



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE (+)-NORCOCLAURINA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. A. RICARDO ESQUIVEL BAUTISTA

TUTOR: DR. RUBÉN TRINIDAD SÁNCHEZ OBREGÓN
INSTITUTO DE QUÍMICA

MÉXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, No. de becario: 274042), además se presentó bajo la modalidad de cartel en la 10ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales y finalmente, fue evaluado por el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel
Vocal	Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga
Secretario	Dr. Héctor García Ortega

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM.

Al Posgrado en Ciencias Químicas.

Al CONACYT.

Al Dr. Rubén Sánchez.

A los Servicios de RMN, EM, IR y polarimetría del Instituto de Química.

A los sinodales.

A mi familia y amigos.

A los doctores y compañeros del laboratorio 2-1.

A quienes, aunque no los menciono, saben que han formado parte de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	
1.1 Síntesis orgánica	1
1.2 Reacción de Pictet-Spengler	5
1.3 El grupo sulfinilo como auxiliar quiral	7
1.4 La norcoclaurina	8
2. Hipótesis	10
3. Objetivos	11
4. Discusión de resultados	
4.1 Análisis retrosintético	12
4.2 Protección de los oxhidrilos fenólicos	14
4.3 Introducción del auxiliar quiral: reacción de <i>N</i> -sulfinilación	16
4.4 Reacción de oxidación de Dess-Martin	17
4.5 Condensación asimétrica de Pictet-Spengler	18
4.6 Remoción del auxiliar quiral	20
4.7 Desprotección de los oxhidrilos fenólicos	20
5. Conclusiones	22
6. Parte experimental	
6.1 Métodos generales	23
6.2 Síntesis de la Dopamina-BOC	24
6.3 Síntesis de la Bn-Dopamina-BOC	25
6.4 Síntesis de la Bn-Dopamina	25
6.5 Síntesis de la Bn-Dopamina-SO _p Tol	26
6.6 Síntesis del Bn-Tirosol	27
6.7 Síntesis del Bn-Tirosal	27
6.8 Síntesis de la Bn-Norcoclaurina-SO _p Tol	28
6.9 Síntesis de la Bn-Norcoclaurina	28
6.10 Síntesis de la Norcoclaurina-HCl	29
6.11 Espectros de RMN ¹³ C DEPT-135	30
7. Referencias bibliográficas	39

1. Introducción

1.1 Síntesis orgánica

La habilidad de los químicos para sintetizar compuestos ha sido estimulada por los avances en el campo de la síntesis. Sin embargo, la síntesis orgánica está lejos de ser una ciencia completamente desarrollada, debido a que de la infinidad de estructuras orgánicas existentes o creables, en la actualidad sólo una pequeña fracción se ha sintetizado y estudiado.¹

¿Por qué hacer moléculas?

El trabajo de los químicos sintéticos es hacer moléculas, la síntesis orgánica ha evolucionado de ser un proceso aleatorio en el siglo XIX, hacia una ciencia mejor organizada y mejor entendida durante el siglo XX, al grado de que actualmente puede ser planeada (e incluso, en algunos casos especiales, ejecutada) por computadoras, pero, ¿por qué hacerlo?

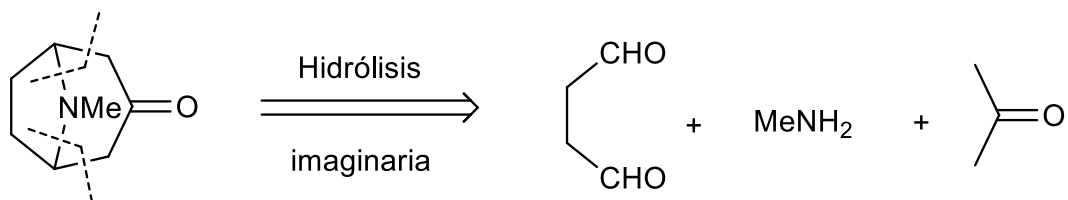
Históricamente, la primera razón fue demostrar cuál era la estructura de una molécula desconocida. Si un compuesto se sintetiza por una serie de reacciones, entendiendo qué ocurre en cada paso, se produce uno de estructura conocida que se puede comparar, por ejemplo, con un compuesto extraído de una planta cuya estructura es desconocida. Este proceso se volvió cada vez menos necesario, ya que los métodos espectroscópicos como la RMN arribaron a la escena y desde entonces casi todas las estructuras se deducen espectroscópicamente. En su lugar, los químicos comenzaron a hacer moléculas con varios objetivos, por ejemplo, para combatir enfermedades o desarrollar nuevas fragancias o materiales. Muchos medicamentos son el producto de hacer ajustes finos a los productos naturales. Algunos medicamentos son productos naturales, pero están

disponibles en cantidades tan pequeñas como para ser usados ampliamente. Sin embargo, en el laboratorio o en la industria los químicos pueden hacerlos en gramos, kilogramos y eventualmente, toneladas. Otros químicos hacen moléculas para saber más acerca de las moléculas mismas, quizás porque tienen un interés teórico particular sobre una molécula o para obtener información sobre el mecanismo de una reacción química (o bioquímica). Finalmente, los químicos hacen moléculas porque representa un reto hacerlas. Muchos de los grandes avances de la ciencia de la síntesis orgánica han ocurrido frecuentemente durante el ensayo de nuevos métodos en la síntesis de productos naturales.²

Análisis retrosintético

Cuando se realiza una síntesis orgánica, la planeación comienza con el producto, el cual es fijo e incambiable, se trabaja en retroceso hacia las materias primas y se obtiene una o varias rutas sintéticas, es decir, materias primas y sus reacciones en secuencia. Este proceso es llamado retrosíntesis, y el arte de planear la síntesis de una molécula objetivo es llamado análisis retrosintético.

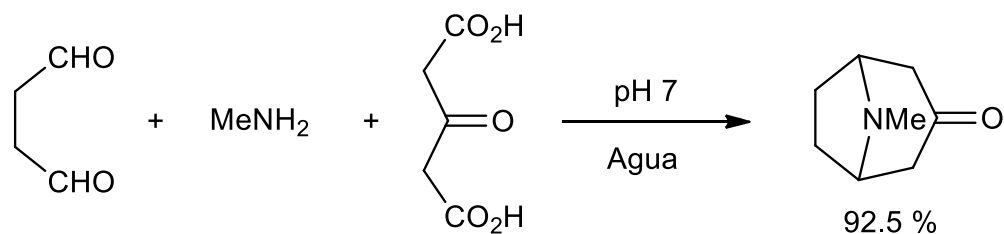
El primer químico que sugirió esta idea fue Robert Robinson quien publicó su famosa síntesis de la tropinona en 1917.³ Colocó líneas sesgadas sobre la estructura de la tropinona, la llamó “hidrólisis imaginaria” y empleo una flecha con dos colas para indicar la dirección retrosintética (Esquema 1).



Esquema 1. Análisis de R. Robinson³ para la síntesis de la tropinona.

Esta síntesis fue famosa porque es corta y simple. La reacción se lleva a cabo a pH 7 en agua. De hecho, Robinson no usó acetona como lo sugiere en su hidrólisis imaginaria, sino el ácido acetodicarboxílico. Originalmente Robinson

obtuvo bajos rendimientos y se debe a Schöpf⁴ la optimización de la síntesis en el año de 1935 (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de la tropinona por R. Robinson.

Increíblemente nadie retomó la idea hasta que E. J. Corey de Harvard en los 1960s la consideró, al hacer un programa de computadora para planear síntesis orgánicas. El programa se llama LHASA (Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis) y el análisis retrosintético persiste como el proceso más usado por los químicos para la planeación de síntesis orgánica.⁵

El análisis retrosintético es una técnica resolutive que transforma la estructura de la molécula objetivo en una secuencia progresiva de estructuras simples, generando una ruta cuya última instancia son las materias primas comercialmente disponibles para llevar a cabo una síntesis química. La obtención de un precursor sintético, es realizada aplicando la transformación opuesta a una reacción sintética sobre la molécula objetivo, la cual debe poseer una subestructura básica conocida como *retrón*. Por ejemplo, si la molécula objetivo tiene un anillo de ciclohexeno (el *retrón*) en su estructura, ésta puede descomponerse en un dieno y un dienófilo por una transformación de Diels-Alder. De esta manera, cada estructura química deriva antitéticamente de la molécula objetivo y se convierte en una estructura química objetivo, para un análisis posterior. La repetición de este proceso eventualmente produce un *árbol* sintético de intermediarios, teniendo estructuras químicas como nodos y rutas posibles para la síntesis de la molécula objetivo. Cada *árbol* que crece a partir de la molécula objetivo puede ser complejo debido a que se pueden generar muchas *ramificaciones* en cada nodo y a que las rutas verticales pueden ser de muchos pasos. Este hecho implica la necesidad de controlar o guiar la generación de *árboles* sintéticos para evitar innumerables

ramificaciones y la proliferación de rutas inútiles. Las estrategias para el control y la guía en el análisis retrosintético son de gran importancia.¹

Tipos de estrategias para el análisis retrosintético

El principal objetivo del análisis retrosintético es la reducción de la complejidad de la molécula objetivo. El tamaño molecular, los elementos y/o grupos funcionales, la conectividad cíclica, los estereocentros, la reactividad química y la inestabilidad estructural, contribuyen a la complejidad molecular en el sentido sintético y deben ser considerados en las estrategias para obtener la ruta sintética más corta y más eficiente. Estas estrategias se resumen a continuación:

1. Estrategias basadas en las transformaciones: aplicar transformaciones *poderosas y simplificadoras*. Las transformaciones más útiles y valiosas son aquellas que en la dirección sintética son capaces de formar varios enlaces, estructuras cíclicas y estereocentros.
2. Estrategias basadas en la estructura: dirigir el análisis hacia un intermediario o materia prima potencial. Algunas veces aunque el *retrón* no está presente en la molécula objetivo, el análisis retrosintético se puede conducir hacia un intermediario que posea el *retrón* necesario para aplicar transformaciones *poderosas y simplificadoras*.
3. Estrategias topológicas: identificar posibles desconexiones de uno o más enlaces en la estructura de la molécula objetivo, crear subunidades y reducir la conectividad. En estas estrategias son comunes las transformaciones pericíclicas.
4. Estrategias estereoquímicas: identificar estereocentros y aplicar transformaciones que los remuevan o los produzcan en la dirección sintética, con alto grado de control estereoquímico.
5. Estrategias basadas en grupos funcionales: los grupos funcionales son subunidades clave en todo análisis retrosintético. Uno o dos grupos funcionales pueden ser el *retrón* directo de una transformación. El intercambio de grupo funcional es una táctica común para generar *retrones* que permitan la aplicación

de transformaciones *simplificadoras*. Algunos grupos funcionales pueden ser clave en la formación de estereocentros, o para formar anillos, o en la ruptura de la molécula al aplicar estrategias topológicas.¹

1.2 Reacción de Pictet-Spengler

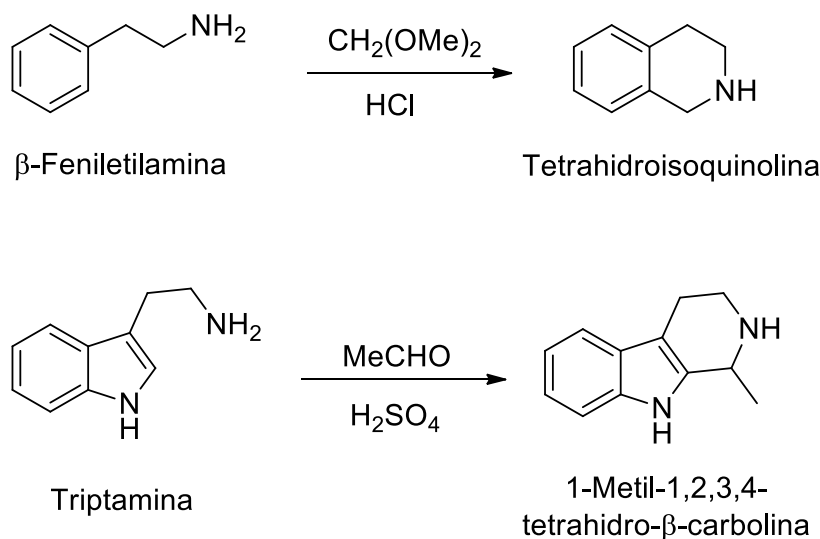
La condensación descubierta por Pictet y Spengler es el método más importante para la síntesis de alcaloides. El poder de este método sintético ha sido demostrado convincentemente en la construcción de alcaloides de estructura y estereoquímica complejas.

Descubrimiento

Cuando los químicos Amé Pictet y Theodor Spengler, en su laboratorio de la universidad de Ginebra en 1911, mezclaron y calentaron la β -feniletilamina y el dimetil acetal del formaldehído, en presencia de ácido clorhídrico, los dos compuestos se ciclocondensaron.⁶ El nuevo producto formado fue el alcaloide 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (THIQ). La reacción fue nombrada Pictet-Spengler (PS) y ahora es usada para la síntesis de una gran variedad de compuestos heterocíclicos. Desde su descubrimiento a la fecha, la reacción se ha vuelto una de las herramientas sintéticas más útiles, dirigida particularmente a la síntesis de alcaloides con estructuras de isoquinolinas e índoles. La reacción ha sufrido modificaciones continuas y ha encontrado una amplia aplicación. Por ejemplo, en 1928 Tatsui usó triptamina como el componente amina, dando paso a la primera ruta sintética de la estructura 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (THBC).⁷ La THIQ y la THBC (Esquema 3), no sólo representan elementos estructurales clave de un inmenso rango de productos sintéticos estructuralmente complejos, sino también son elementos clave de numerosos alcaloides naturales isoquinolínicos e indólicos, varios de los cuales tienen enorme importancia fisiológica y terapéutica.

Debido a la prominente posición que la reacción de PS ocupa en la química heterocíclica, muchos esfuerzos se han hecho para mejorar la metodología

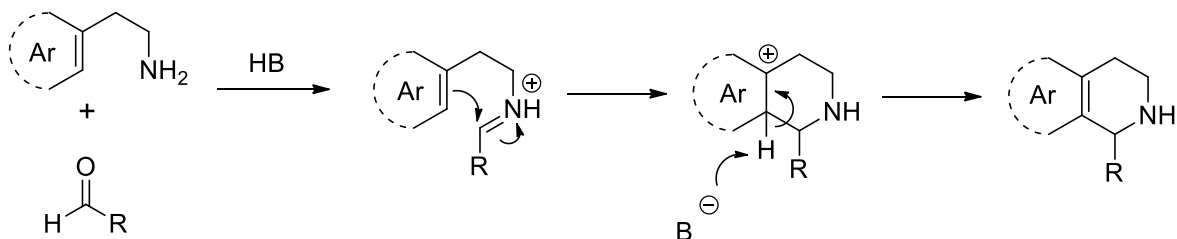
aplicando nuevas condiciones de reacción, desarrollando reacciones PS asimétricas y utilizando síntesis en fase sólida.⁸



Esquema 3. Las primeras reacciones de Pictet-Spengler.

Mecanismo

La típica reacción de PS se inicia con la condensación de una amina alifática (β -ariletilamina o triptamina) con un aldehído para formar una imina, la cual comúnmente es activada como ión iminio por ácidos de Brönsted, seguida por la ciclación sobre el anillo aromático, formando un nuevo enlace C-C dando origen al anillo heterocíclico (Esquema 4). Se ha demostrado que el paso limitante de la reacción es la formación del carbocatión, es decir, la etapa de ciclación.^{8,9}



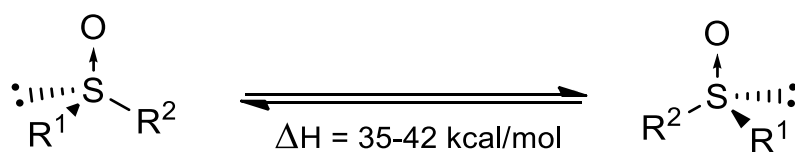
Esquema 4. El mecanismo de la reacción de Pictet-Spengler.

Aunque el poder sintético de la reacción de PS se ha puesto a prueba durante décadas, se ha restringido su aplicación por la carencia de métodos asimétricos.

Sin embargo, durante las dos últimas décadas se ha incrementado el interés y en consecuencia, un importante progreso en el desarrollo de nuevos métodos altamente enantioselectivos para la síntesis de THIQs y THBCs.⁹

1.3 El grupo sulfinilo como auxiliar quiral

Un átomo de azufre estereogénico, en analogía con un carbono estereogénico, tendría: cuatro sustituyentes diferentes, configuración tetraédrica (o aproximada) y estabilidad frente a la estereoinversión en condiciones normales. Esta idea es una realidad en los sulfóxidos quirales, cuyo azufre estereogénico está unido a un oxígeno coordinante, un par libre de electrones y dos grupos distintos alquilo o arilo, además es ópticamente estable a temperaturas elevadas, pues la racemización por estereoinversión térmica de un sulfóxido quiral ocurre cerca de los 200 °C (Esquema 5).



Esquema 5. Estereoinversión térmica de un sulfóxido.

Estas cualidades de los sulfóxidos quirales, han animado a los investigadores a emplear el grupo sulfinilo como auxiliar quiral. Esto debido a la facilidad con que se introduce y se remueve y a su capacidad inductora derivada de las diferencias estéricas y estereoelectrónicas de los sustituyentes que proporcionan un ambiente quiral que permite diferenciar las caras diastereotópicas de un centro de reacción próximo o incluso lejano.¹⁰

Son muchos y variados los métodos para usar sulfóxidos ópticamente puros como auxiliares quirales, pero la metodología general es la siguiente¹¹:

1. Preparación del inductor quiral: se lleva a cabo haciendo reaccionar el cloruro de sulfinilo con un alcohol quiral, como el (-)-mentol (síntesis de Andersen clásica),

la DAG-OH (diacetona D-glucosa), el *trans*-2-fenilciclohexanol, etc., produciendo el éster sulfínico correspondiente.

2. Introducción en la molécula objetivo: por medio de una sustitución nucleofílica entre el éster sulfínico y una versión nucleofílica de la molécula objetivo, ya sea como reactivo equivalente de carbanión, es decir, Grignard, organolitio, etc., o incluso amiduro de litio, se genera el sulfóxido homoquiral correspondiente.

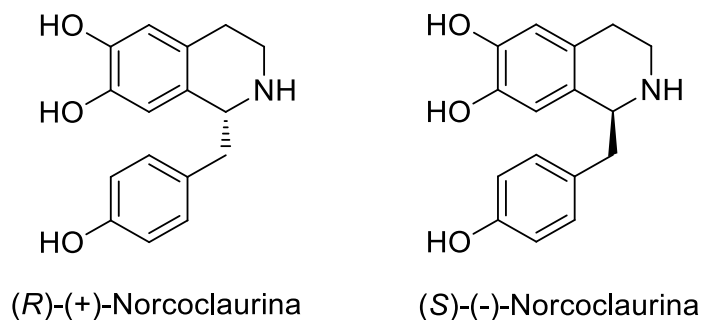
3. Remoción: una vez que se ha realizado la reacción asimétrica, el grupo sulfinilo es removido en condiciones ácidas.

Un gran número de síntesis asimétricas se han realizado empleando sulfóxidos quirales, desarrollando reacciones tales como: la reducción de β -cetosulfóxidos, adiciones de Michael con sulfóxidos α,β -insaturados, formación de enlaces C-C inducidos por el grupo sulfinilo, reacciones Diels-Alder a vinil sulfóxidos y cicloadiciones 1,3-dipolares usando sulfóxidos como dipolarófilos.^{11, 12}

1.4 La norcoclaurina

La norcoclaurina, también conocida como higenamina, es un alcaloide benciltetrahidroisoquinolínico que ha sido aislado como una mezcla racémica de la raíz de Acónito, del fruto de *Nandina domestica*,¹³ de *Annona squamosa* y de *Gnetum parvifolium*.¹⁴ Tanto la raíz de Acónito como el fruto (llamado “nantenjitsu”) de *Nandina domestica*, han sido empleados en la medicina tradicional japonesa para el alivio de la tos, contra dificultades respiratorias, como estimulantes cardiacos y revitalizadores. Aunque estudios sobre sus efectos en humanos no están registrados, actualmente se vende como un suplemento alimenticio para mejorar el rendimiento deportivo, incrementar la atención, disminuir el peso corporal y contra afecciones como el asma o la arritmia. En modelos animales, se ha demostrado que la norcoclaurina racémica posee actividad estimulante del β -adrenoreceptor cardiaco, también tiene actividades vasodilatante y anti agregación

de plaquetas a través del α -adrenoreceptor y además inhibe la producción de NO en tejido vascular liso y otras células.¹⁴ Se han observado efectos como cardiotónico, broncodilatador y como relajador vascular del cuerpo cavernoso en ratas.¹⁵

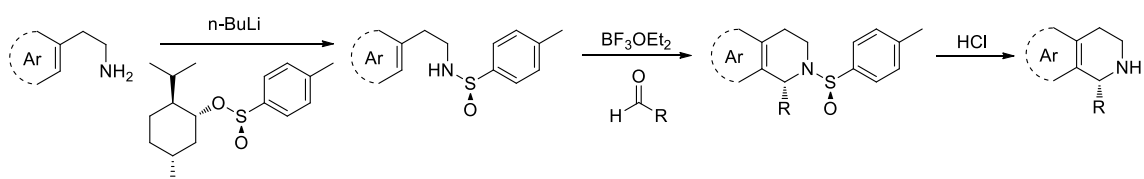


Esquema 6. Enantiómeros de la norcoclaurina.

El enantiómero (R)-(+) se ha aislado del embrión de *Nelumbo nucifera*.¹⁴ En tanto que la (S)-(-)-norcoclaurina (Esquema 6), es un intermediario central en la biosíntesis de los alcaloides bencilisoquinolínicos, también se ha demostrado que posee actividad anti-VIH¹⁶ (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y que su actividad anti agregación de plaquetas es superior a la del enantiómero R.¹⁴

2. Hipótesis

En el año 2001 Gremmen y colaboradores¹⁷ reportaron una metodología para la síntesis de THIQs empleando el grupo sulfinilo como auxiliar quiral, obteniendo rendimientos y excesos enantioméricos altos (Esquema 7). Posteriormente Sánchez-Obregón y colaboradores¹⁸ modificaron el método y lo emplearon en la síntesis de la (+)-crispina, corroborando la versatilidad y efectividad del procedimiento original.



Esquema 7. Metodología para la síntesis de THIQs de Gremmen y colaboradores¹⁷, se muestran el diastereómero y el enantiómero predominantes.

El método puede ser aprovechado para sintetizar THIQs con valor terapéutico, como la (*R*)-(+)-norcoclaurina. Incluso si la diastereoselectividad no resulta alta, los diastereómeros producidos en la reacción de PS pueden separarse por cromatografía flash y de esta manera el procedimiento puede ser adecuado también para la producción de la (*R*)-(+)-norcoclaurina.

3. Objetivos

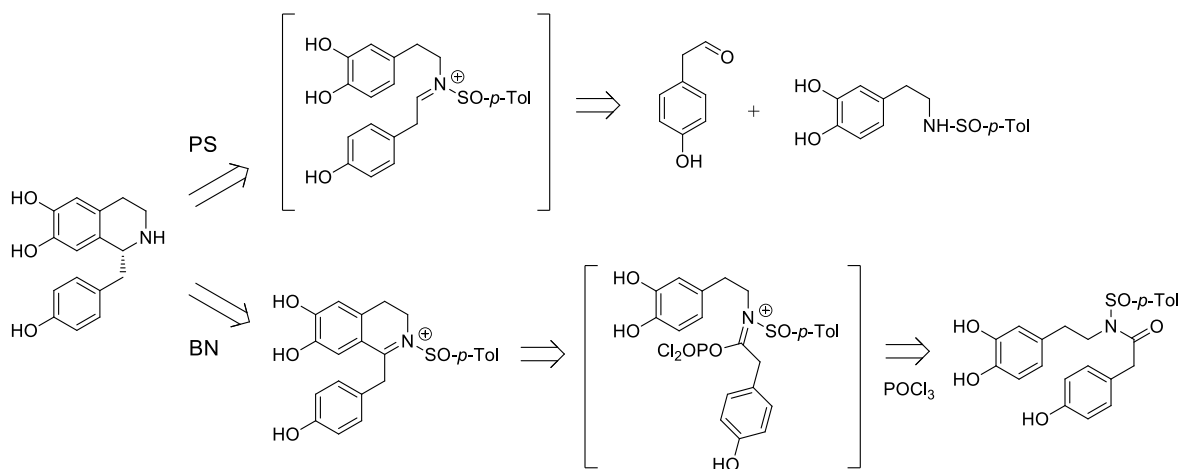
El análisis de resultados previos relacionados con la síntesis de THIQs, permitió plantear como objetivo general la síntesis de la (*R*)-(+)-norcoclaurina y para conseguirlo habrá que:

- ✓ Planear y evaluar la síntesis total por medio de un análisis retrosintético.
- ✓ Emplear el grupo sulfinilo como inductor quiral.
- ✓ Ejecutar cada reacción de la estrategia sintética con la mayor eficiencia posible.

4. Discusión de resultados

4.1 Análisis retrosintético

Existen dos metodologías para la síntesis de THIQs que hay que considerar en el análisis retrosintético de la (*R*)-(+)-norcoclaurina, la ya citada reacción de PS y la reacción de Bischler–Napieralski (BN) (Esquema 8). Ambos mecanismos tienen un ión iminio como intermediario. En la reacción de PS los precursores de este ión son una amina y un aldehído o una cetona, y en la de BN es una amida la que participa en la reacción. Por otro lado, en la reacción de BN se forma una dihidroisoquinolina y requiere de un paso adicional para reducirla a THIQ.

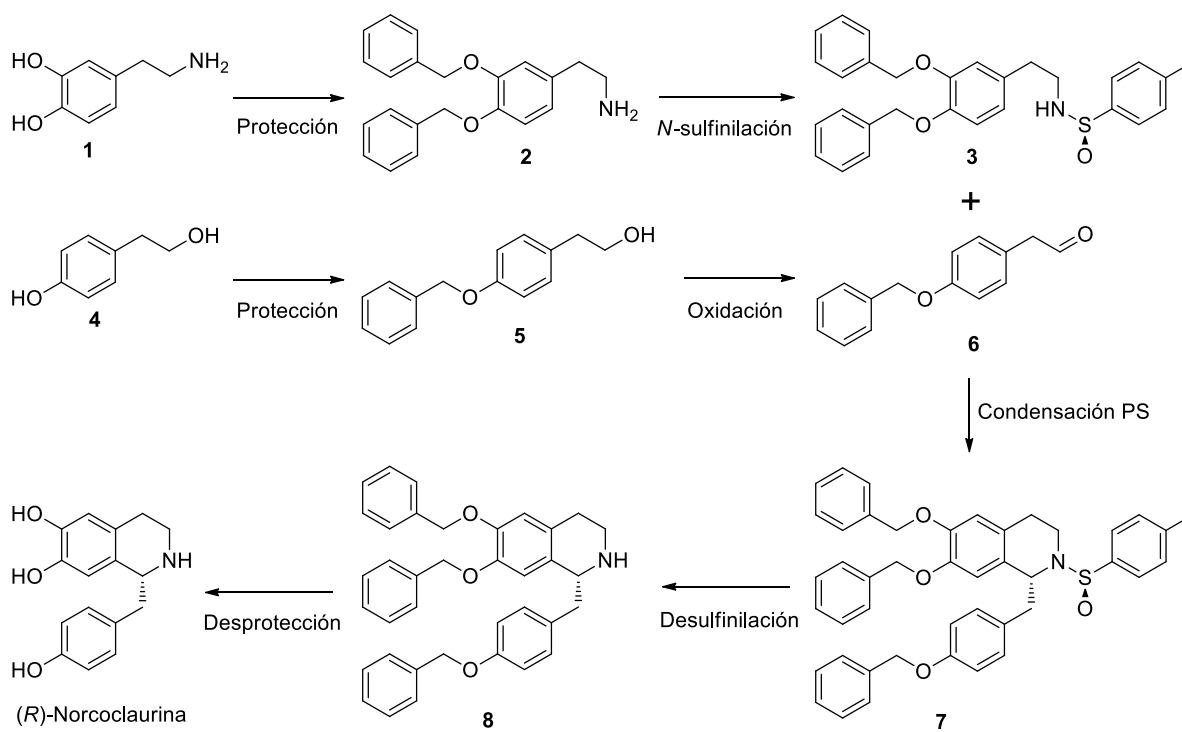


Esquema 8. Análisis retrosintético de la (*R*)-(+)-norcoclaurina

La idea de “dividir para vencer” es la base de las estrategias topológicas en el análisis retrosintético, pues de esta manera se reduce la complejidad de la molécula; esto ocurre con la reacción de PS y no con la de BN. Adicionalmente, existen investigaciones previas en donde, empleando la reacción de PS y el grupo

sulfinilo como inductor quiral, se han sintetizado THIQs con rendimientos y excesos enantioméricos altos.^{17, 18} La misma naturaleza emplea la reacción de PS, catalizada por enzimas conocidas como Pictet-Spenglerasas,⁸ en la construcción de las THIQs. Por las razones mencionadas, es más viable el empleo de la reacción de PS como transformación clave.

Del análisis retrosintético anterior se derivó la ruta sintética que se muestra en el Esquema 9. Como materias primas se emplean la dopamina **1** y el tirosol **4**. Se usaron grupos protectores bencilo para los oxhidrilos fenólicos, debido a la incompatibilidad de estos con la reacción de *N*-sulfinilación y posiblemente también con la reacción de PS. A grandes rasgos, primero se protegen los oxhidrilos fenólicos del compuesto **1** y enseguida se introduce el inductor quiral mediante una reacción de *N*-sulfinilación dando el compuesto **3**. En el compuesto **4**, también se protege el fenol y luego se oxida al aldehído correspondiente **6**. Los sustratos **3** y **6** se someten a la reacción asimétrica de PS para dar el compuesto **7** al que se le remueve el inductor quiral y posteriormente los grupos protectores de los oxhidrilos fenólicos del intermediario **8**.



Esquema 9. Estrategia sintética de la (R)-(+)-norcoclaurina.

4.2 Protección de los oxhidrilos fenólicos

La protección selectiva de grupos funcionales en la síntesis de moléculas orgánicas es al mismo tiempo un reto y un arte.

De los varios tipos de grupos protectores disponibles para alcoholes y/o fenoles, la formación de éteres es ampliamente preferida debido a su estabilidad. Los halógenos, los ácidos diluidos, las bases y los nucleófilos no tienen efecto sobre la mayor parte de los éteres. De hecho, los éteres sólo experimentan una reacción de uso general: se rompen con ácidos fuertes. El grupo bencilo también puede ser usado para la protección de grupos oxhidrilo cuando los sustratos no toleran condiciones ácidas, pues es posible removerlos por hidrogenólisis.

El reactivo frecuentemente usado para proteger el grupo amino es el dicarbonato de di-*ter*-butilo, conocido por el acrónimo de *t*-BOC. Su popularidad se debe a la facilidad con que se remueve cuando la protección ya no es requerida.

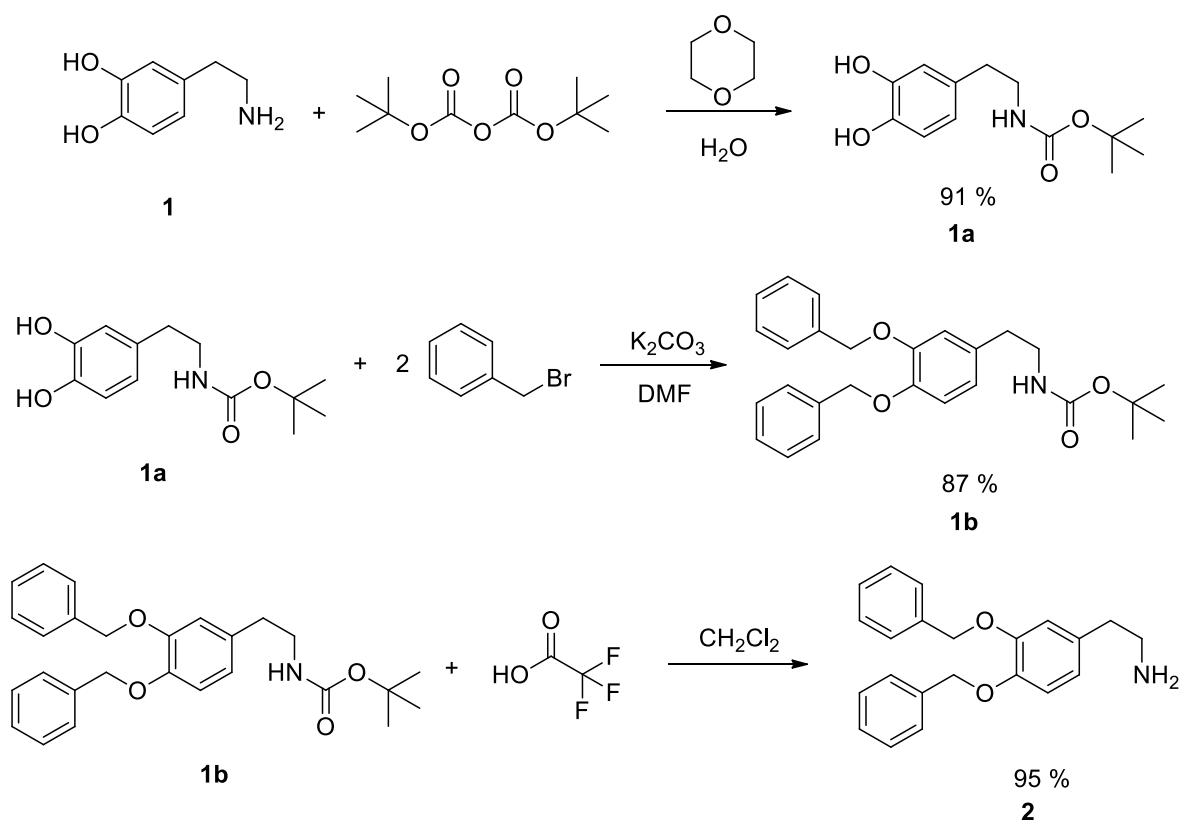
Las primeras reacciones que se llevaron a cabo fueron las reacciones de bencilación de los compuestos **1** y **4**.

Síntesis de la Bn-Dopamina **2**

En esta etapa se utilizó el grupo *t*-BOC para proteger el grupo amino, que al ser mejor nucleófilo que el grupo fenol en la reacción de bencilación, si no está protegido, puede producir una mezcla de varias poli-bencil aminas en lugar de los éteres deseados.

La serie de reacciones (Esquema 10) comienza con la sustitución nucleofílica en uno de los dos acilos del dicarbonato de di-*ter*-butilo por el grupo amino de **1**, produciendo la Dopamina-BOC **1a**, CO₂ y *ter*-butanol. Después **1a** se sometió a una reacción de dibencilación, usando un carbonato alcalino como base. En esta reacción, los protones fenólicos de **1a** son extraídos primeramente por el ión CO₃²⁻ los fenóxidos nucleófilos así obtenidos atacan al bromuro de bencilo a través de un mecanismo S_N2 y se genera la Bn-Dopamina-BOC **1b**. Finalmente, se remueve el grupo *t*-BOC de **1b** mediante una protonólisis empleando ácido trifluoroacético

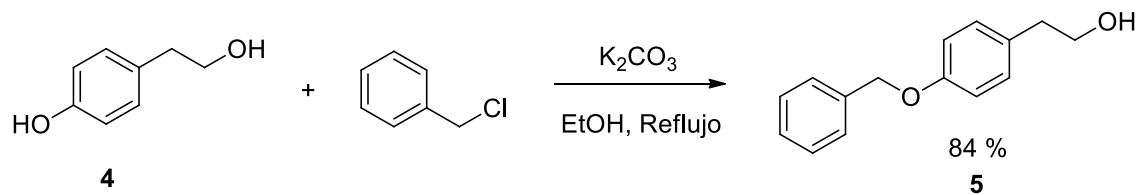
para producir la Bn-Dopamina **2**, con un rendimiento total global de 75 %. Los resultados obtenidos están de acuerdo con los registrados en la literatura.¹⁹



Esquema 10. Síntesis de la Bn-Dopamina **2**.

Síntesis del Bn-Tirosol **5**

Al igual que en la bencilación de la dopamina, para el tirosol se forma el fenóxido nucleófilo de **4** que reacciona vía una reacción S_N2 con el cloruro de bencilo para producir el Bn-Tirosol **5** (Esquema 11).

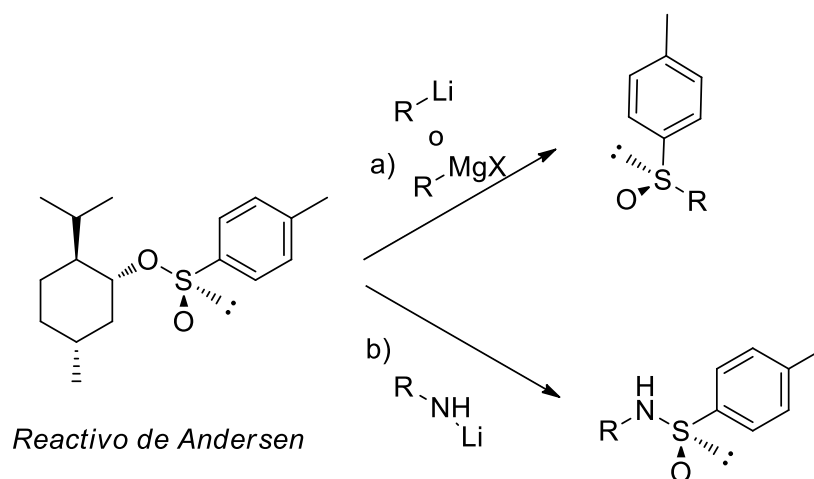


Esquema 11. Síntesis del Bn-Tirosol **5**.

En las condiciones empleadas esta reacción es regioselectiva, ya que por su acidez el fenol es más reactivo que el alcohol primario hacia la base y consecuentemente hacia la bencilación. La mayor acidez de un fenol sobre un alcohol se ha explicado porque su base conjugada (el fenóxido) estabiliza la carga negativa por resonancia en el anillo aromático.

4.3 Introducción del auxiliar quiral: reacción de *N*-sulfinilación

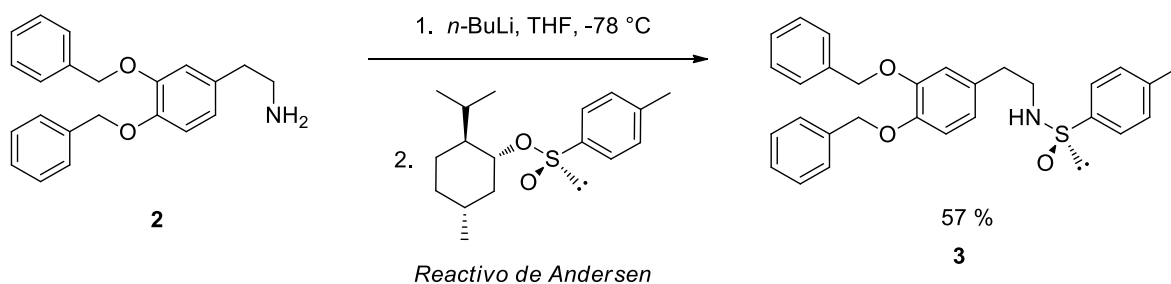
Se utilizó el *reactivo de Andersen*, el (*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo, para introducir el grupo sulfinilo en el compuesto **2**. Se sabe que cuando el *reactivo de Andersen* reacciona con un carbanión, comúnmente un reactivo de Grignard o un organolitio, el producto se obtiene con inversión de la configuración, ya que ocurre por un mecanismo S_N2.^{10, 11} Sin embargo, cuando la reacción se efectúa con un anión amiduro, ésta procede con retención de la configuración (Esquema 12).^{17, 18}



Esquema 12. Reacciones del *reactivo de Andersen* con a) un carbanión y b) un amiduro.

Síntesis de la Bn-Dopamina-SOpTol **3**

Cuando **2** reacciona con *n*-Butilitio (*n*-BuLi) se produce el amiduro nucleofílico, que posteriormente se adiciona al *reactivo de Andersen*, eliminando mentol y produciendo la Bn-Dopamina-SOpTol **3**, con un rendimiento del 57 % (Esquema 13).



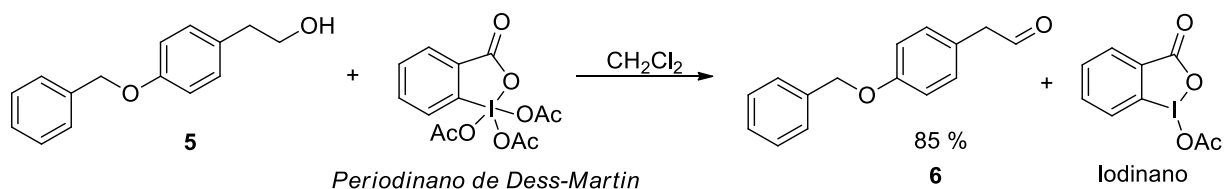
Esquema 13. Síntesis de la Bn-Dopamina-SO p Tol **3**.

4.4 Reacción de oxidación de Dess-Martin

El *Periodinano de Dess-Martin*, es uno de los reactivos más efectivos para convertir alcoholes primarios en aldehídos, alcoholes secundarios en cetonas y aminas primarias en iminas. Tiene las ventajas de que se usa en condiciones de reacción suaves (temperatura ambiente, pH neutro), un tiempo de reacción corto, emplea una metodología de trabajo simple, reacciona con alta quimioselectividad, produce rendimientos altos y su vida de anaquel es larga.²⁰

Síntesis del Bn-Tirosal **6**

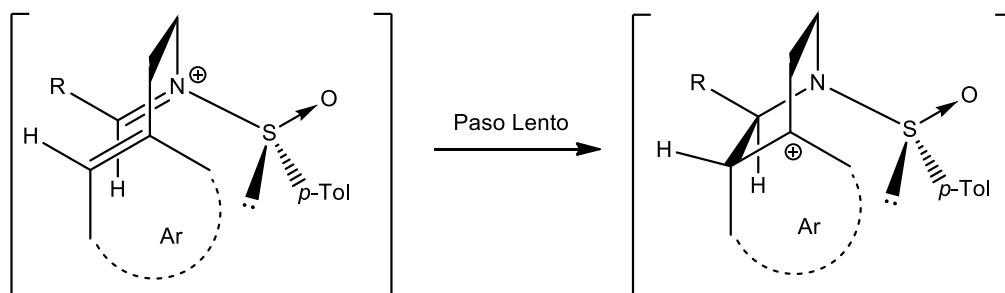
En la presente oxidación, el alcohol primario **5** pierde una molécula de H₂, por medio de la reducción del *Periodinano de Dess-Martin* y la formación de ácido acético. En el primer paso se da el intercambio de un ligante acetato por una molécula de **5**, generando ácido acético y el diacetoxialcoxiperiodinano como intermediario. Finalmente, el ion acetato actúa como base y desprotona el α -CH₂ del alcohol primario de **5**. Se producen el Bn-Tirosal **6**, el iodinano y ácido acético²⁰ (Esquema 14).



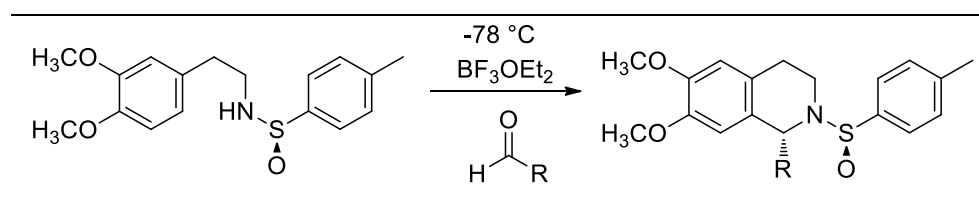
Esquema 14. Síntesis del Bn-Tirosal **6**.

4.5 Condensación asimétrica de Pictet-Spengler

La reacción de PS se puede entender como la conjunción de una reacción de adición nucleofílica al carbonilo y una reacción de S_EA intramolecular, en donde el paso lento de la reacción lo constituye la formación del carbocatión en la reacción S_EA , que también es el momento en el que se genera el centro estereogénico.



Esquema 15. Mecanismo propuesto por Sánchez-Obregón y colaboradores¹⁸ para explicar la estereoquímica resultante.



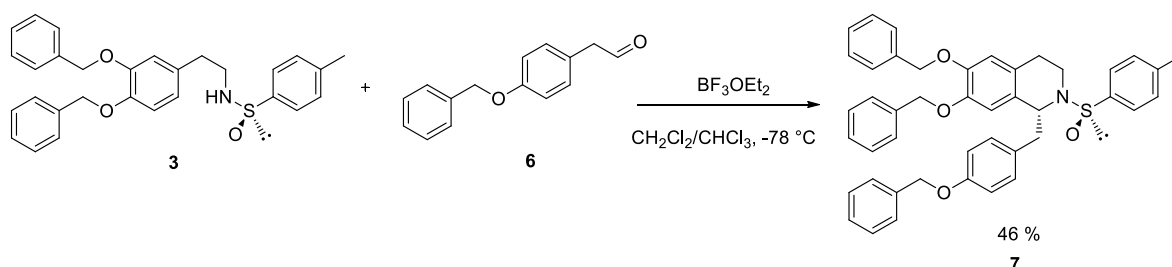
Rendimiento (%)	Relación diastereomérica*	R
89	93:7	
84	96:4	
85	91:9	
85	92:8	
43	96:4	
51	77:23	

Tabla 1. Reacciones de PS con distintos aldehídos, estudio realizado por Gremmen y colaboradores.¹⁷ Se muestra el diastéromero más abundante. *Se determinó por RMN ¹H.

Para explicar la estereoquímica obtenida cuando se emplea el grupo sulfinilo, se propone un intermediario cuya estructura es semejante a un ciclo de seis eslabones en conformación de bote, que se muestra en el Esquema 15. La reacción tiene lugar por la cara *pro-R* menos impedida, ya que el grupo *p*-tolilo está orientado hacia la cara *pro-S* y la bloquea.¹⁸ Se ha observado que al incrementar el tamaño de R, es decir, el tamaño del aldehído, disminuyen el rendimiento y la diastereoselectividad (Tabla 1).¹⁷

Síntesis de la Bn-Norcoclaurina-SO*p*Tol 7

El trifluoruro de boro cataliza la adición de **3** a **6** y se genera el ión iminio intermediario. Después ocurre la S_EA intramolecular en donde el inductor quiral bloquea una de las caras del ión iminio, formando la Bn-Norcoclaurina-SO*p*Tol **7** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de la Bn-Norcoclaurina-SO*p*Tol **7**. Se muestra el diastereómero predominante.

En la literatura se menciona que la mezcla de diastereómeros puede ser separada mediante cromatografía flash^{17, 18}; sin embargo, en nuestro caso no se lograron separar los diastereómeros de **7**, muy probablemente porque los tres grupos bencilo presentes en la molécula hicieron que la movilidad cromatográfica de ambos diastereómeros fuera muy similar.

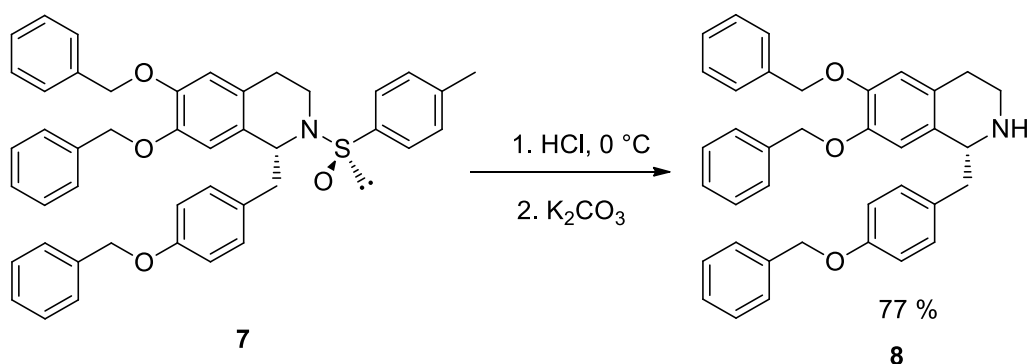
La mezcla de diastereómeros se estimó, por RMN ¹H, en un valor de 63:37. Debido a que se trabajó con un aldehído de mayor tamaño que los estudiados en la Tabla 1, tanto el rendimiento (46 %) como la proporción de diastereómeros (63:37) están de acuerdo con la tendencia registrada.

4.6 Remoción del auxiliar quiral

Una de las ventajas del empleo del grupo sulfinilo como inductor quiral es la facilidad con que se remueve en medio ácido, la reacción se lleva cabo en minutos, con rendimientos altos y excesos enantioméricos mayores al 98 %.¹⁷

Síntesis de la Bn-Norcoclaurina

Mediante la protonólisis del enlace N-S de **7** en condiciones ácidas suaves se produce la Bn-Norcoclaurina **8** (Esquema 16).



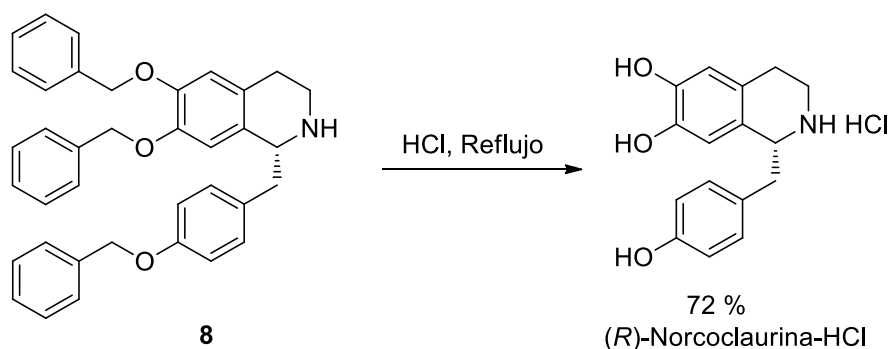
Esquema 16. Síntesis de la Bn-Norcoclaurina **8**. Se muestran el diastereómero y el enantiómero más abundantes.

4.7 Desprotección de los oxhidrilos fenólicos

Se han establecido varias metodologías para la remoción del grupo bencilo, desde, la más común, la hidrogenación catalítica con Pd/C, hasta, la más novedosa, empleando NiCl₂6H₂O/NaBH₄,²¹ sin embargo, se optó por la ruptura ácida, ya que en la literatura se han descrito desbencilaciones de THIQs empleando esta metodología.^{22, 23}

Síntesis de la Norcocloraurina-HCl

La ruptura ácida de los éteres bencílicos de **8** son reacciones S_N1 ; en el primer paso de la reacción el compuesto **8** se protona, después se producen los carbocationes bencílicos estables por resonancia y la Norcocloraurina-HCl, posteriormente, se genera el cloruro de bencilo como subproducto de la reacción (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de la Norcocloraurina-HCl. Se muestra el enantiómero predominante.

La estructura de la Norcocloraurina-HCl se identificó por comparación de las propiedades espectroscópicas, RMN ^1H ,²⁴ RMN ^{13}C ,^{13, 24} e IR¹⁴, así como del punto de fusión¹⁴ ($\text{pf}_{\text{teórico}}$ 249 °C respecto a $\text{pf}_{\text{experimental}}$ 249-250 °C) registrados en la literatura. La rotación óptica encontrada en la literatura¹⁴ para el compuesto *R* puro es de $[\alpha]_{\text{D}} + 25.0$, mientras que la obtenida por nosotros fue de $[\alpha]_{\text{D}} + 5.0$, de donde se deduce un exceso enantiomérico de aproximadamente del 20 %, es decir, una mezcla *R*:*S* de 60:40 que concuerda con el valor obtenido en la reacción de PS (63:37, sección 4.5).

Finalmente, considerando a la Dopamina como compuesto de partida, la síntesis tiene un rendimiento total global de 12 %.

5. Conclusiones

Se planeó y ejecutó una ruta sintética adecuada para la producción de la norcoclaurina, con base en los objetivos planteados:

- ✓ Se llevó a cabo el análisis retrosintético para establecer la ruta sintética.
- ✓ Se observó un bajo efecto del grupo sulfinilo como inductor quiral; de acuerdo a los antecedentes bibliográficos, esto ocurre porque el aldehído empleado es *voluminoso*.
- ✓ Se obtuvo la (+)-norcoclaurina con un rendimiento total global de 12 % y un $[\alpha]_D + 5.0$, que corresponde a una mezcla 60:40 de los enantiómeros *R:S*.

6. Parte experimental

6.1 Métodos generales

Los disolventes empleados se purificaron por destilación bajo atmósfera inerte; el tetrahidrofurano con sodio metálico en presencia de benzofenona como indicador; el diclorometano con pentóxido de fósforo y el hexano con hidróxido de sodio. El metanol grado reactivo, el éter etílico anhidro y los demás disolventes se obtuvieron comercialmente.

El proceso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina usando cromatofolios de gel de sílice 60 de 0.2 mm de espesor (Alugram Sil G/UV254) Macherey-Nagel, empleando como reveladores luz ultravioleta (lámpara mineralight UV L-58) y solución etanólica de ácido fosfomolibdico seguido de calentamiento.

Para la purificación por cromatografía en columna flash, se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 Merck (malla 230 a 400). El eluyente empleado se indica en cada caso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti en tubos capilares y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas se determinaron con un polarímetro Perkin-Elmer 343 a 20 °C utilizando la línea D del sodio (589 nm), concentración de 10 mg/mL y en cada caso se indica el disolvente empleado.

Los espectros en el IR se determinaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27.

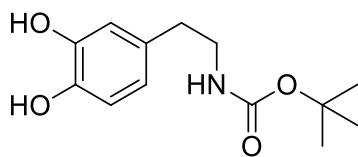
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en

espectrómetros Jeol Eclipse 300 y Bruker 400 DMX, a temperatura ambiente, utilizando disolventes deuterados. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), dd (doble de dobles), t (triple), c (cuádruple), m (múltiple).

Los espectros de masas se determinaron en espectrómetros Jeol JMS-SX 102A o JMSAX 505HA a 70 eV y 190°C.

6.2 Síntesis de la Dopamina-BOC¹⁹

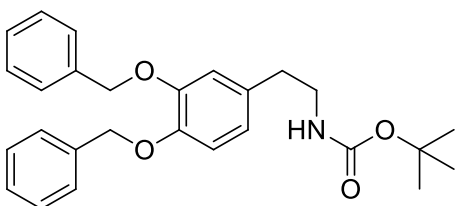
N-ter-Butoxicarbonil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina (**1a**)



El clorhidrato de dopamina **1** (480 mg, 2.54 mmol) se disolvió en dioxano/H₂O (2:1) (7.5 mL), se adicionó NaOH (102 mg, 2.54 mmol), se purgó con argón y se agitó durante 15 min. Se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (555 mg, 2.54 mmol) disuelto en dioxano (5 mL) y la reacción se agitó bajo atmósfera inerte, a temperatura ambiente, durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se adicionó acetato de etilo (20 mL) y se aciduló con etanol/HCl 10 % (8:2) (0.5 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Se colectaron las fases orgánicas, se lavaron con H₂O (3x15 mL), con salmuera (3x15 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía flash utilizando hexano/acetato de etilo (6:4) como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (585 mg, 91%), pf 133-134 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.44 (s, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156.1, 145.6, 144.0, 130.7, 119.7, 116.5, 116.0, 78.0, 42.5, 35.6, 28.8 (3xC). IR (KBr): 3486, 3374, 2968, 1677 cm⁻¹. EM-IE *m/z*: (M+1)⁺ = 254.

6.3 Síntesis de la Bn-Dopamina-BOC¹⁹

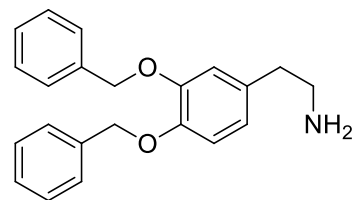
N-ter-Butoxicarbonil-2-(3,4-dibenciloxifenil)etilamina (**1b**)



El compuesto **1a** (506 mg, 2 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5 mL) y se agregó K₂CO₃ seco y finamente molido (829 mg, 6 mmol). La reacción se purgó con argón, se adicionó bromuro de bencilo (0.712 mL, 6 mmol) y enseguida se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el sólido se lavó con etér etílico (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con agua fría (3x15 mL), salmuera fría (2x15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto se recristalizó de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo un sólido blanco (755 mg, 87 %), pf 101-103 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (m, 10H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.44 (s, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 156.0, 149.1, 147.7, 137.5, 137.4, 132.5, 128.6 (4xC), 127.9 (2xC), 127.5 (4xC), 121.8, 115.9, 115.5, 79.3, 71.5 (2xC), 41.9, 35.8, 28.5 (3xC). IR (KBr): 3379, 2973, 1679, cm⁻¹. EM-IE *m/z*: M⁺ = 433.

6.4 Síntesis de la Bn-Dopamina¹⁹

2-(3,4-Dibenciloxifenil)etilamina (**2**)

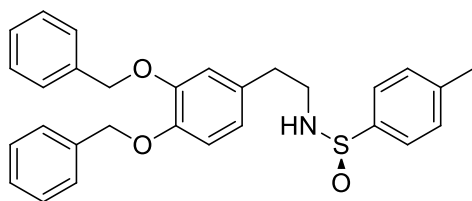


Se disolvió **1b** (500 mg, 1.15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), se enfrió en baño de hielo y se agregó gota a gota una solución de ácido trifluoroacético al 10 % en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL), se agregó solución acuosa de Na₂CO₃ al 5% (20 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2x15 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó en columna cromatográfica flash, utilizando como fase móvil acetato de

etilo/metanol/NH₄OH (85:10:5). Se obtuvo un líquido que posteriormente solidificó (362 mg, 95 %), pf 80-83 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.22 (m, 10H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H) 5.14 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 148.9, 147.6, 137.6, 137.5, 133.4, 128.6 (4xC), 127.9, 127.8, 127.5 (2xC), 127.4 (2xC), 121.8, 116.2, 115.4, 71.6, 71.5, 43.7, 39.6. IR (KBr): 3329, 3033, 2929, 2862 cm⁻¹. EM-IE *m/z*: M⁺ = 333.

6.5 Síntesis de la Bn-Dopamina-SO_pTol

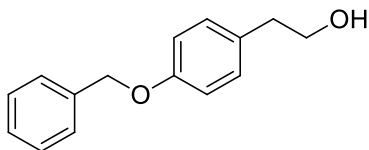
N-(*S*)-*p*-Toluensulfinil-2-(3,4-dibenciloxifenil)etilamina (**3**)



Se disolvió **2** (100 mg, 0.3 mmol) en THF anhidro (7.5 mL), se enfrió a -78 °C y se adicionó una solución 1.5 M de *n*-BuLi en hexanos (0.4 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se tornó amarilla; se agitó durante 20 min y se le adicionó rápidamente (*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo (90 mg, 0.3 mmol) disuelto en THF anhidro (5 mL). Se dejó reaccionar a -78 °C durante 20 min y después a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se detuvo agregando una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (2x15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó en columna cromatográfica flash, empleando como fase móvil acetato de etilo/hexano (1:1). Se obtuvo un sólido blanco (81 mg, 57 %), pf 90-93 °C, [α]_D + 53.0 (*c* 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 – 7.21 (m, 14H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.01 (t, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.39 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 149.0, 147.8, 141.3, 141.2, 137.5, 137.3, 131.9, 129.6 (2xC), 128.6 (4xC), 128.0, 127.9, 127.5 (2xC), 127.4 (2xC), 126.1 (2xC), 121.8, 116.0, 115.5, 71.5, 71.4, 42.2, 36.4, 21.4. EM-IE *m/z*: M⁺ = 471.

6.6 Síntesis del Bn-Tirosol

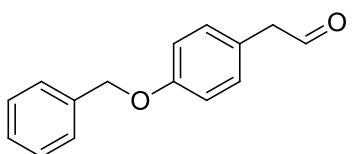
2-(4-Benciloxifenil)etanol (**5**)



Se mezcló tirosol **4** (0.77 g, 5.57 mmol), K_2CO_3 finamente molido (1.71 g, 12.37 mmol) y cloruro de bencilo (2.12 mL, 18.38 mmol) en etanol absoluto (15 mL). La mezcla se dejó reaccionar a reflujo durante 3 h, se concentró en el rotavapor y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (25 mL). La solución orgánica se lavó con NaOH acuoso al 5 % (3x15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil hexano/acetato de etilo (7:3). Se obtuvo un sólido blanco (1.063 g, 84 %), pf 80-82 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 – 7.27 (m, 5H), 7.15 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.81 (t, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 137.2, 130.8, 130.1 (2xC), 128.7 (2xC), 128.1, 127.6 (2xC), 115.1 (2xC), 70.1, 63.9, 38.4. IR (KBr): 3275, 2854 cm^{-1} . EM-IE m/z: M^+ = 228.

6.7 Síntesis del Bn-Tirosal

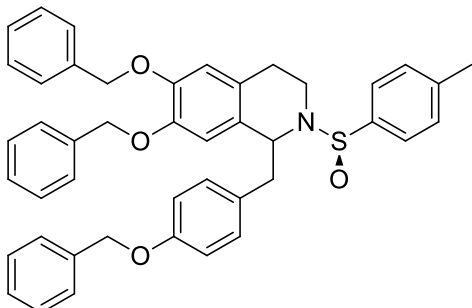
2-(4-Benciloxifenil)etanal (**6**)



Se disolvió **5** (0.88 mmol, 200 mg) en CH_2Cl_2 (10 mL) y se adicionó a una solución agitada del *reactivo de Dess-Martin* (0.97 mmol, 410 mg) en CH_2Cl_2 (7.5 mL). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó en columna cromatográfica flash utilizando como fase móvil hexano/acetato de etilo (85:15). Se obtuvo un sólido blanco (168 mg, 85 %), pf 42-44°C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.72 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 5H), 7.14 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.63 (d, J = 2.4 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.8, 158.3, 137.0, 130.8 (2xC), 128.7 (2xC), 128.1, 127.6 (2xC), 124.1, 115.5 (2xC), 70.2, 49.8. IR (KBr): 2832, 1713 cm^{-1} EM-IE m/z: M^+ = 226.

6.8 Síntesis de la Bn-Norcoclaurina-SOpTol

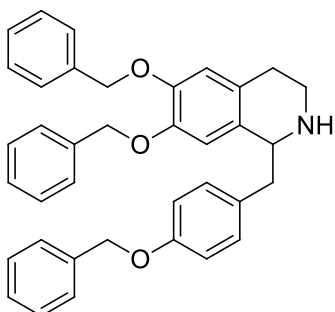
N-(*S*)-*p*-Toluensulfinil-1-[(4-benciloxifenil)metil]-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**7**)



Los compuestos **3** (500 mg, 1.06 mmol) y **6** (475 mg, 2.1 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂/CHCl₃ (1:1) (7 mL) y la solución se enfrió a -78 °C. Se agregó BF₃OEt₂ (0.285 mL, 2.3 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a -78 °C, durante 3 h. La reacción se detuvo con trietilamina (0.3 mL, 2.15 mmol) y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía flash empleando hexano/acetato de etilo (75:25) como eluyente. Se obtuvo un aceite que posteriormente solidificó (330 mg, 46 %), pf 47-49 °C, [α]_D + 14.5 (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.17 (m, 19H), 6.86 – 6.68 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.87 – 4.76 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 3.56 – 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.91 – 2.70 (m, 2H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 147.8, 146.7, 141.1, 140.5, 137.5, 137.4, 137.1, 131.0 (2xC), 130.6, 129.5 (2xC), 128.7 (2xC), 128.6 (2xC), 128.5 (3xC), 128.1, 127.9, 127.8, 127.6 (2xC), 127.4 (4xC), 126.6, 126.3 (2xC), 115.2, 114.7 (2xC), 113.8, 71.4, 71.1, 70.1, 57.8, 43.1, 40.9, 28.7, 21.5. EM-FAB m/z: MH⁺ = 680.

6.9 Síntesis de la Bn-Norcoclaurina

1-[(4-Benciloxifenil)metil]-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**8**)

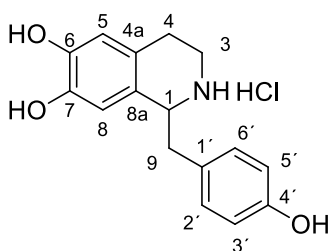


El compuesto **7** (150 mg, 0.22 mmol) se disolvió en etanol/CH₂Cl₂ (2:1) (3 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó HCl concentrado (0.07 mL, aprox 0.7 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 5 min, se agregó solución acuosa saturada de K₂CO₃ (1.5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4x10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en el rotavapor. El producto se purificó en columna cromatográfica flash empleando como fase móvil

acetato de etilo/metanol/trietilamina (85:14:1). Se obtuvo un sólido blanco (90 mg, 77%), pf 76-79 °C, $[\alpha]_D +11$ (*c* 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.29 (m, 15H), 7.14 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.18 (dt, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 147.7, 146.9, 137.6, 137.5, 137.2, 131.4, 131.3, 130.5 (2xC), 128.7 (2xC), 128.6 (4xC), 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6 (2xC), 127.5 (2xC), 127.4 (2xC), 115.6, 115.1 (2xC), 114.0, 71.9, 71.4, 70.2, 57.0, 41.7, 40.9, 29.5. IR (KBr): 3062, 3031, 2915 cm⁻¹. EM-IE *m/z*: M⁺ =541.

6.10 Síntesis de la Norcoclaurina-HCl

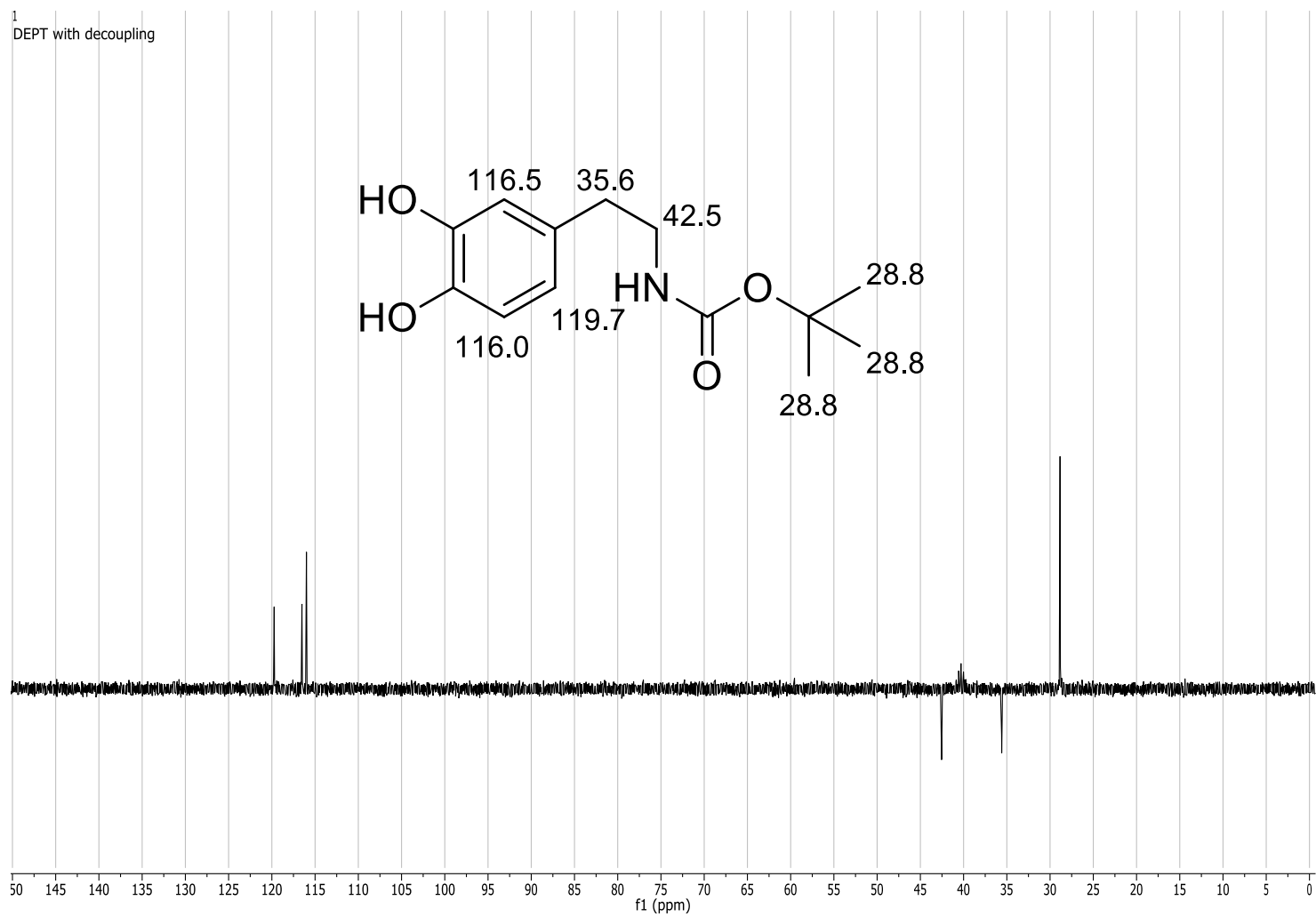
Clorhidrato de 1-[(4-hidroxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6,7-diol



El producto **8** (100 mg, 0.18 mmol) se disolvió en HCl conc./CH₃OH (3:7) (10 mL) y se calentó a reflujo durante 14 h. Se concentró en el rotavapor obteniéndose un sólido permanente que se lavó con éter etílico (2x10 mL) y luego se recristalizó de etanol/CH₂Cl₂. Se obtuvo un

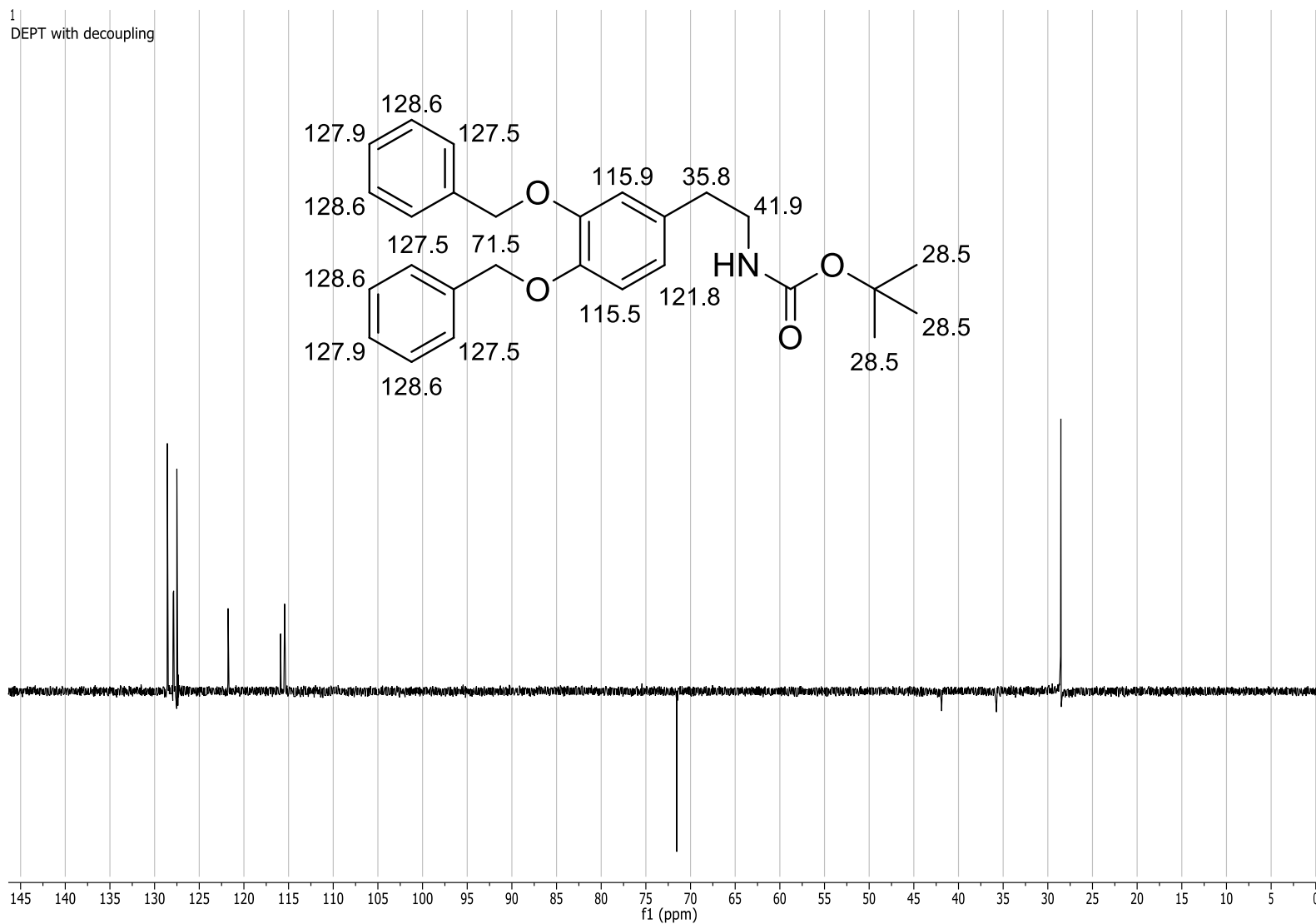
sólido blanco (40 mg, 72 %), pf 249-250 °C (desc.), $[\alpha]_D + 5.0$ (*c* 1.0, CH₃OH). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, H-2', H-6'), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, H-3', H-5'), 6.61 (s, H-5, H-8), 4.57 (m, H-1), 3.41 (m, H₂-3), 3.25 (m, H₂-9), 2.97 (m, H₂-4). RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ 156.9 (C-4'), 145.5 (C-6), 144.4 (C-7), 130.4 (C-2', C-6'), 125.7 (C-1'), 122.4 (C-8a), 122.3 (C-4a), 115.6 (C-3', C-5'), 114.9 (C-5), 112.9 (C-8), 56.6 (C-1), 39.6 (C-3), 39.2 (C-9), 24.4 (C-4). IR (KBr): 3192, 2792, 1593, 1516, 1449 cm⁻¹. EM-FAB *m/z*: M⁺ = 307.

6.11 Espectros de RMN ^{13}C DEPT-135

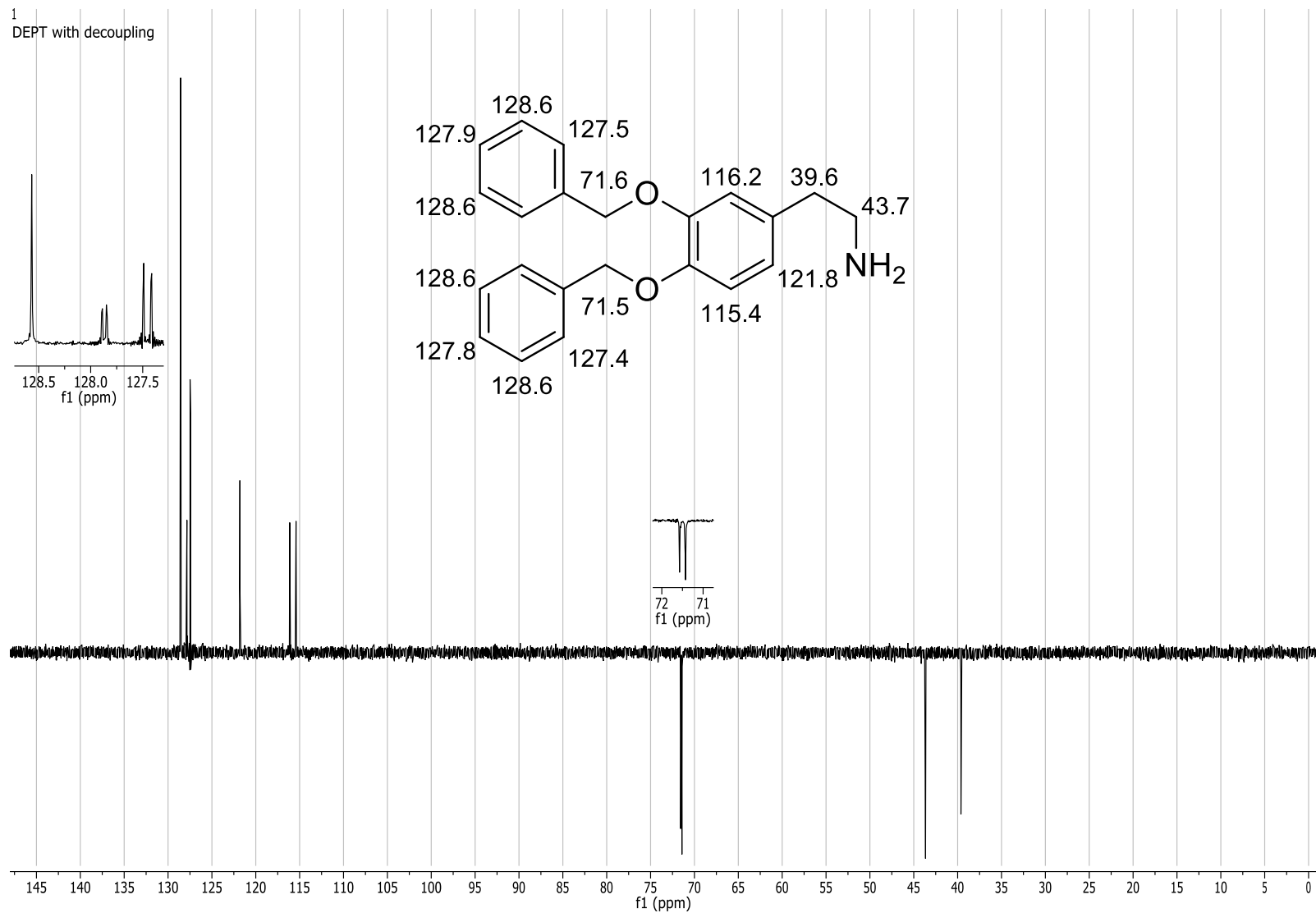


1. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de la Dopamina-BOC

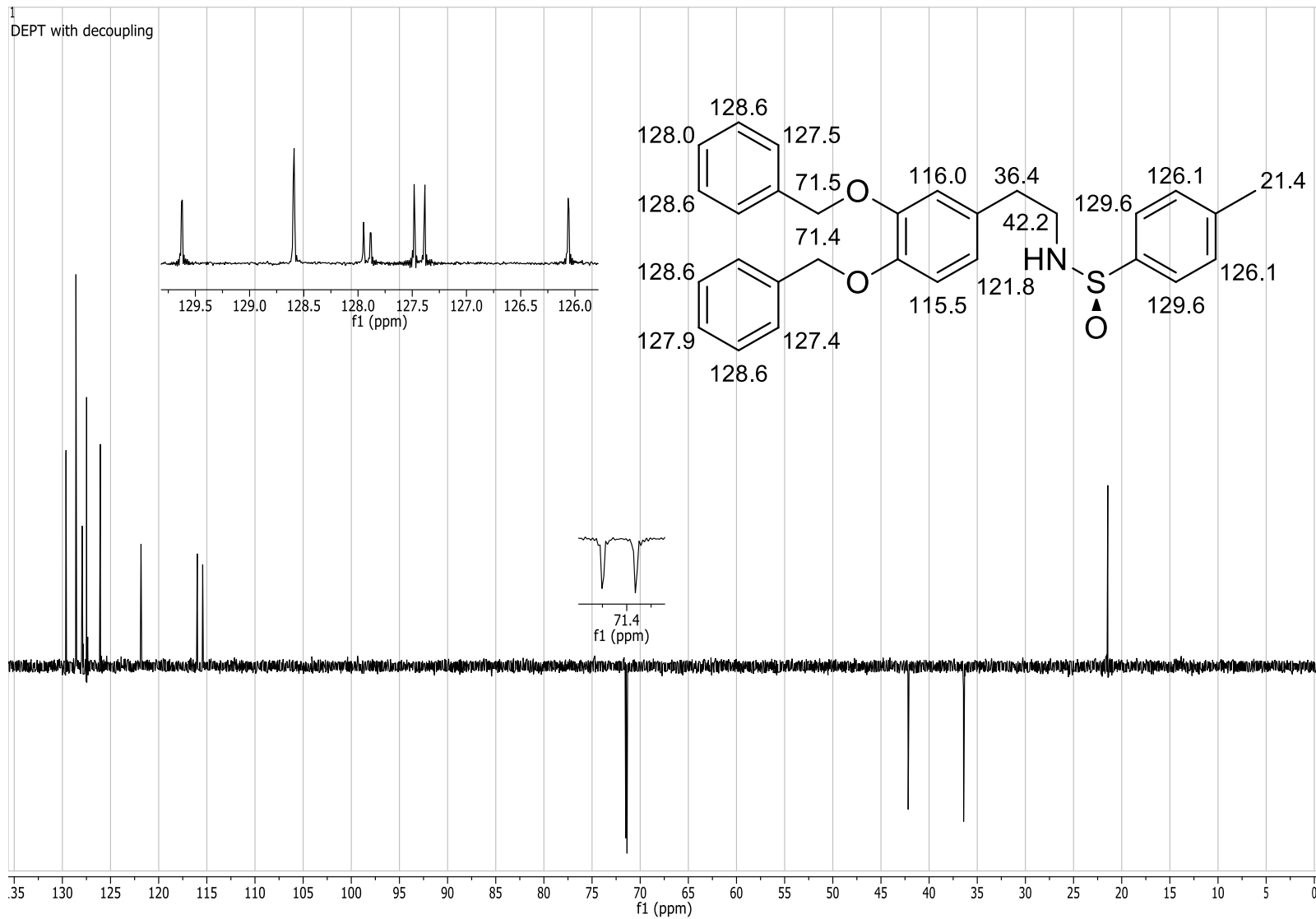
1
DEPT with decoupling



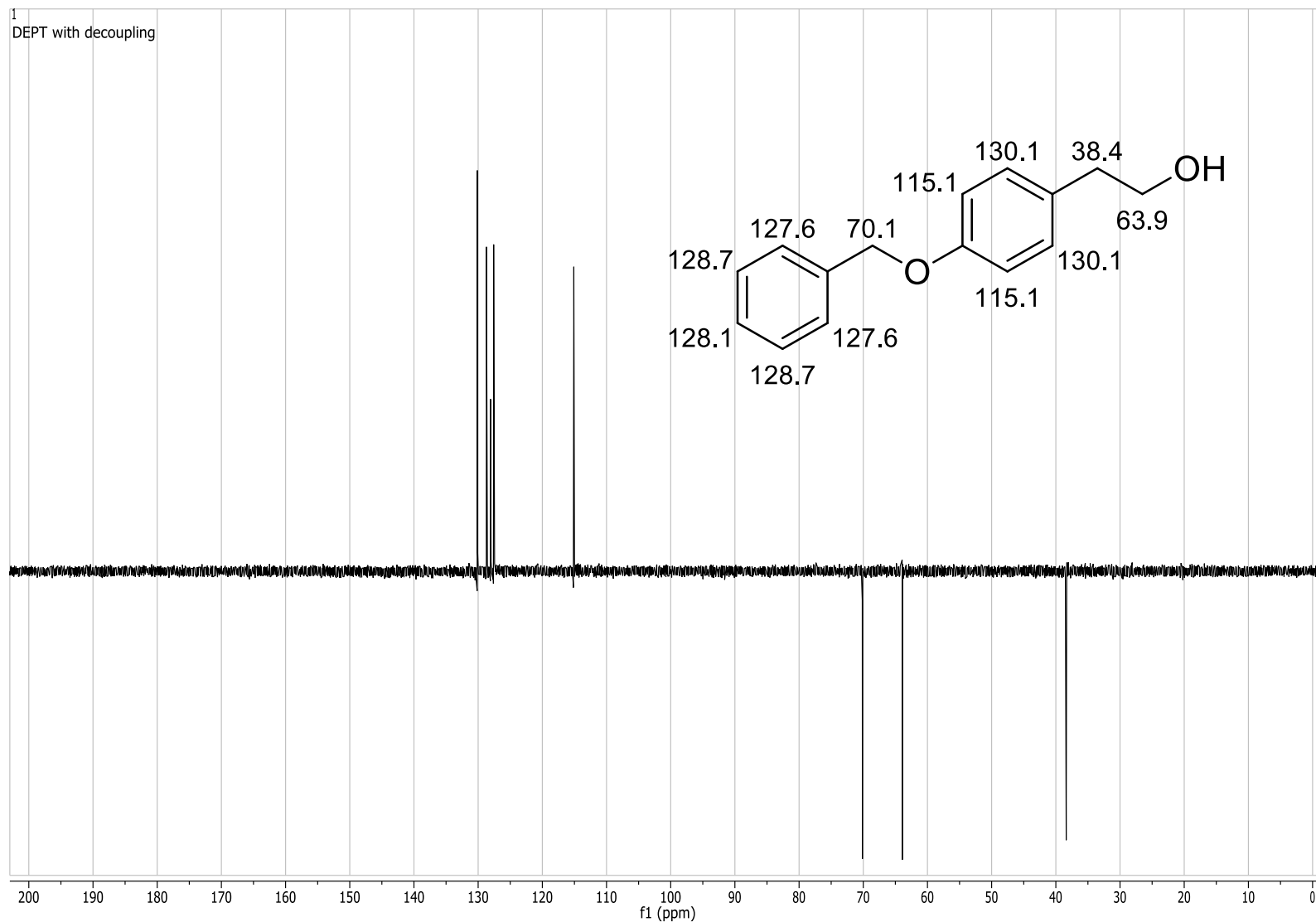
2. Espectro de RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃) de la Bn-Dopamina-BOC



3. Espectro de RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃) de la Bn-Dopamina

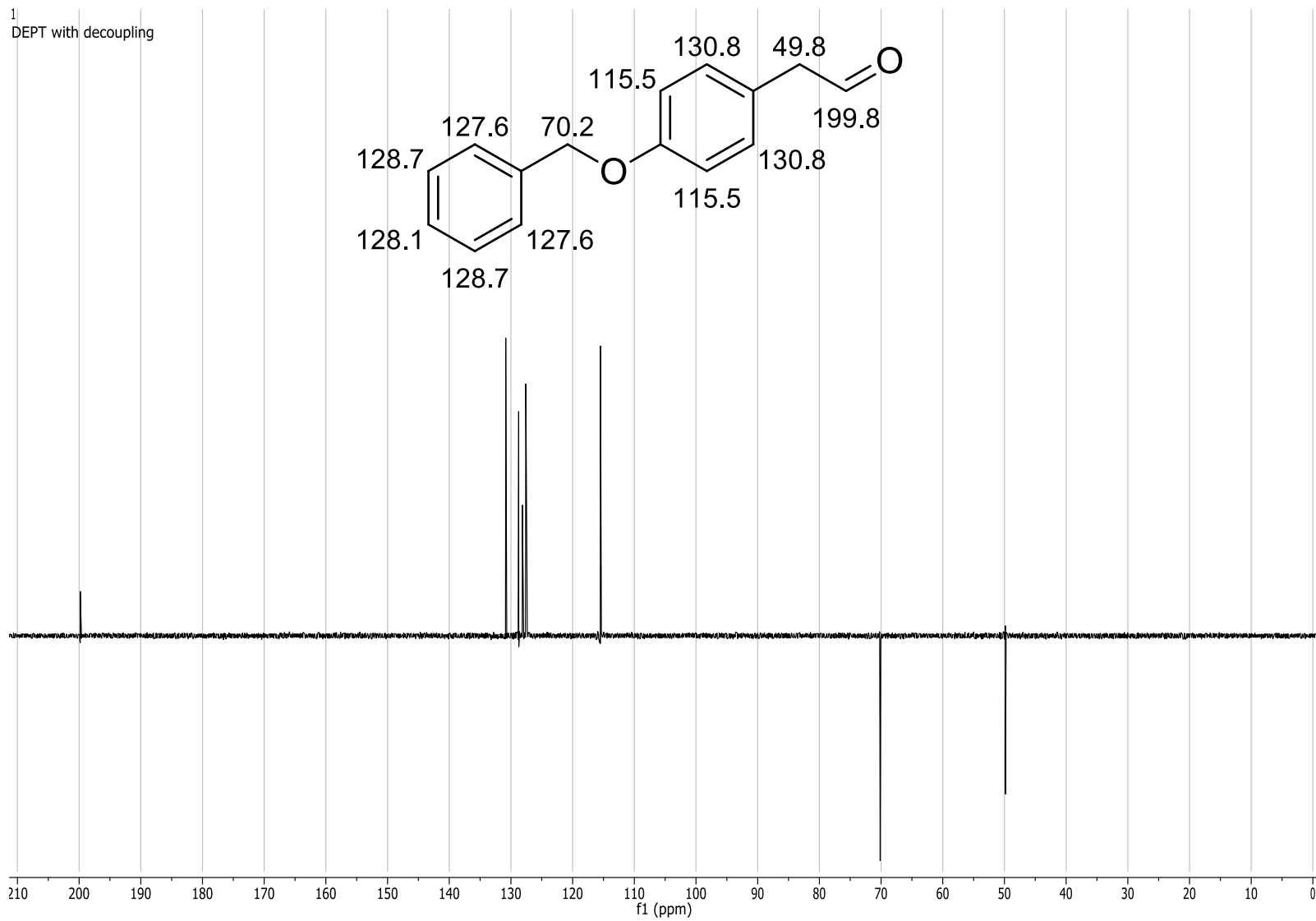


4. Espectro de RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃) de la Bn-Dopamina-SO₂Tol

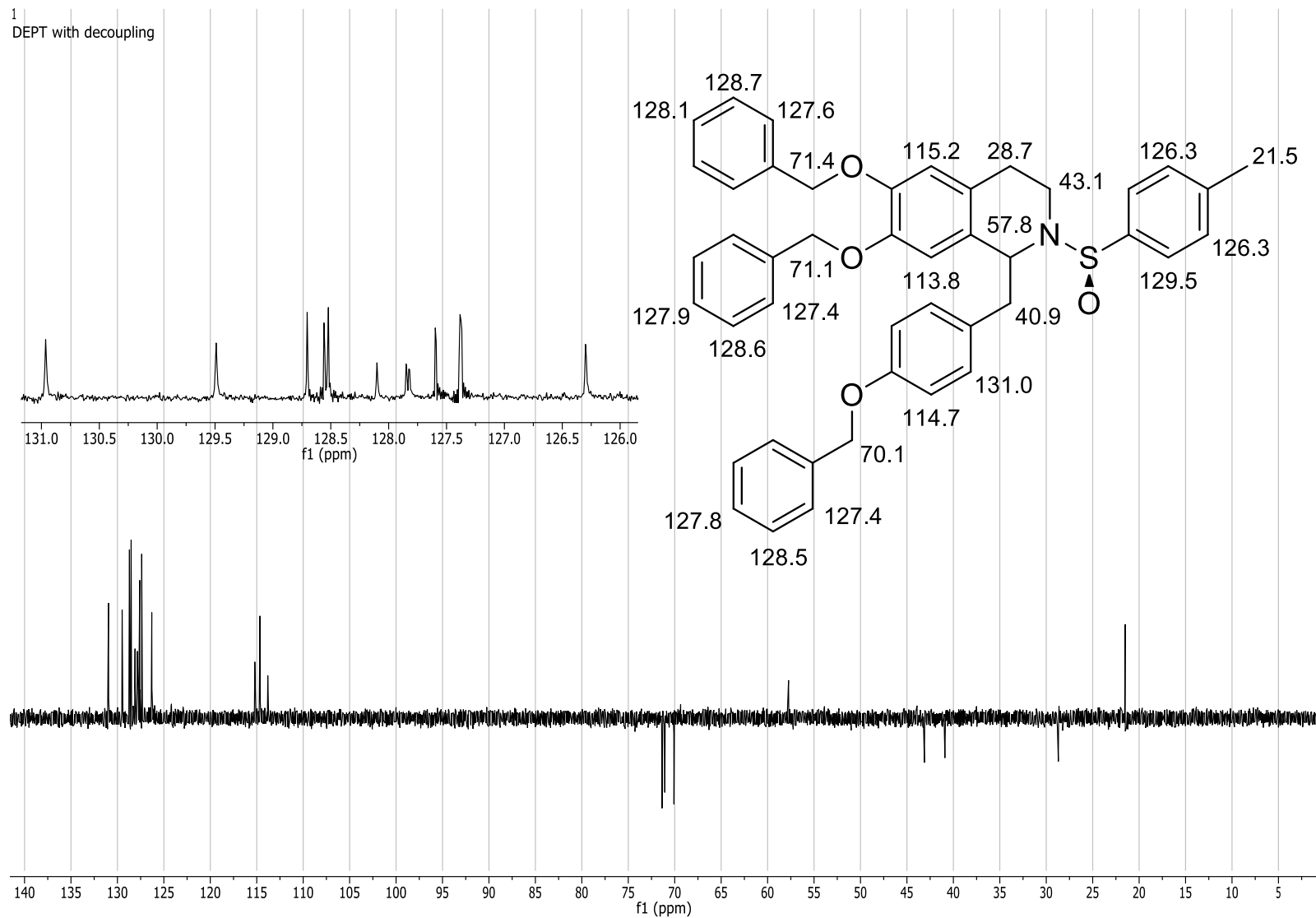


5. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) del Bn-Tirosol

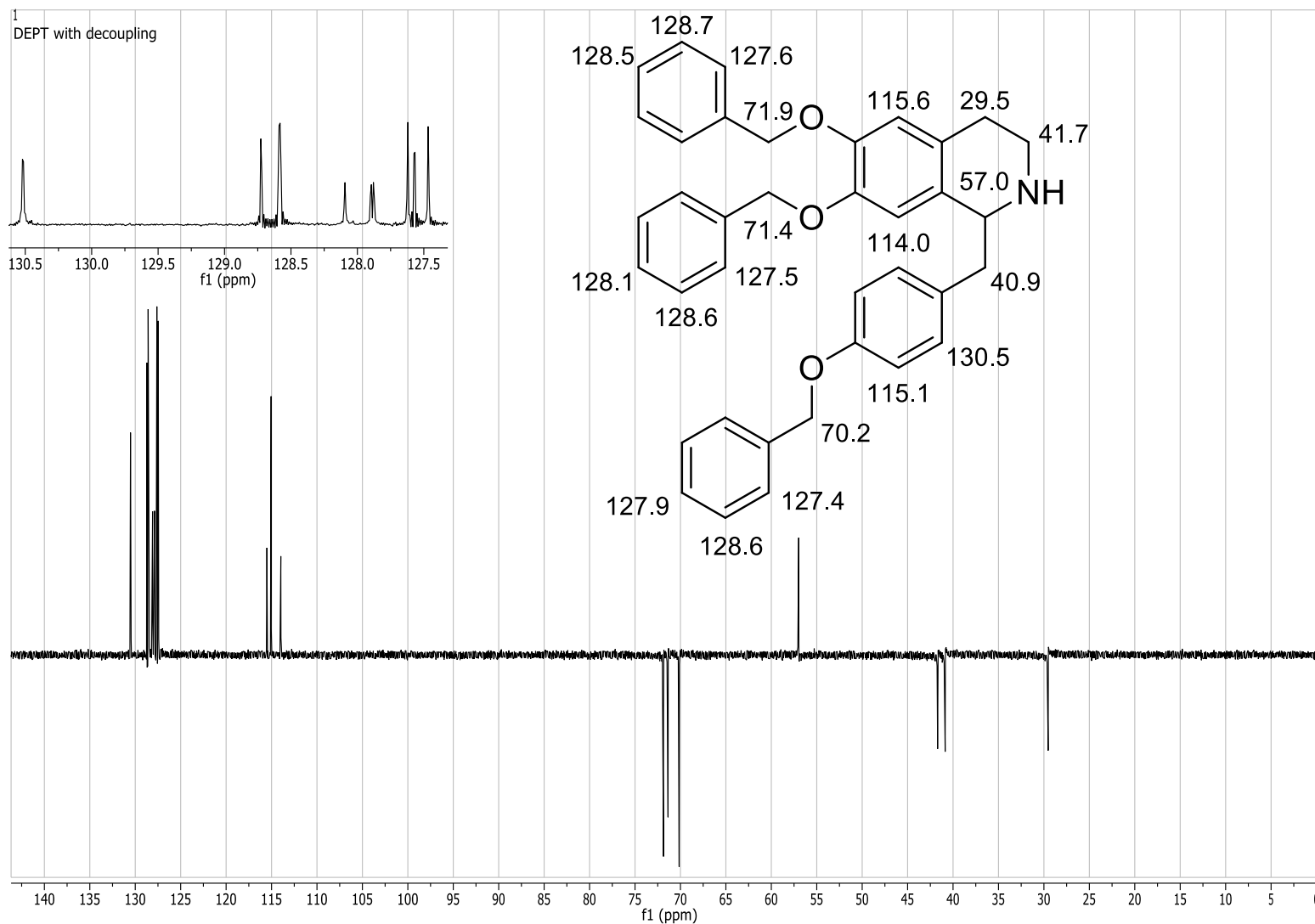
1
DEPT with decoupling



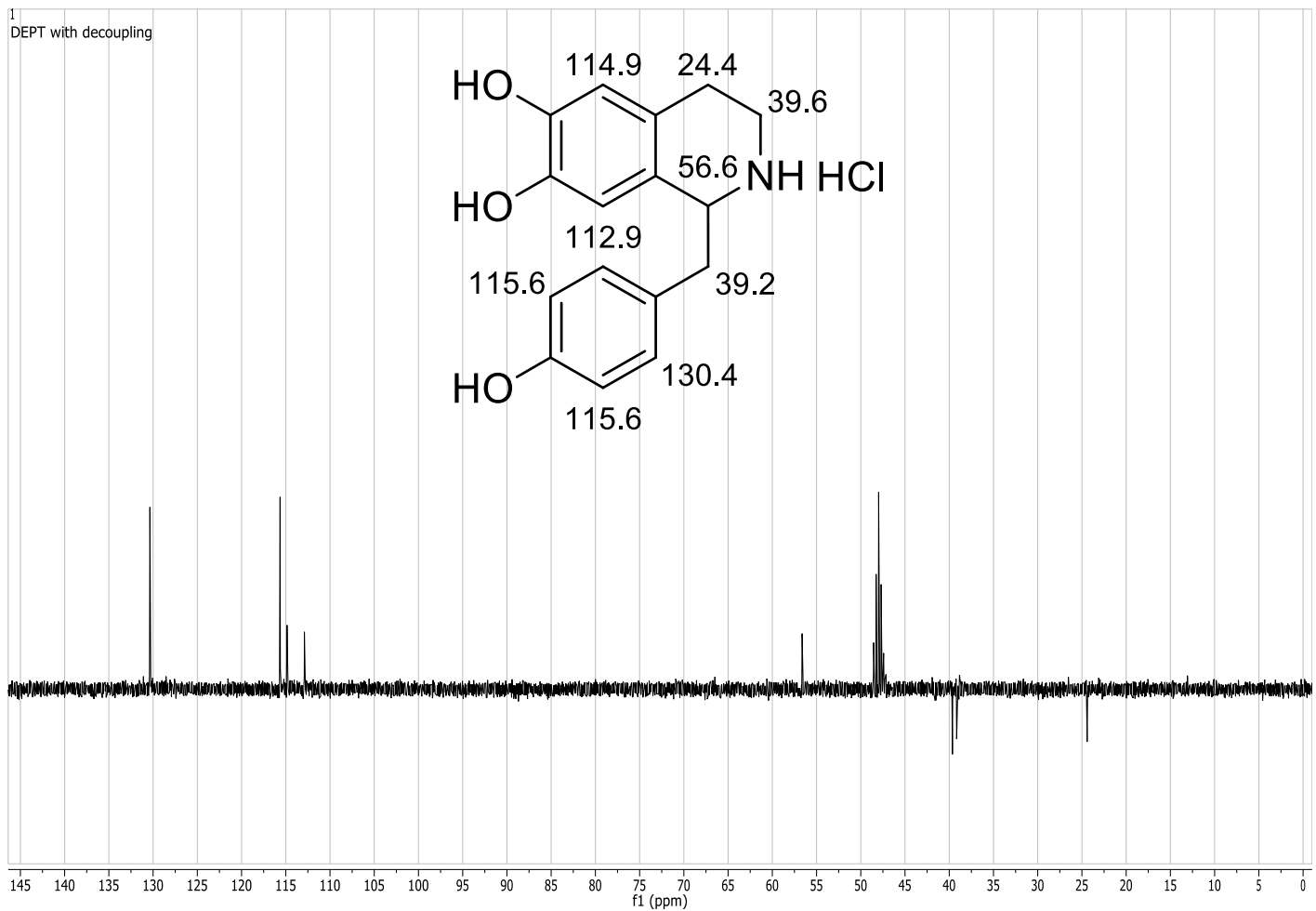
6. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) del Bn-Tirosal



7. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) de la Bn-Norcoclorina-SO₂pTol



8. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) de la Bn-Norcoclorina



9. Espectro de RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CD₃OD) de la Noroclaurina-HCl

7. Referencias bibliográficas

1. Corey, E. J.; Chelg, X. *The logic of chemical synthesis*. Jonh Wiley & Sons Eds. New York. 1989, p. 1-17.
2. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*. Oxford University Press Ed. Oxford. 2000, p. 643.
3. Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
4. Schöpf, C.; Lehmann G. *Liebig's Annalen*. **1935**, 518, 1.
5. Warren, S.; Wyatt P. *Organic Synthesis: The disconnection approach*. 2nd Ed. Jonh Wiley & Sons Eds. UK. 2008, p. 1-5.
6. Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030.
7. Tatsui, G. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, 48, 92 [*Chem. Abs.* **1928**, 22, 3415].
8. Stöckigt, J.; Antonchick, A.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8538.
9. Youn, S. W. *Org. Prep. Proc. Int.* **2006**, 38, 505.
10. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
11. a) Andersen, K. *The Chemistry of sulfones and sulfoxides*. Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C., Eds. Wiley. New York. 1998, Chapter 3. b) Solladié, G.; Carreño, M. *Organosulfur Chemistry Synthetic Aspects*. Page, P., Ed. Academic: New York, 1995, p. 1-47. c) García-Ruano, J.; Alemán, J.; Cid, M.; Fernandez-Ibañez, M.; Maestro, M.; Martín, M.; Martín-Castro, A. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008, Chapter 3, p. 55-161.
12. a) Walker, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1992**, 3, 961. b) Pellisier, H. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 5559. c) Gothelf, K.; Jorgensen, K. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

13. Tsukiyama, M.; Ueki, T.; Yasuda, Y.; Kikuchi, H.; Akaishi, T.; Okumura, H.; Abe, K. *Planta Medica*. **2009**, *75*, 1393.
14. Pyo, M. K.; Lee, D. H.; Kim, D. H.; Lee, J. H.; Moon, J. C.; Chang, K. C.; Yun-Choi, H. S. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4110.
15. Kam, S. C.; Do, J. M.; Choi, J. H.; Jeon, B. T.; Roh, G. S.; Chang, K. C.; Hyun, J. S. *Int. J. Impotence Research*. **2012**, *24*, 77.
16. Kashiwada, Y.; Aoshima, A.; Ikeshiro, Y.; Chen, Y. P.; Furukawa, H.; Itoigawa, M.; Fujioka, T.; Mihashi, K.; Cosentinof, L. M.; Morris-Natschke, S. L.; Leeg, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 443.
17. Gremmen, C.; Wanner, M. J.; Koomen, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8885.
18. Sánchez-Obregón, R.; Ortiz B.; Mastranzo V. M.; Yuste, F.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1893.
19. Chenjie, X.; Keming, X.; Hongwei, G.; Rongkun, Z.; Hui, L.; Xixiang, Z.; Zhihong, G.; Bing X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9938.
20. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
21. Chouhan, M.; Kumar, K.; Sharma, R.; Grover, V.; Nair, V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4540.
22. Christoff, J. J.; Bradley, L.; Miller, D. D.; Lei, L.; Rodriguez, F.; Fraundorfer, P.; Romstedt, K.; Shams, G.; Feller, D. R. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 85.
23. Mohler, M. L.; Kang, G.; Hong, S.; Patil, R.; Kirichenko, O. V.; Li, W.; Rakov, I. M.; Geisert, E. E.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5845.
24. Bonamore, A.; Rovardi, I.; Gasparrini, F.; Baiocco, P.; Barba, M.; Molinaro, C.; Botta, B.; Boffia, A.; Macone, A. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1623.