la reacción de ciclación/reducción Bischler-Napieralski (Esquema 15).¹³



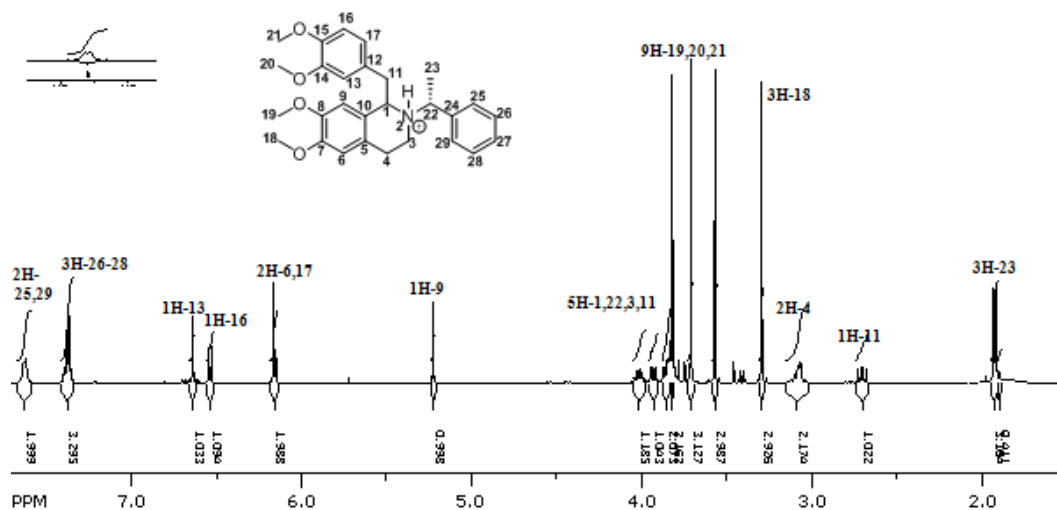
Esquema 15. Ciclación/reducción Bischler-Napieralski.

El compuesto **46** fue tratado con cloruro de fosforilo, utilizando como disolvente benceno anhidro, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo durante 10 horas. El compuesto generado fue la sal de iminio, la cual fue reducida con borohidruro de sodio en metanol a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, accediendo al compuesto **48** con una relación diastereoisomérica 90:10. El compuesto **48** se obtuvo en un rendimiento químico del 82% después de ser purificado.

El mismo procedimiento se siguió para obtener el compuesto **49** el cual se obtuvo con una relación diastereoisomérica 93:7 y un rendimiento químico del 73%.

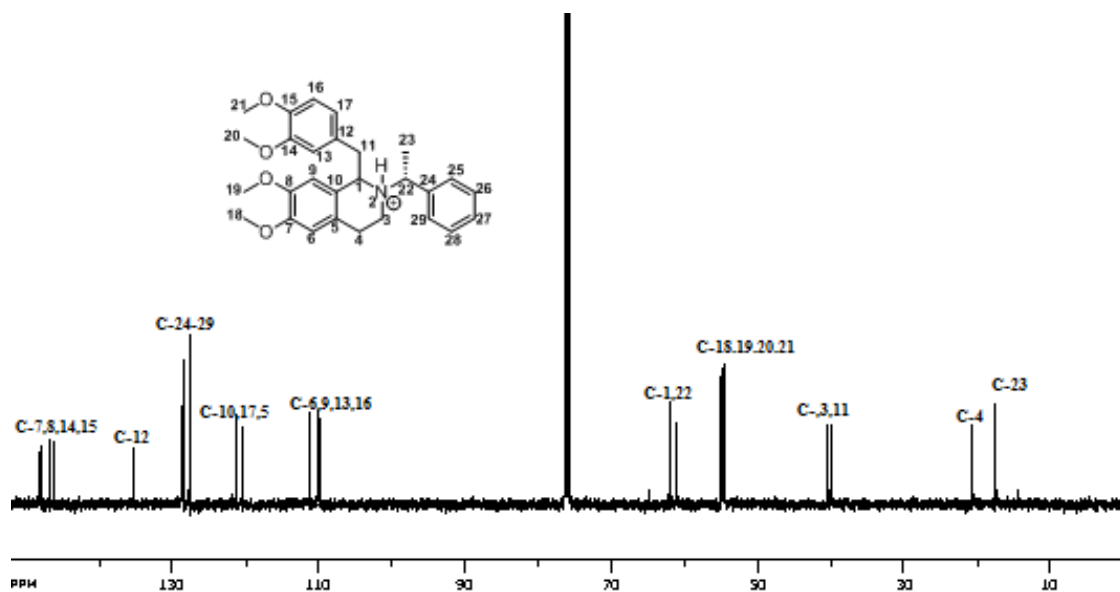
Las señales características que indican la obtención del producto, son las siguientes: en el espectro de RMN-¹H del compuesto **48** se observan dos señales simples en 5.22 ppm y 6.14 ppm que integran cada una para 1H asignadas a los H-6 y H-9 respectivamente. Sin embargo, el resto de las señales no se pudieron determinar por lo que se formó el clorhidrato de este compuesto, pudiendo así describir el espectro de RMN-¹H y de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹H del clorhidrato del compuesto **48** las señales características que indican la obtención del producto, son las siguientes: en 2.7 ppm una señal doble de dobles que integra para 1H-11, en 3.08 ppm una señal múltiple que integra para 2H-4, en 3.93 ppm una señal cuádruple que integra para 1H-22, en 3.94 una señal doble de dobles que integra 1H-11, en 5.22 y 6.14 ppm una señal simple que integra cada una para un hidrógeno correspondiente a H-9 y H-6, en 12.5 ppm se observa una señal ancha que integra para un hidrógeno correspondiente al H-N del clorhidrato (Espectro 1).



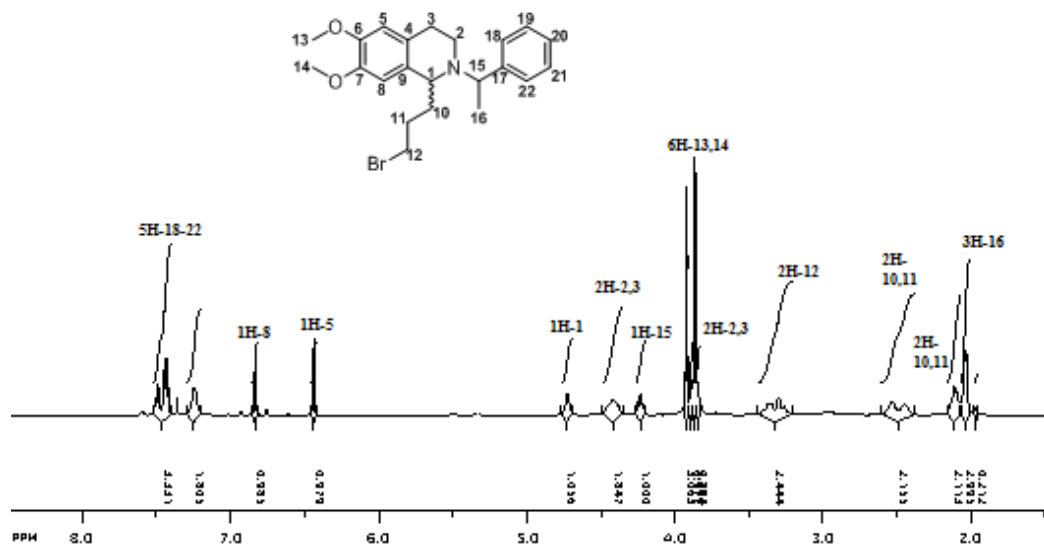
Espectro 1. RMN-¹H del clorhidrato del compuesto **48**.

En el espectro de RMN- ^{13}C , las señales características que indican la obtención del producto, son las siguientes: en 20.57 ppm una señal para el C-4, en 39.9 ppm una señal para el C-11, en 40.5 una señal para C-3, en 61.18 ppm una señal para C-1, en 61.81 ppm una señal para C-22 en 135.2 ppm una señal para C-12 el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 2).



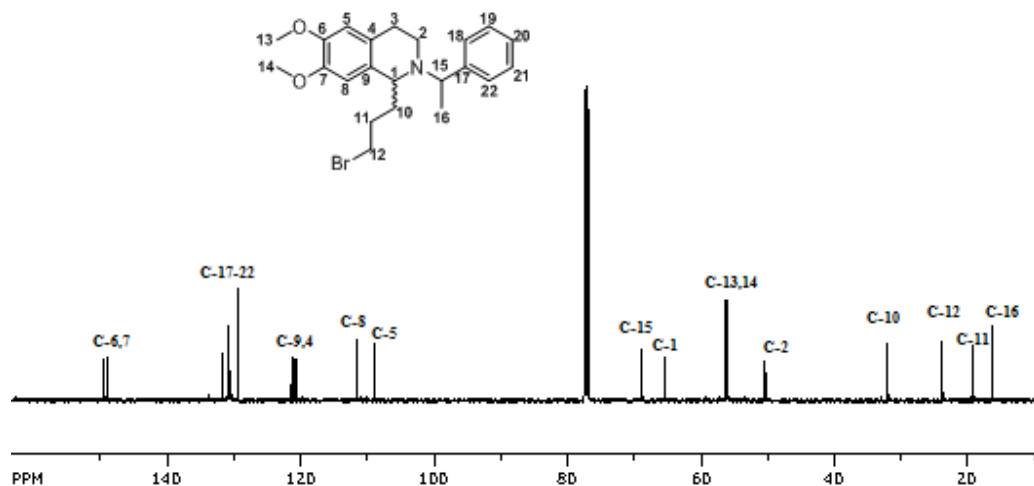
Espectro 2. RMN- ^{13}C del clorhidrato del compuesto 48.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **49**, las señales características que indican la obtención del producto, son las siguientes: en 4.24 ppm una señal doble que integra para 1H-15, en 4.73 ppm una señal triple que integra para 1H-1, en 6.60 y 6.42 ppm dos señales simples que integran cada una para 1H que corresponden a los H-5 e H-8 respectivamente, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 3).



Espectro 3. RMN- ^1H del compuesto **49**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **49** ya no se observa el C=O de la amida (170 ppm). En 57.20 ppm se observa una señal que corresponde al C-1, en 23.77 ppm la señal asignada al C-12, 19.11 ppm una señal correspondiente al C-11 y en 16.31 ppm una señal que corresponde al C-16. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 4).

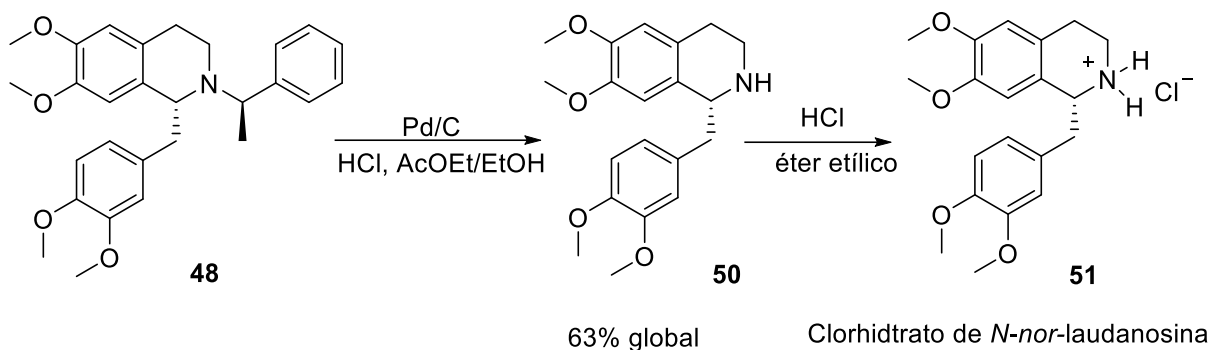


Espectro 4. RMN- ^{13}C del compuesto **49**.

Es importante mencionar que, en este punto no fue posible determinar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado. Para conseguir este objetivo, llevamos a cabo la síntesis total de la *N-nor*-laudanosina, cuyos datos espectroscópicos y valores de rotación óptica ya han sido reportados por diversos grupos de investigación.

4.5 Síntesis de *N-nor*-laudanosina

La estrategia consta de dos etapas de reacción: Reacción de desbencilación y formación del correspondiente clorhidrato.

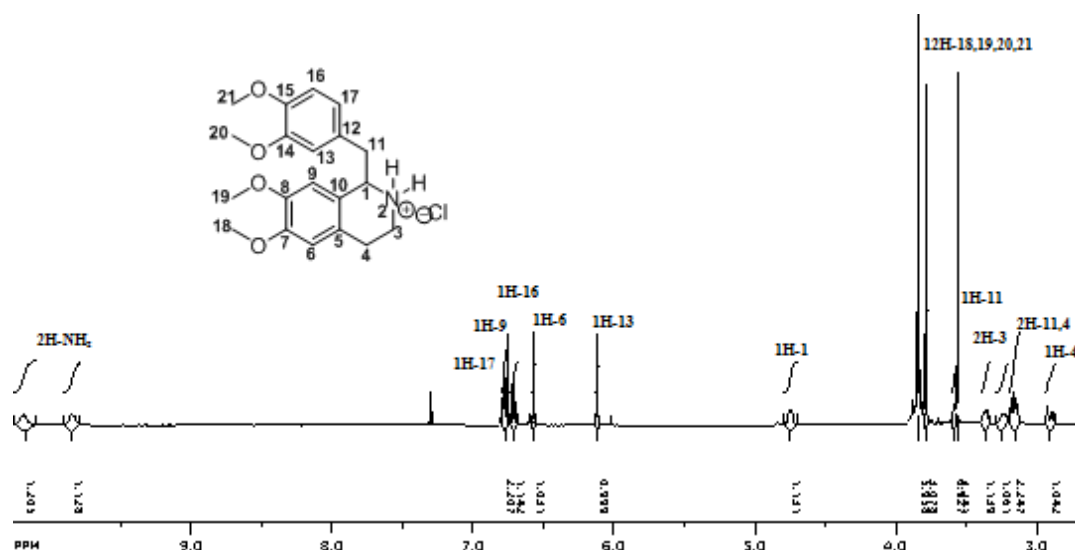


Esquema 16. Obtención de *N-nor*-Laudanosina.

El compuesto **50** se obtuvo tratando una solución de la amina **48** en AcOEt/EtOH con Pd/C al 10%, en atmósfera de hidrógeno y catalizada con una solución acuosa de HCl al 35%.¹⁵ La mezcla de reacción se mantuvo durante 12 horas en agitación, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. El crudo de reacción se purificó formando el clorhidrato de **50**. Accediendo al compuesto **51** en un rendimiento del 83%.

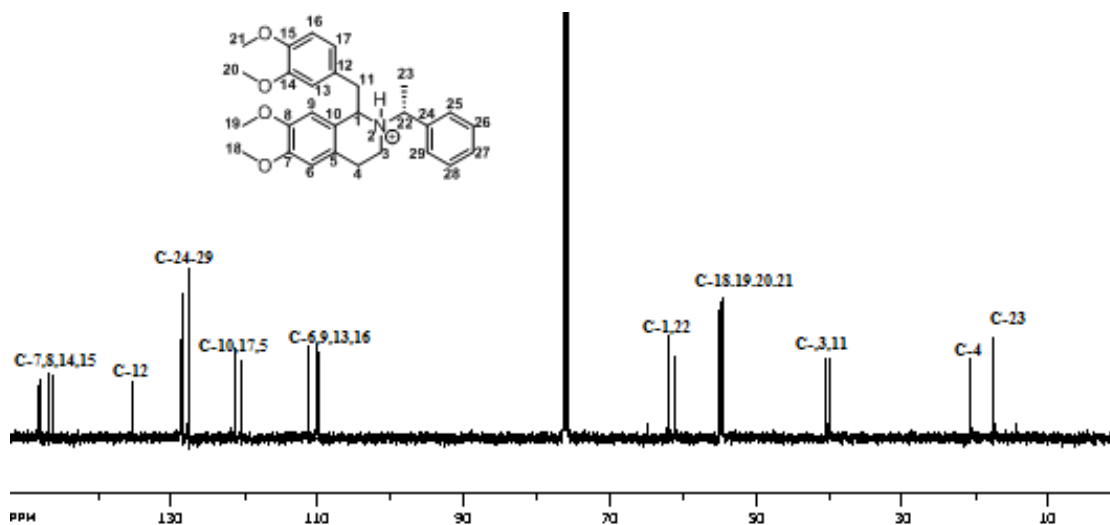
A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **51**.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **51**, ya no se observa la señal doble de los hidrógenos metílicos presentes en la materia prima (1.91 ppm). En 2.90 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H-4, en 3.14 ppm una señal múltiple que integra para 2H-4,11, en 3.23 ppm una señal doble que integra para 1H-3, en 3.35 ppm una señal múltiple que integra para 1H-3, en 3.56 ppm una señal simple que integra para 3H-18, en 3.58 ppm una señal múltiple que integra para 1H-11, en 3.83 a 3.88 ppm 3 señales simples que integran para 3H cada una correspondientes a las posiciones 19,20 y 21, en 4.75 ppm una señal doble que integra para 1H-1, en 6.12 ppm una señal simple que integra para 1H-13, en 6.57 ppm una señal simple que integra para 1H-6, en 6.70 ppm una señal doble de dobles que integra para 1H-16, en 6.75 ppm una señal simple que integra para 1H-9, en 6.78 ppm una señal doble de dobles que integra para 1H-17, en 9.58 y 10.19 dos señales simples que integra cada una para un hidrogeno correspondientes al H₂-N del clorhidrato (Espectro 5).



Espectro 5. RMN-¹H del compuesto **51**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **51** se observa en 25.0 ppm una señal asignada al C-4, en 38.5 ppm una señal para C-3, en 40.4 ppm una señal para C-11, en 55.0 ppm, en una señal para C-1, en 55.6 a 55.9 ppm 4 señales asignadas a C-18,19,20,21, en 109.8 ppm una señal para C-13, en 111.1 ppm una señal para C-17, en 122.3 ppm una señal para C-16, de 147.5 a 127.9 las señales asignadas a los carbonos de los anillos aromáticos (Espectro 6).



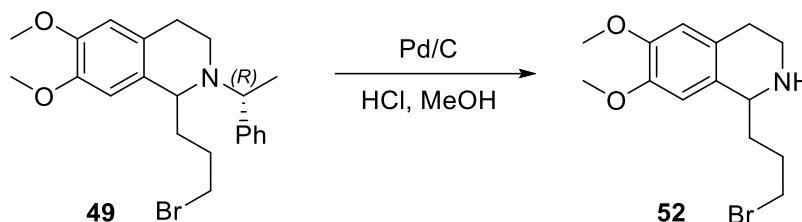
Espectro 6. RMN- ^{13}C del compuesto **51**.

El compuesto **51** fue tratado tratado en un sistema bifásico CH_2Cl_2 /Agua con una solución de bicarbonato de sodio concentrada accediendo a la *N-nor*-laudanosina en un rendimiento cuantitativo y un $[\alpha]_{\text{D}} = +8.3$ ($c=1$, CH_2Cl_2), cuyo valor corresponde al reportado para la (*R*)-(+)-*N-nor*-laudanosina.¹⁵

¹⁵ Mujahidin, D.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *11*, 2689–2693.

4.6 Síntesis de Crispina A.

La síntesis de la Crispina A se realizó en dos etapas. Primero fue la hidrogenólisis de la amina **49**.

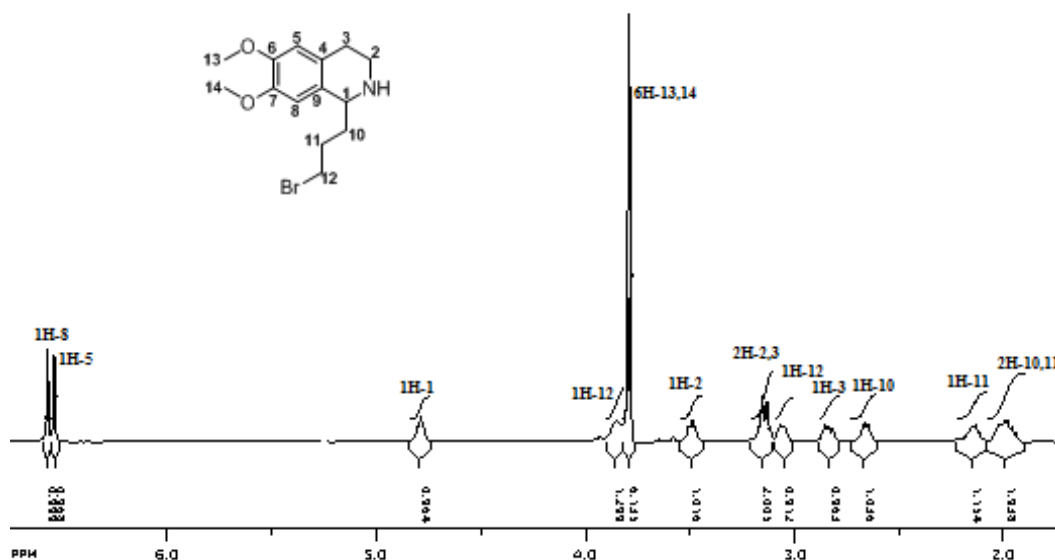


Esquema 17. Obtención del compuesto **52**.

De la misma forma que en el caso anterior, para poder determinar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado, llevamos a cabo la síntesis de la Crispina A. Primero llevamos a cabo la hidrogenólisis de la amina **49**.

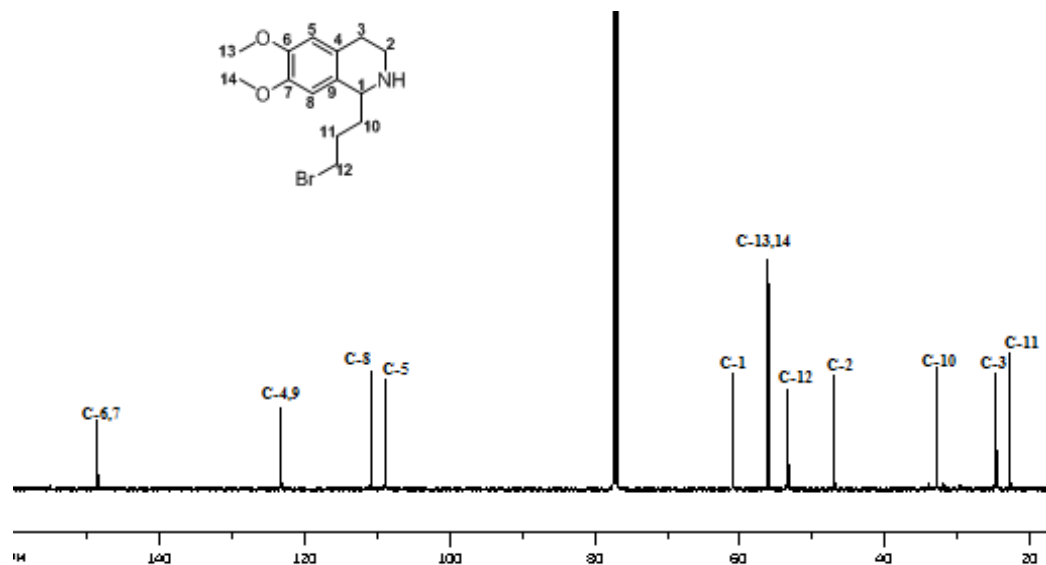
El compuesto **52** se obtuvo tratando una solución de la amina **49** en etanol con Pd/C, en atmósfera de hidrógeno y catalizada con una solución acuosa de HCl al 10%.¹³ La mezcla de reacción se mantuvo durante 12 h en agitación, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima, accediendo al compuesto **32** en un rendimiento del 80% después de ser purificado por columna.

En el espectro de RMN de ^1H , se observa en 6.57 y 6.54 ppm dos señales simples que integra cada una para 1H que corresponden al H-8 y H-5 respectivamente, en 4.79-4.78 ppm una señal doble que integra para 1H asignada al H-1, en 3.84 y 3.06-3.04 ppm dos señales múltiples que integra cada una para 1H correspondientes a los H-12 y de 2.15-2.12 ppm una señal múltiple que integra para 2H asignada al H-11. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 7).



Espectro 7. RMN- ^1H del compuesto **52**.

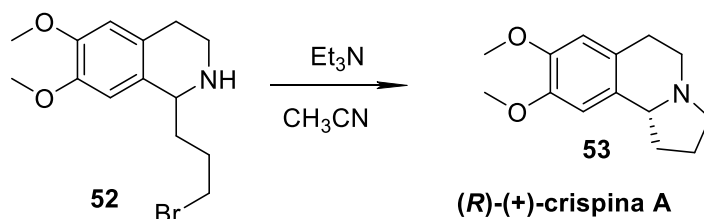
En el espectro de RMN-¹³C se observa en 110.90 ppm una señal que corresponde al C-5, en 108.90 ppm una señal asignada al C-8, en 60.89 ppm una señal que correspondiente al C-1, en 53.28 ppm una señal que corresponde a C-12, en 32.76 ppm una señal asignada al C-10 y en 22.56 ppm una señal correspondiente al C-11 (Espectro 8).



Espectro 8. RMN-¹³C del compuesto **52**.

La última etapa de esta síntesis para obtener la crispina A consistió en llevar a cabo la ciclación del compuesto **52**. Una solución de la amina **52** en acetonitrilo y en presencia de trietilamina se mantuvo con agitación durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. El compuesto **53** se obtuvo en un rendimiento del 97%. Este compuesto presenta una rotación óptica de $[\alpha]_D = +55.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2) y todos los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la bibliografía¹⁶ para la (*R*)-(+)-Crispina A (Esquema 18).

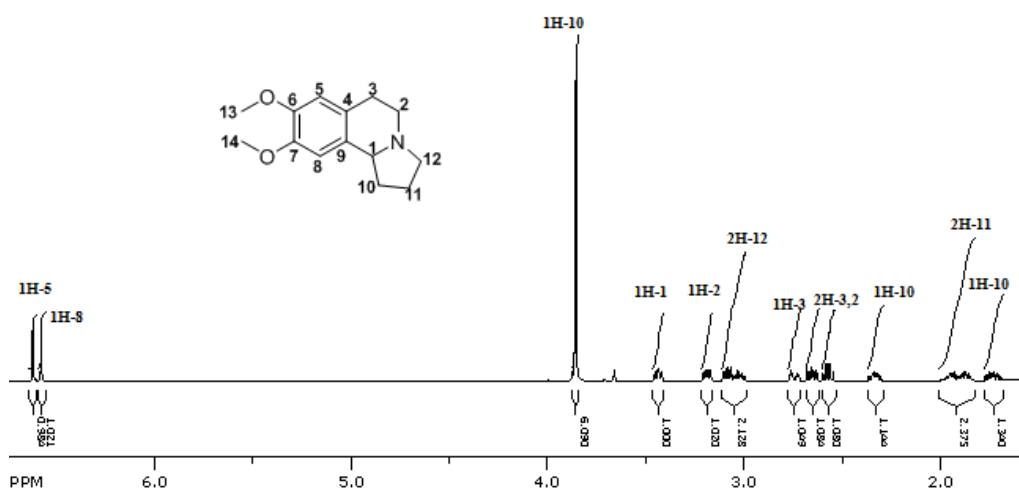
¹⁶Louafi, F.; Moreau, J.; Shahane, S.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Sinbadhit, S.; Hurvois J.P. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 9720–9732.



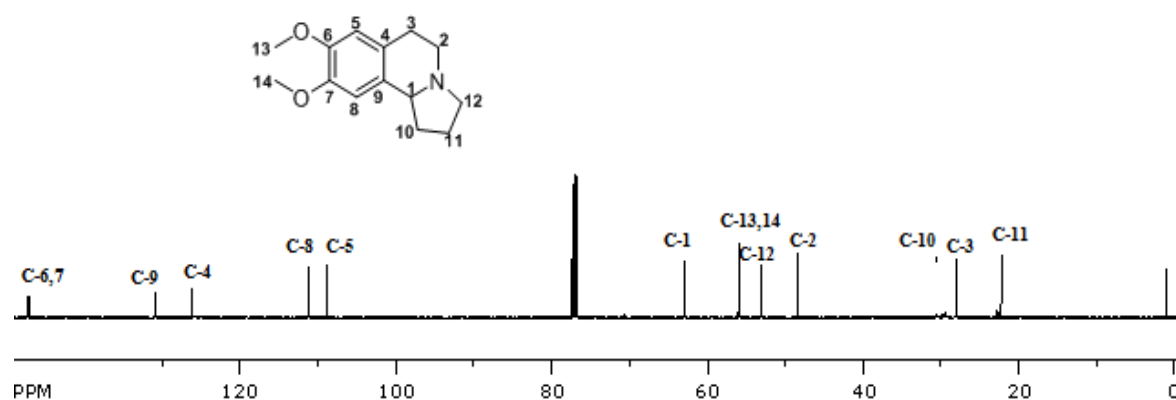
Esquema 18. Obtención de la Crispina A.

A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **53**.

En el espectro de RMN de ^1H , se observa en 6.61 y 6.57 ppm dos señales simples que integra cada una para 1H que corresponden al H-5 y H-8 respectivamente, en 3.45-3.41 ppm una señal triple que integra para 1H asignada al H-1, en 3.20 y 3.2.67 ppm dos señales múltiples que integra cada una para 1H correspondientes a los H-2, en 3.04 y 2.76 ppm dos señales múltiples que integra cada una para 1H asignados a los H-3. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 8).



En el espectro de RMN- ^{13}C se observa en 147.2 ppm una señal asignada al C-6, en 147.1 ppm una señal asignada al C-7, en 111.2 ppm una señal asignada al C-5, en 108.7 ppm una señal que correspondiente al C-8, en 62.9 ppm una señal que corresponde a C-1, el resto de las señales concuerda con la estructura obtenida (Espectro 9).



Espectro 9. RMN- ^{13}C de la (*R*)-(+)-Crispina A.

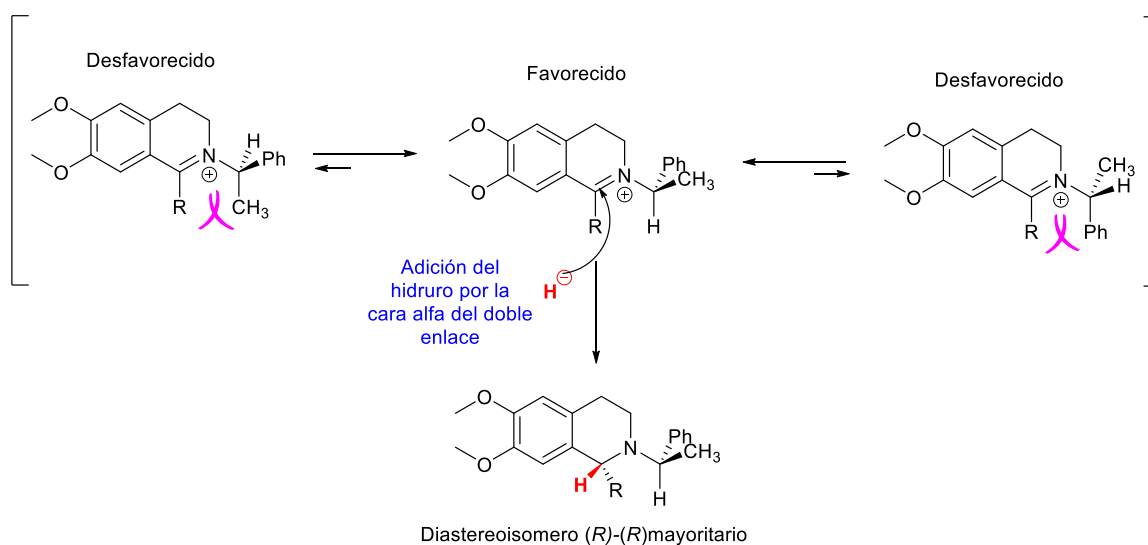
Los compuestos tetrahydroisoquinolinicos **50** y **53** se obtuvieron en buenos rendimientos químicos, con buenas relaciones diastéroméricas. La etapa que define la formación de un distereoisómero sobre el otro, es la reacción de reducción del grupo iminio.

Explicamos este resultado basándonos en la tensión 1,3-alílica.

Para una inducción asimétrica eficiente el número de conformaciones energicamente favorables de los enlaces que conectan el centro proquiral y el estereocentro inductor tiene que ser restringido de manera que solo una conformación esté disponible en el estado de transición de la reacción.¹⁷

¹⁷ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**. 89. 1841-1860

De esta manera al realizar la reducción con hidruro la conformación de la molécula hace que los diferentes sustituyentes en el estereocentro puedan diferenciar las caras diastereotópicas del carbono electrofílico del doble enlace, debido a las diferencias de volumen en los sustituyentes el estereocentro protege el acercamiento de un lado del grupo proquiral que reacciona es decir efecto de “Volumen inerte” favoreciendo el distereoisómero (*R*)-(*R*) en ambos casos (Esquema 19).



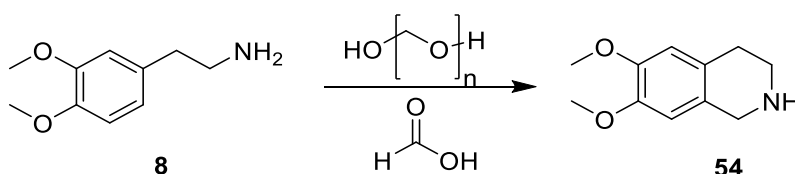
Esquema 19. Tensión 1,3-alílica.

4.7 Reacciones de ciclación de Pictet-Spengler.

Otra alternativa para obtener compuestos tetrahydroisoquinolinicos-1-sustituidos fue mediante la reacción Pictet-Spengler.

4.7.1 Síntesis de 3,4-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **54**.

El primer experimento que se llevó a cabo fue utilizando la amina primaria **8** con ácido fórmico a 0 °C, después de cinco minutos en agitación se adicionó 1 equivalente de paraformaldehído. La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 16 horas,¹⁸ tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). El compuesto **54** se obtuvo en un rendimiento del 95% como un sólido y su punto de fusión fue de 281°C. (Esquema 20).

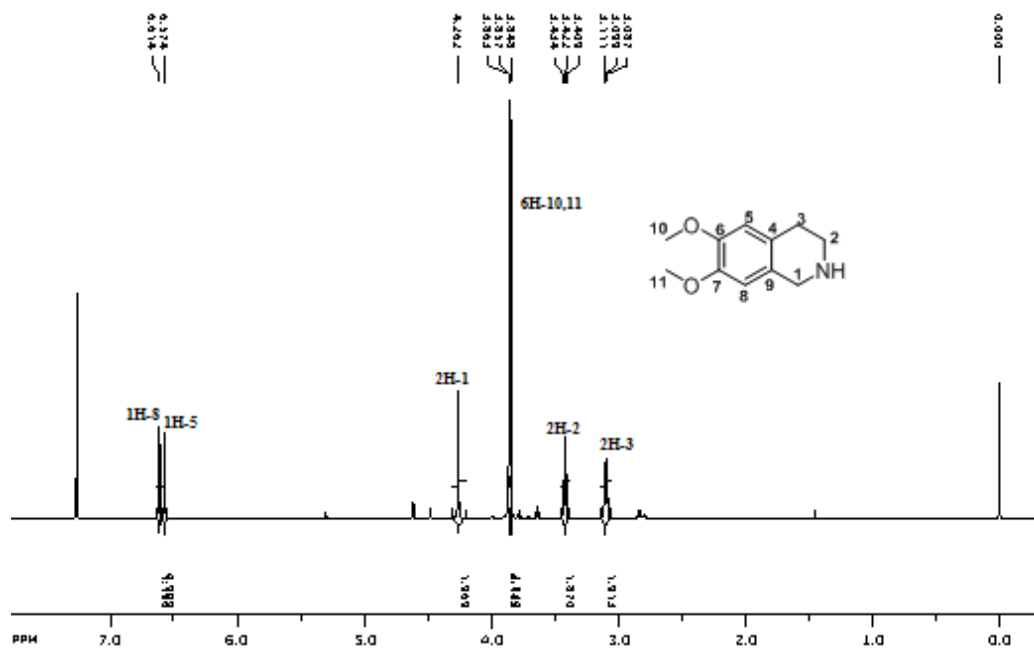


Esquema 20. Obtención del compuesto **54**.

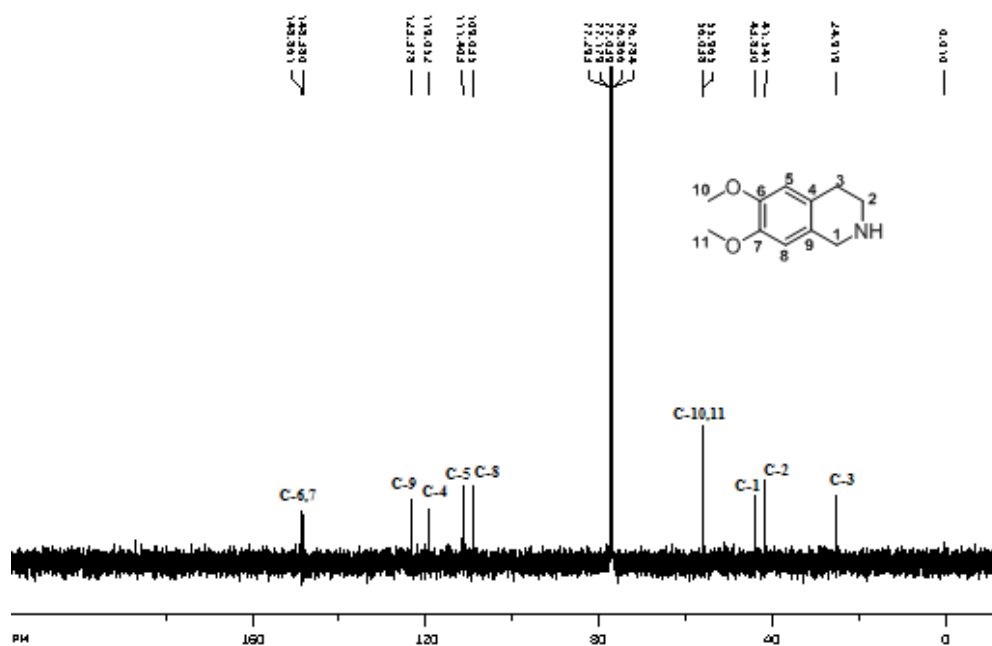
A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **54**.

En el espectro de RMN-¹H las señales que nos indican la obtención del producto son: en 6.61 y 6.57 ppm dos señales simples que integran cada una para 1H-8 y 1H-5 respectivamente, en 4.26 ppm una señal simple que integra para 2H-1, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 10).

¹⁸Wang, M.; Zheng, D.; Luo, M., Gao; M., Miller, K.; Hutchins, G. A. *Radiation and isotopes*. **2010**. 68, 1098-1103.

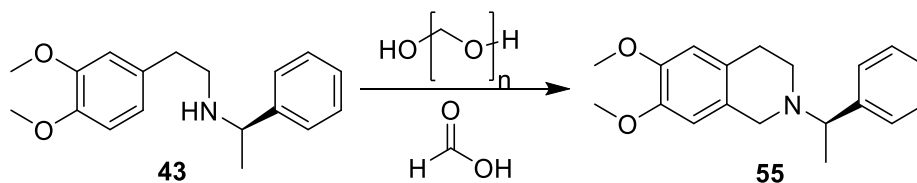


En el espectro de RMN-¹³C se observa en 148.8 y 148.7 ppm dos señales que corresponden a los C-6 y 7, en 43.8 ppm una señal para el C-1 y el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 11).



4.7.2 Síntesis de (*R*)-6,7-dimetoxi-2-(1-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 55.

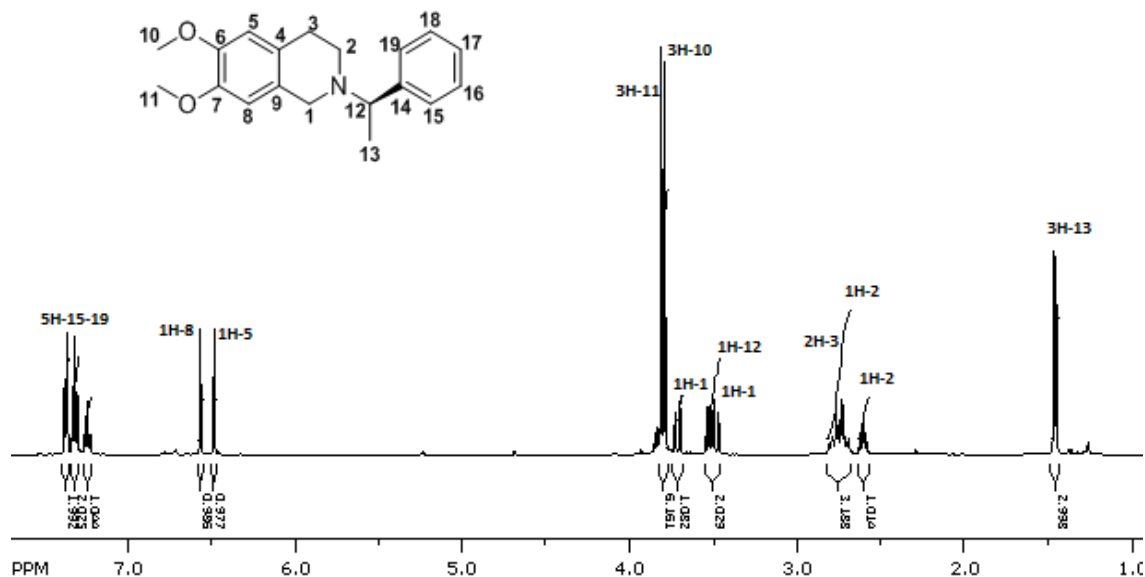
Una vez obtenido el compuesto **54** en buen rendimiento, se decidió utilizar las mismas condiciones de reacción para obtener el compuesto **55** a partir de la amina quiral **43**. (Esquema 21).



Esquema 21. Obtención del compuesto **55**.

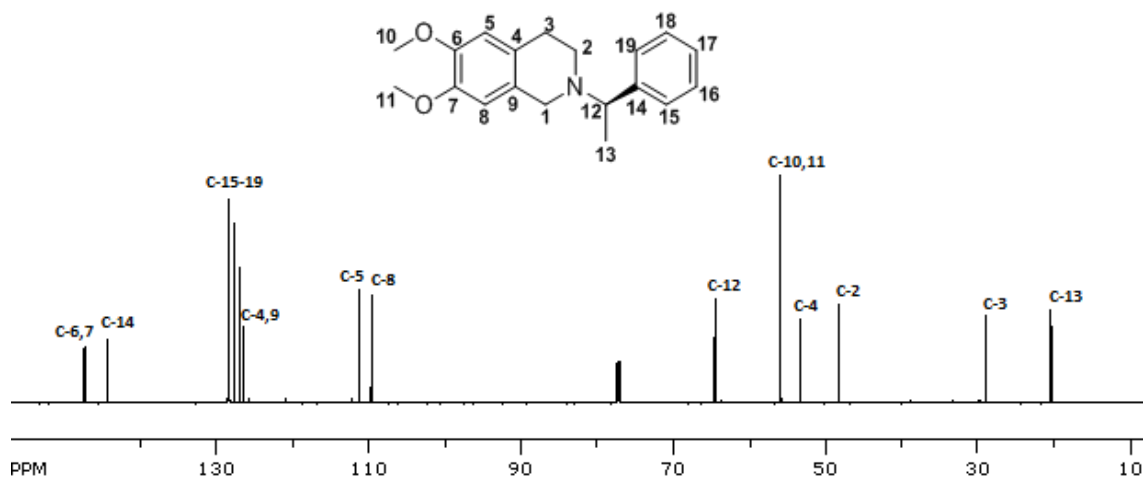
El compuesto **55** se obtuvo en un rendimiento del 96% y a continuación, se describe su caracterización espectroscópica.

En el espectro de RMN-¹H las señales que nos indican la obtención del producto son; en 6.56 y 6.48 ppm dos señales simples que integran cada una para 1H-5 y 1H-8, en 3.70 y 3.48 ppm dos señales dobles que integran cada una para 1H-1 y en 1.45 ppm una señal doble que integra para 3H-13. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 12).



Espectro 12. RMN-¹H del compuesto **55**.

En el espectro de RMN-¹³C las señales que nos confirman la obtención del producto son; en 126.4 dos señales para C-4 y C-9, en 111.3 y 109.6 dos señales para C-5 y C-8, en 64.5 una señal para C-12 y en 20.3 una señal para C-13, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 13).

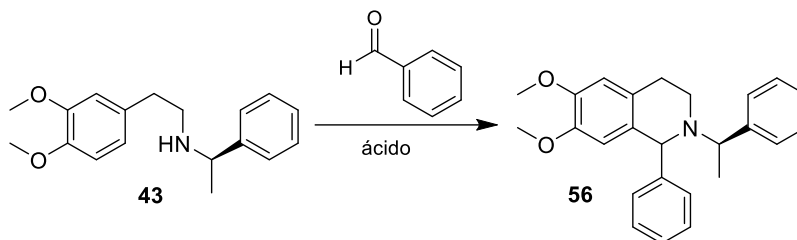


Espectro 13. RMN-¹³C del compuesto **55**.

4.7.3 Síntesis de 6,7-dimetoxi-1-fenil-2-((R)-(1-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

56.

La siguiente reacción fue la condensación de la amina **43** con el benzaldehído para generar un nuevo centro estereogénico en la posición 1 del anillo isoquinolínico (Esquema 22).



Esquema 22. Obtención del compuesto **56**.

Se realizaron 3 experimentos con diferentes ácidos. (Tabla 1).

Exp.	Ácido	T	t	Resultado
1	Acético	50 °C	16h	m.p.
2	TFA	70 °C	12h	m.p.
3	TFA	70 °C	48h	m.p.

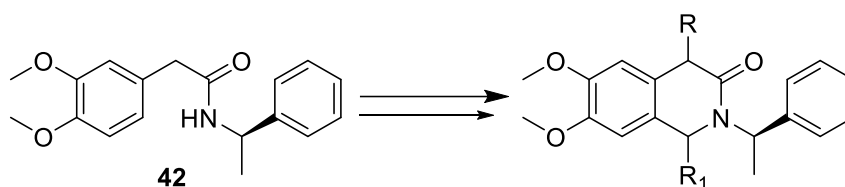
Tabla 1. Síntesis de 6,7-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **56**.

En el primer experimento se siguió la metodología empleada para la síntesis de los compuestos **54** y **55**, sin embargo, después de mantener la reacción por 16 horas, por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt) sólo se observó la materia prima. En el experimento 2 se probaron las condiciones reportadas por Bruno y colaboradores,¹⁹

¹⁹ Bruno, E.; Buemi, M.R.; De Luca, L.; Ferro, S.; Monforte, A.M.; Supuran, C.; Vullo, D.; De Sarro, G.; Russo, E.; Gitto, R. *Chem Med Chem.* **2016**, *11*, 1–8.

utilizando como ácido el TFA. La reacción se mantuvo a 70 °C por 12 horas, observando por cromatografía en capa fina solo la materia prima. Por lo que se continuo el calentamiento y después de 48 horas sin consumo de materia prima se decidió terminar la reacción.

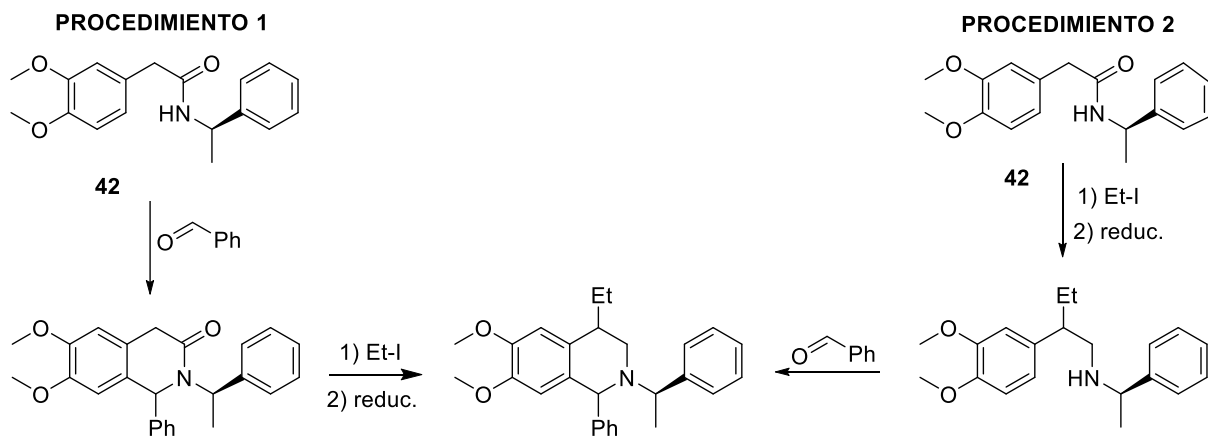
Debido a estos resultados, se planteó utilizar la amida **42** y en este punto observamos la posibilidad de funcionalizar el carbono en la posición alfa al carbonilo y obtener compuestos isoquinolinicos 1,4-disustituidos. (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de alcaloides isoquinolinicos 1,4-disustituidos.

4.8 Síntesis de compuestos isoquinolinicos 1,4-disustituidos.

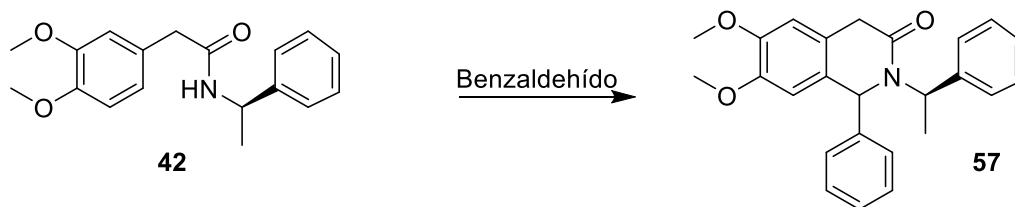
La funcionalización del carbono alfa al grupo carbonilo, se podría realizar antes o después de la ciclación tipo Pictet-Spengler para la obtención de isoquinolinas 1,4-disustituidas de acuerdo al siguiente esquema. (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de isoquinolinas 1,4-disustituidos.

Procedimiento 1.

En este proceso se planteó establecer las condiciones de reacción al tratar la amida **42** con benzaldehído para obtener el compuesto **57**. (Esquema 25)



Esquema 25. Síntesis del compuesto **57**.

En la siguiente tabla se muestran los experimentos que se realizaron variando tiempo, temperatura y ácidos. (Tabla 2).

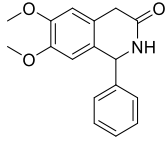
Exp.	Ácido	Temperatura	Tiempo	Resultado	Rendimiento
1	Acético	50 °C	16 hrs	m.p	-----
2	TFA	70 °C	2 hrs	 58	80%,
3	Reac.Eaton	70 °C	16 hrs	57	65%,

Tabla 2. Síntesis del compuesto 57 y 58.

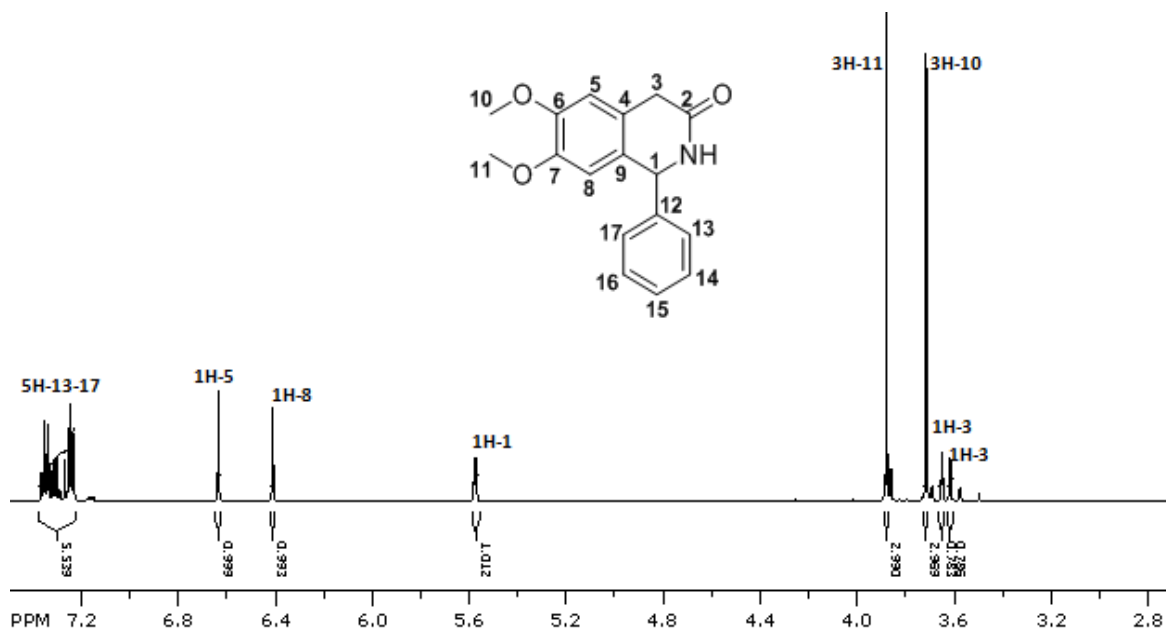
En el experimento 1 se trató la amida **42** con benzaldehído (1 equiv.) en ácido acético. Después de mantener la reacción por 16 horas a 50 °C no se observó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt) el consumo de la materia prima.

En el experimento 2 se utilizó TFA y después de mantener la reacción por 2 horas a 70 °C se observó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima. Después del análisis del espectro de RMN del crudo de reacción se concluyó que el producto obtenido fue el compuesto desbencilado **58** en forma racémica.

A continuación, se describe la caracterización del compuesto **58**.

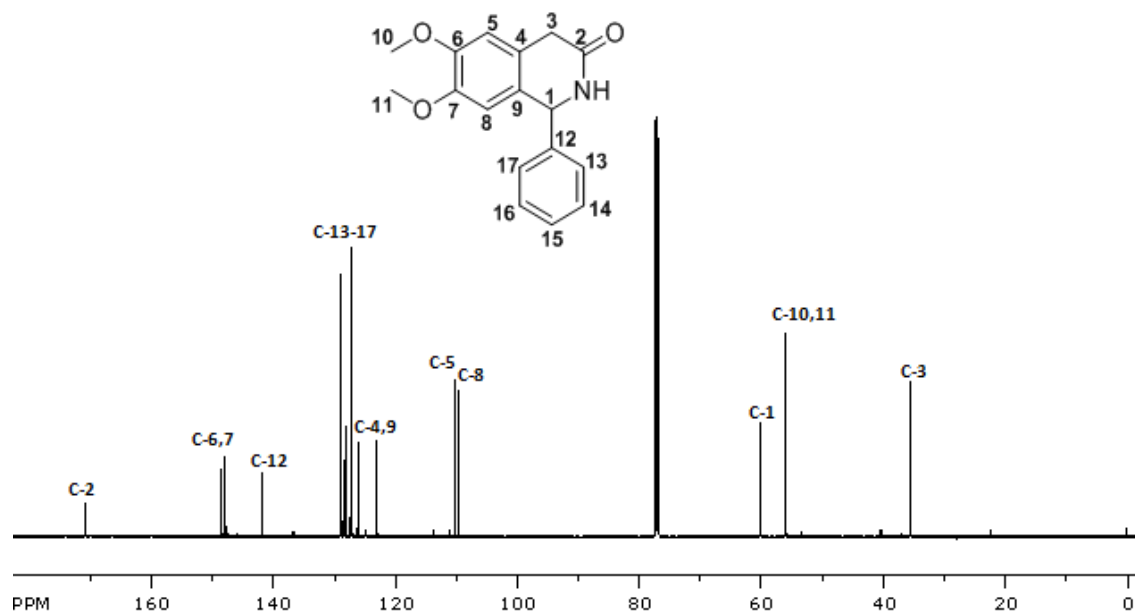
En el espectro de RMN-¹H, las señales que nos indican la obtención del compuesto son; en 7.32-7.23 ppm una señal múltiple que integra para 5H que corresponden a los del anillo aromático, en 6.63 y 6.41 ppm dos señales simples que integran cada una para 1H-5 y

1H-8, en 5.57 ppm una señal doble que integra para 1H-1, el resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 14).



Espectro 14. RMN-¹H del compuesto **58**.

En el espectro de RMN-¹³C las señales que nos indican la obtención del compuesto son: en 170.8 ppm una señal para C-2, en 110.1 ppm una señal para C-5, en 109.6 ppm una señal para C-8, y en 60.1 ppm una señal para C-1, el resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 15).



Espectro 15. RMN-¹³C del compuesto **58**.

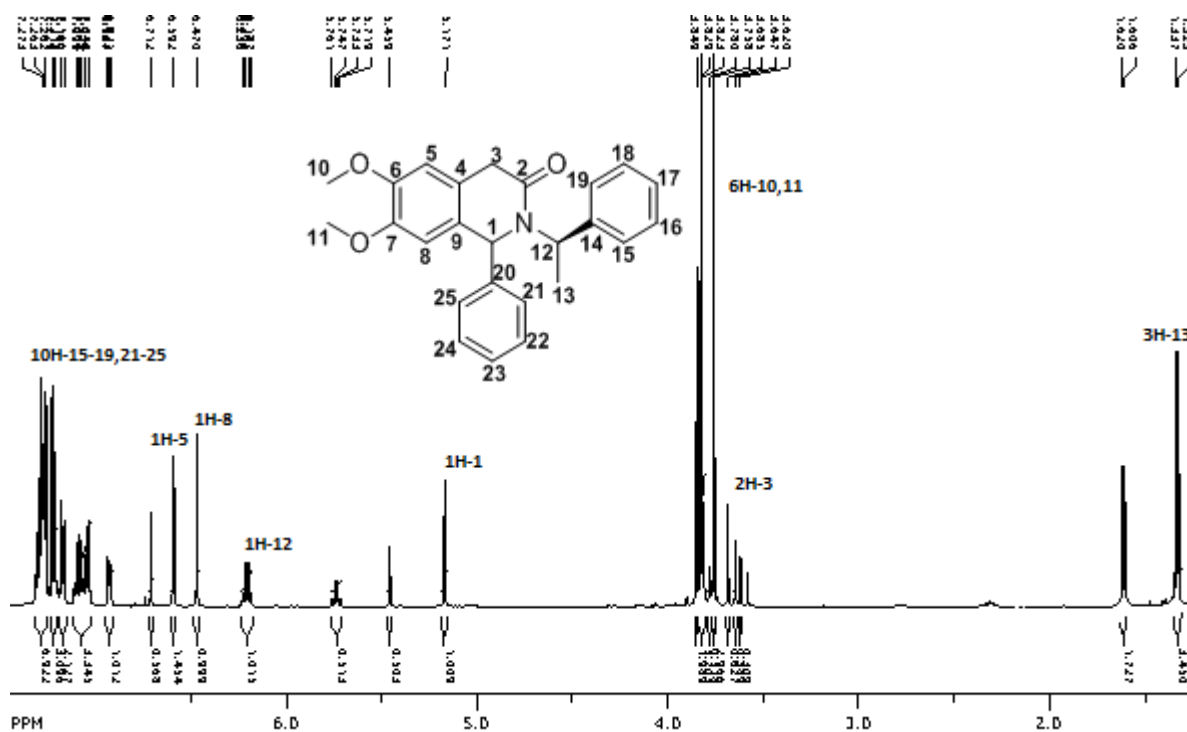
En el experimento 3, se hizo reaccionar la amida **42** y benzaldehído utilizando como ácido, el reactivo de Eaton²⁰. La mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante 16 horas, tiempo en el cual se observó por cromatografía en capa fina (SiO₂) el consumo total de la materia prima. El compuesto **59** se obtuvo en un rendimiento del 65% como una mezcla

²⁰ Ulysse, L.; Yang, Q.; Mclaws, M.; Keefe, D.; Guzzo, P.; Haney, P. *Org. Process Res. & Dev.* **2010**, *10*, 225-228

diastereomérica en una relación 2:1, determinada directamente del espectro de RMN del crudo de la reacción.

A continuación, se describe la caracterización espectroscópica de la mezcla del compuesto **59**.

En el espectro de RMN-¹H las señales más significativas que nos indican la obtención del compuesto son: en 6.59 ppm una señal simple que integra para 1H-5, en 6.47 ppm una señal simple que integra para 1H-8, en 6.23ppm una señal cuádruple que integra para 1H-12, y en 5.17 ppm una señal simple que integra para 1H-1 (Espectro 16).

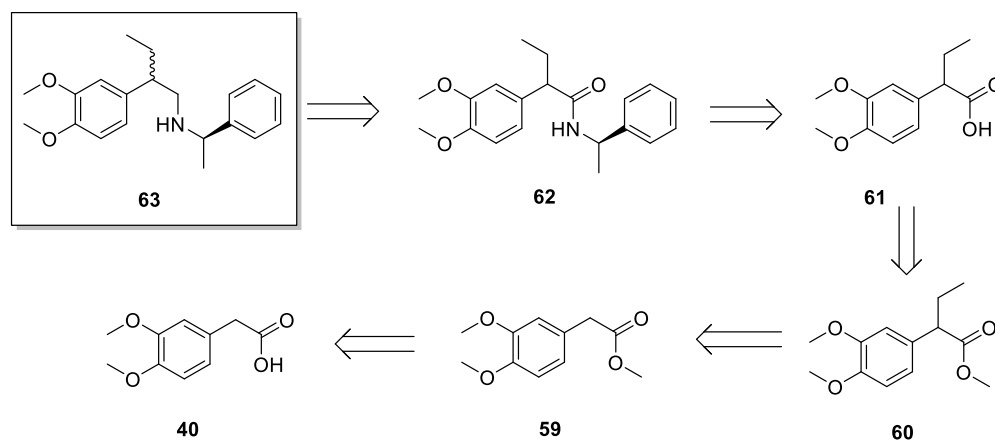


Espectro 16. RMN-¹H del compuesto **59**.

Procedimiento 2.

La obtención de la amina **63** se realizó de acuerdo al siguiente esquema retrosintético.

(Esquema 26)



Esquema 26. Esquema retrosintético para la obtención de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-((R)-1-feniletíl) butan-1-amina.

La primera etapa consistió en la esterificación del ácido 3,4-dimetoxifenilacético **40** utilizando cloruro de acetilo y como disolvente, metanol.²¹ La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). El compuesto **59** se obtuvo en un rendimiento del 95%.

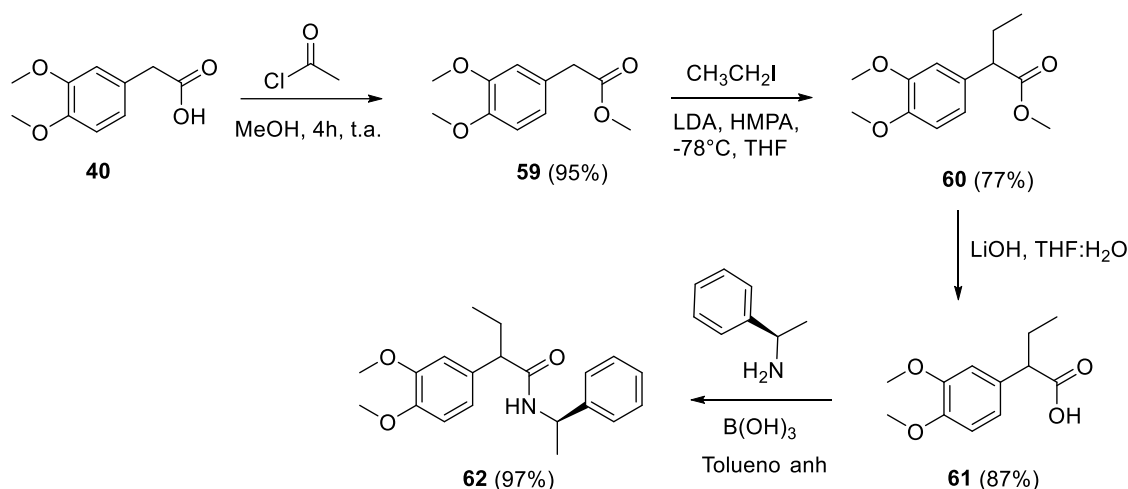
Después se llevó a cabo la alquilación del compuesto **59** utilizando yoduro de etilo, LDA, HMPA en THF a -78 °C,²² obteniendo el compuesto **60** en un rendimiento del 77%.

²¹Artamonov, A. F.; Nigmatullina, F.S.; Aldabergenova, M.T.; Dzhiembaev, B. *Chem. of Natural Compounds*. **1999**, *35*, 3-8.

²²Yamazaki, J.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; *Tetrah. Asymm.* **2001**, *12*, 669–675.

Posteriormente la hidrólisis de **60** se llevó a cabo con LiOH y como disolvente THF/agua.²³ Esta mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt/MeOH 8:2). El compuesto **61** se obtuvo como un aceite en un rendimiento del 87%. Los datos espectroscópicos de **59**, **60** y **61** coinciden con las estructuras propuestas y la caracterización de estos, se describe en la parte experimental.

Después el ácido carboxílico **61**, se condensó con la (*R*)-(+)-feniletilamina bajo las mismas condiciones de reacción en las que se obtuvo la amida **42**, accediendo al compuesto **62** en un rendimiento del 97% y en una rd 1:1 determinada del espectro de RMN-1H del crudo de reacción (Esquema 27).

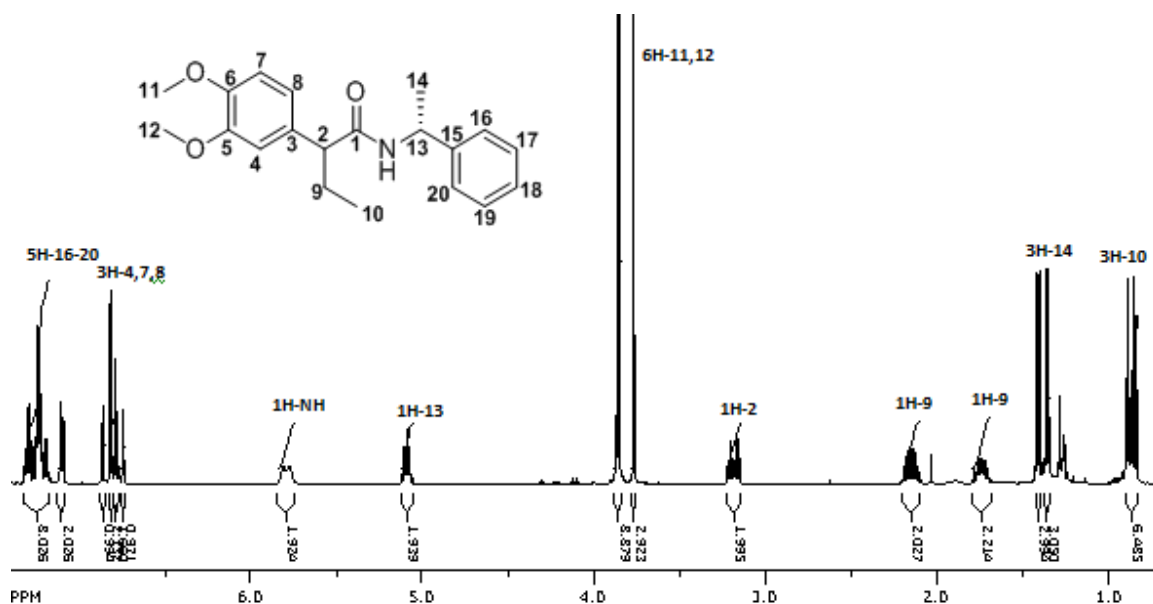


Esquema 27. Síntesis de la amida **62**.

A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **62**.

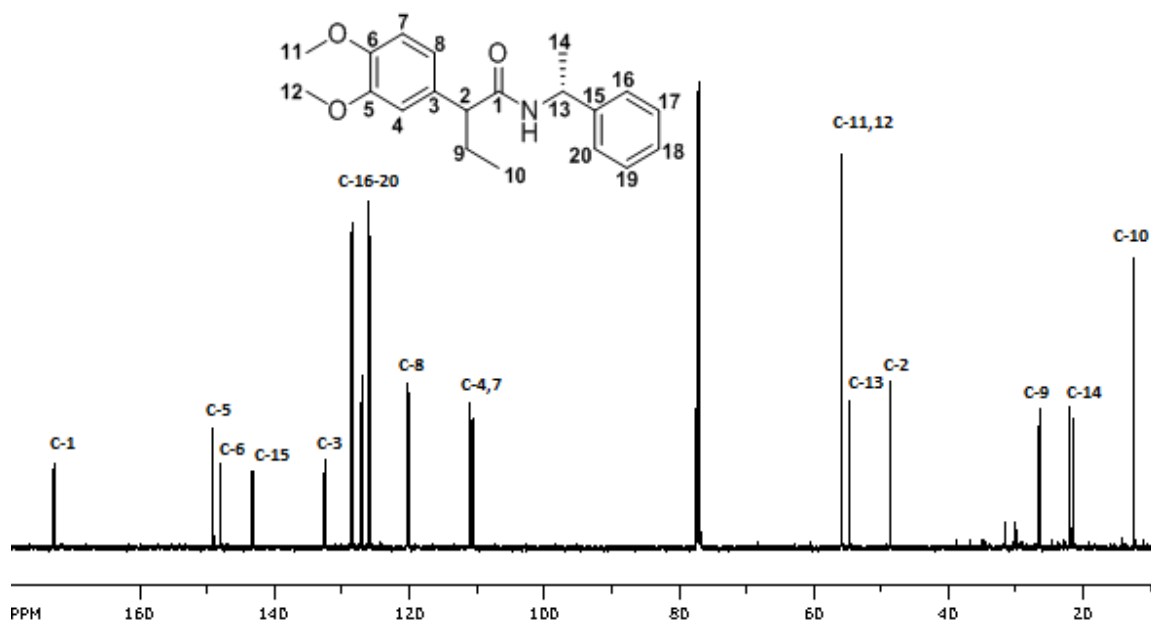
²³Wiskur, S. L.; Fu, G. C. *J. of the American Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176-6177.

En el espectro de RMN-¹H las señales características que indican la obtención del compuesto son; 5.11 ppm una señal cuádruple que integra para 1H-13, en 3.20 ppm una señal triple que integra para 1H-2, en 1.35 ppm una señal doble que integra para 3H-14, y en 0.86 ppm una señal triple que integra para 3H-10, el resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 18).



Espectro 18. RMN-¹H del compuesto 62.

En el espectro de RMN- ^{13}C las señales que nos indican la obtención del producto son; en 172.8 ppm una señal para C-1, en 54.7 ppm una señal para C-13 y en 48.6 una señal para C-2, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 19).



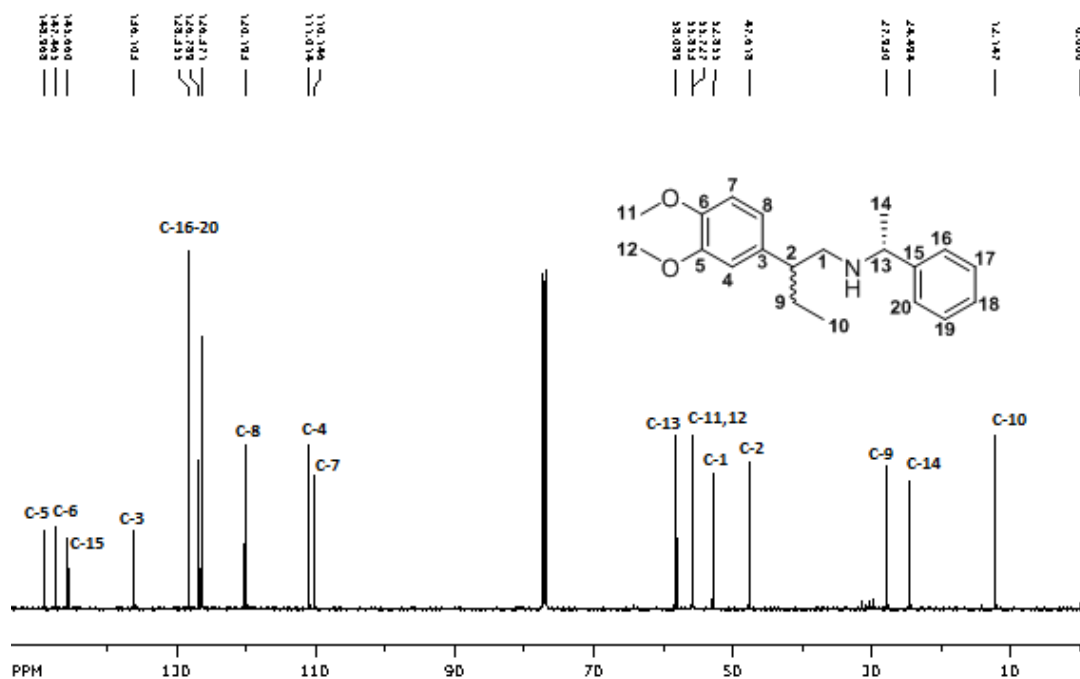
Espectro 19. RMN- ^{13}C del compuesto **62**.

En esta etapa no fue posible separar la mezcla diastereomérica del compuesto **62** por lo que se procedió a la reducción del carbonilo amídico. Para esto, se empleó el complejo de borano sulfuro de dimetilo en THF anhidro. Se siguió el mismo procedimiento descrito anteriormente. La mezcla de distereoisómeros **63a** + **63b** se obtuvieron un rendimiento del 95% en un rd: 1:1 determinada del espectro de RMN- ^1H del crudo de reacción.

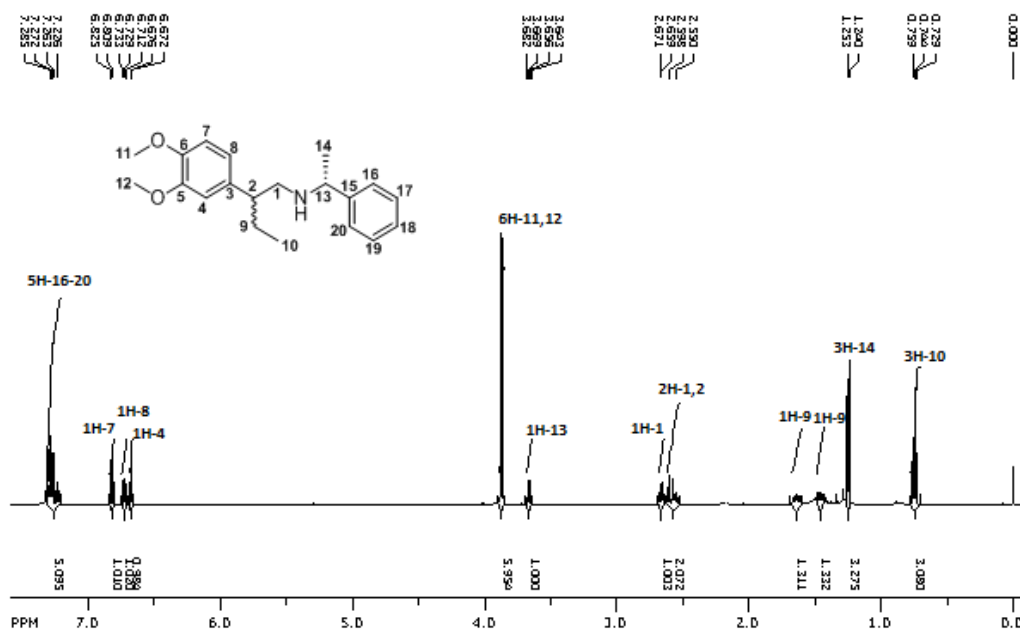
La separación de los diastereoisómeros se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 8:2)

A continuación, se describe la caracterización espectroscópica de cada uno de los diastereoisómeros

En el espectro de RMN-¹³C las señales características que nos indican la obtención del producto son, en 58.4 ppm una señal para C-13, en 53.7 ppm una señal para C-1 y en 47.7 ppm una señal para C-2 el resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 21).



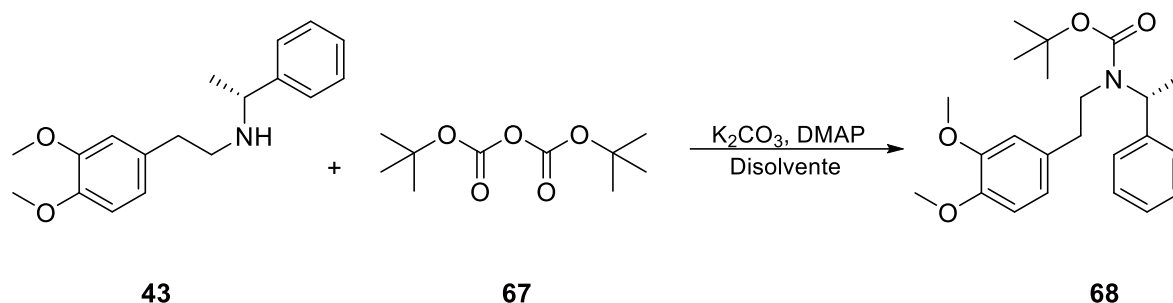
En el espectro de RMN-¹H del distereoisómero minoritario, las señales que nos indican la obtención del producto son; en 7.26-7.22 ppm una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático, en 3.65 ppm una señal cuádruple que integra para 1H-13, en 2.70 (m, 1H, 1), 2.60 (m, 1H, 2), 2.50 (dd, $J=7.5$, 1H, 1), una señal múltiple que integra para 3H-que corresponden a 1H-2 y 2H-1el resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 22).



Espectro 22. RMN-¹H del compuesto **63** minoritario.

Por lo que la siguiente etapa de este trabajo fue establecer las condiciones de reacción para obtener carbamatos derivados de la (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)etil)-1-feniletan-1-amina **43**.

4.9. Síntesis de *tert*-butil (*R*)-(3,4-dimetoxifenil) (1-fenilet)il) carbamato **68**.



Esquema 29. Síntesis de carbamato **68**.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de condensación de la amina **43** con el dierbutildicarbonato **67** en CH₂Cl₂, trietilamina y DMAP siguiendo la metodología reportada por Klaver y colaboradores.²⁴ Después de mantener la reacción por 72 horas a temperatura ambiente se obtuvo el carbamato **68** en un rendimiento químico del 53%. (Tabla 3, experimento 1).

Exp.	Base(equiv)	34 (equiv.)	Disolvente	T	Rendimiento
1	Et ₃ N (1.2)	1.2	DCM	72 hrs	53 %
2	K ₂ CO ₃ (1.2)	3.0	DCM	72 hrs	64 %

Tabla 3. Síntesis de *tert*-butil (*R*)-(3,4-dimetoxifenil) (1-fenilet)il) carbamato **68**.

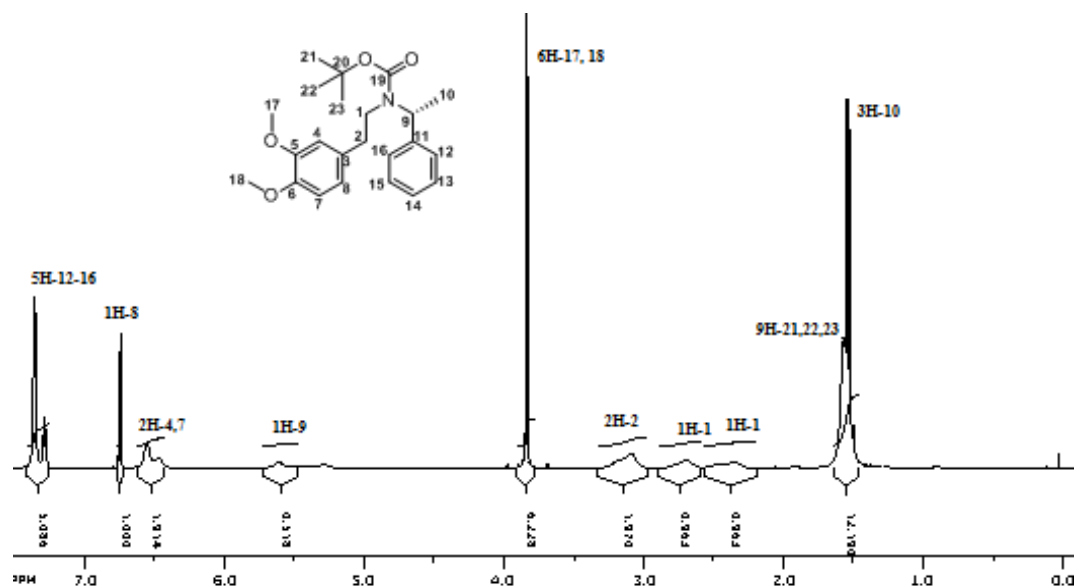
²⁴Klaver, W. J.; Hiemstra, W. J.; Speckamp, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 6729-6738.

Debido a que el rendimiento no fue bueno, se decidió realizar otros experimentos para incrementar este. En el experimento 2 se utilizó el mismo disolvente, pero se cambió la base por carbonato de potasio (1.2 equiv.) y utilizando una cantidad catalítica de DMAP. Después de 72 horas de reacción a temperatura ambiente se accedió al compuesto **68** con un rendimiento químico del 64%, ligeramente mayor al anterior.

Los bajos rendimientos de esta reacción se podrían explicar con la hipótesis de que existe un impedimento estérico de la amina secundaria que dificulta el ataque nucleofílico al dierbutildicarbonato. Por otro lado, podría ser el impedimento del dierbutildicarbonato **67**.

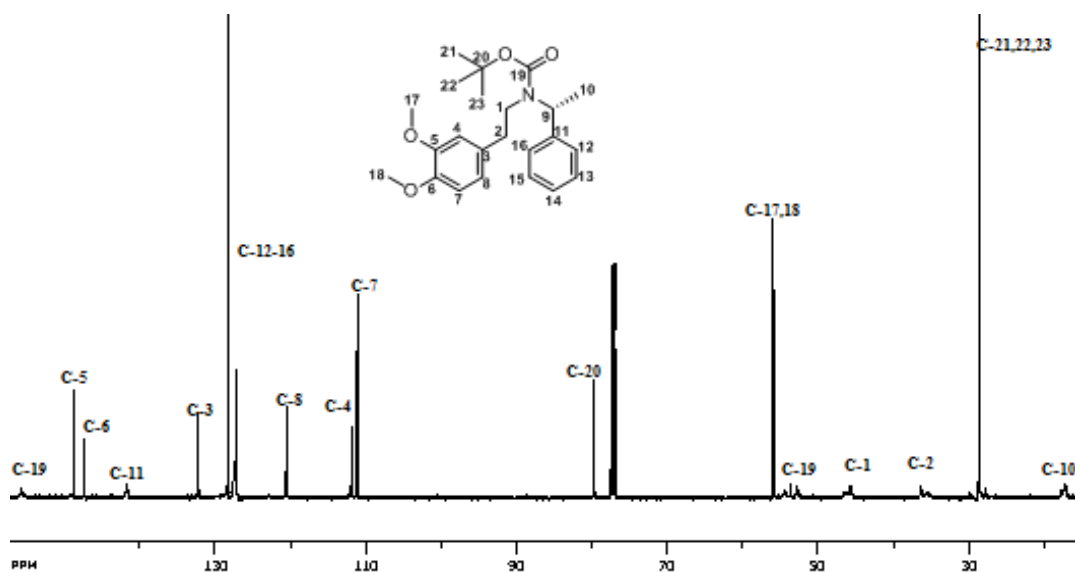
A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **68**.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **68** se observa en 1.54 a 1.52 ppm una señal doble que integra para 3H-10, en 1.56 ppm una señal que integra para 9H-21,22 y 23, en 2.35 y 2.68 ppm dos señales anchas que integra cada una para 1H-1, en 5.6 ppm una señal ancha que integra para 1H-9, en 7.36 a 7.28 ppm una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 24).

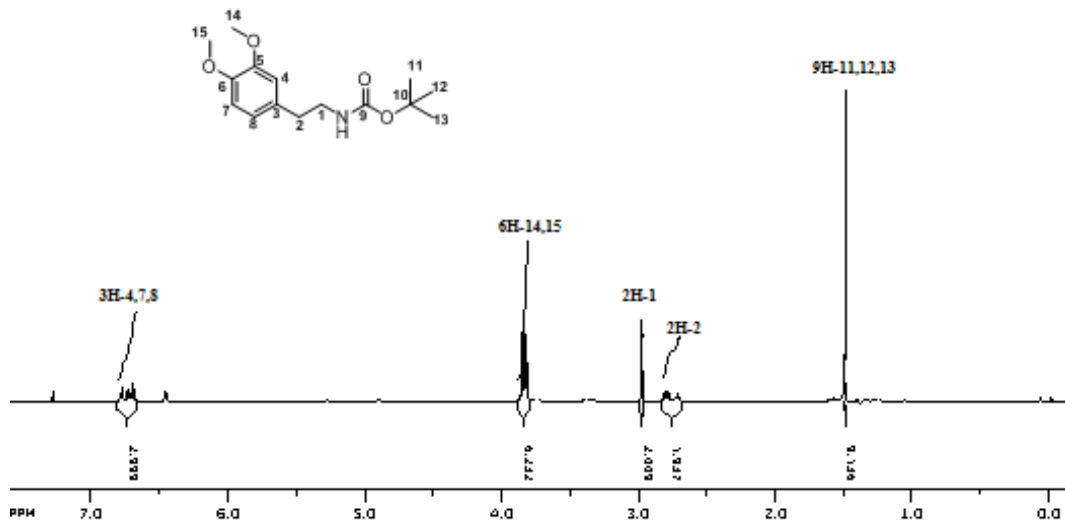


Espectro 24 RMN-¹H del compuesto **68**.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observa en 17.0 ppm una señal asignada al C-10, en 28.5 ppm las señales para C-21,22,23, en 36.2 ppm una señal para C-2, en 45.5 ppm una señal para C-1, en 53.4 ppm una señal para C-9, en 55.7 ppm una señal para C-18, en 55.8 ppm una señal para C-17, en 79.6 ppm una señal para C-20, en 111.1 ppm una señal para C-7, en 111.8 ppm una señal para C-4, en 120.5 ppm una señal para C-8, en 128.3 a 127.3 ppm las señales para los carbonos aromáticos, en 132.2 ppm una señal para C-3, en 141.7 ppm una señal para C-11, en 147.3 ppm una señal para C-6, en 148.7 ppm una señal C-5, en 155.8 ppm una señal para C-19 (Espectro 25).

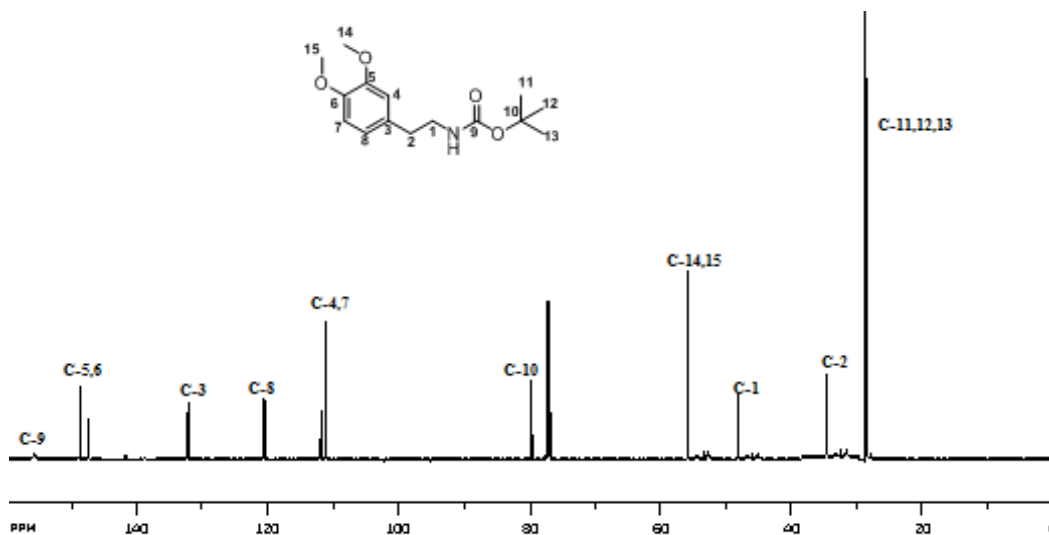


Espectro 25 RMN- ^{13}C del compuesto **68**.



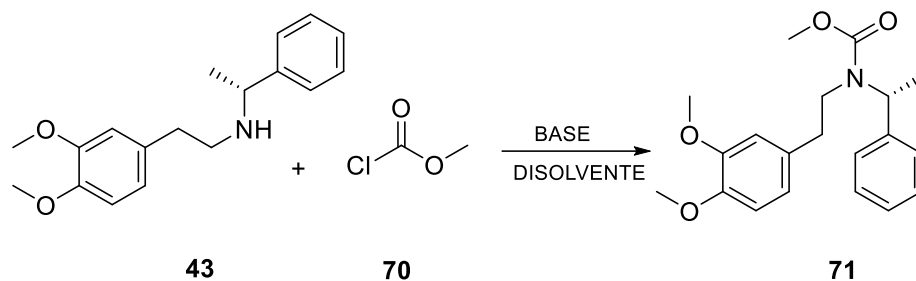
Espectro 26. RMN-¹H del compuesto **69**.

En el espectro de RMN-¹³C se observa una señal en 28.5 ppm asignada a los C-11,12,13 en 155.6 ppm una señal signada al C=O del carbamato, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 27).



Espectro 27. RMN-¹³C del compuesto **69**.

4.9.2 Síntesis de metil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletíl) carbamato **71**.



Esquema 31. Síntesis de carbamato **71**.

El carbamato **71** fue obtenido a partir de la condensación del cloroformiato de metilo **70** con la amina **43** en presencia de diferentes bases y disolventes. A continuación, se muestran los resultados en la tabla 4.

Exp.	Cloroformiato (eq)	Base (eq)	Disolvente	Tiempo de reacción	71 (rend.)
1	1.1 ²⁵	Et ₃ N (1.1)	DCM	36 horas	54 %
2	10 ²⁶	K ₂ CO ₃ (10)	THF	15 horas	76%
3	10	Et ₃ N (1.2)	-----	15 horas	67%
4	10	K ₂ CO ₃ (1.2)	-----	3 horas	96%

Tabla 4. Síntesis de metil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletíl) carbamato **71**.

En el experimento 1 se siguió la metodología reportada por Dixon y colaboradores.²⁵ Se hizo reaccionar la amina **43** con 1.1 equiv. de cloroformiato de metilo y 1.1 equiv. de trietilamina en diclorometano. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por

²⁵Dixon, A.; Macgrath, M., O'Brien, P. *Org. Synt.* **2004**, 83, 141-154.

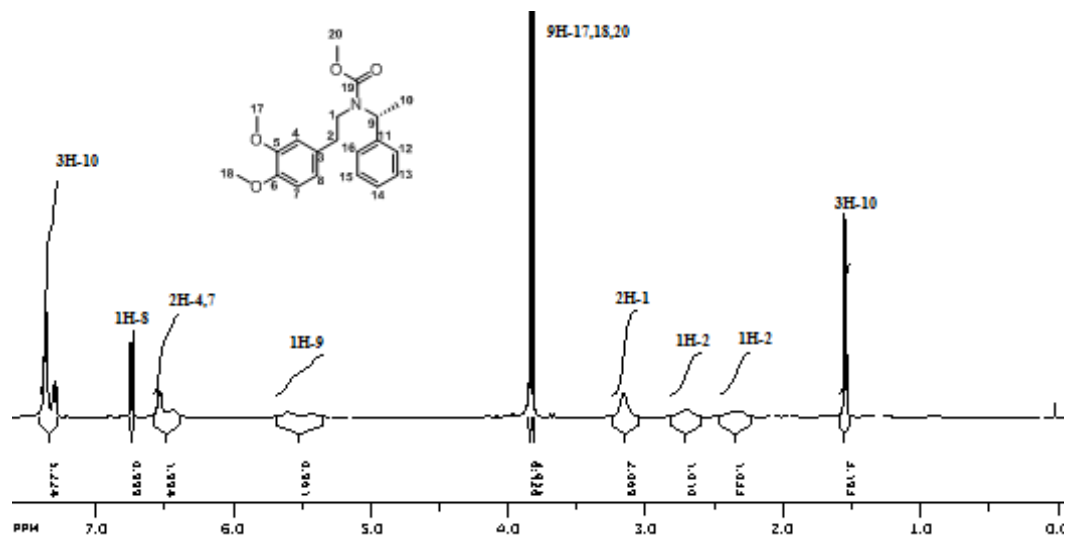
²⁶Angelov, P.; Ivanov, I.; Venkov, A. *Molecules*, **2004**, 9, 694-704.

36 horas, accediendo al compuesto **71** en un rendimiento del 54 %, recuperando materia prima.

Debido al bajo rendimiento se buscaron otras condiciones de reacción. En el experimento 2 se utilizó la metodología reportada por Angelov y colaboradores.²⁶ La amina **43** se colocó en THF y después se adicionaron 10 equiv. de carbonato de potasio y 10 equiv de cloroformiato de metilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 15 horas. El compuesto **71** se obtuvo en un rendimiento del 76%.

En el experimento 3 se hizo reaccionar la amina **43** con 10 equiv. de cloroformiato de metilo y 1.2 equiv. de trietilamina sin disolvente. Al término de 15 horas se accedió al compuesto **71** en un rendimiento del 67%. Con el objetivo de mejorar el rendimiento se decidió utilizar como base el carbonato de potasio y la reacción se llevó a cabo sin disolvente (exp. 4, tabla 2) Después de mantener la mezcla de reacción por 3 horas a temperatura ambiente, se accedió al compuesto **71** en un rendimiento del 96%. A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **71**.

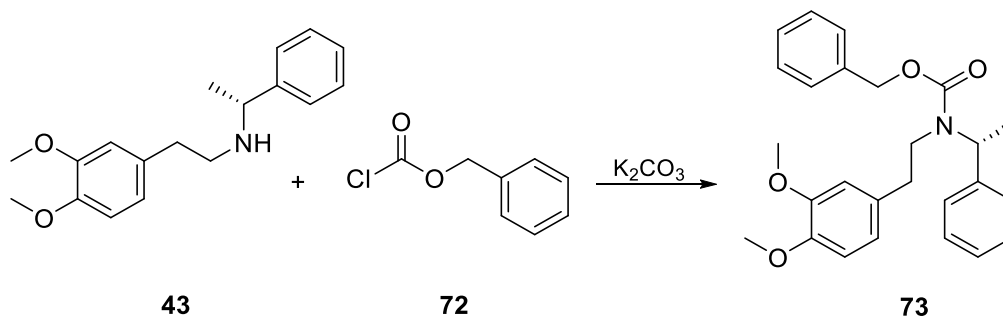
En el espectro de RMN-¹H se observa en 1.54 ppm una señal doble que integra para 3H-10, en 2.33 y 2.72 dos señales anchas que integran cada una para 1H-2, en 3.15 ppm una señal ancha que integra para 2H-1, en 3.81 ppm una señal simple que integra para 3H-20, en 3.83 ppm una señal simple que integra para 6H-17 y 18, en 5.6 ppm una señal ancha que integra para 1H-9, en 6.54 ppm una señal ancha que integra para 2H-4 y 7, en 6.75 una señal doble que integra para 1H-8, en 7.31 ppm una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático (Espectro 28).



Espectro 28. RMN-¹H (500 MHz) del compuesto **71**.

El espectro de RMN-¹³C no se describe debido a la presencia de equilibrio rotamérico.

4.9.3 Síntesis de bencil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletil) carbamato **73**.

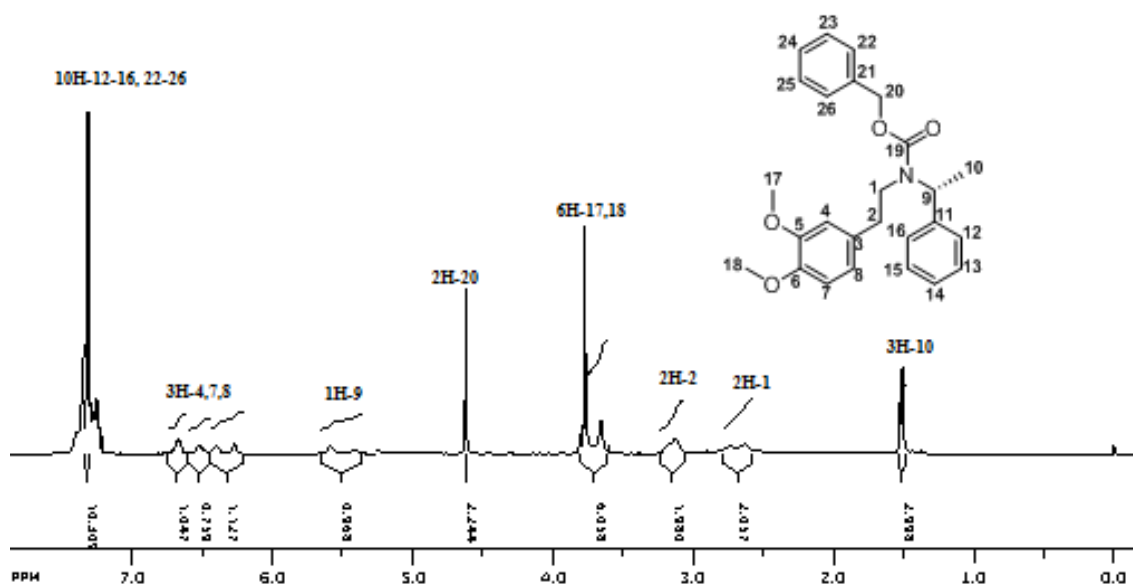


Esquema 32. Síntesis de carbamato **73**.

El carbamato **73** fue preparado a partir del cloroformiato de bencilo empleando las condiciones de reacción establecidas anteriormente para la preparación del compuesto **71**, obteniendo el compuesto **73** en un rendimiento del 97%.

A continuación, se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **73**.

En el espectro de RMN- ^1H se observa en 1.52 ppm una señal doble que integra para 3H-10, en 2.73 ppm una señal ancha que integra para 2H-1, en 3.12 ppm una señal ancha que integra para 2H-2, en 3.77 ppm una señal simple que integra para 6H-17 y 18, en 4.61 ppm una señal simple que integra para 2H-20, en 5.59 ppm una señal ancha que integra para 1H-9, en 6.70 ppm una señal ancha que integra para 3H-4, 7 y 8, en 7.33 una señal múltiple que integra para 10H de los anillos aromáticos (Espectro 29).



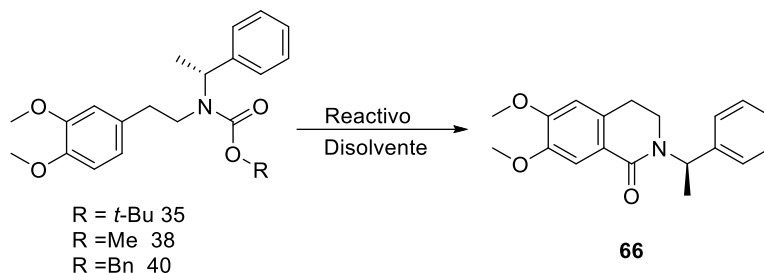
Espectro 29. RMN- ^1H (500 MHz) del compuesto **73**.

El espectro de RMN- ^{13}C no se describe debido a la presencia de equilibrio rotamérico.

4.10 Ciclación intramolecular de los carbamatos obtenidos.

Siguiendo con el esquema retrosintético 28, la siguiente etapa consistió en establecer las condiciones de reacción para la ciclación intramolecular de los carbamatos obtenidos.

(Esquema 33)



Esquema 33. Ciclación intramolecular de carbamatos.

El primer carbamato que se utilizó fue el de *t*-Bu **68**. Se emplearon reactivos como el de Eaton,²⁷ PPA,²⁸ y TF_2O .²⁹ En la tabla 3 se muestran los experimentos que se realizaron.

Exp.	Reactivo	Disolvente	T.	t	Compuesto	Rend.
1		-----	t.a	5 min.	43	98%
2	Eaton ²⁷	EtOH	t.a.	0.5 hrs.	43	90%
3		ACN	t.a.	0.5 hrs	43	70%
4	TF_2O ²⁸	-----	-78°C-t.a.	20 hrs	43	75%
5	PPA ²⁹	-----	t.a.	2 hrs	43	80%

Tabla 5. Evaluación de la reactividad del carbamato **68**.

²⁷Borse, A.; Patil, M.; Patil, N.; Shinde, R. *E-Journal of Chemistry*. **2012**, 9, 1313–1319.

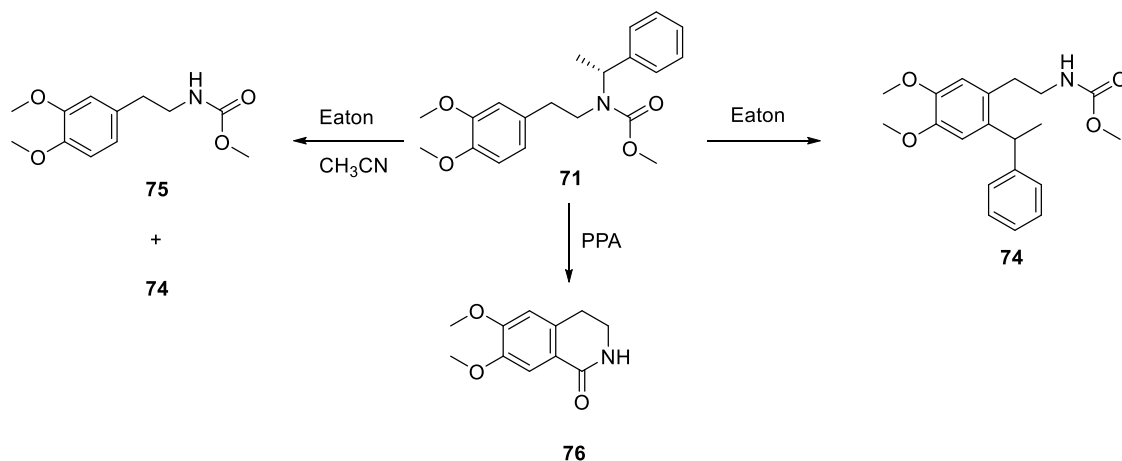
²⁸Kim, S.; In, J.; Hwang, C.; Kim, C. *Eur. J. Org.Chem.***2013**, 965-971

²⁹Farcasiu, D.; Cao, H. *J. Mol. Catal.* **1994**, 87, 215.

El primer reactivo utilizado para la ciclación fue el de Eaton,²⁷. Con este se llevaron a cabo 3 experimentos (exp. 1, 2 y 3, tabla 5). En todos ellos se llevó a cabo la *N*-desprotección, es decir, se obtuvo la amina **43** en rendimientos del 70 al 98%.

En la tabla 5 se presentan algunos de los experimentos realizados para la ciclación intramolecular del carbamato **68** en búsqueda de la estructura **66** sin embargo al utilizar el reactivo de Eaton conforme las condiciones reportadas en 2012 por Borse y colaboradores se obtuvo en todos los casos la *N*-desprotección del carbamato regresando a la amina **43**, Cuando se utilizó el anhídrido trifluoroacético y el ácido polifosforico (exp. 4 y 5, Tabla 5) también se llevó a cabo la *N*-desprotección, por lo que se decidió utilizar el carbamato **71** (R = Me).

Cuando el carbamato **71** se hizo reaccionar con diversos ácidos, se obtuvieron diferentes compuestos. (Esquema 34).

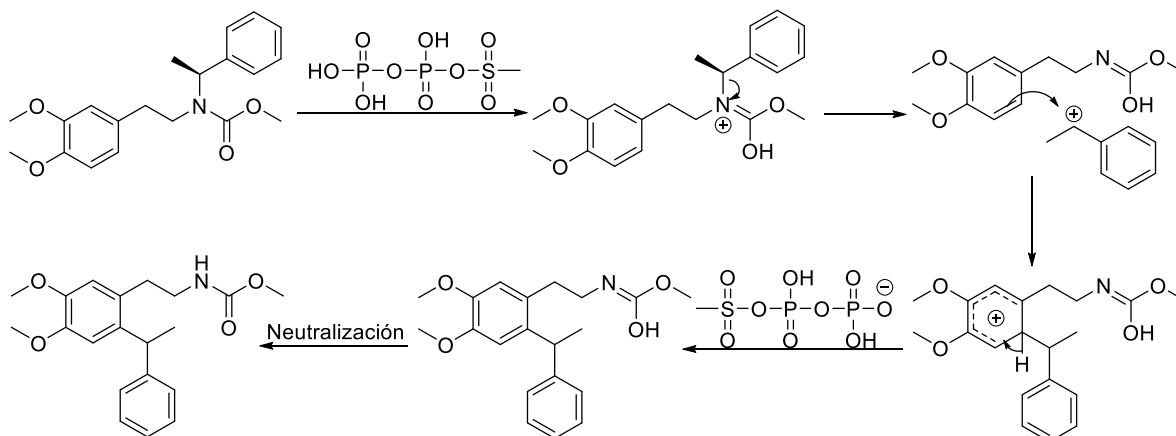


Esquema 34. Productos obtenidos de carbamato **71**.

El compuesto **74** se obtuvo al hacer reaccionar el carbamato **71** con el reactivo de Eaton. La mezcla de reacción se tornó rojiza y a los 5 minutos se comprobó por cromatografía en

capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 7:3). El compuesto obtenido fue el de sustitución electrofílica aromática **74**, en un rendimiento del 98% (exp 1, tabla 6).

El posible mecanismo que explica la obtención del compuesto **74**, es el siguiente:



Esquema 35. Mecanismo de reacción propuesto.

El reactivo de Eaton es un súper ácido que protona al instante el oxígeno del carbonilo provocando que el nitrógeno realice asistencia electrónica y la generación de una carga formal positiva, esto promueve la ruptura heterolítica del enlace entre el grupo bencilo y el nitrógeno formando un carbocation estable que es atacado nucleofílicamente por el anillo aromático obteniendo el racemato del compuesto **74**. El mecanismo de reacción no fue vía paso concertado porque entonces la mezcla hubiera presentado un valor de $\alpha_D \neq 0$ pero no fue así.

Este compuesto cristalizó de un sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$ de petróleo y su estructura fue confirmada por difracción de rayos X. Más adelante se describe la caracterización espectroscópica y la estructura cristalina.

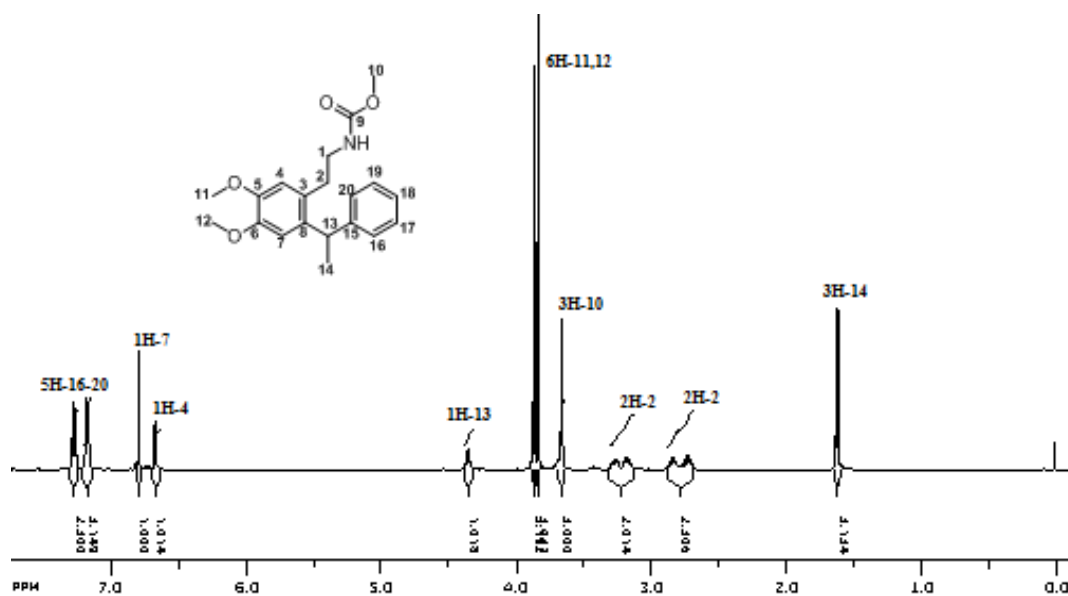
Cuando la reacción del carbamato **71** se llevó a cabo en CH_3CN y a una temperatura de 60-70 °C se obtuvo la mezcla de **75** + **74** en un 10 y 35%, respectivamente después de ser purificado por columna (exp. 5, tabla 6). Cuando el carbamato **71** se hizo reaccionar con Tf_2O no hubo reacción (exp. 6, tabla 6). En el experimento 7 la reacción se realizó a temperatura ambiente con ácido polifosfórico. Al término de 2 horas, se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , AcOEt). El compuesto **76** se obtuvo en un rendimiento del 84%.

Exp.	Reactivo	Disolvente	T	t	Compuesto	Rendimiento
1	Eaton	-----	t.a	5 min.	74	98%
2		-----	60-70°C	12 hrs.	Degradación	-----
3		DCE	60-70°C	12 hrs.	74	30%
4		EtOH	60-70°C	12 hrs.	Degradación	-----
5		ACN	60-70°C	12 hrs.	74 +75	10% 35%
6	Tf₂O	-----	-78°C-t.a.	48 hrs	N.R.	-----
7	PPA	-----	t.a.	2 hrs	76	84%

Tabla 6. Evaluación de la reactividad de carbamato **71**.

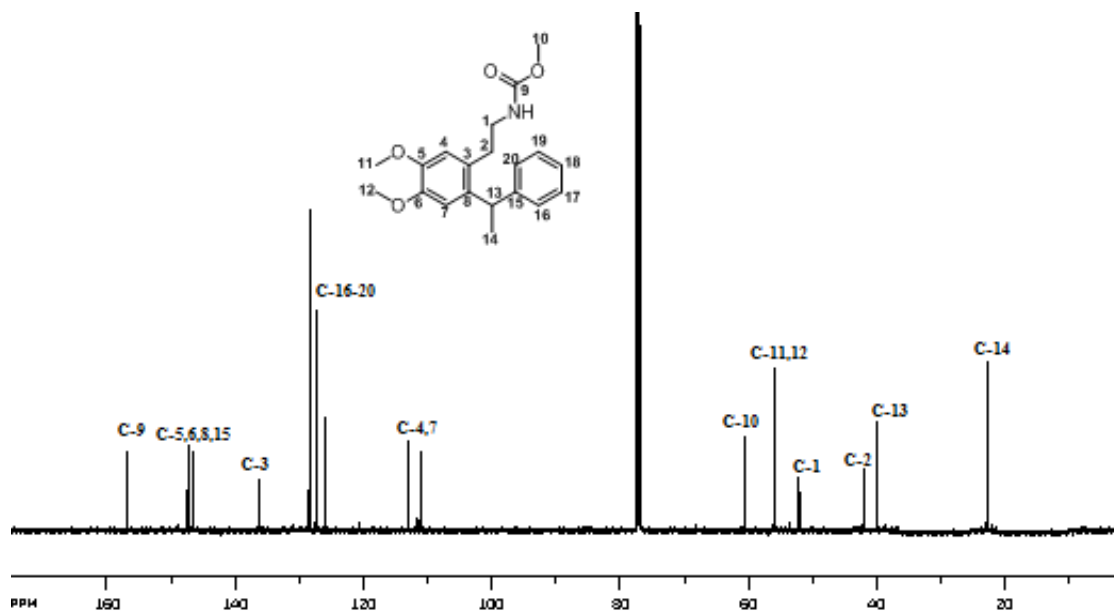
A continuación, se describe la caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **74** las señales que nos confirman la obtención del producto son en 6.59 y 6.67 ppm dos señales simples que integran cada una para 1H-7 y 1H-4, en 4.38 ppm una señal cuádruple que integra para 1H-13, en 3.66 ppm una señal simple que integra para 3H-10 y en 1.63 ppm una señal doble que integra para 3H-14 el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 30).



Espectro 30. RMN- ^1H del compuesto **74**.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observa en 157.0 ppm una señal para el C-9, en 112.9 ppm una señal para C-4, en 110.9 ppm una señal para C-7, en 60.4 ppm una señal para C-10, en 39.9 ppm una señal para C-13 y en 22.6 ppm una señal para C-14 el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 31).



Espectro 31. RMN- ^{13}C del compuesto 74.

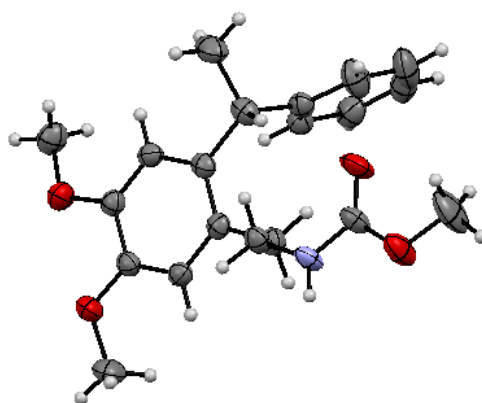
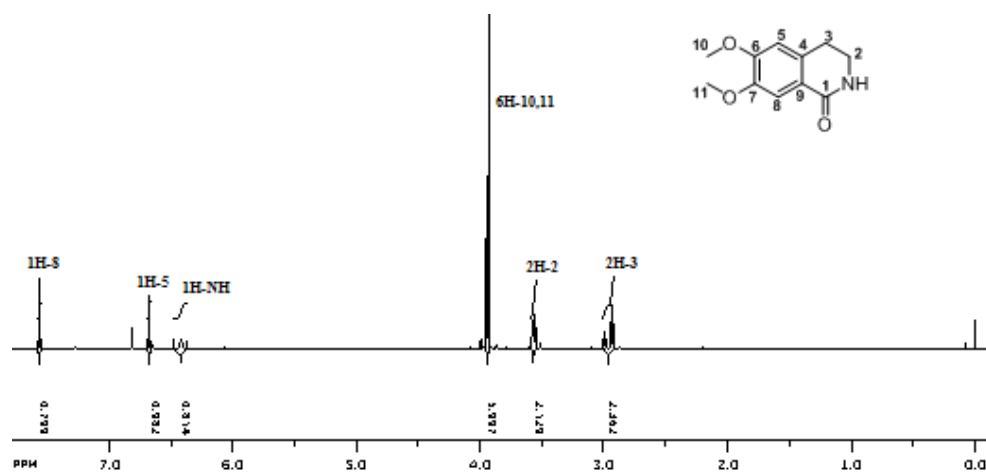
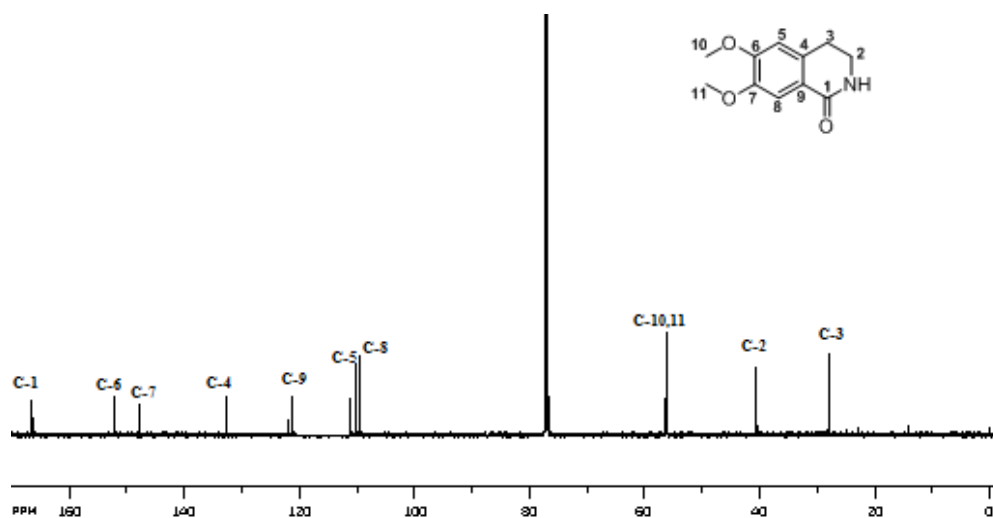


Figura 8. ORTEP del compuesto obtenido.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **76** las señales que nos confirman la obtención del producto son en 7.56 y 6.68 ppm dos señales simples que integran cada una para 1H-8 y 1H-5, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 32).

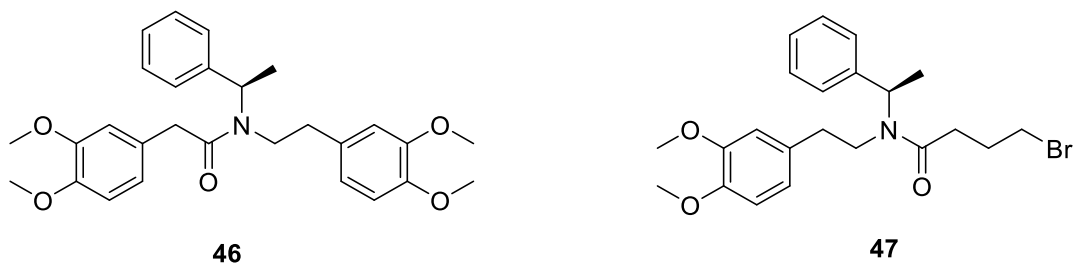


En el espectro de RMN-¹³C se observa en 166.5 ppm una señal para el C-1, en 132.6 ppm una señal para C-4 y en 121.3 ppm una señal para C-9 el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 33).



5. Conclusiones

- Se generaron los compuestos **46** y **47** enantiopuros como intermediarios para la construcción del sistema THIQ



- Se sintetizaron los alcaloides THIQ crispina A y *N-nor*-laudanosina en rendimientos globales del 57% y 63% respectivamente además de una buena diastereoselectividad mediante la reacción secuencial Bischler-Napieralsky.
- Se establecieron las condiciones de reacción para la síntesis de los diastereoisómeros **63a** y **63b** en buenos rendimientos químicos, para la evaluación de su reactividad en reacciones de ciclación tipo Pictet-Spengler para la obtención de alcaloides isoquinolinicos 1,4-sustituídos.
- Se sintetizaron carbamatos quirales como intermediarios THIQ.
- Se obtuvo 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en un rendimiento del 88%
- Se obtuvo el compuesto **74** sin precedentes en excelente rendimiento químico para el análisis de su reactividad.

Parte

Experimental

6. Parte experimental.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , APT fueron obtenidos en una solución de cloroformo deuterado (CDCl_3) usando los siguientes espectrómetros: BRUKER AVANCE 500 (Bruker 500 MHz), VARIAN VX300 (300 MHz), y usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron por técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) fueron dadas en Hz. Las señales son indicadas por las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuádruple), q (quíntuple), dd (doble de dobles), dt (doble de triples), sa (señal ancha) y m (señal multiple). Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 25 °C utilizando la línea D de sodio. Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR-750. La Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EMHR), se llevó a cabo en un equipo Thermo Fisher Scientific LQT-OrbitrapESI. Los estudios de difracción de rayos X se llevaron a cabo con un difractómetro Agilent, a temperatura ambiente, con la radiación Mo-K α ($\lambda=0.71073$ X), en condiciones de medición estándar. Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no se corrigieron.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron realizadas en cromatofolios Merck de gel de sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm y de óxido de aluminio 60 con el mínimo indicador y espesor, como reveladores se utilizaron: vapores de yodo, solución de dragendorff,³⁰ solución de permanganato de potasio y/o una solución de molibdato de amonio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta

³⁰Still, W. C., Kann, H., Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna, se utilizó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) o (0.015-0.063 mm) Merck.³¹ Diferentes eluentes fueron utilizados con cantidades variables de ciclohexano, bencina y/o acetato de etilo.

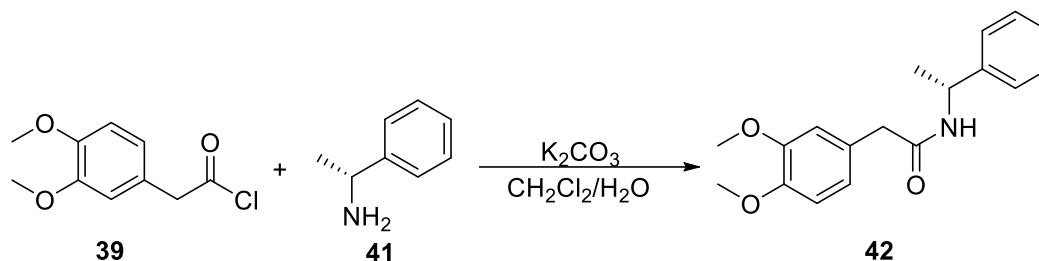
Los reactivos que se emplearon fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados en las reacciones químicas se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura.³²

³¹Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer-Verlag, Berlin, 1969.

³² Perrin, D. D; Armarego, W. L. F.; Perrin "Purification of Laboratory chemicals". 2009. Ed. Elsevier 6° ed.

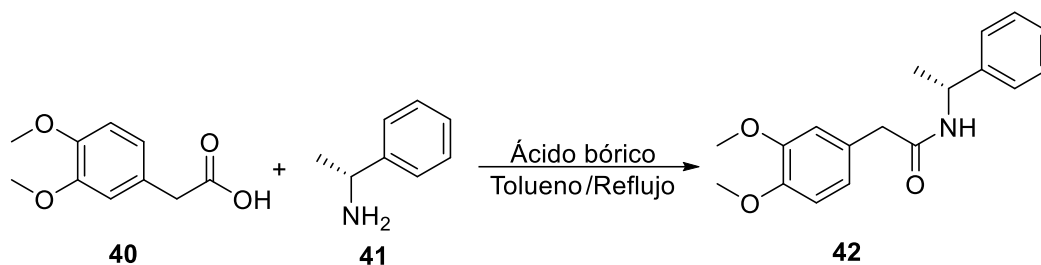
6.1 Síntesis de (*R*) 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletíl) acetamida **42**.

PROCEDIMIENTO 1



A una solución de 0.170 g de la amina **41** (0.178 ml, 1.4 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 , se adicionó a 0 °C una solución de K_2CO_3 (0.387 g, 2.80 mmol, en 8 ml de agua) y después se agregaron 0.240 ml (1.4 mmol) del cloruro de ácido **39**. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 1:1). Se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna; (SiO_2 , acetato de etilo/éter de petróleo 80:20), obteniendo el compuesto **42** como un sólido blanco en un rendimiento del 97% (0.410 g). $[\alpha]_D = +35.7$ (c=1, CH_2Cl_2).

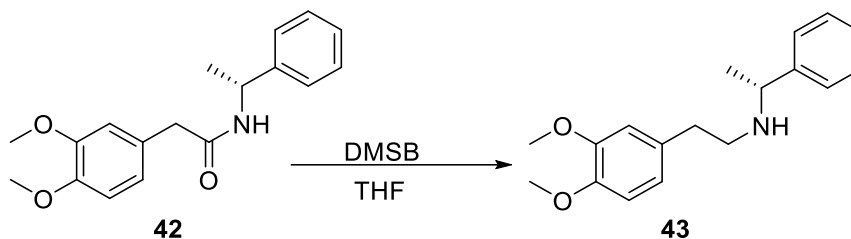
PROCEDIMIENTO 2



A una solución de 2 g de ácido fenilacético **40** (10.204 mmol) en 80 ml de tolueno, se adicionaron 0.015 g de ácido bórico (0.242 mmol), después se agregaron 0.664 g de la amina **41** (0.7 ml, 10.505 mmol). La mezcla de reacción se reflujo por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente se adicionaron 200 ml de éter de petróleo, inmediatamente precipitó un sólido blanco, se decantó y se obtuvo el compuesto **42** puro en un rendimiento del 98% (3.060 g).

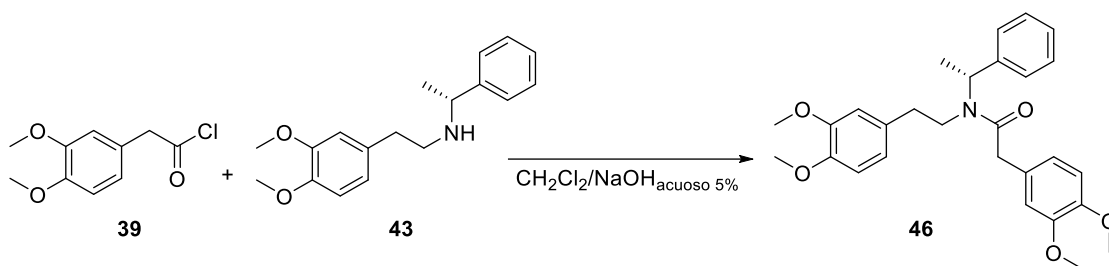
6.2 Síntesis de la (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifenilet)-1-feniletan-1-amina **43**.

PROCEDIMIENTO 1



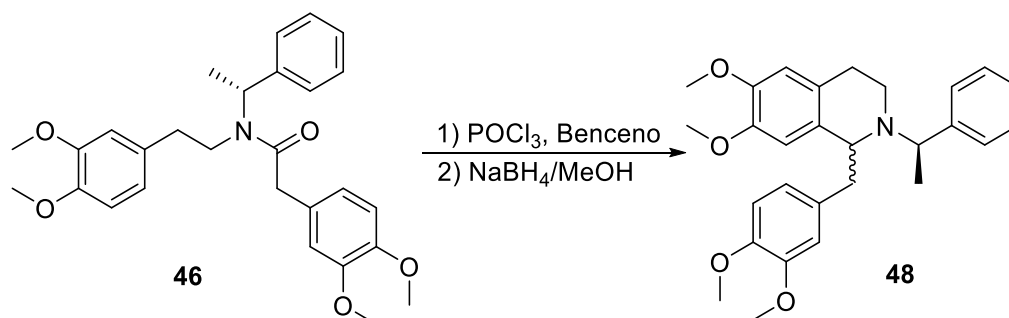
A una solución de 0.200 g de la amida **42** (0.6 mmol) en 10 ml de THF anhidro, en atmosfera de N_2 y a 0°C se agregaron gota a gota 0.317 ml (0.253 g, 3.3434 mmol) del complejo borano sulfuro de dimetilo, una vez que la mezcla alcanzo la temperatura ambiente se llevó a reflujo y se mantuvo así por 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 1:1). Después se eliminó el disolvente, y se adicionaron 10 ml de metanol, esta solución se mantuvo a reflujo durante 10 horas. Posteriormente se eliminó el disolvente. Por último, el crudo de reacción, se purifico por cromatografía en columna flash; (SiO_2 , AcOEt). El compuesto **43** se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 97% (0.184 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +37.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

6.3 Síntesis de la (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3, 4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletíl) acetamida **46**.



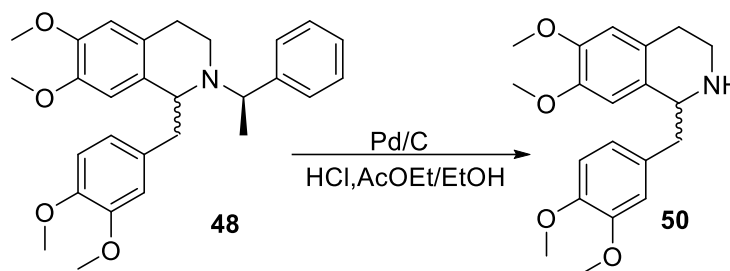
A una solución de 0.265 g del compuesto **43** (0.93 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 y 7 ml de NaOH acuoso 5%, se añadió gota a gota y a 0 °C una solución del cloruro de ácido **39** (0.2 g, 0.93 mmol en 4 ml de CH_2Cl_2). Después la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Luego se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3x 30 ml), se lavó con agua (3x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (SiO_2 , éter de petróleo/ AcOEt 60:40). El compuesto **46** se obtuvo como un aceite viscoso en un rendimiento del 92.6% (0.400 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +42.8$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

6.3.1 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-((*R*)-1-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **48**.



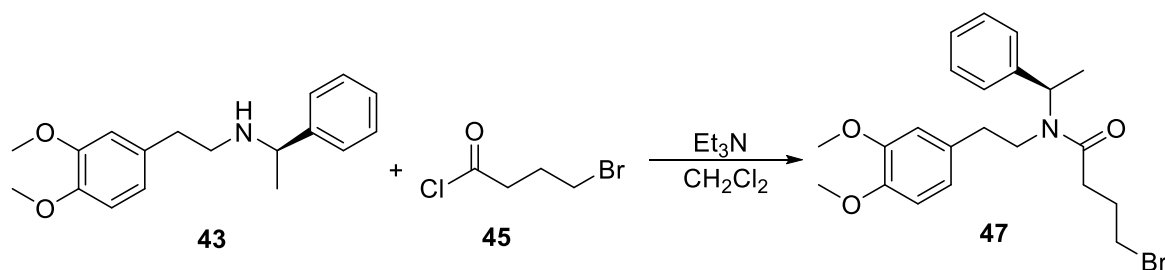
A una solución de 0.200 g del compuesto **46** (0.431 mmol) en 30 ml de benceno anhidro, bajo atmosfera de N₂ y a 0 °C, se adicionaron gota a gota 0.205 ml de tricloruro de fosforilo (0.337 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 10 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Posteriormente el disolvente se eliminó, el concentrado se secó al vacío, después se agregaron 15 ml de metanol anhidro. Esta mezcla se colocó bajo atmosfera de N₂, se enfrió a -78 °C y se mantuvo en agitación durante 2 horas, tiempo en el cual se estuvieron adicionando porciones de boro hidruro de sodio (0.083 gr, 2.2 mmol). Una vez terminada la adición, la reacción se mantuvo por 1 hora a -78 °C seguida de la adición de 2.0 ml de una solución de HCl al 10%. Esta mezcla se llevó a temperatura ambiente y a pH ácido. Posteriormente se evaporó el disolvente y el residuo sebasificó con una solución de hidróxido de potasio al 10%. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se formó el clorhidrato utilizando éter etílico. Luego de hacer la RMN se liberó generando el compuesto **48** en un rendimiento del 82% (0.158 g)

6.3.2 Síntesis de 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 50.



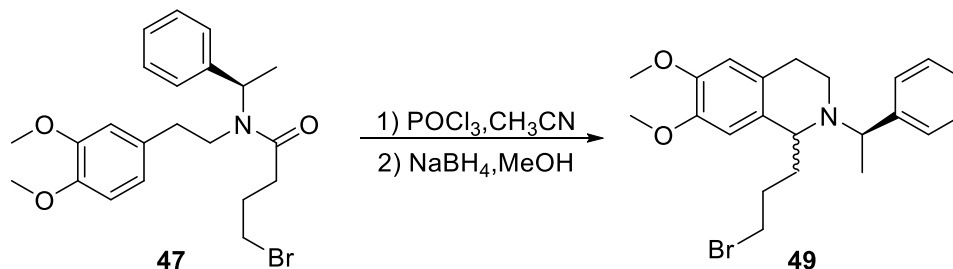
A una solución del compuesto **48** (0.08 g, 0.21 mmol) en 5.0 ml de una mezcla AcOet/EtOH (25/75) se adicionó una cantidad catalítica de Pd/C al 10% y dos gotas de HCl al 35%. Esta mezcla se mantuvo con agitación y atmosfera de hidrógeno durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 85:15). Posteriormente se filtró, concentró, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, entonces fue tratado con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Finalmente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. El crudo de reacción se purificó formando el clorhidrato de **50**. Después del análisis de RMN, el clorhidrato se trató con una solución de NaHCO₃, generando el compuesto **50** como un aceite café en un rendimiento global del 83% (0.047 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +8.3$ (c=1, CH₂Cl₂).

6.4 Síntesis de *N*-(3,4-dimetoxifeniletil) -*N*-(1-feniletil) butanamida **47**.



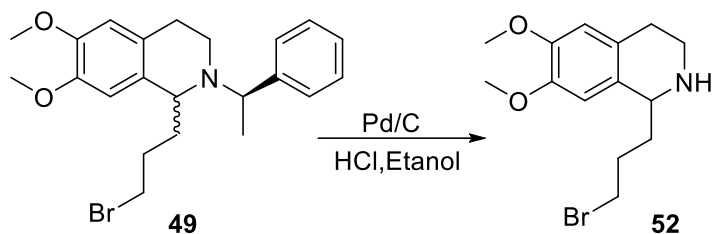
A una solución de 0.150 g del compuesto **43** (0.526 mmol) en 7 ml de CH_2Cl_2 se adicionaron 0.053 g de trietilamina, (0.073 ml, 0.523 mmol), después se añadieron a 0°C gota a gota 0.107 g de cloruro de 4-bromobutanoilo **45** (0.067 ml, 0.576 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). Posteriormente, se adicionaron 5 ml de agua y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 80:20) obteniendo el compuesto **47** como un líquido incoloro en un rendimiento del 92%. $[\alpha]_{\text{D}} = +47.0$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

6.4.1 Síntesis de la 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-(R)-1-feniletil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **49**.



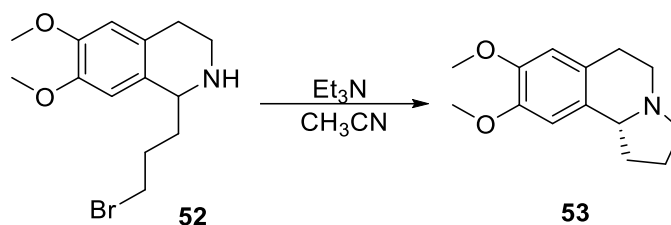
A una solución de 0.180 g del compuesto **47** (0.414mmol) en 25 ml de CH_3CN anhidro, bajo atmosfera de N_2 y a 0°C , se adicionaron gota a gota 0.197 ml de tricloruro de fosforilo (0.324 g, 2.11mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 10 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). Posteriormente el disolvente se eliminó, el concentrado se secó al vacío, después se agregaron 15 ml de metanol anhidro. Esta mezcla se colocó bajo atmosfera de N_2 , se enfrió a -78°C y se mantuvo en agitación durante 2 horas, tiempo en el cual se estuvieron adicionando porciones de boro hidruro de sodio (0.080 gr, 2.11mmol). Una vez terminada la adición, la reacción se mantuvo por 1 hora a -78°C seguida de la adición de 2.0 ml de una solución de HCl al 10%. Esta mezcla se llevó a temperatura ambiente y a pH ácido. Posteriormente se evaporó el disolvente y el residuo se basificó con una solución de hidróxido de potasio al 10%. Se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/ AcOEt 60:40) obteniendo el compuesto **49** como un aceite amarillo en un rendimiento del 73 % (0.127 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +160$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

6.4.2 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 52.



A una solución del compuesto **49** (0.1 g, 0.24mmol) en 5.0 ml de EtOH se adicionó una cantidad catalítica de Pd/C al 10% y dos gotas de HCl al 35%. Esta mezcla se mantuvo con agitación y atmosfera de hidrógeno durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 85:15). Posteriormente se filtró, concentró, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, entonces fue tratado con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Finalmente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 85:15)) obteniendo el compuesto **52** como un sólido blanco en un rendimiento del 80% (0.06 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +128$ (c=1, CH₂Cl₂).

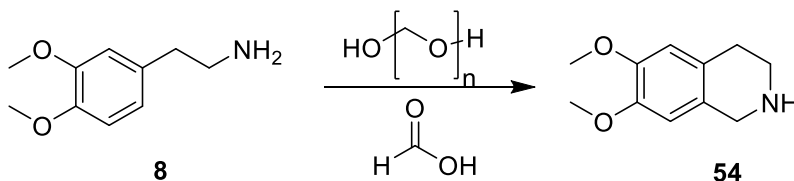
6.4.3 Síntesis de crispina A.



A una solución de 0.050 g del compuesto **52** (0.159 mmol) en 7 ml de CH_3CN se adicionaron gota a gota y a temperatura ambiente 0.040 g de trietilamina (0.055, ml 0.397 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10). Después se evaporó el disolvente y se agregaron 10 ml de agua, se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente obteniendo el compuesto **53** como un sólido blanco en un rendimiento del 97% (0.037 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +55.1$ (c=1, CH_2Cl_2).

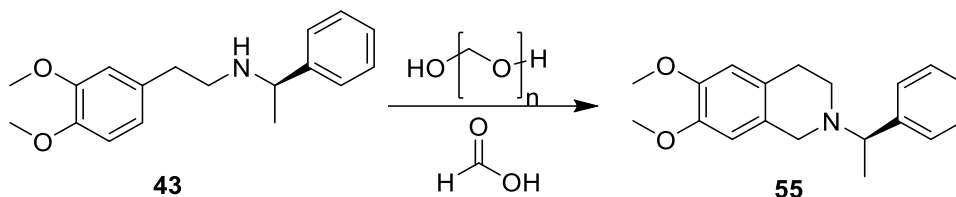
6.5 Síntesis de alcaloides isoquinolinicos vía Pictet-Spengler

6.5.1 Síntesis de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **54**.



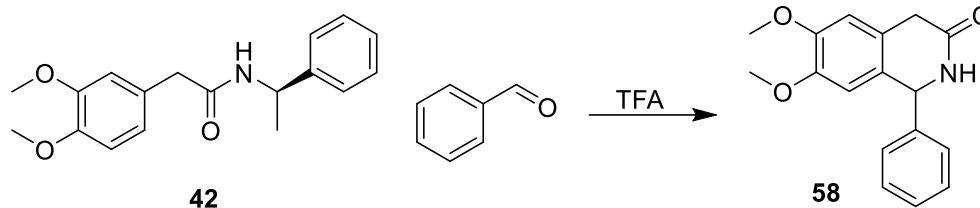
A 0.2 g de 2-(3,4-dimetoxifenil) etilamina **8** (1.10mmol) a 0 °C se agregó lentamente 1 ml de ácido fórmico, después de cinco minutos en agitación se adicionaron 0.033 g de paraformaldehido (1.10 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). Entonces, el disolvente fue evaporado a presión reducida (ácido fórmico) y el residuo fue basificado a 0 °C con una solución 1N de NaOH hasta alcanzar un pH mayor a diez. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4x15 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄anhidro y se evaporó el disolvente. El compuesto **54** se obtuvo en un rendimiento del 95% (0.202 g).

6.5.2 Síntesis de 6,7-dimetoxi-2-(1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **55**.



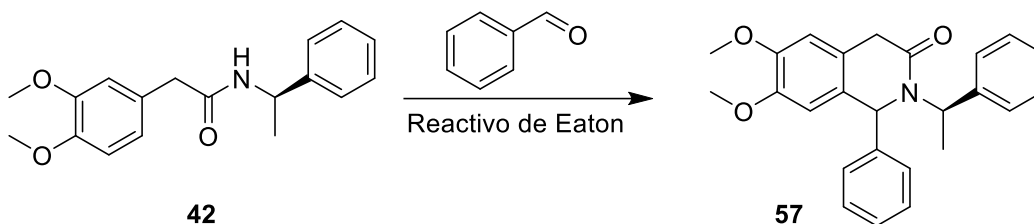
A 0.16 g de la amina **43** (0.56 mmol) a 0 °C se agregó lentamente 1 ml de ácido fórmico, después de cinco minutos en agitación se adicionó 0.017 g de paraformaldehído (0.56 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). Entonces, el disolvente fue evaporado a presión reducida (ácido fórmico) y el residuo fue basificado a 0 °C con una solución 1N de NaOH hasta alcanzar un pH mayor a diez. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4x15 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El compuesto **55** se obtuvo en un rendimiento del 96% (0.16 g).

6.5.3 Síntesis de (R)6,7-dimetoxi-1-fenil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona **58**.



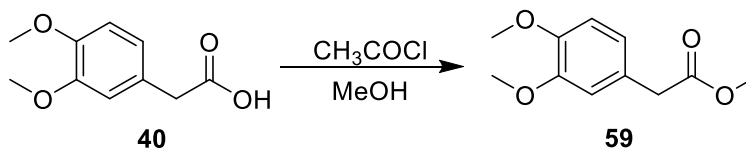
A 0.09 g de la amida **42** (0.3 mmol) se agregaron 0.033 ml de benzaldehído (0.035 g, 0.33 mmol). Esta mezcla se colocó en agitación y se adicionaron lentamente 0.6 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). Después, a 0 °C se adicióno lentamente una solución acuosa de NaOH al 30% hasta pH básico. Seguido de 15 ml de CH₂Cl₂ y se realizaron extracciones (3x15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. El compuesto **58** se obtuvo como un sólido amarillo en un rendimiento del 80% (0.068 g).

6.5.4 Síntesis de 6,7-dimetoxi-1-fenil-2-((*R*)-1-feniletíl)-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona **57**.



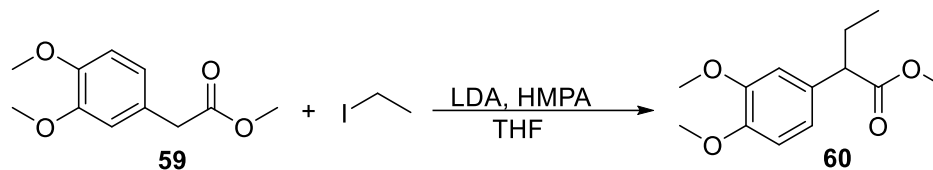
A 0.11 g de la amida **42** (0.367 mmol) se agregaron 0.041 ml de benzaldehído (0.042 g, 0.40 mmol). Esta mezcla se colocó en agitación y se adicionaron lentamente 1 ml del reactivo de Eaton. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , AcOEt). Después, a 0 °C se adiciono lentamente una solución acuosa de NaOH al 30% hasta pH básico. Seguido de 15 ml de CH_2Cl_2 y se realizaron extracciones (3x15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. La mezcla diastereomérica del compuesto **57** se obtuvo como un líquido amarillo en un rendimiento del 65% (0.092 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +6.3$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

6.6 Síntesis de metil 2-(3,4-dimetoxifenil) acetato **59**.



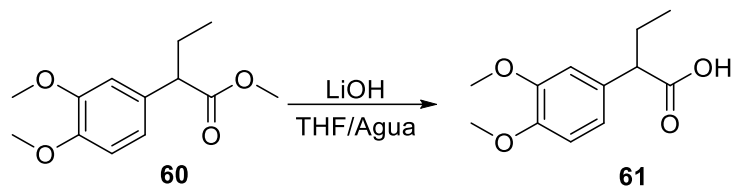
A una solución de 0.291 g del ácido fenilacético **40** (0.56 mmol) en MeOH a 0 °C se agregó lentamente 0.316 ml de cloruro de acetilo. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo por 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). Entonces, el disolvente fue evaporado a presión reducida (MeOH) y se agregaron 15 ml de agua, enseguida se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4x15 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El compuesto **59** se obtuvo en un rendimiento del 95% (0.296 g).

6.6.1 Síntesis demetil 2-(3,4-dimetoxifenil) butanoato 60.



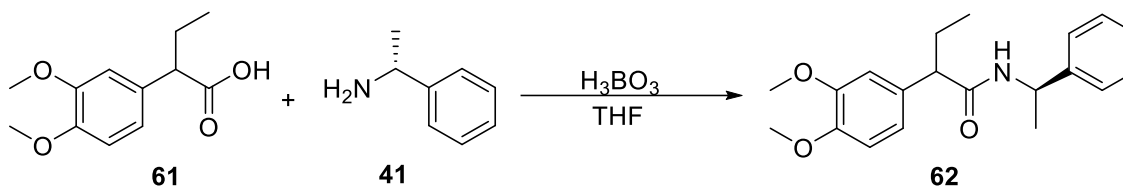
A una solución de 0.2 g del compuesto **59** (0.951 mmol) en 15 ml de CH₃CN anhidro, bajo atmosfera de N₂ y a -78 °C, se adicionaron 0.99 ml de HMPA (0.102 g, 5.7 mmol), enseguida se agregó lentamente 0.61 g de LDA (5.7 ml solución 1.0 M THF/Hexanos). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a -78 °C durante 1 hora. Después, se adiciono gota a gota 0.098 ml de ioduro de etilo (0.192 g, 1.23 mmol). Una vez terminada la adición, la reacción se continuó por 12 horas tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Posteriormente -78°C se agregó 2.0 ml de una solución de HCl al 10%. Esta mezcla se llevó a temperatura ambiente y a pH ácido. Finalmente se evaporó el disolvente y el residuo sebasificó con una solución de hidróxido de potasio al 10%, se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 60:40) obteniendo el compuesto **60** como un líquido incoloro en un rendimiento del 77% (0.174 g).

6.6.2 Síntesis del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil) butanoico **61**.



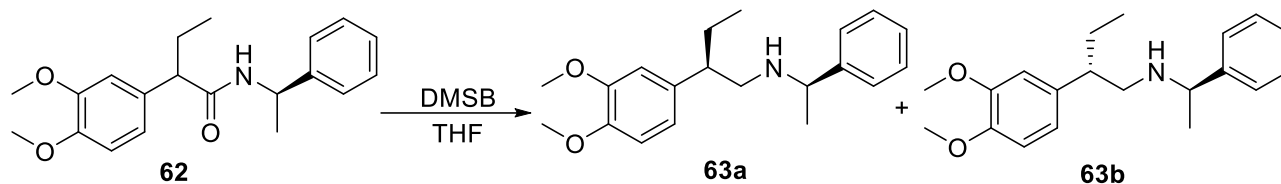
A una solución de 0.15 g del compuesto **60** (0.67 mmol) en 9 ml de una mezcla THF/Agua (2:1), se adicionaron 0.048 g hidróxido de litio (2.016 mmol). La mezcla de reacción se refluxo por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt/MeOH 8:2). Posteriormente se evaporó el disolvente y se agregó una solución sobresaturada de NaCl, se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4 x 15 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente se evaporó el disolvente obteniendo el compuesto **61** como un aceite blanco en un rendimiento del 87% (0.131 g).

6.6.3 Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-((*R*)-1-feniletil) butanamida **62**.



A una solución de 0.10 g del ácido **61** (0.445 mmol) en 5 ml de tolueno, se adicionaron 0.009 g de ácido bórico (0.156 mmol), después se agregaron 0.055 g de la amina **41** (0.04 ml, 0.459 mmol). La mezcla de reacción se refluxo por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 1:1). Se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente, obteniendo el compuesto **62** como un líquido incoloro en un rendimiento del 97% (0.141 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +12.3$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

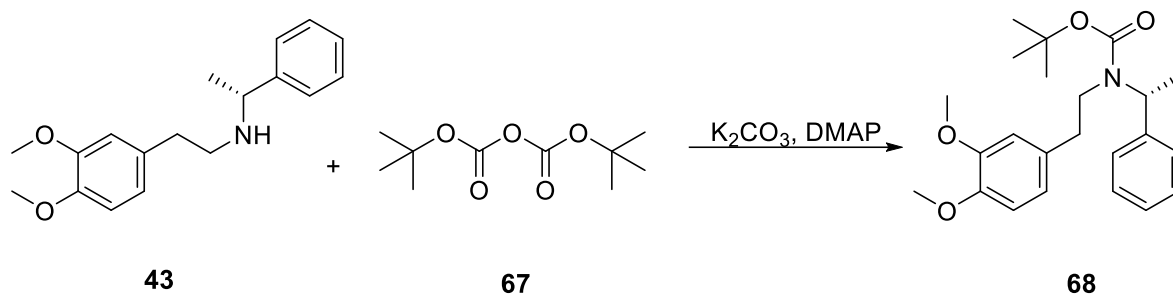
6.6.4 Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-((*R*)-1-feniletil) butan-1-amina **63**.



A una solución de 0.08 g de la amida **62** (0.244 mmol) en 10 ml de THF anhidro, en atmósfera de N_2 y a $0^\circ C$ se agregaron gota a gota 0.076 ml (0.092 g, 1.221 mmol) del complejo borano sulfuro de dimétilo, una vez que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente se llevó a reflujo y se mantuvo así por 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 1:1). Después se eliminó el disolvente, y se adicionaron 10 ml de metanol, esta solución se mantuvo a reflujo durante 10 horas. Posteriormente se eliminó el disolvente. Por último, el crudo de reacción, se purificó por cromatografía en columna; (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 8:2). Los diastereoisómeros **63a** y **63b** fueron separados y se obtuvieron y como un aceite incoloro en un rendimiento conjunto del 95% (0.072g).

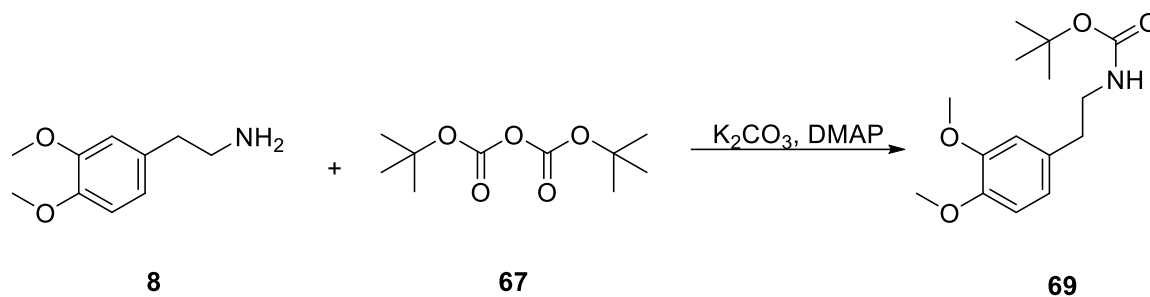
6.7 Síntesis de carbamatosquirales.

6.7.1 Síntesis de *tert*-butil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil)(1-feniletil)carbamato **68**.



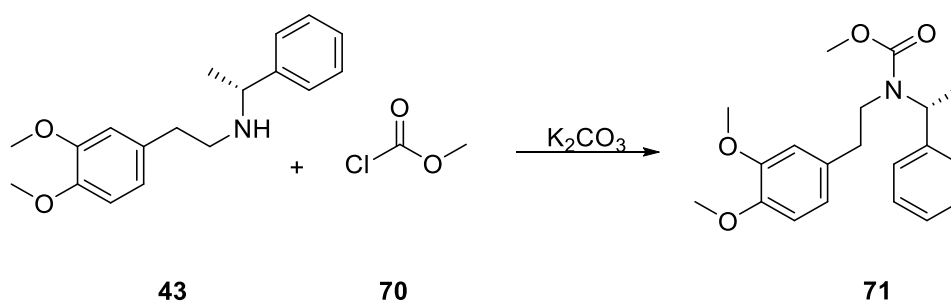
A 0.134 g de la amina **43** (0.470 mmol), se agregaron 0.097 g de carbonato de potasio (0.7 mmol) y 0.008 g de 4-dimetil aminopiridina (0.070 mmol). Esta mezcla se colocó en atmosfera de N₂ y se agregaron 1.080 ml de dierbutildicarbonato **67** (1.026 g, 4.7 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente, se adicionaron 5 ml de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 80:20) obteniendo el compuesto **68** como un aceite incoloro en un rendimiento del 81% (0.146 g). [α]_D = +26.0 (c=1, CH₂Cl₂).

6.7.2 Síntesis de *tert*-butil (3,4-dimetoxifenetil) carbamato **69**.



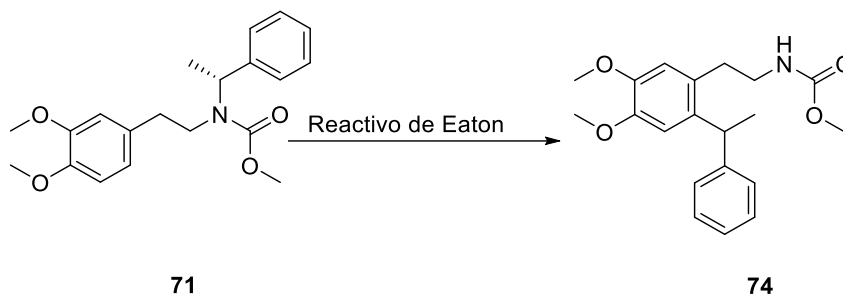
A 0.085 g de la amina **8** (0.470 mmol), se agregó 0.097 g de carbonato de potasio (0.7 mmol) y 0.008 g de 4-dimetil aminopiridina (0.070 mmol). Esta mezcla se colocó en atmosfera de N_2 y se agregaron 1.080 ml de diterbutildicarbonato **67** (1.026 g, 4.7 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO_2 , éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente, se adicionaron 5 ml de agua y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 80:20) obteniendo el compuesto **69** como un aceite incoloro en un rendimiento del 98% (0.129 g).

6.7.3 Síntesis de metil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil)(1-feniletil)carbamato **71**.



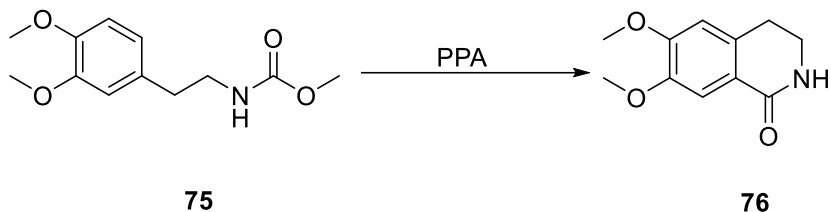
A 0.300 g de la amina **43** (1.05mmol), se agregaron 0.290 g de carbonato de potasio (2.1mmol). Esta mezcla se colocó a 0 °C y en atmósfera de N₂, se agregaron 0.83 ml de cloroformiato de metilo **70** (0.994 g, 10.4mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente, se adicionaron 5 ml de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 80:20) obteniendo el compuesto **71** como un aceite incoloro en un rendimiento del 97% (0.346 g). +28.3 (c=1, CH₂Cl₂).

6.8 Obtención de metil (4,5-dimetoxi-2-(1-feniletil)fenetil)carbamato **74**.



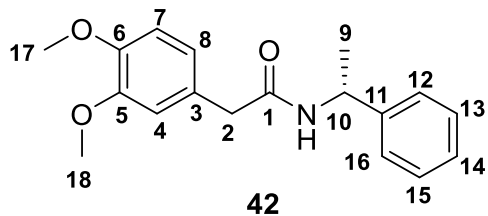
A 0.77 g del carbamato de metilo **71** (0.226mmol) en atmosfera de N₂ y agitación se agregaron lentamente 0.22 ml del reactivo de Eaton. La mezcla de reacción se tornó rojiza y a los 5 minutos se tomó una alícuota y por cromatografía en capa fina se comprobó el consumo total de la materia prima (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 7:3). Después se adiciono lentamente una solución acuosa de NaOH al 30% hasta pH básico, seguido de 15 ml de CH₂Cl₂, se realizaron extracciones (3x15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente obteniendo el compuesto **74** como un sólido blanco en un rendimiento del 98% (0.75 g).

6.9 Síntesis de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona **76**.



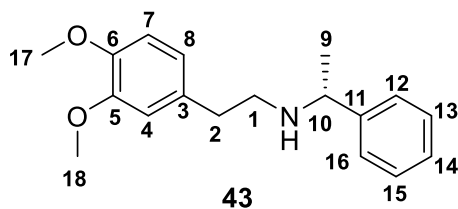
A 0.2 g del carbamato de metilo **75** (0.835 mmol) se agregaron lentamente 0.43 ml de ácido polifosfórico. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , AcOEt). Después, a 0 °C se adiciono lentamente una solución acuosa de NaOH al 30% hasta pH básico. Seguido de 20 ml de CH_2Cl_2 y se realizaron extracciones (3x15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. El compuesto **76** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 88% (0.152).

CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS



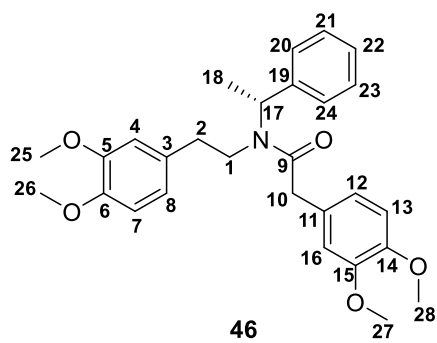
(R) 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletil)

acetamida; solido blanco; punto de fusión=108°C; $[\alpha]_D = +35.7$ (c=1, CH₂Cl₂). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.18-7.31 (m, 5H,12-16), 6.74-6.79 (m,3H,4,7,8), 5.68 (d, J=8 Hz,1H, N-H), 5.13 (q, J= 7 Hz, 1H, 10), 3.88 (s, 3H, 18), 3.83 (s, 3H, 17), 3.52 (s, 2H, 2), 1.40 (d, J=6.8 Hz 3H, 9), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 170.3 (C-1), 143.1-149.2 (C-5,6,11) 125.9-128.6 (C-3,12,13,14,15,16) 121.5 (C-8), 112.1 (C-7), 111.4 (C-4), 55.8 (C-17,18), 48.6 (C-10), 43.4 (C-2), 21.8 (C-9).



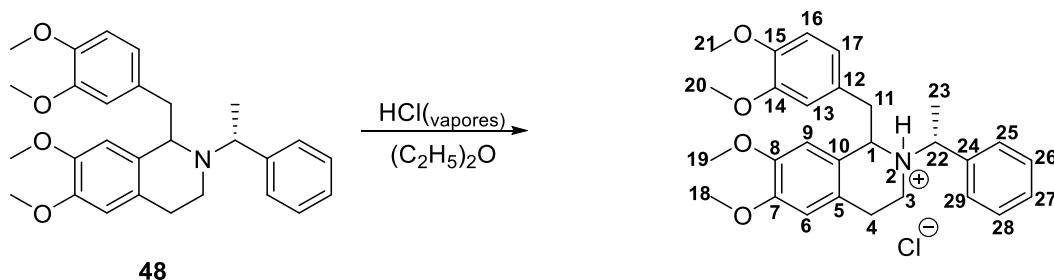
(R)-*N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-1-feniletan-1-

amina Aceite amarillo; $[\alpha]_D = +37.1$ (c=1, CH₂Cl₂). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.18-7.20 (m, 2H,16,12) 7.11-7.15 (m, 3H, 13,14,15), 6.66 (d, J=8, 1H, 7), 6.61 (dd, J=8 y 1.5 Hz, 1H, 8), 6.57 (d, J=2 Hz 1H, 4), 3.74 (s, 3H, 18), 3.72 (s, 3H, 17), 3.66 (c, J=8 Hz, 1H, 10), 2.58-2.66 (m, 4H, 1,2), 1.62 (sa, 1H, NH), 1.23 (d, J=6.5 Hz 3H, 9), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 144.4-147.7 (5,6,11), 131.4 (C-3) 125.4-127.3 (C-12,13,14,15,16) 119.5 (C-8), 110.7 (C-4), 110.1 (C-7), 57.1 (C10), 54.7 (C-17,18), 47.8 (C-1), 34.7 (C-2), 23.2, (C-9).



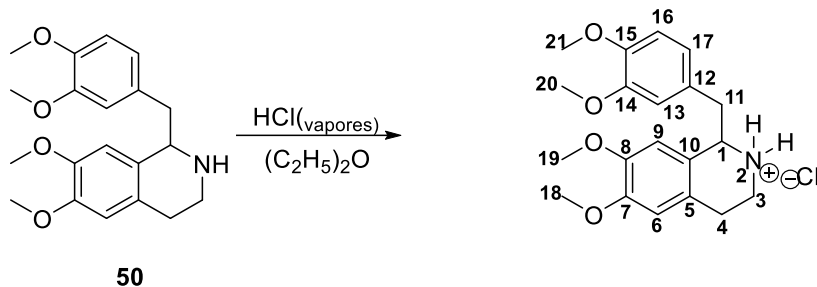
46 (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3, 4-dimetoxifenil)-*N*-

(1-feniletil) acetamida; Aceite amarillo; $[\alpha]_D = +42.8$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ . No se describen espectros debido a que la molécula presenta un equilibrio rotamérico que complica la asignación de las señales.

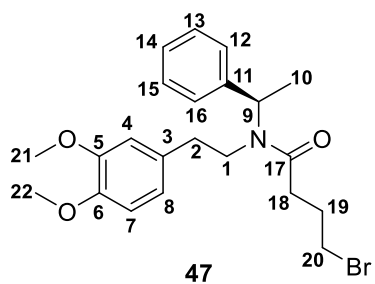


48

A continuación, se describen los desplazamientos químicos del clorhidrato de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-((*R*)-1-feniletil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **8** debido a que el análisis por RMN- ^1H de este producto mostro señales de más, debido a un equilibrio rotamérico que dificulto su interpretación; $[\alpha]_D = -23.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 12.5 (d, $J=7$ Hz, 1H, N-H) 7.62 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H, 29,25), 7.35-7.39 (m, 3H, 26, 27, 28), 6.63 (s, 1H, 13), 6.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 16), 6.14 (m, 2H, 6,17), 5.22 (s, 1H, 9), 3.94 (dd, $J=2$ Hz, 12.7 Hz, 1H, 11), 3.93 (c, $J=7$ Hz, 1H, 22), 3.86 (m, 1H, 1) 3.82 (m, 2H, 3), 3.81 (s, 1H, 19), 3.70 (s, 20), 3.56 (s, 21), 3.29 (s, 18), 3.08 (m, 2H, 4), 2.70 (dd, $J=11.5$, 2 Hz, 1H, 11), 1.91 (d, $J=7$ Hz, 3H, 23), RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 146.2148.1 (7,8,14,15), 135.2 (C-12), 128.6-127.5 (24, 25, 26, 27, 28, 29), 120.4-121.21 (C10,5,17), 109.7-111.2 (C-6,9,13,16), 61.81 (C-22), 61.18 (C-1), 54.5,54.92 (C-18-21), 40.5 (C-3), 39.9 (C-11), 20.57 (C-4), 17.39, (C-23).

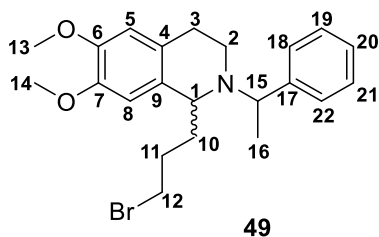


A continuación se describen los desplazamientos químicos del clorhidrato de 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina debido a que el análisis por RMN-¹H de este producto mostro señales muy anchas las cuales dificultaron su interpretación. $[\alpha]_D = -11.01$ ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.58, 10.19 (2s, 1H, NH₂) 6.78 (dd, $J=6, 1.5$ Hz, 1H, 17), 6.75 (s, 1H, 9), 6.70 (dd, $J=6.5, 1.5$ Hz, 1H, 16), 6.57 (s, 1H, 6), 6.12 (s, 1H, 13), 4.75 (d, $J=4$ Hz, 1H, 1), 3.83 (s, 6H, 19, 21), 3.78 (s, 3H, 20), 3.58 (m, 1H, 11) 3.56 (s, 3H, 18), 3.35 (d, $J=8$ Hz, 1H, 3), 3.23 (d, $J=8$ Hz, 1H, 3), 3.14 (m, 2H, H-4, H11), 2.90 (m, 1H, H-4), RMN-¹³C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 147.5-148.9 (C-7,8,14,15), 122.8 - 127.9 (C-5,10,12), 122.3 (C-16), 111.1 (C-17), 111.1 (C-6,9), 109.8 (C-13), 55.6 - 55.9 (C-18,19,20,21), 55.0 (C-1), 40.4 (C11), 38.5 (C-3), 25.0 (C-4).



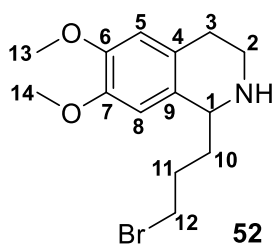
N-(3,4-dimetoxifeniletil)-*N*-(1-feniletil) butanamida.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D = +47.0$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz), RMN-¹³C (CDCl_3 , 125 MHz). No se describen espectros debido a que la molécula presenta un equilibrio rotamérico que complica la asignación de las señales.



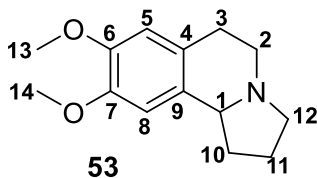
1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-(R)-1-feniletil-

1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina. Aceite amarillo; $[\alpha]_D = +160$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.49-7.24 (m, 5H, 17-22), 6.83 (s, 1H, 8), 6.43 (s, 1H, 5) 4.73-4.71(t, $J=6.5$, 1H, 1), 4.42 (m, 2H, 2,3), 4.24-4.21 (d, $J= 6.5$ Hz, 1H, 15), 3.92 (s, 3H, 14), 3.89-3.88 (m, 2H, 2,3) 3.86 (s,3H, 13), 3.37-3.26 (m, 2H, 12), 2.54-2.52 (m, 1H, 10), 2.50-2.44 (m, 1H, 11), 2.11-2.09 (m, 2H, 10, 11), 2.04-2.03 (d, $J= 6.5$ Hz, 3H, 16); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 149.5 (C-6), 148.9 (C-7) 131.7 (C-17) 130.9- 129.3 (C-18-22), 121.3 (C-9), 120.8 (C-4), 111.5 (C- 8), 108.9 (C-5), 68.9 (C-15), 65.3 (C-1), 57.2 (C-3), 56. 2 (C-14), 56.0 (C-13) 50.3 (C-2), 31.9 (C-10), 23.7 (C-12), 19.1 (C-11), 16.3 (C- 16).

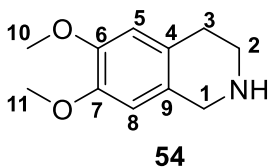


1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

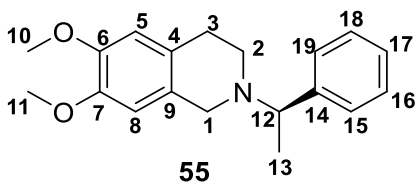
$[\alpha]_D = +128$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.57 (s, 1H, 8), 6.54 (s, 1H, 5), 4.79-4.78 (d, $J= 7$ Hz, 1H, 1), 3.84 (m, 1H, 12), 3.79 (s, 3H, 14), 3.78 (s, 3H, 13), 3.50-3.47 (m, 1H, 2), 3.15-3.12 (m, 2H, 2,3), 3.06-3.04 (m, 1H, 12), 2.852.81 (m, 1H, 3), 2.66-2.64 (d, $J= 8$ Hz, 1H, 10); 2.15-2.12 (m, 1H, 11), 2.02-1.95 (m. 2H, 10, 11); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.6 (C-6), 148.6 (C-7), 123.4 (C-9), 123.2 (C-4), 110.9 (C-8), 108.9 (C-5), 60.8 (C-1) 56.1 (C-14), 55.9 (C-13), 53.2 (C-12), 46.9 (C2), 32.7 (C-10), 24.5 (C-3), 22.5 (C-11).



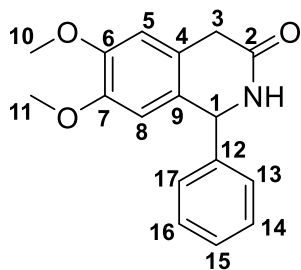
53 Crispina A. Solido blanco; $[\alpha]_D = +55.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.61 (s, 1H, 5), 6.57 (s, 1H, 8), 3.85 (s, 6H, 13, 14), 3.45-3.41 (t, $J=8$ Hz, 1H, 1), 3.20-3.16 (m, 1H, 2), 3.103.05 (m, 1H, 12), 3.04-2.99 (m, 1H, 3), 2.76-2.72 (m, 1H, 3), 2.67-2.62 (m, 1H, 2), 2.59-2.54 (m, 1H, 12), 2.35-2.30 (m, 1H, 10), 1.96-1.85 (m, 2H, 11), 1.77-1.71 (m, 1H, 10); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 147.2 (C-6), 147.1 (C-7), 130.9 (C-9), 126.1 (C-4), 111.2 (C-5), 108.7 (C-8), 62.9 (C-1), 55.9 (C-13), 55.8 (C-14), 53.12 (C-12), 48.3 (C-2), 30.4 (C-10), 28.0 (C-3), 22.2 (C-11).



54 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Solido blanco; punto de fusión=281 °C. RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.61 (s, 1H, 8), 6.57 (s, 1H, 5) 4.26 (s, 2H, 1) 3.85 (s, 3H, 10), 3.84 (s, 3H, 11), 3.43-3.40 (t, $J=6$, 2H, 2) 3.11-3.08 (t, $J=6$, 2H, 3). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.8 (C-6) 148.3 (C-7) 123.3 (C-4) 119.0 (C-9) 111.4 (C-5) 109.5 (C-8) 56.0 (C-10) 55.9 (C-11) 43.8 (C-1) 41.5 (C-2) 24.9 (C-3).



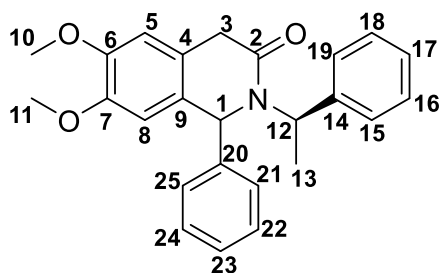
55 (*R*)-6,7-dimetoxi-2-(1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. líquido incoloro; $[\alpha]_D = +26.6$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 7.33-7.22 (m, 5H, 15,16,17,18,19), 6.56 (s, 1H, 8), 6.48 (s, 1H, 5), 3.80 (s, 3H, 11), 3.78 (s, 3H, 10), 3.70 (d, $J=14$, 1H, 1) 3.50 (d, $J=7$, 1H, 12), 3.48 (d, $J=14$, 1H, 1), 2.76-2.72 (m, 3H, 3,2) 2.62-2.57 (m, 3H, 2) 1.45 (d, $J=7$, 13). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 147.4 (C-6), 147.1 (C-7), 128.3-126.9 (C-15,16,17,18,19), 126.4 (C-4), 126.4 (C-9), 111.3 (C-5), 109.6 (C-8), 64.5 (C-12), 55.9 (C-10), 55.9 (C-11), 53.2 (C-1), 48.2 (C-2), 28.9 (C-3), 20.3 (C-13).



58

6,7-dimetoxi-1-fenil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona. Solido

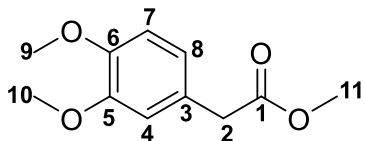
amarillo; $[\alpha]_D = 0$. RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.32-7.23 (m, 5H, 13, 14, 15, 16, 17), 6.63 (s, 1H, 5), 6.41 (s, 1H, 8), 5.57 (d, $J=2$, 1H, 1), 3.87 (s, 3H, 11), 3.71 (s, 3H, 10), 3.64 (s, 1H, 3), 3.61 (d, $J=1.5$, 3). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 170.8 (C-2), 148.6 (C-6), 147.9 (C-7), 142.0 (C-12), 129.0-125.9 (C-13,14,15,16,17), 123.0 (C-4,9), 110.1 (C-5), 109.6 (C-8), 60.1 (C-1), 56.0 (C-11), 55.9 (C-10), 35.5 (C-3).



57

A continuación, se describen los desplazamientos

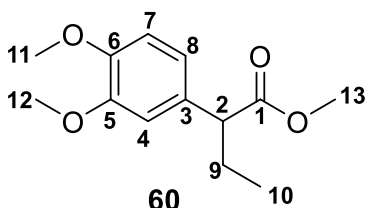
químicos del diastereoisomero mayoritario de 6,7-dimetoxi-1-fenil-2-((*R*)-1-feniletíl)-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona. Líquido amarillo; $[\alpha]_D = +6.3$ ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 7.27-6.92 (m, 10H, 15,16,17,18,19,21,22,23,24,25), 6.59 (s, 1H, 5), 6.47 (s, 1H, 8), 6.23 (c, $J=7$, 1H, 12), 5.17 (s, 1H, 1), 3.84 (s, 3H, 11), 3.78 (s, 3H, 10), 3.6 (s, 1H, 3), 3.6 (d, $J=14$, 1H, 3), 1.3 (d, $J=7$, 1H, 13). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 170.2 (C-2), 148.5 (C-6), 147.8 (C-7), 142.4 (C-14), 140.2 (C-20), 128.8-123.1 (C-15,16,17,18,19,21,22,23,24,25), 123.3 (C-4), 123.1 (C-9), 110.2 (C-5), 108.7 (C-8), 63.0 (C-12), 55.9 (C-10), 55.9 (C-11), 52.0 (C-1), 38.0 (C-3), 17.3 (C-13).



59

Metil 2-(3,4-dimetoxifenil) acetato. Líquido incoloro.

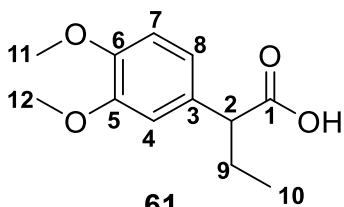
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.81 (s, 3H, 4,7,8), 3.87 (s, 3H, 10), 3.85 (s, 3H, 9), 3.68 (s, 3H, 11) 3.56 (s, 2H, 2). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 172.2 (C-1), 148.8 (C-5), 148.1 (C-6), 126.4 (C-3), 121.3 (C-8), 112.3 (C-4), 111.1 (C-7), 55.8 (C-9), 55.8 (C-10), 52.0 (C-11), 40.6 (C-2).



60

Metil 2-(3,4-dimetoxifenil) butanoato. Líquido incoloro.

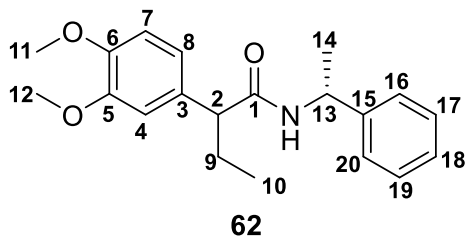
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.83 (m, 3H, 4,7,8), 3.88 (s, 3H, 11), 3.86 (s, 3H, 12), 3.66 (s, 3H, 13), 3.39 (t, *J*=7, 1H, 2), 2.10 (m, 2H, 9), 0.9 (t, *J*=7, 3H, 10). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 174.7 (C-1), 148.9 (C-5), 148.1 (C-6), 131.6 (C-3), 120.1 (C-8), 110.8 (C-7), 109.9 (C-4), 55.8 (C-11), 55.8 (C-12), 51.9 (C-13), 51.8 (C-2), 26.8 (C-9), 12.1 (C-10).



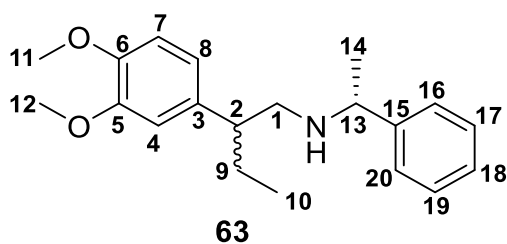
61

Ácido 2-(3,4-dimetoxifenil) butanoico. Aceite blanco. RMN-

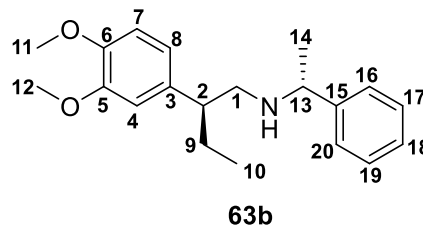
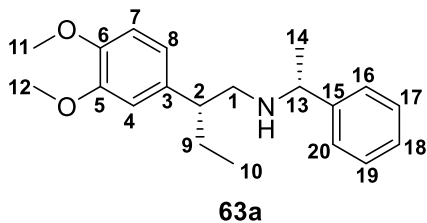
¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.85 (m, 3H, 4,7,8), 3.87 (s, 3H, 11), 3.85 (s, 3H, 12), 3.39 (t, *J*=7, 1H, 2), 2.08 (q, 1H, 9), 1.79 (q, 1H, 9), 0.9 (t, *J*=7, 3H, 10). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 180.2 (C-1), 148.9 (C-5), 148.3 (C-6), 130.9 (C-3), 120.3 (C-8), 111.1 (C-7), 111.0 (C-4), 55.8 (C-11), 55.8 (C-12), 52.8 (C-2), 26.3 (C-9), 12.0 (C-10).



A continuación se describen los desplazamientos químicos de uno de los dos diastereoisómeros de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-((*R*)-1-feniletíl) butanamida; Líquido incoloro; $[\alpha]_D = +12.3$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.22-7.10 (m, 5H, 16,17,18,19,20), 6.86 (m, 3H, 4,8,7), 5.81 (sa, 1H, NH) 5.11 (c, $J=7$, 13), 3.85 (s, 3H, 11), 3.85 (s, 3H, 12), 3.20 (t, $J=7$, 1H, 2), 2.10 (m, 1H, 9), 1.75 (m, 1H, 9), 1.35 (d, $J=7$, 3H, 14), 0.86 (t, $J=7$, 3H, 10). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 172.8 (C-1), 149.1 (C-5), 148.0 (C-6), 143.3 (C-15), 132.5 (C-3), 120.3 (C-8), 111.1 (C-7), 111.0 (C-4), 55.8 (C-11), 55.8 (C-12), 54.7 (C-13), 48.6 (C-2), 26.6 (C-9), 21.9 (C-14), 12.3 (C-10).



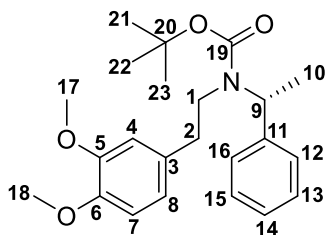
A continuación, se describen los desplazamientos químicos de los dos diastereoisómeros de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-((*R*)-1-feniletíl) butan-1-amina;



Líquido incoloro; $[\alpha]_D = +5.3$ ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.21 (m, 3H, 16,18,20), 7.09 (d, $J=1.5$, 2H, 17,19), 6.82 (d, $J=8$, 1H, 7), 6.68 (dd, $J=8$, 1H, 8), 6.51 (d, $J=2$, 1H, 4), 3.88 (s, 3H, 11), 3.82 (s, 3H, 12), 3.68 (c, $J=7$, 1H, 13), 2.70 (m, 1H, 1), 2.60 (m, 1H, 2), 2.50 (dd, $J=7.5$, 1H, 1), 1.55 (m, 1H, 9), 1.43 (m, 1H, 9), 1.25 (d, $J=7$, 3H, 14)

0.75 (t, $J=7$, 3H, 10). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.9 (C-5), 147.4 (C-6), 145.6 (C-15), 136.1 (C-3), 128.3-126.3 (C-16,17,18,19,20) 120.1 (C-8), 111.0 (C-4), 110.1 (C-7), 55.0 (C-13), 55.8 (C-11), 55.7 (C-12), 52.8 (C-1), 47.6 (C-2), 27.9 (C-9), 24.4 (C-14), 12.1 (C-10).

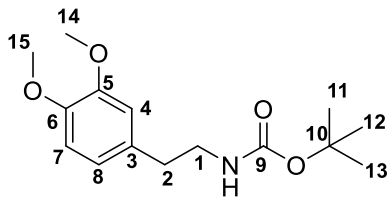
Líquido incoloro; $[\alpha]_{\text{D}} = +41.7$ ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.26-7.22 (m, 5H, 16, 17, 18, 19, 20), 6.82 (d, $J=8$, 1H, 7), 6.68 (dd, $J=8$, 1H, 8), 6.67 (d, $J=2$, 1H, 4), 3.87 (s, 3H, 11), 3.86 (s, 3H, 12), 3.65 (c, $J=7$, 1H, 13), 2.68-2.55 (m, 3H, 1, 2), 1.63 (m, 1H, 9), 1.44 (m, 1H, 9), 1.25 (d, $J=7$, 3H, 14) 0.754 (t, $J=7$, 3H, 10). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.8 (C-5), 147.4 (C-6), 145.6 (C-15), 136.3 (C-3), 128.3-126.6 (C-16,17,18,19,20) 119.7 (C-8), 111.1 (C-4), 110.8 (C-7), 58.4 (C-13), 55.8 (C-11), 55.8 (C-12), 53.7 (C-1), 47.7 (C-2), 27.5 (C-9), 24.3 (C-14), 12.0 (C-10).



68

Tert-butil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletil) carbamato.

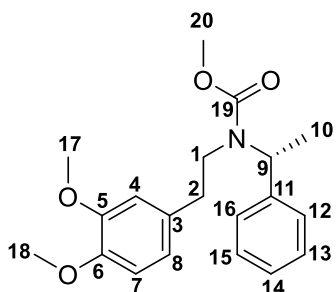
Características: Aceite incoloro; $[\alpha]_{\text{D}} = +26.0$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.36-7.28 (m, 5H, 12-16), 6.75-6.74 (d, $J=8$ Hz, 1H, 8) 6.55-6.46 (sa, 2H, 4, 7) 5.6 (sa, 1H, 9) 3.83 (s, 3H, 17) 3.83 (s, 3H, 18) 3.08 (sa, 2H, 2) 2.68 (sa, 1H, 1) 2.35 (sa, 1H, 1) 1.56 (sa, 9H, 21, 22, 23) 1.54-1.52 (d, $J=7$, 3H, 10). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 155.8 (C-19) 148.7 (C-5) 147.3 (C-6) 141.7 (C-11) 132.2 (C-3) 128.3-127.3 (C-12, 13, 14, 15, 16) 120.5 (C-8) 111.8 (C-4) 111.1 (C-7) 79.6 (C-20) 55.8 (C-17) 55.7 (C-18) 53.4 (C-9) 45.5 (C-1) 36.2 (C-2) 28.5 (C-21, 22, 23) 17.0 (C-10).



69

Tert-butil (3,4-dimetoxifenetil) carbamato. Aceite

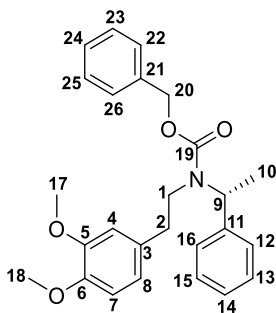
incoloro; RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.77-6.68 (m, 3H, 4,7,8) 3.84 (s, 3H, 14) 3.82 (s, 3H, 15) 2.97 (m, 2H, 1) 2.80-2.67 (m, 2H, 2) 1.48(s, 9H, 11,12,13). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 155.6 (C-9) 148.7 (C-5) 147.3 (C-6)132.2 (C-3) 120.5 (C-8) 111.8 (C-4) 111.1 (C-7) 79.6 (C-10) 55.8 (C-14) 55.7 (C-15) 47.9 (C-1) 34.9 (C-2) 28.5 (C-21,22,23).



71

Metil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil) (1-feniletil)

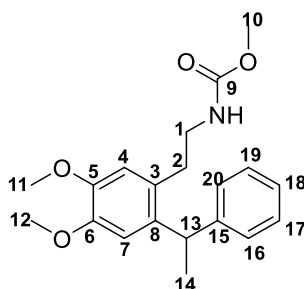
carbamato. Aceite incoloro; $[\alpha]_D = +28.3$ (c=1, CH₂Cl₂). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31-7.28 (m, 5H, 12-16), 6.75-6.73 (d, J=8 Hz, 1H, 8) 6.54-6.43 (sa, 2H, 4,7) 5.6 (sa, 1H, 9) 3.83 (s, 6H, 17,18) 3.81 (s, 3H, 20) 3.15 (sa, 2H, 1) 2.72 (sa, 1H, 2) 2.33 (sa, 1H, 2) 1.54-1.53 (d, J=7, 3H, 10). RMN-¹³C No se describe debido a que la molécula presenta un equilibrio rotamérico que complica la asignación de las señales.



73

Bencil (*R*)-(3,4-dimetoxifenetil)(1-feniletil)carbamato. Aceite

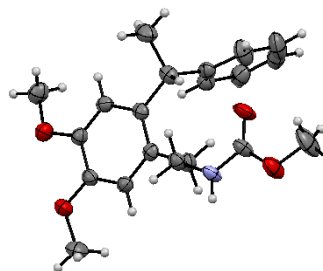
incoloro; $[\alpha]_D = +27.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.33-7.29 (m, 10H, 12-16, 22-26), 6.70-6.26 (sa, 3H, 4,7, 8) 5.59 (sa, 1H, 9) 4.61 (s, 2H, 20) 3.77 (s, 6H, 17,18) 3.12 (sa, 2H, 2) 2.73-2.63 (sa, 2H, 1) 1.52-1.50 (d, $J=7$, 3H, 10). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) No se describe debido a que la molécula presenta un equilibrio rotamérico que complica la asignación de las señales.

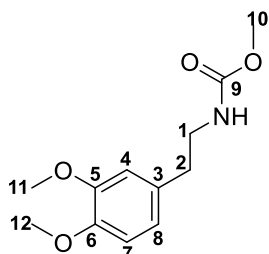


74

Metil (4,5-dimetoxi-2-(1-feniletil)fenetil)carbamato. Solido

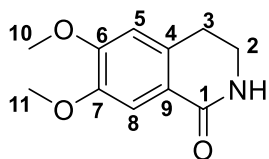
blanco; punto de fusión=108°C; $[\alpha]_D = +0.6$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.27-7.17 (m, 5H, 16-20), 6.79 (s, 1H, 7) 6.67 (s, 1H, 4) 4.38-4.33 (c, $J=7$ 1H, 13) 3.86 (s, 3H, 11) 3.84 (s, 3H, 12) 3.66 (s, 3H, 10) 3.26-3.17 (m, 2H, 2) 2.84-2.70 (m, 2H, 1) 1.63-1.61 (d, $J=7$, 3H, 14). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 157.0 (C-9) 147.5-146.5 (C-5,6,8,15) 136.2 (C-3) 128.5-125.9 (C-16,17,18,19,20) 112.9 (C-4) 110.9 (C-7) 60.4 (C-10) 55.9 (C-11) 55.8 (C-12) 52.0 (C-1) 42.0 (C-2) 39.9 (C-13) 22.6 (C-14).





75

Metil (3,4-dimetoxifenetil)carbamato. Líquido incoloro; RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.80-6.79 (d, J=8, 1H, 8) 6.731-6.715 (d, J=8, 2H, 4,7) 4.97 (sa, 1H, NH) 3.86 (s, 3H, 11) 3.85 (s, 3H, 12) 3.64 (s, 3H, 10) 3.42-3.38 (c, J=13, 2H, 1) 2.76-2.73 (t, J=7, 2H, 2). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) No se describe debido a que la molécula presenta un equilibrio rotamérico que complica la asignación de las señales.



76

6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona. Sólido blanco; punto de fusión=155°C. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.56 (s, 1H, 8), 6.68 (s, 1H, 5) 3.94-3.93 (sa, 6H, 10,11) 3.57-3.54 (m, 2H, 2) 3.00-2.92 (m, 2H, 2). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 166.5 (C-1) 152.1 (C-6) 148.0 (C-7) 132.6 (C-4) 121.3 (C-9) 110.1 (C-5) 109.5 (C-8) 56.1 (C-10) 56.0 (C-11) 40.4 (C-2) 28.0 (C-3).