



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
Facultad de Ciencias Químicas
Instituto de Ciencias**

TESIS DE MAESTRÍA

**OBTENCIÓN DE AMIDAS DERIVADAS DEL ACIDO 3,4-
DIMETOXIFENIL ACÉTICO Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS
DE LA *CRISPINA A***

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

I. Q. TOMASA RODRÍGUEZ TZOMPANTZI

DIRECTORES DE TESIS

DRA. MARÍA LAURA A. OREA FLORES

DR. DINO GNECCO MEDINA

CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS

PUEBLA, PUE. ABRIL DE 2016



La presente tesis fue desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias (ICUAP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección de la Dra. María Laura Asunción Orea Flores y del Dr. Dino Gnecco Medina.

Para el desarrollo de este trabajo se contó con el apoyo económico recibido con la asignación de beca CONACyT 591413 y al financiamiento otorgado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) al proyecto ORFM-NAT-15-I y GNMD-NAT-15-1

Agradecimientos

Quiero agradecer a mis directores de tesis Dra. María Laura Asunción Orea Flores y Dr. Dino Gnecco Medina por su confianza, consejos y orientación durante mi formación, así como en la realización de mi tesis.

Al Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dr. Jorge Rigoberto Juárez Posadas y al Dr. David Miguel Aparicio Solano por su apoyo durante mi estancia en el laboratorio

A mis compañeros de laboratorio, ya que juntos aprendimos de nuestros conocimientos y habilidades.

A la Comisión Revisora: Dr. Jorge Rigoberto Juárez Posadas, Dr. David Miguel Aparicio Solano, Dr. José Jaime Vázquez Bravo y Dra. Rosa Luisa Meza León por sus valiosos comentarios durante la revisión de este trabajo.

Dedicatoria

A mi pequeña familia por todos los momentos que hemos pasado, en especial a mi hija que es el motor que me inspira en seguir adelante.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	i
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Síntesis de (-)-salsolidina 2	5
2.2 Síntesis de (±)-laudanosina 7	6
2.3 Síntesis de crispina A.	7
2.3.1 Síntesis de crispina A racémica	7
2.3.2 Síntesis enantioselectiva de (+)-crispina A	10
3. OBJETIVOS	14
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	17
4.1 Síntesis de 4- bromo- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) butanamida 27	17
4.2 Síntesis del 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-nolina 28 .	20
4.3 Obtención de la (±)-crispina A	22
4.4 Síntesis asimétrica de la crispina A.	25
4.5 Síntesis de (<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina 29 .	26
4.6 Reducción de la amida 30 .	31
4.7 Síntesis de <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) - <i>N</i> -(1-feniletíl) butanamida 31 .	32
4.8 Síntesis de la 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-(<i>R</i>)-1-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 32 .	34
4.9 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolina quiral 33 vía la hidrogenólisis de 32 .	36
4.10 Síntesis de la crispina A.	38

5. CONCLUSIONES	41
6. PARTE EXPERIMENTAL	42
GENERALIDADES	
6.1 Síntesis de 4- bromo- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) butanamida 27	44
6.2 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-nolina 28 .	46
6.3 Síntesis de (±)-crispina A.	48
6.4 Síntesis de (<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina 29 ..	49
6.5 Síntesis de (<i>R</i>)-2-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1-feniletíl) acetamida 30 .	50
6.6 Reducción de la amida quiral 30 .	52
6.7 Síntesis de <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) - <i>N</i> -(1-feniletíl) butanamida 31 .	53
6.8 Síntesis de la 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-(<i>R</i>)-1-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 32 .	55
6.9 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-nolina quiral 33 .	57
6.10 Síntesis de la (<i>R</i>)-(+)- crispina A	58
7. BIBLIOGRAFÍA	60

ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	Rotación específica
AcOEt	Acetato de etilo
AgOAc	Acetato de plata
AIBN	Azobisisobutironitrilo
$AlCl_3$	Tricloruro de aluminio
anh.	Anhidro
Ar	Aromático
$B(OH)_3$	Ácido bórico
$BH_3S(CH_3)_2$	Sulfuro de dimetilborano
$C_6H_5NO_2$	Nitrobenceno
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
DMF	Dimetilformamida
Et_2OBF_3	Trifluoruro de boro eterato de dietilo
Et_3NHCl	Cloruro de trietilamina
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
HCO_2H	Ácido fórmico
Hz	Hertz
IR	Infrarojo
J	Constante de acoplamiento
K_2CO_3	Carbonato de potasio
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio

LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
MeCN	Acetonitrilo
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaCNBH ₃	Cianoborohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
nBu ₃ SnH	Hidruro de tributilestaño
PCl ₅	Pentacloruro de fósforo
Pd	Paladio
Ph	Fenilo
POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
ppm	Partes por millón
p-TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Rh	Rodio
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
SiO ₂	Gel de sílice
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
T. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Zn	Zinc

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. Se han aislado principalmente en plantas superiores y se han encontrado en más de 100 familias de fanerógamas (aquellas plantas que se reproducen por semillas generadas en sus inflorescencias), en menor proporción en criptógamas (plantas que tienen sus órganos reproductores ocultos) del tipo licopodios, microorganismos (ergot) y animales: peces y sapos (bufotenina). Su actividad biológica a nivel del sistema nervioso, dio pie a las primeras investigaciones, siendo los alcaloides las primeras sustancias naturales estudiadas.¹

Históricamente se han usado extractos de plantas, anfibios entre otros como medicina, pócimas o venenos y actualmente el 25% de las sustancias usadas en medicina se han obtenido de plantas que contienen alcaloides, además de otros compuestos orgánicos.

En general, el interés histórico por el estudio y síntesis de compuestos de origen natural, se basa en la ampliación del conocimiento de sus propiedades medicinales y toxicológicas. Muchos alcaloides quirales enantiopuros de origen natural han servido como modelos para proponer nuevas metodologías de síntesis asimétrica de este tipo de compuestos.

Hoy en día se conocen alrededor de 12000 alcaloides con una gran variedad de estructuras.² Dentro de estos, encontramos a los alcaloides isoquinolínicos como son la papaverina y dimetisoquina. Figura 1.

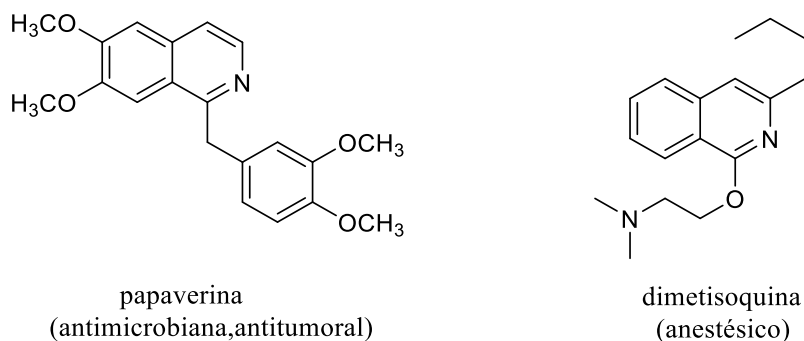


Figura 1.

También se encuentran importantes alcaloides derivados de las *N*-alquil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas o tetrahydroisoquinolinas. Entre ellos la (-)-salsolidina que inhibe la actividad de la enzima metiltransferasa, la (+)-laudanosina que disminuye el umbral convulsivo, la trolina que posee una actividad antibacterial,³ y la crispina A, que presenta actividad antitumoral.⁴ Figura 2.

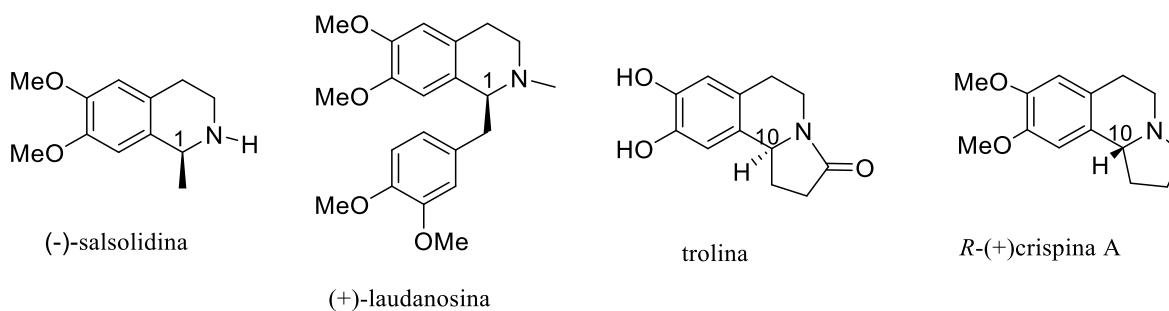


Figura 2.

Estos alcaloides además de ser tetrahidroisoquinolinicos, tienen un común denominador estereoquímico, esto es un carbono asimétrico en la posición C-1 o C-10. Esta última característica ha motivado a algunos investigadores para proponer tanto la síntesis formal como asimétrica de estos alcaloides. A continuación se presenta un resumen de las propuestas de síntesis desarrolladas en las últimas dos décadas.

2. ANTECEDENTES

Cada vez son mayores los esfuerzos por generar nuevos intermediarios no quirales y quirales enantiopuros que puedan ser funcionalizados y permitan acceder a los compuestos deseados. Para llevar a cabo la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos se busca desarrollar procedimientos que generen intermediarios quirales enantiopuros que sean química y estereoquímicamente estables, esto es necesario para considerar estos compuestos como punto de partida para en la síntesis de una gran variedad de productos quirales con buenos rendimientos globales.

Estos intermediarios se pueden preparar utilizando compuestos naturales enantiopuros como carbohidratos, aminoácidos, aminoalcoholes o aminas primarias, los cuales al incorporarse en una estructura permite generar nuevos centros quirales con una diastereoselectividad, lo que da como resultado una mezcla de diastereoisómeros en diferentes proporciones, conocido como exceso diastereoisomérico.

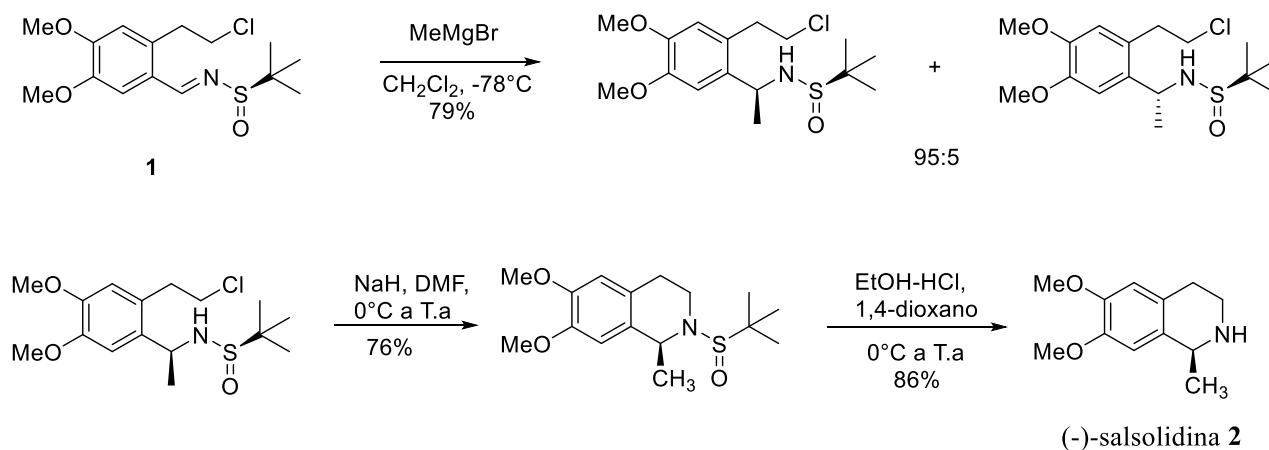
Los intermediarios enantiopuros deben cumplir con dos requisitos fundamentales: primero tener una alta estabilidad química y segundo, presentar una total estabilidad estereoquímica en las condiciones de reacción a las cuales sea sometido.

Si los diastereoisómeros se pueden separar, son estables y la eliminación del auxiliar quiral o parte de él se lleva a cabo sin alteración de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico generado, se puede decir que la proporción diastereoisomérica determinada desde el crudo de la reacción por RMN de ^1H es una medida muy aproximada de los excesos enantioméricos.

A continuación se resumen algunos reportes representativos que describen la síntesis de este tipo de alcaloides.

2.1 Síntesis de (-)-salsolidina 2

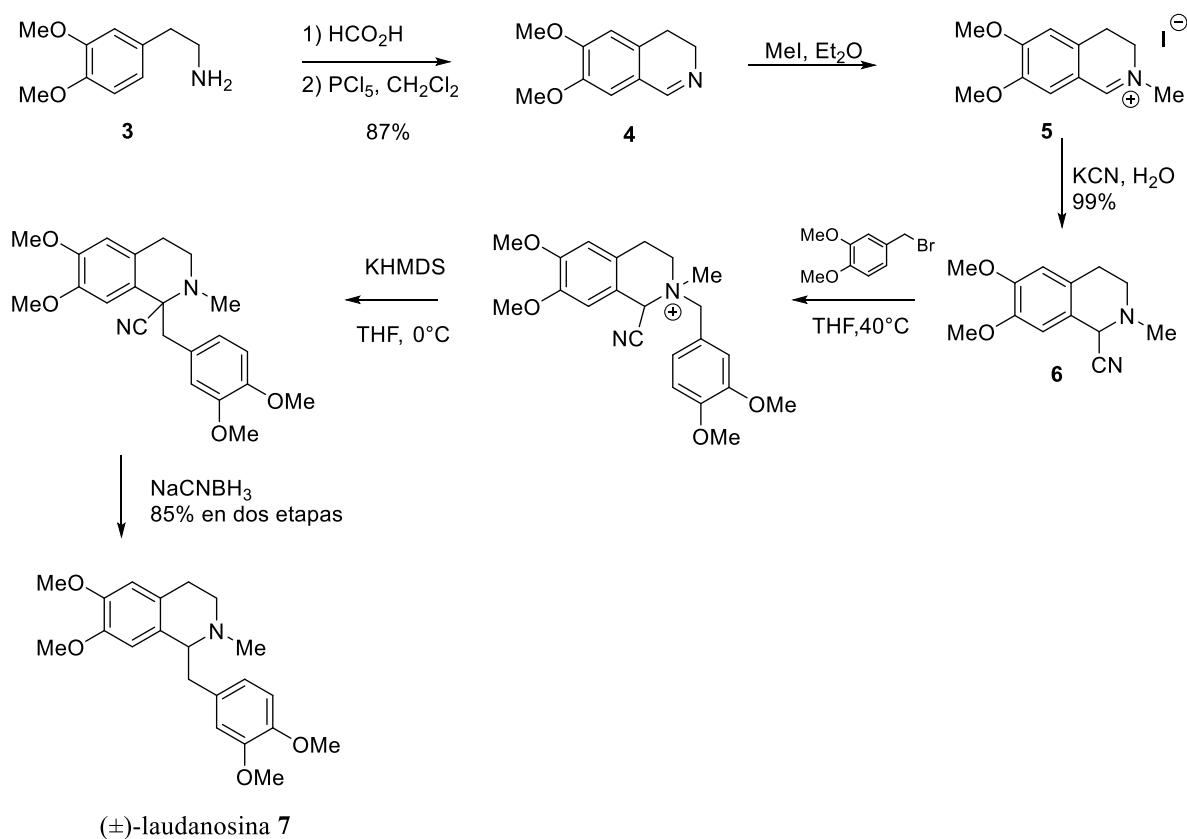
Senkar y colaboradores⁵ en 2013, reportaron la síntesis de la (-)-salsolidina, haciendo reaccionar la *N*-sulfinilaldimina **1** con bromuro de metilmagnesio generando la metilsulfinilamida en una relación diastereoisomérica 95:5 y un rendimiento del 79%. Posteriormente realizaron la ciclación intramolecular del compuesto mayoritario seguida de la eliminación del grupo sulfinil obteniendo la (-)-salsolidina **2** en un rendimiento global del 60%. Esquema 1.



Esquema 1

2.2 Síntesis de (±)-laudanosina 7.

En el 2013 Orejarena y colaboradores⁶ reportaron la síntesis de (±)-laudanosina. Para esta síntesis, realizaron la condensación de la 3,4-dimetoxifeniletamina **3** con ácido fórmico seguido de una ciclación Bischler-Napieralski obteniendo la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina **4** en un rendimiento del 87%. Este compuesto lo trataron con yodometano accediendo a la sal de iminio **5** y posteriormente la hicieron reaccionar con KCN formando el α-aminonitrilo **6**. Después de tres etapas, obtuvieron el compuesto deseado **7** en un rendimiento global del 70%. Esquema 2.



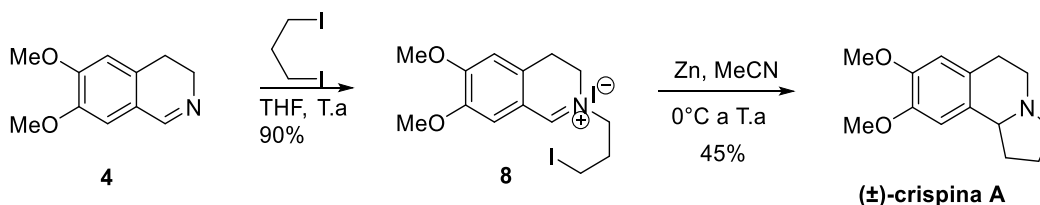
Esquema 2

2.3 Síntesis de crispina A.

El alcaloide (*R*)-(+)-crispina A fue aislado de los cardos de Mongolia *Carduus Crispus*.⁷ Los extractos de esta planta han sido utilizados en la medicina china tradicional en el tratamiento de resfriados, dolores de estómago y reumatismo. El alcaloide crispina A es considerado desde entonces como un producto natural de interés, en gran parte debido a su actividad citotóxica y similitud con congéneres conocidos que muestra una actividad antidepresiva.⁸ A continuación se presentan algunos reportes que describen tanto su síntesis racémica como enantiopura.

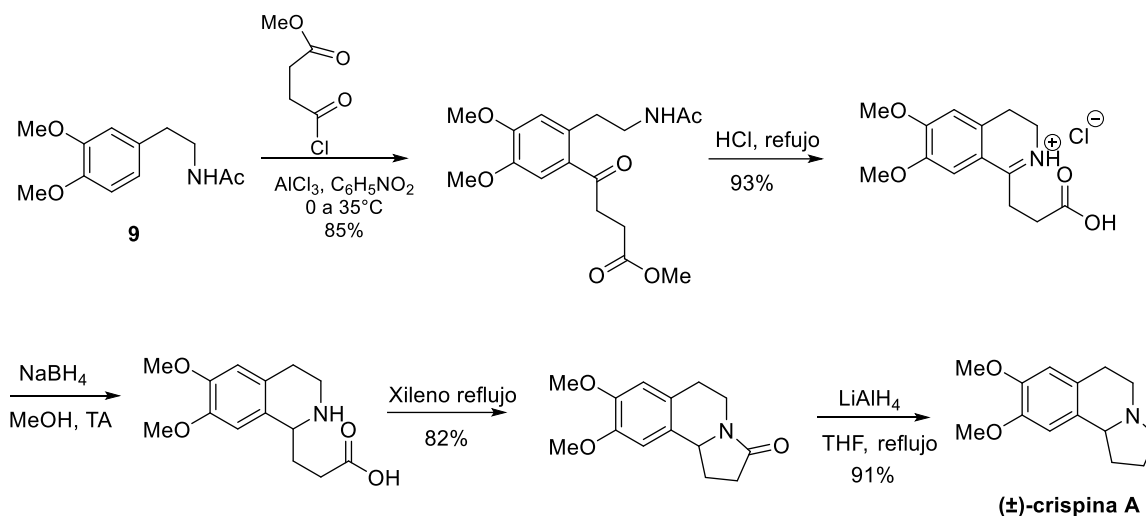
2.3.1 Síntesis racémica de crispina A

En 1983 Shono y colaboradores⁹ hicieron reaccionar la 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi isoquinolina **4** con el 1,3-diiodopropano en THF a temperatura ambiente, generando la sal de iminio **8** en un rendimiento del 90%. Posteriormente esta sal la trataron con zinc en acetonitrilo a 0°C accediendo a la crispina A racémica en un rendimiento global del 40%. Esquema 3.



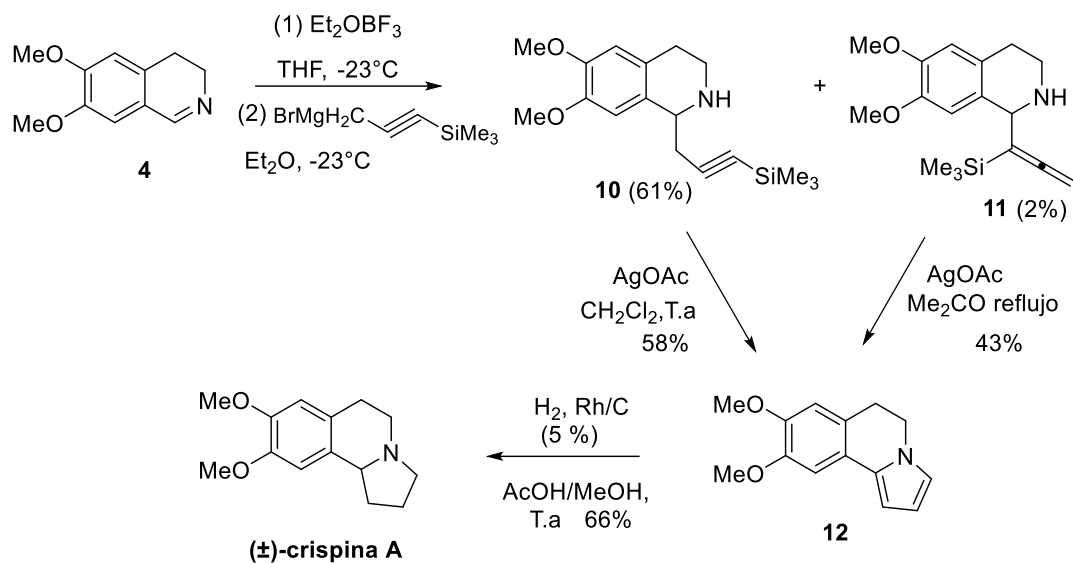
Esquema 3

En 1988 Orito y colaboradores¹⁰ mediante las acilaciones de Friedel-Craft de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida **9** con 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo reportaron una nueva ruta para sintetizar la crispina A en su forma racémica, que después de cinco etapas la obtuvieron en un rendimiento global del 50%. Esquema 4.



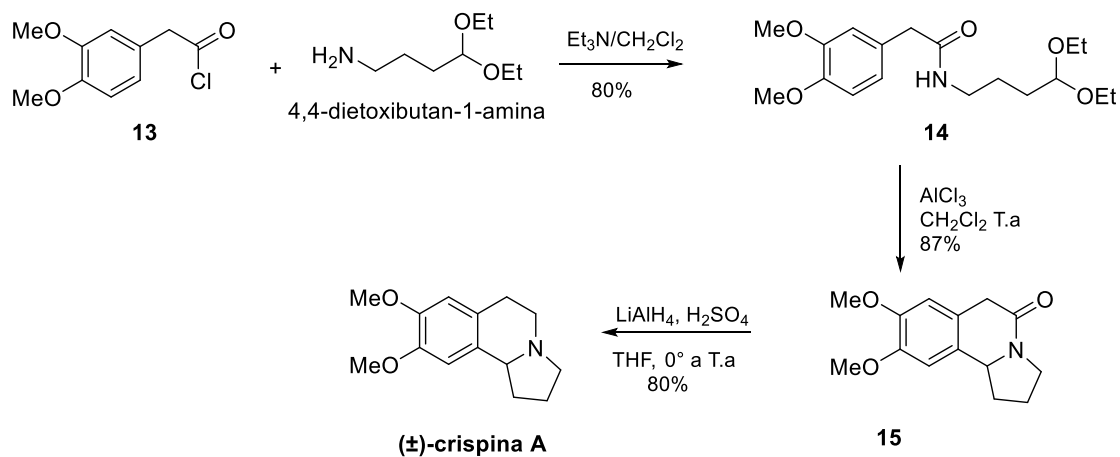
Esquema 4

En el 2005 Knölker y Agarwal¹¹ hicieron reaccionar la 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisouquilina **4** con Et_2OBF_3 y bromuro de metilmagnesio generando los productos **10** y **11**. Estos productos los trataron con acetato de plata bajo diferentes condiciones de reacción y posterior hidrogenación del anillo del pirrol del compuesto **12** obtuvieron la crispina A racémica en un rendimiento global del 20%. Esquema 5.



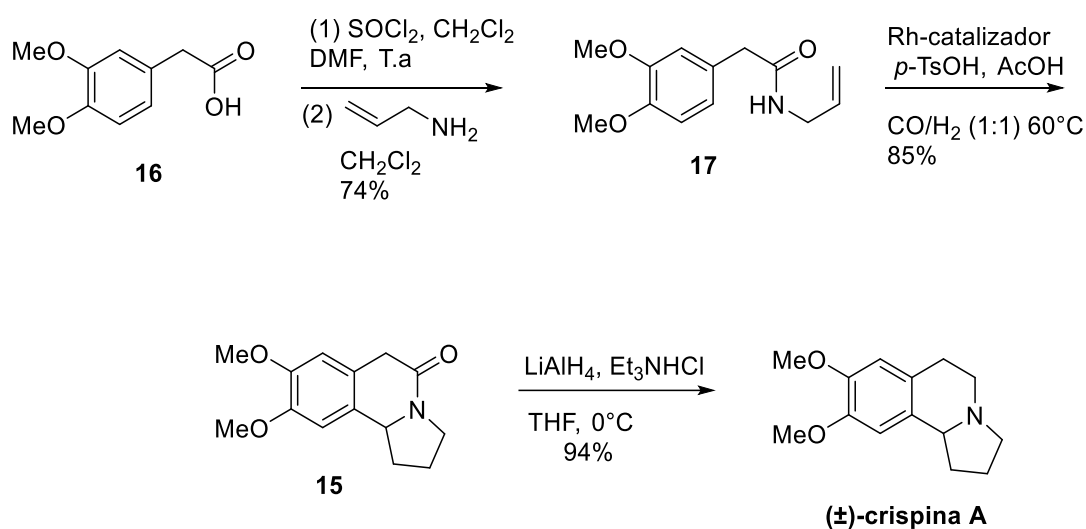
Esquema 5

En 2006 King¹² y colaboradores hicieron reaccionar el cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo **13** con 4,4-dietoxibutan-1-amina. La acetamida **14** la trataron con AlCl_3 para realizar la ciclación intramolecular generando la amida cíclica **15**. Finalmente llevaron a cabo la reducción del grupo carbonilo obteniendo la (±)-crispina A en un rendimiento global del 55%. Esquema 6.



Esquema 6

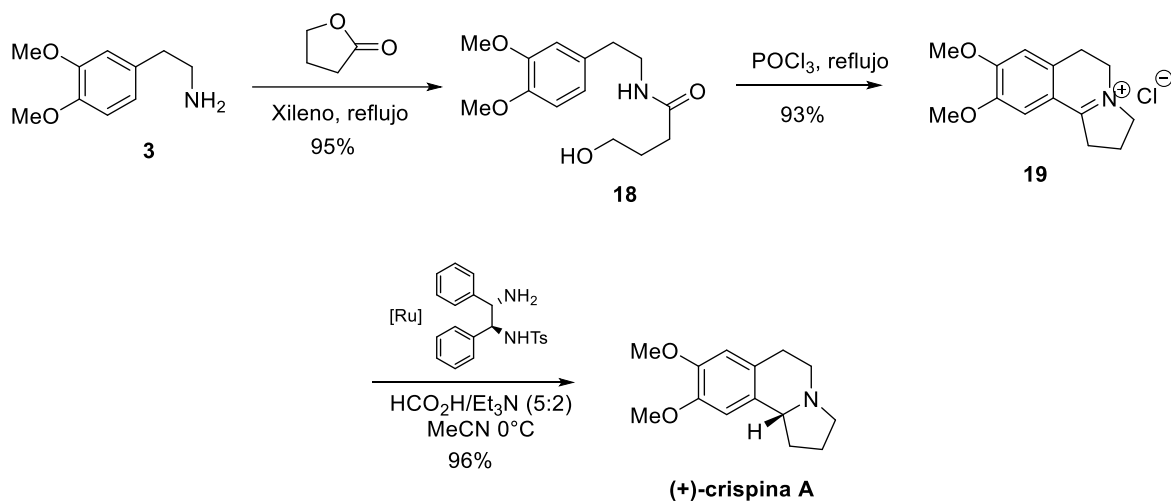
En el 2009 Chiou y colaboradores¹³ realizaron la síntesis a partir del ácido 3,4-dimetoxifenilacético **16** y la propen-2-amina, generando la amida **17**, la cual hicieron reaccionar con un catalizador de Rodio obteniendo la amida **15**. Finalmente llevaron a cabo la reducción del carbonilo con hidruro de litio y aluminio obteniendo la (±)-crispina A en un rendimiento global del 59%. Esquema 7.



Esquema 7

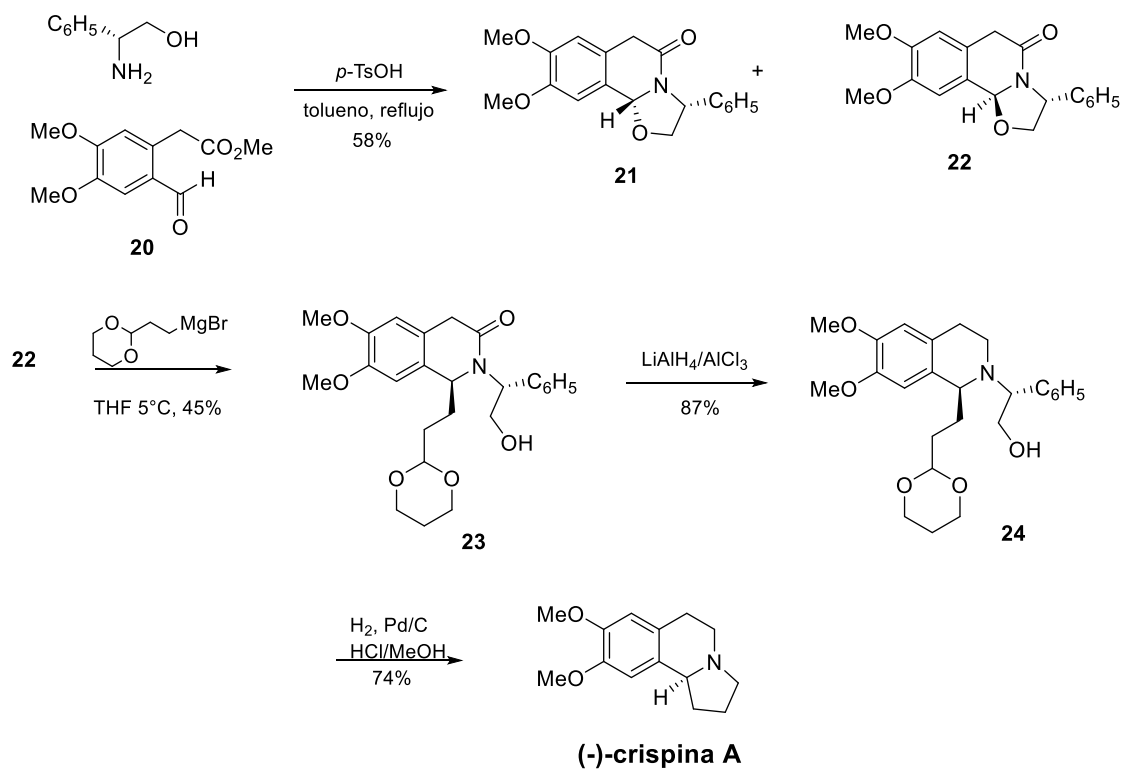
2.3.2 Síntesis enantioselectiva de (+)-crispina A.

En 2005 el grupo de Czarnocki¹⁴ reportaron la síntesis enantioselectiva de (+)-crispina A, a partir de la condensación de la 3,4-dimetoxifeniletilamina **3** con la γ -butirolactona formaron la amida **18**, la cual hicieron reaccionar con POCl₃ accediendo a la sal de iminio **19**. Esta sal la redujeron con un catalizador de rutenio generando la (+)-crispina A con un rendimiento global del 80%. Esquema 8.



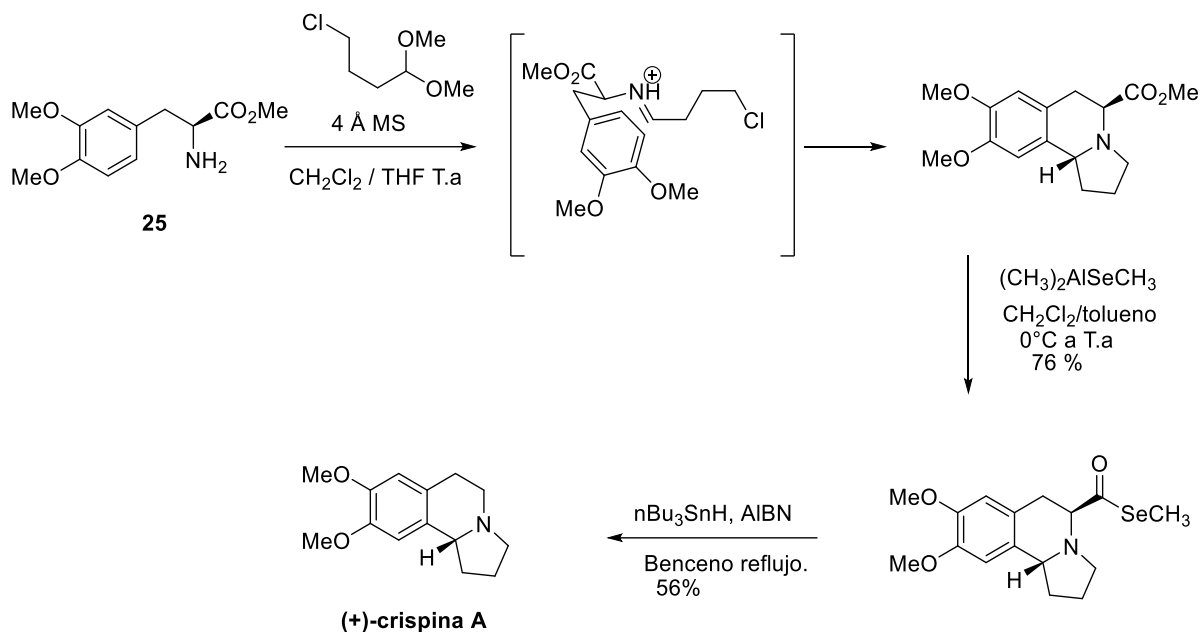
Esquema 8

En 2010, Amat y colaboradores¹⁵ hicieron reaccionar el 2-formil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo **20** con (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, generando la mezcla de lactamas **21** y **22**. Después hicieron reaccionar la lactama **22** con el Grignard del 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano y observaron la retención de la configuración en el C-1. Realizaron la reducción del carbonilo de la amida **23**, la amina quiral **24** obtenida la sometieron a hidrogenólisis y obtuvieron la (-)-crispina A en un rendimiento global del 30%. Esquema 9.



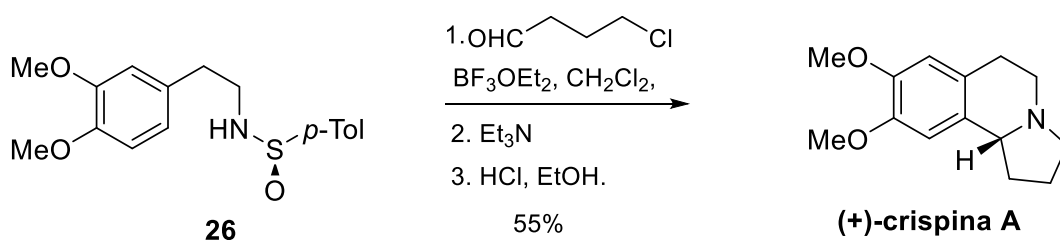
Esquema 9.

En 2011, Herr y colaboradores¹⁶ sintetizaron (+)-crispina A, realizando una bis-ciclación entre el (*R*)-(-)-2-amino 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoato de metilo **25** con el 4-cloro-1,1-dimetoxibutano. Después de cuatro etapas obtuvieron el compuesto deseado en un rendimiento global del 32%. Esquema 10.



Esquema 10

En 2013, Obregon y colaboradores¹⁷ reportaron la síntesis estereoselectiva de (*R*)-(+)-crispina A haciendo reaccionar la (*R*)-*N*-sulfinilamina **26** con 4-cloroutanal mediante la reacción de Pictet-Spengler. Ellos obtuvieron el compuesto en un rendimiento global del 55%. Esquema 11.

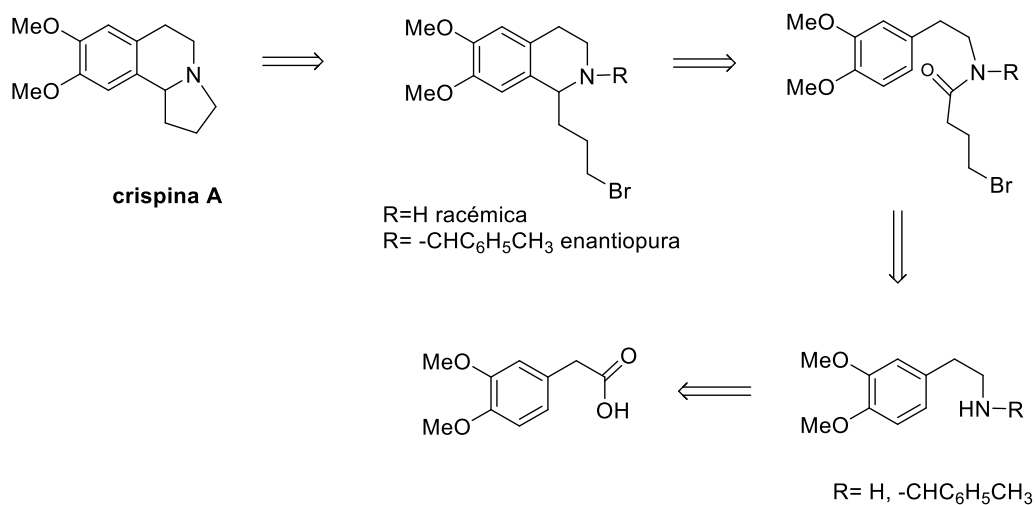


Esquema 11

3. OBJETIVOS

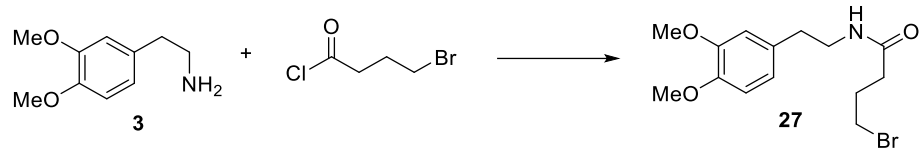
Objetivos generales

1. Establecer una metodología sintética para obtener amidas derivadas del ácido 3,4-dimetoxifenilacético tanto en su forma no quiral como quirales enantiopuras.
2. Utilizar las amidas en la síntesis racémica o asimétrica de la crispina A de acuerdo al siguiente esquema retrosintético.

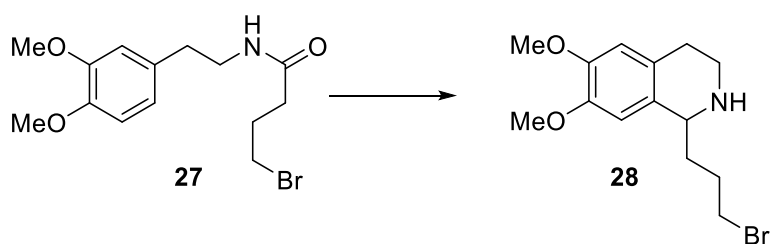


Objetivos particulares

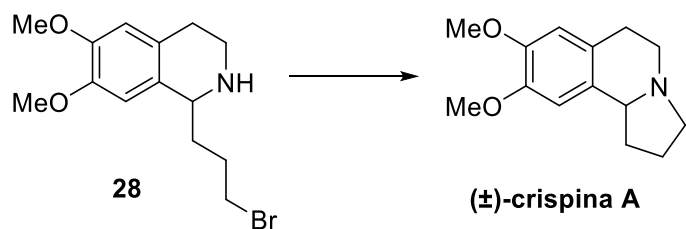
1. Establecer las condiciones de reacción para obtener la amida **27** a partir de la condensación de la 3,4-dimetoxifeniletamina **3** con el cloruro de 4-bromobutanoilo.



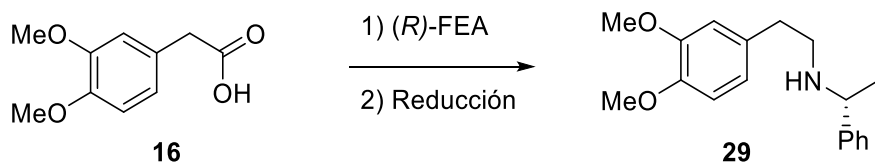
2. Determinar las condiciones de reacción para la ciclación intramolecular de la amida **27**.



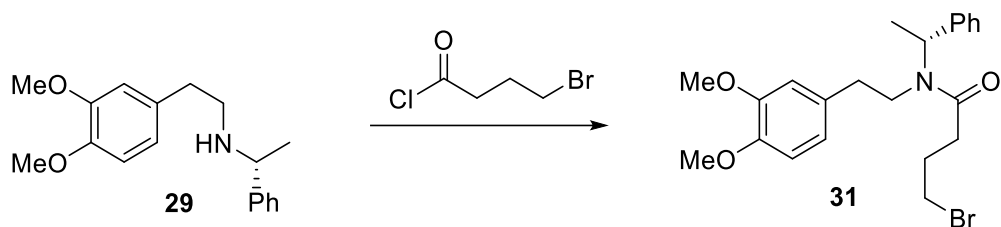
3. Llevar a cabo la ciclación de **28** para obtener la crispina A racémica.



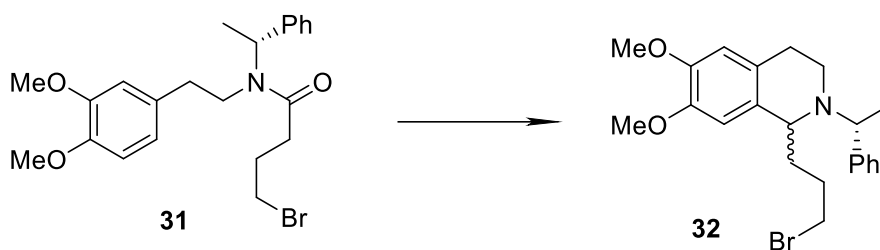
4. Determinar las condiciones de reacción para obtener la (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina **29** a partir del ácido 3,4-dimetoxifenilacético **16** y derivados.



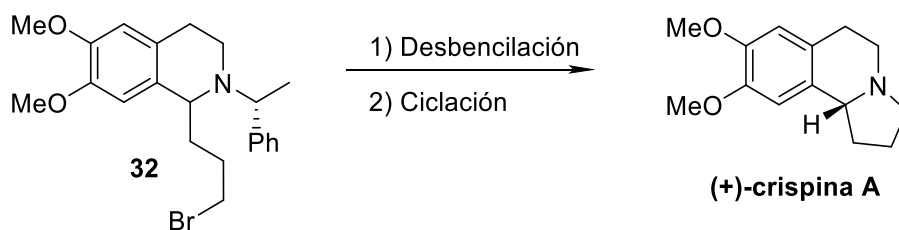
5. Realizar la condensación de la amina **29** con el cloruro de 4-bromobutanoilo para generar la amida quiral enantiopura **31**.



6. Establecer las condiciones de reacción para la ciclación intramolecular de la amida **31** y obtener el compuesto **32**. Determinar la relación diastereoisomérica.



7. Separar los diastereoisómeros del compuesto **32**.
8. Realizar la desbencilación de cada uno de los diastereoisómeros obtenidos y llevar a cabo la ciclación intramolecular para obtener la crispina A enantiopura.

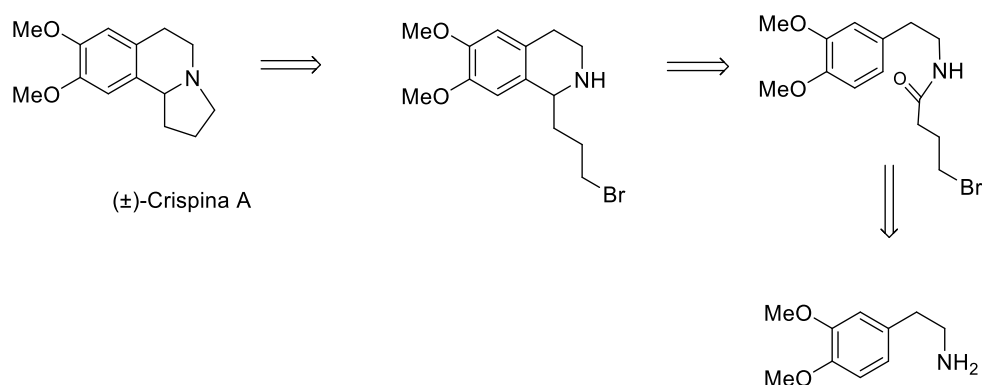


9. Caracterizar todos los productos obtenidos por medio de RMN, IR y polarimetría.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

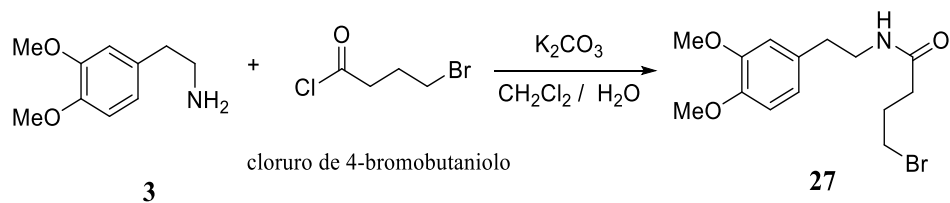
En este capítulo se describen y discuten cada una de las síntesis realizadas, así como la caracterización mediante métodos espectroscópicos de todos los productos obtenidos.

La primera etapa de este trabajo, consistió en establecer una ruta sintética para obtener la crispina A racémica de acuerdo al siguiente esquema retrosintético.



4.1 Síntesis de la 4-bromo-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)butanamida 27.

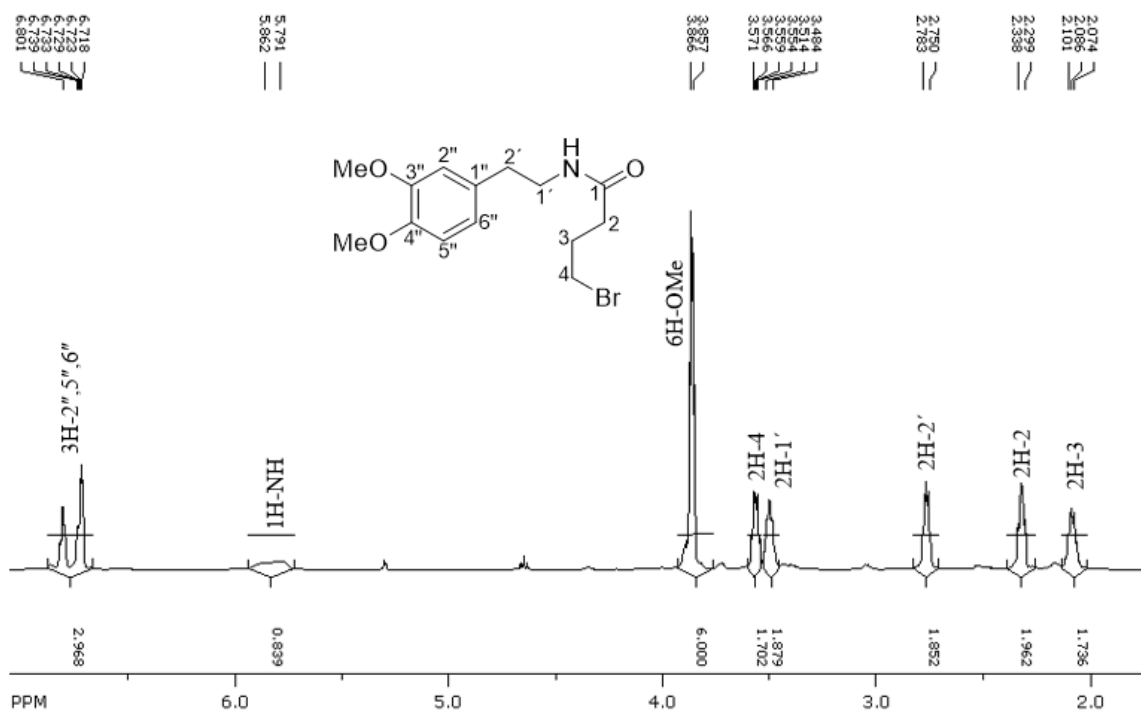
De acuerdo al esquema retrosintético, la primera etapa fue la condensación de la 3,4-dimetoxifenil etilamina **3** con el cloruro de 4-bromobutaniolo. Esquema 12.

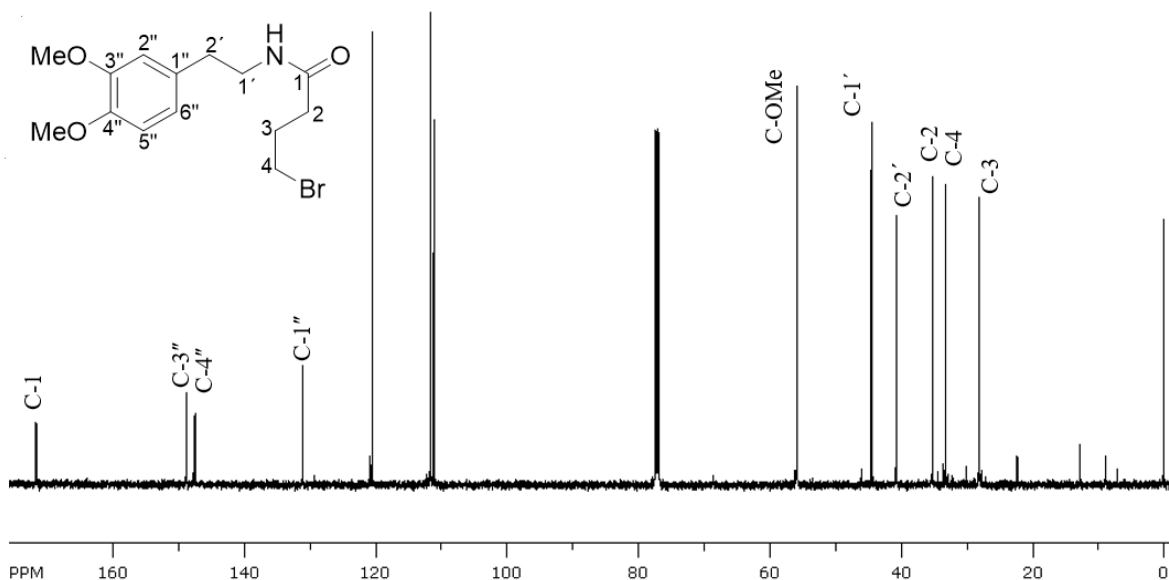


Esquema 12

La amida **27** se obtuvo haciendo reaccionar una solución de la amina **3** en CH_2Cl_2 a 0°C con cloruro de 4-bromo-butanoilo y carbonato de potasio. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3.5 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 50:50). Se obtuvo el compuesto **27** como un líquido incoloro con un rendimiento del 70%.

A continuación se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **27**. En el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ podemos observar de 5.86-5.79 ppm una señal ancha que integra para 1H asignada al H del nitrógeno, en 3.57 ppm una señal múltiple que integra para 2H que corresponde a los H-4, en 2.33 una señal múltiple que integra para 2H asignada a los H-2, en 2.10 ppm una señal múltiple que integra para 2H que correspondiente a los H-3. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.

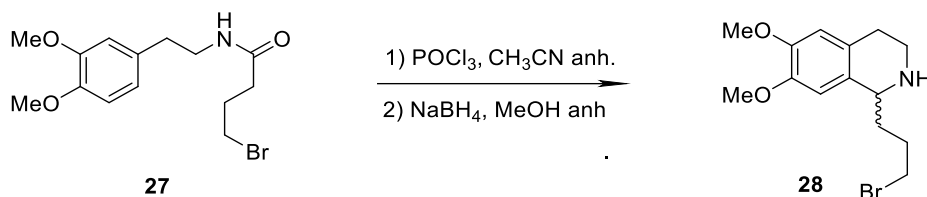




Espectro de RMN-¹³C del compuesto **27**.

4.2 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **28**.

En la segunda etapa se llevó a cabo la ciclación intramolecular Bischler-Napieralski¹⁸ del compuesto **27**. Esquema 13.



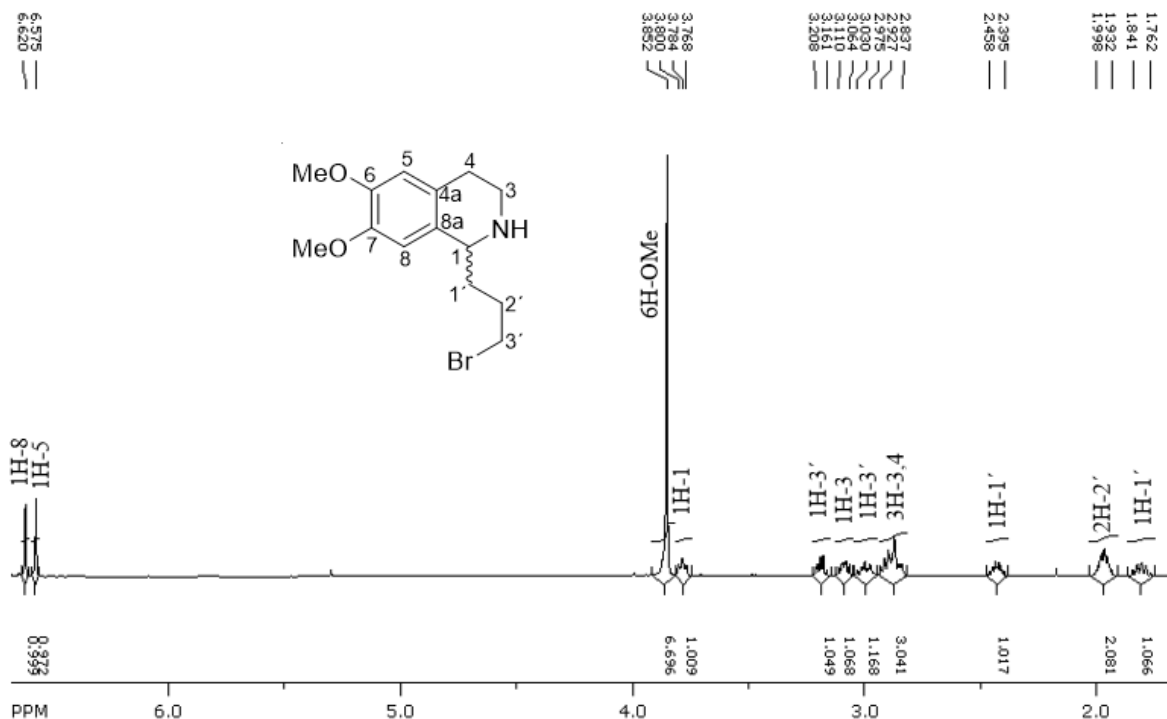
Esquema 13

El compuesto **28** se obtuvo haciendo reaccionar una solución del compuesto **27** en acetonitrilo anhidro con tricloruro de fósforo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) el consumo total de la materia prima. Después el

disolvente fue eliminado, el concentrado fue secado al vacío y luego se adicionó metanol anhidro, seguido de la adición de borohidruro de sodio para reducir la sal de iminio, accediendo al compuesto **28** en un rendimiento del 50%, $[\alpha]_D^{20}$.

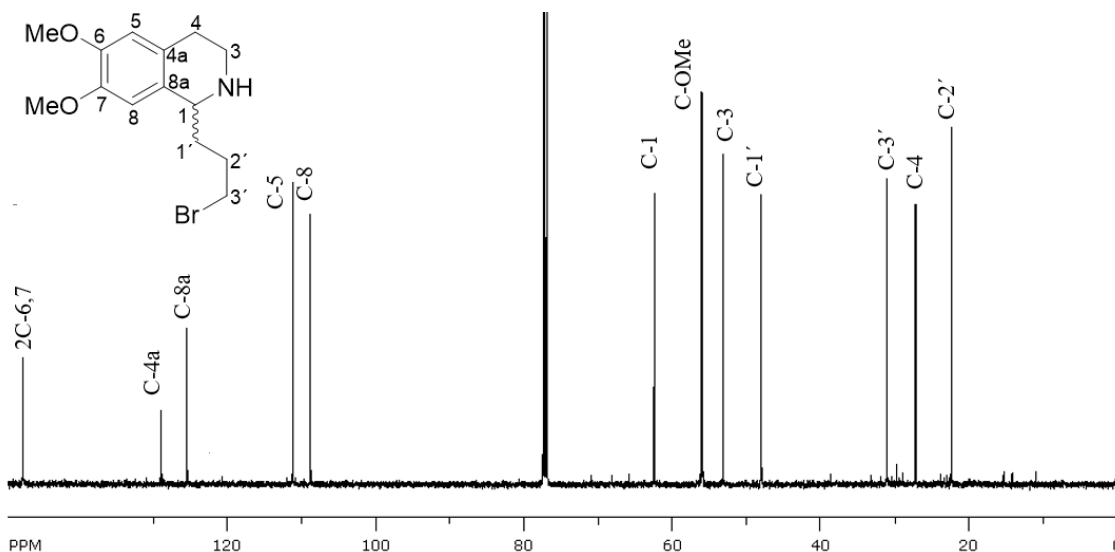
A continuación se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **28**.

En el espectro de RMN- ^1H se observa una señal simple en 6.62 ppm que integra para 1H que corresponde a H-8, en 6.57 ppm una señal simple que integra para 1H del H-5, en 3.80 ppm una señal triple que integra para H asignada al H-1 ($J=8$ Hz), en 2.97 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H correspondiente al H-3'. El resto de la señales concuerdan con la estructura propuesta.



Espectro de RMN- ^1H del compuesto **28**.

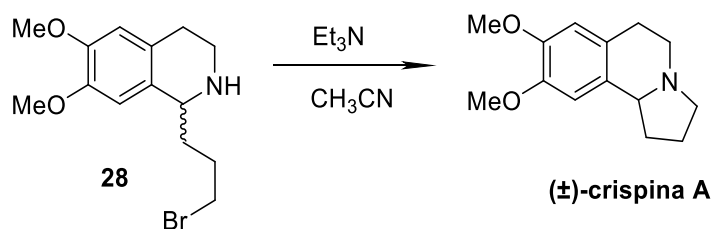
En el espectro de RMN-¹³C se observa una señal en 128.98 ppm asignada al C-8a, en 125.45 ppm la señal del C-4a, en 62.42 ppm una señal que corresponde al C-1, en 47.96 ppm la señal asignada al C-1', y en 31.02 ppm una señal correspondiente al C-3. El resto de la señales concuerdan con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹³C del compuesto **28**.

4.3 Obtención de la (±)-crispina A.

La tercera etapa fue la ciclación del compuesto **28** para obtener la crispina A racémica. Esquema 14.

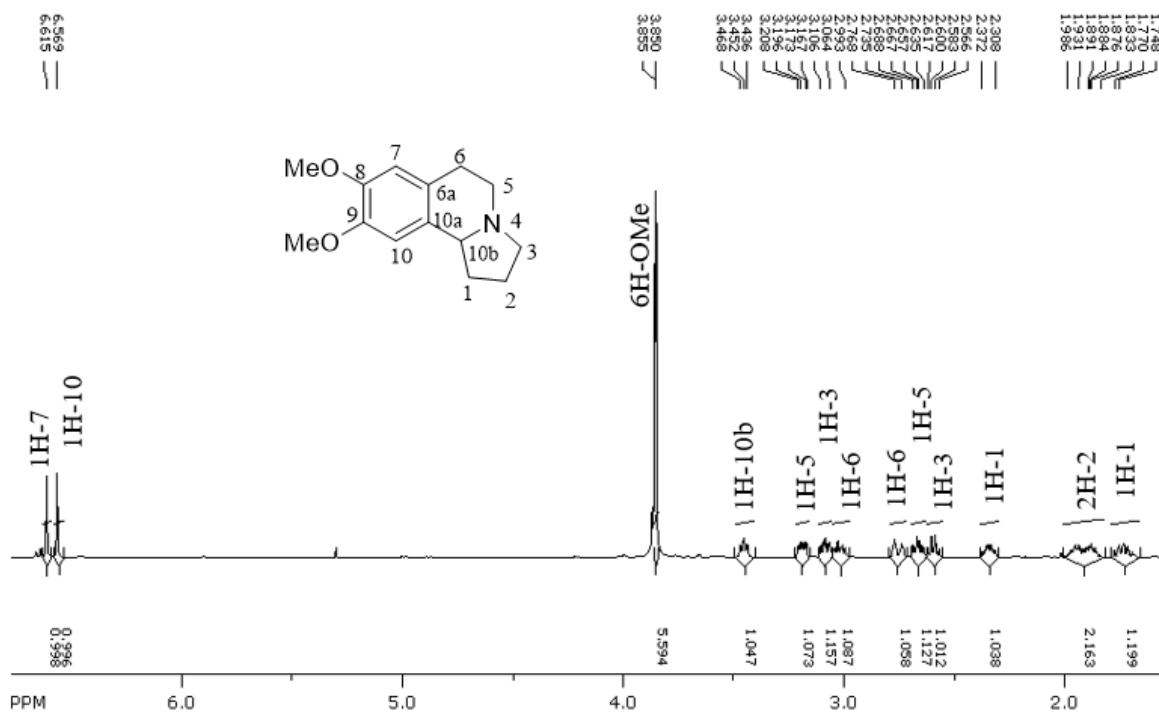


Esquema 14

El proceso se llevó a cabo haciendo reaccionar la amina **28** con trietilamina en acetonitrilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) el consumo de la materia prima. El compuesto se obtuvo en forma racémica en un rendimiento del 95%, $[\alpha]_D=0$.

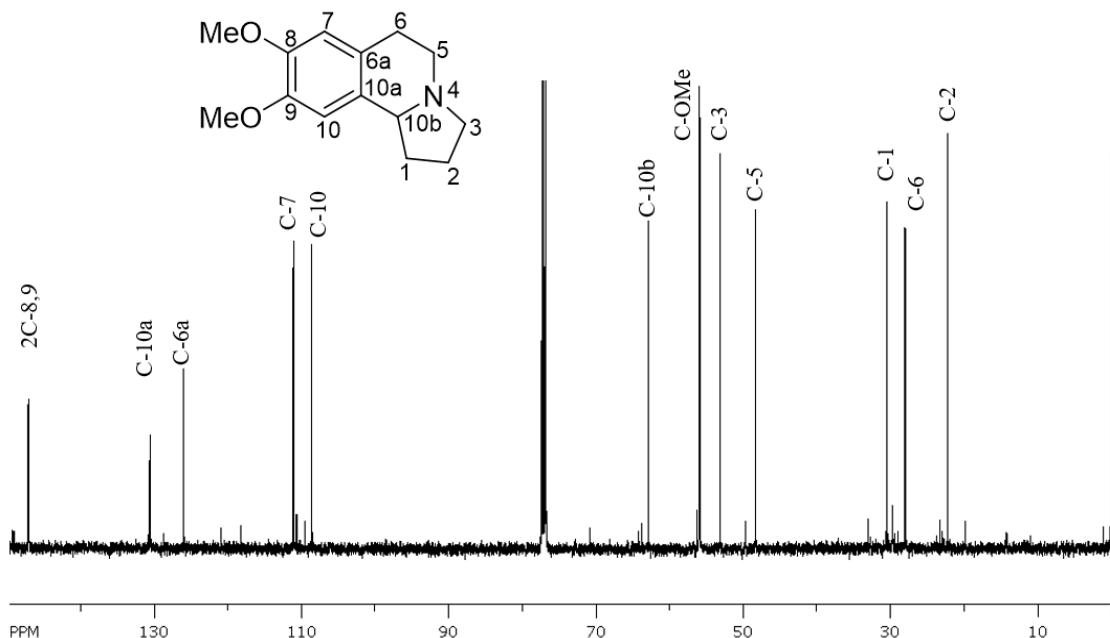
A continuación se describe la caracterización espectroscópica de la crispa A racémica.

En el espectro de RMN-¹H se observa una señal simple en 6.61 ppm que integra para 1H que corresponde a H-7, en 6.56 ppm una señal simple integra para 1H que asignada al H-10, en 3.855 y 3.850 ppm dos señales simples que integran cada una para 3H de los H-OMe, de 3.46 a 3.43 ppm una señal triple que integra para 1H correspondiente al H-10b ($J=8$ Hz), en 3.20-3.16 ppm una señal múltiple que integra para 1H del H-5, en 3.10-3.05 ppm una señal múltiple que integra para 1H para el H-3, de 3.04-2.99 ppm una señal múltiple que integra para 1H corresponde al H-6, de 2.77-2.72 ppm una señal múltiple que integra para 1H asignado al H-6, 2.68-2.63 ppm una señal múltiple que integra para 1H que del H-5, de 2.61-2.56 ppm una señal múltiple que integra para 1H asignada al H-3, de 2.37-2.30 ppm una señal múltiple que integra para 1H correspondiente al H-1, de 1.97-1.85 ppm una señal múltiple que integra para 2H asignada a los H-2 y de 1.77-1.69 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H del H-1. Estos datos coinciden con los reportados en la bibliografía.⁷



Espectro de RMN- ^1H de la crispina A racémica

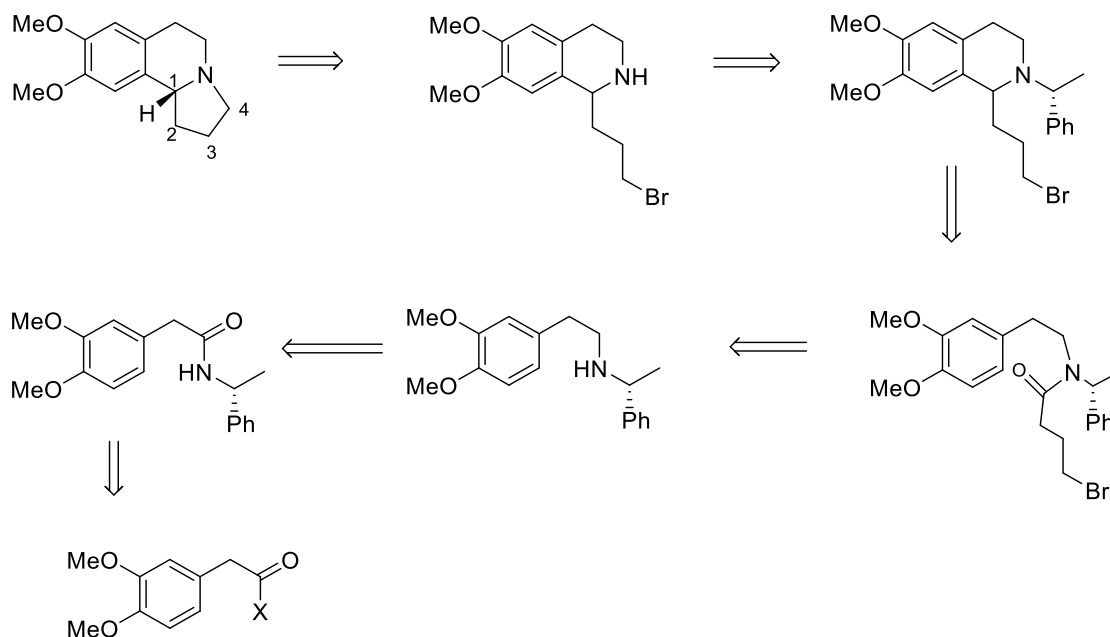
En el espectro de RMN- ^{13}C destacan las siguientes señales; en 62.88 ppm una señal para el C-10b, en 53.12 ppm una señal asignada al C-3, en 30.46 ppm una señal para el C-1 y en 22.17 ppm una señal correspondiente al C-2. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta y con los datos reportados en la bibliografía.⁷



Espectro de RMN-¹³C de la crispin A racémica

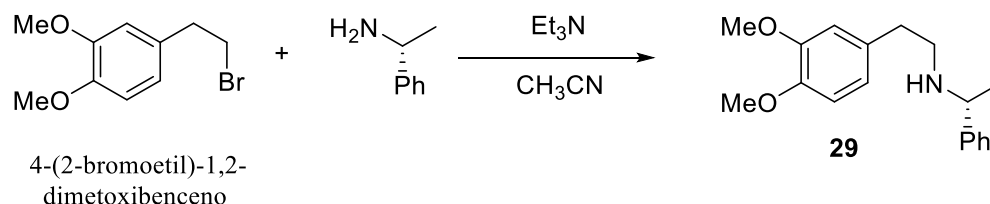
4.4 Síntesis asimétrica de la crispin A.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el proceso racémico se planteó realizar la síntesis asimétrica de la crispin A de acuerdo al siguiente esquema retrosintético.



4.5 Síntesis de (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-1-feniletan-1-amina **29**.

a) Vía condensación del 4-(2-bromoetil)-1,2-dimetoxibenceno con (*R*)-(+)-feniletilamina. Esquema 15.



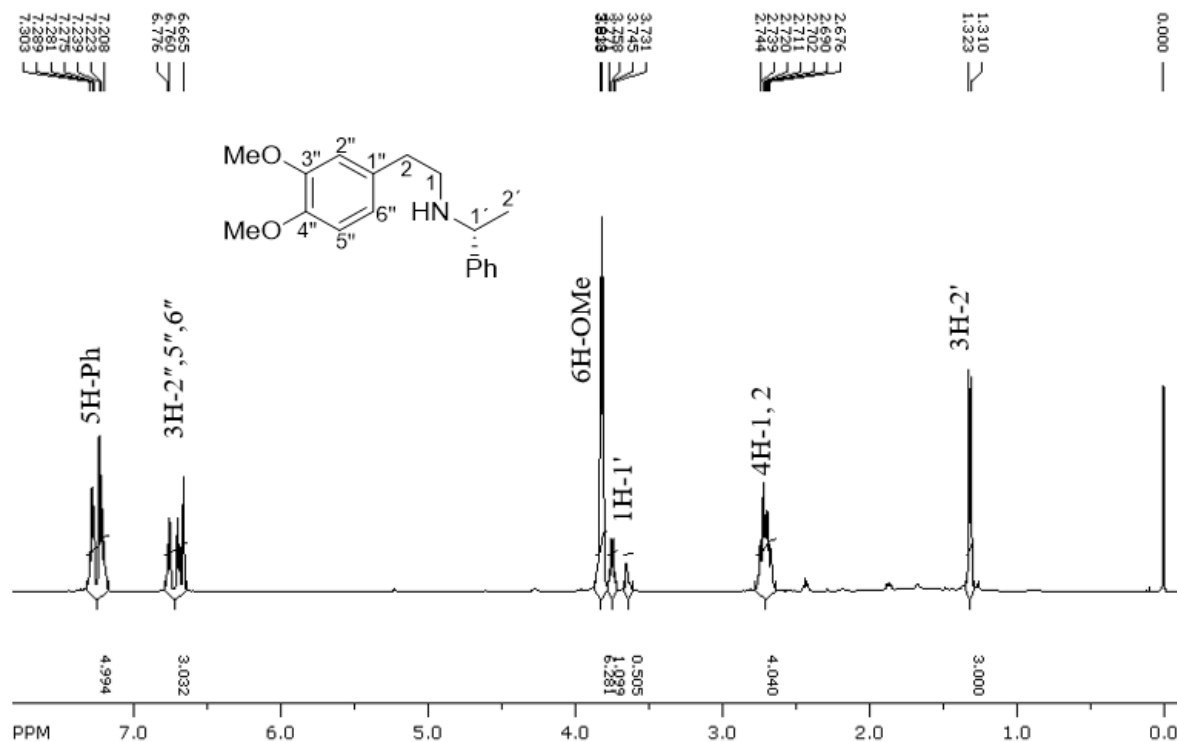
Esquema 15

Uno de los métodos generales para obtener aminas es haciendo reaccionar un halogenuro de alquilo con una amina. Se realizó la alquilación directa utilizando un equivalente de la (*R*)-(+)-feniletilamina, un equivalente del 4-(2-bromoetil)-1,2-dimetoxibenceno, trietilamina y como disolvente se utilizó acetonitrilo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) el consumo total de la materia prima. Posteriormente se eliminó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 70:30). La amina **29** se obtuvo con un rendimiento del 83%, $[\alpha]_D = +39.6$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

El compuesto **29** se caracterizó por IR, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . A continuación se presentan los espectros de este compuesto. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados en la bibliografía.¹⁹

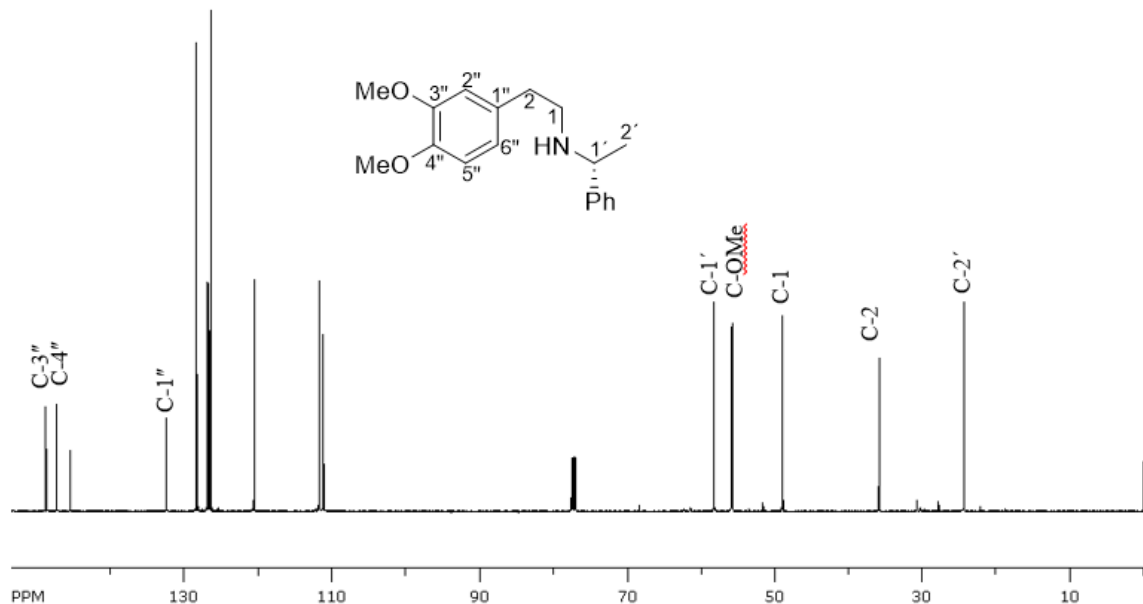
En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **29** se observa en 2.7 ppm una señal múltiple que integra para 4H que corresponden a los protones de los C-1 y C-2. En 3.73 ppm una señal cuádruple que integra para 1H que corresponde al CH de la

FEA.



Espectro de RMN-¹H del compuesto **29**.

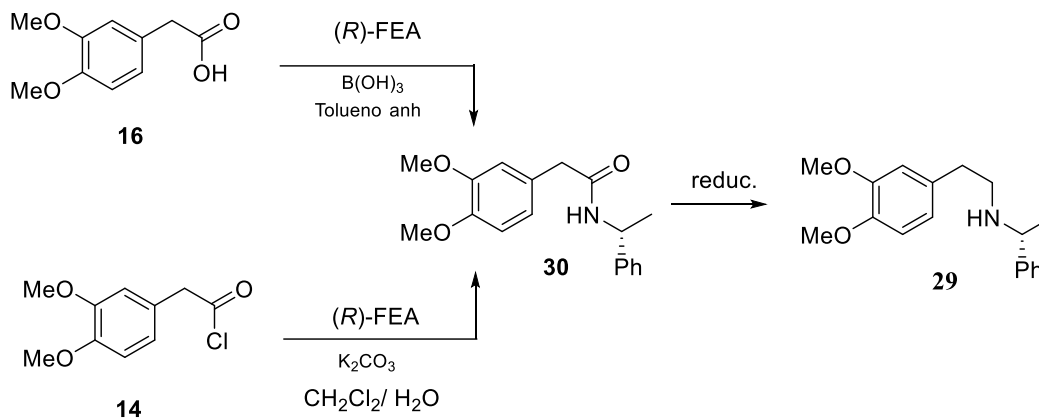
En el espectro de RMN-¹³C se observa en 24.26 ppm una señal de C-2', en 35.81 ppm una señal para el C-2, en 48.87 ppm una señal del C-1, en 55.71, 55.83 ppm dos señales que corresponden a los C-OMe, en 58.17 ppm una señal para el C-1', en 111.34 ppm una señal asignada al C-5'', en 111.76 ppm una señal para el C-2'', en 120.59 ppm una señal para el C-6'', de 126.49-128.58 ppm las señales de los C-Ar, en 132.51 ppm la señal del C-*ipso* 1'' en 145.50 ppm la señal del C-*ipso* Ar, en 147.32 ppm la señal del C-*ipso* 4'' y en 148.79 ppm la señal del C-*ipso* 3''.



Espectro de RMN-¹³C del compuesto **29**.

Con el objetivo de investigar otro método para obtener la amina **29** fue se generó la amida quiral **30** y posteriormente se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo.

b) Vía la formación de la (*R*)-2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(1-feniletil) acetamida **30** y su posterior reducción. Esquema 16



Esquema 16

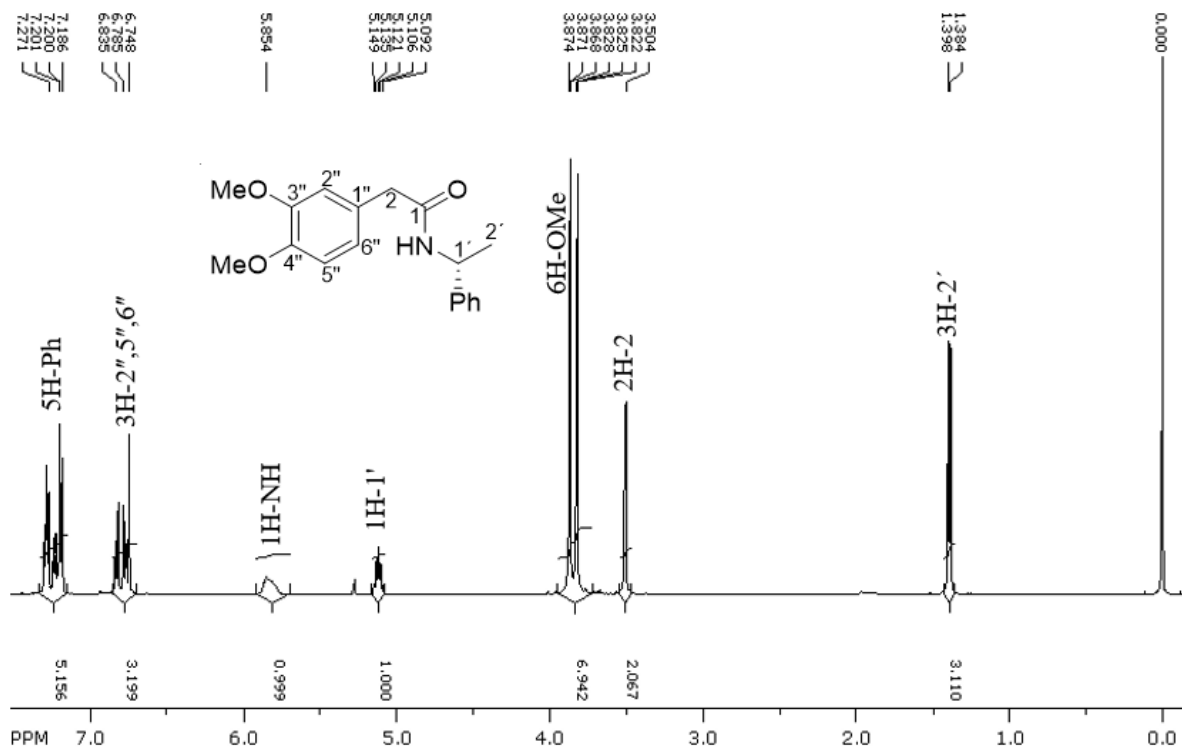
Para obtener la amida **30** se realizaron dos experimentos los cuales se describen a continuación.

Primero se hizo reaccionar la (*R*)-FEA, con el ácido 3,4-dimetoxifenilacético **16**, adicionando ácido bórico [B(OH)₃] como catalizador, y como disolvente tolueno anhidro.²⁰ La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 24 horas, accediendo al compuesto **30** en un rendimiento del 40%, [α]_D = +35.7 (c=1, CH₂Cl₂).

Debido al bajo rendimiento, se hizo reaccionar el cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil) acetilo **14** con la (*R*)-FEA en un sistema bifásico CH₂Cl₂/H₂O. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) el consumo total de la materia prima. Después se separó la fase orgánica, se secó, filtró y eliminó el disolvente. La amida **30** se obtuvo con un rendimiento del 95% después de ser purificado por recristalización. Esquema 16.

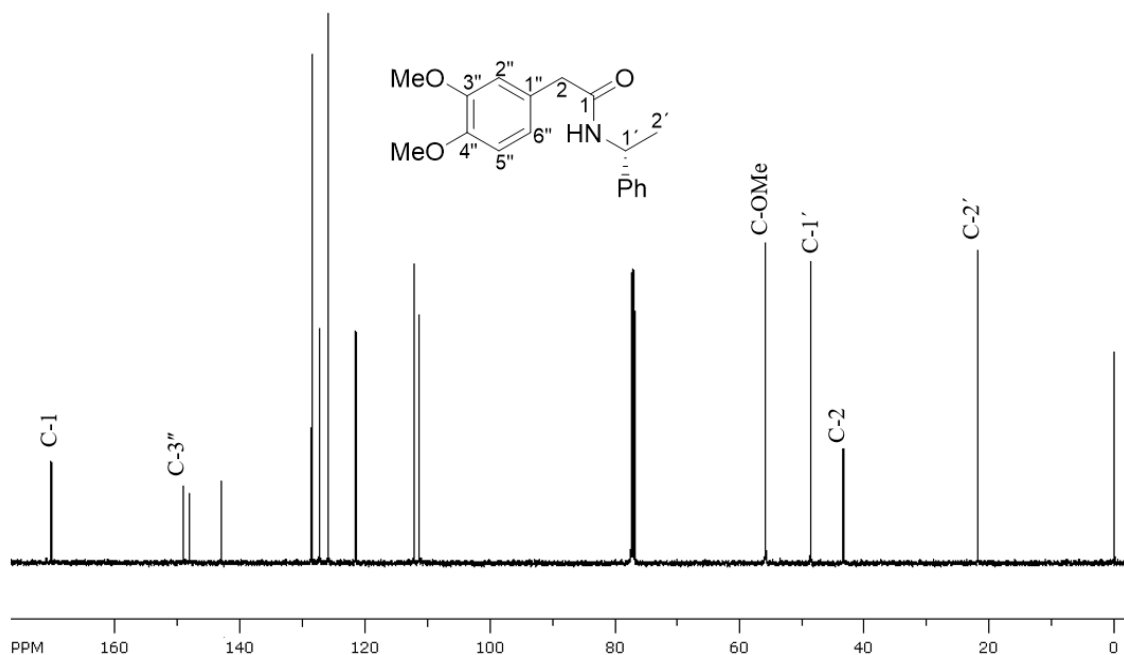
El compuesto **30** se caracterizó por RMN de ¹H y ¹³C. A continuación se presentan los espectros de este compuesto y todos los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados en la bibliografía.²¹

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **30** se observa en 5.12 ppm una señal cuádruple que integra para 1H que corresponde al H-1', en 5.85 ppm una señal ancha que integra para 1H asignado al NH, y 7.27 ppm una señal múltiple que integra para 5H que corresponde a los hidrógenos aromáticos de la FEA.



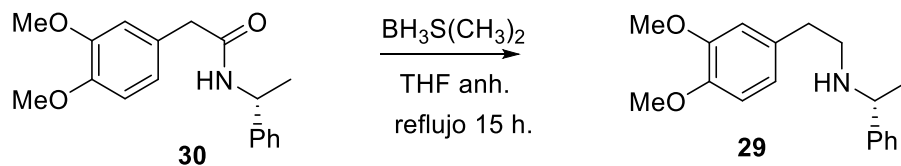
Espectro de RMN-¹H del compuesto **30**.

En el espectro de RMN-¹³C se observa la señal en 170.3 ppm que corresponde al carbono del carbonilo de la amida, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹³C del compuesto **30**.

4.6 Reducción de la amida **30**

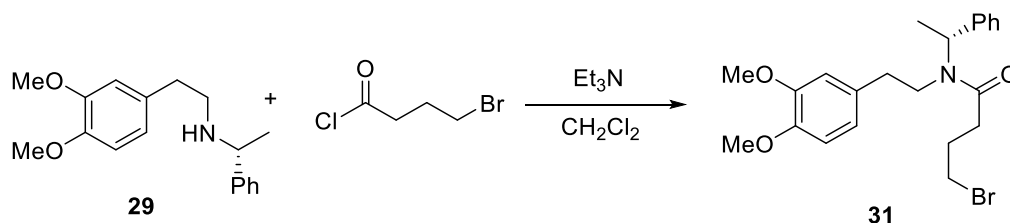


Esquema 17

Posteriormente se realizó la reducción del C=O de la amida del compuesto **30**. Para esto se preparó una solución del compuesto **30** (1 equiv.) en THF anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó 4.9 equivalentes de sulfuro de dimetilborano.²² La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 15 horas. Posteriormente se eliminó el disolvente y al residuo del matraz se le adicionó metanol y se reflujo por

15 horas. Luego se eliminó el metanol, se adicionó agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). El compuesto **29**, se obtuvo en un rendimiento del 97% después de ser purificado por cromatografía en columna, $[\alpha]_D = +37.8$ (c=1, CH₂Cl₂). Todos los datos espectroscópicos y físicos corresponden con los reportados anteriormente.

4.7 Síntesis de *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-*N*-(1-feniletíl)butanamida **31**.

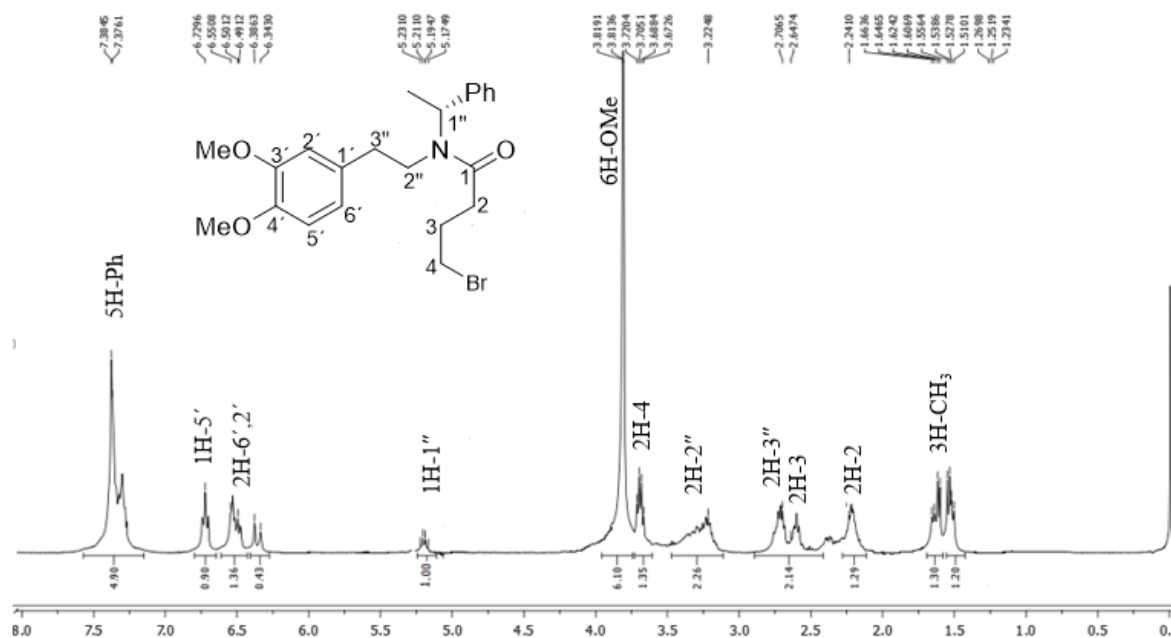


Esquema 18

El compuesto **31** se obtuvo haciendo reaccionar una solución de la amina **29** en CH₂Cl₂ 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 (SiO₂, CH₂Cl₂/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 **31** como un líquido incoloro con un rendimiento del 80%, $[\alpha]_D = +47.0$ (c=1, CH₂Cl₂).

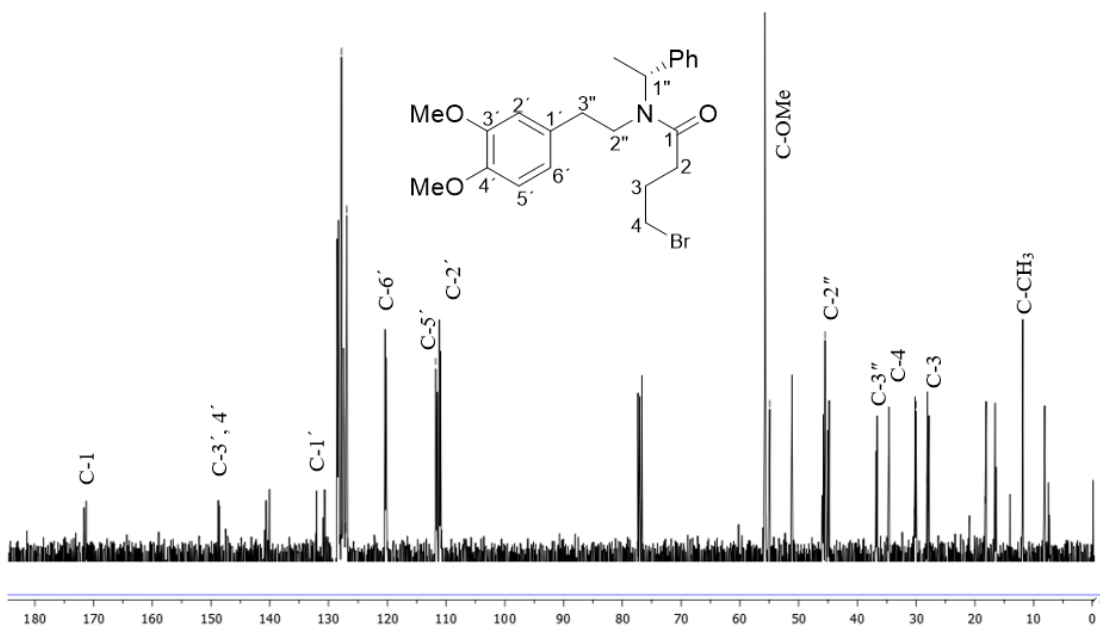
En el espectro de IR se observa en 1637 cm⁻¹ la banda característica del carbonilo de amida. El espectro de RMN-¹H presentan las señales características que confirman la estructura del compuesto **31**. En 2.24 ppm y 2.64 ppm se observan dos señales múltiples que integran cada una para 2H de H-2 y H-3, respectivamente. En 3.6 ppm una señal que integra para 2H asignada a los H-4. En 5.19 ppm una

señal que integra para 1H de H-1". El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.



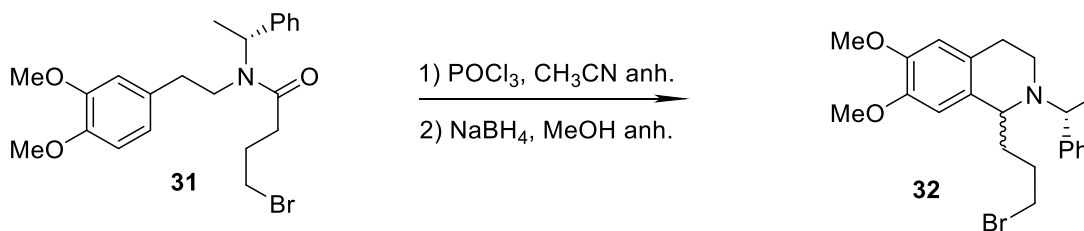
Espectro de RMN-¹H del compuesto **31**

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **31** destacan las siguientes señales: en 18.23 ppm una señal asignada al CH₃ del auxiliar quiral, en 34.47 ppm una señal que corresponde al C-4, en 54.92 y 56.19 ppm se observan 2 señales que se asignan a los -OCH₃ respectivamente, en 170.31 ppm se observa la señal asignada al C=O de la amida. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹³C del compuesto **31**

4.8 Síntesis de la 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-(*R*)-1-feniletil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **32**.



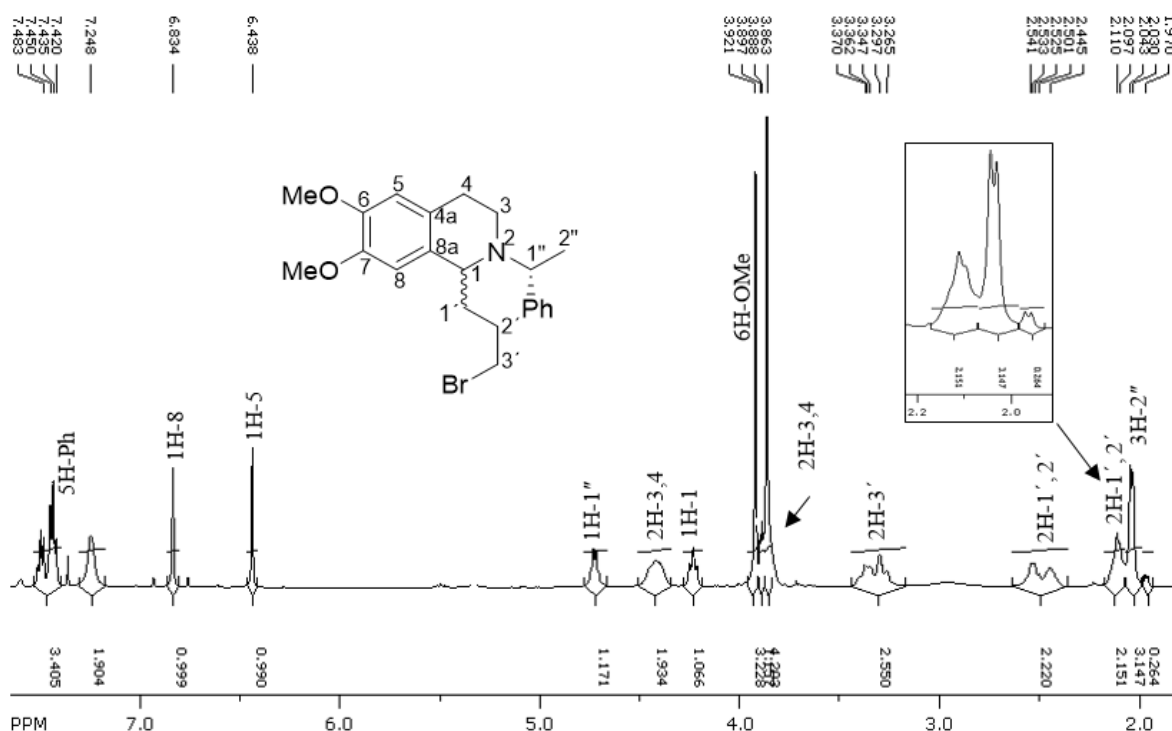
Esquema 18

Finalmente, se realizó la ciclación intramolecular de Bischler-Napieralski,²¹ del compuesto **31**. Esquema 18.

El compuesto **31** fue tratado con cloruro de fosforilo, utilizando como disolvente acetonitrilo anhidro, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas.

El compuesto generando fue la sal de iminio, la cual fue reducida con borohidruro de sodio en metanol a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, accediendo al compuesto **32** con una relación diastereoisomérica 95:5 en un rendimiento químico del 70% después de ser purificado. $[\alpha]_{\text{D}} = +160^{\circ}$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

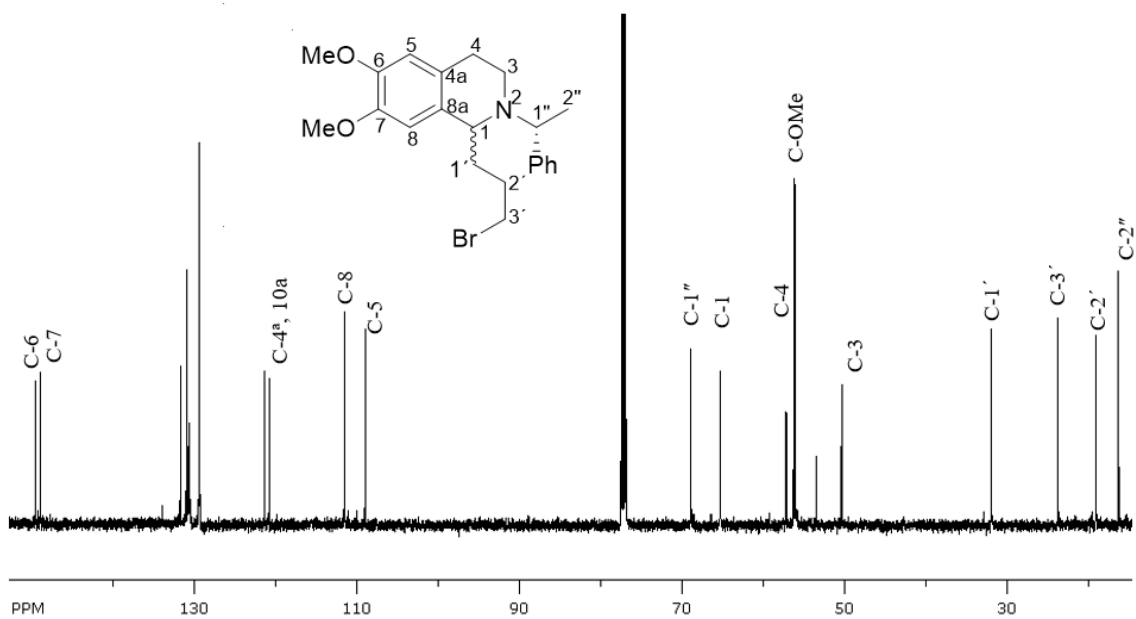
Las señales características que indican la obtención del producto, son las siguientes: en el espectro de RMN- ^1H se observan dos señales simples en 6.60 y 6.42 ppm que integran cada una para 1H que corresponden a los H-5 e H-8 respectivamente.



Espectro de RMN- ^1H del compuesto **32**.

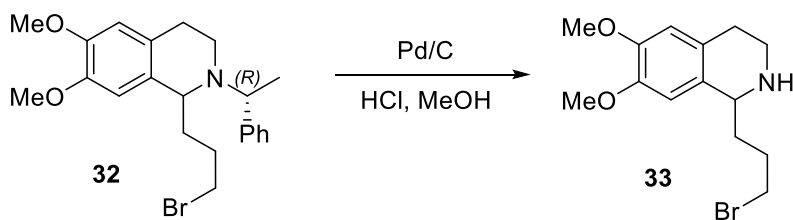
En el espectro de RMN- ^{13}C ya no se observa el C=O de la amida (170 ppm). En 57.20 ppm se observa una señal que corresponde al C-1, en 23.77 ppm la señal

asignada al C-3', 19.11 ppm una señal correspondiente al C-2' y en 16.31 ppm una señal que corresponde al C-2". El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta.



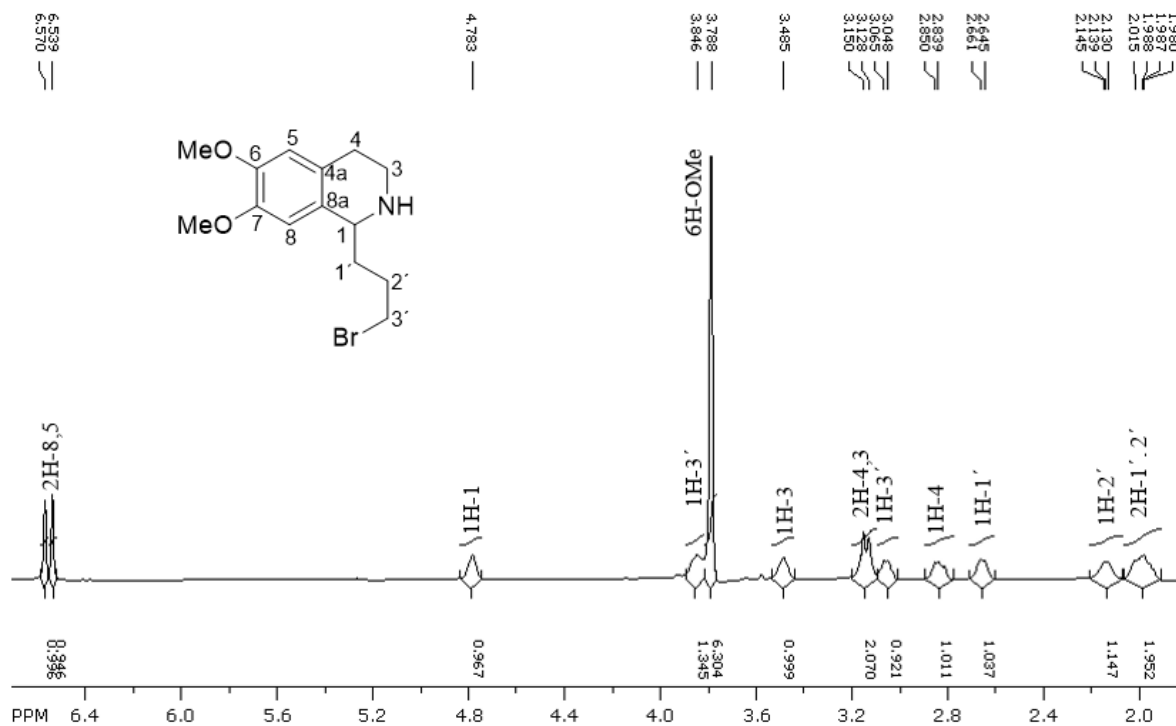
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **32**.

4.9. Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina quiral **33** vía la hidrogenólisis de **32**.



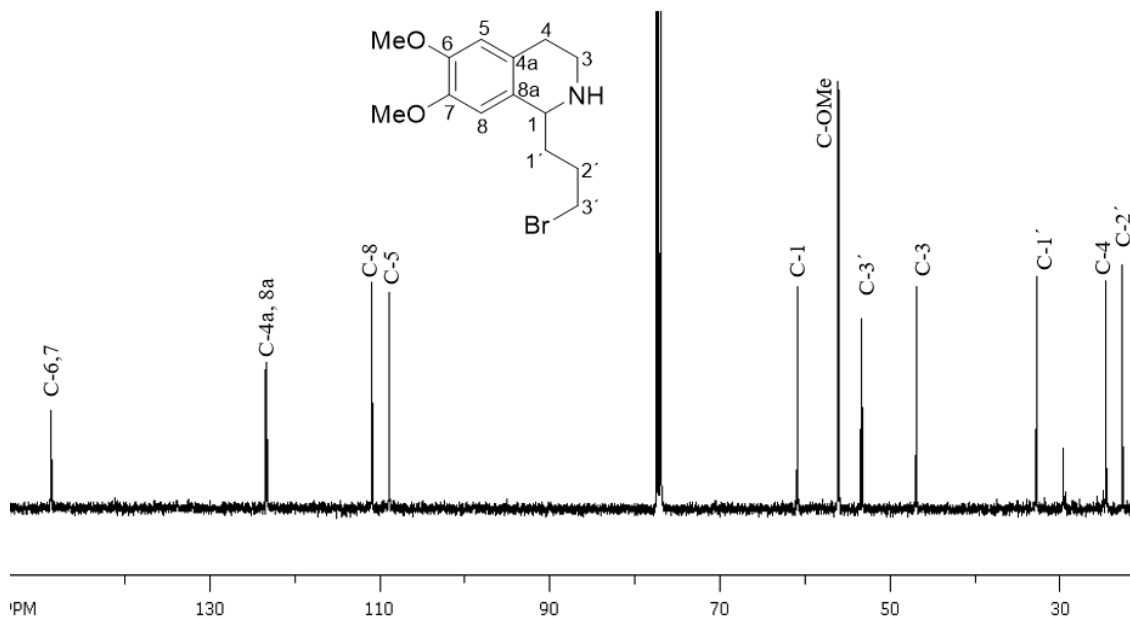
Esquema 19

El compuesto **33** se obtuvo tratando una solución de la amina **32** en etanol con Pd/C, en atmosfera de hidrógeno y catalizada con una solución acuosa de HCl al 10%.²³ 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 **33** en un rendimiento del 80%, $[\alpha]_D = +128^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂). En el espectro de RMN de ¹H, se observa una señal simple en 6.57 y 6.54 ppm dos señales simples que integra cada una para 1H que corresponden a 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-3' y de 2.15-2.12 ppm una señal múltiple que integra para 2H asignada al H-2'. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹H del compuesto **33**.

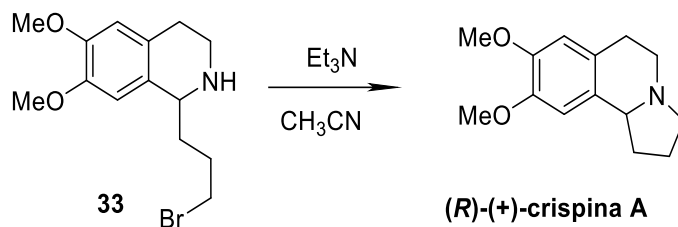
En el espectro de RMN-¹³C se observan la señal en 110.90 ppm que corresponde al C-5, en 108.90 ppm una señal asignada al C-8, en 60.89 ppm una señal que correspondiente al C-1, en 53.28 ppm una señal que corresponde a C-3', en 32.76 ppm una señal asignada al C-1' y en 22.56 ppm una señal correspondiente al C-2'.



Espectro de RMN-¹³C del compuesto **33**.

4.10 Síntesis de la crispina A.

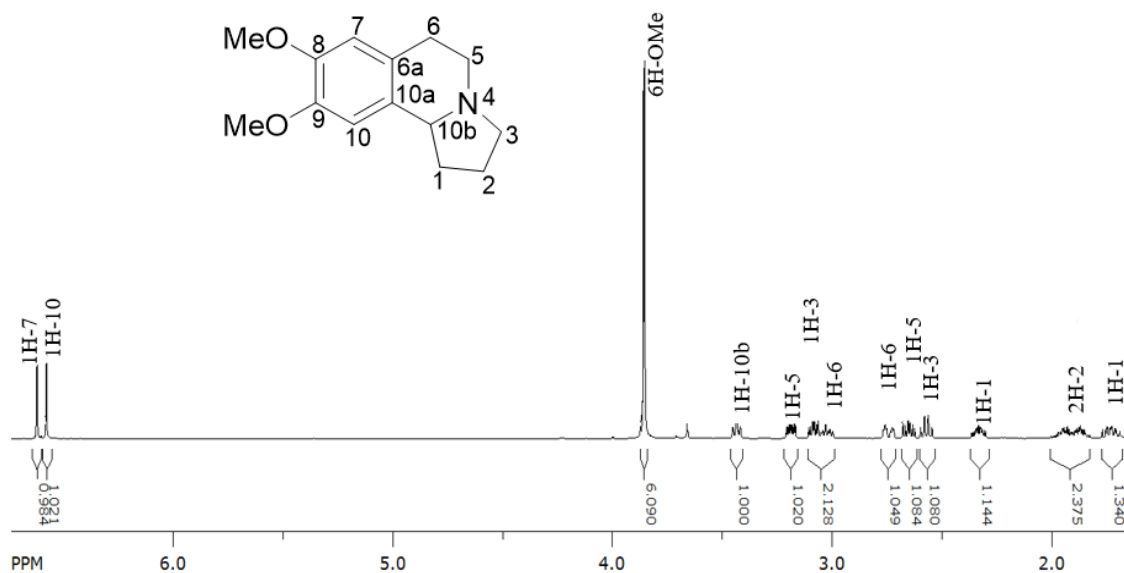
La última etapa de esta síntesis para obtener la crispina A consistió en llevar a cabo la ciclación del compuesto **33**. Una solución de la amina **33** en acetonitrilo y en presencia de trietilamina se mantuvo con agitación durante 24 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. El compuesto se obtuvo en un rendimiento del 97%. Esquema 19.



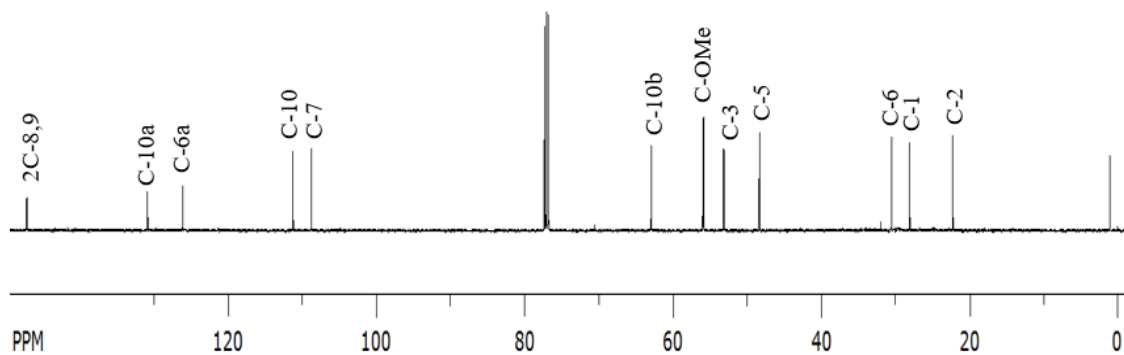
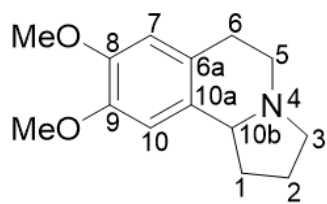
Esquema 19

Este compuesto presenta una rotación óptica de $[\alpha]_D = +55.1^\circ$ ($c=1$, CH_2Cl_2) y todos los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la bibliografía⁷ para la (*R*)-(+)-crispina A.

A continuación se presentan los espectros de RMN-¹H y ¹³C de este compuesto y la descripción detallada se menciona en la parte experimental.



Espectro de RMN-¹H de la (*R*)-(+)-crispina A

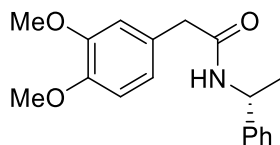


Espectro de RMN-¹³C de la (R)-(+)-crispina A

5. CONCLUSIONES

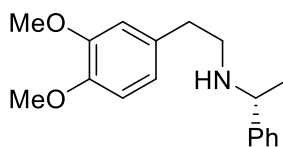
En este trabajo se lograron establecer las condiciones de reacción para obtener la crispina A racémica en un rendimiento global del 33%.

La amida **30** se obtuvo a partir del cloruro 3,4-dimetoxifenilacético en un rendimiento del 95%.



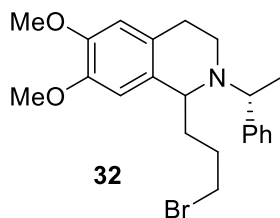
30

La amina quiral **29** se logró obtener en un rendimiento global del 92% vía la reducción de la amida **30**.



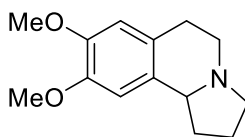
29

El compuesto **32** se obtuvo en un rendimiento del 70% y en una relación diastereoisomérica 95:5.



32

Finalmente la (*R*)-(+)-crispina A se obtuvo en seis etapas con un rendimiento global del 42%.



6. PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , se realizaron en los espectrómetros: Bruker Avance 500 (500 MHz) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes:

Abreviatura	Tipo de señal
sa	Señal ancha
s	Simple
d	Doble
t	Triple
c	Cuádruple
m	Múltiple
dd	Doble de doble

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 a 25 °C utilizando la línea D de sodio. Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/100 ml.

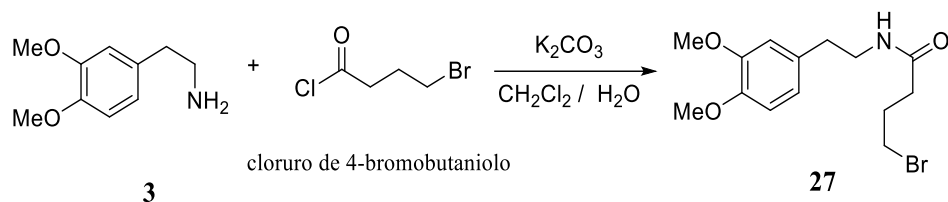
El seguimiento de las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios Merck de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm, se revelaron en una cámara de yodo o en una

solución de permanganato de potasio. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 nm.

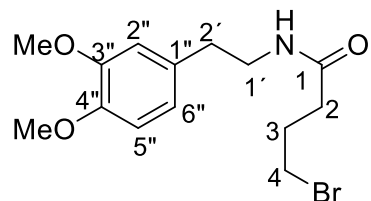
La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de Sílice Merck-60 (63-200 mm).

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y directamente sin purificar. Los disolventes empleados en las reacciones químicas se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la bibliografía.²⁴

6.1 Síntesis de 4-Bromo-*N*-(3,4-dimetoxifeniletil)butanamida **27**



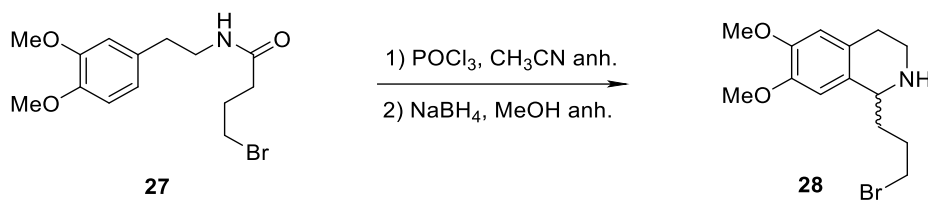
A una solución de 3,4-dimetoxifenil etilamina **3** (0.150 g, 0.137 ml, 0.827 mmol) en 4.5 ml de CH_2Cl_2 , posteriormente se adicionó una solución acuosa de K_2CO_3 (0.228 g, 1.65 mmol, 4.5 ml de agua). Después se adicionó gota a gota y a $0^\circ C$ el cloruro de 4-bromobutaniolo (0.153 g, 0.095 ml, 0.827 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3.5 horas tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5) el consumo de la materia prima. Después se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó en cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/ $AcOEt$ 1:1). Se obtuvo el compuesto **27** como un líquido denso en un rendimiento del 70% (0.188 g).



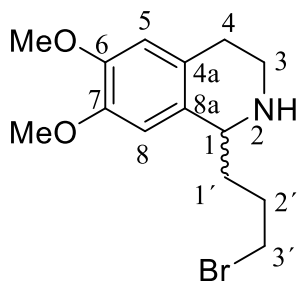
Características: Rto. 70%; líquido aceitoso. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.80-6.71 (m, 3H, H-2'', 5'',6''), 5.86-5.79 (sa, 1H-NH), 3.87-3.84 (6H, 2 OMe), 3.57-3.55 (m, 2H, H-4), 3.51-3.48 (m, 2H, H-1'), 2.78-2.75 (m, 2H, H-2'), 2.33-2.29 (m, 2H, H-2), 2.10-2.07 (m, 2H, H-3); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 171.76 (C-1) 148.70 (C-*ipso* 3''), 147.54 (C-*ipso* 4''), 131.18 (C-*ipso* 1''), 120.59 (C-6''), 111.68 (C-2''), 111.18 (C-5''), 55.86-55.81 (2C-OMe), 44.51 (C-1'), 40.72 (C-2'), 35.21 (C-2), 33.17 (C-4), 28.08 (C-3).

6.2 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

28.

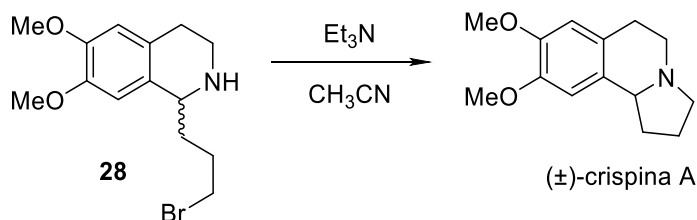


A una solución del compuesto **27** (0.090 g, 0.270 mmol) en 3.0 ml de acetonitrilo anhidro, bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionó gota a gota y a 0°C el tricloruro de fosforilo (0.221 g, 0.134 ml, 1.44 mmol). Después la de reacción se dejó a reflujo durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) el consumo de la materia prima. Posteriormente el disolvente fue eliminado, el concentrado fue secado al vacío y luego se adicionó MeOH anhidro. Esta mezcla se colocó en atmosfera de nitrógeno y a -78°C se adicionó borohidruro de sodio (0.040 g, 0.8 mmol), después de una hora se adicionó 1.0 ml de una solución de HCl al 10%. Luego se evaporó el disolvente, el residuo fue basificado con una solución de hidróxido de potasio al 10%. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Se obtuvo el compuesto **28** como un líquido aceitoso en un rendimiento del 50% (0.042 g).

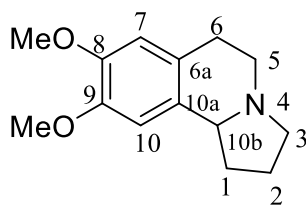


Características: Rto. 50%; líquido aceitoso. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.62 (s, 1H, H-8), 6.57 (s, 1H, H-5), 3.85 (6H, H-2OMe), 3.80-3.76 (t, J=8, 1H, H-1), 3.20-3.16 (m, 1H, H-3'), 3.11-3.06 (m, 1H, H-3), 3.03-2.97 (m, 1H, H-3'), 2.92-2.83 (m, 3H, H-3, 4), 2.45-2.39 (m, 1H, H-1'), 1.99-1.93 (m, 2H, H-2'), 1.84-1.76 (m, 1H, H-1'); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 147.64 (C-6), 147.57 (C-7), 128.98 (C-8a), 125.45 (C-4a), 111.19 (C-5), 108.80 (C-8), 62.42 (C-1), 56.01 (C-OMe), 55.89 (C-OMe), 53.13 (C-3), 47.96 (C-1'), 31.02 (C-3'), 27.14 (C-4), 22.31 (C-2').

6.3 Obtención de la (±)-crispina A.



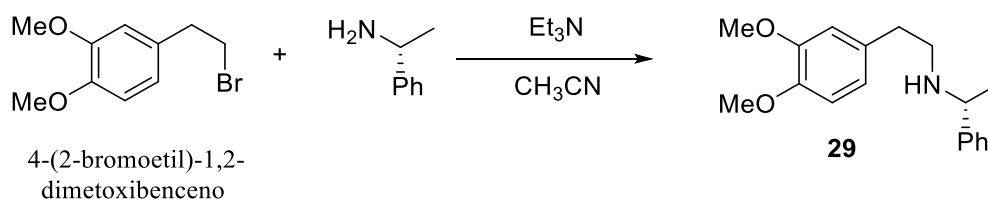
A una solución del compuesto **28** (0.025 g, 0.079 mmol) en 2.6 ml de acetonitrilo se adicionó gota a gota y a temperatura ambiente la trietilamina (0.020g, 0.027 ml, 0.199 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) el consumo de la materia prima. Se evaporó el disolvente y se adicionó agua, el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. Se obtuvo el compuesto como un sólido blanco en un rendimiento del 95% (0.017 g).



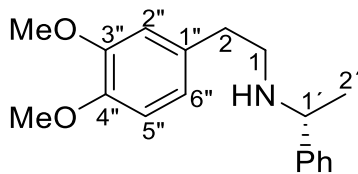
Características: sólido blanco; RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.61 (s, 1H, H-7), 6.56 (s, 1H, H-10), 3.85 (s, 6H, H-2OMe), 3.46-3.43 (t, $J=8$ Hz 1H, H-10b), 3.20-3.16 (m, 1H, H-5), 3.10-3.05 (m, 1H, H-3), 3.04-2.99 (m, 1H, H-6), 2.77-2.72 (m, 1H, H-6), 2.68-2.63 (m, 1H, H-5), 2.61-2.56 (m, 1H, H-3), 2.37-2.30 (m, 1H, H-1), 1.97-1.85 (m, 2H, H-2), 1.77-1.69 (m, 1H, H-2); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 147.22 (C-8), 147.11 (C-9), 130.65 (C-10a), 126.03 (C-6a), 111.13 (C-7), 108.62 (C-10), 62.88 (C-

10b), 55.92 (C-OMe), 55.82 (C-OMe), 53.12 (C-3), 48.29 (C-5), 30.46 (C-1), 27.95 (C-6), 22.17 (C-2).

6.4 Síntesis de (*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-1-feniletan-1-amina **29**.

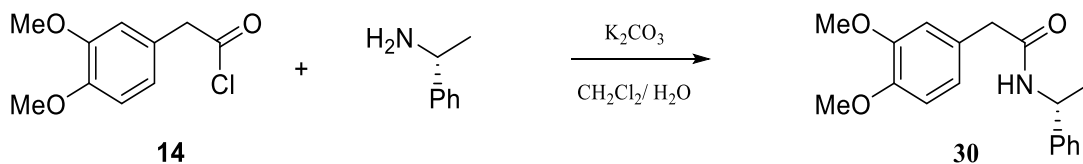


A una solución de 4-(2-bromoetil)-1,2-dimetoxibenceno (0.122 g, 0.350 mmol) en 3 ml de acetonitrilo se adicionó trietilamina (0.035g, 0.350 mmol), posteriormente a 0°C se inyectó la (*R*)-(+)-feniletilamina, (0.042 ml, 0.350 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) el consumo total de la materia prima. Después se evaporó el disolvente, al residuo se le adicionó agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 X 20 ml). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt, 60:40). El compuesto **29** se obtuvo en un rendimiento del 83%.



Características: Rto. 83%; líquido aceitoso; $[\alpha]_D = +39.6$; ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.30-7.19 (m, 5H, H-Ar), 6.77-6.66 (m, 3H, H-2'', 5'',6''), 3.83 (s, 3H, H-OMe), 3.81 (s, 3H, H-OMe), 3.77-3.73 (c, $J=6.5$, 1H, H-1'), 2.75-2.66 (m, 4H, H-1,2), 1.32-1.31 (d, $J=6.5$, 3H, H-2'); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.79 (C-*ipso* 3''), 147.32 (C-*ipso* 4''), 145.50 (C-*ipso* Ar), 132.51 (C-*ipso* 1''), 128.58-126.49 (C-Ar), 120.59 (C-6''), 111.76 (C-2''), 111.34 (C-5''), 58.17 (C-1') 55.83-55.71 (C-2 OMe), 48.87 (C-1), 35.81 (C-2), 24.26 (C-2').

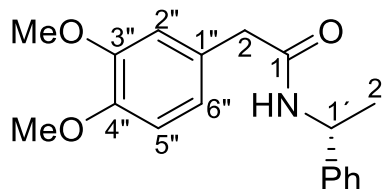
6.5 Síntesis de (R)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1-feniletil)acetamida 30.



A una solución de (R)-(+)-feniletilamina, (0.150 g, 0.157 ml, 1.237 mmol, en 6.6 ml de CH_2Cl_2) se adicionó una solución acuosa de K_2CO_3 (0.342 g, 2.475 mmol, en 6.6 ml de agua). Posteriormente se adicionó lentamente y a 0°C el cloruro de 3,4 dimetoxifenilacético **14** (0.265 g, 0.213 ml, 1.237 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 ,

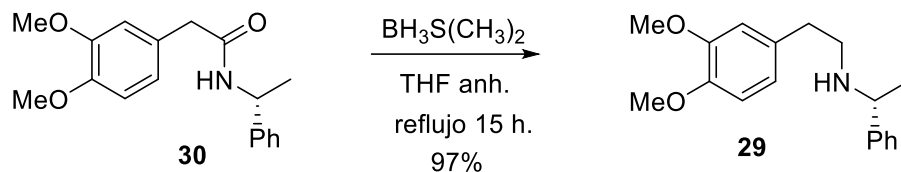
CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Después se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

Posteriormente se purificó por recristalización (éter de petróleo/CH₂Cl₂) y se obtuvo el compuesto **30** como un sólido blanco con un rendimiento del 93%.



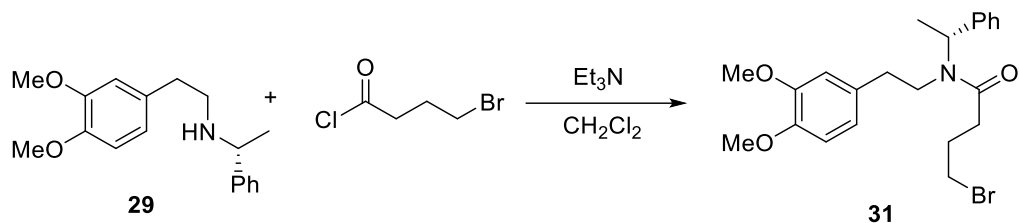
Características: Rto. 93%; polvo blanco; $[\alpha]_D = +35.7$ ($c=1$, CH₂Cl₂). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.30-7.18 (m, 5H, Ar), 6.83-6.74 (m, 3H, H-2'', 5'', 6''), 5.85 (sa, 1H, NH), 5.14-5.09 (c, $J=7$ Hz, 1H, H-1') 3.85 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, H-OMe), 3.50 (s, 2H, H-2), 1.39-1.38 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-2'); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 170.34 (C-1), 149.12 (C-*ipso* 3''), 148.16 (C-*ipso* 4''), 143.12 (C-*ipso* Ar), 128.58-121.51 (C-Ar), 127.3 (C-*ipso* 1''), 121.51 (C-6''), 112.14 (C-5''), 111.34 (C-2''), 55.85-55.78 (2C-OMe), 48.6 (C-1'), 43.35 (C-2), 21.8 (C-2').

6.6 Reducción de la amida quiral **30**.

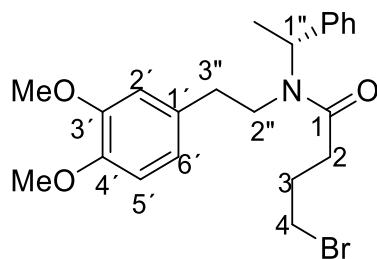


A una solución del compuesto **30** (0.208 g, 0.696 mmol) en 12.9 ml de THF anhidro, bajo atmósfera de Nitrógeno, se adicionó lentamente y a 0°C el complejo de borano-sulfuro de dimetilo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) el consumo total de la materia prima. Se eliminó el disolvente en el rotavapor, al residuo del matraz se le agrego metanol y se reflujo por 15 horas. El MeOH fue eliminado y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3x30ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 65:35) El compuesto **29** se obtuvo como un líquido con un rendimiento del 97% (0.192 g) después de ser purificado por cromatografía en columna. $[\alpha]_D = +37.8$ ($c=1$, CH_2Cl_2). Todos los datos espectroscópicos y físicos concuerdan con los reportados anteriormente.

6.7 Síntesis de *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl) -*N*-(1-feniletíl) butanamida **31**.

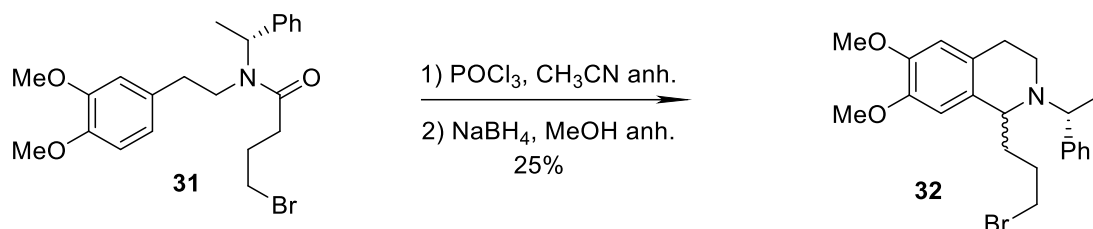


A una solución de compuesto **29** (0.154g, 0.541 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 , se adicionó trietilamina, (0.075 ml, 0.541 mmol). Posteriormente se adicionó gota a gota y a 0°C el cloruro de 4-bromobutanoilo (0.075 ml, 0.650 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo 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. Posteriormente, se adicionaron 2 ml de agua y se separaron las fases. A la fase orgánica se adicionó Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ AcOEt 80:20) y se obtuvo el compuesto **31** como un líquido incoloro con un rendimiento de 80%.

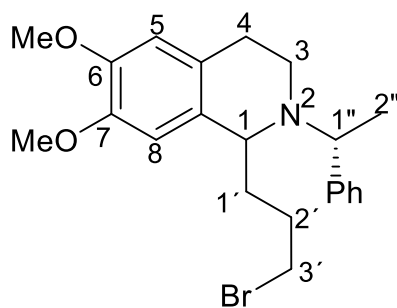


Características: Rto. 80%; líquido aceitoso; $[\alpha]_D = +47.0$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.37 (m, 5H, Ph), 6.72 (m, 1H, H-5'), 6.49 (m, 2H, H-6', 2'), 5.23-5.17 (c, $J=6.5$ Hz, H-1''), 3.72-3.81 (s, 6H, H-OCH₃), 3.67-3.72 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, H-4), 3.22 (m, 2H, H-2''), 2.70 (m, 2H, H-3''), 2.64 (dd, $J=6.6$ Hz, 2H, H-3), 2.24 (m, 2H, H-2), 1.51-1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, H-CH₃); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.95 (C-3', 4'), 139.95 ppm (C-*ipso*) 132.20 (C-1') 126.90-129.07 (C-Ph), 119.16 (C-6'), 111.39-111.73 (C-2'-C-5'), 60.23 (C-1''), 54.92-56.19 (2C-OCH₃), 45.51 (C-2''), 35.08 (C-3''), 34.47 (C-4), 28.11 (C-3), 18.23 (C-CH₃).

6.7 Síntesis de la 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-2-(*R*)-1-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **32**

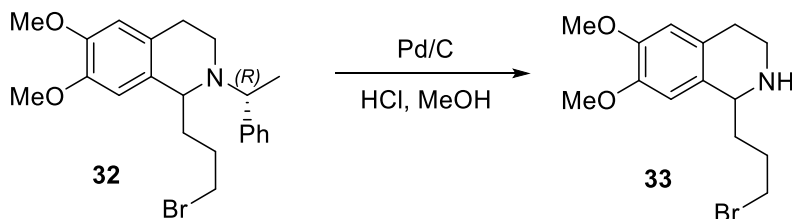


A una solución del compuesto **31** (0.360 g, 0.829 mmol) en 9.0 ml de acetonitrilo anhidro, bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionó gota a gota y a 0°C el tricloruro de fosforilo (0.221 g, 0.410 ml, 4.398 mmol). La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) el consumo de la materia prima. Posteriormente el disolvente fue eliminado, el concentrado fue secado al vacío y luego se agregó metanol anhidro. Esta mezcla se colocó en atmosfera de nitrógeno y a -78°C se añadió borohidruro de sodio (0.062 g, 1.658 mmol), después de una hora se inyectó 3.0 ml de una solución de HCl al 10%. Luego se evaporó el disolvente, el residuo fue basificado con una solución de hidróxido de potasio al 10%. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 60:40). Se obtuvo el compuesto **32** como un líquido aceitoso en un rendimiento del 70% (0.087 g).

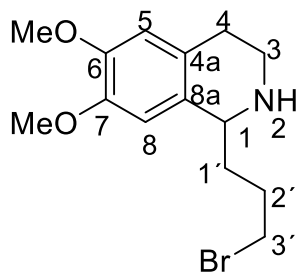


Características: Rto. 70%; líquido aceitoso; $[\alpha]_D = +160^\circ$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.49-7.24 (m, 5H, H-Ph), 6.83 (s, 1H, H-8), 6.43 (s, 1H, H-5) 4.73-4.71(d, 1H, H-1), 4.42(m, 2H, H-3,4), 4.24-4.21 (t, $J= 6.5$ Hz, 2H, H-1''), 3.92 (s, 3H, H-OMe), 3.89-3.88 (m, 2H, H-3,4) 3.86 (s, 3H, H-OMe), 3.37-3.26 (m, 2H, H-3'), 2.54-2.52 (m, 1H, H-1'), 2.50-2.44 (m, 1H, H-2'), 2.11-2.09 (m, 2H, H-1', 2'), 2.04-2.03 (d, $J= 6.5$ Hz, 3H, H-2''); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 149.52 (C-6), 148.93 (C-7) 131.73 (C-*ipso* Ph) 130.97- 129.37 (C-Ph), 121.38 (C-8a), 120.81 (C-4a), 111.55 (C- 8), 108.98 (C-5), 68.92 (C-1''), 65.31 (C-1), 57.20 (C-4), 56. 27 (C-OMe), 56.08 (C-OMe) 50.35 (C-3), 31.98 (C-1'), 23.77 (C-3'), 19.11 (C-2'), 16.31 (C- 2'').

6.9 Síntesis de 1-(3-bromopropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina quiral **33**.

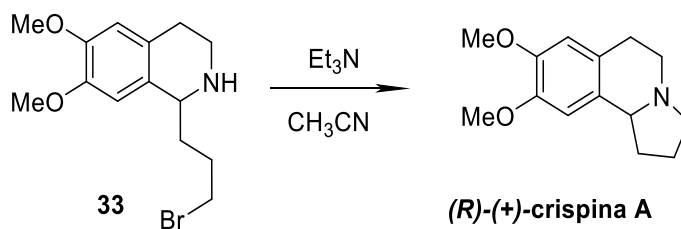


A una solución del compuesto **32** (0.158 g, 0.38 mmol) en 5.0 ml de metanol se le adicionó 0.83 ml de una solución acuosa diluida de HCl y Pd/C al 10%. Esta mezcla se mantuvo con agitación y atmosfera de hidrógeno durante 12 horas, tiempo en el cual no se observó presencia de materia prima. Posteriormente se filtró, concentró, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y tratado con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Finalmente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), a la fase orgánica se le adicionó Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 60:40) y se obtuvo el compuesto **33** como un líquido aceitoso en un rendimiento del 80% (0.095 g).



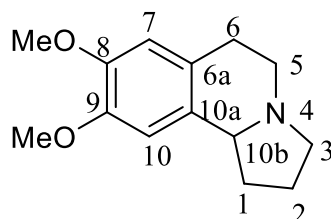
Características: Rto. 80%; líquido aceitoso; $[\alpha]_D = +128^\circ (c=1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$. RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.57 (s, 1H, H-8), 6.54 (s, 1H, H-5), 4.79-4.78 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-1), 3.84 (m, 1H, H-3'), 3.79 (s, 3H, H-OMe), 3.78 (s, 3H, H-OMe), 3.50-3.47 (m, 1H, H-3), 3.15-3.12 (m, 2H, H-4,3), 3.06-3.04 (m, 1H, H-3'), 2.85-2.81 (m, 1H, H-4), 2.66-2.64 (d, $J=8$ Hz, 1H, H-1'), 2.15-2.12 (m, 1H, H-2'), 2.02-1.95 (m, 2H, H-1'.2'); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148.69 (C-6), 148.63 (C-7), 123.40 (C-8a), 123.27 (C-4a), 110.90 (C-8), 108.90 (C-5), 60.89 (C-1) 56.15 (C-OMe), 55.99 (C-OMe), 53.28 (C-3'), 46.90 (C-3), 32.76 (C-1'), 24.56 (C-4), 22.56 (C-2').

6.3 Síntesis de la (*R*)-(+)-crispina A.



A una solución del compuesto **33** (0.050 g, 0.159 mmol) en 7 ml de acetonitrilo se adicionó gota a gota y a temperatura ambiente la trietilamina (0.040 g, 0.055 ml, 0.397 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) el consumo de la materia prima. El disolvente

se evaporó y al residuo se le adicionó agua. Luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. Se obtuvo el compuesto como un sólido blanco en un rendimiento del 97% (.017 g).



Características: sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +55.1^\circ$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.61 (s, 1H, H-7), 6.57 (s, 1H, H-10), 3.85 (s, 6H, H-2OMe), 3.45-3.41 (t, $J=8$ Hz, 1H, H-10b), 3.20-3.16 (m, 1H, H-5), 3.10-3.05 (m, 1H, H-3), 3.04-2.99 (m, 1H, H-6), 2.76-2.72 (m, 1H, H-6), 2.67-2.62 (m, 1H, H-5), 2.59-2.54 (m, 1H, H-3), 2.35-2.30 (m, 1H, H-1), 1.96-1.85 (m, 2H, H-2), 1.77-1.71 (m, 1H, H-2); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 147.29 (C-8), 147.18 (C-9), 130.90 (C-10a), 126.18 (C-6a), 111.27 (C-7), 108.78 (C-10), 62.93 (C-10b), 55.97 (C-OMe), 55.86 (C-OMe), 53.124 (C-3), 48.33 (C-5), 30.48 (C-1), 28.04 (C-6), 22.22 (C-2).

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Brock, J, M. Madigan, J. Martinko, J. Parker "Biología de los microorganismos". 8a Ed., Prentice Hall 2000
2. Vargas, L, V. M.; Sánchez, I. P.; Canto, C. B.; Gutiérrez, P. L.; Galaz, Á. R. M.; Moreno, V. O. *Rev. Soc. Quím. Mex.* **2004**, *48*, 67-94
3. Atta-ur-Rahman (Ed.), *Handbook of Natural Products Data*, Elsevier, Amsterdam, 1994, 3.
4. Kapat, A.; Senthil, P. K.; Baskaran, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *49*, 1
Efthymia, G.; Yioti, I. K. M.; Athanassios, G.; Massen, Z. S.; Alexandraki, E.S.; Gallos, J. K. *Synthesis* **2011**, *1*, 142–146
5. N. Siva Senkar Reddy a,b, B. Jagan Mohan Reddy b, B. V. Subba Reddy *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*,4228–4231
6. Julio Cesar Orejarena Pacheco, Günther Lahm, Till Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985–4992.
7. Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795–6798
8. Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Gardocki, J. F.; Shank, R. P.; Costanzo, M. J.; Nortey, S. O.; Schneider, C. R.; Setler, P. E. *J. Med.Chem.* **1987**, *30*, 1433-1454.
9. T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita, K. Nagami, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1621-1628.
10. Orito K., Matsuzaki T., Suginome H., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2403-2412.
11. H. J. Knölker, S. Agarwal, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 1173-1175.
12. F. D. King, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2053-2056.

13. W. H. Chiou, G. H. Lin, C. C. Hsu, J. Chaterpaul, I. Ojima, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2659-2662.
14. Z. Czarnocki, J. Szawkalo, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. Drabowick. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 3619-3621.
15. M. Amat, V. Elias, N. Llor, F. Subrizi, E. Molins, J. Bosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4017-4026.
16. M. Gurram, B. Gyimóthy, R. Wang, S. Q. Lam, F. Ahmed, R. J. Herr, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1605-1613.
17. S. Obregón, Benjamín Ortiz, Virginia M. Mastranzo, Francisco Yuste, José Luis García Ruano, *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 1893–1896.
18. Richard P. Polniaszek, Craig R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4859-4863
19. Zein, A. L.; Dawe, L. N.; Georghiou P. E. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1427-1430
20. Pingwah Tang, *Organic Syntheses*, **2005**, *81*, 262-272.
21. Fadila, L.; Moreau, J.; Shahane, S.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Sinbandhit, S.; Hurvois, J. P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9720–9732
22. David M. Aparicio, Joel L. Terán, Dino Gnecco, Alberto Galindo, Jorge R. Juárez, María L. Orea, Angel Mendoza, *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 2764–2768.
23. Ahmed L. Zein, Otman O. Dakhil, Louise N. Dawe, Paris E. Georghiou, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 177–180.
24. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin. *“Purification of Laboratory Chemicals”*. 2009. Ed. Elsevier 6° Ed.