



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

**FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

Diseño, síntesis racémica, regio- y estereoselectiva de compuestos derivados de 2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas como posibles inhibidores de transportadores de monoaminas.

PAULA SOFÍA RIVERO JEREZ

Tesis para optar al Grado
Académico de Doctora en
Química.

Director de Tesis: **Dr. Edwin G. Pérez Hernández**

Santiago de Chile, marzo de 2023

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO**

**“DISEÑO, SÍNTESIS RACÉMICA, REGIO- Y ESTEREOSELECTIVA DE
COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(BENCILOXI)-N,N-DIALQUIL-2-
FENILETAN-1-AMINAS COMO POSIBLES INHIBIDORES DE
TRANSPORTADORES DE MONOAMINAS”**

Tesis presentada por:

PAULA RIVERO JEREZ

Para optar al Grado Académico de Doctor en
Química.

APROBADA POR:

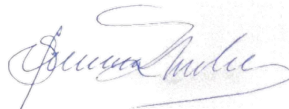
Dra. Susan Lühr
Prof. Examinador



Dr. Miguel Reyes
Prof. Examinador



Dr. Carlos David Pessoa
Prof. Examinador



Dr. Edwin Pérez
Prof. Director de Tesis



MARZO - 2023



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Dedicatoria

*A aquellos que se han arrojado a la aventura de hacer un doctorado y
además en química han aprendido el valor de amar(se).*

A nosotros que hoy intentamos comprender la valía de un atardecer.

*A este mundo acelerado que, en su afán de llegar a la meta, solo nos enseña
la importancia de ir más pausado.*

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Agradecimientos

A la vicerrectoría de investigación (VRI) y la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) por las becas adjudicadas para el desarrollo de esta investigación (21211201) y, por el financiamiento otorgado por el Fondo Nacional para el Desarrollo Científico y Tecnológico FONDECYT (1171391 y 1211619) mediante el proyecto otorgado al profesor Edwin Pérez. Por último, a la Facultad de Química y de Farmacia de la Pontificia Universidad Católica de Chile por el soporte proporcionado durante la pandemia.

Al profesor Edwin Pérez por su guía, apoyo y el conocimiento transferido durante este proceso.

Al comité evaluador, Dr. David Pessoa, Susan Lühr y Miguel Reyes, por sus correcciones, disposición para resolver dudas y contribuciones para el desarrollo de esta investigación.

A la profesora Angélica Fierro, por sus aportes a mi trabajo doctoral, por las largas conversaciones relacionadas a química, a ciencia y a la vida. ¡Gracias profe, la llevo en mi corazoncito!

A los profesores Ángel Leiva y Cesar Saldías, por abrirme las puertas de su laboratorio y adoptarme como una estudiante más del grupo. Asimismo, a todos los integrantes del laboratorio.

A los profesores Rosario Fernández y José María Lassaleta, por acogerme en Sevilla, hacerme sentir parte de su grupo de investigación y por permitirme participar de un proyecto que dio como fruto el primer artículo de mi camino científico. Además, por la amistad que me brindan aún en la distancia.

A Graci Retamosa, quien fue mi mentora en el mundo del HPLC durante mi estadía en Sevilla y un apoyo personal para adecuarme a una cultura nueva.

A mis amigos, Andrés Lancheros, Oriel Sánchez, Angie Forero, Nicole Espinoza, Martín Becerra. Cada uno de ellos tiene un protagonismo especial en mi paso por Chile. Aprovechar esta instancia, para agradecer a Angie y

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Nico por su ejemplo de mujeres fuertes y capaces. Agradezco a ellas ese círculo que, sin planear, armamos cada vez que nos juntamos y nos apoyamos. Agradezco las batallas que se lucharon por validarnos como mujeres en la ciencia y me lleno de orgullo al decir que las mujeres sí podemos llegar alto haciendo química. Este granito de arena que aportamos hoy será lo que construya una sociedad sólida que valore el potencial femenino en esta área. A Alex, Oriel y Martín, gracias por apoyar nuestra causa y entregar también su bloquecito para construir esta anhelada edificación.

A mi pololo, Alexander Córdoba, por estar en todas las estaciones de este proceso, por enseñarme a disfrutar los días soleados veraniegos en el laboratorio, por disfrutar junto conmigo el invierno de cada experimento, por observar y acompañarme en cada primavera y otoño de este crecimiento académico-personal.

A Rhem, mi perrita, mi guagüita, mi compañera de vida. Ella que me enseñó a sonreír en los días difíciles y a agradecer por cada instante. Rhem, su nombre lo indica, es un mantra vivo que llegó a mostrarme las maravillas de la vida en cada amanecer, en cada respiración, en cada patita tocando la tierra, en cada sensación de viento limpiando nuestro rostro y moviendo orejitas. ¡Rhem, esa colita moviéndose de lado a lado me demuestra que fuimos hechas una para la otra! ¡Eres mi mejor maestra!

A Dalila Rivero, mi inspiración. Admiración es una de las palabras que vienen a mi cada vez que la pienso. Admiro su sinceridad, su sentido de justicia, su interés por la simpleza de la vida y su capacidad de escuchar durante horas e interesarse en cada detalle nombrado. ¡Memé, eres mi fortaleza, mi ejemplo e inspiración!

A Yajaira Jerez, una mujer que me entrega constantemente su incondicionalidad, quien me ve volar y cuida de que mis alas estén intactas y, cuando alguna se rompe o hiere, es ella quien llega a sanarla para que tome

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

vuelo nuevamente. Ella, que en mis momentos de inspiración está recordándome cuán valiosa soy y, en los de sobresaturación, es quien me invita a tomar una pausa mientras su presencia silenciosa y reconfortante me acompaña. ¡Gracias mamis, gracias por ser, gracias por estar, gracias por hacerme sensible al amor y el valor de las cosas sencillas! ¡Te amo!

A Rodolfo Rivero Jerez, quién luchó por hacerme lo que hoy en día soy. A él que promovió constantemente mi interés por el conocimiento, los viajes, la humildad y el respeto. ¡Esto es para ti, papito mío, desde donde sea que tu alma esté! ¡Te amo, tigre!

Y, a Dios encima de todo.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
AcOEt	Acetato de etilo
ADHD	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
BBB	Barrera hematoencefálica
Bencina	Bencina de petróleo
β -PEA	β -alcoxifeniletilaminas
CHCl ₃	Cloroformo
CCF	Cromatografía de capa fina
¹³ C RMN	Resonancia magnética de carbono
DCM	Diclorometano
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DEA	Detilamina
DMA	Dimetilamina
DEPT	“Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”
e.e.	Exceso enantiomérico
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Hex	Hexano
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
¹ H RMN	Resonancia magnética de protones
IPA	Isopropanol
LG	“Leaving group” o grupo saliente
MAOI	Inhibidores de monoamina oxidasa
MDD	Trastorno depresivo mayor
MIR	Inhibidor de la recaptación de monoamina
MsA	Anhídrido de mesilo



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

MsCl	Cloruro de mesilo
NE	Norepinefrina
NET	Transportador de norepinefrina
NR	No hubo reacción
NT	Neurotransmisor
SAR	Relación estructura-actividad
SDRI	Inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina
SER	Serotonina
SERT	Transportador de serotonina
SNC	Sistema nervioso central
SNRI	Inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina
SSRI	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
^t BuOK	<i>Tert</i> butóxido de potasio
TCA	Antidepresivos tricíclicos
Rac	Racemato



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Índice General

1. Capítulo I. Introducción.....	25
1.1. Marco teórico.....	25
1.1.1. Depresión: discapacidad y trastorno del estado de ánimo	25
1.1.2. Teoría monoaminérgica.....	26
1.1.2.1. Neurotransmisores	27
1.1.2.2. Transportadores de monoaminas.....	28
1.1.3. Tratamientos farmacológicos del MDD.....	29
1.1.3.1. MRIs como enantiómeros puros o mezclas racémicas.	35
1.1.3.2. Diseño de nuevos MIRs como racematos o estereoisómeros puros	35
1.1.3.3. Resolución enantiomérica	36
1.1.4. β -alcoxifeniletaminas, origen y estrategias de síntesis	36
1.1.4.1. Feniletaminas enantioméricamente puras como estructuras para el	diseño de nuevos MRIs
	38
1.1.5. Síntesis de derivados 2-(benciloxi)- <i>N,N</i> -dialquil-2-feniletan-1-	aminas como posibles Inhibidores de transportadores de monoaminas.....
	39
1.1.6. Método de obtención de nuevos MIRs y rutas sintéticas propuestas	40
1.1.7. Apertura regio- y estereoselectiva de epóxidos.....	41
1.1.7.1. Síntesis de alcoholes β -alcoxilados.....	44
1.1.7.2. Síntesis de β -aminoalcoholes.....	46
1.1.8. Antecedentes sintéticos.....	48
1.1.9. Hipótesis.....	50
1.1.10. Objetivos.....	50
1.1.10.1. Objetivo general	50
1.1.10.2. Objetivos específicos.....	51
2. Capítulo II. Sección Experimental.....	51



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1. Materiales, métodos y procedimientos sintéticos	51
2.1.1. Métodos cromatográficos	51
2.1.2. Métodos de caracterización.....	52
2.1.3. Equipos de reacción	53
2.1.4. Diseño experimental.....	53
2.1.5. Generalidades de reactivos y solventes	55
2.1.6. Procedimientos sintéticos y datos espectrales de la ruta A: apertura de óxido de estireno con alcoholes bencílicos (5a-e)	56
2.1.6.1. Preparación de óxido de Grafeno por el Método de Hummers.....	56
2.1.6.2. Procedimiento general para la síntesis racémica y enantioselectiva de β -alcoxidos (($\pm$) o (<i>R</i>) o (<i>S</i>)-3).	57
2.1.6.2.1. Síntesis de ($\pm$)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol ($\pm$ -3a)	57
2.1.6.2.2. Síntesis de (<i>R</i>)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (<i>R</i> -3a)	59
2.1.6.2.3. Síntesis de (<i>S</i>)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (<i>S</i> -3a)	60
2.1.6.2.4. Síntesis de ($\pm$)-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (($\pm$)- 3b) 61	
2.1.6.2.5. Síntesis de ($\pm$)-2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-3c)	61
2.1.6.2.6. Síntesis de ($\pm$)-2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-3d)	62
2.1.6.3. Procedimiento general para la síntesis racémica o enantioselectiva de tosilados (($\pm$) o (<i>R</i>) o (<i>S</i>)-2)	62
2.1.6.3.1. Síntesis de ($\pm$)-2-(benciloxi)-2-feniletil-4-metilbencensulfonato (($\pm$)- 2a) 63	
2.1.6.3.2. Síntesis de (<i>R</i>)-2-(benciloxi)-2-feniletil-4-metilbencen sulfonato (<i>R</i> - 2a) 64	
2.1.6.3.3. Síntesis de (<i>S</i>)-2-(benciloxi)-2-feniletil-4-metilbencen sulfonato (<i>S</i> - 2a) 65	
2.1.6.4. Procedimiento general para la síntesis racémica de aminas (($\pm$)-1a y ($\pm$)-1m) mediante la Ruta A de síntesis	66



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.6.4.1. Síntesis de (±)-2-(benciloxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina ((±)-1a)	66
2.1.6.4.2. Síntesis de (±)-1-(2-(benciloxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1m)	67
2.1.7. Procedimientos sintéticos y datos espectrales de la ruta B (apertura de óxido de estireno con aminas secundarias)	68
2.1.7.1. Procedimiento general para la síntesis racémica y enantioselectiva de β-aminoalcoholes vía reactor a alta temperatura (<i>R</i>)-6a + (<i>S</i>)-7a o (<i>S</i>)-6a + (<i>R</i>)-7a o (±)-6a + (±)-7a)	68
2.1.7.1.1. Síntesis de (±)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6a + (±)-7a)	69
2.1.7.2. Procedimiento general para la síntesis racémica y enantioselectiva de β-aminoalcoholes vía reactor a alta temperatura (<i>R</i>)-6b-e + (<i>S</i>)-7b-e o (<i>S</i>)-6b-e + (<i>R</i>)-7b-e o (±)-6b-e + (±)-7b-e).....	70
2.1.7.2.1. Síntesis de (±)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y síntesis de (±)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6b + (±)-7b)	70
2.1.7.2.2. Síntesis de (±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y síntesis de (±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c)	71
2.1.7.2.3. Síntesis de (±)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y síntesis de (±)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6d + (±)-7d).....	72
2.1.7.2.4. Síntesis de (±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y síntesis de (±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol ((±)-6e + (±)-7e).....	73
2.1.7.3. Procedimientos generales para la síntesis racémica de aminas (±)-1h-(±)-1ad) mediante la Ruta B de síntesis	74
2.1.7.3.1. Síntesis de (±)- <i>N,N</i> -dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina ((±)-1h)	75
2.1.7.3.2. Síntesis de (±)-2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina ((±)-1i)	75



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.3. Síntesis de (±)-2-((4-bromobencil)oxi)-N,N-dietil-2-feniletan-1-amina ((±)-1j)	76
2.1.7.3.4. Síntesis de (±)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dietil-2-feniletan-1-amina ((±)-1k)	77
2.1.7.3.5. Síntesis de (±)-N,N-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina ((±)-1l)	78
2.1.7.3.6. Síntesis de (±)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina ((±)-1n)	79
2.1.7.3.7. Síntesis de (±)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1o)	80
2.1.7.3.8. Síntesis de (±)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1p)	81
2.1.7.3.9. Síntesis de (±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1q)	82
2.1.7.3.10. Síntesis de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1r)	83
2.1.7.3.11. Síntesis de (±)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina ((±)-1t)	84
2.1.7.3.12. Síntesis de (±)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1u)	85
2.1.7.3.13. Síntesis de (±)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1v)	86
2.1.7.3.14. Síntesis de (±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1w)	87
2.1.7.3.15. Síntesis de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1x)	88
2.1.7.3.16. Síntesis de (±)-4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina ((±)-1z)	89



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.17. Síntesis de $(\pm)$ -4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina $((\pm)$ -1aa)	90
2.1.7.3.18. Síntesis de $(\pm)$ -4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina $((\pm)$ -1ab)	91
2.1.7.3.19. Síntesis de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina $((\pm)$ -1ac)	92
2.1.7.3.20. Síntesis de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)	93
2.1.8. Procedimientos sintéticos y datos espectrales de la ruta C (apertura de óxido de estireno con dimetilamina).....	94
2.1.8.1. Procedimiento general para la síntesis racémica y enantioselectiva de aminas derivadas de dimetilamina $(\pm)$ -1b- $(\pm)$ -1f.....	94
2.1.8.1.1. Síntesis de $(\pm)$ -N,N-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina $((\pm)$ -1b).....	95
2.1.8.1.2. Síntesis de (R)-N,N-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (R)-1b)	96
2.1.8.1.3. Síntesis de (S)-N,N-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (S)-1b).....	96
2.1.8.1.4. Síntesis de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina $((\pm)$ -1c)	97
2.1.8.1.5. Síntesis de (R)-2-((4-clorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((R)-1c)	98
2.1.8.1.6. Síntesis de (S)-2-((4-clorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((S)-1c)	98
2.1.8.1.7. Síntesis de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina $((\pm)$ -1d)	99
2.1.8.1.8. Síntesis de (R)-2-((4-bromobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((R)-1d).....	100



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.8.1.9. Síntesis de (S)-2-((4-bromobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((S)-1d).....	100
2.1.8.1.10. Síntesis de (±)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((±)-1e)	101
2.1.8.1.11. Síntesis de (R)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((R)-1e).....	102
2.1.8.1.12. Síntesis de (S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((S)-1e).....	103
2.1.8.1.13. Síntesis de (±)-N,N-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina ((±)-1f)	104
2.1.8.1.14. Síntesis de (R)-N,N-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina ((R)-1f).....	105
2.1.8.1.15. Síntesis de (S)-N,N-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina ((S)-1f).....	106
3. Capítulo III. Resultados y Discusión	107
3.1. Ruta A: apertura de óxido de estireno con alcohol bencílico.....	107
3.1.1. Catálisis y rendimiento de la reacción de apertura de la ruta A de síntesis	107
3.1.2. Estereoselectividad de la ruta A de síntesis	109
3.1.3. Regioselectividad de la ruta A de síntesis	112
3.2. Ruta B: apertura de óxido de estireno racémico con aminas secundarias	116
3.2.1. Rendimiento de reacción de la apertura con aminas secundarias de la ruta B de síntesis	116
3.3. Ruta B: formación del intermediario N,N-dialquilaziridinio (9b-e) y apertura con alcoholes bencílicos (5b-f).....	122
3.3.1. Regioselectividad de la ruta B de síntesis	124



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

3.4. Ruta C: formación del intermediario <i>N,N</i> -dimetilaziridinio (9a) y apertura con alcoholes bencílicos (5b-f).....	133
3.4.1. Regioselectividad de la ruta C de síntesis	134
3.4.2. Estereoselectividad de la ruta C de síntesis	137
4. Capítulo IV. Conclusiones	140
5. Bibliografía	1
6. Anexos	16
6.1. Espectros de la ruta A: apertura de óxido de estireno con alcoholes bencílicos.....	16
6.1.1. ¹ H RMN de 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (3a).....	16
6.1.2. ¹³ C RMN de 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (3a)	17
6.1.3. DEPT RMN de 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (3a)	17
6.1.4. ¹ H RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b) ...	18
6.1.5. ¹³ C RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b) ..	18
6.1.6. DEPT RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b)	19
6.1.7. ¹⁹ F RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b) ..	19
6.1.8. ¹ H RMN de 2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3c).....	20
6.1.9. ¹³ C RMN de 2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3c)	20
6.1.10. DEPT RMN de 2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3c)	21
6.1.11. ¹ H RMN de 2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3d).....	21
6.1.12. ¹³ C RMN de 2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3d).....	22
6.1.13. DEPT RMN de 2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3d)	22
6.2. Espectros de la ruta B (apertura de óxido de estireno con aminas secundarias)	23
6.2.1. ¹ H RMN de (±)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6a + (±)-7a)	23



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2.2.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y $(\pm)$ -2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6a + $(\pm)$ -7a)	24
6.2.3.	DEPT RMN de $(\pm)$ -2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y $(\pm)$ -2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6a + $(\pm)$ -7a)	24
6.2.4.	^1H RMN de $(\pm)$ -2-(dietillamino)-1-feniletan-1-ol y de $(\pm)$ -2-(dietillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6b + $(\pm)$ -7b)	25
6.2.5.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-(dietillamino)-1-feniletan-1-ol y de $(\pm)$ -2-(dietillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6b + $(\pm)$ -7b)	26
6.2.6.	DEPT RMN de $(\pm)$ -2-(dietillamino)-1-feniletan-1-ol y de $(\pm)$ -2-(dietillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6b + $(\pm)$ -7b)	26
6.2.7.	^1H RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y de $(\pm)$ -2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6c + $(\pm)$ -7c)	27
6.2.8.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y de $(\pm)$ -2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6c + $(\pm)$ -7c)	28
6.2.9.	DEPT RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y de $(\pm)$ -2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6c + $(\pm)$ -7c)	29
6.2.10.	^1H RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y de 2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6d + $(\pm)$ -7d)	30
6.2.11.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y de 2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6d + $(\pm)$ -7d)	31
6.2.12.	DEPT RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y de 2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6d + $(\pm)$ -7d)	31
6.2.13.	^1H RMN de $(\pm)$ -2-morfolino-1-feniletan-1-ol y de 2-morfolino-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6e + $(\pm)$ -7e)	32
6.2.14.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-morfolino-1-feniletan-1-ol y de 2-morfolino-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6e + $(\pm)$ -7e)	33
6.2.15.	DEPT RMN de $(\pm)$ -2-morfolino-1-feniletan-1-ol y de 2-morfolino-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6e + $(\pm)$ -7e)	33



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3. Espectros de la ruta B: apertura final con alcoholes bencílicos.....	34
6.3.1. ^1H RMN de $(\pm)$ - <i>N,N</i> -dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h).....	34
6.3.2. ^{13}C RMN de $(\pm)$ - <i>N,N</i> -dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h)	34
6.3.3. DEPT RMN de $(\pm)$ - <i>N,N</i> -dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h)	35
6.3.4. ^{19}F RMN de $(\pm)$ - <i>N,N</i> -dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h).....	35
6.3.5. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1i) 36	
6.3.6. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1i) 36	
6.3.7. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1i) 37	
6.3.8. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1j) 37	
6.3.9. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1j) 38	
6.3.10. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1j) 38	
6.3.11. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-((3,4-diclorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1k).....	39
6.3.12. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((3,4-diclorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1k).....	39
6.3.13. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-((3,4-diclorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dietil-2-feniletan-1-amina (1k).....	40



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- 6.3.14. ^1H RMN de ($\pm$)-*N,N*-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1l) 40
- 6.3.15. ^{13}C RMN de ($\pm$)-*N,N*-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1l) 41
- 6.3.16. DEPT RMN de ($\pm$)-*N,N*-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1l) 41
- 6.3.17. ^1H RMN de ($\pm$)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n) 42
- 6.3.18. ^{13}C RMN de ($\pm$)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n) 42
- 6.3.19. DEPT RMN de ($\pm$)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n) 43
- 6.3.20. ^{19}F RMN de ($\pm$)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n) 43
- 6.3.21. ^1H RMN de ($\pm$)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1o) 44
- 6.3.22. ^{13}C RMN de ($\pm$)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1o) 44
- 6.3.23. DEPT RMN de ($\pm$)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1o) 45
- 6.3.24. ^1H RMN de ($\pm$)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1p) 45
- 6.3.25. ^{13}C RMN de ($\pm$)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1p) 46
- 6.3.26. DEPT RMN de ($\pm$)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1p) 46
- 6.3.27. ^1H RMN de ($\pm$)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1q) 47
- 6.3.28. ^{13}C RMN de ($\pm$)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1q) 47



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- 6.3.29. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1q) 48
- 6.3.30. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina (1r) 48
- 6.3.31. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina (1r) 49
- 6.3.32. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina (1r) 49
- 6.3.33. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t) 50
- 6.3.34. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t) 50
- 6.3.35. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t) 51
- 6.3.36. ^{19}F RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t) 51
- 6.3.37. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1u) 52
- 6.3.38. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1u) 52
- 6.3.39. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1u) 53
- 6.3.40. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1v) 53
- 6.3.41. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1v) 54
- 6.3.42. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1v) 54
- 6.3.43. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1w) 55



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.44.	¹³ C RMN de (±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1w)	55
6.3.45.	DEPT RMN de (±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1w)	56
6.3.46.	¹ H RMN de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina (1x)	56
6.3.47.	¹³ C RMN de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina (1x)	57
6.3.48.	DEPT RMN de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina (1x)	57
6.3.49.	¹ H RMN de (±)-4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)	58
6.3.50.	¹³ C RMN de (±)-4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)	58
6.3.51.	DEPT RMN de (±)-4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)	59
6.3.52.	¹⁹ F RMN de (±)-4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)	59
6.3.53.	¹ H RMN de (±)-4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1aa)	59
6.3.54.	¹³ C RMN de (±)-4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1aa)	60
6.3.55.	DEPT RMN de (±)-4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1aa)	61
6.3.56.	¹ H RMN de (±)-4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ab)	61
6.3.57.	¹³ C RMN de (±)-4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ab)	62



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.58.	DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ab)	62
6.3.59.	^1H RMN de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ac)	63
6.3.60.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ac)	63
6.3.61.	DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ac)	64
6.3.62.	^1H RMN de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)	64
6.3.63.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)	65
6.3.64.	DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)	65
6.4.	Espectros de la ruta C: apertura final de aziridinos	66
6.4.1.	^1H NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b).....	66
6.4.2.	^{13}C NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b).....	66
6.4.3.	DEPT NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b)	67
6.4.4.	^{19}F NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b).....	67
6.4.5.	^1H RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1c).....	68
6.4.6.	^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1c).....	68



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.7.	DEPT RMN de ($\pm$)-2-((4-clorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1c).....	69
6.4.8.	^1H NMR de 2-((4-bromobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1d)69	
6.4.9.	^{13}C NMR de 2-((4-bromobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1d)70	
6.4.10.	DEPT NMR de 2-((4-bromobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1d).....	70
6.4.11.	^1H NMR de 2-((3,4-diclorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1e).....	71
6.4.12.	^{13}C NMR de 2-((3,4-diclorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1e).....	71
6.4.13.	DEPT NMR de 2-((3,4-diclorobencil)oxi)- <i>N,N</i> -dimetil-2-feniletan-1-amina (1e).....	72
6.4.14.	^1H NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1f)72	
6.4.15.	^{13}C NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1f)73	
6.4.16.	DEPT NMR de <i>N,N</i> -dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1f)73	
6.5.	Caracterización de grafito.....	74
6.5.1.	Imágenes por FESEM y resultados por EDX.....	74
6.5.2.	Caracterización de oxido grafeno	75
6.5.3.	Imágenes por SEM y resultados por EDX	75

Índice de tablas

Tabla 1. Apertura de epóxidos con alcohol bencílico previamente reportadas.	45
---	----



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 2. Codificación de los compuestos previamente desarrollados en el grupo de investigación.	48
Tabla 3. pIC ₅₀ de los compuestos previamente desarrollados en el grupo de investigación.	49
Tabla 4. Codificación de los materiales de partida y productos intermediarios planteados a través de la ruta A.	53
Tabla 5. Codificación de los materiales de partida y productos intermediarios planteados a través de la ruta B y C.	54
Tabla 6. Optimización de catalizadores empleados en la apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con alcohol bencílico 5a (Ruta A).	108
Tabla 7. Columna de relleno quiral ideal para la separación de ($\pm$), (<i>R</i>) o (<i>S</i>)-4, ($\pm$), (<i>R</i>) o (<i>S</i>)-3a, ($\pm$), (<i>R</i>) o (<i>S</i>)-2a, 1a y 1c.	110
Tabla 8. Optimización de las condiciones de reacción de apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con alcohol bencílico 5a (Ruta A).	113
Tabla 9. Apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con diferentes alcoholes bencílicos (5a-d , Ruta A) ^[a]	114
Tabla 10. Optimización de la apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con aminas secundarias (8)	117
Tabla 11. Optimización de los equivalentes y relación estequiométrica de la apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con dimetilamina (8a).....	119
Tabla 12. Optimización de equivalentes y relación estequiométrica de la apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con piperidina (8d).....	120
Tabla 13. Apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con diferentes aminas secundarias (8a-e , Ruta B) ^[a]	121
Tabla 14. Optimización de la reacción de formación de $\pm$ -2-(4-clorobenciloxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ($\pm$ -1c) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado.	125



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 15. Optimización de la reacción de formación de $\pm$ -2-(4-clorobenciloxi)-N,N-piperidin-2-feniletan-1-amina ($\pm$-1c) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado.	127
Tabla 16. Apertura de aziridinos de β -aminoalcoholes ($\pm$-6b-e + $\pm$-7b-e) con diferentes alcoholes bencílicos (5b-f , Ruta B) ^[a]	131
Tabla 17. Apertura de aziridinos de β -dimetilaminoalcoholes ($\pm$-6a + $\pm$-7a) con diferentes alcoholes bencílicos (5b-f , Ruta C) ^[a]	136
Tabla 18. Optimización de las condiciones para la separación de mezclas racémicas y determinación de excesos enantioméricos para 1a-f en la columna quiral IC.	138



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Índice de figuras

Figura 1. a) Representación esquemática del proceso de transmisión del impulso nervioso. b) Estructura de monoaminas biogénicas: SER, NE y DA. Figura adaptada de Kristensen y cols. ¹¹	26
Figura 2. Distribución en grupos de los inhibidores de la recaptación de monoaminas por su selectividad o mecanismo de acción. *: Indicado principalmente para tratamiento de depresión. †: Removido del mercado. ...	32
Figura 3. Estructura de inhibidores comerciales simples y dobles de transportadores de monoamina, incluidos los antidepresivos de primera generación, en su forma racémica y estereoisoméricamente pura.	34
Figura 4. Biosíntesis de feniletilaminas	37
Figura 5. Aspectos estructurales de interés en el núcleo de la fluoxetina (12) y de algunos de los Inhibidores de la Recaptación de Monoaminas.....	40



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Índice de Esquemas

Esquema 2. Propuesta retrosintética para la obtención de análogos de Fluoxetina, (R/S)-(±)-2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas (1). ...	xxiii
Esquema 3. Análisis retrosintético para la síntesis de 1 . Ruta A: vía apertura de epóxidos con alcoholes bencílicos (5a-f). Ruta B: vía apertura de epóxidos con aminas secundarias (8a-e).....	41
Esquema 4. Regio y estereoquímica de la reacción de apertura de epóxidos (→ control electrónico, → control estérico).	43
Esquema 5. Ruta A . Propuesta sintética para estructuras derivadas de 2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas 1	46
Esquema 6. Ruta B . Propuesta sintética para estructuras derivadas de 2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas 1	48
Esquema 7. Estereoselectividad de la ruta de síntesis propuesta para estructuras derivadas de (R)-2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas ((R)- 1a y (R)- 1m). Condiciones: a) i. OG, 0 °C, 5 min. ii. BnOH, 0 °C, 10 min; b) i. p-TsCl, DCM, t.a., 5 min. ii. Et ₃ N, t.a., 12 h. c) i. MeCN, t.a, 5 min, ii. DMA o pirrolidina, t.a., overnight.	111
Esquema 8. Obtención de aziridinos (9) a partir de β-aminoalcoholes 6 y 7	123
Esquema 9. Formación de 2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas (±- 1h-ad) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado. Condiciones: a) tolueno, 170 °C, 25 min, reactor; b) Et ₃ N, MsCl, tolueno, 100 °C, 5 min, reactor. c) Et ₃ N, 5b-f , THF, 200 °C, 2 h, reactor.	128
Esquema 10. Posible mecanismo de reacción correspondiente a la ruta de síntesis B en su forma racémica para derivados de dietilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina (1h-ad).	129
Esquema 11. Autocondensación de 6a mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado. Condiciones: a) tolueno, 170 °C, 25 min,	



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

reactor; b) MsCl , Et_3N , tolueno, 0°C , 30 min. c) **5b**, $^t\text{BuOK}$, tolueno, t.a., 40 h.

..... 134

Esquema 12. Aspectos regioquímicos del posible mecanismo de reacción correspondiente a la ruta de síntesis **C**..... 135



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

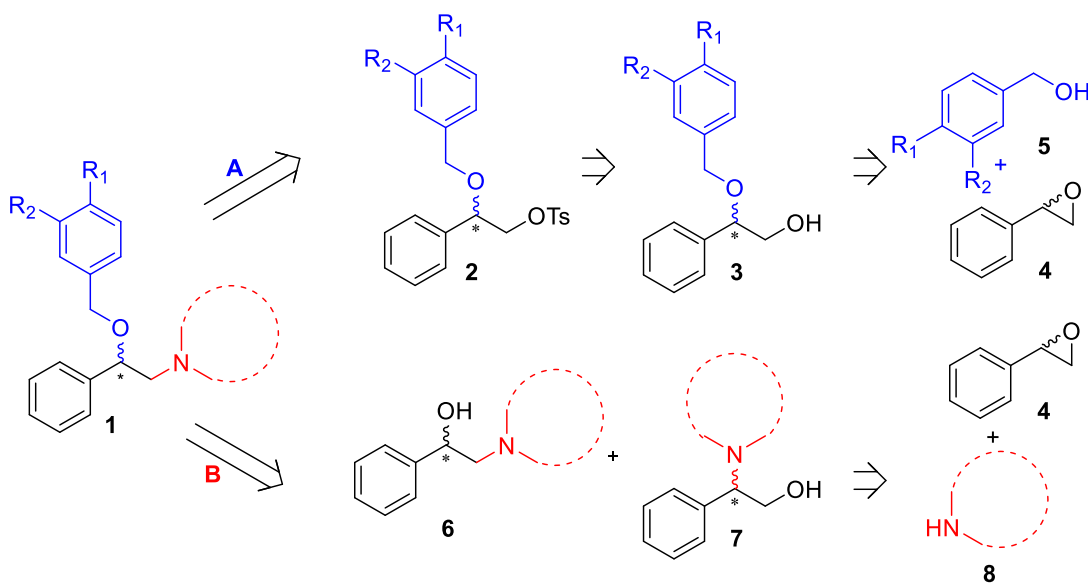
Resumen

Las monoaminas biogénicas tales como, serotonina (SER), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), transmiten impulsos nerviosos entre neuronas específicas dentro del cerebro. Estos neurotransmisores son liberados por una neurona hacia el espacio sináptico e, inmediatamente, unidos a un receptor de otra neurona vecina, dando origen a la transferencia del impulso nervioso. Una vez que esto ocurre, el complejo neurotransmisor-receptor se disocia y el neurotransmisor es recapturado por la neurona que originalmente lo liberó. Así, SER, DA y NE son recapturados por transportadores que se conocen como transportadores de monoaminas, tales como, transportador de serotonina (SERT), dopamina (DAT), norepinefrina (NET), respectivamente. Como consecuencia, una mala regulación de este sistema es responsable de una serie de síntomas relacionados con desórdenes mentales, tales como, esquizofrenia, ansiedad, adicción, narcolepsia, fatiga, obesidad, desórdenes alimenticios, bipolaridad, desordenes que afectan el ánimo y depresión. La síntesis de compuestos que bloquean los transportadores de monoaminas inhibe la recaptura de SER, DA y NE, aumentando la concentración de éstas en el espacio sináptico. Así, estos bloqueadores son ampliamente usados como mecanismo de acción contra la depresión. Fluoxetina, fármaco comercialmente disponible, es empleado por excelencia para el tratamiento del trastorno depresivo mayor y se conoce como inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). En ese sentido, el aporte de este proyecto se fundamenta en la síntesis de nuevos análogos de fluoxetina con posible potencial actividad inhibitoria de SERT, NET o DAT. La formación de estos análogos, (*R/S*)-2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas, se proponen mediante tres rutas de síntesis que parten de una reacción de apertura de óxido de estireno con alcoholes bencílicos, Ruta A, ruta sintética nueva regio y estereoselectiva y, con aminas secundarias, Ruta



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

B y C, ruta sintética regioselectiva para dar lugar a los productos de interés en su forma enantioméricamente enriquecida y racémica, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Propuesta retrosintética para la obtención de análogos de Fluoxetina, (R/S)-(±)-2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas (**1**).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Abstract

Biogenic monoamines such as serotonin (SER), dopamine (DA), and norepinephrine (NE) transmit nerve impulses between specific neurons within the brain. These neurotransmitters are released by a neuron into the synaptic gap and immediately bind to a receptor on another neighboring neuron, giving rise to the transfer of the nerve impulse. Once this occurs, the neurotransmitter-receptor complex dissociates and the neurotransmitter is recaptured by the neuron that originally released it. Thus, SER, DA, and NE are recaptured by transporters known as monoamine transporters, such as serotonin transporter (SERT), dopamine (DAT), and norepinephrine (NET), respectively. Consequently, poor regulation of this system is responsible for a series of symptoms related to mental disorders, such as schizophrenia, anxiety, addiction, narcolepsy, fatigue, obesity, eating disorders, bipolar disorder, mood disorders, and depression. The synthesis of compounds that block monoamine transporters inhibits the reuptake of SER, DA, and NE, increasing their concentration in the synaptic space. Thus, these blockers are widely used as a mechanism of action against depression. Fluoxetine, a commercially available drug, is the most used for the treatment of major depressive disorder and is known as a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). In this sense, the contribution of this project is based on the synthesis of new fluoxetine analogues with possible potential inhibitory activity of SERT, NET or DAT. The formation of these analogues, (R/S)-2-(benzyloxy)-*N,N*-dialkyl-2-phenylethan-1-amines, are proposed through three synthetic routes that start from a styrene oxide-opening reaction with benzyl alcohols, Route A, new regio and stereoselective synthetic route and, with secondary amines, Route B and C, regioselective synthetic route to give rise to the products of interest in their enantiomerically enriched and racemic form, respectively (Scheme 1).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

1. Capítulo I. Introducción

1.1. Marco teórico

1.1.1. Depresión: discapacidad y trastorno del estado de ánimo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la proporción de población global que padeció depresión en el 2015 fue de un 4,4 %, cuyo valor incrementó en un 18,4 % entre el año 2005 y 2015. Actualmente, se estiman 280 millones de personas afectadas con depresión en el mundo.[1] El trastorno depresivo mayor (MDD, del inglés: *major depressive disorder*) es una discapacidad que presenta anormalidades afectivas y de ánimo, de funciones neurodegenerativas (disturbios de sueño y apetito), cognitivas (sentimientos de culpa e inutilidad) y psicomotoras (agitación o enlentecimiento).[2] Su aparición en intensidad moderada o severa se considera una condición seria de salud y, si su duración es prolongada, la persona afectada pierde la capacidad de desempeño en el trabajo, escuela y con la familia. En niveles extremos puede conducir al suicidio. Se conoce que alrededor de 800 mil personas mueren cada año producto del suicidio.[3] El MDD está influenciado por una conexión entre factores genéticos y sociales, siendo estos últimos, aquellos que acentúan la concurrencia de episodios depresivos en personas genéticamente vulnerables, tales como, género,[4] eventos estresantes de vida,[5] experiencias traumáticas de la infancia y ciertos rasgos de personalidad.[6]

Dado entonces el aumento constante de población afectada por MDD, ha incrementado el interés en el tratamiento de esta patología. A pesar de que las terapias psicológicas siguen siendo empleadas, el complemento realizado mediante farmacoterapia ha recibido gran aceptación social y por expertos en



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

salud mental. Por tanto, la necesidad de tratar estos desórdenes mentales mediante el uso de medicamentos ha llevado a describir el proceso bioquímico que lo acompaña, soportado por una gran cantidad de estudios. Desafortunadamente, por su heterogeneidad y a pesar de ser una patología tan común,[7] aún no se conoce por completo el mecanismo de acción de la enfermedad. Por otro lado, actualmente existe una teoría bien aceptada, llamada la teoría monoaminérgica, que explica de manera aproximada la aparición de esta enfermedad.[8] Así, conociendo el funcionamiento de esta teoría, es posible desarrollar una estrategia en el diseño racional de fármacos que tenga como objetivo el tratamiento de esta enfermedad.

1.1.2. Teoría monoaminérgica

La transmisión del impulso nervioso ocurre a partir de la liberación de neurotransmisores (NT) en el espacio sináptico, los cuales se coordinan con los receptores de una neurona vecina. Finalizada la transmisión del potencial químico, el complejo neurotransmisor-receptor se disocia y, el NT regresa a la neurona que inicialmente lo generó mediado por una proteína conocida como transportador (a).[9], [10]

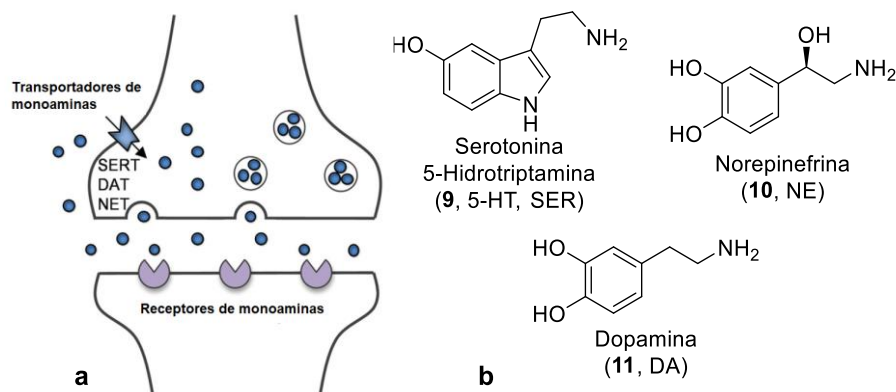


Figura 1. a) Representación esquemática del proceso de transmisión del impulso nervioso. b) Estructura de monoaminas biogénicas: SER, NE y DA. Figura adaptada de Kristensen y cols.[11]



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

1.1.2.1. Neurotransmisores

La serotonina (**9**, SER, Figura 1b) o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es una amina biogénica encontrada en el sistema nervioso central (SNC) de diversos organismos, actuando como neurotransmisor desde plantas hasta humanos. La SER es bio-sintetizada en una ruta enzimática de dos pasos a partir del aminoácido esencial triptófano. En el SNC, la SER está involucrada en el desarrollo cerebral, regulación del ciclo circadiano, termorregulación, cognición, dolor, apetito, comportamiento sexual, cambios de ánimo, comportamiento violento, función motora, entre otras funciones.[12] Del mismo modo, su desregulación está asociada a diferentes desórdenes psiquiátricos como, depresión, alucinación, esquizofrenia, bulimia, ansiedad, adicción, fobia social, desórdenes obsesivo-compulsivos, de pánico y estrés crónico.[12]

La norepinefrina (**10**, NE, Figura 1b) es una monoamina biogénica perteneciente a la familia de las catecolaminas, ampliamente distribuida en el sistema nervioso central. Este NT está involucrado en gran cantidad de procesos afectivos, cognitivos y fisiológicos; que permiten la regulación y adaptación del organismo frente a cambios internos o externos.[13]–[15] El bloqueo de la transmisión noradrenérgica está íntimamente relacionada con condiciones psiquiátricas y desórdenes neurodegenerativos, incluyendo, estrés,[16] ansiedad y depresión,[17] trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)[18] y la enfermedad de Parkinson.[19]

La dopamina (**11**, DA, Figura 1b), por su parte, es una amina biogénica de la familia de las catecolaminas. Es un neurotransmisor esencial en el cerebro; sin embargo, la mayor cantidad de DA en el cuerpo es producido fuera del cerebro por los órganos mesentéricos.[20] El sistema dopaminérgico juega papeles claves en el funcionamiento del cerebro, incluyendo, regulación endocrina, cognición y emoción.[21]–[23] Asimismo, existe una extensa



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

investigación relacionada con su papel como modulador del comportamiento motivacional,[24] toma de decisiones,[25], [26] adicciones[27], [28] coordinación física (locomoción)[29] y sobre su relación con el proceso cognitivo, mostrando un rol esencial con el aprendizaje[30] y la memoria.[31], [32]

Niveles anormales de aminas biogénicas tales como, SER y las catecolaminas (NE y DA) han sido relacionados con anormalidades en los procesos de neurotransmisión, en la síntesis, metabolización o transporte de neurotransmisores generando trastornos neurológicos representados por un grupo extenso de síndromes neuro-metabólicos con importantes implicaciones terapéuticas como la enfermedad de Parkinson,[33] trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD)[34] y demencia con cuerpos de Lewy (DLB).[35]

1.1.2.2. Transportadores de monoaminas

La recaptura de SER, NE o DA es realizada por el transportador SERT, NET y DAT, respectivamente; también conocidos como recaptadores de monoaminas. La principal función fisiológica de un transportador consiste en la recaptura de un definido neurotransmisor dentro del espacio sináptico para dirigirlo de vuelta hacia la neurona presináptica que, previamente lo liberó. Así, una vez realizada la recaptura, la transmisión de la señal neuroquímica desde la neurona presináptica acaba.[36] El transportador de serotonina, SERT, es una proteína de membrana que, junto con el transportador de dopamina, DAT, son miembros de la familia de transportadores dependientes de Na^+/Cl^- . [36], [37] Adicionalmente, el transporte de SER dentro del espacio presináptico es reportado por encontrarse electro-energéticamente acoplado con el transporte de un ión de K^+ . [37] Este proceso de recaptura es el principal responsable de regular las acciones temporales y espaciales en los receptores postsinápticos



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

y adicionalmente, procesos fisiológicos tales como, ánimo, sueño, apetito y líbido.[38] La disminución de los metabolitos monoaminérgicos en el SNC se encuentra estrechamente ligada a la participación de los transportadores SERT, NET y DAT, cuya alteración acaba en patologías psiquiátricas/mentales. Este hecho concuerda con la hipótesis planteada anteriormente, basada en la teoría monoaminérgica donde los transportadores cumplen el papel de trasladar determinadas sustancias, en este caso, monoaminas. Consecuentemente, el SERT, el NET y, en menor proporción, el DAT son un blanco terapéutico en enfermedades psiquiátricas, tal como, depresión.[39]

1.1.3. Tratamientos farmacológicos del MDD

La complejidad asociada al MDD es abordada mediante diversos tratamientos,[40] tales como, inhibición de enzimas participantes de la ruta metabólica como los inhibidores de monoamina oxidasa (MAOIs, del inglés: *monoamine oxidase inhibitors*); antidepresivos tricíclicos (TCAs, del inglés: *tricyclic antidepressants*) e inhibidores selectivos de los transportadores de monoaminas (MRIs, del inglés: *monoamine reuptake inhibitor*); además de receptores (multireceptores agonistas o antagonistas) o estos dos últimos elementos simultáneamente (inhibidores parcialmente agonistas de los transportadores de monoaminas).[40], [41]

Los TCAs y los MAOIs presentan efectos robustos sobre la neurotransmisión de monoaminas. Los TCAs bloquean la recaptación de monoaminas en las neuronas presinápticas y los MAOIs por su parte, previenen la degradación de la monoamina una vez que fue recaptada. Así, estos descubrimientos estimularon el desarrollo de una larga serie de compuestos basados en monoaminas y que continúan dominando el campo moderno de la psicofarmacología del MDD. Los TCAs y los MAOIs ejercen efectivamente un



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

efecto sobre los neurotransmisores dentro de algunas horas después de su administración. No obstante, el efecto antidepresivo es observado después de varias semanas de tratamiento y, dicha administración, se asoció fuertemente con efectos secundarios anticolinérgicos, tales como, boca reseca y constipación.[42], [43] Como resultado de esto, dichos fármacos han perdido interés, surgiendo entonces, los MRIs, quienes se han convertido en los más empleados debido a su alta eficacia y bajo nivel de efectos adversos comparados con los TCAS y MAOIs.[43], [44] El desarrollo de estos inhibidores se basa fundamentalmente en la teoría monoaminérgica, considerada la primera causa del MDD y, como se ha descrito anteriormente, se relaciona con una participación en conjunto de SER y NE. Esto es, una deficiencia de ambos neurotransmisores conlleva a la aparición de este desorden psiquiátrico y, por tanto, el uso de los fármacos comercialmente disponibles a la fecha mejoraría los síntomas comunes de la enfermedad (Figura 2).[45]

Esta teoría ha sido investigada y nuevas aproximaciones han aparecido, demostrando que existe una estrecha relación no sólo entre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico sino también, dopaminérgico, colinérgico y glutaminérgico, en conjunto con el funcionamiento del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el sistema pituitario-adrenal.[5] En este sentido, el mecanismo de acción de la enfermedad resulta mucho más complejo y, de esta manera, una aproximación más precisa involucra un estudio que relacione mayor cantidad de factores. Sin embargo, el empleo de MRIs, que actúan principalmente sobre SERT, NET y DAT, ha sido una buena aproximación empleada para aumentar la concentración monoaminérgica en el espacio sináptico, como mecanismo de acción del tratamiento del MDD, mediante el bloqueo de los transportadores de neurotransmisores monoaminérgicos. Así, los MIRs son análogos de monoaminas, es decir, agentes que comparten similitud en el farmacóforo, poseen afinidad semejante



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

hacía los transportadores de monoamina y que pueden competir frente a la SER, la NE y la DA. De esta manera, los MIRs interactúan directamente con los transportadores de monoaminas con igual o mayor intensidad que las monoaminas. Esta estrategia disminuye la cantidad de neurotransmisores transportados y, por lo tanto, permite una concentración alta de estos en el espacio sináptico que, a su vez, mejora los síntomas generados por el MDD. Así, los fármacos usados contra la depresión tienen la capacidad de mejorar la transmisión monoaminérgica, modificando la expresión de receptores de monoamina y, además, de recaptadores (transportadores de monoaminas). Es importante resaltar que el éxito de este proceso de recaptura dependerá, principalmente, del nivel de atracción que exista entre los transportadores SERT, NET y DAT con el MIR empleado.

Los antidepresivos comercialmente disponibles pueden ser clasificados en tres subgrupos principales: 1. inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas como, el inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI, del inglés: *selective serotonin reuptake inhibitors*), norepinefrina (NRI, del inglés: *norepinephrine reuptake inhibitors*), dopamina (DRI, del inglés: *dopamine reuptake inhibitors*);[46], [47] 2. inhibidores duales de la recaptación de monoaminas como, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI, del inglés: *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*) e inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina (NDRI, del inglés: *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*) y 3. inhibidores triples de la recaptación de monoaminas (TRIs) quienes involucran la participación de SERT, NET y DAT conjuntamente. Los antidepresivos que han sido comercializados hasta la fecha son principalmente MIRs que pueden, a su vez, ser separados con relación al blanco sobre el que actúan, esto es, con relación al transportador o grupo de transportadores que inhiben (Figura 2).[41], [48]–[50]



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

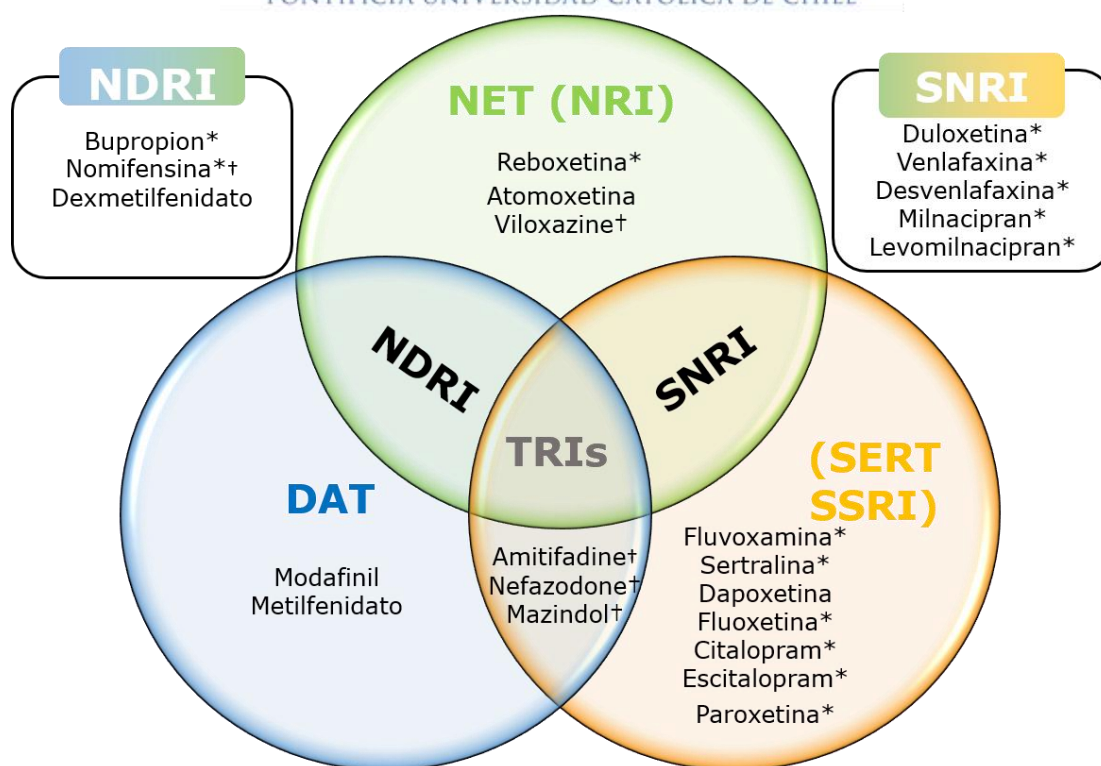


Figura 2. Distribución en grupos de los inhibidores de la recaptación de monoaminas por su selectividad o mecanismo de acción. *: Indicado principalmente para tratamiento de depresión. †: Removido del mercado.

Para el diseño y síntesis de nuevos fármacos, es esencial hacer énfasis en considerar el origen del MDD como una participación conjunta de los transportadores SERT, NET y DAT. En este sentido, la síntesis de nuevas moléculas con mayor efectividad dependerá del diseño de fármacos versátiles en su acción, dirigiendo su efecto inhibitorio a varios transportadores de manera simultánea en intensidad controlada[47], [51] o, en su defecto, selectivamente a uno o dos transportadores con mayor eficacia que los ya existentes.

La Fluoxetina (**12**, Figura 3) es el medicamento usado por excelencia en el mundo para el tratamiento de MDD,[48]–[50], [52] posee un valor de IC₅₀ (concentración de fármaco necesaria para una inhibición del 50 %)[53] bajo



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

comparado con el resto de los antidepresivos comercialmente disponibles y es asimilado por una gran parte de la población. En contraste, la población que no responde positivamente al tratamiento con **12** debe someterse al tratamiento con otros MRIs menos efectivos o, incluso, ingerir dos tipos de antidepresivos simultáneamente.[54] No obstante, a pesar de los buenos resultados ofrecidos por la Fluoxetina, además de atacar al sistema monoaminérgico, este y demás antidepresivos son capaces de modular otros sistemas biológicos, actuando como, antioxidantes, antiinflamatorios, neurotróficos y presentar funciones que involucran a la mitocondria. Consecuentemente, la falta de selectividad hacía un único blanco representa una desventaja en el uso de estos fármacos comercialmente disponibles en la actualidad.[40]

Alrededor de la mitad de los pacientes diagnosticados con MDD no muestran beneficios frente a los fármacos comercialmente disponibles actualmente, cuyas estructuras se basan en la teoría monoaminérgica (Figura 3).[40] Así, existe un porcentaje de la población que es insensible al tratamiento y algunas veces el efecto antidepresivo se refleja varias semanas después del inicio de su administración. En algunos casos, este tipo de tratamiento puede provocar efectos secundarios e incluso conductas suicidas, conocidas como el síndrome de activación.[55]



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

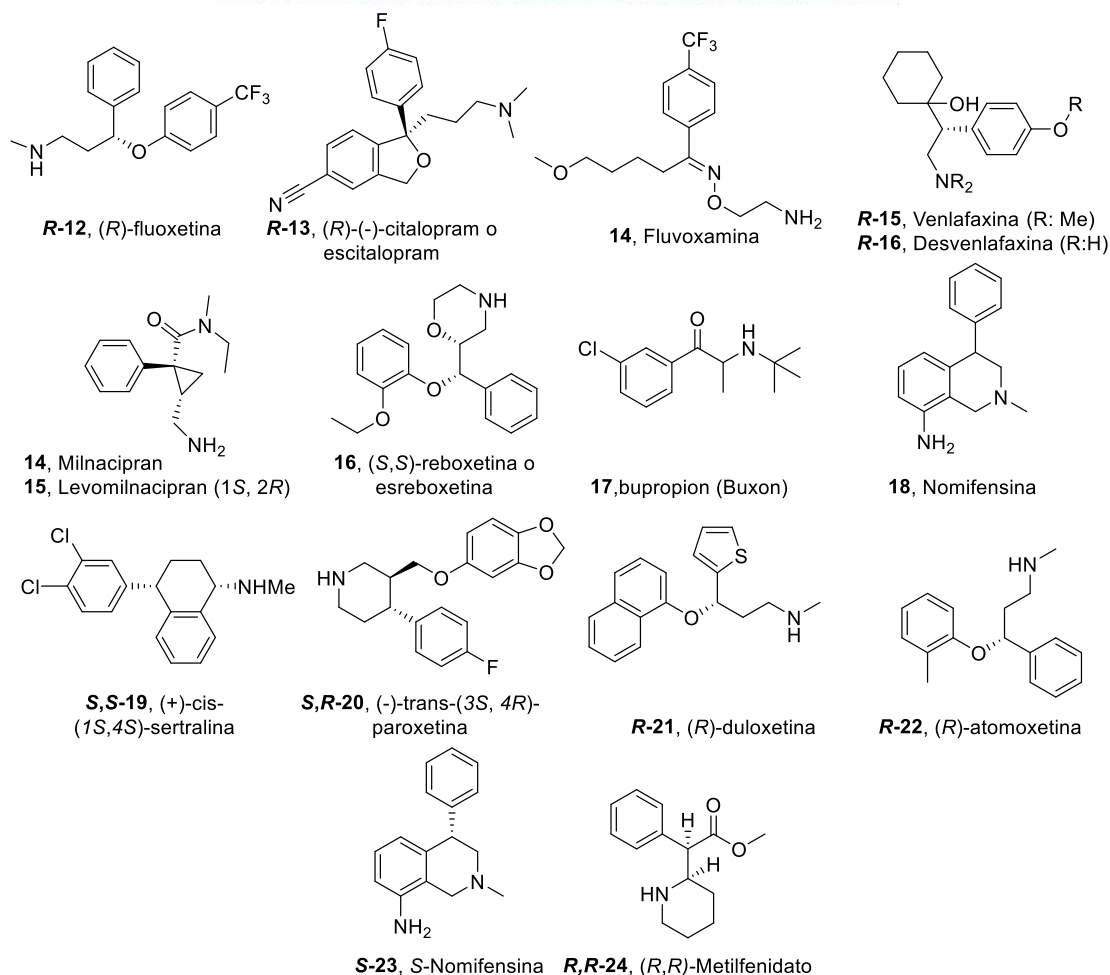


Figura 3. Estructura de inhibidores comerciales simples y dobles de transportadores de monoamina, incluidos los antidepresivos de primera generación, en su forma racémica y estereoisoméricamente pura.

En la Figura 3 se encuentran una serie de fármacos altamente usados en la actualidad que son proporcionados por la industria farmacéutica en su forma racémica tales como, fluoxetina (**12**), citalopram (**13**), fluvoxamina (**14**), venlafaxina (**15**), desvenlafaxina (**16**), bupropion (**17**) y nomifensina (**18**). Además, alrededor del 57% de los fármacos comercializados actualmente y, 99% de aquellos obtenidos por purificación de productos naturales, son quirales, es decir, son moléculas que se encuentran en su forma enantiomérica



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

o diastereoisoméricamente pura.[56] Por esta razón, el estudio y desenvolvimiento de nuevos fármacos quirales se hace fundamental.

1.1.3.1. MRIs como enantiómeros puros o mezclas racémicas.

La fluoxetina (**12**), citalopram (**13**), fluvoxamina (**14**), sertralina (**19**) y paroxetina (**20**), son algunos de los MIRs considerados más interesantes sustancias farmacéuticas, desde el punto de vista estereoquímico. Con excepción de la fluvoxamina, todas las sustancias usadas actualmente para el tratamiento de este desorden son ópticamente activas conteniendo, al menos, un centro estereogénico en su estructura. El mercado farmacéutico ofrece mayormente mezclas racémicas tales como, fluoxetina (**12**), citalopram (**13**) y venlafaxina (**15**); como estereoisómeros ópticamente puros: sertralina (**S,S-19**), paroxetina (**S,R-11**) y duloxetina (**R-21**); o como aquellas que experimentan un intercambio quiral: escitalopram (**R-13**) (Figura 3).[57]

1.1.3.2. Diseño de nuevos MIRs como racematos o estereoisómeros puros

Debido a las diversas desventajas que presentan los MIRs comerciales en su forma racémica, tales como, baja eficiencia, poca selectividad, entre otras; el interés por obtener nuevos agentes quirales se ha elevado exponencialmente. Así, mientras menor es la dosis efectiva necesaria de un medicamento, mayor es su efectividad y eficiencia, según la regla de Pfeiffer, cuyo hecho puede ser aprovechado empleando isómeros ópticos. Para determinar la eficiencia y eficacia de un fármaco quiral con relación a su enantiómero opuesto, se emplea el radio eudísmico.[58] El enantiómero activo de una molécula quiral es denominado eutómero, de la misma forma, el enantiómero menos activo es llamado distómero. Así, el radio eudísmico se entiende como la relación entre



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

el eutómero con el distómero.[59] En este sentido, la búsqueda de nuevos fármacos quirales debe estar acompañada de la determinación de eutómeros o distómeros.

1.1.3.3. Resolución enantiomérica

La separación de una mezcla racémica en sus respectivos enantiómeros es conocida como resolución enantiomérica. La literatura describe una gama de metodologías para lograr esta separación tales como, separación enantiomérica por precipitación fraccionada, por distribución entre fase líquida y gaseosa o cromatografía líquida de alta resolución de relleno quiral.[60]

1.1.4. β -alcoxfeniletilaminas, origen y estrategias de síntesis

Las β -PEA son conocidas con diversos nombres, incluyendo, β -fenetilamina o, acorde con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), su nombre es, 2-feniletilamina que, corresponde a una molécula pequeña de fórmula molecular $C_8H_{11}N$ cuya estructura posee un carbono alfa (α), directamente ligado a la unidad amino y, un carbono beta (β), ligado a un grupo fenilo. La formación de β -PEA es biocatalizada por la enzima L-aminoácido descarboxilasa sobre el aminoácido esencial L-fenilalanina (Figura 4). La estructura molecular de β -PEA sirve como el quimiotipo base para un gran número de sustancias con diferentes estructuras químicas y actividad biológica, principalmente psicoactiva. Este ensamblado asegura las características electrónicas y estéricas óptimas para la interacción molecular con blancos biológicos específicos que bloquean o modulan determinadas respuestas.[61]



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

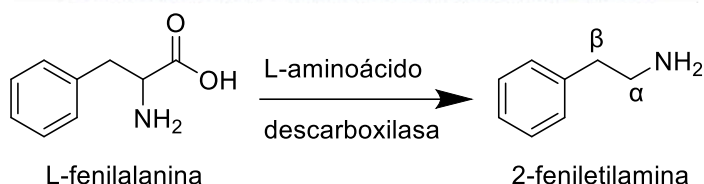


Figura 4. Biosíntesis de feniletilaminas

La venlafaxina (**15**, Figura 3), por su parte, es otra molécula que posee el núcleo β -PEA, sin embargo, con un grupo ciclohexanol en la posición β , considerada un derivado de cicloalquiletanolaminas. La venlafaxina inhibe la recaptura de aminas biogénicas como serotonina y norepinefrina. No obstante, el enantiómero (*S*)-venlafaxina es selectivo para el transportador de serotonina y el enantiómero (*R*)-venlafaxina es selectivo al transportador de norepinefrina. Estas características hicieron de la venlafaxina la β -PEA más empleada contra la depresión entre los años 2008-2010 y, además, la necesidad de diseñar rutas sintéticas estereoselectivas para su obtención.[62]

Hasta el momento todos los estudios de estructura-actividad (SAR, por sus siglas en inglés) de arilalquilaminas psicomiméticas han sido centrados en compuestos que son análogos de SER, y NE, sustitución en el carbono alfa de las feniletilaminas, mientras que no existe información equivalente de agentes psicoactivos alcoxilados en la cadena alquílica. De estos derivados se conoce que algunos causan alteraciones en el cerebro humano en bajas concentraciones de los cuales resaltan los compuestos que contienen un grupo alcóxido, en cuyas estructuras, al introducir un oxígeno en la posición β se intenta mimetizar la β -oxidación de la DA y la NE. Al diseñar fármacos introduciendo un hidroxilo en la posición β de la cadena alquílica, se observó una disminución de la efectividad desde el punto de vista neurológico, probablemente por la disminución de su lipofilicidad que se refleja en una disminución en su capacidad de atravesar la BBB. Sin embargo, es posible notar un aumento acentuado de la actividad agonista periférica, como es el



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

caso de la norepinefrina, epinefrina, efedrina, norefedrina. Se puede esperar entonces que protegiendo el grupo polar hidroxilo, con un éter, el acceso al SNC podría ser facilitado con un consecuente aumento de la psicoactividad, tal como las β -metoxifeniletilaminas.

1.1.4.1. Feniletilaminas enantioméricamente puras como estructuras para el diseño de nuevos MRIs

A pesar de la alta gama de MRIs empleados en el tratamiento de MDD, la mayor parte de ellos no es comercializada en su forma enantioméricamente pura, debido a la falta de metodologías para su obtención. Asimismo, fármacos derivados de β -PEA tal como, *S*- o *R*-venlafaxina, se obtienen a partir de rutas de síntesis largas, ocho pasos de reacción, que implica la inversión de gran cantidad de material de partida, tiempo y energía, haciéndolo inaccesible a la población por sus altos costos. Asimismo, La Fluoxetina (**12**) y la Duloxetina (**21**), son propilaminas empleadas por excelencia en el tratamiento del MDD y otras condiciones.[63] **12** pertenece a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI),[64] mientras que **21** pertenece a los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI).[65], [66] Con relación a **12**, es comercializada en su forma racémica a pesar de que ambos estereoisómeros presentan actividad biológica independiente. Por ejemplo, La *S*-fluoxetina puede ser más efectiva para el tratamiento de la migraña mientras que la *R*-fluoxetina fue patentada para el tratamiento de la apnea del sueño.[67] Sin embargo, la síntesis de dichos enantiómeros implica hasta cinco pasos de reacción.[65]

Por último, con una revisión rigurosa de la literatura se ha observado la ausencia de la síntesis estereoselectiva de β -PEAs y, por tanto, el empleo de estas en su forma *R* o *S* para el tratamiento de este desorden neurológico, el



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

MDD. En este sentido y, gracias a toda la actividad psicoactiva de las β -PEAs y las propilaminas antes mencionadas, se hace necesario en este trabajo doctoral, la creación de una nueva librería de compuestos derivados del núcleo de las β -PEAs con diversidad estructural y estereoquímica definida. El empleo de Fluoxetina, como molécula patrón en el diseño de nuevos MIRs es viable, sin embargo, introduciendo características estructurales de MIRs conocidos y empleando como base el núcleo de las feniletilaminas con el objetivo de igualar o superar la actividad biológica de medicamentos comercialmente disponibles, con reducidos efectos secundarios.

1.1.5. Síntesis de derivados 2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas como posibles Inhibidores de transportadores de monoaminas

Se plantea la síntesis de compuestos derivados de 2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas (**1**), los cuales están diseñados tomando como referencia central la Fluoxetina, cuya estructura contiene un anillo bencénico (**verde**), un fragmento fenoxi (éter, **azul**), un grupo funcional amino (**rojo**) y una cadena alquílica (**anaranjado**). Asimismo, se pueden incluir características de otros fármacos comerciales, como sustituciones de grupos halogenados sobre los anillos aromáticos (**fuxia**), presentes en la Fluoxetina (**12**), la Paroxetina (**20**) y el Escitalopram (**13**) o, disustitución de halógenos, como la Sertralina (**19**). Además, se hace viable la inclusión de una amina terciaria acíclica, tal como se observa en las estructuras de Citalopram (**5**), Escitalopram (**13**) y Venlafaxina (**15**) o cíclica tal como Nomifensina (**23**, Figura 5).

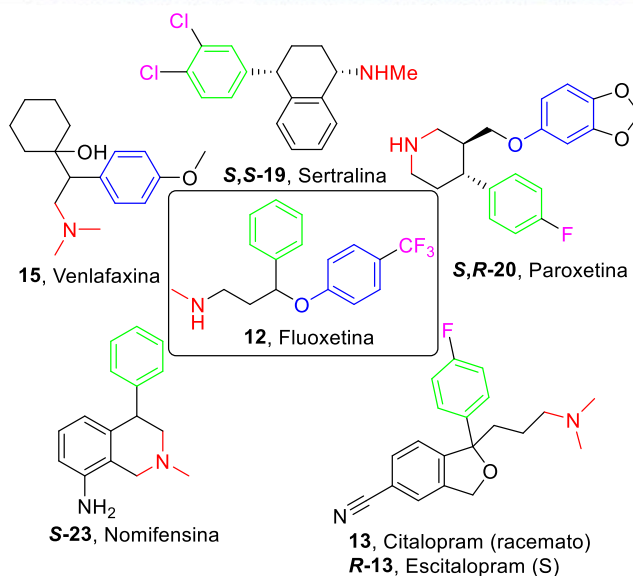


Figura 5. Aspectos estructurales de interés en el núcleo de la fluoxetina (12) y de algunos de los Inhibidores de la Recaptación de Monoaminas.

1.1.6. Método de obtención de nuevos MIRs y rutas sintéticas propuestas

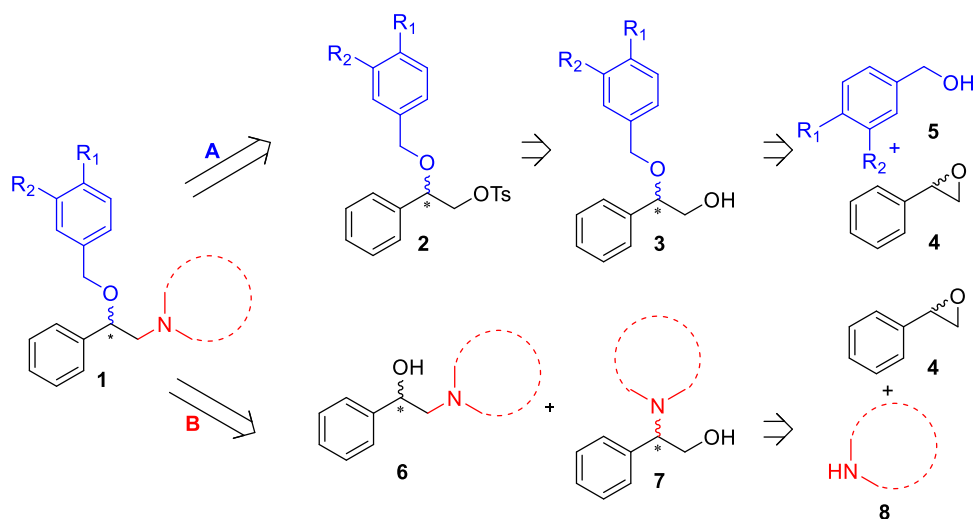
En el desarrollo de este proyecto dividiremos nuestro estudio en dos posibles propuestas sintéticas, cuyo camino retro-sintético lleva a formar el mismo producto final, regio y estereoselectivamente. Las dos rutas nos llevan en ambos casos a la apertura de epóxidos como paso inicial, retro-síntesis **A**) con alcoholes para formar alcoholes β -alcoxilados y, retro-síntesis **B**). con aminas secundarias para formar β -aminoalcoholes.

Así, el análisis retrosintético para obtener los derivados **1** consiste en, camino **A**: una reacción de sustitución nucleofílica, en presencia de diferentes aminas secundarias, cíclicas y no cíclicas, sobre el carbono directamente unido al grupo tosilato de su precursor **2**. Asimismo, **2** se forma a través de una sustitución nucleofílica sobre el alcohol primario β -alcoxilado **3** que, a su vez, se obtiene de una apertura de óxido de estireno (**4**) con alcohol bencílico (**5**).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Es esencial destacar que este último paso ocurre mediante una reacción regio y -estereoselectiva con inversión de la configuración del centro estereogénico presente en **4** asistido por una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2 , Esquema 2A). Análogamente, la retro-síntesis de los derivados **1** por medio de la ruta **B** reside en una reacción de apertura del ión aziridinio formado *in situ* a partir de las correspondientes aminas precursoras **6** y **7**. La mezcla regioisomérica de **6** y **7**, se obtiene de la apertura de óxido de estireno (**4**) con una amina secundaria (**8**), asistida por una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2 Esquema 2B).



Esquema 2. Análisis retrosintético para la síntesis de **1**. Ruta A: vía apertura de epóxidos con alcoholes bencílicos (**5a-f**). Ruta B: vía apertura de epóxidos con aminas secundarias (**8a-e**).

1.1.7. Apertura regio- y estereoselectiva de epóxidos

La apertura de epóxidos en presencia de aminas, tioles y alcoholes permite la construcción de β -aminoalcoholes,[68], [69] β -mercaptoalcoholes[70] y, alcoholes β -alcoxilados.[71]–[77] respectivamente. La apertura de epóxido con determinados nucleófilos es llevada a cabo en catálisis ácida o básica. En ausencia de catalizadores, la reacción avanza moderadamente lenta o incluso,



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

puede no ocurrir. Así, el uso de un catalizador permite el desarrollo de una síntesis que no requiera de grandes cantidades de reactivo, largas horas de reacción y, condiciones fuertes que conlleven a la formación de productos secundarios.[59] La conversión total de una reacción es garantizada, cuando se emplean epóxidos, debido a su alta reactividad concedida por la tensión inherente del anillo heterocíclico de tres miembros, que es de aproximadamente, 27 kcal.mol^{-1} . [69]

Por otra parte, la regio y estereoselectividad en las reacciones de apertura está determinada principalmente por cuatro factores: la naturaleza del epóxido, el nucleófilo, el disolvente y el tipo de catalizador usado (Esquema 3).

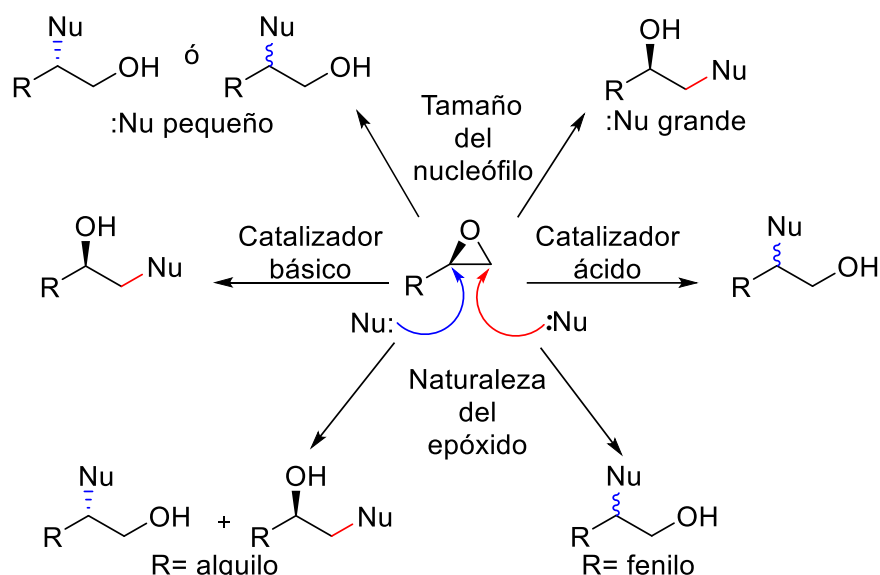
Los epóxidos pueden ser alquílicos o aromáticos, los alquílicos sufren aperturas que proceden mediante una mezcla del control estérico y electrónico a partir de un mecanismo del tipo S_N2 ; esto implica baja regioselectividad y alta estereoselectividad.⁶¹ En contraste, el uso de epóxidos aromáticos que promueven, en su mayoría, el ataque nucleofílico en el carbono más sustituido y usualmente por una reacción tipo S_N1 . Esto da como resultado la racemización del carbono terciario debido a la formación de un intermediario carbocatiónico, estabilizado por el anillo aromático mediante resonancia. Así, el ataque nucleofílico sobre la posición más impedida estéricamente del epóxido sugiere que la reacción ocurre vía control electrónico (Esquema 3), resultando en una alta regioselectividad y baja estereoselectividad.[56], [57], [78]

El tamaño del nucleófilo empleado está estrechamente relacionado con la regioselectividad. Un nucleófilo pequeño podrá atacar al carbono más impedido si las condiciones electrónicas de reacción así lo promueven. En contraste, un nucleófilo grande tenderá a promover el ataque en el carbono menos impedido conduciendo a un control estérico. En cuanto al disolvente, generalmente un disolvente polar favorece la formación de especies



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

intermedias iónicas (S_N1), mientras que disolventes apolares, no (S_N2). Por último, estudios catalíticos han demostrado que la apertura de un epóxido asimétrico bajo condiciones básicas de reacción ocurre mediante un mecanismo S_N2 sobre el carbono menos sustituido.[79] Por otro lado, la reacción en condiciones ácidas procede mediante un mecanismo S_N1 sobre el carbono más sustituido[47], [80]–[82] (Esquema 3).



Esquema 3. Regio y estereoquímica de la reacción de apertura de epóxidos (→ control electrónico, → control estérico).

En áreas como la química medicinal, existe un fuerte interés en la obtención de moléculas enantioméricamente puras (Tabla 1) debido al potencial biológico diferenciado mostrado por enantiómeros o diasterómeros. Este hecho se presenta como un reto para los químicos orgánicos sintéticos basados en todos los factores que influyen en este tipo de reacción. Así, a pesar de haberse logrado modificar la regioselectividad en aperturas de epóxido, haciendo uso de catalizadores ácidos y epóxidos derivados del óxido de estireno, la estereoselectividad continúa siendo un desafío. En este sentido, se han reportado una serie de reacciones de apertura que, además de obtener



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

compuestos β -sustituidos por control electrónico (regioselectividad), estos presentan un alto exceso enantiomérico y, en algunos casos incluso, un enantiómero puro, que corresponden principalmente a β -aminoalcoholes[52], [83] y escasamente a alcoholes β -alcoxilados.[72]

1.1.7.1. Síntesis de alcoholes β -alcoxilados

Existe una extensa literatura relacionada con la apertura de epóxidos utilizando diferentes nucleófilos[47], [49], [55] incluyendo alcoholes.[56] Sin embargo, enfocada principalmente en alcoholes alquílicos, los cuales dan como resultado una baja regioselectividad de la reacción. Aquellas aperturas realizadas con alcohol bencílico resultan en un aumento de la regioquímica con pérdida absoluta de la estereoquímica e incluso, es posible observar bajos rendimientos de reacción.

Más específicamente, el uso de alcohol bencílico como agente de apertura del óxido de estireno ha sido reportado, hasta la fecha, en diez oportunidades. Nueve de ellas, logran proponer rutas regioselectivas empleando catalizadores de naturaleza ácida.[64], [72], [73], [76], [77], [84]–[89] En contraste, sólo uno de estos reportes corresponde a una reacción de apertura regio y estereoselectiva simultáneamente llevada a cabo por Niibo y cols.,[87] en el año 1991; hecho que llama fuertemente nuestra atención. Los autores emplearon como catalizador fosfatos de organoestano y obtuvieron un exceso enantiomérico del producto *S* y *R* de 98 y 96 %, respectivamente (Tabla 1). La reducida cantidad de literatura que envuelve el uso de alcohol bencílico en la apertura regioquímica de óxido de estireno e información sobre su estereoquímica, confirma la complejidad en el diseño de una síntesis de este tipo. Este hecho promueve nuestro interés en el desarrollo de metodologías sintéticas, a fin de otorgar nuevas rutas de síntesis con marcada regio y estereoquímica. La mayor parte de las metodologías sintéticas de apertura de



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

anillos epoxídicos, reportadas hasta la fecha, se realizan en un medio homogéneo, presentando desventajas como procesos de purificación laboriosos e incapacidad de reciclar el catalizador. Recientemente se han implementado diferentes protocolos que emplean como catalizadores compuestos organometálicos, polímeros o complejos inorgánicos, dando paso a la catálisis heterogénea como un proceso más favorable al medio ambiente ya que una vez culminada la reacción, el catalizador es fácilmente separado del crudo de reacción por filtración e incluso, reutilizado. Así, en búsqueda de emplear una ruta sintética limpia y con procedimientos de purificación simples, empleando la catálisis heterogénea, Maryam y *cols.*[72] reportaron la obtención de alcoholes β -alcoxilados haciendo uso de óxido de grafito como catalizador en fase heterogénea (Tabla 1) con un rendimiento del 70 %. Desafortunadamente en este estudio, no se observa una influencia en la estereoquímica del producto final, pero sí el incremento considerable del rendimiento de la reacción entre estos dos sistemas aromáticos.

Tabla 1. Apertura de epóxidos con alcohol bencílico previamente reportadas.

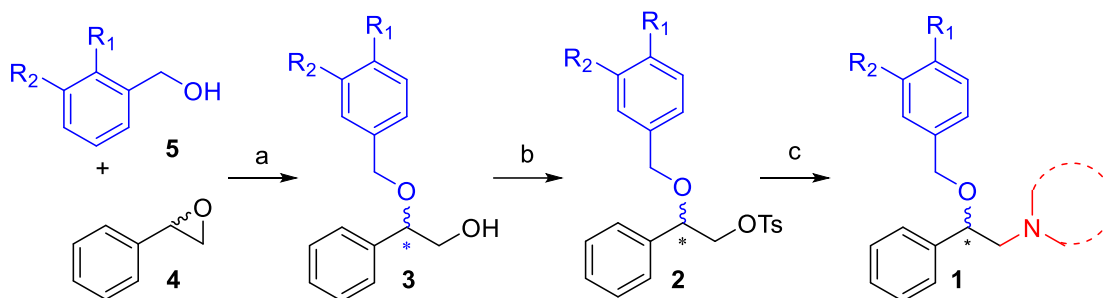
	Catalizador	R (%)	e.e. (%)	Ref
Racemato	Óxido de Grafito	70	-	Regioquímica ⁸⁴
R	Organoestannano	79	98 (S)	Regio y estereoquímica ¹⁰⁰
S			96 (R)	

En base a todo lo expuesto anteriormente y en búsqueda de mejorar la efectividad de la reacción de apertura en términos de conversión, rendimiento de reacción, regioselectividad y estereoselectividad, en este proyecto se



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

propone emplear óxido de grafeno (OG) en lugar de óxido de grafito para catalizar una reacción de apertura de óxido de estireno la cual, será el primer paso y el determinante de la propuesta de síntesis que se realiza a continuación (Esquema 4).



Esquema 4. Ruta **A.** Propuesta sintética para estructuras derivadas de 2-(benciloxi)-N,N-dialquil-2-feniletan-1-aminas **1**.

Desde el punto de vista sintético, la utilidad de este método de síntesis se define, no solo por las características del producto obtenido, sino también por la disponibilidad de obtención de los materiales de partida, como lo es el caso de óxido de estireno (**4**) y alcohol bencílico (**5**), ambos comercialmente disponibles, en su forma racémica y enantioméricamente pura, y económicamente accesibles. Asimismo, la ruta de síntesis propuesta para la obtención de cualquier material debe consistir en la menor cantidad de pasos de reacción que, en este proyecto corresponde a solo tres etapas, acompañada de cuatro hechos relevantes: alta conversión, alto rendimiento de reacción, alta regioselectividad y, alta estereoselectividad.

1.1.7.2. Síntesis de β -aminoalcoholes

El empleo de β -aminoalcoholes permite la formación de iones intermediarios del tipo aziridinio altamente reactivos para la síntesis de compuestos empleados como “*building blocks*” enantioméricamente enriquecidos.[90]



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

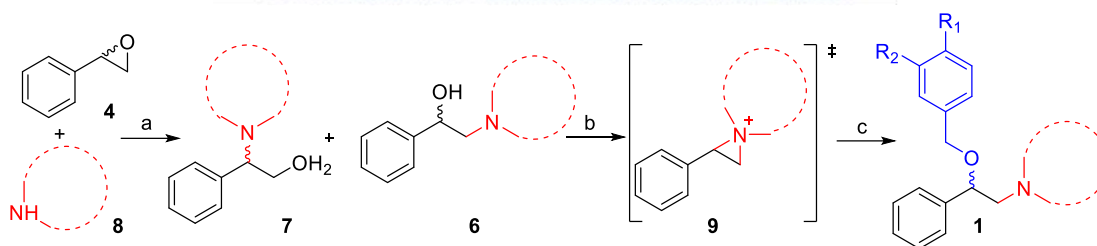
Los anillos de tres miembros que contienen un átomo de nitrógeno son conocidos como aziridinas cuyas estructuras forman parte de la familia de heterociclos saturados con una tensión inherente al anillo estimada alrededor de 111 kJ mol^{-1} . [91] De manera análoga con los oxiranos, esta tensión hace de las aziridinas un blanco de interés en reacciones que involucran apertura de anillos, ya sea para emplearlas como material de partida o para generarlas como intermediarios de síntesis. Asimismo, como es de esperar, la menor electronegatividad del átomo de nitrógeno en comparación al oxígeno confiere menos reactividad frente a las aperturas de anillo en contraste con los epóxidos. [91]

La apertura regioselectiva de anillos de iones aziridinio por halogenuros fue reportada, entre otros autores, por Chen *et. al.* [92] sobre el carbono más sustituido para formar el estado de transición de mayor energía acompañado por un producto de reacción termodinámicamente estable. El empleo de nucleófilos más fuertes tales como, cianuros, hidruros, aminas o succinimidas muestra ser cinéticamente más favorable para ataques en el carbono menos sustituido y formar el regioisómero de menor estabilidad como producto mayoritario. Las azidas u oxígenos nucleofílicos, por su parte, reaccionan en el carbono más sustituido del ión aziridinio que da lugar al producto de reacción termodinámicamente favorecido. [92]

En este sentido, una segunda ruta de síntesis es empleada para llevar a la formación de los mismos derivados de interés, 2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas (**1**). Sin embargo, haciendo uso de una apertura de anillo, óxido de estireno (**4**), en presencia de aminas secundarias (**8**) cuyos productos de reacción, con o sin regioselectividad definida, sufrirán en un segundo paso de síntesis la formación del ión aziridinio como intermediario de reacción, no aislado, acompañado por una segunda reacción de apertura de anillo mediante el respectivo alcohol bencílico que da lugar a **1** (Esquema 5).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Esquema 5. Ruta B. Propuesta sintética para estructuras derivadas de 2-(benziloxy)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas **1**.

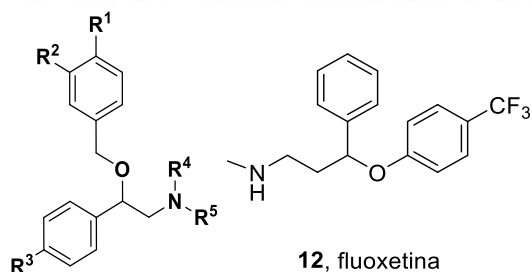
1.1.8. Antecedentes sintéticos

La ruta A, B y C propuestas, la hipótesis de la que partimos y los objetivos que nos planteamos están sustentados en resultados experimentales satisfactorios obtenidos por el grupo de investigación previamente. A continuación, se detallan los valores de IC₅₀ obtenidos en compuestos derivados de dimetilamina y su comparación con la Fluoxetina (**12**) en un experimento funcional utilizando células que expresan SERT, DAT y NET (Tabla 2 y Tabla 3).

Tabla 2. Codificación de los compuestos previamente desarrollados en el grupo de investigación.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3c <i>p</i> -CF ₃	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
3f <i>p</i> -Cl	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃
3g <i>p</i> -Br	Br	H	H	CH ₃	CH ₃
3i SB-2	CF ₃	H	F	CH ₃	CH ₃

Tabla 3. pIC₅₀ de los compuestos previamente desarrollados en el grupo de investigación.

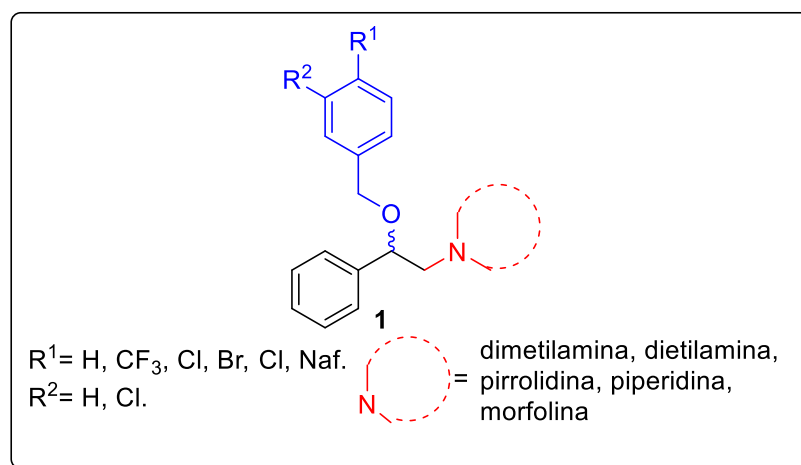
Compuesto	pIC ₅₀ hSERT ± SEM	pIC ₅₀ hDAT ± SEM	pIC ₅₀ hNET ± SEM	pIC ₅₀ Ca ²⁺ canal ± SEM
3c	7.76 ± 0.019	4.98 ± 0.022	5.03 ± 0.052	4.77 ± 0.014
3f	7.92 ± 0.025	4.52 ± 0.062	5.48 ± 0.042	4.76 ± 0.018
3g	7.79 ± 0.031	4.52 ± 0.022	5.45 ± 0.026	4.86 ± 0.016
3i	7.56 ± 0.025	5.19 ± 0.032	4.89 ± 0.12	4.66 ± 0.015
Fluoxetina	8.25 ± 0.026	4.89 ± 0.014	5.19 ± 0.016	4.86 ± 0.016
Metilfenidato	-	6.43 ± 0.038	-	-
Desipramina	-	-	7.12 ± 0.021	-



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

1.1.9. Hipótesis

Es posible obtener compuestos derivados de (*R*) o (*S*) o ($\pm$) 2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-amina (**1**) que posean sustituyentes tipo halogenado (CF_3 , Cl, Br) y naftilo en posiciones *meta* y *para* del anillo benciloxi (R^1 , R^2), mediante una ruta de síntesis, racémica, regio- y estereoselectiva a partir de una apertura de óxido de estireno y mediada por la formación del ión aziridinio, con potencial capacidad de interactuar con transportadores de monoaminas.



1.1.10. Objetivos

1.1.10.1. Objetivo general

Diseñar y sintetizar de forma racémica, regio- y estereoselectiva compuestos derivados de (*R*) o (*S*) o ($\pm$)-2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas (**1**), haciendo uso, como paso clave de síntesis, la apertura de óxido de estireno con alcoholes bencílicos y aminas secundarias.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

1.1.10.2. Objetivos específicos

1. Diseñar una ruta de síntesis racémica, regio- y enantioselectiva.
2. Sintetizar una serie de compuestos derivados de (2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-amina (**1a-1ad**) en su forma racémica, regio- y enantioselectiva que posean sustituyentes tipo halogenado (CF_3 , Cl, Br) y naftilo en posiciones *meta* y *para* del anillo benciloxi (R^1 , R^2).
3. Caracterizar, mediante técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (^1H RMN y ^{13}C RMN) y espectrometría de masas (MS), tanto la serie de compuestos finales como intermediarios.
4. Emplear la técnica de HPLC utilizando una columna de relleno de naturaleza quiral para resolver las mezclas racémicas de los compuestos finales e intermediarios.
5. Emplear la técnica de HPLC utilizando una columna de relleno de naturaleza quiral para determinar la pureza enantiomérica de los compuestos finales e intermediarios.

2. Capítulo II. Sección Experimental

2.1. Materiales, métodos y procedimientos sintéticos

2.1.1. Métodos cromatográficos

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina (CCF) empleando placas TLC Sílica gel 60 F₂₅₄, reveladas en luz UV (254 nm y 366



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

nm), solución de permanganato de potasio, reactivo de Dragendorff o solución reveladora a partir de vainillina.

Los procedimientos de purificación por cromatografía de adsorción por columna (CC) fueron realizados empleando sílica gel Geduran® Si 60 (40 – 63 μm) como fase estacionaria y diferentes mezclas de disolventes como fase móvil.

2.1.2. Métodos de caracterización

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H RMN, 400,13 MHz), de carbono (^{13}C RMN, 100, 61 MHz, DEPT), de flúor (^{19}F RMN) y los mapas de correlación homo- y heteronuclear (COSY, HSQC/HMQC y HMBC) fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker Advance III de 400 MHz operando con una sonda multinuclear de 5 mm (BBI, por sus siglas en inglés) a 298 K, perteneciente a la Unidad Central de Instrumentación de la Facultad de Química y de Farmacia de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Todos los desplazamientos químicos son reportados en ppm y cada espectro de RMN fue calibrado usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna (δ_{H} 0,00 ppm) y CDCl_3 (δ_{H} 7,26 ppm; δ_{C} 77,36 ppm) como disolvente y referencia. La multiplicidad de las señales de ^1H RMN en ppm fueron denotadas como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (qui), sexteto (sex), septeto (sep), doble doblete (dd) o multiplete (m); mientras que las respectivas constantes de acoplamiento (J) fueron expresadas en Hertz (Hz).

Los espectros de Masa fueron obtenidos mediante un equipo High Resolution Mass Spectrometer (HPLC-HR-MS) Exactive™ Plus Orbitrap MS instrument, marca ThermoFisher Scientific (Bremen, Germany) con polaridad positiva. Los cromatogramas, de mezclas racémicas y enantioméricamente puras, se obtuvieron haciendo uso de dos equipos: un UHPLC analítico “Dionex UltiMate 3000” localizado en la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla (US),



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

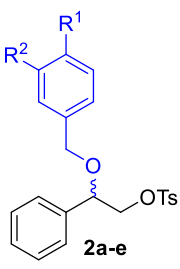
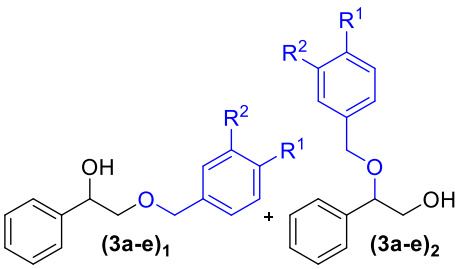
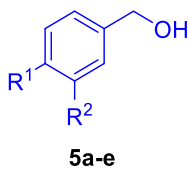
España, a cargo del departamento de orgánica y, un equipo HPLC Analítico marca Jasco, ubicado en la Facultad de Química y de Farmacia de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Ambos fueron operados con una columna de relleno quiral, Daicel Chiralpak® IC, diámetro 4,6 mm, largo 250 mm y tamaño de partícula 5 μm (Daicel Corporation) con fase móvil hexano/ i PrOH/DEA, empleando el software Chromeleon (c) Dionex, versión 7.2.6.10049 y ChromNAV 2.0. La rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ de las muestras enantioméricamente enriquecidas fueron medidas a partir de un polarímetro de marca y modelo Optical Activity LTD AA-5 perteneciente al Centro de Ensayos y Estudios Externos de Química (CEQUC).

2.1.3. Equipos de reacción

Las reacciones vía *monowave* fueron llevadas a cabo en tubos o viales de reacción sometidos a alta presión y temperatura empleando un equipo marca Anton Paar, modelo “*monowave 50 reactor*” con viales de reacción modelo G10 con capacidad de 10 mL.

2.1.4. Diseño experimental

Tabla 4. Codificación de los materiales de partida y productos intermedios planteados a través de la ruta A.

$R^1:R^2$				
H	H	2a	3a	5a
CF ₃	H	2b	3b	5b



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Cl	H	2c	3c	5c
Br	H	2d	3d	5d
Cl	Cl	2e	3e	5e
Naf*	H	2f	3f	5f

*Naftilo

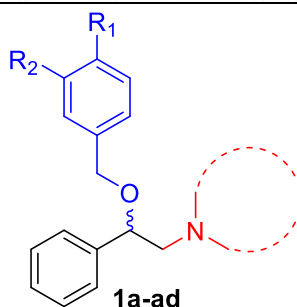
Tabla 5. Codificación de los materiales de partida y productos intermedios planteados a través de la ruta B y C.

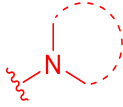
	6a	7a	8a
	6b	7b	8b
	6c	7c	8c
	6d	7d	8d
	6e	7e	8e

Tabla 6. Codificación de los productos finales 1.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



 R₁:R₂						
H	H	1a	1g	1m	1s	1y
CF₃	H	1b	1h	1n	1t	1z
Cl	H	1c	1i	1o	1u	1aa
Br	H	1d	1j	1p	1v	1ab
Cl	Cl	1e	1k	1q	1w	1ac
Naf*	H	1f	1l	1r	1x	1ad

*Naftilo

2.1.5. Generalidades de reactivos y solventes

Los disolventes fueron previamente purificados y secados cuando fue necesario, siguiendo los métodos de purificación reportados por Armarego y Chai (2003).[93] Todas las reacciones fueron conducidas en atmósfera abierta. Tanto los reactivos como los disolventes (deuterados y no deuterados) empleados en las síntesis fueron de procedencia de casas comerciales, tales como, Aldrich, Merck y AK *scientific*. Los reactivos fueron usados sin purificación previa.

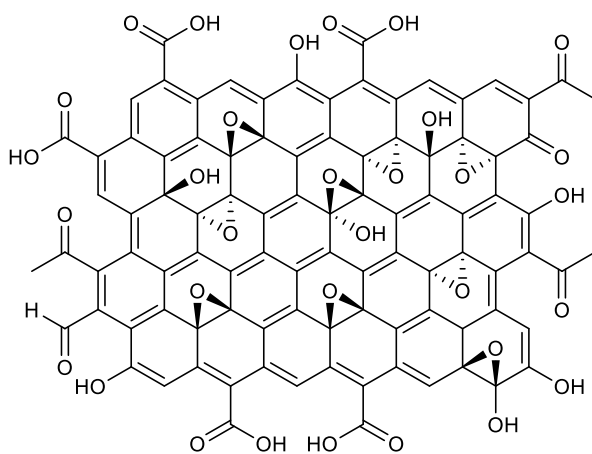


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.6. Procedimientos sintéticos y datos espectrales de la ruta A:

apertura de óxido de estireno con alcoholes bencílicos (5a-e)

2.1.6.1. Preparación de óxido de Grafeno por el Método de Hummers



Aproximación gráfica y estructural de OG

En un vaso de precipitado de 1 L es mezclado ácido sulfúrico concentrado (140 mL) y grafito (6 g) agitando durante 5 min. La mezcla se introduce en un baño agua-hielo hasta alcanzar 0 °C. Seguidamente, se agrega nitrato de sodio (3 g) y muy lentamente se adicionaron 18 g de permanganato de potasio durante

una hora, controlando que la temperatura de la mezcla se encuentre durante todo el periodo de adición, menor a 20 °C (este paso de reacción es peligroso). Finalizada la adición, la mezcla es mantenida a la misma temperatura (< 20 °C) durante otra hora. El baño de agua-hielo es retirado y la mezcla es llevada a 40 °C por 30 min. A continuación, se debe adicionar lentamente agua destilada (250 mL). En este punto la temperatura debe ser mantenida a 95 °C durante 20 minutos. Se adiciona agua fría hasta completar 900 mL. Posteriormente, es adicionado peróxido de hidrógeno al 30 % (50 mL), gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se deja durante 12 h sin agitación hasta decantar y separar el OG de la solución. El OG es lavado con ácido clorhídrico al 5 % hasta completar, nuevamente, 1 L. Este proceso es repetido dos veces más hasta que el OG pierde su color amarillo y se torna marrón. La mezcla resultante es sometida a sonicación y, por último, la



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

suspensión en colocada sobre placas de Petri en capas finas y, finalmente, dejada en la estufa a 50 °C durante 12 h.

La caracterización del material por SEM mostró una superficie parcialmente uniforme con algunas irregularidades y el empleo de EDX determinó que, efectivamente, existe una alta cantidad de oxígeno con relación al carbono total del material. Sin embargo, parte de este oxígeno pertenece a contaminación con restos de materiales de partida o productos de la síntesis, tal como se muestra en las imágenes y tablas de los anexos.

2.1.6.2. Procedimiento general para la síntesis racémica y enantioselectiva de β -alcoxidos (($\pm$) o (*R*) o (*S*)-3).

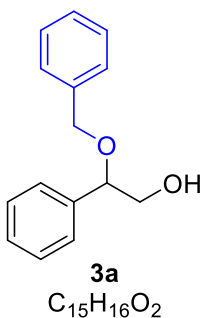
En un tubo de reacción de 2 mL es adicionado óxido de grafeno (OG, 10 mg) y alcohol bencílico (**5a**, 5 mmol). La mezcla es dejada bajo agitación y sobre baño agua-hielo (0 °C) durante 5 minutos. Seguidamente, es adicionado óxido de estireno (($\pm$) o (*R*) o (*S*)-**4**, 1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción es agitada a 0 °C durante 10 minutos. Finalmente, el crudo de reacción es filtrado para eliminar el OG y, purificado por cromatografía de columna para eliminar el alcohol bencílico remanente y dar origen al respectivo 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (**3**).

2.1.6.2.1. Síntesis de ($\pm$)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol ($\pm$ -3a**)**

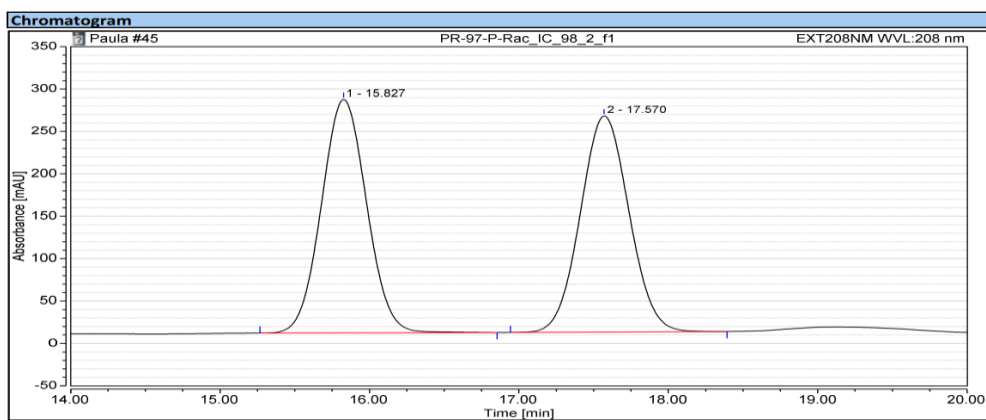
El compuesto ($\pm$)-**3a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de óxido de estireno (($\pm$)-**4**, 114 μ L; 1 mmol) y alcohol bencílico (**5a**, 520 μ L; 5 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación genera el producto ($\pm$)-**3a** como un aceite traslúcido (178 mg; 78 %). Los datos espectroscópicos de RMN están en acuerdo con los datos reportados en la literatura.¹⁰⁷ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 –



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



7.09 (m, 10H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.7, 8.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 1H). HRMS (EI) calculado para $C_{15}H_{16}O_2$ $[M+H]^+$: 229.1228. Encontrado: 229.1235. HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ i PrOH = 98/2, flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 208$ nm), t_R (menor) = 15,83 min, t_R (mayor) = 17.57 min; ee = 0 %, racemato. $\alpha_D^{25} = 00.00^\circ$.

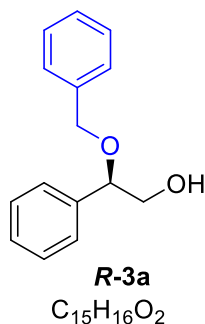


Pico	t_R (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	15,827	96,536	50,11
2	17,570	96,094	49,89



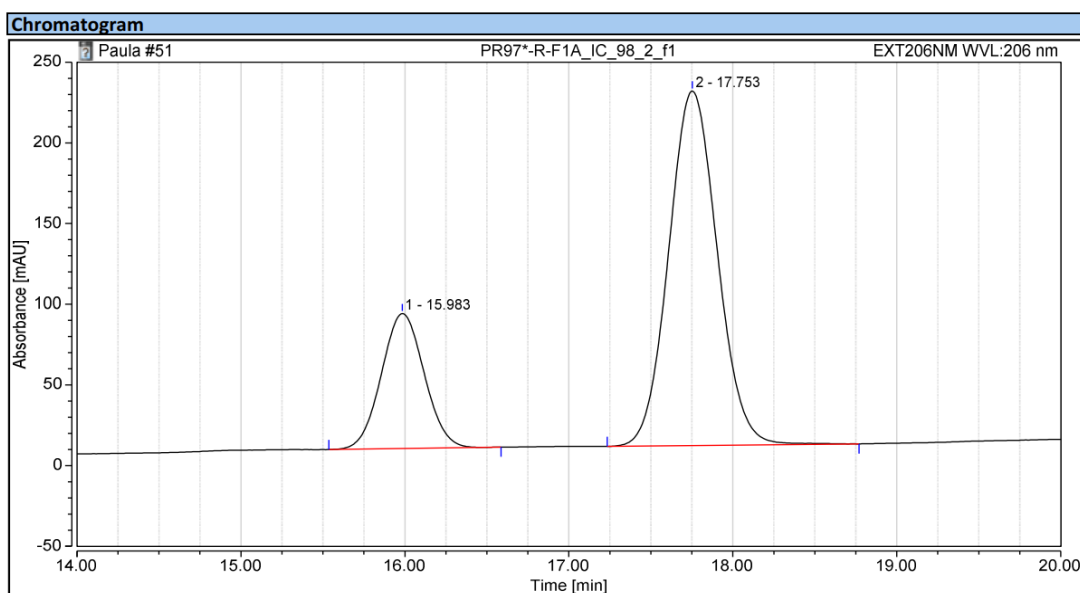
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.6.2.2. Síntesis de (*R*)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (*R*-3a)



El compuesto **R-3a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (*S*)-óxido de estireno (**S-4**, 114 μ L; 1 mmol) y alcohol bencílico (**5a**, 520 μ L; 5 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación genera el producto **R-3a** como un aceite traslúcido (178 mg; 78 %). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ i PrOH = 98/2, flujo 1,0 mL/min, λ = 208 nm), t_R

(menor) = 15,98 min, t_R (mayor) = 17,75 min; ee = 50 %. α_D^{25} = -1,49 °.

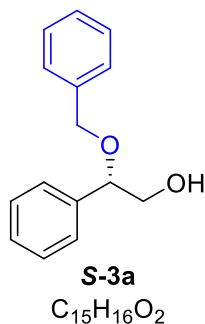


Pico	RT (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	15,983	25,328	25,13
2	17,753	75,456	74,87

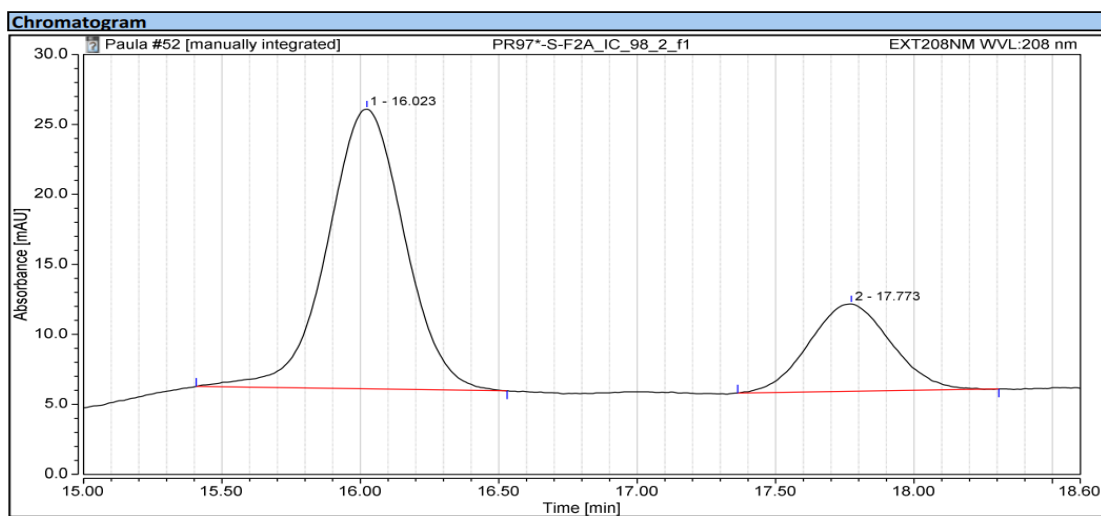


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.6.2.3. Síntesis de (S)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (**S-3a**)



El compuesto **S-3a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (*R*)-óxido de estireno (**R-4**, 114 μ L; 1 mmol) y alcohol bencílico (**5**, 520 μ L; 5 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía de columna genera el producto **S-3a** como un aceite transparente (178 mg; 78 %). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH = 98/2, flujo 1,0 mL/min, λ = 208 nm), t_R (menor) = 16,02 min, t_R (mayor) = 17,77 min; ee = 50 %, α_D^{25} = 1,71°.



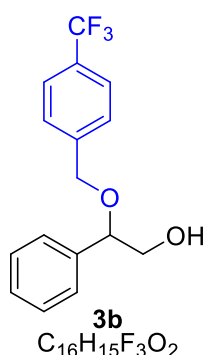
Pico	RT (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	16,023	6,446	75,13
2	17,773	2,134	24,87



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

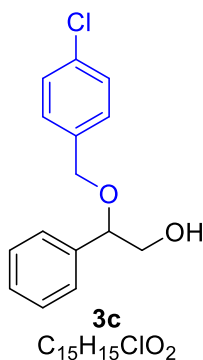
2.1.6.2.4. Síntesis de (±)-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol

((±)-3b)



El compuesto **(±)-3b** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de óxido de estireno **((±)-4**, 114 μ L; 1 mmol) y alcohol 4-(trifluorometil)bencílico **(5b**, 881 mg; 5 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía de columna (8:1 DCM/AcOEt) genera el producto **(±)-3b** como un aceite traslucido (149 mg; 50 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.4 Hz, 5H), 4.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.8, 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H). HRMS (EI) calculado para $C_{16}H_{15}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 297.1102. Encontrado: 297.1112. (Daicel Chiralpak IC, hexano/ i PrOH = 99/1, flujo 0,8 mL/min, λ = 217 nm), t_R (menor) = 21,89 min, t_R (mayor) = 23,99 min; ee = 0 %, α_D^{25} = 00.00 °.

2.1.6.2.5. Síntesis de (±)-2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol ((±)-3c)



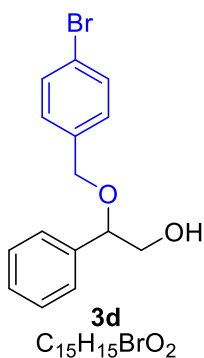
El compuesto **(±)-3c** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de óxido de estireno **((±)-4**, 114 μ L; 1 mmol) y alcohol 4-clorobencílico **(5c**, 720 mg; 5 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía de columna (7:1 DCM/AcOEt) genera el producto **(±)-3c** como un aceite amarillo traslucido (50 mg; 19 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.28 (m, 6H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.56 – 4.43 (m, 2H), 4.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 11.2, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 12.1, 9.0, 3.8 Hz, 1H), 2.30



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.33, 136.59, 133.70, 129.32, 128.83, 128.75, 128.49, 127.14, 82.58, 70.10, 67.47. HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 263.0839. Encontrado: 263.0846.

2.1.6.2.6. Síntesis de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol $(\pm)$ -3d



El compuesto **(±)-3d** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de óxido de estireno **(±)-4**, 114 μL ; 1 mmol) y alcohol 4- bromobencílico (**5d**, 720 mg; 5 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía de columna (7:1 DCM/AcOEt) genera el producto **(±)-3d** como un aceite amarillo traslucido (84 mg; 27 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.28, 137.07, 131.65, 129.59, 128.78, 128.45, 127.10, 121.76, 82.57, 70.06, 67.38. HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.0333. Encontrado: 308.0341.

2.1.6.3. Procedimiento general para la síntesis racémica o enantioselectiva de tosilados $(\pm)$ o (R) o (S) -2

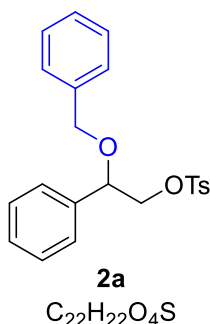
En una mezcla del respectivo $(\pm)$ o (R) o (S) -2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (**3**, 1 mmol) en diclorometano (20 mL) es adicionado cloruro de *p*-toluensulfonilo (381 mg; 2 mmol). Después de 5 minutos bajo agitación a temperatura ambiente, es adicionada trietilamina (279 μL ; 2 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante toda la noche. Una purificación por cromatografía de columna proporciona el correspondiente producto $(\pm)$ o (R) o (S) -2.



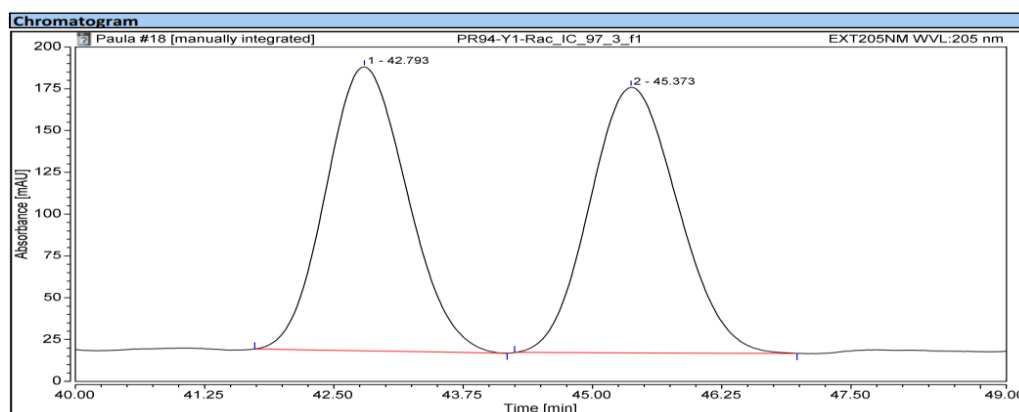
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.6.3.1. Síntesis de (±)-2-(benciloxi)-2-fenilet-4-metilbencensulfonato

((±)-2a)



El compuesto **(±)-2a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol **(±)-3a**, 228 mg; 1 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (2:1 DCM: éter de petróleo) genera el producto **(±)-2a** como un aceite amarillo (237 mg; 62 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.39 – 7.10 (m, 12H), 4.58 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 10.6, 7.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). (Daicel Chiralpak IC, hexano/ i PrOH = 97/3, flujo 1,0 mL/min, λ = 205 nm), t_R (menor) = 42,79 min, t_R (mayor) = 45,37 min; ee = 0 %, α_D^{25} = 00.00 °.

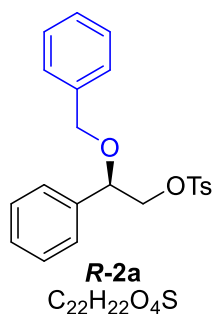


Pico	t_R (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	42,793	154,881	49,77
2	45,373	156,322	50,23



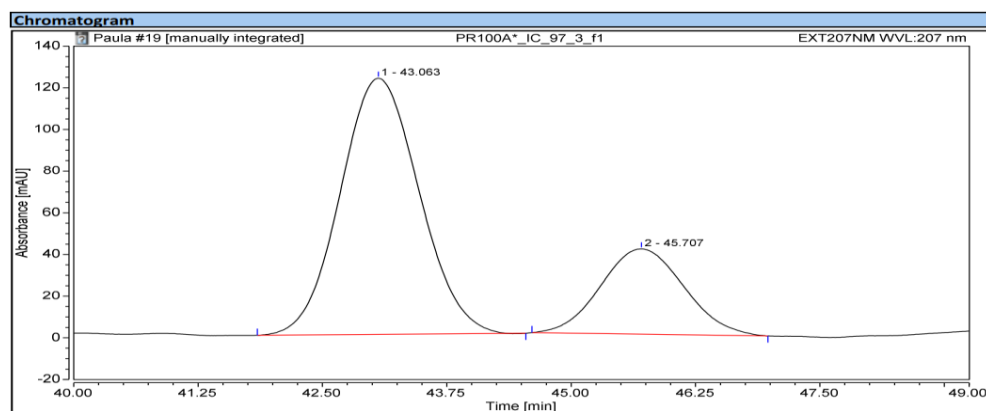
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.6.3.2. Síntesis de (*R*)-2-(benciloxi)-2-feniletíl-4-metilbencen
sulfonato (*R*-2a)



El compuesto ***R*-2a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (*R*)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (***R*-3a**, 228 mg; 1 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía de columna (2:1 DCM: éter de petróleo) genera el producto ***R*-2a** como un aceite amarillo (237 mg; 62 %, 48 % ee).

HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH = 97/3, flujo 1,0 mL/min, λ = 207 nm), t_R (menor) = 43,06 min, t_R (mayor) = 45,71 min; ee = 48 %.



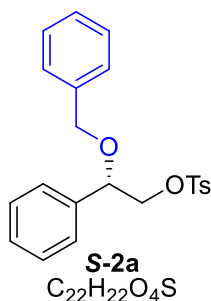
Pico	t_R (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	43,063	112,634	73,98
2	45,707	39,608	26,02



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

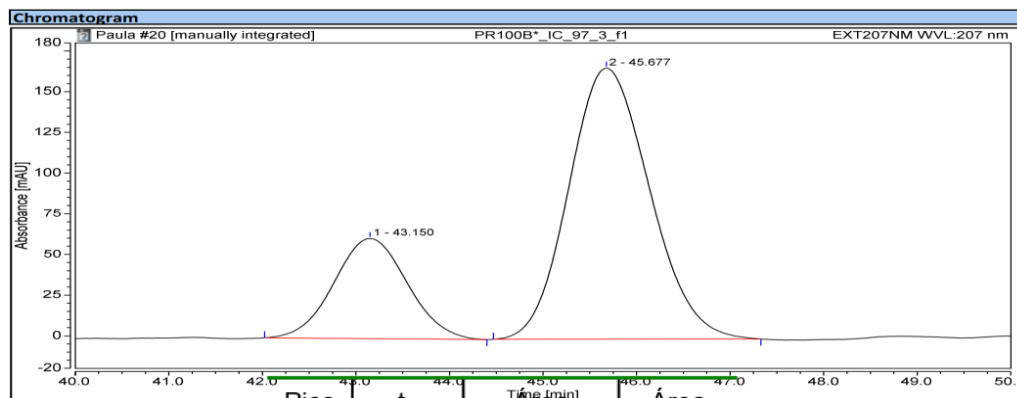
2.1.6.3.3. Síntesis de (S)-2-(benciloxi)-2-feniletíl-4-metilbencen sulfonato

(S-2a)



El compuesto **S-2a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (S)-2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (**S-3a**, 228 mg; 1 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (2:1 DCM: éter de petróleo) genera el producto **S-2a** como un aceite amarillo (237 mg; 62 %, 48 % ee).

HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH = 97/3, flujo 1,0 mL/min, λ = 207 nm), t_R (menor) = 43,15 min, t_R (mayor) = 45,68 min; ee = 48 %.



Pico	t_R (min)	Area (mAU.min)	Área %
1	43,150	55,830	25,10
2	45,677	166,590	74,90



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

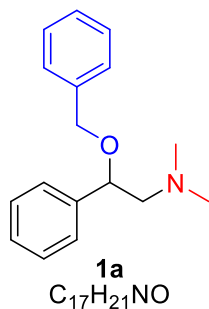
2.1.6.4. Procedimiento general para la síntesis racémica de aminas

((±)-1a y (±)-1m) mediante la Ruta A de síntesis

En un balón de reacción de 10 mL es disuelto el respectivo (±)-2-(benciloxi)-2-feniletal-4-metilbencensulfonato ((±)-2a, 1 mmol) en MeCN (5 mL) y la solución es agitada durante 5 min. Seguidamente, es adicionada la correspondiente amina (8, 3 mmol) y la mezcla de reacción es agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. Una purificación por cromatografía en columna proporciona el correspondiente producto de interés (±)-1a y 1m.

2.1.6.4.1. Síntesis de (±)-2-(benciloxi)-N,N-dimetil-2-feniletal-1-amina

((±)-1a)

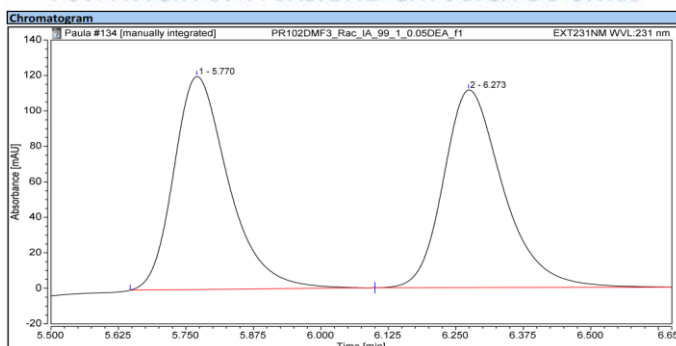


El compuesto (±)-1a fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-feniletal-4-metilbencensulfonato ((±)-2a, 382 mg; 1 mmol) y dimetilamina 40 % acuosa (380 µL, 3 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (7:1 DCM: MeOH) para dar origen al producto (±)-1a como un sólido marrón (22 mg, 10 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.41 – 7.02 (m, 10H), 4.84 – 4.66 (m, 1H), 4.37 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 6H). HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexano/ⁱPrOH/DEA = 99/1/0,05, flujo 1,0 mL/min, λ = 231 nm), t_R (menor) = 5,77 min, t_R (mayor) = 6,27 min; ee = 0 %, α_D²⁵ = 00.00 °.

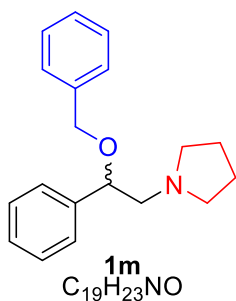


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Pico	t _R (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	5,770	14,137	49,69
2	6,273	14,314	50,31

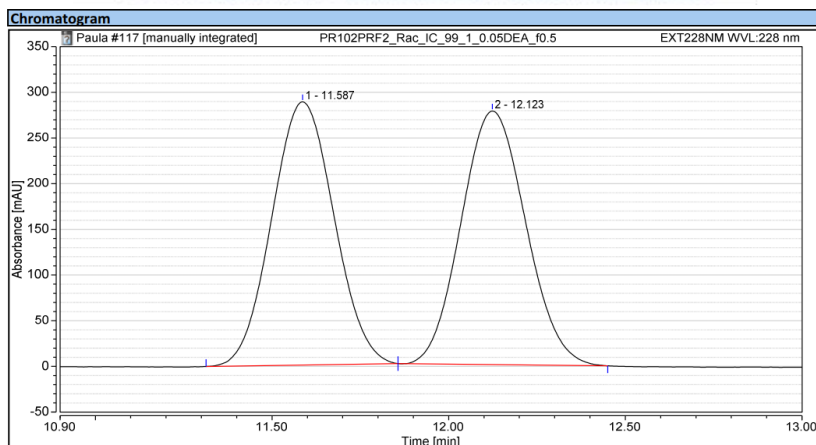
2.1.6.4.2. Síntesis de (±)-1-(2-(benciloxi)-2-feniletíl)pirrolidina ((±)-1m)



El compuesto **(±)-1m** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-feniletíl-4-metilbencensulfonato (**(±)-2a**, 382 mg; 1 mmol) y pirrolidina (248 μ L, 3 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (7:1 DCM: MeOH) para dar origen al producto **(±)-1m** como un sólido marrón (56 mg, 20 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.16 (m, 10H), 4.71 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.71 (m, 4H), 1.77 (s, 4H). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 99/1/0,05, flujo 0,5 mL/min, λ = 228 nm), t_R (menor) = 11,59 min, t_R (mayor) = 12,12 min; ee = 0 %, α_D^{25} = 00.00 °.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Pico	t _R (min)	Área (mAU.min)	Área %
1	11,587	58,726	49,96
2	12,123	58,809	50,04

2.1.7. Procedimientos sintéticos y datos espectrales de la ruta **B**
(apertura de óxido de estireno con aminas secundarias)

2.1.7.1. Procedimiento general para la síntesis racémica y
enantioselectiva de β -aminoalcoholes vía reactor a alta
temperatura (*R*)-6a + (*S*)-7a o (*S*)-6a + (*R*)-7a o ($\pm$)-6a + ($\pm$)-7a)

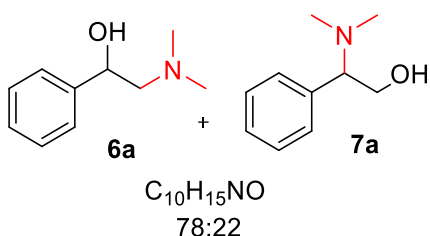
En un tubo de reacción del reactor “monowave” (10 mL) es adicionado (($\pm$) o (*R*) o (*S*)-óxido de estireno (($\pm$) o (*R*) o (*S*)-4, 343 μ L, 3 mmol) en tolueno (3 mL). Posteriormente, la respectiva amina secundaria es adicionada (**8a**, 9 mmol) y la mezcla es sometida a reacción bajo agitación y calentamiento a 170 °C durante 25 minutos. El crudo de reacción se extrae con HCl al 3 % (15 mL x 3). A continuación, la fase acuosa se neutraliza y se lleva a pH levemente básico (pH= 9-10) con la adición de NH₃ (25 % acuoso). La fase orgánica se



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida dando origen al respectivo (*R*) o (*S*) o ($\pm$)-2-(amino)-1-feniletan-1-ol y (*S*) o (*R*) o ($\pm$)-2-(amino)-2-feniletan-1-ol ((*R*)-**6a** + (*S*)-**7a** o (*S*)-**6a** + (*R*)-**7a** o ($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a**).

2.1.7.1.1. Síntesis de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a**)



El compuesto ($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente vía reactor a alta presión y temperatura a partir de ($\pm$)-óxido de estireno (($\pm$)-**4**, 343 μL , 3 mmol) y dimetilamina (40

%_(aq), **8a**, 1133 μL ; 9 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante una extracción ácido-base con HCl (3 %) y NH_3 (25 % acuoso) genera la mezcla ($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a** como un aceite verde claro (483 mg; 97 %; **6a**:**7a** 78:22). La caracterización espectroscópica de la mezcla de ($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a** es acorde a aquellos reportados en la literatura.[94] ($\pm$)-**6a** mayoritario: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 5H), 4.69 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 12.4, 10.5 Hz, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 6H). ($\pm$)-**7a** minoritario: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.27 – 7.17 (m, 5H), 3.92 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H). ($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a**: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.40, 136.00, 129.01, 128.35, 128.23, 127.83, 127.46, 125.92, 70.34, 69.67, 67.69, 61.51, 45.38, 41.55.

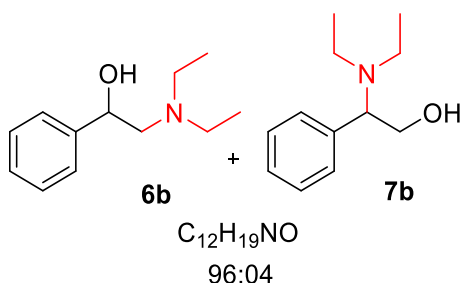


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.2. Procedimiento general para la síntesis racémica y enantioselectiva de β -aminoalcoholes vía reactor a alta temperatura (*R*)-6b-e + (*S*)-7b-e o (*S*)-6b-e + (*R*)-7b-e o ($\pm$)-6b-e + ($\pm$)-7b-e)

En un tubo de reacción del reactor “monowave” (10 mL) es adicionado (($\pm$) o (*R*) o (*S*)-óxido de estireno (($\pm$) o (*R*) o (*S*)-4, 343 μ L, 3 mmol) en tolueno (1 mL). Posteriormente, la respectiva amina secundaria es adicionada (**8b-e**, 6 mmol) y la mezcla es sometida a reacción bajo agitación y calentamiento a 170 °C durante 25 minutos. El crudo de reacción se extrae con HCl al 3 % (15 mL x 3). A continuación, la fase acuosa se neutraliza y se lleva a pH levemente básico (pH= 9-10) con la adición de NH₃ (25 % acuoso). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida dando origen al respectivo (*R*) o (*S*) o ($\pm$)-2-(amino)-1-feniletan-1-ol y (*S*) o (*R*) o ($\pm$)-2-(amino)-2-feniletan-1-ol ((*R*)-6b-e + (*S*)-7b-e o (*S*)-6b-e + (*R*)-7b-e o ($\pm$)-6b-e + ($\pm$)-7b-e).

2.1.7.2.1. Síntesis de ($\pm$)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y síntesis de ($\pm$)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-6b + ($\pm$)-7b)



El compuesto (**±**)-6b + (**±**)-7b fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente vía reactor a alta presión y temperatura a partir de ($\pm$)-óxido de estireno ((**±**)-4, 343 μ L, 3 mmol) y dietilamina (**8b**,

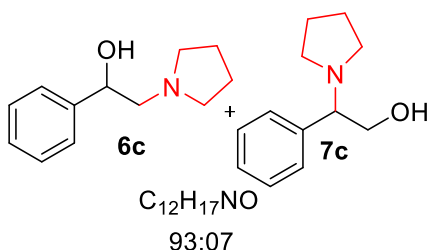
931 μ L; 9 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante una extracción



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

ácido-base con HCl (3 %) y NH₃ (25 % acuoso) genera la mezcla **(±)-6b + (±)-7b** como un aceite anaranjado claro (307 mg; 53 %; **6b:7b** 96:04). **(±)-6b + (±)-7b** fue sintetizada en base a sus datos espectroscópicos y por comparación con aquellos reportados en la literatura.[94] **(±)-6b mayoritario**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.23 (m, 5H), 4.63 (dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 2.72 (dq, *J* = 13.0, 7.2 Hz, 2H), 2.65 – 2.49 (m, 3H), 2.43 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). **(±)-7b minoritario**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 5H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 2H), 2.26 (dq, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 4H), 1.08 (s, 6H). **(±)-6b + (±)-7b**: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.80, 128.93, 128.38, 128.29, 127.42, 125.92, 69.34, 61.95, 47.00, 12.11.

2.1.7.2.2. Síntesis de **(±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol** y síntesis de **(±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c)**



El compuesto **((±)-6c + (±)-7c)** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente vía reactor a alta presión y temperatura a partir de (±)-óxido de estireno **((±)-4**, 343 μL, 3 mmol) y pirrolidina

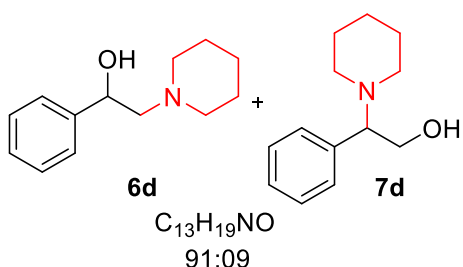
(8c, 739 μL; 9 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante una extracción ácido-base con HCl (3 %) y NH₃ (25 % acuoso) genera la mezcla **((±)-6c + (±)-7c)** como un sólido beige pálido (553 mg; 96 %; **6c:7c** 93:07). **((±)-6c + (±)-7c)** fue sintetizada en base a sus datos espectroscópicos y por comparación con aquellos reportados en la literatura.[68] **(±)-6c mayoritario**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 2.83 – 2.59 (m, 3H), 2.54 – 2.33 (m, 3H), 1.81 – 1.66 (m, 4H). **(±)-7c minoritario**: una parte de las señales están



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

solapadas con el producto mayoritario, a continuación, se muestran las señales distinguibles del producto minoritario. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 5H). **($\pm$)-6c + ($\pm$)-7c**: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.71, 142.68, 128.40, 128.03, 128.02, 127.21, 127.10, 125.69, 70.81, 70.80, 64.29, 64.27, 53.81, 23.43, 22.96.

2.1.7.2.3. Síntesis de ($\pm$)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y síntesis de ($\pm$)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (($\pm$)-6d + ($\pm$)-7d)



El compuesto **(($\pm$)-6d + ($\pm$)-7d)** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente vía reactor a alta presión y temperatura a partir de ($\pm$)-óxido de estireno **(($\pm$)-4**, 343 μL , 3 mmol) y piperidina

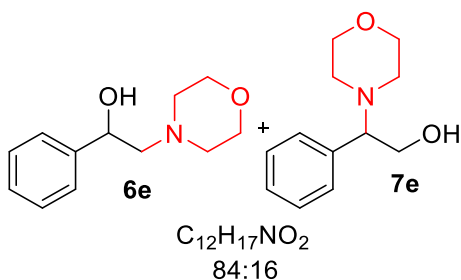
(8d, 889 μL ; 9 mmol). La purificación del crudo de reacción mediante una extracción ácido-base con HCl (3 %) y NH_3 (25 % acuoso) genera la mezcla **(($\pm$)-6d + ($\pm$)-7d)** como un sólido cristalino anaranjado claro (545 mg; 88 %; **6d:7d** 91:09). **(($\pm$)-6d + ($\pm$)-7d)** fue sintetizada en base a sus datos espectroscópicos y por comparación con aquellos reportados en la literatura.[95] **($\pm$)-6d mayoritario**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.22 (m, 5H), 4.71 (dd, $J = 10.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.48 (dd, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 12.5, 10.6$ Hz, 3H), 1.61 (ddt, $J = 11.2, 9.2, 4.7$ Hz, 4H), 1.48 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H). **($\pm$)-7d minoritario**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 5H), 3.97 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J = 27.3, 10.0, 5.1$ Hz, 2H), 2.55 (td, $J = 8.7, 7.1, 3.3$ Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.35 (q, $J = 5.9$ Hz, 4H), 1.26 (s, 2H). **($\pm$)-6d + ($\pm$)-7d**: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.64, 129.11,



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

128.44, 128.22, 127.51, 126.00, 77.48, 77.16, 76.84, 68.81, 67.08, 54.61, 26.67, 26.32, 24.45.

2.1.7.2.4. Síntesis de (±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y síntesis de (±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol ((±)-6e + (±)-7e)



El compuesto **((±)-6e + (±)-7e)** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente vía reactor a alta presión y temperatura a partir de (±)-óxido de estireno **((±)-4**, 343 μ L, 3 mmol) y morfolina **(8e**, 776 μ L; 9 mmol). La

purificación del crudo de reacción mediante una extracción ácido-base con HCl (3 %) y NH_3 (25 %acuoso) genera la mezcla **((±)-6e + (±)-7e)** como un sólido en forma de agujas rosado pálido (491 mg; 79 %; **6e:7e** 84:16). **((±)-6e + (±)-7e)** fue sintetizada en base a sus datos espectroscópicos y por comparación con aquellos reportados en la literatura.[68] **(±)-6e mayoritario**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.25 (m, 5H), 4.76 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 4H), 2.75 (ddd, J = 11.4, 5.8, 3.3 Hz, 2H), 2.57 – 2.43 (m, 4H). **(±)-7e minoritario**: una parte de las señales están solapadas con el producto mayoritario, a continuación, se muestran las señales distinguibles del producto minoritario. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 5H), 3.96 (dd, J = 10.9, 8.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 2H). **(±)-6e + (±)-7e**: ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.00, 128.99, 128.54, 128.22, 127.74, 125.98, 77.48, 77.16, 76.84, 68.72, 67.39, 67.20, 66.84, 53.62.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3. Procedimientos generales para la síntesis racémica de aminas

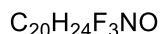
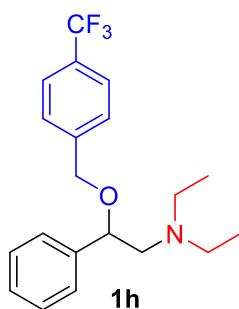
(±)-1h-(±)-1ad) mediante la Ruta B de síntesis

En un vial de reacción de 10 mL es adicionada la respectiva mezcla de compuestos (±)-2-(amino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(amino)-2-feniletan-1-ol ((±)-**6a-e** + (±)-**7a-e**, 1,0 mmol) en tolueno (2 mL) y Et₃N (167 µL, 1,2 mmol). La solución es agitada durante 5 min bajo baño agua/hielo. Seguidamente, es adicionado cloruro de mesilo (85 µL, 1,1 mmol). Posteriormente, el vial de reacción es llevado a un reactor (Monowave Anton Paar, MW, por sus iniciales) a 100 °C durante 5 minutos. Consecutivamente, es adicionado al crudo de reacción nuevamente Et₃N (279 µL, 2,0 mmol) y el respectivo alcohol bencílico (**5a-f**, 1,2 mmol) sometiéndolo a una reacción mediante empleo del reactor *monowave* a 200 °C durante 2 horas. El crudo de reacción es extraído con NaHCO₃, secado con Na₂SO₄ anhidro y el tolueno eliminado a presión reducida. El aceite obtenido es directamente purificado por cromatografía de columna empleando mezclas de AcOEt/EtOH/NH₃ como fase móvil, cuya purificación proporciona el correspondiente producto de interés en su forma racémica (±)-**1h-(±)-1ad**.



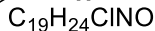
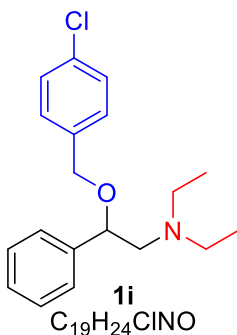
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.1. Síntesis de **(±)-N,N-dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina ((±)-1h)**



El compuesto **(±)-1h** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol** y **(±)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6b + (±)-7b**, 193 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1h** como un aceite anaranjado (157 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 4.55 – 4.47 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 5H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.07, 141.36, 128.62, 127.91, 127.58, 126.96, 125.35, 125.32, 125.28, 125.24, 81.42, 69.91, 60.49, 48.01, 12.07. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.41. HRMS (EI) calculado para C₂₀H₂₄F₃NO [M+H]⁺: 352,1888; encontrado: 352,1900.

2.1.7.3.2. Síntesis de **(±)-2-((4-clorobencil)oxi)-N,N-dietil-2-feniletan-1-amina ((±)-1i)**



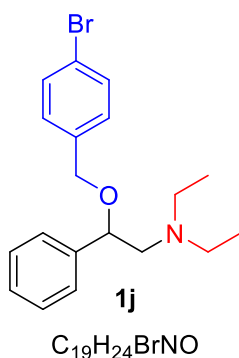
El compuesto **(±)-1i** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol** y **(±)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6b + (±)-7b**, 193 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1i** como



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

un aceite anaranjado (266 mg, 84 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.20 (m, 9H), 4.49 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.40, 137.30, 133.15, 129.01, 128.54, 128.46, 127.79, 126.94, 80.84, 69.82, 60.35, 47.87, 11.94. HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318,1625; encontrado: 318,1631.

2.1.7.3.3. Síntesis de ($\pm$)-2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina (($\pm$)-1j)

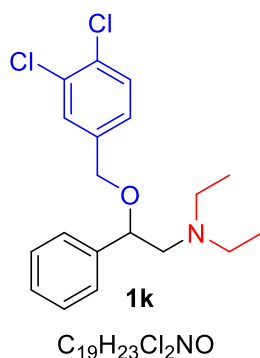


El compuesto ($\pm$)-1j fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-6b + ($\pm$)-7b, 193 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (5d, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto ($\pm$)-1j como un aceite anaranjado (180 mg, 50 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.52, 137.92, 131.46, 129.38, 128.58, 127.82, 127.00, 121.29, 81.00, 69.89, 60.45, 47.92, 12.05. HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,1120; encontrado: 362,1125.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.4. Síntesis de (±)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina ((±)-**1k**)

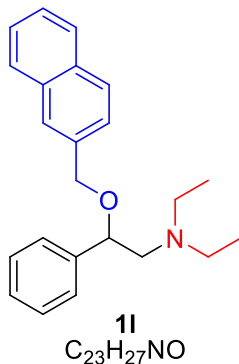


El compuesto (±)-**1k** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-**6b** + (±)-**7b**, 193 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto (±)-**1k** como un aceite anaranjado (148 mg, 42 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 6H), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 2.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.01, 139.13, 132.35, 131.13, 130.17, 129.34, 128.53, 127.84, 126.80, 126.62, 81.14, 69.11, 60.30, 47.85, 11.81. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₃Cl₂NO [M+H]⁺: 352,1235; encontrado: 352,1239.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.5. Síntesis de **(±)-N,N**-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-
amina **((±)-1I)**

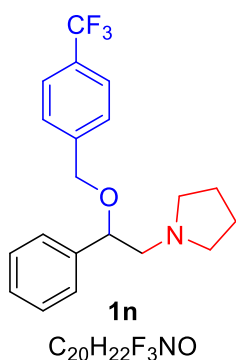


El compuesto **(±)-1I** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2**-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y **(±)-2**-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol (**(±)-6b** + **(±)-7b**, 193 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1I** como una cera roja (104 mg, 31 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.74 (m, 4H), 7.50 – 7.27 (m, 8H), 4.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 5H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.73, 136.32, 133.45, 133.03, 128.56, 128.05, 128.00, 127.80, 127.76, 127.09, 126.35, 126.09, 125.99, 125.81, 80.70, 70.71, 60.39, 47.83, 11.99. HRMS (EI) calculado para C₂₃H₂₇NO [M+H]⁺: 334,2171; encontrado: 334,2181.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.6. Síntesis de **(±)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina ((±)-1n)**



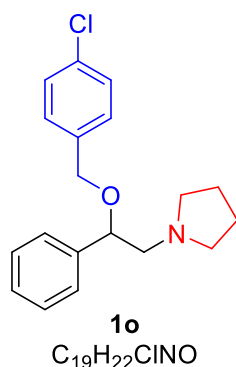
El compuesto **(±)-1n** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol** y **(±)-2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c**, 191 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1n** como una cera anaranjada (122 mg, 35 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 4.61 (dd, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 5H), 1.80 (td, *J* = 4.6, 2.2 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.75, 140.75, 129.94, 129.62, 128.76, 128.20, 127.86, 126.99, 125.42, 125.38, 125.34, 125.30, 81.26, 69.81, 63.32, 55.09, 23.66. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.54. HRMS (EI) calculado para C₂₀H₂₂F₃NO [M+H]⁺: 350,1732; encontrado: 350,1741.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.7. Síntesis de **(±)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina**

((±)-1o)



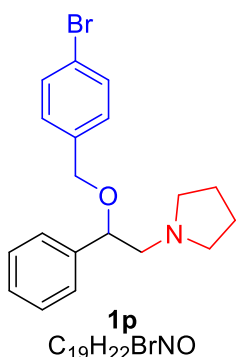
El compuesto **(±)-1o** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol** y de **(±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c**, 191 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (3:2:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1o** como un sólido en forma de agujas rojas (99 mg, 31 %). Punto de fusión: (106-109) °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.24 (m, 9H), 4.79 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 16.2 Hz, 5H), 1.93 – 1.79 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.05, 136.78, 133.44, 129.40, 128.81, 128.57, 128.33, 126.92, 80.00, 69.89, 62.77, 55.07, 23.55. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₂ClNO [M+H]⁺: 316,1468; encontrado: 316,1470.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.8. Síntesis de **(±)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina**

((±)-1p)

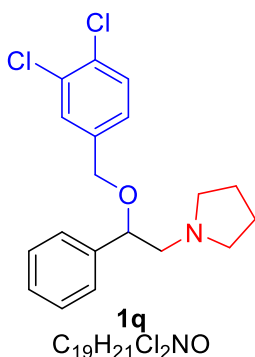


El compuesto **(±)-1p** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol** y de **(±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c**, 191 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (**5d**, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (3:2:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1p** como un líquido marrón (153 mg, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.61 (dt, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 5H), 1.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.76, 137.56, 131.52, 129.66, 128.72, 128.13, 127.00, 121.49, 80.70, 69.80, 63.22, 55.01, 23.62. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₂BrNO [M+H]⁺: 360,0963; encontrado: 360,0971.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.9. Síntesis de **(±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1q)**

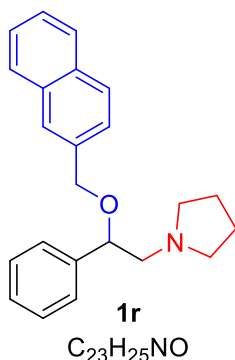


El compuesto **(±)-1q** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol** y de **(±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c**, 191 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1q** como un sólido en forma de agujas marrón (132 mg, 38 %). Punto de fusión: (49-52) °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.19 (m, 8H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.62 (ddt, *J* = 15.8, 12.0, 4.7 Hz, 5H), 1.87 – 1.73 (m, *J* = 3.6 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.69, 139.03, 132.54, 131.43, 130.36, 129.68, 128.76, 128.20, 127.00, 126.98, 81.11, 69.11, 63.35, 55.06, 23.65. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₁Cl₂NO [M+H]⁺: 350,1078; encontrado: 350,1078.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.10. Síntesis de **(±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina ((±)-1r)**

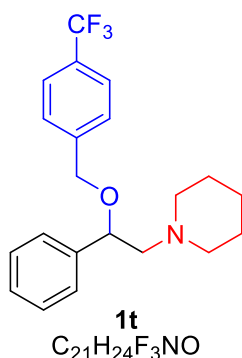


El compuesto **(±)-1r** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol** y de **(±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c**, 191 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1r** como una cera anaranjada (119 mg, 36 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.78 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 8H), 4.73 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 5H), 1.81 (s, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.76, 135.91, 133.41, 133.07, 128.74, 128.15, 128.00, 127.80, 127.07, 126.74, 126.18, 126.14, 125.92, 80.19, 70.66, 63.12, 54.97, 23.59. HRMS (EI) calculado para C₂₃H₂₅NO [M+H]⁺: 332,2014; encontrado: 332,2021.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.11. Síntesis de **(±)-1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina ((±)-1t)**

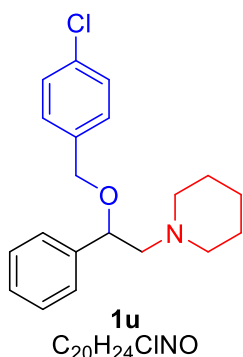


El compuesto **(±)-1t** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol** y **(±)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6d + (±)-7d**, 205 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1t** como un aceite anaranjado (362 mg, 99 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.25 (m, 5H), 4.61 – 4.53 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 2.47 (tdd, *J* = 16.2, 8.3, 3.7 Hz, 5H), 1.67 – 1.51 (m, 4H), 1.43 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.01, 143.00, 141.17, 128.65, 127.94, 127.71, 126.92, 125.36, 125.32, 125.28, 125.24, 79.70, 69.66, 66.42, 55.21, 26.13, 24.39. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.41. HRMS (EI) calculado para C₂₃H₂₅NO [M+H]⁺: 364,1888; encontrado: 364,1897.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.12. Síntesis de **(±)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletill)piperidina ((±)-1u)**

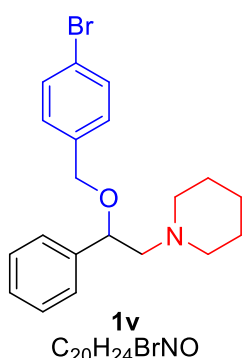


El compuesto **(±)-1u** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol** y **(±)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6d + (±)-7d**, 205 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1u** como un aceite marrón (276 mg, 84 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.24 (m, 9H), 4.56 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 5H), 1.60 (tq, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 4H), 1.42 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.29, 137.28, 133.27, 129.18, 128.62, 128.53, 127.88, 126.96, 79.16, 69.61, 66.36, 55.15, 26.08, 24.39. HRMS (EI) calculado para C₂₀H₂₄ClNO [M+H]⁺: 330,1625; encontrado: 330,1631.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.13. Síntesis de **(±)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1v)**

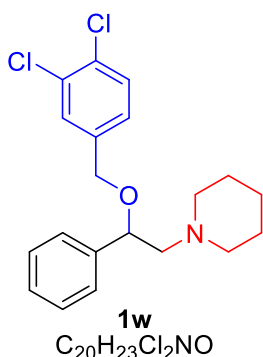


El compuesto **(±)-1v** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y (±)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (**(±)-6d** + **(±)-7d**, 205 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (**5d**, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1v** como un aceite rojo (366 mg, 98 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 5H), 1.59 (dtd, *J* = 9.4, 5.6, 3.2 Hz, 4H), 1.42 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.28, 137.80, 131.46, 129.48, 128.61, 127.86, 126.94, 121.37, 79.20, 69.61, 66.37, 55.12, 26.09, 24.39. HRMS (EI) calculado para C₂₀H₂₄BrNO [M+H]⁺: 374,1120; encontrado: 374,1129.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.14. Síntesis de **(±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1w)**

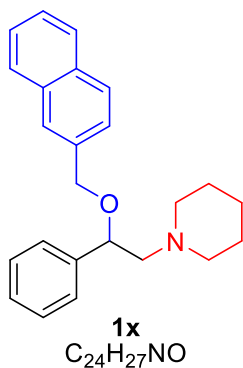


El compuesto **(±)-1w** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol** y **(±)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6d + (±)-7d**, 205 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1w** como un aceite rojo (263 mg, 72 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 6H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.31 (m, 5H), 1.64 – 1.56 (m, 4H), 1.43 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.04, 139.23, 132.55, 131.36, 130.32, 129.55, 128.68, 127.99, 126.92, 126.87, 79.59, 69.01, 66.42, 55.26, 26.12, 24.42. HRMS (EI) calculado para C₂₀H₂₃Cl₂NO [M+H]⁺: 364,1235; encontrado: 364,1241.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.15. Síntesis de **(±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina ((±)-1x)**

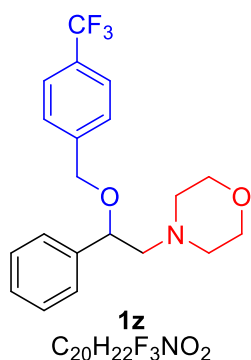


El compuesto **(±)-1x** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol** y **(±)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6d + (±)-7d**, 205 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1x** como un aceite rojo (260 mg, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.74 (m, 4H), 7.50 – 7.28 (m, 8H), 4.71 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.37 (m, 5H), 1.59 (h, *J* = 5.4 Hz, 4H), 1.42 (h, *J* = 4.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.42, 136.08, 133.29, 132.94, 128.47, 127.95, 127.86, 127.68, 127.64, 126.94, 126.41, 125.99, 125.72, 78.74, 70.31, 66.32, 54.98, 25.99, 24.32. HRMS (EI) calculado para C₂₄H₂₇NO [M+H]⁺: 346,2171; encontrado: 346,2181.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.16. Síntesis de **(±)-4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina ((±)-1z)**



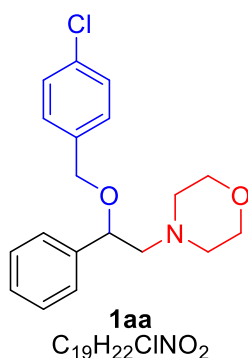
El compuesto **(±)-1z** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol** y **(±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol ((±)-6e + (±)-7e**, 207 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1z** como un aceite anaranjado (140 mg, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 4.60 – 4.52 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 5.4, 3.7, 1.4 Hz, 4H), 2.86 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 2.59 (dt, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.73, 140.65, 128.78, 128.19, 127.79, 126.97, 125.42, 125.38, 79.66, 69.72, 67.15, 65.91, 54.37. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.49. HRMS (EI) calculado para C₂₀H₂₂F₃NO₂ [M+H]⁺: 366,1681; encontrado: 366,1690.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.17. Síntesis de (±)-4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina

((±)-1aa)

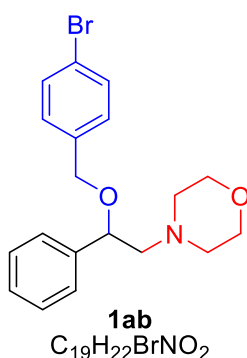


El compuesto **(±)-1aa** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y (±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol (**(±)-6e** + **(±)-7e**, 207 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1aa** como un aceite anaranjado (132 mg, 40 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.20 (m, 9H), 4.56 – 4.44 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 5.9, 3.6, 2.4 Hz, 4H), 2.83 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 9.7, 7.4, 4.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.78, 137.00, 133.38, 129.18, 128.66, 128.55, 128.02, 126.94, 79.02, 69.57, 67.09, 65.84, 54.25. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₂ClNO₂ [M+H]⁺: 332,1417; encontrado: 332,1421.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.18. Síntesis de **(±)-4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina ((±)-1ab)**

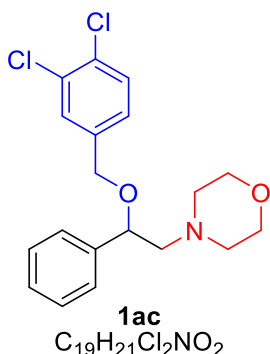


El compuesto **(±)-1ab** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y (±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol (**(±)-6e** + **(±)-7e**, 207 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (**5d**, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1ab** como un aceite anaranjado (208 mg, 55 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 5.9, 3.5, 2.2 Hz, 4H), 2.83 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.74, 137.54, 131.56, 129.57, 128.73, 128.11, 126.99, 121.56, 79.06, 69.67, 67.10, 65.86, 54.29. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₂BrNO₂ [M+H]⁺: 376,0912; encontrado: 376,0912.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.19. Síntesis de **(±)-4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina ((±)-1ac)**

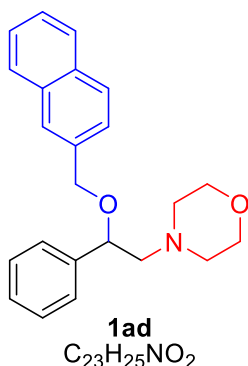


El compuesto **(±)-1ac** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol** y **(±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol ((±)-6e + (±)-7e**, 207 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1ac** como un aceite anaranjado (261 mg, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 6H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.85 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 2.57 (dt, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.41 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.49, 138.99, 132.65, 131.54, 130.41, 129.56, 128.79, 128.23, 126.96, 126.87, 79.41, 69.01, 67.11, 65.92, 54.42. HRMS (EI) calculado para C₁₉H₂₁Cl₂NO₂ [M+H]⁺: 366,1028; encontrado: 366, 1037.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.7.3.20. Síntesis de **(±)-4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)**



El compuesto **(±)-1ad** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de **(±)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol** y **(±)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol ((±)-6e + (±)-7e**, 207 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:0,05 AcOEt:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1ad** como un aceite rojo (115 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dt, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 8H), 4.72 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.87 (dd, *J* = 13.4, 9.0 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 16.1, 11.1, 4.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.02, 135.96, 133.38, 133.10, 128.70, 128.19, 128.03, 127.95, 127.84, 127.09, 126.70, 126.25, 126.11, 125.99, 78.56, 70.45, 67.14, 65.95, 54.27. HRMS (EI) calculado para C₂₃H₂₅NO₂ [M+H]⁺: 348,1964; encontrado: 348,1974.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.8. Procedimientos sintéticos y datos espectrales de la ruta C

(apertura de óxido de estireno con dimetilamina)

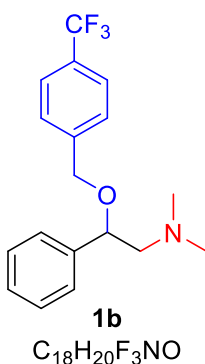
**2.1.8.1. Procedimiento general para la síntesis racémica y
enantioselectiva de aminas derivadas de dimetilamina (±)-1b-
(±)-1f**

En un vial de reacción de 10 mL es adicionada la mezcla regioisomérica (±)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6a-e + (±)-7a-e, 1,0 mmol) en tolueno (3 mL) y Et₃N (167 µL, 1,2 mmol). La solución es agitada durante 5 min bajo baño agua/hielo. Seguidamente, es adicionado cloruro de mesilo (85 µL, 1,1 mmol). La reacción se mantiene bajo agitación durante 30 min a 0°C. Consecutivamente, es adicionado al crudo de reacción ^tBuOK (229 mg, 2,0 mmol), tolueno (2 mL) y el respectivo alcohol bencílico (5b-f, 1,2 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. El crudo de reacción es extraído con NaHCO₃, secado con Na₂SO₄ anhidro y el tolueno eliminado a presión reducida. El aceite obtenido es directamente purificado por cromatografía de columna empleando mezclas de AcOEt/EtOH (NH₃) como fase móvil, cuya purificación proporciona el correspondiente producto de interés (±)-1b-(±)-1f.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.8.1.1. Síntesis de **(±)-N,N-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (±)-1b**

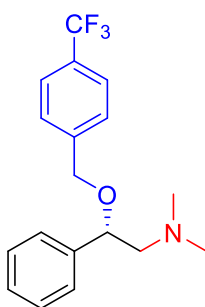


El compuesto **(±)-1b** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**(±)-6a** + **(±)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1b** como una cera anaranjada (210 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 4.56 – 4.48 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.70, 140.79, 129.91, 129.59, 128.75, 128.13, 127.85, 126.98, 125.39, 125.35, 125.31, 125.27, 80.29, 69.76, 66.62, 46.27. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.46. HRMS (EI) calculado para C₁₈H₂₀F₃NO [M+H]⁺: 324,1575; encontrado: 324,1603. HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), *t*_R (menor) = *t*_R (mayor) = 12,97 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. = 00,00 °.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

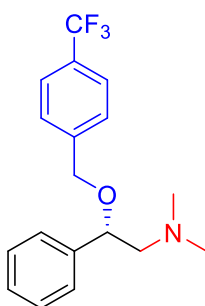
2.1.8.1.2. Síntesis de **(R)-N,N-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (R)-1b**



R-1b
 $C_{18}H_{20}F_3NO$

El compuesto **(R)-1b** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de *(R)*-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y *(S)*-2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol (**(R)-6a** + **(S)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(R)-1b** como una cera anaranjada (210 mg, 65%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 12,77 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. α_D^{25} = + 00.05 °.

2.1.8.1.3. Síntesis de **(S)-N,N-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (S)-1b**



S-1b
 $C_{18}H_{20}F_3NO$

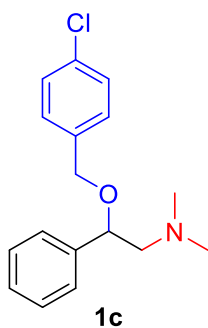
El compuesto **(S)-1b** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de *(S)*-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y *(R)*-2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol (**(S)-6a** + **(R)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-trifluorometilbencílico (**5b**, 98 %, 168 μ L, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(S)-1b** como un cera anaranjada (210 mg, 65%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(menor) = t_R (mayor) = 12,73 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = -00,05^\circ$

2.1.8.1.4. Síntesis de ($\pm$)-2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina (($\pm$)-1c)



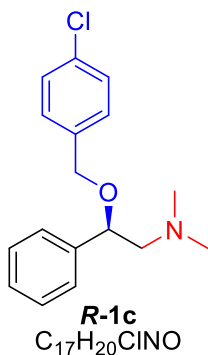
1c
 $C_{17}H_{20}ClNO$

El compuesto (**$\pm$**)-**1c** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**$\pm$**)-**6a** + (**$\pm$**)-**7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto (**$\pm$**)-**1c** como una cera anaranjada (176 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.22 (m, 9H), 4.51 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.84, 136.97, 133.38, 129.37, 128.74, 128.57, 128.09, 127.02, 79.72, 69.74, 66.49, 46.16. HRMS (EI) calculado para $C_{17}H_{20}ClNO$ [M+H]⁺: 290,1312; encontrado: 290,1337. HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 14,30 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = 00,00^\circ$.



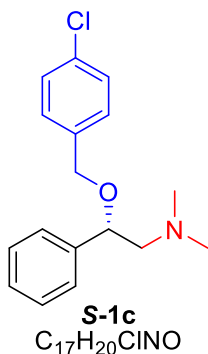
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.8.1.5. Síntesis de (R)-2-((4-clorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-
amina ((R)-1c)



El compuesto **(R)-1c** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (R)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (S)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**(R)-6a** + **(S)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(R)-1c** como una cera anaranjada (176 mg, 61%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 14,03 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = +00,04^\circ$.

2.1.8.1.6. Síntesis de (S)-2-((4-clorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-
amina ((S)-1c)



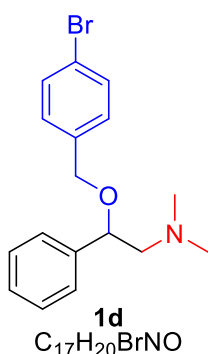
El compuesto **(S)-1c** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (R)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (S)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**(S)-6a** + **(R)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-clorobencílico (**5c**, 98 %, 175 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(S)-1c** como una cera anaranjada (176 mg, 61%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(mayor) = 14,27 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = -00,04^\circ$.

2.1.8.1.7. Síntesis de (±)-2-((4-bromobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((±)-1d)

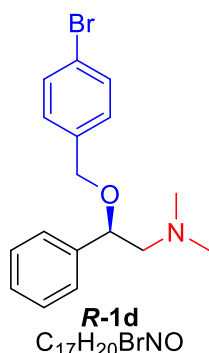


El compuesto **(±)-1d** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol (**(±)-6a** + **(±)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (**5d**, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(±)-1d** como un cera anaranjada (110 mg, 33%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.50 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.86, 137.52, 131.52, 129.67, 128.73, 128.08, 127.02, 121.49, 79.77, 69.75, 66.53, 46.18. HRMS (EI) calculado para C₁₇H₂₀BrNO [M+H]⁺: 334,0807; encontrado: 334,0837. HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 13,93 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = 00,00^\circ$.



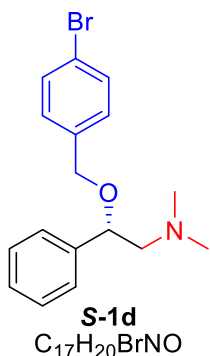
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.8.1.8. Síntesis de (*R*)-2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina ((*R*)-1d)



El compuesto (**R**)-**1d** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (*R*)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (*S*)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ((**R**)-**6a** + (**S**)-**7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (**5d**, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto (**R**)-**1d** como una cera anaranjada (110 mg, 33%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 14,70 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. α_D^{25} = +00,06 °.

2.1.8.1.9. Síntesis de (*S*)-2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina ((*S*)-1d)



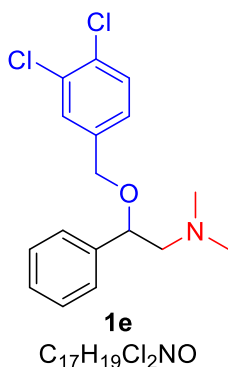
El compuesto (**S**)-**1d** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (*R*)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (*S*)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ((**S**)-**6a** + (**R**)-**7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol *p*-bromobencílico (**5d**, 98 %, 229 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto (**S**)-**1d** como una cera anaranjada (110 mg, 33%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(mayor) = 14,90 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = -00,03$

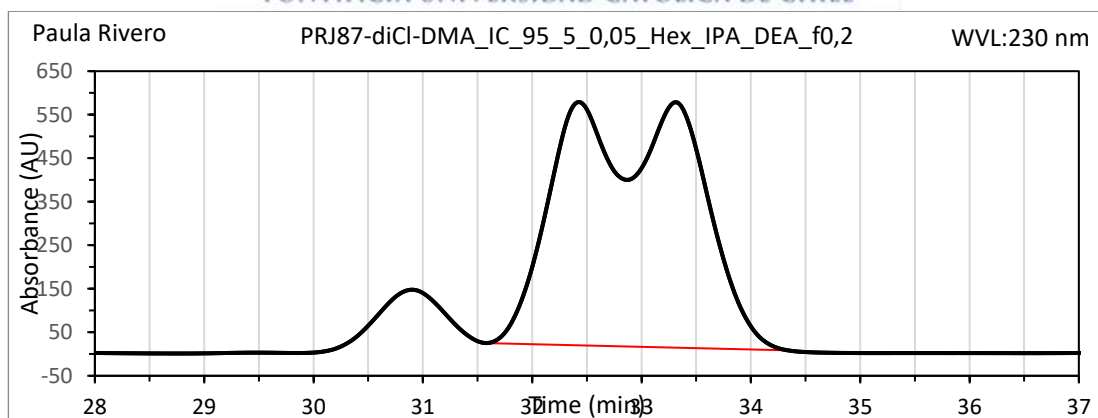
2.1.8.1.10. Síntesis de ($\pm$)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina (($\pm$)-1e)



El compuesto ($\pm$)-**1e** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto ($\pm$)-**1e** como una cera anaranjada (155 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 6H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.63, 138.92, 132.49, 131.41, 130.35, 129.69, 128.77, 128.18, 127.01, 126.96, 80.11, 69.11, 66.56, 46.22. HRMS (EI) calculado para C₁₇H₁₉Cl₂NO [M+H]⁺: 324,0922; encontrado: 324,0950. HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ⁱPrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,2 mL/min, λ = 230 nm), *t_R* (menor) = 32,43 min, *t_R* (mayor) = 33,33 min; ee = 0 %. $\alpha_D^{25} = 00,00^\circ$.

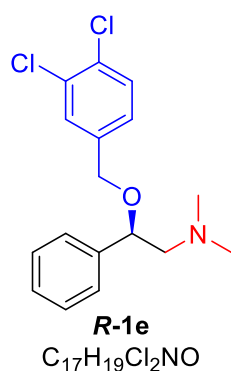


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Pico	t_R	Area (%)
1	32,43	49,85
2	33,30	50,15

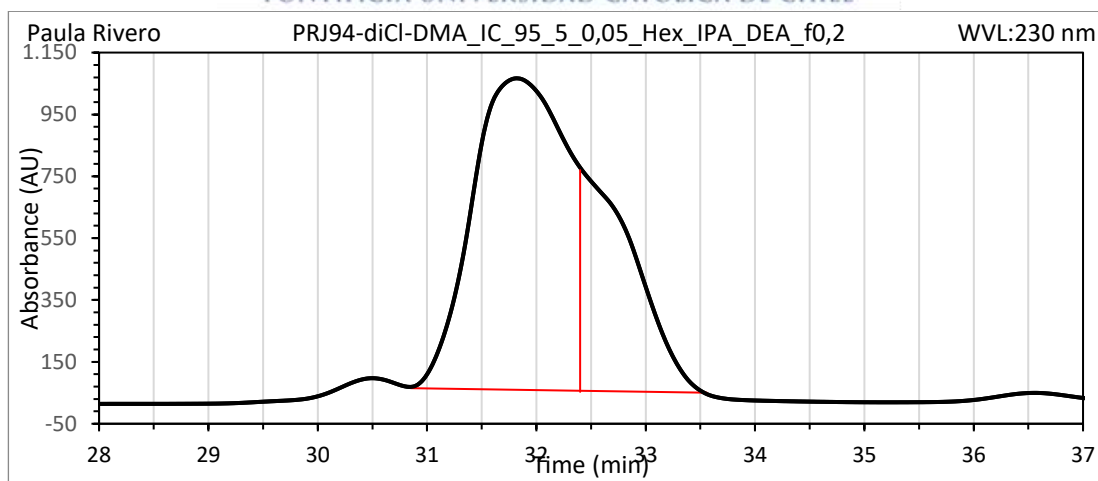
2.1.8.1.11. Síntesis de (*R*)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina ((*R*)-1e)



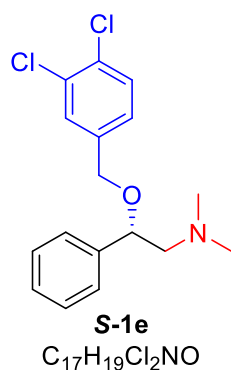
El compuesto (**R**)-1e fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ((**R**)-6a + (**S**)-7a), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto (**R**)-1e como una cera anaranjada (155 mg, 48%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/*i*PrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,2 mL/min, λ = 230 nm), t_R (menor) = 31,87 min, t_R (mayor) = 32,70 min; ee = no es posible calcular el área bajo la curva. $\alpha_D^{25} = + 00,05^\circ$.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



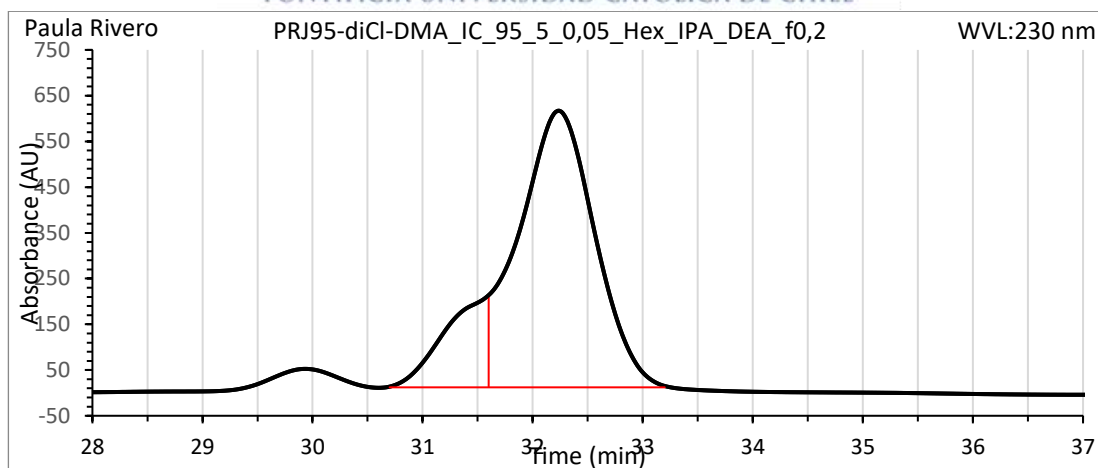
2.1.8.1.12. Síntesis de (S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina ((S)-1e)



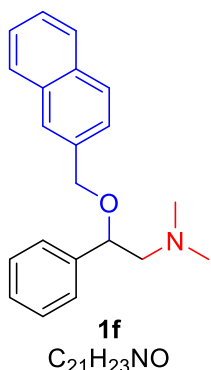
El compuesto **(S)-1e** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**(S)-6a** + **(R)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencílico (**5e**, 98 %, 217 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(S)-1e** como una cera anaranjada (155 mg, 48%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ⁱPrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,2 mL/min, λ = 230 nm), t_R (menor) = 31,37 min, t_R (mayor) = 32,27 min; ee = no es posible calcular el área bajo la curva. $\alpha_D^{25} = -00,06^\circ$.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



2.1.8.1.13. Síntesis de ($\pm$)-*N,N*-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (($\pm$)-1f)



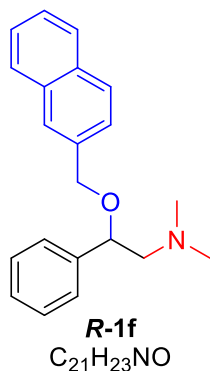
El compuesto ($\pm$)-**1f** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-**6a** + ($\pm$)-**7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto ($\pm$)-**1f** como una cera anaranjada (144 mg, 47%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.78 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.12, 135.94, 133.40, 133.07, 128.70, 128.15, 128.01, 127.80, 127.12, 126.75, 126.19, 126.12, 125.89, 79.44, 70.55, 66.58, 46.16. HRMS (EI) calculado para C₂₁H₂₃NO [M+H]⁺: 306,1858; encontrado: 306,1883. HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ⁱPrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 230 nm), *t_R* (menor) = *t_R*



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(mayor) = 16,40 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = 00,00^\circ$.

2.1.8.1.14. Síntesis de (R)-N,N-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina ((R)-1f)

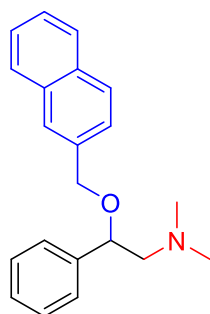


El compuesto **(R)-1f** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de ($\pm$)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y ($\pm$)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**(R)-6a** + **(S)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(R)-1f** como una cera anaranjada oscura (144 mg, 47%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ⁱPrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, $\lambda = 220$ nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 16,01 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. $\alpha_D^{25} = +00,03^\circ$.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2.1.8.1.15. Síntesis de (S)-N,N-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina ((S)-1f)



S-1f
C₂₁H₂₃NO

El compuesto **(S)-1f** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente a partir de (±)-2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y (±)-2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol (**(S)-6a** + **(R)-7a**), 165 mg, 1,0 mmol) y 2-naftalenmetanol (**5f**, 98 %, 194 mg, 1,2 mmol). El crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (1:1:0,05 AcOEt:EtOH:Et₃N) para dar origen al producto **(S)-1f** como una cera anaranjada (144 mg, 47%). HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/ⁱPrOH/DEA = 95/5/0,05 flujo 0,5 mL/min, λ = 220 nm), t_R (menor) = t_R (mayor) = 15,90 min; ee = no se pudo determinar con la columna IC. α_D²⁵ = -00,03 °.



3. Capítulo III. Resultados y Discusión

3.1. Ruta A: apertura de óxido de estireno con alcohol bencílico

3.1.1. Catálisis y rendimiento de la reacción de apertura de la ruta A de síntesis

La apertura fue estudiada con un largo número de catalizadores ácidos que, desafortunadamente, no llevaron a formar el alcohol β -alcoxilado como producto principal, y que, además, resultaba en rendimientos no mayores a 34 % (Tabla 6). Se decidió entonces disminuir la temperatura hasta 0 °C seguido de temperatura ambiente cuya acción resolvió el inconveniente y dio lugar a un aumento del rendimiento hasta un 15 %. Conjuntamente, es conocido que los catalizadores ácidos actúan como ácidos de Lewis promoviendo la formación de especies carbocatiónicas que resultan en la racemización del producto final. Así, la oligomerización y la racemización fueron dos razones de peso para descartar en nuestro proyecto dichos catalizadores.

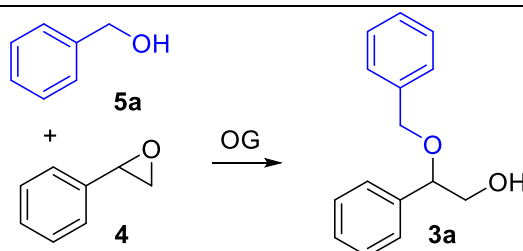
Por otro lado, basados en los estudios hechos por Maryam y *cols.*, [72] se propuso el empleo de óxido de grafeno (OG) que representa un sustituto del óxido de grafito empleado por los autores. Esta sustitución es realizada en búsqueda de aumentar los sitios activos del catalizador. Esto es, el OG consiste en una única capa de grafeno oxidado, lo que permite que los grupos oxigenados de la estructura posean dos caras disponibles para participar en el proceso de catálisis de la reacción: ya sea que una molécula de óxido de estireno sea abierta en cada cara o, por su interacción química, acercando más moléculas al sustrato y aumentando las probabilidades de encuentro y, consecuentemente, de reacción de una única apertura.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Es interesante notar cómo los grupos oxigenados contenidos en la superficie del óxido de grafeno le otorgan propiedades de carácter ácido al material y, probablemente, el óxido de grafeno promoverá una reacción del tipo S_N1, cuyo resultado se procura evitar. Sin embargo, la apertura de óxido de estireno es llevada a cabo, en presencia de OG durante 3 horas, dando lugar a un 50 % de rendimiento con una conversión del material de partida de 100 %. El rendimiento de reacción es elevado gracias a la disminución del tiempo de reacción por 10 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente, sin embargo, con la presencia de señales correspondientes a una posible oligomerización (observada mediante ¹H RMN). La variación de la cantidad de catalizador no resultó en ningún cambio en el rendimiento de reacción.

Tabla 6. Optimización de catalizadores empleados en la apertura de óxido de estireno (**±-4**) con alcohol bencílico **5a** (Ruta A).



Experimento N°	Catalizador	Rendimiento (%)	Formación de oligómero
1	CuCl ₂	12	No
2	CuBr ₂	15	No
3	Cu(AcO) ₂	0	No
4	Cu(ACAC) ₂	0	No
5	Cu(OTf) ₂	12	Sí
6	[(CH ₃ CN) ₄ Cu]PF ₆	24	Sí
7	[(CH ₃ CN) ₄ Cu]BF ₄	34	No
8	Cu(BF ₄) ₂	5	Sí
9	ZnO	0	No
10	(AcO) ₂ Co.4H ₂ O	1	No



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

11	$\text{Co}(\text{ACAC})_3$	0	No
12	Br_2Co	1	No
13	Cl_2Co	1	No
14	$\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3	No
15	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	0	No
16	$\text{Pd}(\text{AcO})_2$	0	No
17	CuMoO_4	0	No

3.1.2. Estereoselectividad de la ruta A de síntesis

La optimización y determinación de la columna quirál más acertada, capaz de resolver las mezclas racémicas de las cuatro familias de compuestos, materiales de partida, intermediarios y productos finales, fue realizada en la Universidad de Sevilla (US), España, donde se llevó a cabo un amplio screening. Finalmente, la columna de relleno quirál IC, tal como detallado en la Tabla 8, permitió la separación de los compuestos usados como patrón (aquellos que no contienen sustitución en el anillo bencílico) en excelentes tiempos de separación. Inmediatamente después, mediante la ruta de síntesis planteada previamente y, haciendo uso de los mismos materiales de partida, esta vez, en su forma enantioméricamente pura (98-99%), fue posible obtener los cromatogramas de los patrones de la serie de alcoholes β -alcoxilados (serie **3**), los compuestos tosilados (serie **2**) y, un ejemplo de amina derivada de dimetilamina y pirrolidina, **1a** y **1c**, respectivamente (serie **1**).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 7. Columna de relleno quiral ideal para la separación de **(±), (R) o (S)-4**, **(±), (R) o (S)-3a**, **(±), (R) o (S)-2a**, **1a y 1c**.

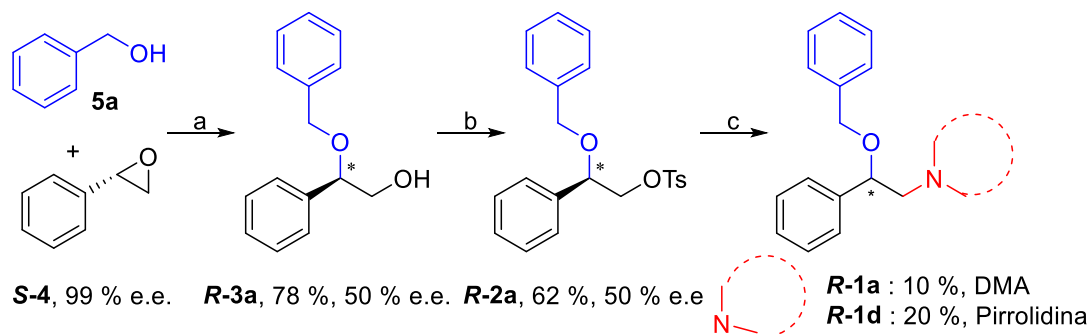
N°	Código	Columna	Tiempo de Retención (min)	Eluyentes	Flujo (mL/min)	% e.e.	Λ máx (nm)
1	4	IA	(R) 4,637 (S) 4,890	Hex:IPA 98:2	1	±	215
		IC	5,890 6,633	Hex:IPA 98:2	1		
2	R-4	IA	(R) 4,650	Hex:IPA 98:2	1	>99%	215
		IC	Ver Racémico				
3	S-4	IA	(S) 4,893	Hex:IPA 98:2	1	99%	215
		IC	Ver racémico				
4	3a	IA	(S) 8,707 (R) 9,823	Hex:IPA 95:5	1	±	207
5	S-3a	IA	(S) 8,547	Hex:IPA 95:5	1	~45- 50%	207
6	R-3a	IA	(R) 9,640	Hex:IPA 95:5	1	~45- 50%	207
7	3b	IA	9,513 11,150	Hex:IPA 95:5	1	±	207
		IC	10,790 11,640	Hex:IPA 98:2	1	±	
		IC	13,387 14,433	Hex:IPA 98:2	0.8	±	
8	2a	IB	9,397 10,120	Hex:IPA 97:3	1	±	214
			17,280 20,030	Hex:IPA 99:1	1	±	214



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

		IC	42,790 45,377	Hex:IPA 97: 3 ²	1	±	206
9	R-2a	IC	43,063	Hex:IPA 97: 3 ²	1	47 %	206
10	S-2a	IC	45,677	Hex:IPA 97: 3 ²	1	50 %	206
11	1a	IA	5,77 6,27	Hex:IPA: DEA 99:1: 0,05	0,5	±	227
12	1c	IC	11,59 12,12	Hex:IPA: DEA 99:1: 0,05	0,5	±	227

En términos generales, las tres series resultaron en 50 % de exceso enantiomérico (e.e.). De aquí, se puede concluir que, el paso determinante de la regio y estereoselectividad de la reacción, cuya reacción corresponde a la apertura del óxido de estireno ($\pm$, *R* o *S*) con alcohol bencílico, ocurre estereoselectivamente. Además, los pasos posteriores de reacción, formación del tosilado y aminación, no intervienen en el enriquecimiento enantiomérico dando como resultado una relación 75:25 de los estereoisómeros *R*:*S* del producto final, ($\pm$)-2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-amina (**1**, Esquema 6).



Esquema 6. Estereoselectividad de la ruta de síntesis propuesta para estructuras derivadas de (*R*)-2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

((R)-1a y (R)-1m). Condiciones: a) *i.* OG, 0 °C, 5 min. *ii.* BnOH, 0 °C, 10 min; b) *i.* *p*-TsCl, DCM, t.a., 5 min. *ii.* Et₃N, t.a., 12 h. c) *i.* MeCN, t.a., 5 min, *ii.* DMA o pirrolidina, t.a., overnight.

La estereoselectividad de la ruta sintética vía apertura del anillo de óxido de estireno con alcohol bencílico es, de por sí, un resultado novedoso y de gran ayuda para la comunidad científica debido a la alta dificultad para obtener productos de apertura enantioméricamente enriquecidos. En ese sentido, el siguiente reto consiste en aumentar dicho exceso enantiomérico. Para este objetivo se plantean dos posibles hipótesis:

- 1) Temperatura durante la reacción: la reacción es sometida a un ΔT al pasar de 0 °C durante 10 minutos a temperatura ambiente durante 20 minutos que constituye una de las posibles causas de racemización.
- 2) Temperatura durante la purificación y aislamiento: la eliminación del disolvente se realiza empleando un rotavapor con el baño de agua configurado a altas temperaturas y, en algunos casos, el alcohol bencílico de partida es eliminado por destilación.

Ambas hipótesis pueden ser atacadas a partir de cambios en la temperatura a la que es sometida tanto la reacción como el crudo de reacción. Así, la reacción de apertura es llevada a cabo bajo agitación a 0 °C y se emplean otras técnicas de separación que no involucran altas temperaturas.

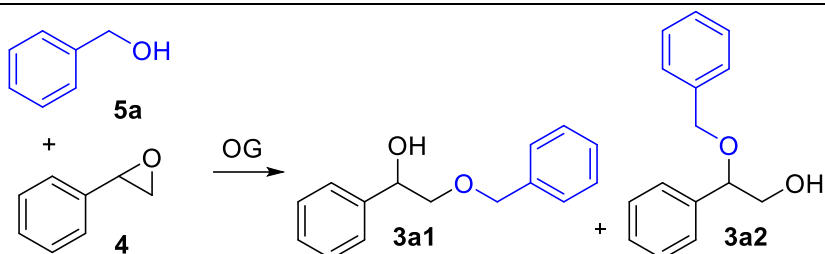
3.1.3. Regioselectividad de la ruta A de síntesis

La regioselectividad de la reacción es uno de los siguientes puntos a desarrollar para alcanzar la optimización y asegurar la obtención de una ruta sintética tanto estereoselectiva como regioselectiva. Para nuestro interés, la modificación de variables, tales como: tiempo, temperatura, equivalentes de alcohol bencílico, purificación y ausencia o no de solvente, arrojó resultados muy interesantes que se exponen en la Tabla 8.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 8. Optimización de las condiciones de reacción de apertura de óxido de estireno (**±-4**) con alcohol bencílico **5a** (Ruta A).



Experimento N°	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Solvente [b]	5a (mmol)	Rendimiento [c] (%)	3a1:3a2 [c]
1 ^[a]	30	t.a	--	5	trazas	--
2	20 10	0 t.a.	--	5	68	--
3	30	0	--	5	64	--
4	30	0	DCM	5	67	--
5	20	0	DCM	5	33	--
6	15	0	DCM	5	48	--
7	10	0	DCM	5	78	13:87
8	5	0	DCM	5	58	--
9	10	0	CHCl ₃	5	trazas	--
10	10	0	DMF	5	9	--
11	10	0	Tolueno	5	trazas	--
12	10	0	DCM	1	29	21:79
13	10	0	DCM	2	30	7:93
14	10	0	DCM	3	42	8:92
14	10	0	DCM	4	27	7:93

Condiciones: la proporción de catalizador empleado fue de 100 mg (óxido de grafeno) /1mmol.

^[a] ausencia de catalizador

^[b] 0,5 mL de solvente.

^[c] Todos los rendimientos y razón regioisomerica **3a1:3a2**, fueron calculados mediante espectroscopía magnética nuclear ¹H RMN, usando un patrón interno de trimetoxibenceno.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Como se observa, se logró afinar la metodología para el paso clave de reacción de la Ruta A, obteniendo altos rendimiento de reacción y regioselectividad promisorio (experimento 5). El tiempo de reacción disminuyó considerablemente a 0 °C y la reacción en ausencia de catalizador (experimento 1, Tabla 8) no promueve reacción de apertura. No obstante, su presencia cataliza la reacción efectivamente y es independiente de su proporción en la mezcla de reacción.

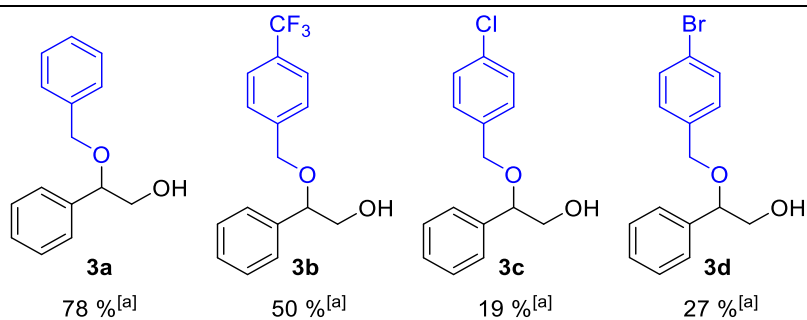
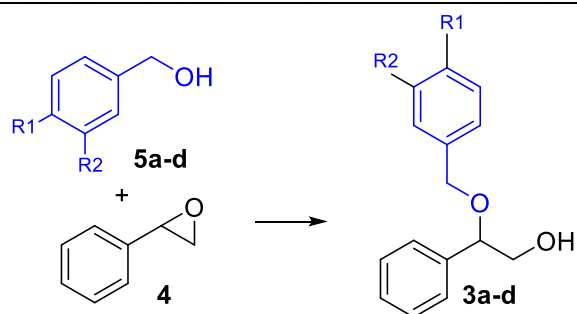
Por su parte, los equivalentes de alcohol bencílico (**5a**) están estrechamente relacionados con el rendimiento de reacción y la proporción de regioisómeros formados. Así, la tendencia observada al aumentar el número de equivalentes de **5a** es un aumento del rendimiento de reacción acompañado de un comportamiento regioselectivo que favorece la especie termodinámicamente más estable (ver datos espectroscópicos). Así, la escogencia de la mejor condición de reacción dependerá fuertemente de los excesos enantioméricos que se realizan posteriormente. Por último, se realiza un barrido de disolventes donde el DCM (experimento 6, Tabla 8) arroja los mejores resultados. El empleo de disolvente se hace necesario debido a la naturaleza sólida de diferentes alcoholes bencílicos que se plantean usar, no obstante, la reacción libre de disolvente conduce a excelentes resultados.

En la Tabla 9 se exponen algunos derivados obtenidos variando el sustituyente R² del Alcohol bencílico (**5a**) por grupos atractores y donadores de densidad electrónica, tales como, CF₃, Cl y Br. De esta manera, se hizo reaccionar 1.0 mmol de **4** con 5.0 mmol de **5a-d** utilizando DCM como solvente a 0 °C por 10 min.

Tabla 9. Apertura de óxido de estireno (**±-4**) con diferentes alcoholes bencílicos (**5a-d**, Ruta A)^[a]



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Condiciones: todas las reacciones fueron realizadas a escala de 1 mmol de óxido de estireno, 5 mmol del respectivo alcohol bencílico y 100 mg de OG en 0,5 mL de DCM durante 10 min a 0 °C.

^[a] Los rendimientos corresponden al producto aislado.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

3.2. Ruta **B**: apertura de óxido de estireno racémico con aminas secundarias

La formación de β -aminoalcoholes ha sido extensivamente estudiada debido a la alta regioselectividad que caracteriza su empleo en diferentes rutas de síntesis.[96], [97] Así, tomando ventaja de nuestra experiencia, una de las vías para sintetizarlas es mediante la apertura del epóxido del óxido de estireno, esta vez, con aminas secundarias.

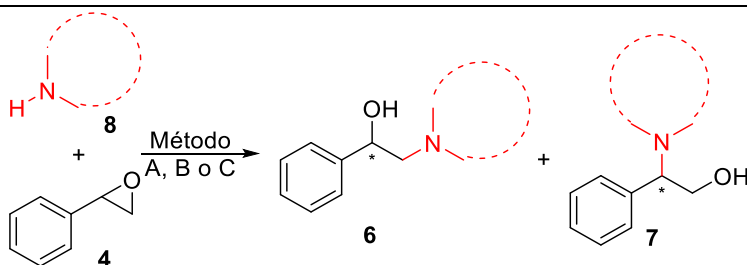
3.2.1. Rendimiento de reacción de la apertura con aminas secundarias de la ruta B de síntesis

La relevancia de esta apertura recae en la alta regioselectividad obtenida al emplear aminas secundarias.[98], [99] En búsqueda de disminuir los tiempos de reacción, se realizó un *screening* de diferentes métodos de síntesis de β -aminoalcoholes con un total de cinco aminas de cadena abierta y cíclicas: dimetilamina (DMA), dietilamina (DEA), pirrolidina, piperidina y morfolina empleando metodologías reportadas en la literatura.[98], [100] Este estudio generó una biblioteca grande de resultados que permite comparar el efecto en la regioselectividad y rendimiento de la reacción frente a diferentes condiciones: reactivos, tiempos, catalizadores, temperatura, solvente y vías de reacción (Tabla 10).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 10. Optimización de la apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con aminas secundarias (8)



Experimento N°	Amina (equiv.)	Método [C]	Catalizador	T [° C]	t [h]	Solvente	% R ^[a]	6:7 ^[b]
1	DMA (2.0)	A	AcOH	t. a.	1	Solvent-free	48	50:50
2	DEA (2.0)		AcOH	t. a.	1	Solvent-free	trazas	-
3	Pirrolidina (2.0)		AcOH	t. a.	1	Solvent-free	52	71:29
4	Piperidina (2.0)		AcOH	t. a.	1	Solvent-free	47	70:30
5	Morfolina (2.0)		AcOH	t. a.	1	Solvent-free	trazas	-
6	DEA (1.0)	B		Refl	48	Tolueno	15 %	76:24
7	Piperidina (1.0)			Refl	48	Tolueno	75 %	89:11
8	DMA (1.0)	C		150	15 min	Tolueno	trazas	--
9	Pirrolidina (1.0)			150	15 min	Tolueno	trazas	--
10	Piperidina (1.0)			150	15 min	Tolueno	trazas	--
11	DMA (1.0)			170	30 min	Tolueno	trazas	--
12	Pirrolidina (1.0)			170	30 min	Tolueno	54 %	96:4
13	Piperidina (1.0)			170	30 min	Tolueno	79 %	86:14

Método A: uso de ácido acético como catalizador en ausencia de solvente. Método B: reacción bajo reflujo. Método C: síntesis mediada por calentamiento rápido.

^[a] El rendimiento corresponde al producto aislado.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

^[b] La regioselectividad (6:7) de la reacción fue calculada mediante espectroscopía magnética nuclear ¹H RMN.

Con relación a la optimización de las reacciones para formar β -aminoalcoholes se ensayaron diferentes métodos que describimos a continuación:

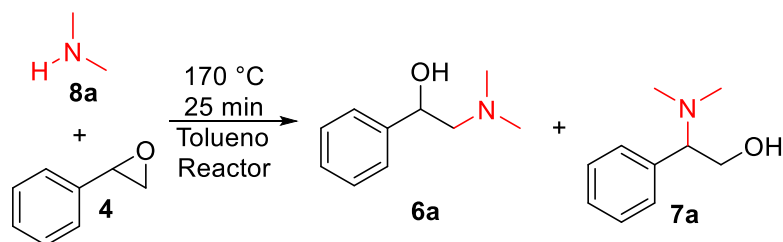
- **Método A:** empleo de ácido acético sobre la amina para formar una sal cuaternaria que da paso al producto final en presencia del óxido de estireno. Este método es llevado a cabo bajo condiciones suaves de reacción. como lo es agitación a temperatura ambiente durante una hora. Este procedimiento, a pesar de ser bastante prometedor debido a su marcada regioselectividad, resultó en buenos, pero no excelentes rendimientos de reacción (47-52 %). Lo anterior puede ocurrir por la naturaleza sólida de la sal formada en algunos casos, cuya precipitación interrumpe progresivamente la agitación de la mezcla de reacción obstruyendo su curso, tal como se observa en el caso de dietilamina, piperidina y morfolina (Tabla 10, experimento 1, 4 y 5).
- **Método B:** empleo de condiciones de reacción más fuertes, tolueno a reflujo durante 48 horas. Los rendimientos obtenidos fueron bajos para dietilamina (experimento 6).
- **Método C:** en búsqueda de mejores resultados disminuyendo los tiempos de reacción, este método se basa en la reacción de ambos reactantes en tolueno y calentamiento rápido. Las mejores condiciones halladas para dicha reacción corresponden a 170 °C durante 30 minutos (experimento 12 y 13) con buenos rendimientos de reacción y excelente regioselectividad.

De esta manera, el siguiente paso de investigación es realizar una optimización de la estequiometría de la reacción en búsqueda de mantener la regioselectividad, no obstante, acompañada de un aumento del rendimiento de reacción (Tabla 11).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 11. Optimización de los equivalentes y relación estequiométrica de la apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con dimetilamina (**8a**)



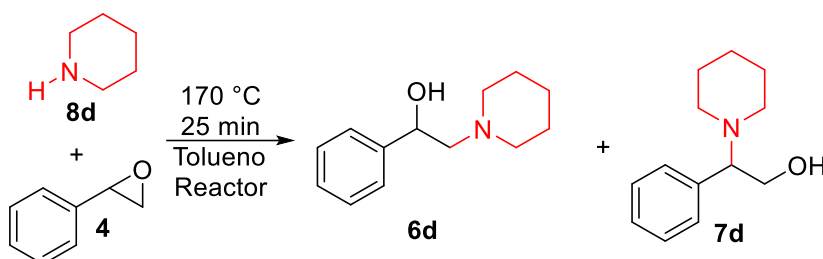
Experimento N°	$\pm$ -4 (mmol)	8 (mmol)	Rendimiento (%)	6:7
1	1	1	51	82:12
2		2	48	63:37
3		3	64	61:39
4		4	NR	--
5	3	9	97	78:22

El aumento de equivalentes de amina secundaria (DMA) mostró estar estrechamente relacionado con el rendimiento de reacción y sin cambios marcados en la razón **6:7**. Sin embargo, una relación 1:4 no genera reacción debido a que la dimetilamina empleada se encuentra disuelta en solución acuosa (experimento 4, Tabla 11). Finalmente, basados en la literatura reportada por Anderson y *cols.*[101] ajustamos estas mismas condiciones, esta vez realizando la reacción en una escala de 3 mmol de óxido de estireno cuyo resultado, en presencia de dimetilamina acuosa, aumentó notablemente el rendimiento de reacción (experimento 5). En vista de los resultados obtenidos, paralelamente se hizo otra optimización empleado piperidina (**8d**), tal como mostrado en la Tabla 12.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 12. Optimización de equivalentes y relación estequiométrica de la apertura de óxido de estireno (**±-4**) con piperidina (**8d**)



Experimento N°	8d (equiv)	Temp (°C)	tiempo (min)	R ^c (%)	6:7 ^d
1	1	t.a	48 h	trazas	--
2 ^b	2	t.a	1h	47	70:30
3	1	reflujo	48 h	75	89:11
4	1	150	30	trazas	--
5	1	170	30	79	86:14
6	2	170	30	78	91:09
7	3	170	30	84	80:20
8	1	170	25	88	91:09
9	1	170	20	71	86:14

^aCondiciones: todas las reacciones fueron llevadas a cabo con óxido de estireno **4** (3 mmol) en tolueno (3 mL) empleando un reactor *monowave*.

^bFue ácido acético usado como catalizador.

^cLos rendimientos corresponden al producto aislado por cromatografía en columna.

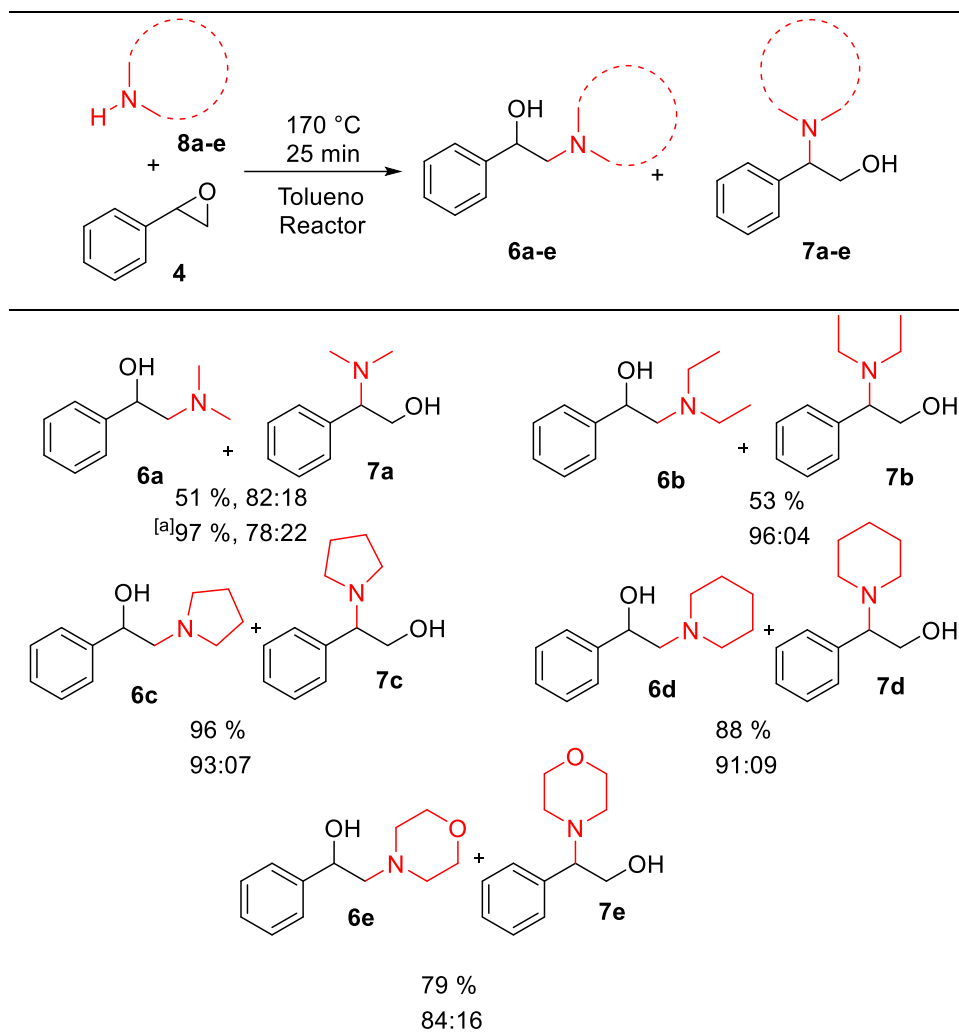
^dLa regioselectividad (**6:7**) fue calculada empleando ¹H NMR.

Finalmente, con la metodología de apertura en presencia de aminas secundarias completamente estandarizada, se procedió a realizar el alcance de la reacción, tal como se muestra en la Tabla 13. Se emplea una metodología para la apertura con dimetilamina y otra para la apertura con dietilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina. En el caso de derivados de dimetilamina, se hicieron reaccionar 3.0 mmol de **4** con 9.0 mmol de **8a** utilizando tolueno como solvente a 170 °C por 25 min en el *monowave*. Por su parte, para los derivados de dietilamina y aminas cíclicas, se hicieron reaccionar 3.0 mmol de **4** con 3.0 mmol de **8b-e** utilizando tolueno como solvente a 170 °C por 25 min en el *monowave* (Tabla 13).



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 13. Apertura de óxido de estireno ($\pm$ -4) con diferentes aminas secundarias (**8a-e**, Ruta B)^[a]



Condiciones: $\pm$ -4 (3mmol), **8a-e** (3 mmol), tolueno (1 mL), 170 °C, 25 min, reactor.

^[a]la obtención de **6a** + **7a** se realizó empleando $\pm$ -4a (3mmol), **8a** (9 mmol), tolueno (3 mL), 170 °C, 25 min, reactor.

Todas las reacciones fueron realizadas a escala de 3 mmol de óxido de estireno en un reactor a alta temperatura y presión que denominamos “*monowave*” (MW, por sus siglas en inglés). Los rendimientos corresponden al producto aislado y la regioselectividad (**6:7**) fue calculada mediante espectroscopía magnética nuclear ¹H RMN.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Los valores observados en la Tabla 13 confirman la efectividad de la ruta de síntesis **B** para obtener β -aminoalcoholes de buenos a excelentes rendimientos de reacción y excelente regioselectividad. La obtención de **6b** + **7b** implica el uso de dietilamina **8b**, que da como resultado el rendimiento de reacción más bajo de la serie. Esto ocurre por los grados de libertad de los grupos etilos presentes en **8b** que interfieren durante el ataque nucleofílico al óxido de estireno **4**. Por tanto, existe una competencia de apertura vía control electrónico y estérico. Este comportamiento es reafirmado al comparar el empleo de diferentes aminas cíclicas actuando como nucleófilos. Así, una amina menos voluminosa, origina mayores rendimientos de reacción (**6c** + **7c**, 96 %) comparada con su homólogo de 6 carbonos (**6d** + **7d**, 88 %). Por último, al emplear morfolina el rendimiento disminuye hasta un 79 % debido a esta tendencia.

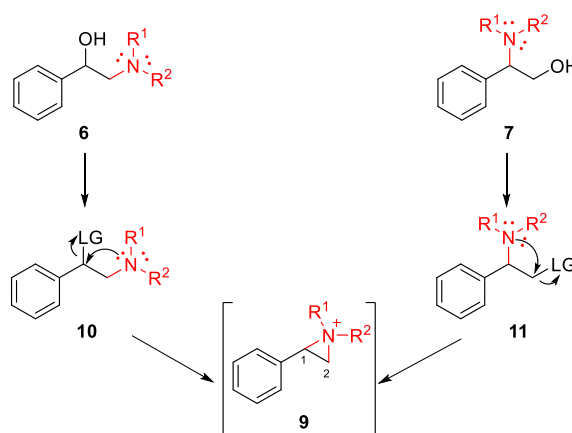
3.3. Ruta **B**: formación del intermediario *N,N*-dialquilaziridinio (**9b-e**) y apertura con alcoholes bencílicos (**5b-f**)

Las aziridinas han sido ampliamente usadas como “*building blocks*” en síntesis orgánica y, sus análogos estructurales, los iones aziridinios (**9**), también conocidos como iones *N,N*-dialquilaziridinios han presentado una serie de ventajas electrónicas y estructurales para su empleo en rutas de síntesis. Sin embargo, a pesar de ser electrófilos más fuertes que las aziridinas hay una escasez de reportes en la literatura donde se empleen como intermediarios de reacción.[102] Los aziridinios se presentan como especies activadas, cuyo nitrógeno del anillo posee grupos retiradores de densidad electrónica y, como no activadas, que poseen grupos donadores de densidad electrónica.[103] Tal como se observa en el Esquema 7, los aziridinios pueden ser obtenidos vía sustitución nucleofílica de aminas que contienen un buen grupo de salida



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

en la posición β .¹¹⁷ Así, los β -aminoalcoholes (**6** + **7**) pueden ser derivatizados introduciendo un buen grupo saliente (LG, por sus siglas en inglés) en su estructura para generar **10** + **11** manteniendo intacta la relación regioisomérica. El grupo saliente de **10** + **11** más adelante tiende a ser desplazado mediante un ataque nucleofílico intramolecular S_N1 o S_N2 por parte del nitrógeno situado en la posición β para generar el aziridinio (**9**) y, cuya especie, puede sufrir apertura del anillo de tres miembros con una amplia gama de nucleófilos dependiendo de las condiciones de reacción: caso 1, ataque del contraión proveniente del reactivo halogenado empleado para introducir el LG quien usualmente son iones cloruro; caso 2, ataque del LG en **9** y, caso 3, ataque de un nucleófilo adicionado posteriormente al medio de reacción. Tanto en el caso 1 como en el caso 2, los productos de reacción (**12**) pueden o no estar en equilibrio con la forma **9** que va a depender de la naturaleza del contraión y su capacidad para actuar tanto como buen grupo saliente como buen nucleófilo. Asimismo, en los tres casos, el ataque puede ocurrir en el carbono C-1 o C-2 que será definido por el tamaño de los nucleófilos y por la estabilización del carbono más sustituido. El control regio- y estereoselectivo en la apertura de aziridinos permite obtener compuestos quirales que contienen átomos de nitrógeno en su estructura.[102], [104], [105]



Esquema 7. Obtención de aziridinos (**9**) a partir de β -aminoalcoholes **6** y **7**.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

La estabilidad de los cationes aziridínios ha sido investigada y se ha demostrado que son estables a temperatura ambiente y por tanto inertes a ataques nucleofílicos por contraiones como bromuro. Los aziridínios en estudios previos han sido mantenidos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante años sin ningún cambio.[106]

3.3.1. Regioselectividad de la ruta B de síntesis

Los resultados obtenidos previamente sobre la regioselectividad de los β -aminoalcoholes permite plantear el segundo paso de la ruta de síntesis que consiste en la capacidad de β -aminoalcoholes de formar el ión aziridinio y, a su vez, sufrir aperturas de anillo en presencia de un agente halogenado, tal como descrito anteriormente.[98], [107] De esta manera, este paso final de síntesis abarca dos subetapas: 1- formación del ión aziridinio[108] y 2- apertura del aziridinio con alcoholes bencílicos (**5b-f**) para dar lugar a la fenildialquilamina de interés (**1h-ad**).[109], [110] La optimización de este paso de síntesis (b) fue realizada empleando las mezclas de compuestos β -dimetilaminoalcohol ($\pm$ -**6c** + $\pm$ -**7c**) y el alcohol *p*-clorobencílico (**5c**) debido a la baja complejidad en la elucidación de sus espectros de RMN correspondientes.

En términos generales, la primera subetapa de este último paso de síntesis debe realizarse bajo baño de agua/hielo para controlar la reacción exotérmica de la mezcla de aminoalcohol y trietilamina con el cloruro de mesilo.¹¹² Es interesante resaltar la velocidad de formación de este anillo intermediario de tres miembros ya que se forma inmediatamente después de adicionar la primera gota del cloruro de mesilo como un precipitado de color blanco. Sin embargo, los estudios hechos en campana, esto es, en baño agua/hielo seguido de agitación a temperatura ambiente por varias horas, no llevaron al consumo total del material de partida incluso después de 24 o 48 horas de



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

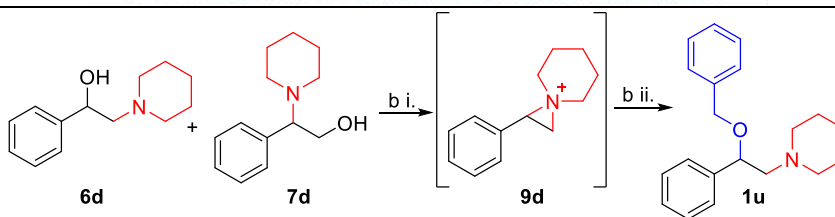
reacción (experimento 1, Tabla 14). Por su parte, haciendo uso del reactor a alta temperatura, el consumo del material de partida fue de un 100 % luego de 5 minutos bajo calentamiento a 100 °C. Este hecho fue comprobado empleando cromatografía de capa fina en conjunto con espectros de ^1H RMN que revelan la ausencia del β -dimetilaminoalcohol en el crudo de reacción (experimento 2, Tabla 14). Realizando una serie de modificaciones en las reacciones, en términos de solventes, equivalentes de base y alcohol bencílico, temperaturas y tiempos de reacción, se obtienen las mejores condiciones que corresponden a realizar ambas reacciones mediante el empleo del reactor Anton Paar Monowave en lapsos de tiempo cortos y alta temperatura de reacción. En este sentido, la segunda etapa es realizada inmediatamente después del consumo total de la mezcla de β -aminoalcoholes (**$\pm$ -6b-e + $\pm$ -7b-e**) adicionando, una vez más, equivalentes de trietilamina seguido del alcohol bencílico respectivo (**5b-f**) y un porcentaje de THF al crudo de reacción para favorecer las interacciones entre los reactantes. Transcurridas 2 horas en el reactor, resulta un crudo de reacción de aspecto pastoso oscuro. Se realizan lavados con NaHCO_3 para eliminar las sales formadas durante la reacción. Una columna cromatográfica empleando una fase móvil polar ($\text{EtOH}/\text{AcOEt}/\text{Et}_3\text{N}$) permite la obtención del producto deseado.

La condición de mayor rendimiento de reacción acompañada de la ausencia de formación de mezcla regioisomérica del producto final corresponde al experimento número 20 de la Tabla 15: **b)**: formación del ión aziridinio por medio de una reacción a 100 °C durante 5 minutos. **c)**: apertura del ion aziridinio a través de una reacción a 200 °C durante 2 horas.

Tabla 14. Optimización de la reacción de formación de $\pm$ -2-(4-clorobenciloxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina (**$\pm$ -1c**) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



b: formación del aziridinio						c: apertura del aziridinio			
Experimento N°	Et ₃ N (eqv)	Agente (grupo de salida)	T (° C)	t (min)	Solv.	Alcohol bencílico-Et ₃ N (1:1) (eqv)	T (° C)	t (min)	% R
1	3	MsA (1,2)	t. a.	60	DCM	1,5	t. a.	60	N R
2	3	MsA (1,2)	100	5	DCM	1,5	t. a.	60	N R
3	3	MsA (1,2)	100	5	DCM	1,5	100	5	N R
4	3	MsA (1,2)	100	5	DCM	1,5	150	5	N R
5	3	MsA (1,2)	100	5	DCM	1,5	150	30	N R
6	3	MsA (1,2)	100	5	DCM	1,5	200	30	1
7	3	MsA (1,2)	100	5	MeCN	1,5	200	30	1
8	3	MsA (1,2)	100	5	THF	1,5	200	30	3
9	3	MsA (1,2)	100	5	Et ₂ O	1,5	130	30	N R
10	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	1,5	200	30	3
11	3	MsA (1,2)	100	5	DMF	1,5	200	30	1



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

12	3	MsA (1,2)	100	5	AcOEt	1,5	200	30	N R
13	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	2,5	200	30	26
14	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	3,0	200	30	25
15	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	3,5	200	30	26
16	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	4,0	200	30	23
17	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	2,5	reflujo	24 h	3
18 ^[c]	3	MsA (1,2)	100	5	Tolueno	2,5	200	2 h	30
19 ^[c]	3	MsA (1,1)	100	5	Tolueno	2,5	200	2 h	30

^[a] Todas las reacciones fueron realizadas a escala de 1 mmol con relación a la mezcla $\pm$ -6c + $\pm$ -7c (1,0 mmol) en dos etapas de reacción.

^[b] Los rendimientos corresponden al producto cuantificado por ¹H RMN con estándar interno de TMB.

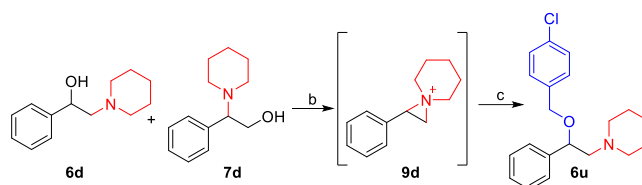
^[c] Adición de THF. MsA se refiere a anhídrido de mesilo, MsCl se refiere a cloruro de mesilo y NR indica que no hubo reacción.

Las condiciones definidas (experimento 19) permiten establecer un protocolo de obtención de los derivados **1**. Así, se procedió a optimizar el agente activante del paso b de reacción tal como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15. Optimización de la reacción de formación de $\pm$ -2-(4-clorobenciloxi)-*N,N*-piperidin-2-feniletan-1-amina ($\pm$ -1c) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado.



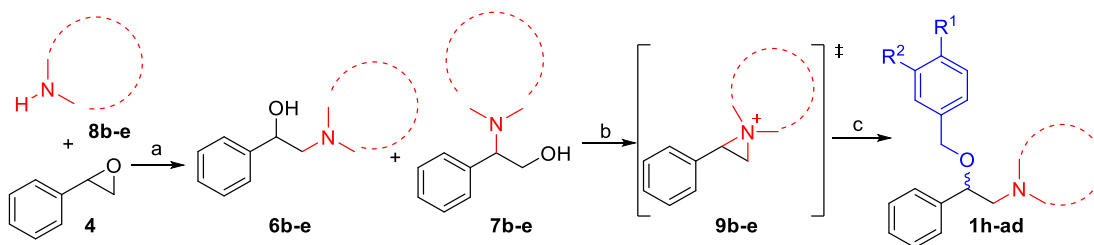
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE



Experimento N°	Agente activante	R (%)
1	Cloruro de <i>p</i> -nitrobenzenesulfonilo	21
2	Cloruro de <i>o</i> -nitrobenzenesulfonilo	18
3	Cloruro de 2,4-dinitrobenzenesulfonilo	NR
4	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo	23
5	Anhídrido metanesulfónico	23
6	Cloruro de metanesulfonilo	84

^a**Conditions:** b) $\pm$ -6d + $\pm$ -7d (1,0 mmol), Et₃N (1,2 mmol), Agente activante (1,1 mmol), tolueno (2 mL), 100 °C, 5 min, monowave. c) alcohol *p*-clorobencílico (1,2 mmol), Et₃N (2,0 mmol), THF (1 mL), 200 °C, 2 h, monowave.
NR: no hubo reacción.

El agente activante es determinante para obtener 2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas. El uso de cloruro de metanesulfonilo conlleva a un excelente rendimiento (84 %) tal como se observa en la Tabla 15. Con este paso de síntesis optimizado, el empleo de diferentes alcoholes bencílicos con sustituciones en posición *para* y *meta* del anillo aromático (**5b-f**) y los diferentes aminoalcoholes obtenidos previamente ($\pm$ -**6b-e** + $\pm$ -**7b-e**), permite la apertura regioselectiva del ion aziridinio para dar origen a un único regioisómero final $\pm$ -**1h-ad**, independientemente de la riqueza regioisomérica del β -aminoalcohol de partida $\pm$ -**6b-e** + $\pm$ -**7b-e** (Esquema 8).



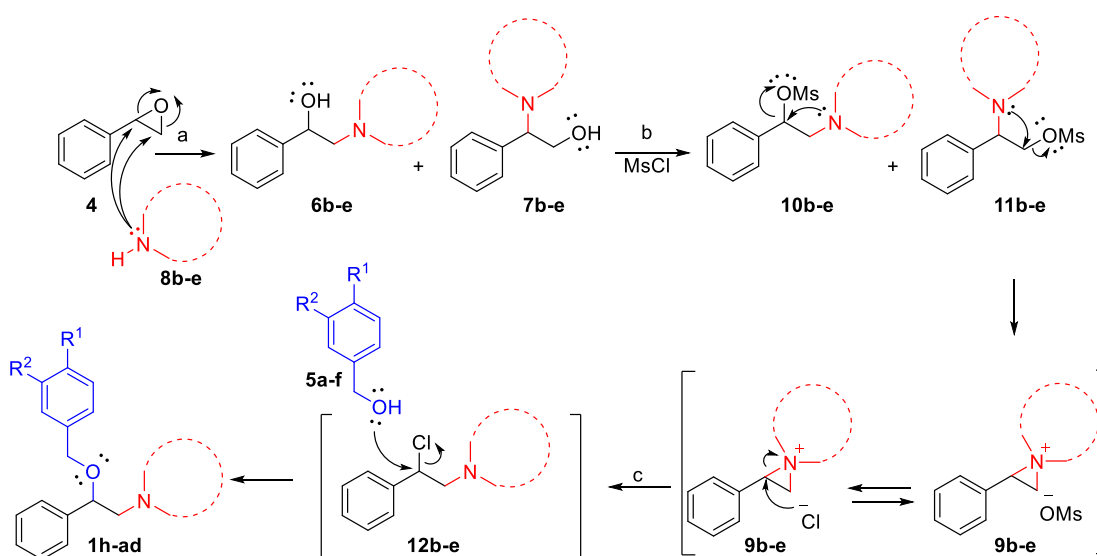
Esquema 8. Formación de 2-(benciloxi)-*N,N*-dialquil-2-feniletan-1-aminas ($\pm$ -**1h-ad**) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Condiciones: a) tolueno, 170 °C, 25 min, reactor; b) Et₃N, MsCl, tolueno, 100 °C, 5 min, reactor. c) Et₃N, **5b-f**, THF, 200 °C, 2 h, reactor.

Desde el punto de vista mecanístico (Esquema 9), la ruta de síntesis inicia con la apertura de óxido de estireno por medio de un control electrónico (predominante) y estérico para generar una mezcla de regioisómeros, **±6b-e** + **±7b-e**, como paso “a” de síntesis. Seguidamente, la introducción de un buen grupo de salida, empleando cloruro de mesilo en el paso “b”, da origen a la formación de **±10b-e** + **±11b-e**, cuya especie es propensa a formar el intermediario cíclico de tres miembros, aziridinio **±9b-e**, asistido por el par de electrones de la amina intramolecular dando origen a las especies **±9b-e(1)** y **±9b-e(2)**. Inmediatamente después, según reporte en la literatura,[93] se genera un intermediario haloamina (**±12b-e**) promovido por las altas temperaturas a que es sometida la reacción en ambos pasos de síntesis en presencia del ion cloruro en solución. Por último, en un paso “c”, un ataque nucleofílico S_N2 del alcóxido de interés (**5b-f**) da origen a los compuestos finales **±1h-ad**.



Esquema 9. Posible mecanismo de reacción correspondiente a la ruta de síntesis **B** en su forma racémica para derivados de dietilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina (**1h-ad**).



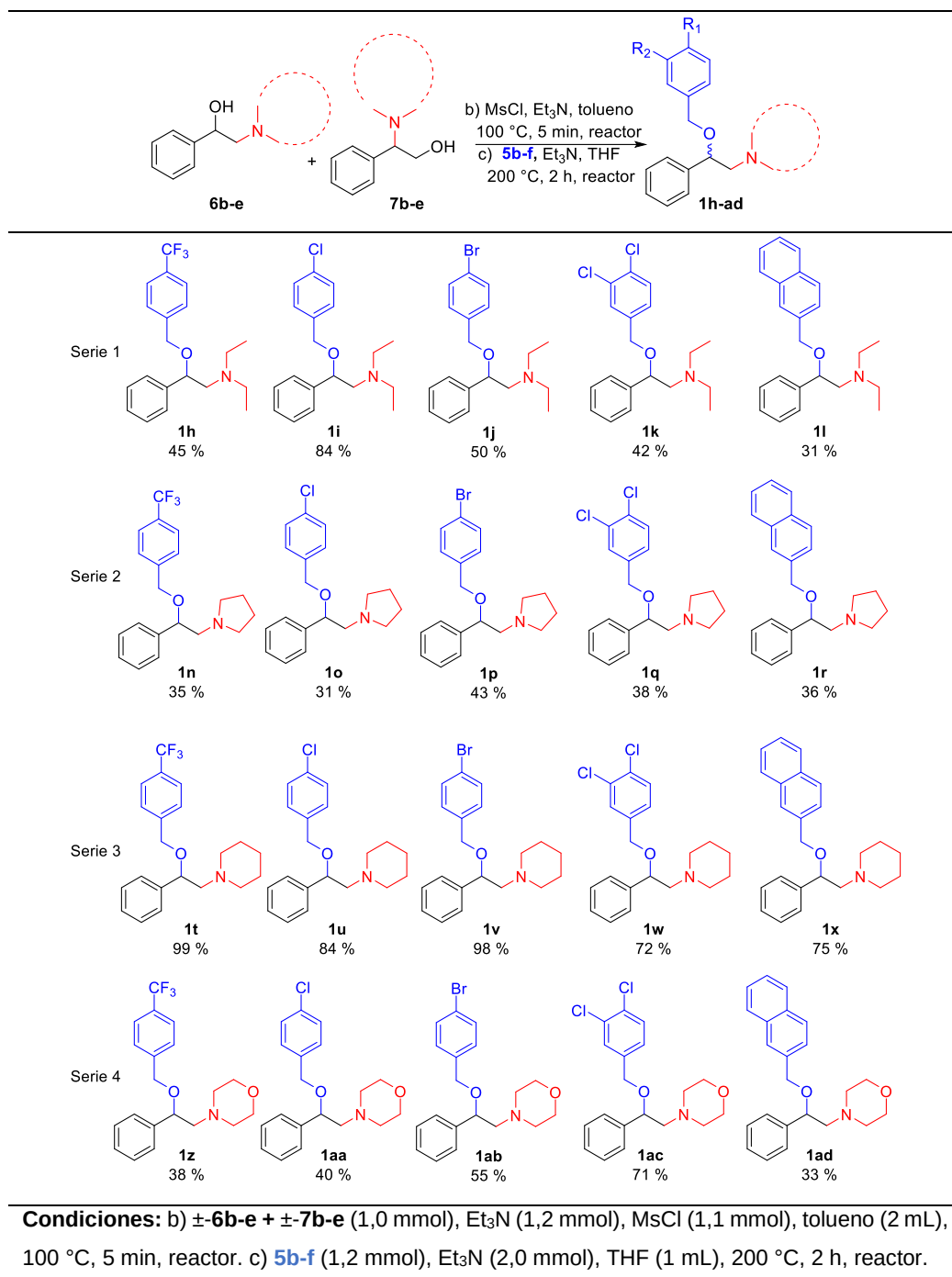
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Los rendimientos de reacción de la nueva familia de veinte (20) compuestos (Tabla 16) van de buenos a excelentes y se asocian a dos efectos principales: efecto electrónico y efecto estérico. En la serie 1, el mayor rendimiento corresponde a **1i**, debido a la baja capacidad que tiene el sustituyente cloro de atraer densidad electrónica en comparación con el sustituyente CF_3 (**1h**), ambos en posiciones *para* del anillo aromático; esto influye en la nucleofilicidad del alcohol bencílico al momento de realizar el ataque al aziridinio (**9**). En dicha serie, **1k** y **1l** poseen bajos rendimientos debido al impedimento estérico generado por los dos átomos de cloro y el grupo naftilo, respectivamente. Por su parte, el sustituyente bromo (**1j**), con un rendimiento medio, corrobora un efecto en conjunto; electrónico debido a su relativa baja capacidad para abstraer electrones en comparación con **1h** y **1i**; y estérico por su tamaño en comparación con **1k** y **1l**.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 16. Apertura de aziridinos de β -aminoalcoholes ($\pm$ -**6b-e** + $\pm$ -**7b-e**) con diferentes alcoholes bencílicos (**5b-f**, Ruta B)^[a]





FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

^[a] Todas las reacciones fueron realizadas a escala de 1 mmol con relación a la mezcla **6:7** en dos etapas de reacción vía reactor a alta temperatura y presión que denominamos “*monowave*” (MW, por sus siglas en inglés). Asimismo, todos los rendimientos corresponden al producto aislado.

Con respecto a la serie 2, la nucleofilicidad del alcohol bencílico no es determinante en el rendimiento de la reacción ya que los resultados obtenidos no muestran diferencias marcadas entre **1n-1r**. En la serie 3, el efecto electrónico no evidencia una alteración representativa en el rendimiento (**1t-1v**), por su parte, el efecto estérico se ve reflejado en **1w** y **1x**. Con relación a la serie 4, es destacable el efecto electrónico en la nucleofilicidad del alcohol bencílico, ya que el menor rendimiento corresponde al sustituyente trifluorometilo en posición 4 (**1z**) debido a su alta capacidad de abstraer densidad electrónica comparado con el cloro y bromo en la misma posición, **1aa** y **1ab**, respectivamente. Para el caso del sustituyente naftilo (**1ad**) se evidencia una influencia del efecto estérico. Finalmente, para el caso del 3,4-dicloro, cuyo rendimiento es el más alto de la serie, podría estar ocurriendo una estabilización entre el grupo morfolino y los dos cloros del anillo aromático que promueven el avance de la reacción a la formación de **1ac**.

En términos generales, es posible realizar un estudio estructura-reactividad entre las series 1, 2, 3 y 4. Con respecto a la serie 1, el grupo dietilamino es responsable de la disminución del rendimiento de la reacción debido al impedimento estérico generado por las diferentes conformaciones que pueden adoptar los grupos etilo en el intermediario aziridinio (**9b**); en este sentido, una de las posibles conformaciones es la eclipsada con el carbono del aziridinio más susceptible al ataque nucleofílico. Así, el paso determinante de la reacción, en esta serie, es el ataque nucleofílico. En la serie 2, se observa una disminución en los rendimientos de reacción, en comparación con las series 1, 3 y 4. Un acercamiento a este resultado, podría estar sustentado en la



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

formación del aziridinio **9c**. La generación de **9c** no es favorable debido a la alta tensión angular en el espiro que debe generarse entre el anillo de tres y cinco miembros. Con relación a la serie 3, los altos rendimientos evidencian un efecto favorable en conjunto tanto en la formación del aziridinio (**9d**) como en el ataque nucleofílico. Lo primero se puede respaldar con la baja tensión angular presente en el espiro de los dos anillos fusionados en **9d** comparados con **9c**. Asimismo, el ataque nucleofílico no se ve afectado debido a que no existe un impedimento estérico por parte del anillo de seis miembros que pueda interferir en la reacción. Por último, los rendimientos de reacción obtenidos para la serie 4 demuestran que el paso determinante de la reacción es la formación del aziridinio **9e**. La presencia de un átomo de oxígeno en el anillo de seis miembros ejerce una disminución en los ángulos de enlace por causa de los dos pares de electrones libres, cuyo efecto se ve reflejado en un aumento de la tensión angular y alteraciones en el rendimiento de reacción.

3.4. Ruta **C**: formación del intermediario *N,N*-dimetilaziridinio (**9a**) y apertura con alcoholes bencílicos (**5b-f**)

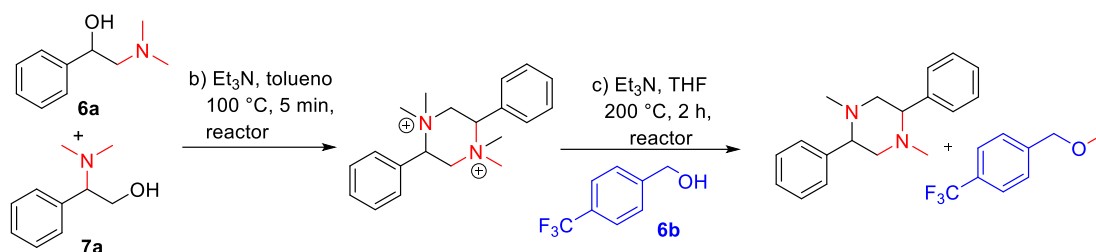
La formación de β -aminoalcoholes derivados de cinco aminas secundarias dio lugar a la ruta **B** de síntesis. Sin embargo, el empleo de **±6a** + **±7a**, derivadas de DMA, no generó el producto de interés en el segundo paso de síntesis o dio origen a rendimientos de reacción prácticamente nulos (1-2 %), determinados mediante ^1H RMN empleando un estándar interno de trimetoxibenceno.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

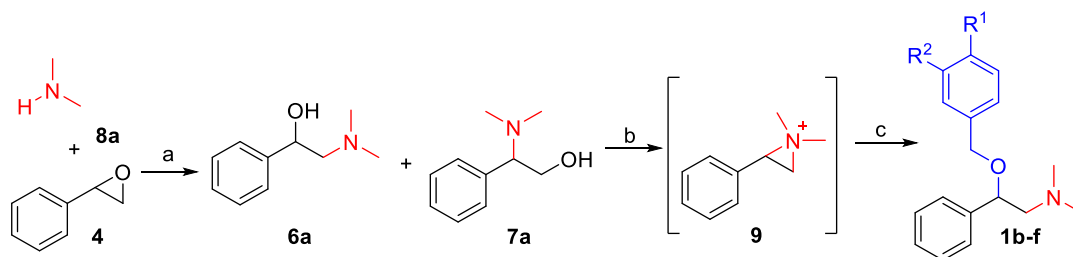
3.4.1. Regioselectividad de la ruta C de síntesis

La apertura del ion aziridinio no dio resultado para los β -aminoalcoholes ($\pm$ -**6a** + $\pm$ -**7a**) correspondientes a las dimetilaminas en presencia de los respectivos alcoholes bencílicos debido a una auto-condensación de **6a**.



Esquema 10. Autocondensación de **6a** mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado. **Condiciones:** a) tolueno, 170 °C, 25 min, reactor; b) MsCl, Et₃N, tolueno, 0 °C, 30 min. c) **5b**, ^tBuOK, tolueno, t.a., 40 h.

Las posibles razones que pueden estar impidiendo el avance de la reacción a la formación del producto deseado son: a) altas temperaturas de reacción, cuyo efecto inestabiliza el ion aziridinio y promueve un ataque nucleofílico por parte del mismo material de partida (**6a**); b) empleo de bases débiles, tal como la trietilamina (pK_a $\approx$ 10,8), cuya capacidad nucleofílica no es suficiente para desprotonar el respectivo alcohol bencílico. Mediante ¹H RMN se comprobó que el ion aziridinio fue formado. En este sentido, la reacción secundaria está ocurriendo en el segundo paso (c) de la ruta **B**. Así, un método de síntesis alternativo es planteado en el Esquema 10, donde se modifica la temperatura de reacción y la base empleada en c.



Esquema 11. Formación de $\pm$ -2-(benciloxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-aminas

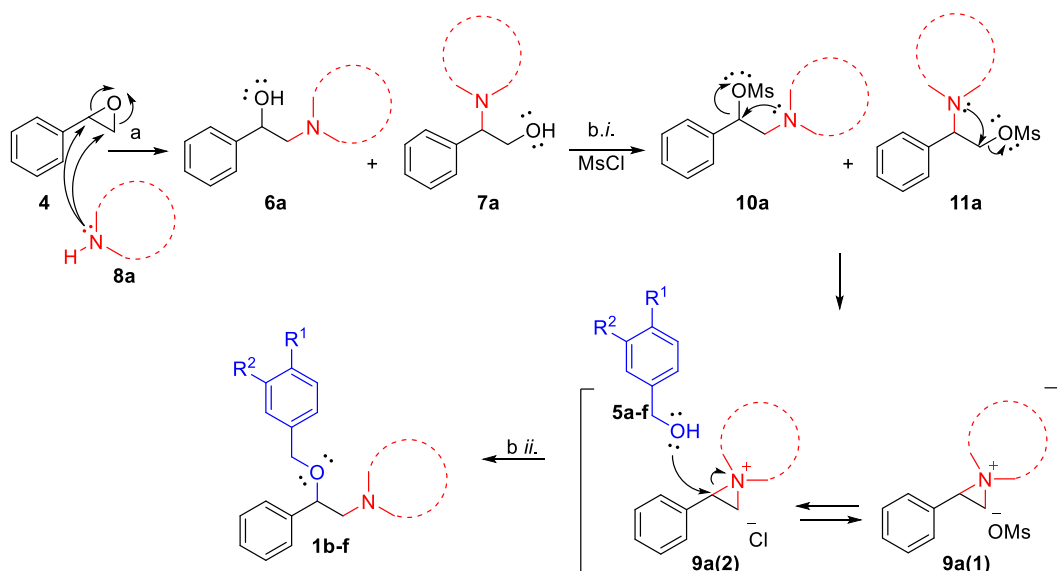


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(**1b-f**) mediada por el ión aziridinio como intermediario de reacción no aislado.

Condiciones: a) tolueno, 170 °C, 25 min, reactor; b) MsCl, Et₃N, tolueno, 0 °C, 30 min. c) **5b-f**, ^tBuOK, tolueno, t.a., 40 h.

El primer paso de la ruta de síntesis **C** corresponde, nuevamente, a la obtención de los β-aminoalcoholes **±-6a** + **±-7a** tal como se realiza para la ruta **B** (Esquema 12). Seguidamente, el paso b consiste en la adición de trietilamina y cloruro de mesilo para formar un intermediario *O*-mesilado **10a** y **11a** propenso a sufrir un ataque nucleofílico intramolecular asistido por el par de electrones libres de la amina generando un intermediario cíclico de reacción, aziridinio **9a(1)**. Seguidamente, es altamente probable que ocurra un intercambio de contraiones para formar el par iónico íntimo **9a(2)** que involucra el cloruro que se encuentra en solución. La temperatura es mantenida a 0 °C durante los 30 minutos de reacción para evitar la apertura de **9a(2)** anticipadamente.



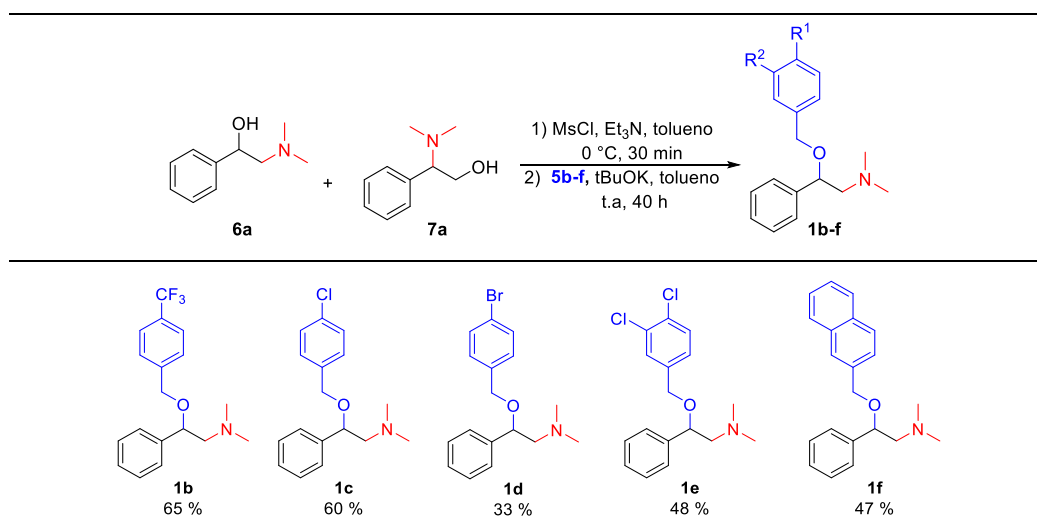
Esquema 12. Aspectos regioquímicos del posible mecanismo de reacción correspondiente a la ruta de síntesis **C**.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Por su parte, en la etapa c), se sustituye trietilamina por *tert* butoxido de potasio ($t\text{BuOK}$) cuyo pka del respectivo ácido conjugado es alrededor de 17. El empleo de esta base fuerte permite asegurar la deprotonación total del alcohol bencílico para formar iones benciloxilo, estos últimos desplazan los iones cloruro y forman un nuevo “par iónico íntimo, **9a(3)**” entre el aziridinio y el alcóxido quien, en seguida, ataca nucleofílicamente al carbono deficiente de densidad electrónica del anillo de tres miembros y cuya carga parcial positiva se encuentra estabilizada por el grupo arilo para originar los compuestos **1b-f** en su forma racémica (Esquema 12). La metodología planteada permitió la obtención de cinco compuestos finales **1b-f** en su forma racémica, tal como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17. Apertura de aziridinos de β -dimetilaminoalcoholes ($\pm$ -**6a** + $\pm$ -**7a**) con diferentes alcoholes bencílicos (**5b-f**, Ruta C)^[a]



Condiciones: 1) $\pm$ -**6a** + $\pm$ -**7a** (1,0 mmol), Et_3N (1,2 mmol), MsCl (1,1 mmol), tolueno (3 mL), 0°C , 30 min. 2) **5b-f** (1,2 mmol), $t\text{BuOK}$ (2,0 mmol), tolueno (2 mL), t.a., 40 h.

^[a] Todas las reacciones fueron realizadas a escala de 1 mmol con relación a la mezcla **6:7** en dos etapas de reacción. Asimismo, todos los rendimientos corresponden al producto aislado.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Los rendimientos de reacción obtenidos en esta serie de compuestos van de buenos a moderados. En el caso de **1b**, **1c** y **1d** el efecto observado es electrónico debido a la capacidad atractora de electrones de los sustituyentes en posición *para* del anillo benciloxi. Por su parte, el radio ocupado por el bromo tiene efectos estéricos en el rendimiento de reacción (33 %). Asimismo, este impedimento estérico es observado en los valores moderados obtenidos para **1e** y **1f** de 48 y 47 %, respectivamente.

3.4.2. Estereoselectividad de la ruta **C** de síntesis

El desarrollo de una ruta enantioespecífica o enantioselectiva es sido uno de los desafíos más grande encontrados. El empleo de materiales de partida racémicos, $\pm$ -óxido de estireno, llevan a la formación de los productos finales **$\pm$ -1b**, **$\pm$ -1c**, **$\pm$ -1d**, **$\pm$ -1e** y **$\pm$ -1f**, cuyo sustituyente del anillo benciloxi corresponde al grupo *p*-trifluorometilo, *p*-cloro, *p*-bromo, 3,4-dicloro y naftilo, respectivamente. El análisis de los perfiles racémicos fue realizado mediante el empleo de un equipo HPLC analítico empleando una columna de relleno quiral (IC Chiralpak). La resolución racémica fue realizada mediante la variación de condiciones tales como, tiempo de corrida, proporción de solventes, aditivos básicos y flujo de fase móvil (Tabla 18). Desafortunadamente, para los compuestos finales **$\pm$ -1b**, **$\pm$ -1c**, **$\pm$ -1d** y **$\pm$ -1f** sólo se observó un pico en los respectivos cromatogramas, indicando la incapacidad de separar las mezclas racémicas con la columna IC. Esto es, no es posible observar la interacción de cada enantiómero con el relleno quiral de la columna en las condiciones ensayadas. Se sugiere hacer ensayos con otras columnas quirales tales como, IA, IB, ID, IE, IF e IG.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Tabla 18. Optimización de las condiciones para la separación de mezclas racémicas y determinación de excesos enantioméricos para **1a-f** en la columna quiral IC.

N°	Código	e.e	Tiempo de Retención (min)	Eluyentes	Flujo mL/min	% e.e	Λ máx (nm)
1	1b	No	9,033	Hex IPA DEA 95 5 0.01	0.5	Rac	210
		No	12,966	Hex IPA DEA 95 5 0.05			220
		No	Un único pico	Hex IPA DEA 99 1 0.05			220
		No	5,200	Hex IPA DEA 99 1 0.05	1		230
2	1c	No	10,433	Hex IPA DEA 95 5 0.01	0,5	Rac	200
		No	10,400	Hex IPA DEA 95 5 0.05			200
		No	Un único pico	Hex IPA DEA 99 1 0.05			
		No	5,400	Hex IPA DEA 99 1 0.05	1		220
3	1d	No	10,700	Hex IPA DEA 95 5 0.01	0,5	Rac	207
		No	10,667	Hex IPA DEA 95 5 0.05			220
		No	13,133	Hex IPA DEA 99 1 0.05			
		No	6,633	Hex IPA DEA 99 1 0.05	1		220
4	1e	No	10,300	Hex IPA DEA 95 5 0.01	0,5	Rac	210
		No	10300	Hex IPA DEA 95 5 0.05			220
		Una M alta	(R) 12,167 (S) 12,767	Hex IPA DEA 99 1 0.05			
		No	6,267	Hex IPA DEA 99 1 0.05	1		
		Una M intermedia	(R) 20,167 (S) 21,000	Hex IPA DEA 99 1 0.05	0,3		
		Una M intermedia	(R) 32,430 (S) 33,333	Hex IPA DEA 95 5 0.05	0,2		
5	1f	No	13,067	Hex IPA DEA 95 5 0.01	0,5	Rac	254



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

		No	12,900	Hex IPA DEA 95 5 0.05			
		No	18,500	Hex IPA DEA 99 1 0.05			
		No	9,233	Hex IPA DEA 99 1 0,05	1		270

Por otro lado, para el compuesto **±-1e**, fue posible obtener cromatogramas donde se observan los dos picos en forma de “M” característica de un racemato. Se hicieron varios cambios de condiciones hasta obtener una M de altura intermedia, cuyo resultado permitió rectificar los datos obtenidos por medio de la rotación óptica correspondiente a 00,00 °. Asimismo, al inyectar los compuestos sintetizados mediante la ruta **C**, esta vez empleando materiales de partida enantiomericamente puros, se observan dos áreas bajo la curva, indicando exceso enantiomérico. Esto se confirma mediante rotación óptica. La ruta llevada a cabo con (*R*)-óxido de estireno, dio como resultado un producto final **1e** con rotación óptica de + 00,05 °, mientras que en el caso del (*S*)-óxido de estireno, la rotación óptica corresponde a – 00,06 °. Todos estos resultados son coherentes con lo esperado, ya que cada compuesto final gira el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas y, por medio del cromatograma, se puede ver un exceso de cada enantiómero. Este exceso no se puede cuantificar, no obstante; confirma que la ruta es enantioselectiva y que la obtención de alguno de los estereoisómeros dependerá del óxido de estireno de partida.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

4. Capítulo IV. Conclusiones

Mediante la ruta **A** y la ruta **C**, la estereoselectividad y, a través de la ruta **B**, la regioselectividad del producto final **1**, es definida. La versatilidad en el uso de tres rutas de síntesis, ruta A, ruta B y ruta C, nos entrega herramientas de síntesis esenciales para generar una nueva librería de compuestos análogos de Fluoxetina (**12**) en su forma racémica y/o enantioméricamente enriquecida. Así:

- La ruta **A** de síntesis promueve un paso clave de reacción de apertura regioselectiva de $\pm$ -óxido de estireno (**$\pm$ -4a**) con alcohol bencílico (**5a-d**). Asimismo, el empleo de materiales de partida enantioméricamente puros, (*R*) o (*S*)-óxido de estireno (**(*R*) o (*S*)-4a**), proporciona el producto de interés en un 50 % de exceso enantiomérico. Dos pasos de reacción consecutivos, sustituciones nucleofílicas bimoleculares S_N2 , para formar un producto tosilado (**2**) y dos ejemplos de aminas finales (**$\pm$ -1a** y **$\pm$ -1m**) se llevan a cabo manteniendo la regio- y enantioselectividad cuando corresponde.
- La ruta **B** y **C** de síntesis ocurre mediante una reacción de formación de β -aminoalcoholes derivados de dimetilamina (DMA, **$\pm$ -6a + $\pm$ -7a, *R*-6a + *S*-7a y *S*-6a + *R*-7a**), dietilamina (DEA, **$\pm$ -6b + $\pm$ -7b, *R*-6b + *S*-7b y *S*-6b + *R*-7b**), pirrolidina (**$\pm$ -6c + $\pm$ -7c, *R*-6c + *S*-7c y *S*-6c + *R*-7c**), piperidina (**$\pm$ -6d + $\pm$ -7d, *R*-6d + *S*-7d y *S*-6d + *R*-7d**) y morfolina (**$\pm$ -6e + $\pm$ -7e, *R*-6e + *S*-7e y *S*-6e + *R*-7e**). La síntesis ocurre mediante una apertura regioselectiva de *R*, *S* u $\pm$ -óxido de estireno (*R*, *S* u **$\pm$ -4a**) con aminas secundarias (**8a-e**) que da lugar a mezclas regioisoméricas enriquecidas en el regioisómero obtenido por control electrónico. La síntesis implica *work ups* sencillos y promueve alta regioselectividad.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- La mezcla de β -aminoalcoholes da origen a un intermediario ion aziridinio no aislado. La apertura del aziridinio resulta en un único regioisómero independiente de la riqueza regioisomérica de la mezcla de partida. La apertura regioselectiva del ión aziridinio (**9a-e**) a partir de la mezcla racémica y regioisomérica de aminas secundarias derivadas de dietilamina ($\pm$ -**6b** + $\pm$ -**7b**), pirrolidina ($\pm$ -**6c** + $\pm$ -**7c**), piperidina ($\pm$ -**6d** + $\pm$ -**7d**) y morfolina ($\pm$ -**6e** + $\pm$ -**7e**), demuestra la viabilidad de la ruta **B** cuya reacción genera el producto de interés como un regioisómero puro (**1h-ad**). De igual manera, el empleo de la mezcla de regioisómeros derivados de dimetilamina en su forma racémica y enantioméricamente enriquecida ($\pm$ -**6a** + $\pm$ -**7a**, **R-6a** + **S-7a** y **S-6a** + **R-7a**) deja en evidencia la factibilidad de la ruta **C** que da origen a los compuestos de interés finales (**1b-f**) en su forma racémica y enantioméricamente enriquecida.
- La ruta de síntesis **B** permite obtener regioselectivamente una familia de 20 nuevos compuestos $\pm$ -*N,N*-dialquil-2-fenil-2-((bencil)oxi)etan-1-aminas ($\pm$ -**1h-ad**) con potencial uso como inhibidores de recaptadores de monoaminas.
- Se plantea y verifica la ruta **C** para la obtención de productos finales correspondientes a los sustituyentes dimetilados (**1b-f**), cuyo empleo da origen a 5 nuevos compuestos racémicos y 10 enantioméricamente enriquecidos.
- La ruta **C** es regio y enantioselectiva con altos excesos enantioméricos.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

5. Bibliografía

- [1] Organización Mundial de la Salud (OMS), "Organización Mundial de la Salud (OMS)." Fecha de consulta: 19-01-2023.
- [2] M. Jabbi, J. Korf, J. Ormel, I. P. Kema, and J. A. Den Boer, "Investigating the molecular basis of major depressive disorder etiology: A functional convergent genetic approach," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1148, pp. 42–56, 2008, doi: 10.1196/annals.1410.018.
- [3] R. M. Lane, "Antidepressant drug development: Focus on triple monoamine reuptake inhibition," *J. Psychopharmacol.*, vol. 29, no. 5, pp. 526–544, 2015, doi: 10.1177/0269881114553252.
- [4] R. C. Kessler, K. R. Merikangas, and P. S. Wang, "The prevalence and correlates of workplace depression in the national comorbidity survey replication," *J. Occup. Environ. Med.*, vol. 50, no. 4, pp. 381–390, 2008, doi: 10.1097/JOM.0b013e31816ba9b8.
- [5] R. C. Kessler, "the Effects of Stressful Life," *Health Care (Don. Mills).*, vol. 48, pp. 191–214, 1997.
- [6] M. Fava and K. S. Kendler, "Major Depressive Disorder Review," *Neuron*, vol. 28, no. 2, pp. 335–341, 2000, doi: [http://dx.doi.org.ezproxy.library.ubc.ca/10.1016/S0896-6273\(00\)00112-4](http://dx.doi.org.ezproxy.library.ubc.ca/10.1016/S0896-6273(00)00112-4).
- [7] B. Yamagata *et al.*, "Brain functional alterations observed 4-weekly in major depressive disorder following antidepressant treatment," *J. Affect. Disord.*, vol. 252, no. April, pp. 25–31, 2019, doi: 10.1016/j.jad.2019.04.001.
- [8] M. Radziwoń-Zaleska, U. Doboszevska, K. Młyniec, G. Nowak, R. Cui, and P. Wlaź, "Zinc in the Monoaminergic Theory of Depression: Its Relationship to Neural Plasticity," *Neural Plast.*, vol. 2017, pp. 1–18,

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2017, doi: 10.1155/2017/3682752.

- [9] J. Andersen, A. S. Kristensen, B. Bang-Andersen, and K. Strømgaard, "Recent advances in the understanding of the interaction of antidepressant drugs with serotonin and norepinephrine transporters," *Chem. Commun.*, no. 25, pp. 3677–3692, 2009, doi: 10.1039/b903035m.
- [10] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S.A. Siegelbaum, *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill, 2012.
- [11] A. S. Kristensen *et al.*, "SLC6 Neurotransmitter Transporters: Structure, Function, and Regulation," *Pharmacol. Rev.*, vol. 63, no. 3, pp. 585–640, 2011, doi: 10.1124/pr.108.000869.
- [12] D. Sarrouilhe, J. Clarhaut, N. Defamie, and M. Mesnil, "Serotonin and cancer: what is the link?," *Curr. Mol. Med.*, vol. 15, no. 1, pp. 62–77, 2015, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601469>.
- [13] C. W. Berridge, B. E. Schmeichel, and R. A. España, "Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal," *Sleep Med. Rev.*, vol. 16, no. 2, pp. 187–197, 2012, doi: 10.1016/j.smr.2011.12.003.
- [14] B. G. Zimmerman, "Adrenergic Facilitation by Angiotensin: Does it Serve a Physiological Function?," *Clin. Sci.*, vol. 60, no. 4, pp. 343–348, 2015, doi: 10.1042/cs0600343.
- [15] O.-E. Brodde, H. Bruck, K. Leineweber, and T. Seyfarth, "FOCUSSED ISSUE: Cardiac heterogeneity Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart Key words Autonomous nervous system-adrenergic receptor-muscarinic receptor-receptor subtype-heteroge," *Basic Res Cardiol*, vol. 96, pp. 528–538, 2001, [Online]. Available: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs003950170003.pdf>.
- [16] G. P. Chrousos, "Stress and disorders of the stress system," *Nat. Rev.*



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- Endocrinol.*, vol. 5, no. 7, pp. 374–381, 2009, doi: 10.1038/nrendo.2009.106.
- [17] A. W. Goddard *et al.*, “Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression,” *Depress. Anxiety*, vol. 27, no. 4, pp. 339–350, 2010, doi: 10.1002/da.20642.
- [18] C. W. Berridge and R. C. Spencer, “Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex,” *Brain Res.*, vol. 1641, pp. 189–196, 2016, doi: 10.1016/j.brainres.2015.11.024.
- [19] A. J. Espay, P. A. Lewitt, and H. Kaufmann, “Norepinephrine deficiency in Parkinson’s disease: The case for noradrenergic enhancement,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 14, pp. 1710–1719, 2014, doi: 10.1002/mds.26048.
- [20] J. Meiser, D. Weindl, and K. Hiller, “Complexity of dopamine metabolism,” *Cell Commun. Signal.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–18, 2013, doi: 10.1186/1478-811X-11-34.
- [21] K. Iwatsuki, L. Ren, and S. Chiba, “Effects of YM435, a novel dopamine,” vol. 218, pp. 237–241, 1992.
- [22] S. Kurosawa, W. L. Hasler, G. Torres, J. W. Wiley, and C. Owyang, “Characterization of receptors mediating the effects of dopamine on gastric smooth muscle,” *Gastroenterology*, vol. 100, no. 5, pp. 1224–1231, 2016, doi: 10.1016/0016-5085(91)90773-e.
- [23] E. Mezey *et al.*, “A novel nonneuronal catecholaminergic system: exocrine pancreas synthesizes and releases dopamine.,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 93, no. 19, pp. 10377–10382, 2002, doi: 10.1073/pnas.93.19.10377.
- [24] K. C. Berridge, “The debate over dopamine’s role in reward: The case for incentive salience,” *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 191, no. 3, pp. 391–431, 2007, doi: 10.1007/s00213-006-0578-x.

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- [25] K. Zhang, J. Guo, Y. Peng, W. Xi, and A. Guo, "Dopamine – Mushroom Body Circuit Decision-Making in *Drosophila*," *Science* (80-.), vol. 316, no. June, pp. 1901–1904, 2007, doi: 10.1126/science.1137357.
- [26] K. Doya, "Modulators of decision making.," *Nat. Neurosci.*, vol. 11, no. 4, pp. 410–6, 2008, doi: 10.1038/nn2077.
- [27] A. Goodman, "Neurobiology of addiction. An integrative review," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 75, no. 1, pp. 266–322, 2008, doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.030.
- [28] A. Zhang, J. L. Neumeyer, and R. J. Baldessarini, "Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders," *Chem. Rev.*, vol. 107, no. 1, pp. 274–302, 2007, doi: 10.1021/cr050263h.
- [29] M. Joshua, A. Adler, and H. Bergman, "The dynamics of dopamine in control of motor behavior," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 19, no. 6, pp. 615–620, 2009, doi: 10.1016/j.conb.2009.10.001.
- [30] J. A. Berry, I. Cervantes-Sandoval, E. P. Nicholas, and R. L. Davis, "Dopamine is required for learning and forgetting in *Drosophila*," *Neuron*, vol. 74, no. 3, pp. 530–42, 2012, doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.007.
- [31] L. Bäckman and L. Nyberg, "Dopamine and training-related working-memory improvement," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 37, no. 9, pp. 2209–2219, 2013, doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.014.
- [32] A. Nobili *et al.*, "Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease," *Nat. Commun.*, vol. 8, pp. 1–14, 2017, doi: 10.1038/ncomms14727.
- [33] M. A. Kurian, P. Gissen, M. Smith, S. J. R. Heales, and P. T. Clayton, "The monoamine neurotransmitter disorders: An expanding range of neurological syndromes," *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 8, pp. 721–733, 2011, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70141-7.

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- [34] M. Mereu *et al.*, “Dopamine transporter (DAT) genetic hypofunction in mice produces alterations consistent with ADHD but not schizophrenia or bipolar disorder,” *Neuropharmacology*, vol. 121, pp. 179–194, 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.037.
- [35] Y. gun Lee *et al.*, “Amyloid- β -related and unrelated cortical thinning in dementia with Lewy bodies,” *Neurobiol. Aging*, vol. 72, pp. 32–39, 2018, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.007.
- [36] C. I. A. Wang and R. J. Lewis, “Emerging structure-function relationships defining monoamine NSS transporter substrate and ligand affinity,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 79, no. 8, pp. 1083–1091, 2010, doi: 10.1016/j.bcp.2009.11.019.
- [37] C. C. Walline, D. E. Nichols, F. I. Carroll, and E. L. Barker, “Comparative Molecular Field Analysis Using Selectivity Fields Reveals Residues in the Third Transmembrane Helix of the Serotonin Transporter Associated with Substrate and Antagonist Recognition,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 325, no. 3, pp. 791–800, 2008, doi: 10.1124/jpet.108.136200.
- [38] S. Amara and M. Kuhar, “Neurotransmitter Transporters: Recent Progress,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 16, pp. 73–93, 1993, doi: 10.1016/b0-12-443710-9/00424-5.
- [39] M. R. Munafò, “The serotonin transporter gene and depression,” *Depress. Anxiety*, vol. 29, no. 11, pp. 915–917, 2012, doi: 10.1002/da.22009.
- [40] D. Martín-Hernández *et al.*, “Modulation of Monoaminergic Systems by Antidepressants in the Frontal Cortex of Rats After Chronic Mild Stress Exposure,” *Mol. Neurobiol.*, 2019, doi: 10.1007/s12035-019-1619-x.
- [41] R. Mandrioli, M. Protti, and L. Mercolini, “New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 25,

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- no. 7, pp. 772–792, 2017, doi: 10.2174/0929867324666170712165042.
- [42] B. R. Rittberg, “Major depressive disorder,” *Med. Basis Psychiatry Fourth Ed.*, vol. 2, no. Mdd, pp. 79–90, 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-2528-5_5.
- [43] P. M. Bet, J. G. Hugtenburg, B. W. J. H. Penninx, and W. J. G. Hoogendijk, “Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 23, no. 11, pp. 1443–1451, 2013, doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.05.001.
- [44] H. D. Anderson, W. D. Pace, A. M. Libby, D. R. West, and R. J. Valuck, “Rates of 5 Common Antidepressant Side Effects Among New Adult and Adolescent Cases of Depression: A Retrospective US Claims Study,” *Clin. Ther.*, vol. 34, no. 1, pp. 113–123, 2012, doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.024.
- [45] J. J. Schildkraut, “the Hypothesis of Supporting of Affective Disorders : Evidence,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 122, no. 5, pp. 509–522, 1965.
- [46] P. Kalaba *et al.*, “Structure-Activity Relationships of Novel Thiazole-Based Modafinil Analogues Acting at Monoamine Transporters,” *J. Med. Chem.*, vol. 63, no. 1, pp. 391–417, 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01938.
- [47] W. Xue *et al.*, “Computational identification of the binding mechanism of a triple reuptake inhibitor amitifadine for the treatment of major depressive disorder,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 20, no. 9, pp. 6606–6616, 2018, doi: 10.1039/c7cp07869b.
- [48] M. A. M. Subbaiah, “Triple Reuptake Inhibitors as Potential Therapeutics for Depression and Other Disorders : Design Paradigm and Developmental Challenges,” 2017, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01827.
- [49] P. R. Carlier *et al.*, “Synthesis of a potent wide-spectrum serotonin-,



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- norepinephrine-, dopamine-reuptake inhibitor (SNDRI) and a species-selective dopamine-reuptake inhibitor based on the gamma-amino alcohol functional group,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 8, no. 5, pp. 487–492, 1998, doi: 10.1016/S0960-894X(98)00062-6.
- [50] E. D. Levin *et al.*, “Correction to: Amitifadine, a triple reuptake inhibitor, reduces self-administration of the opiate remifentanil in rats (Psychopharmacology, (2020), 237, 6, (1681-1689), 10.1007/s00213-020-05489-w),” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 238, no. 4, p. 1227, 2021, doi: 10.1007/s00213-021-05794-y.
- [51] M. A. M. Subbaiah, “Triple Reuptake Inhibitors as Potential Therapeutics for Depression and Other Disorders: Design Paradigm and Developmental Challenges,” *J. Med. Chem.*, vol. 61, no. 6, pp. 2133–2165, 2018, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01827.
- [52] Y. Luo, Y. Kataoka, E. G. Ostinelli, A. Cipriani, and T. A. Furukawa, “National Prescription Patterns of Antidepressants in the Treatment of Adults With Major Depression in the US Between 1996 and 2015: A Population Representative Survey Based Analysis,” *Front. Psychiatry*, vol. 11, no. February, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3389/fpsy.2020.00035.
- [53] D. C. Swinney, *Molecular Mechanism of Action (MMoA) in Drug Discovery*, 1st ed., vol. 46. Elsevier Inc., 2011.
- [54] A. Dhir, “Investigational drugs for treating major depressive disorder,” *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 26, no. 1, pp. 9–24, 2017, doi: 10.1080/13543784.2017.1267727.
- [55] T. Harada, K. Sakamoto, and J. Ishigooka, “Incidence and predictors of activation syndrome induced by antidepressants,” *Depress. Anxiety*, vol. 25, no. 12, pp. 1014–1019, 2008, doi: 10.1002/da.20438.
- [56] W. Jiang and B. Fang, “Synthesizing Chiral Drug Intermediates by Biocatalysis,” *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 192, no. 1, pp. 146–179,

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

2020, doi: 10.1007/s12010-020-03272-3.

- [57] M. Budău, G. Hancu, A. Rusu, M. Cârcu-Dobrin, and D. L. Muntean, "Chirality of modern antidepressants: An overview," *Adv. Pharm. Bull.*, vol. 7, no. 4, pp. 495–500, 2017, doi: 10.15171/apb.2017.061.
- [58] A. Seri-Levy and W. G. Richards, "Chiral drug potency: Pfeiffer's rule and computed chirality coefficients," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 4, no. 8, pp. 1917–1923, 1993, doi: 10.1016/S0957-4166(00)80432-2.
- [59] T. Shilpa and K. D. Varalakshmi, "Significance of Stereochemistry and Eudismic Ratio in Chiral Drug Development," *World J. Pharm. Res.*, vol. 7, no. 03, pp. 224–233, 2018, doi: 10.20959/wjpr20183-10818.
- [60] E. Pálovics, S. Zsolt, S. Beáta, B. Miklós, and F. Elemér, "Separation of Chiral Compounds: Enantiomeric and Diastereomeric Mixtures," *Lab. Unit Oper. Exp. Methods Chem. Eng.*, 2018, doi: 10.5772/intechopen.76478.
- [61] M. E. Nelson, S. M. Bryant, and S. E. Aks, "Emerging drugs of abuse," *Emerg. Med. Clin. North Am.*, vol. 32, no. 1, pp. 1–28, 2014, doi: 10.1016/j.emc.2013.09.001.
- [62] S. P. Chavan and H. S. Khatod, "Application of Unusual Grignard Reaction for the Stereoselective Synthesis of Antidepressant Drug (R)-(-)-Venlafaxine," *Synth.*, vol. 49, no. 6, pp. 1410–1418, 2017, doi: 10.1055/s-0036-1588911.
- [63] L. Sghendo and J. Mifsud, "Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: Using fluoxetine as a model," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 64, no. 3, pp. 317–325, 2012, doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01384.x.
- [64] B. Zeynizadeh, M. Gilanizadeh, and F. M. Aminzadeh, "A highly efficient protocol for regioselective ring-opening of epoxides with alcohols, water, acetic acid, and acetic anhydride catalyzed by SbF₃," *Phosphorus, Sulfur*

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Silicon Relat. Elem., vol. 191, no. 7, pp. 1051–1056, 2016, doi: 10.1080/10426507.2015.1135439.

- [65] A. D. J. Calow, E. Fernández, and A. Whiting, “Total synthesis of fluoxetine and duloxetine through an in situ imine formation/borylation/transimination and reduction approach,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 12, no. 32, pp. 6121–6127, 2014, doi: 10.1039/c4ob01142b.
- [66] R. K. Rej, T. Das, S. Hazra, and S. Nanda, “Chemoenzymatic asymmetric synthesis of fluoxetine, atomoxetine, nisooxetine, and duloxetine,” *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 24, no. 15–16, pp. 913–918, 2013, doi: 10.1016/j.tetasy.2013.06.003.
- [67] C. Coronel *et al.*, “Chemoenzymatic synthesis of fluoxetine precursors. Reduction of β -substituted propiophenones,” *J. Mol. Catal. B Enzym.*, vol. 102, pp. 94–98, 2014, doi: 10.1016/j.molcatb.2014.01.022.
- [68] D. Li *et al.*, “Highly regioselective ring-opening of epoxides with amines: A metal- And solvent-free protocol for the synthesis of β -amino alcohols,” *Chem. Commun.*, vol. 56, no. 15, pp. 2256–2259, 2020, doi: 10.1039/c9cc09048g.
- [69] M. Fallah-Mehrjardi, A. R. Kiasat, and K. Niknam, *Nucleophilic ring-opening of epoxides: trends in β -substituted alcohols synthesis*, vol. 15, no. 9. Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- [70] O. I. Tuzhikov, T. V. Khokhlova, S. B. Zotov, and S. A. Orlova, “Development of technique for synthesis of methyl(β -oxyethyl) sulfide by the reaction of ethylene oxide with methyl mercaptan,” *Russ. J. Appl. Chem.*, vol. 84, no. 4, pp. 632–639, 2011, doi: 10.1134/S1070427211040136.
- [71] A. R. Pourali, S. Ghayeni, and F. Afghahi, “Efficient and regioselective ring-opening of epoxides with alcohols and sodium azide by using

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- catalytic amounts of $\text{GaCl}_3/\text{polyvinylpyrrolidone}$,” *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 34, no. 6, pp. 1741–1744, 2013, doi: 10.5012/bkcs.2013.34.6.1741.
- [72] M. Mirza-Aghayan, M. Alizadeh, M. Molaee Tavana, and R. Boukherroub, “Graphite oxide: A simple and efficient solid acid catalyst for the ring-opening of epoxides by alcohols,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 49, pp. 6694–6697, 2014, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.10.050.
- [73] S. S. Shinde, M. S. Said, T. B. Surwase, and P. Kumar, “Mild regiospecific alcoholysis and aminolysis of epoxides catalyzed by zirconium(IV) oxynitrate,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, no. 43, pp. 5916–5919, 2015, doi: 10.1016/j.tetlet.2015.09.031.
- [74] F. Zaccheria, F. Santoro, R. Psaro, and N. Ravasio, “ CuO/SiO_2 : A simple and efficient solid acid catalyst for epoxide ring opening,” *Green Chem.*, vol. 13, no. 3, pp. 545–548, 2011, doi: 10.1039/c0gc00719f.
- [75] N. Deshpande, A. Parulkar, R. Joshi, B. Diep, A. Kulkarni, and N. A. Brunelli, “Epoxide ring opening with alcohols using heterogeneous Lewis acid catalysts: Regioselectivity and mechanism,” *J. Catal.*, vol. 370, pp. 46–54, 2019, doi: 10.1016/j.jcat.2018.11.038.
- [76] S. S. Kahandal, S. R. Kale, S. T. Disale, and R. V. Jayaram, “Sulphated yttria-zirconia as a regioselective catalyst system for the alcoholysis of epoxides,” *Catal. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 7, pp. 1493–1499, 2012, doi: 10.1039/c2cy20116j.
- [77] E. V. Beletskiy *et al.*, “Supported Tetrahedral Oxo-Sn Catalyst: Single Site, Two Modes of Catalysis,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 138, no. 13, pp. 4294–4297, 2016, doi: 10.1021/jacs.5b13436.
- [78] H. Alkadi and R. Jbeily, “Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly ‘Current Drug Targets - Infectious Disorders’),” *Infect. Disord. - Drug Targets*, vol. 17, no. 999, pp. 1–1, 2017, doi:



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

10.2174/1871526517666170329123845.

- [79] R. S. Cahn, C. Ingold, and V. Prelog, "Specification of Molecular Chirality," *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 5, no. 4, pp. 385–415, 1966, doi: 10.1002/anie.196603851.
- [80] J. Gal, "Louis Pasteur, Chemical Linguist: Founding the Language of Stereochemistry," *Helv. Chim. Acta*, vol. 102, no. 8, pp. 12–14, 2019, doi: 10.1002/hlca.201900098.
- [81] K. Stoschitzky *et al.*, "Stereoselective effects of (R)- and (S)-carvedilol in humans," *Chirality*, vol. 13, no. 7, pp. 342–346, 2001, doi: 10.1002/chir.1042.
- [82] N. Ananthi, "Role of Chirality in Drugs," *Org. Med. Chem. Int. J.*, vol. 5, no. 3, 2018, doi: 10.19080/omcij.2018.05.555661.
- [83] H. KUSHIDA and MASAO ENDOH, "Enantiomers of Dobutamine Increase the Force of Contraction via β -Adrenoceptors, But Antagonize Competitively the Positive Inotropic Effect Mediated by α -Adrenoceptors in the Rabbit Ventricular Myocardium," vol. 246, no. 8, pp. 1080–1087, 1984, [Online]. Available: <http://jpet.aspetjournals.org/content/jpet/246/3/1080.full.pdf>.
- [84] T. Weil, M. Kotke, C. M. Kleiner, and P. R. Schreiner, "ChemInform Abstract: Cooperative Brønsted Acid-Type Organocatalysis: Alcoholysis of Styrene Oxides," *ChemInform*, vol. 39, no. 36, pp. 5665–5668, 2008, doi: 10.1002/chin.200836074.
- [85] G. Kumar, G. Kumar, and R. Gupta, "Lanthanide-based coordination polymers as promising heterogeneous catalysts for ring-opening reactions," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 26, pp. 21352–21361, 2016, doi: 10.1039/c5ra26283f.
- [86] R. Dalpozzo, M. Nardi, M. Oliverio, R. Paonessa, and A. Procopio, "Erbium(III) triflate is a highly efficient catalyst for the synthesis of β -

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- alkoxy alcohols, 1,2-diols and β -hydroxy sulfides by ring opening of epoxides,” *Synthesis (Stuttg.)*, no. 20, pp. 3433–3438, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1216956.
- [87] N. H. Niibo Y, Tetsuya N, Otera J, “Stereospecific ring opening at the benzylic carbon of phenyloxirane derivatives by alcohols,” *SYNLETT*, pp. 97–98, 1991.
- [88] S. Singhal, S. L. Jain, and B. Sain, “Alumina-supported molybdenum (VI) oxide: An efficient and recyclable heterogeneous catalyst for regioselective ring opening of epoxides with thiols, acetic anhydride, and alcohols under solvent-free conditions,” *Chem. Lett.*, vol. 37, no. 6, pp. 620–621, 2008, doi: 10.1246/cl.2008.620.
- [89] C. Torborg, D. D. Hughes, R. Buckle, M. W. C. Robinson, M. C. Bagley, and A. E. Graham, “Rapid ring-opening reactions of epoxides using microwave irradiation,” *Synth. Commun.*, vol. 38, no. 2, pp. 205–211, 2008, doi: 10.1080/00397910701738982.
- [90] I. Déchamps, D. G. Pardo, and J. Cossy, “Enantioselective ring expansion of prolinol derivatives. Two formal syntheses of (-)-swainsonine,” *Tetrahedron*, vol. 63, no. 37, pp. 9082–9091, 2007, doi: 10.1016/j.tet.2007.06.086.
- [91] J. B. Sweeney, “Aziridines: Epoxides’ ugly cousins?,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 31, no. 5, pp. 247–258, 2002, doi: 10.1039/b006015l.
- [92] Y. Chen *et al.*, “Synthetic and theoretical investigation on the one-pot halogenation of β -amino alcohols and nucleophilic ring opening of aziridinium ions,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 14, no. 3, pp. 920–939, 2016, doi: 10.1039/c5ob01692d.
- [93] U. Hernández *et al.*, “Highly regioselective ring opening of a common N,N-dialkylaziridinium ion by carboxylic acids,” *Heterocycles*, vol. 96, no. 2, pp. 219–232, 2018, doi: 10.3987/COM-17-13770.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- [94] T. E. Merchant *et al.*, “Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 1, p. 4169, 2009, doi: 10.1002/pbc.
- [95] H. Desai, B. R. D’Souza, D. Foether, B. F. Johnson, and H. A. Lindsay, “Regioselectivity in a highly efficient, microwave-assisted epoxide aminolysis,” *Synthesis (Stuttg.)*, no. 6, pp. 0902–0910, 2007, doi: 10.1055/s-2007-965927.
- [96] A. K. Chakraborti, S. Rudrawar, and A. Kondaskar, “An efficient synthesis of 2-amino alcohols by silica gel catalysed opening of epoxide rings by amines,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 2, no. 9, pp. 1277–1280, 2004, doi: 10.1039/b400588k.
- [97] M. J. Frizzle *et al.*, “Dynamic biphasic counterion exchange in a configurationally stable aziridinium ion: Efficient synthesis and isolation of a koga C 2-symmetric tetraamine base,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 11, no. 2, pp. 215–222, 2007, doi: 10.1021/op0602371.
- [98] T. X. Métro, B. Duthion, D. G. Pardo, and J. Cossy, “Rearrangement of β -amino alcohols via aziridiniums: A review,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, no. 1, pp. 89–102, 2010, doi: 10.1039/b806985a.
- [99] T. X. Métro, D. G. Pardo, and J. Cossy, “Stereospecific rearrangement of β -amino alcohols catalyzed by H_2SO_4 ,” *Synlett*, no. 18, pp. 2888–2890, 2007, doi: 10.1055/s-2007-992351.
- [100] P. O’Brien and T. D. Towers, “Diamine synthesis: Exploring the regioselectivity of ring opening of aziridinium ions,” *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 1, pp. 304–307, 2002, doi: 10.1021/jo010824e.
- [101] S. R. Anderson, J. T. Ayers, K. M. DeVries, F. Ito, D. Mendenhall, and B. C. Vanderplas, “The preparation of β -substituted amines from mixtures of epoxide opening products via a common aziridinium ion intermediate,” *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 10, no. 14, pp. 2655–2663, 1999, doi: 10.1016/S0957-4247(99)00108-2.



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

10.1016/S0957-4166(99)00243-8.

- [102] G. L. Hamilton, T. Kanai, and F. D. Toste, "Chiral Anion-Mediated Asymmetric Ring Opening of meso -Aziridinium and Episulfonium Ions," *J. Am. Chem. Soc.*, no. Table 1, pp. 14984–14986, 2008.
- [103] J. Ranjith and H. Ha, "Synthetic Applications of Aziridinium Ions Synthetic Applications of Aziridinium Ions," *Molecules*, vol. 26, p. 1774, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26061774>.
- [104] M. A. Graham *et al.*, "Tandem cationic cyclisation–aziridinium ion formation–nucleophilic ring opening: new methodology for the stereocontrolled synthesis of substituted pyrrolidines," pp. 966–967, 2001, doi: 10.1039/b102124j.
- [105] G. Deniau, T. Moraux, D. O. Hagan, and A. M. Z. Slawin, "Tetrahedron : Asymmetry An efficient synthesis of (R) - and (S) - 2- (aminomethyl) piperidine dihydrochloride," vol. 19, pp. 2330–2333, 2008, doi: 10.1016/j.tetasy.2008.09.015.
- [106] and H.-S. C. Hyun A. Song, Mamta Dadwal, Yeseul Lee, Emily Mick, "Stable Aziridinium Salts as Versatile Intermediates: Isolation and Regio- and Stereoselective Ring-Opening and Rearrangement," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, no. 48, pp. 1328–1330, 2009, doi: 10.1002/anie.200805244.
- [107] A. Ohigashi, T. Kikuchi, and S. Goto, "A practical and efficient synthesis of (3R,4S)-1-benzyl-4- phenylpyrrolidine-3- carboxylic acid via an aziridinium ion intermediate," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 14, no. 1, pp. 127–132, 2010, doi: 10.1021/op900230r.
- [108] S. Slama and R. Besbes, "Stereoselective synthesis of erythro-β-chloroamines and their conversion into functionalized trans-oxazolidin-2-ones," *Tetrahedron*, vol. 70, no. 32, pp. 4732–4737, 2014, doi: 10.1016/j.tet.2014.05.063.

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

- [109] P. Lu, "Recent developments in regioselective ring opening of aziridines," *Tetrahedron*, vol. 66, no. 14, pp. 2549–2560, 2010, doi: 10.1016/j.tet.2010.01.077.
- [110] T. A. Ayers, T. J. N. Watson, W. Subotkowski, J. Daniel, and M. Webster, "The use of glycidyl ethers involving aziridinium intermediates and other methodology for the preparation of enantiomerically pure drug candidates," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 16, no. 1, pp. 141–147, 2012, doi: 10.1021/op200310y.



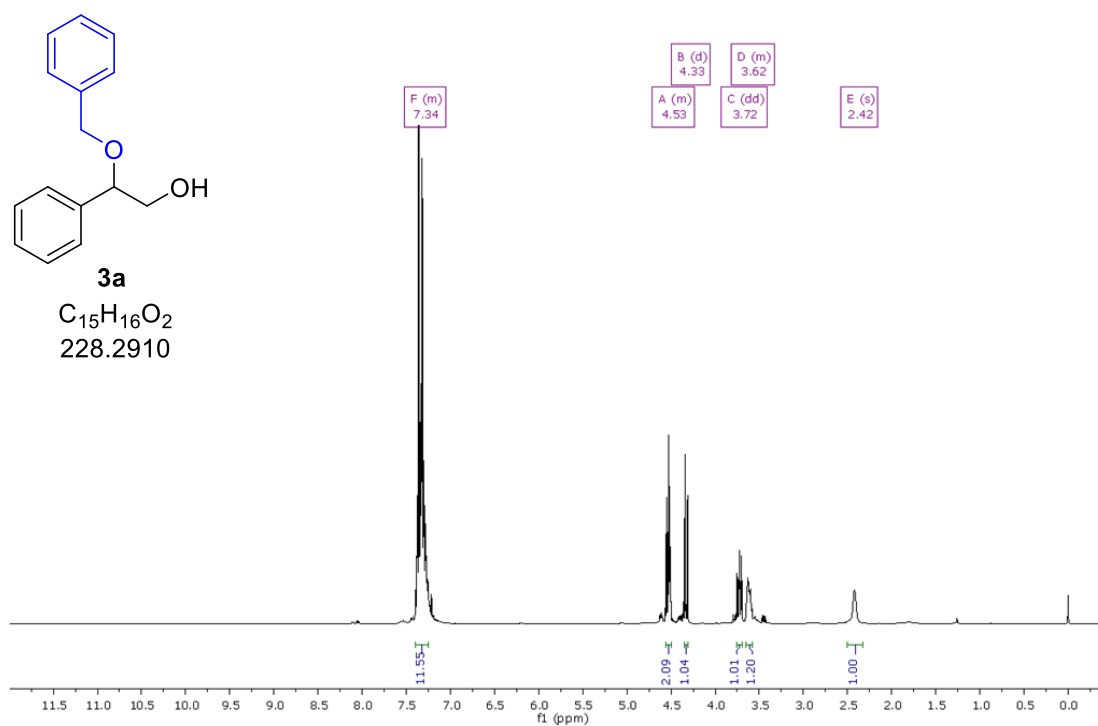
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6. Anexos

6.1. Espectros de la ruta A: apertura de óxido de estireno con alcoholes bencílicos.

6.1.1. ^1H RMN de 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (3a)

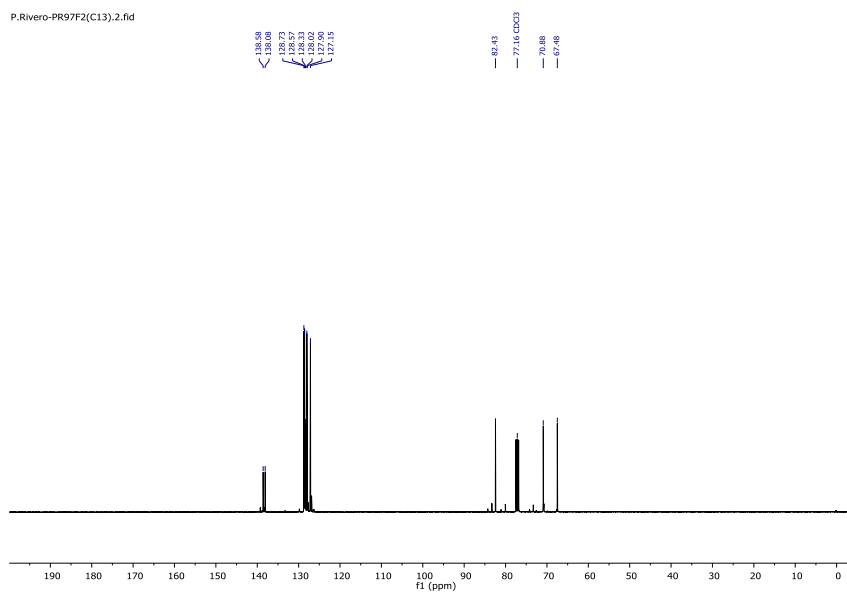
P.Rivero-PR97F2(C13).1.fid



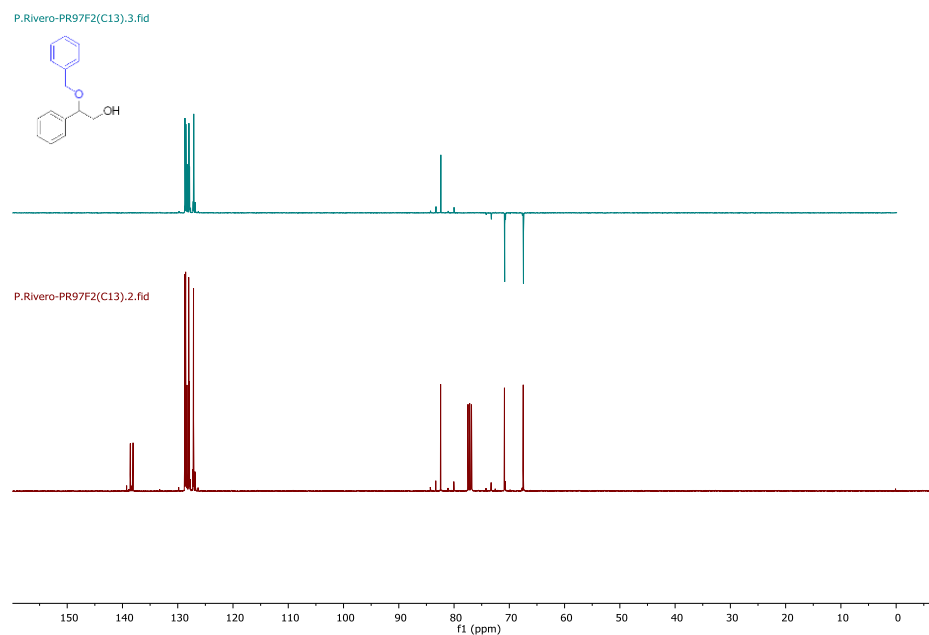


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.1.2. ^{13}C RMN de 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (3a)



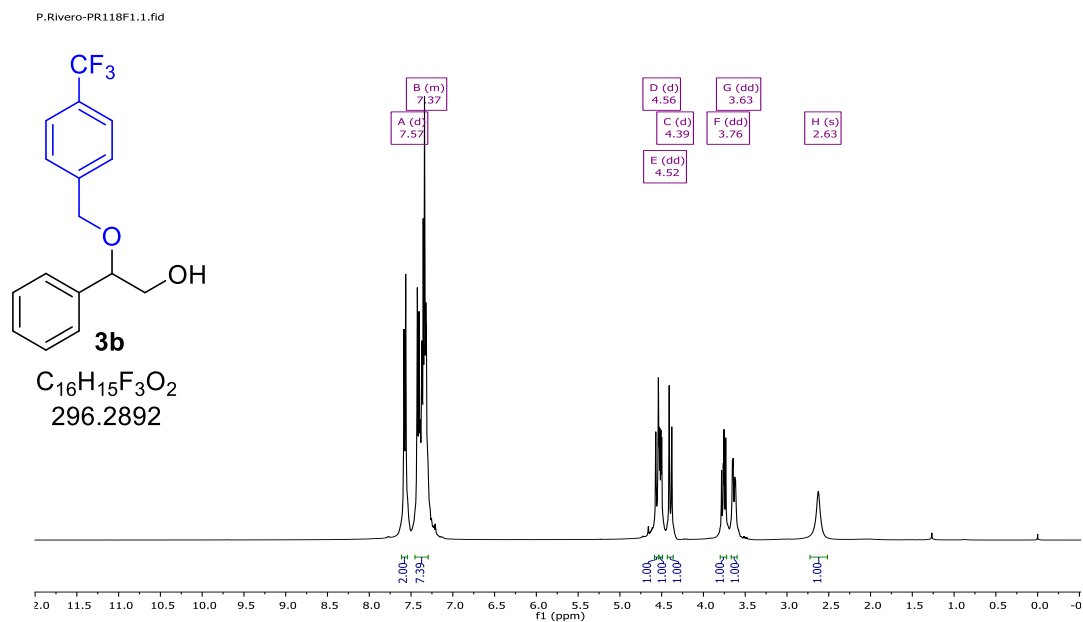
6.1.3. DEPT RMN de 2-(benciloxi)-2-feniletan-1-ol (3a)



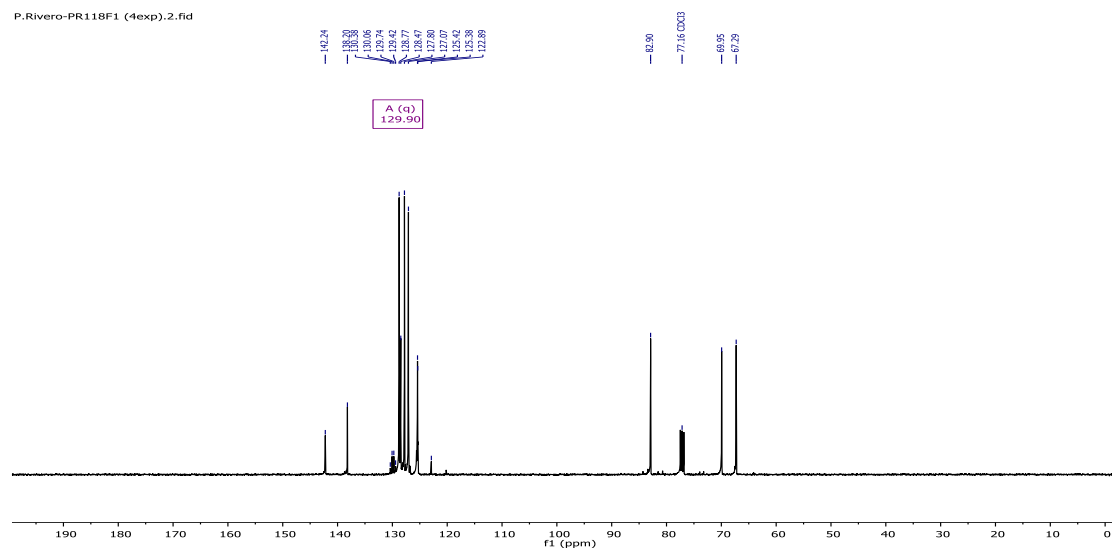


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.1.4. ^1H RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b)



6.1.5. ^{13}C RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b)

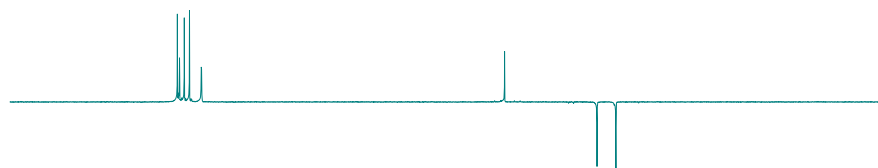




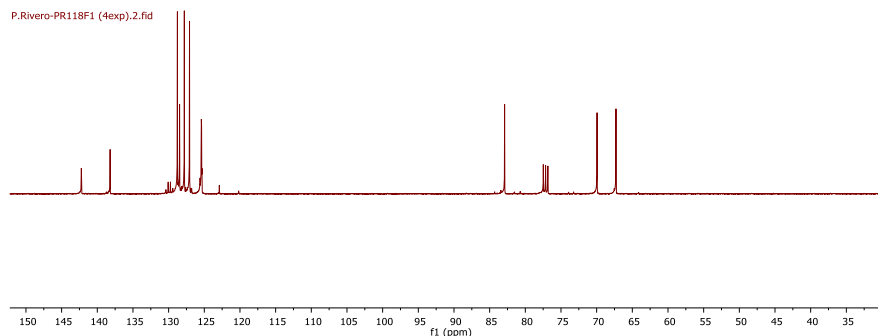
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.1.6. DEPT RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b)

P.Rivero-PR118F1 (4exp).3.fid

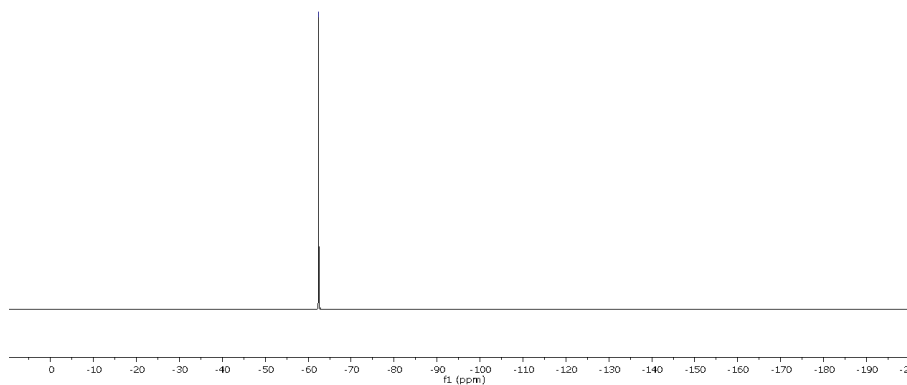


P.Rivero-PR118F1 (4exp).2.fid



6.1.7. ^{19}F RMN de 2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-ol (3b)

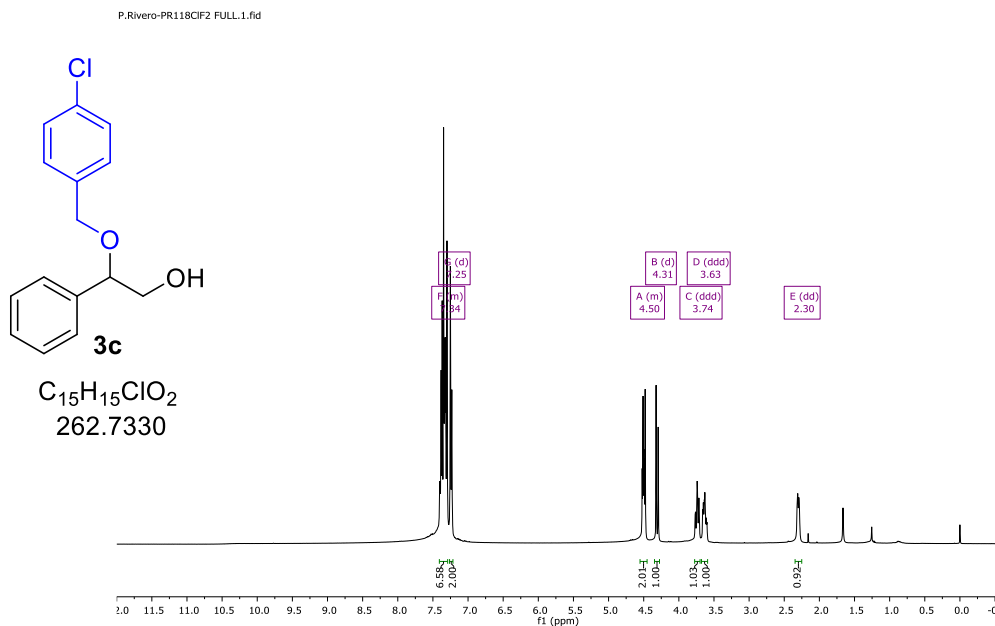
42.42



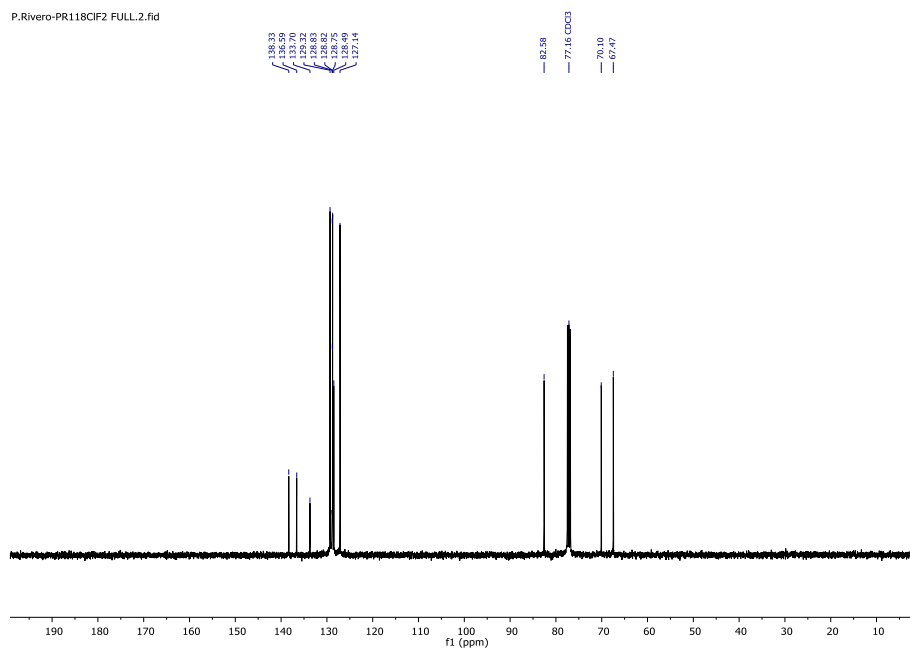


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.1.8. ^1H RMN de 2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3c)



6.1.9. ^{13}C RMN de 2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3c)

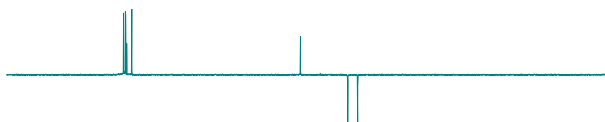




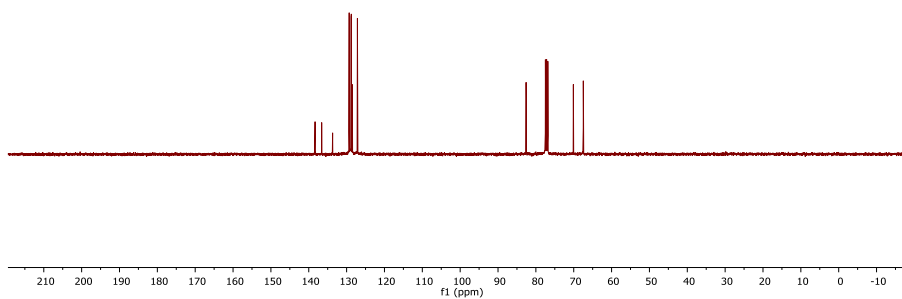
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.1.10. DEPT RMN de 2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3c)

P.Rivero-PR118ClF2 FULL.3.fid

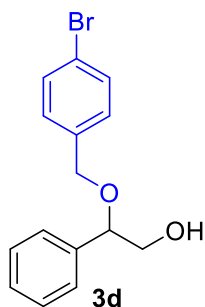


P.Rivero-PR118ClF2 FULL.2.fid

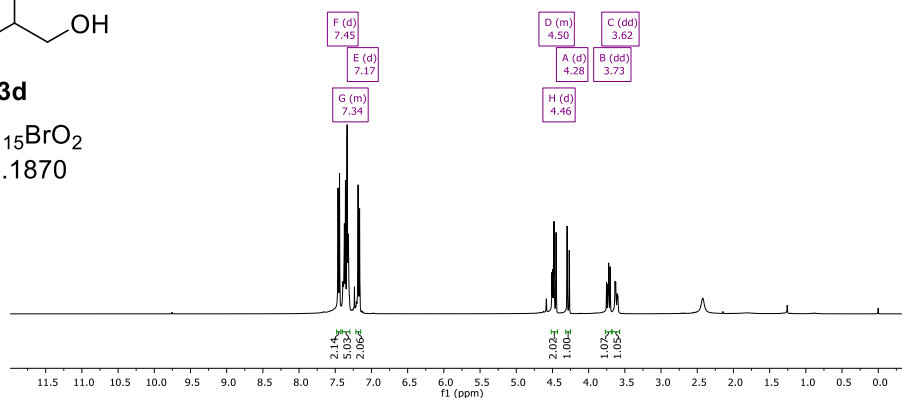


6.1.11. ¹H RMN de 2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3d)

P.Rivero-PR118BrF2 FULL.1.fid



C₁₅H₁₅BrO₂
307.1870

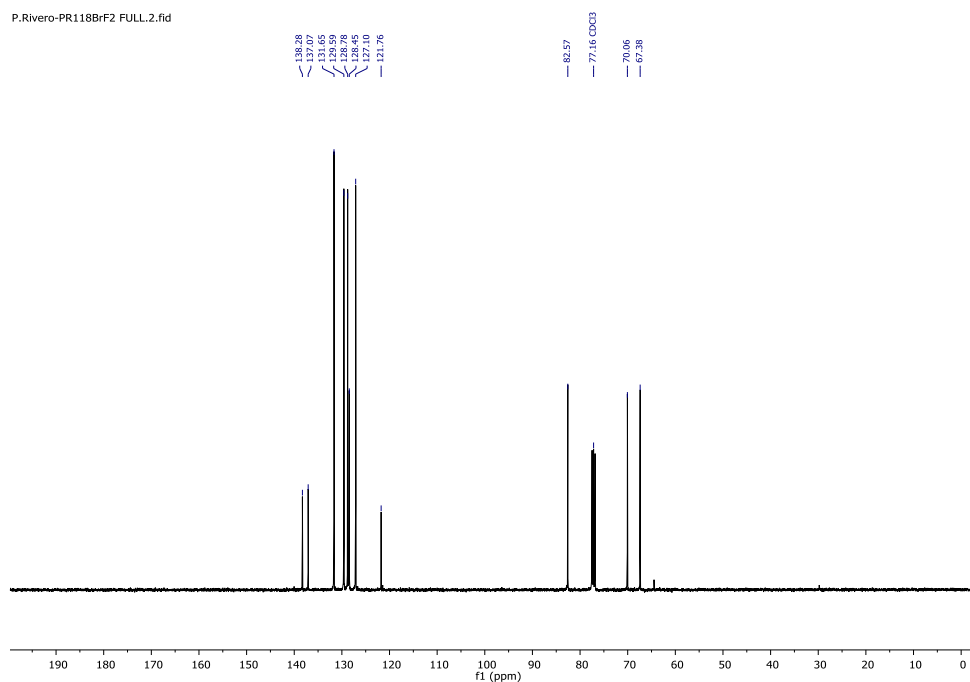


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

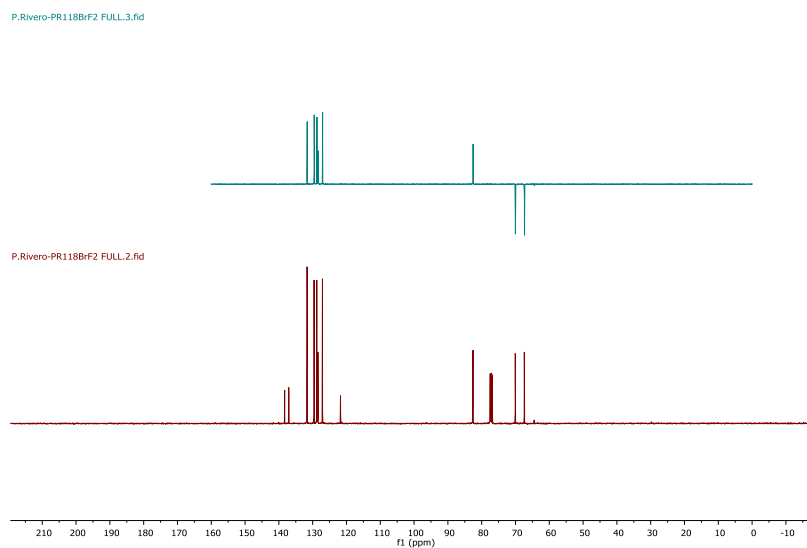


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.1.12. ^{13}C RMN de 2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3d)



6.1.13. DEPT RMN de 2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletan-1-ol (3d)

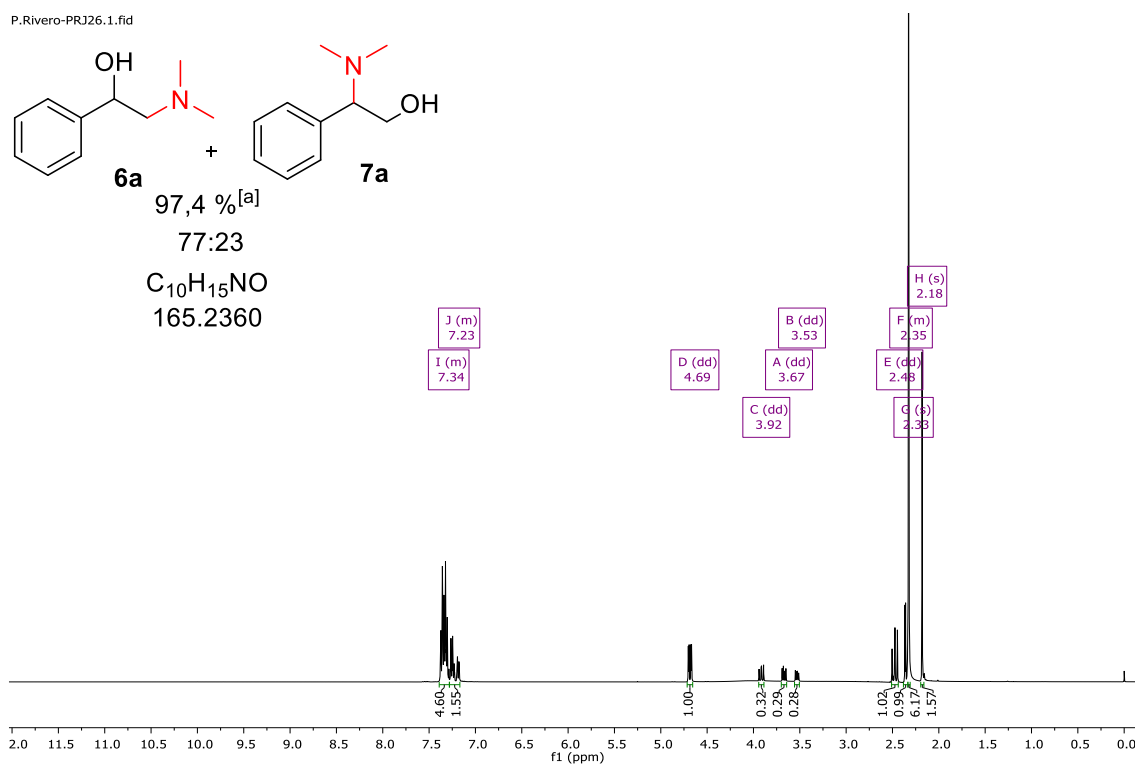




FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2. Espectros de la ruta B (apertura de óxido de estireno con aminas secundarias)

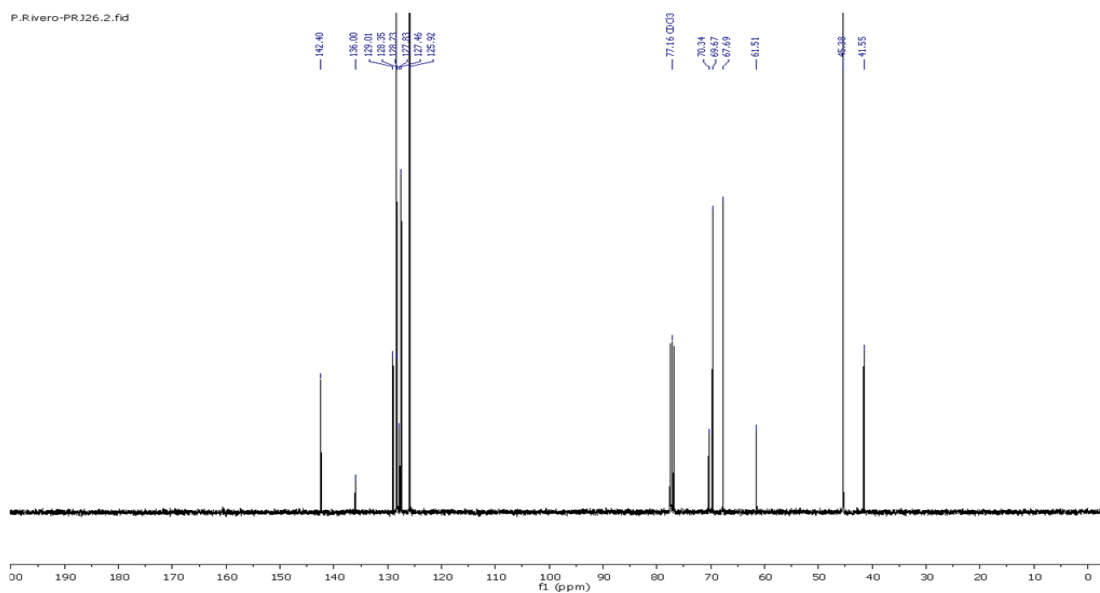
6.2.1. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y $(\pm)$ -2-(dimetilamino)-2-feniletan-1-ol ($(\pm)$ -6a + $(\pm)$ -7a)



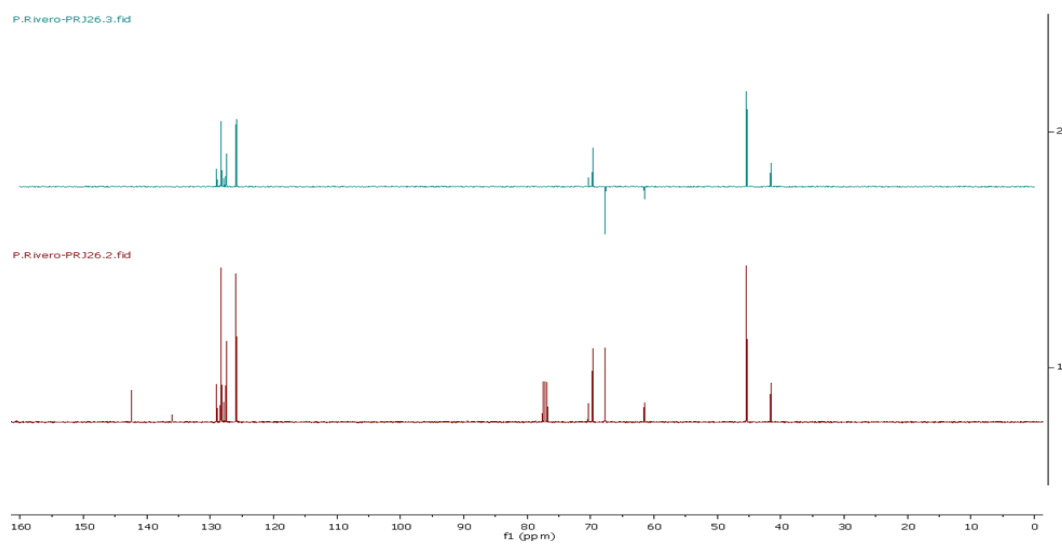


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2.2. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y $(\pm)$ -2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6a + $(\pm)$ -7a)



6.2.3. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-(dimetilamino)-1-feniletan-1-ol y $(\pm)$ -2-(dimetillamino)-2-feniletan-1-ol $((\pm)$ -6a + $(\pm)$ -7a)

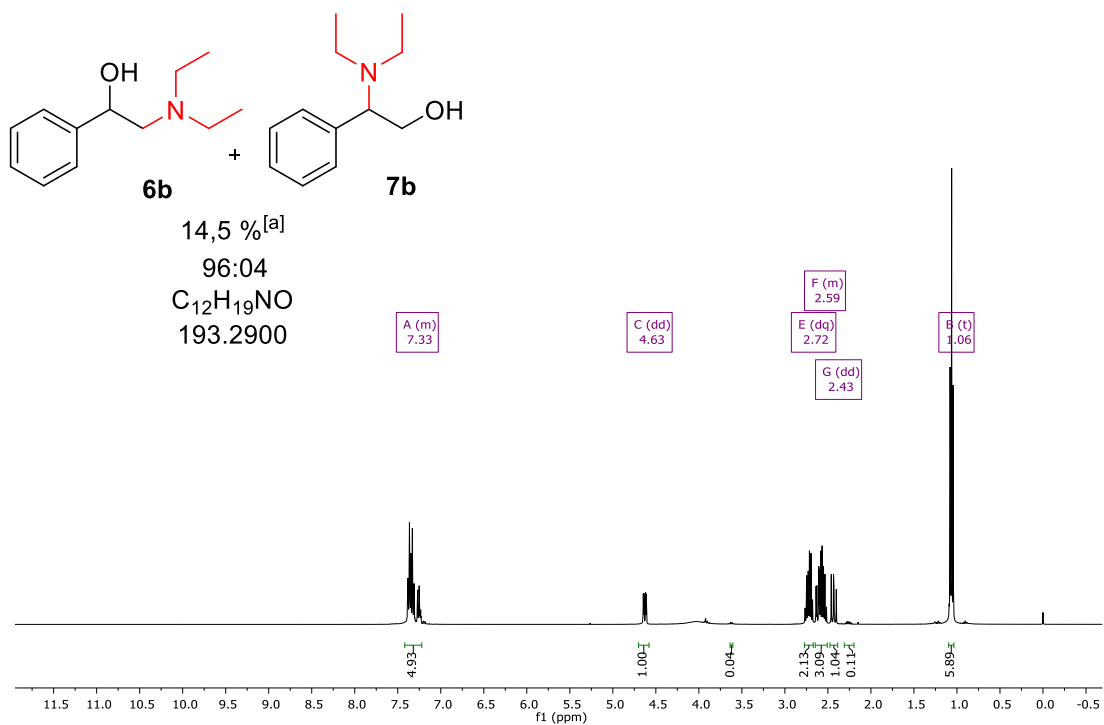




FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2.4. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y de $(\pm)$ -2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ($(\pm)$ -6b + $(\pm)$ -7b)

P.Rivero-PRJ22DEAF.1.fid

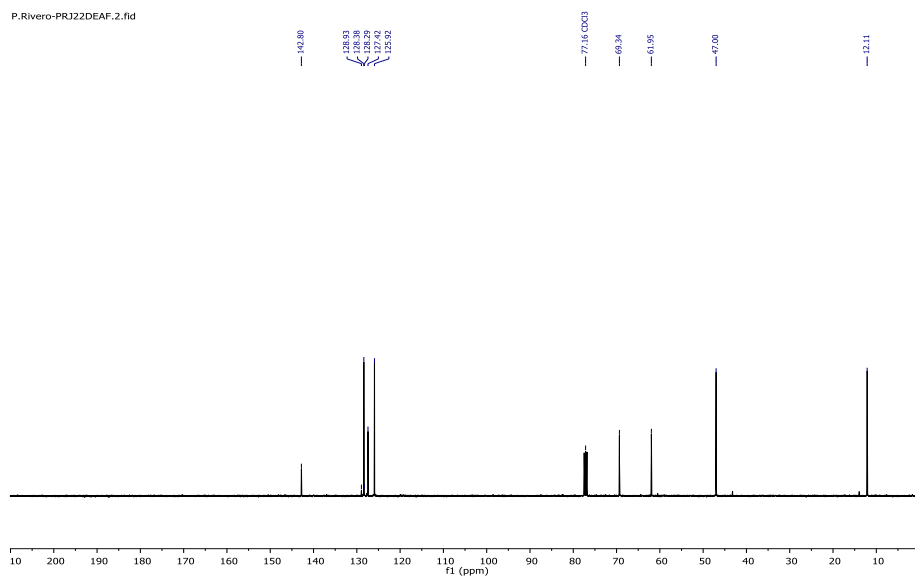




FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2.5. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y de $(\pm)$ -2-(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ($(\pm)$ -6b + $(\pm)$ -7b)

P.Rivero-PRJ22DEAF.2.fid

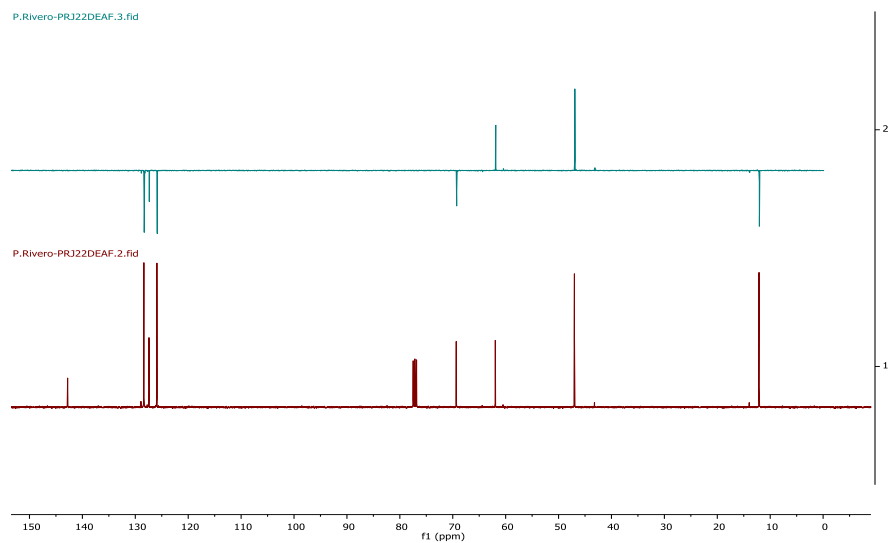


6.2.6. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-(dietilamino)-1-feniletan-1-ol y de $(\pm)$ -2-



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(dietilamino)-2-feniletan-1-ol ((±)-6b + (±)-7b)

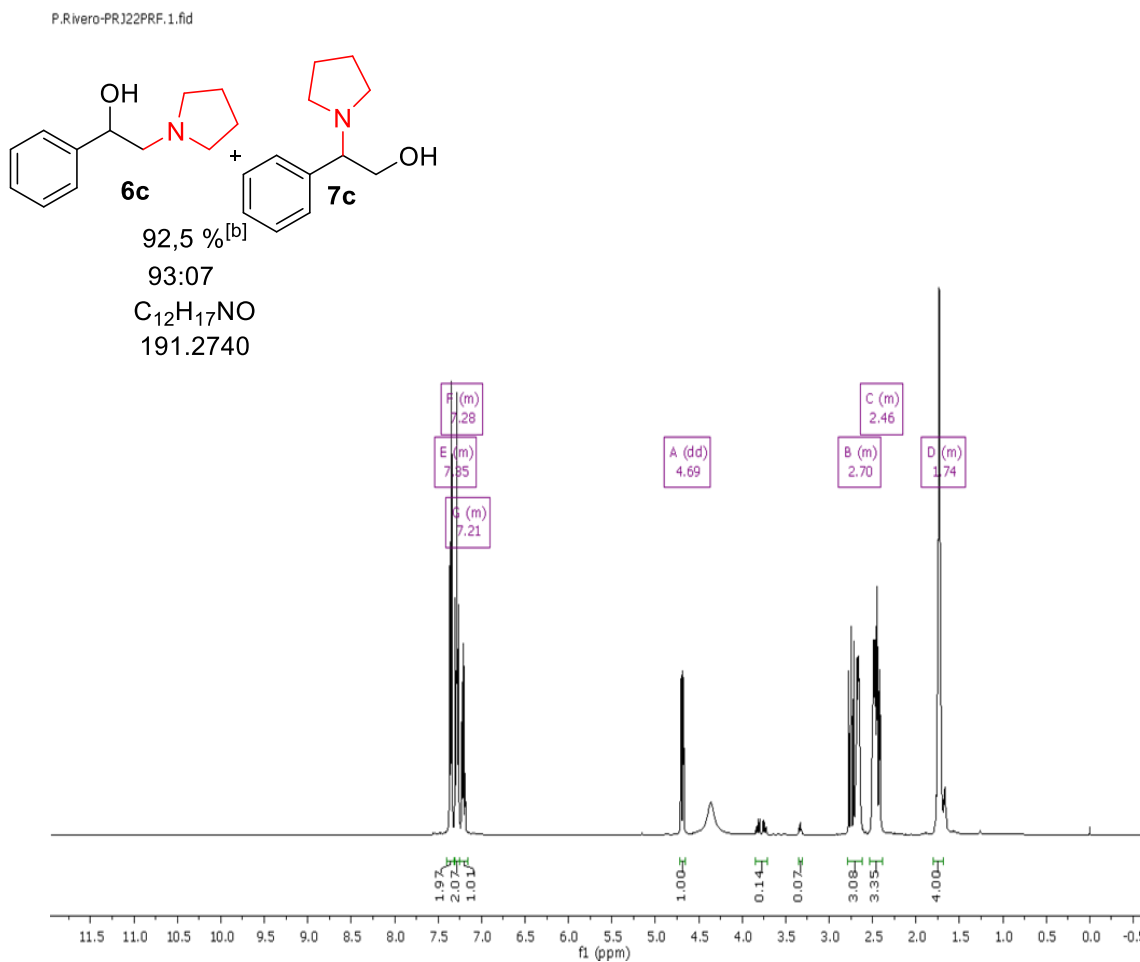


6.2.7. ¹H RMN de (±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y de (±)-2-fenil-2-



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c)



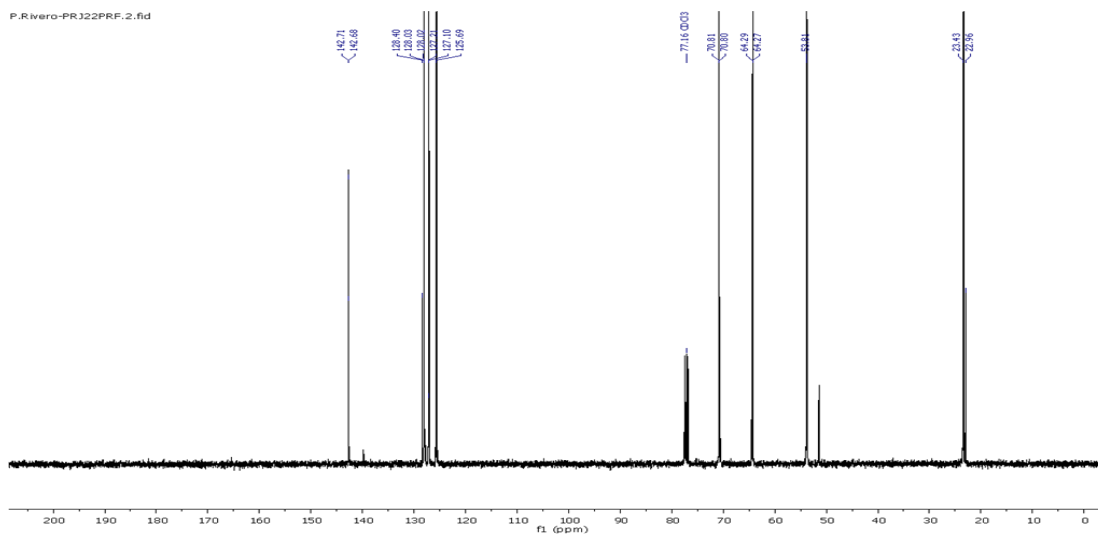
6.2.8. ¹³C RMN de (±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y de (±)-2-fenil-2-

DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

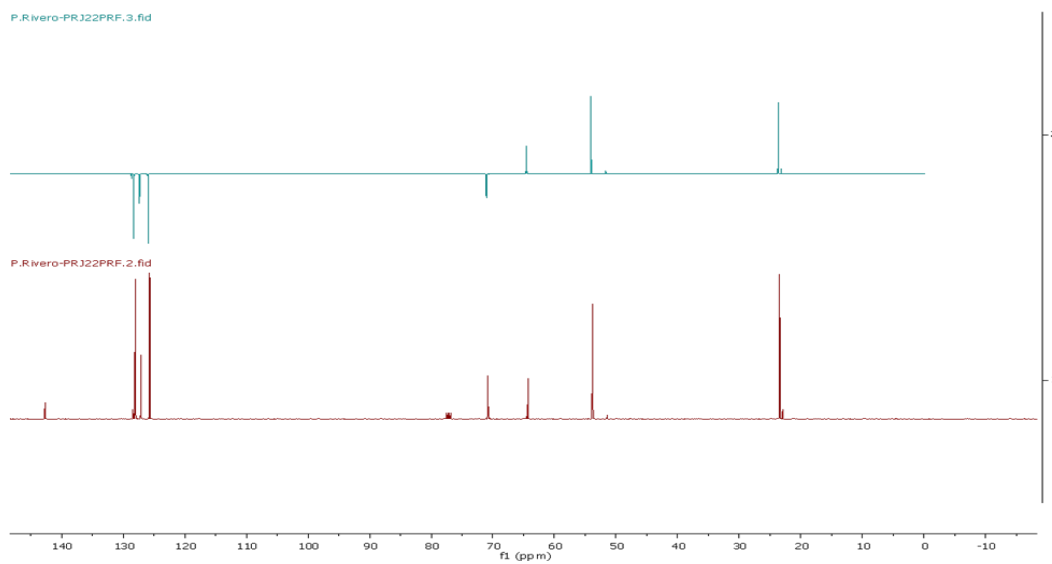


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c)



6.2.9. DEPT RMN de (±)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol y de (±)-2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol ((±)-6c + (±)-7c)

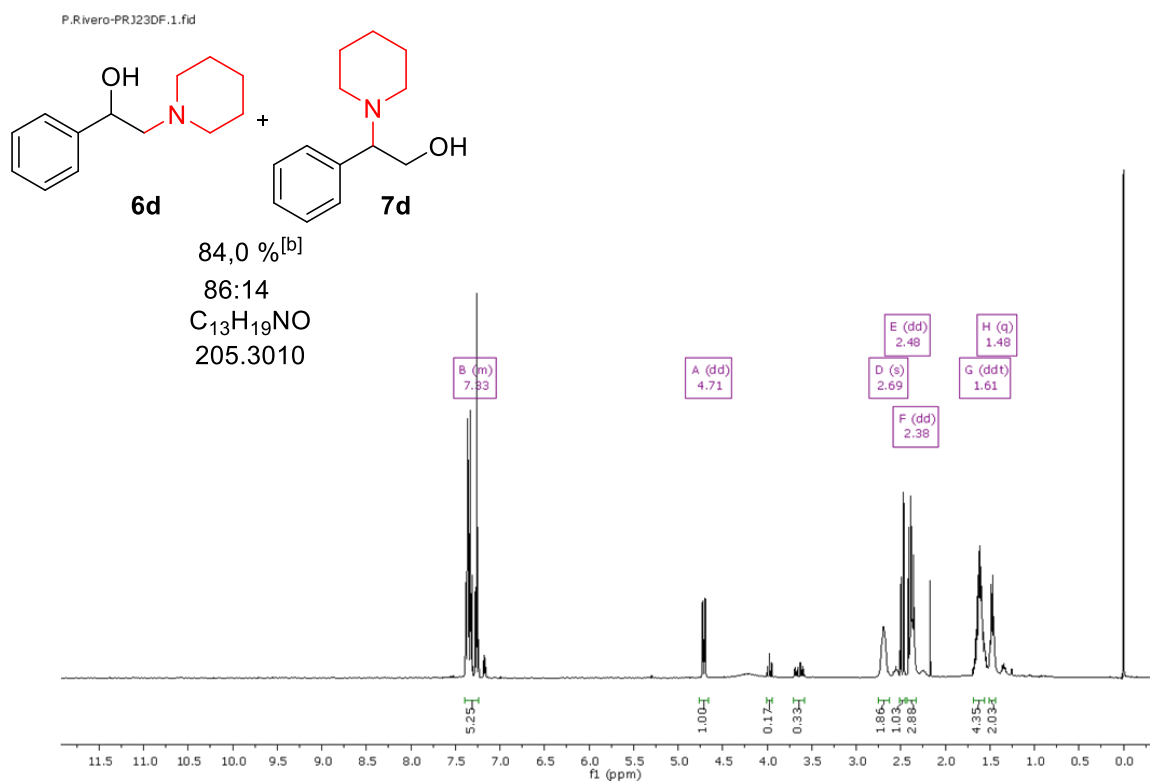


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

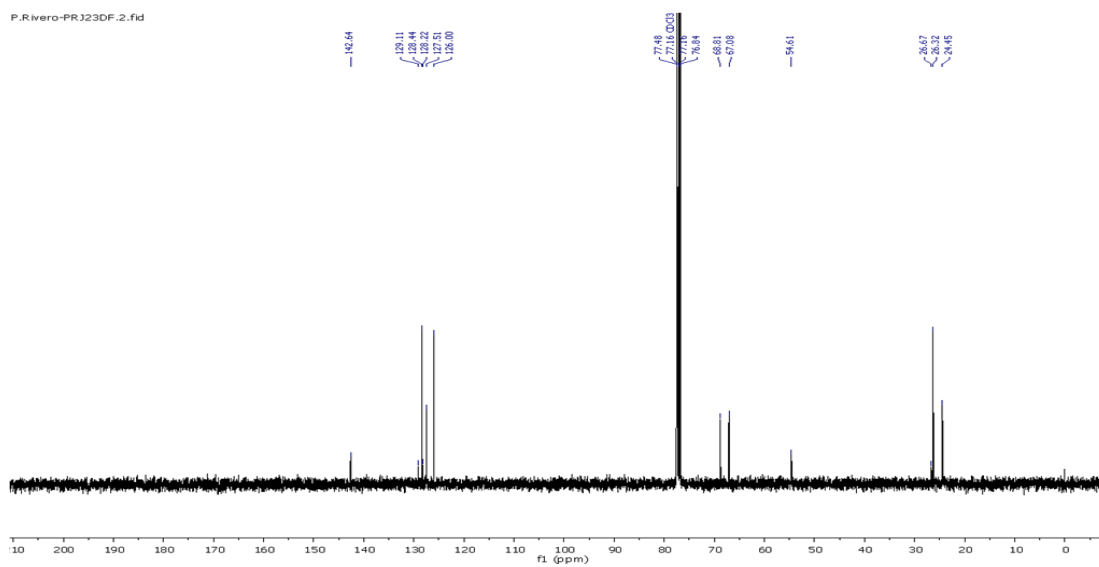
6.2.10. ^1H RMN de ($\pm$)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y de 2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (($\pm$)-6d + ($\pm$)-7d)



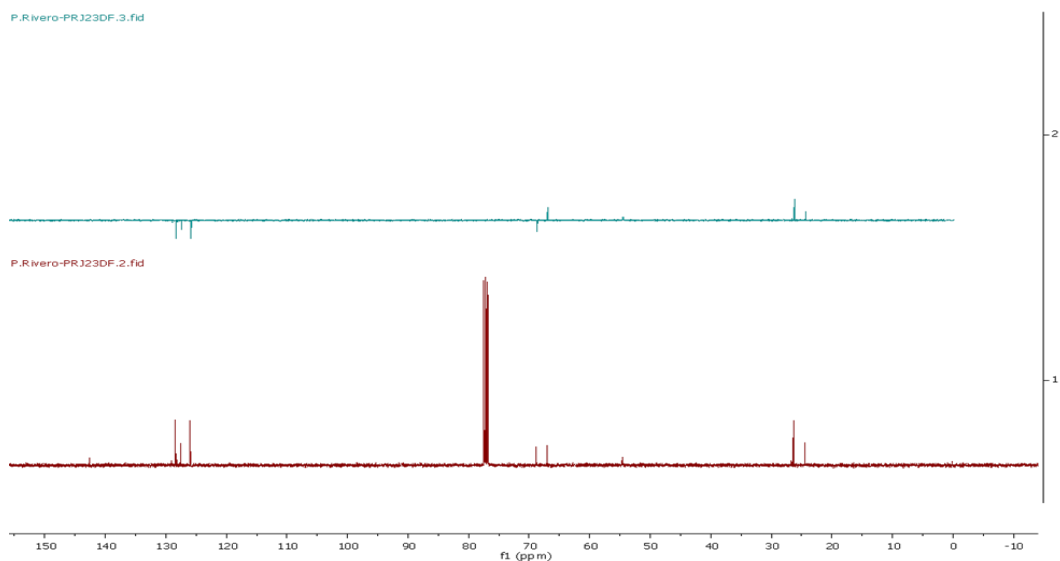


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2.11. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y de 2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6d + $(\pm)$ -7d)



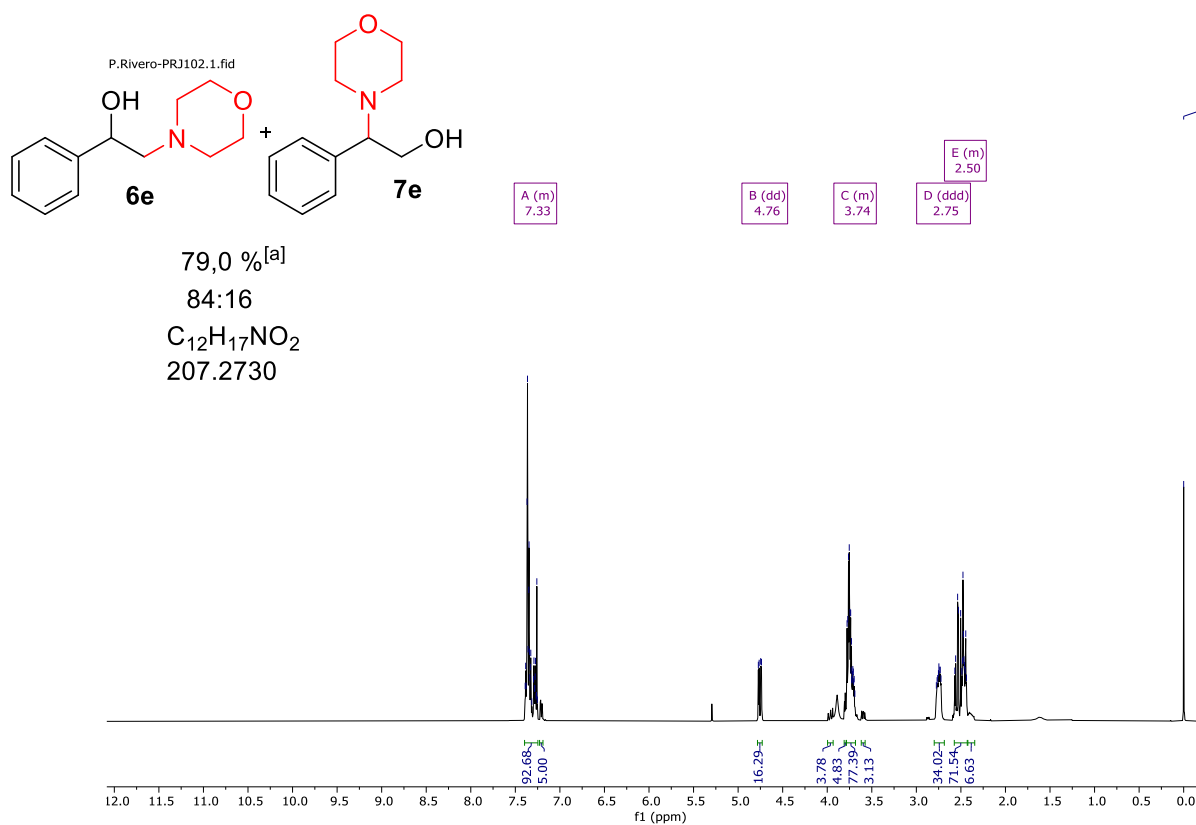
6.2.12. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol y de 2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol $((\pm)$ -6d + $(\pm)$ -7d)





FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

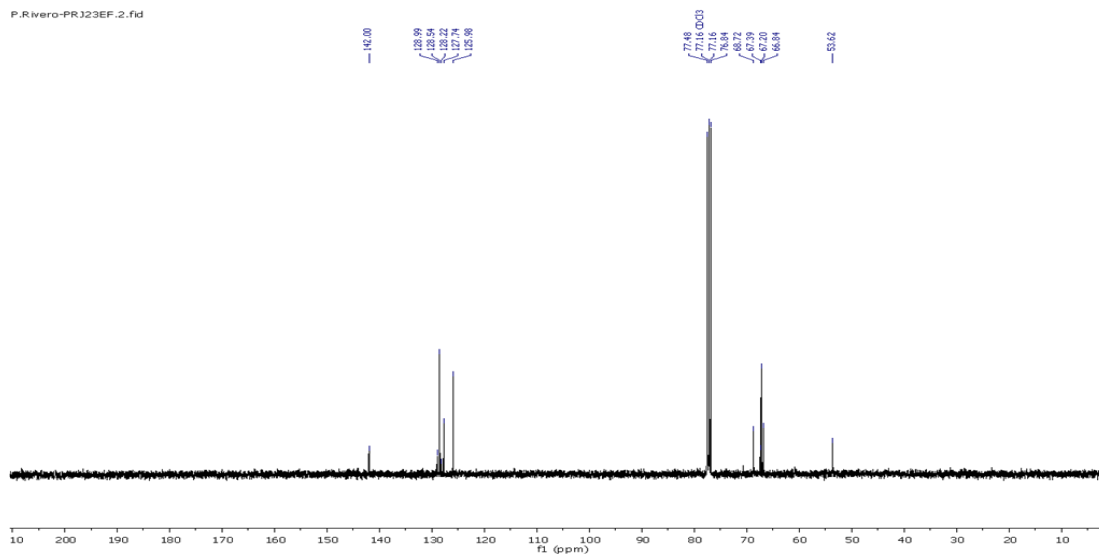
6.2.13. ^1H RMN de ($\pm$)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y de 2-morfolino-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-6e + ($\pm$)-7e)



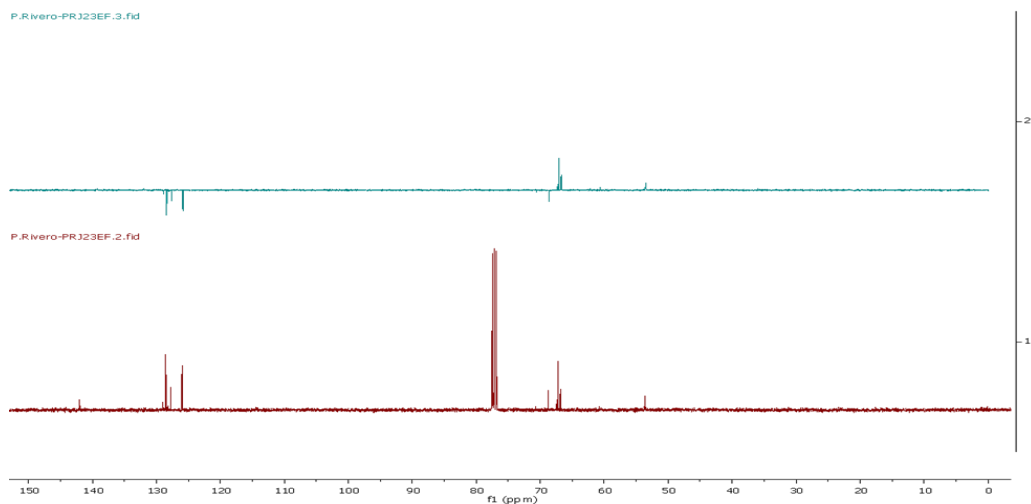


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.2.14. ^{13}C RMN de ($\pm$)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y de 2-morfolino-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-6e + ($\pm$)-7e)



6.2.15. DEPT RMN de ($\pm$)-2-morfolino-1-feniletan-1-ol y de 2-morfolino-2-feniletan-1-ol (($\pm$)-6e + ($\pm$)-7e)

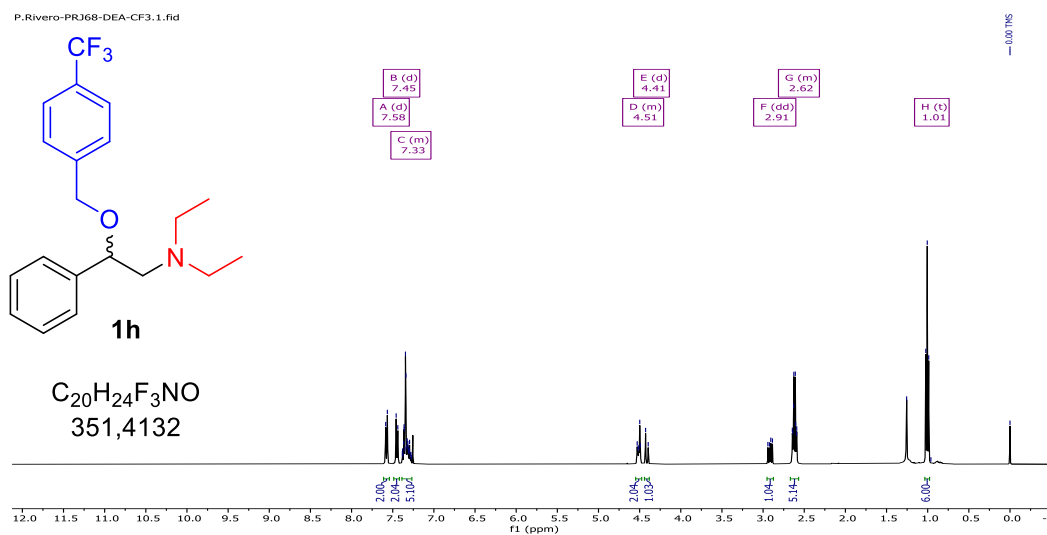




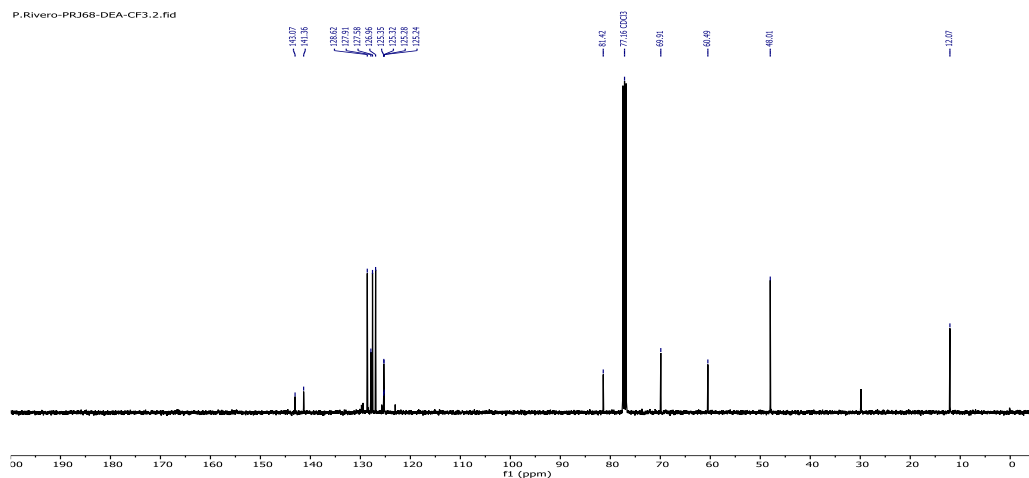
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3. Espectros de la ruta B: apertura final con alcoholes bencílicos.

6.3.1. ^1H RMN de $(\pm)$ -*N,N*-dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h)



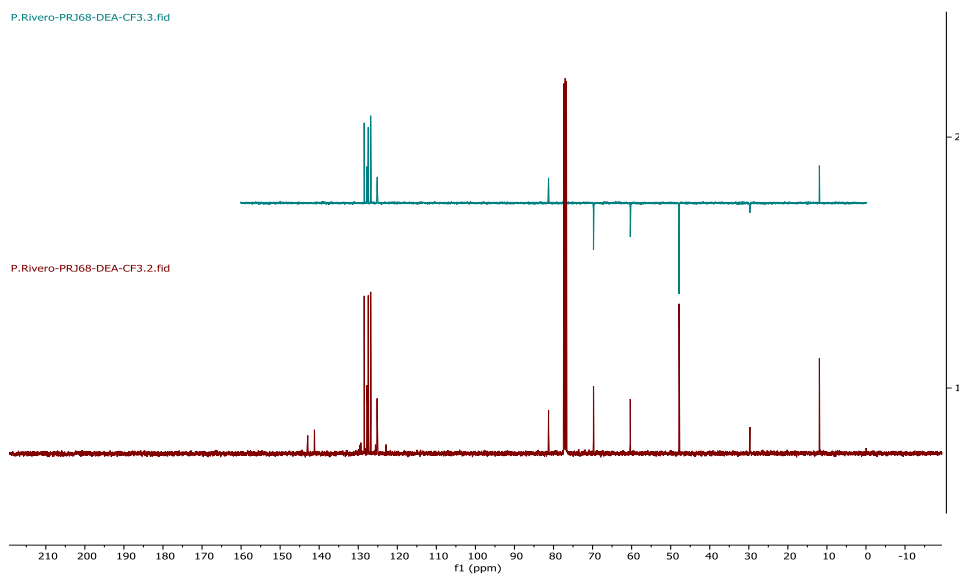
6.3.2. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -*N,N*-dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h)



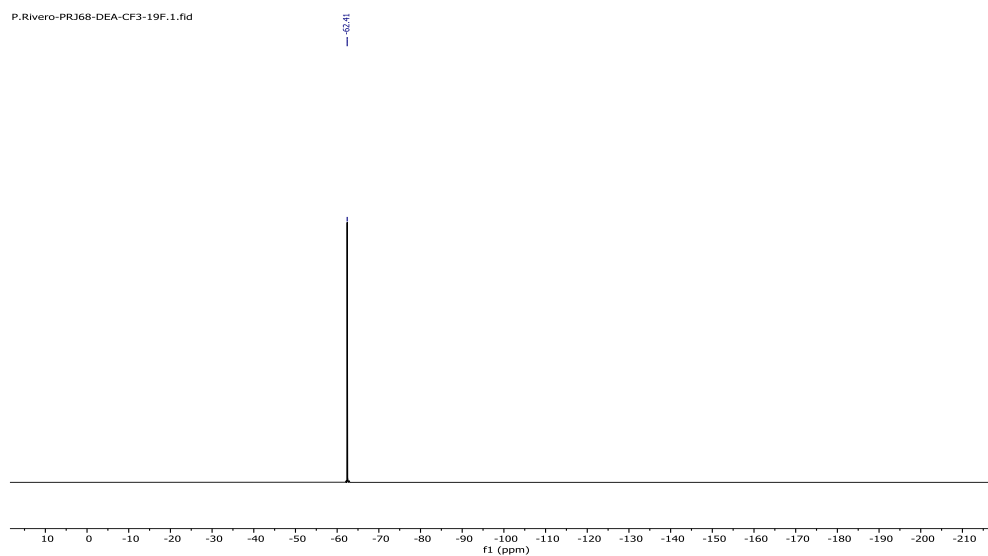


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.3. DEPT RMN de (±)-N,N-dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h)



6.3.4. ¹⁹F RMN de (±)-N,N-dietil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1h)



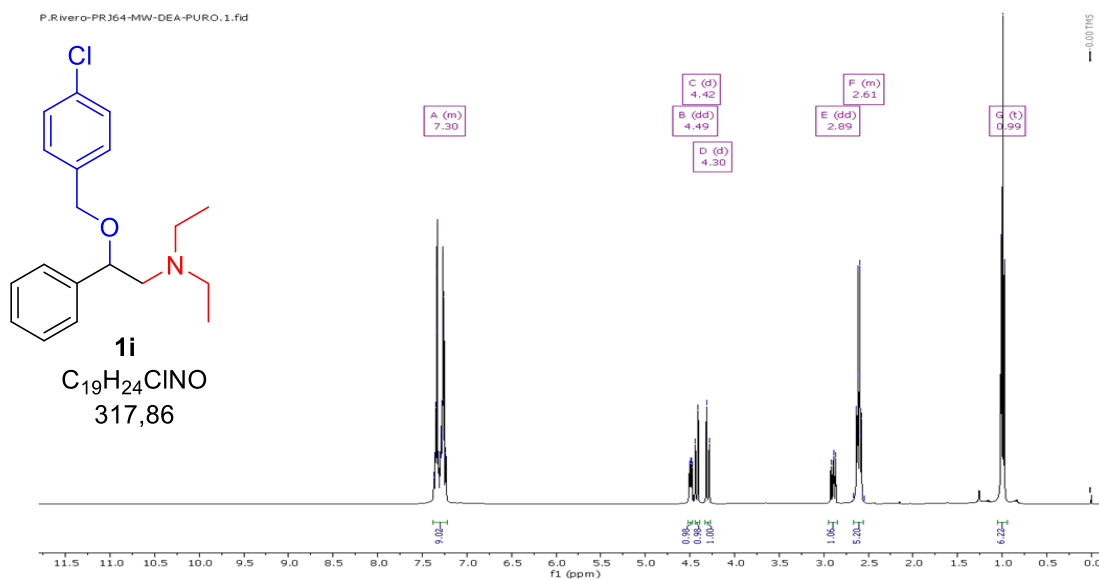
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



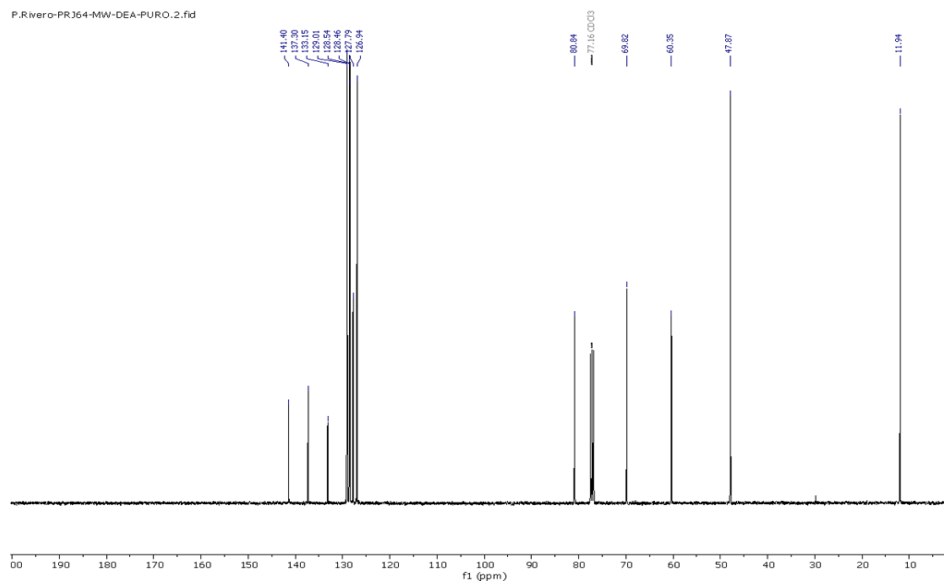
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.5. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina

(1i)



6.3.6. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina (1i)

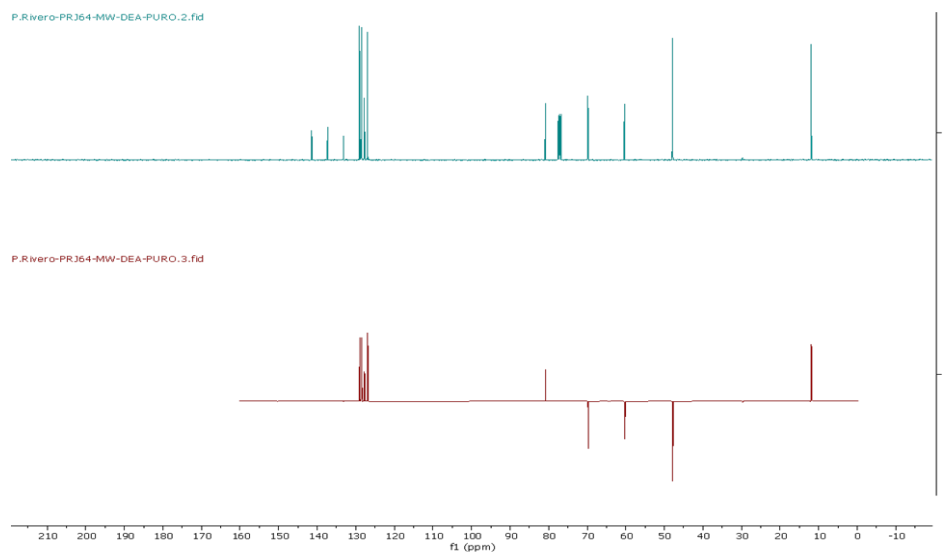


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

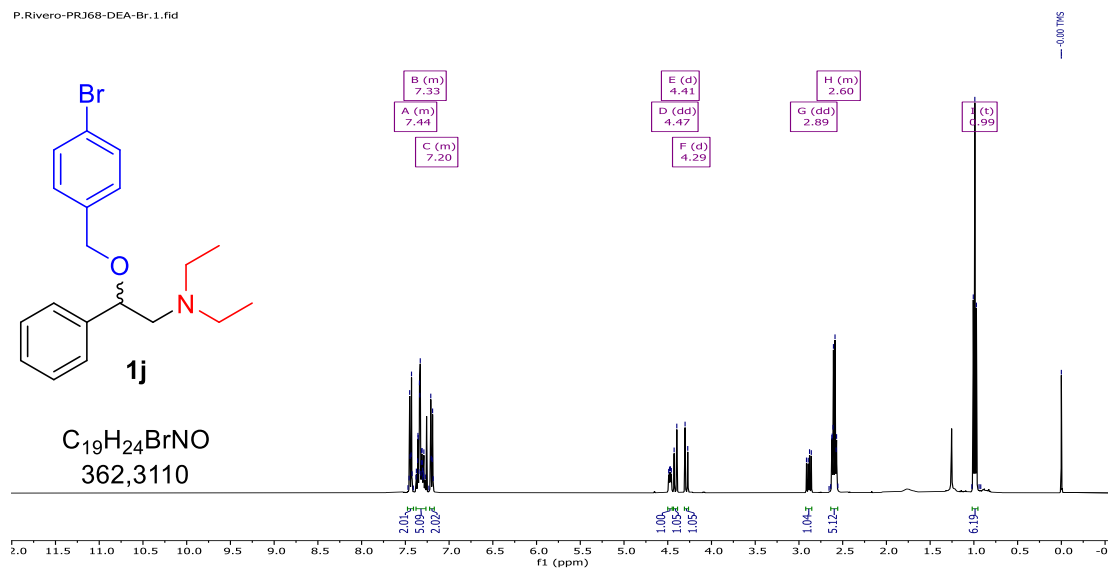


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.7. DEPT RMN de (±)-2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-
amina (1i)



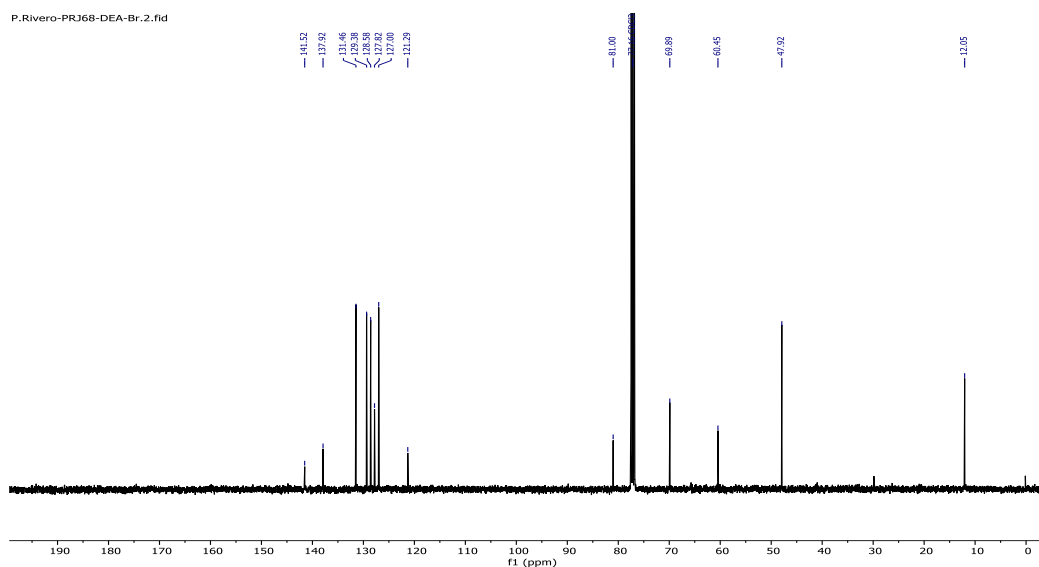
6.3.8. ¹H RMN de (±)-2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-
amina (1j)



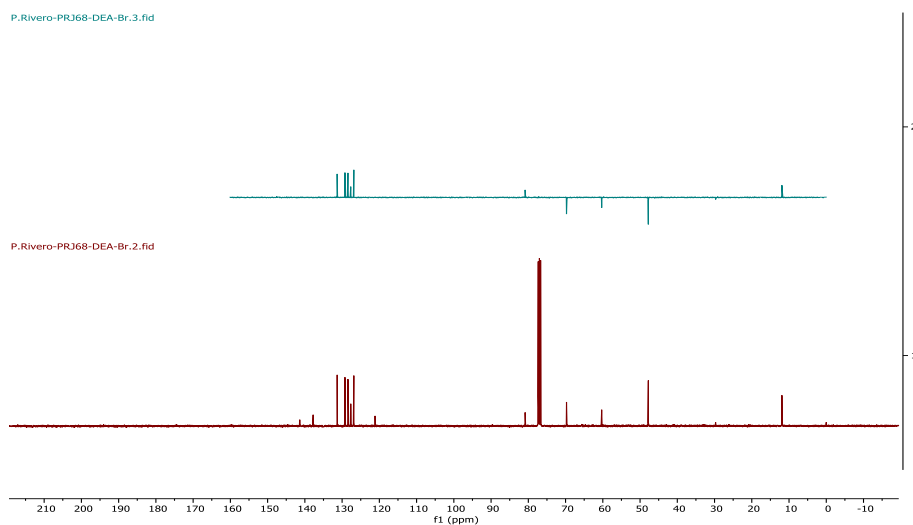


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.9. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-
amina (1j)



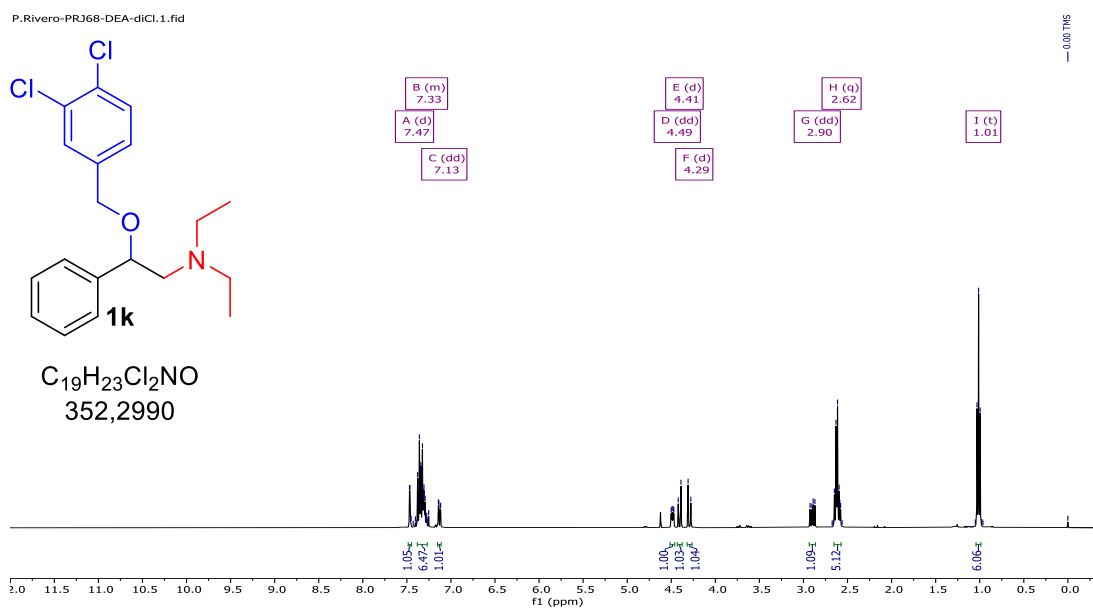
6.3.10. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-
feniletan-1-amina (1j)



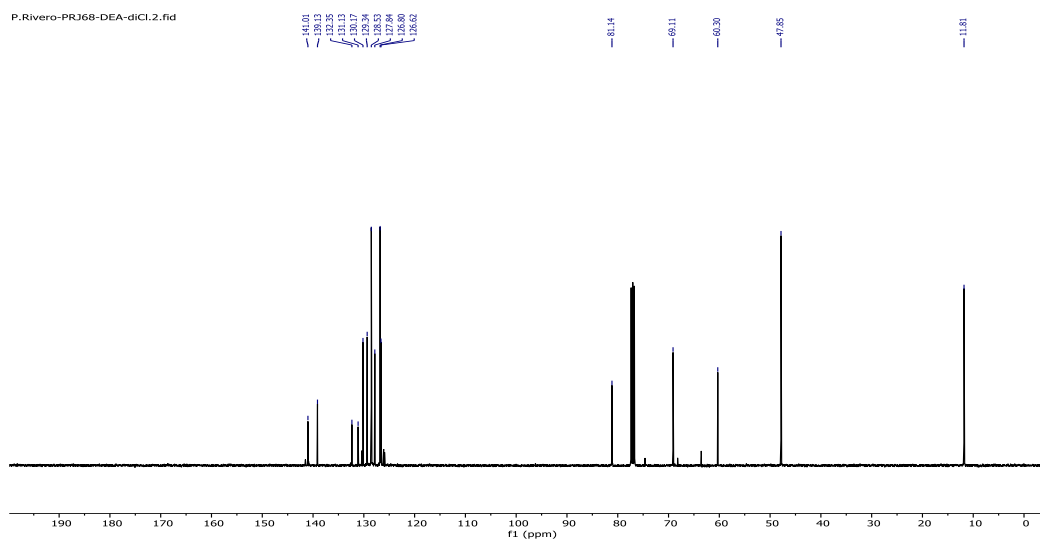


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.11. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina (1k)



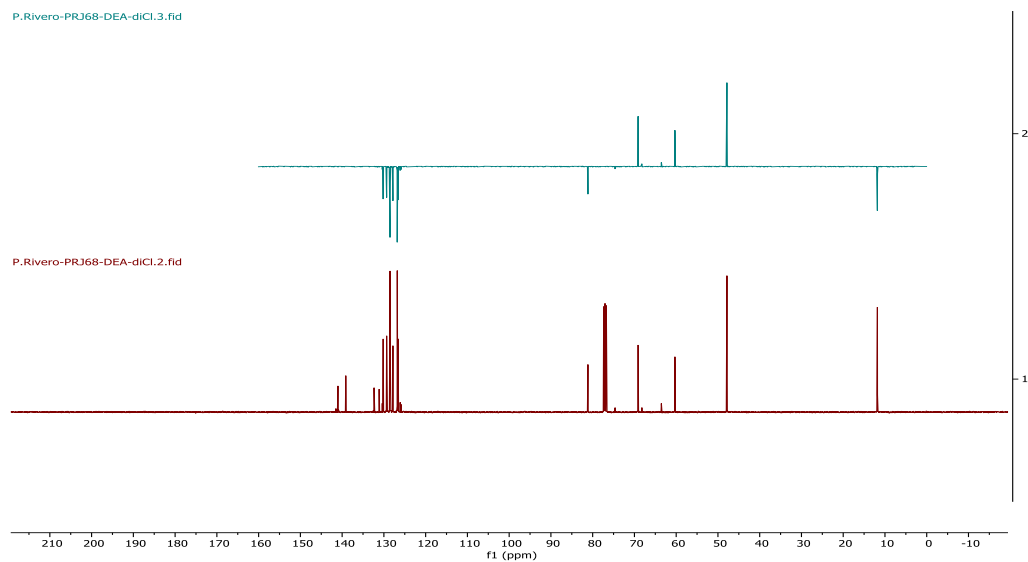
6.3.12. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina (1k)



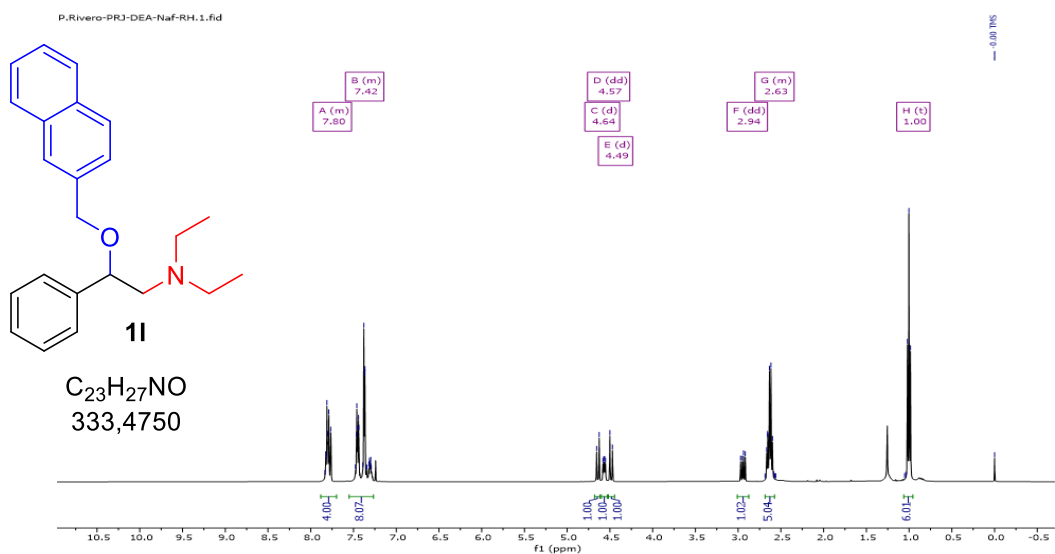


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.13. DEPT RMN de $(\pm)$ -2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dietil-2-feniletan-1-amina (1k)



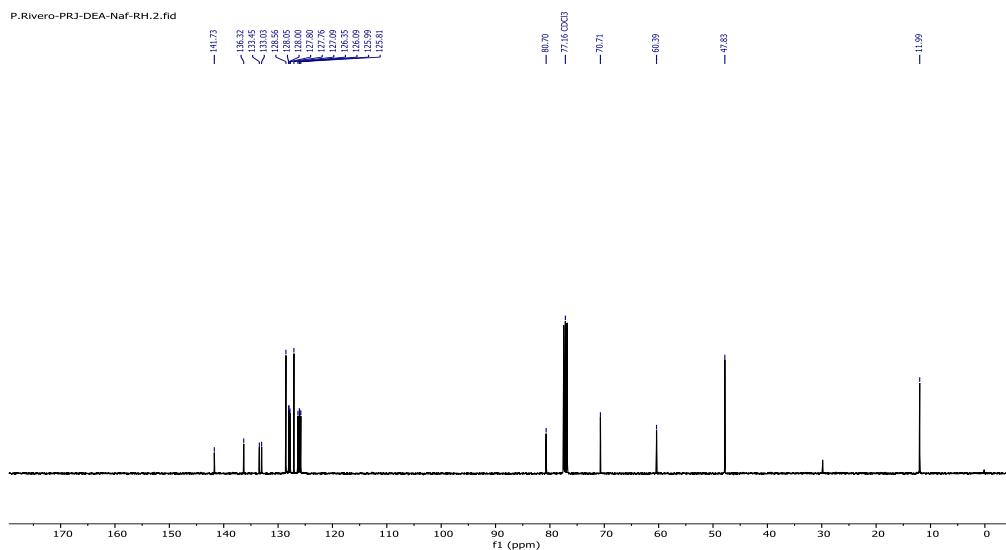
6.3.14. ^1H RMN de $(\pm)$ -*N,N*-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1l)



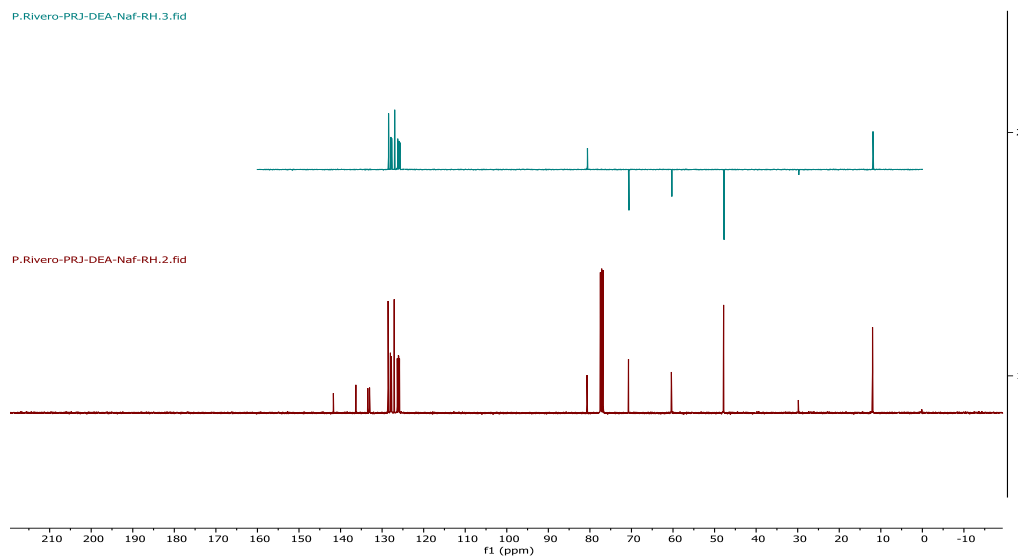


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.15. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -*N,N*-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1I)



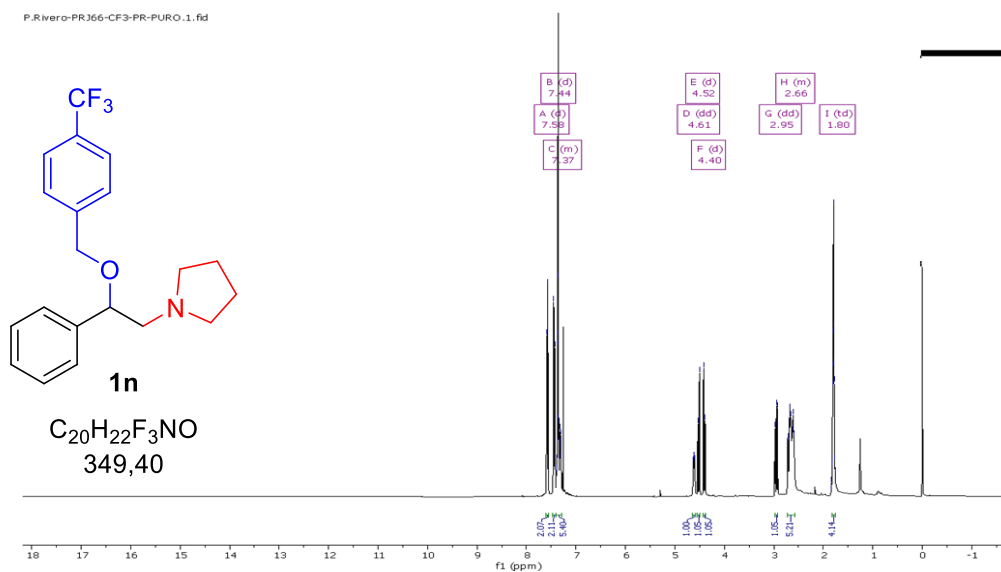
6.3.16. DEPT RMN de $(\pm)$ -*N,N*-dietil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1I)



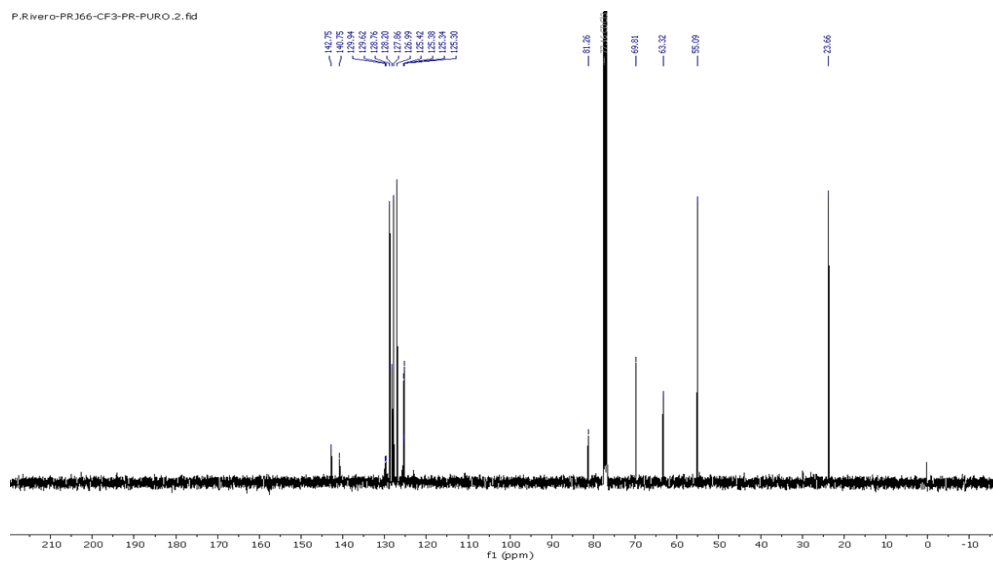


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.17. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n)



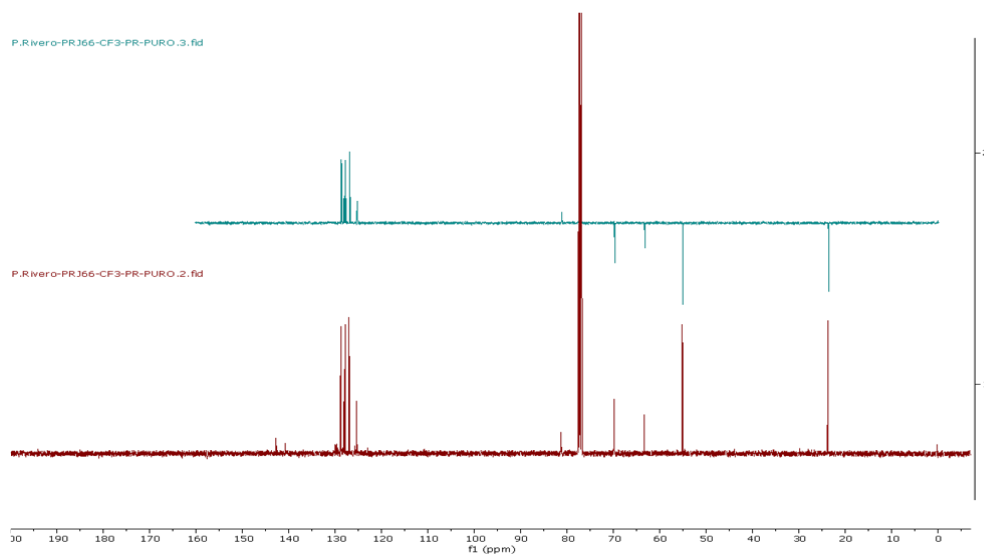
6.3.18. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n)



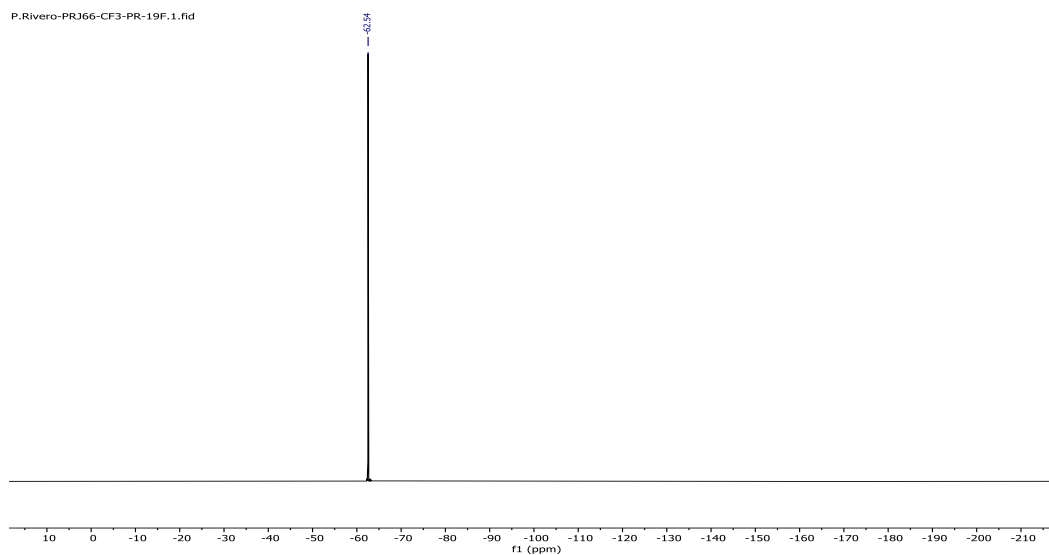


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.19. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n)



6.3.20. ^{19}F RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)pirrolidina (1n)



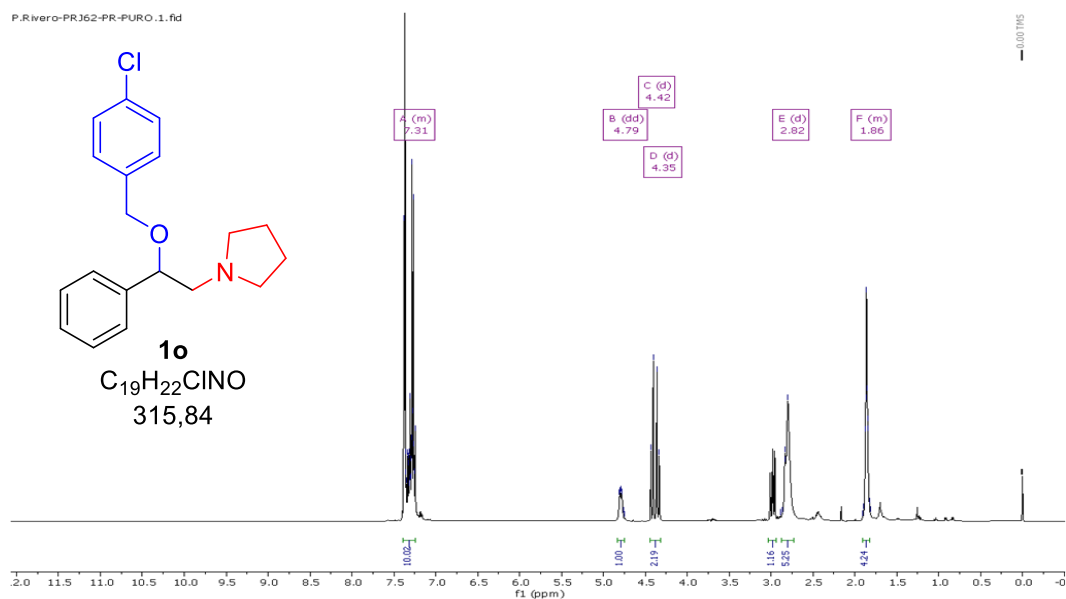
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



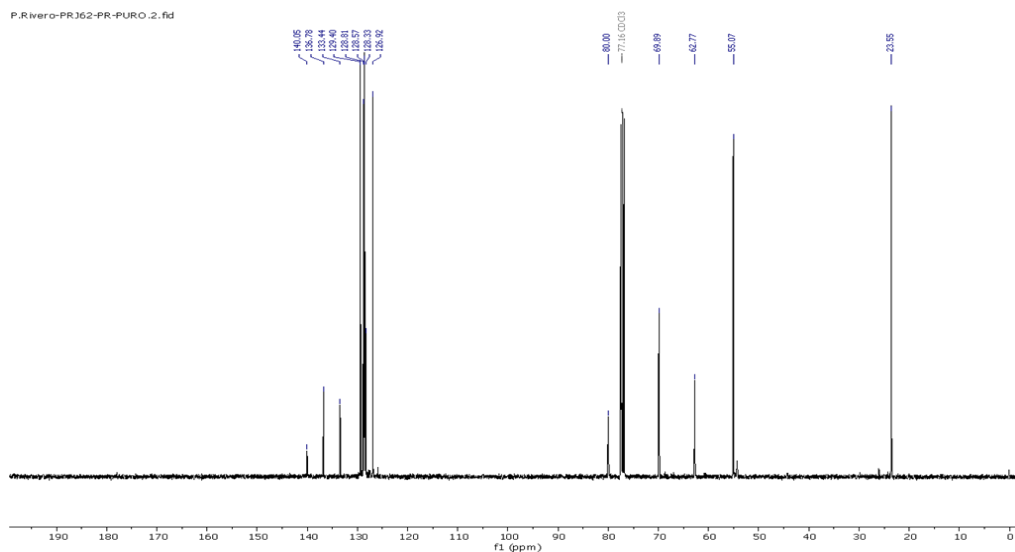
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.21. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina

(1o)



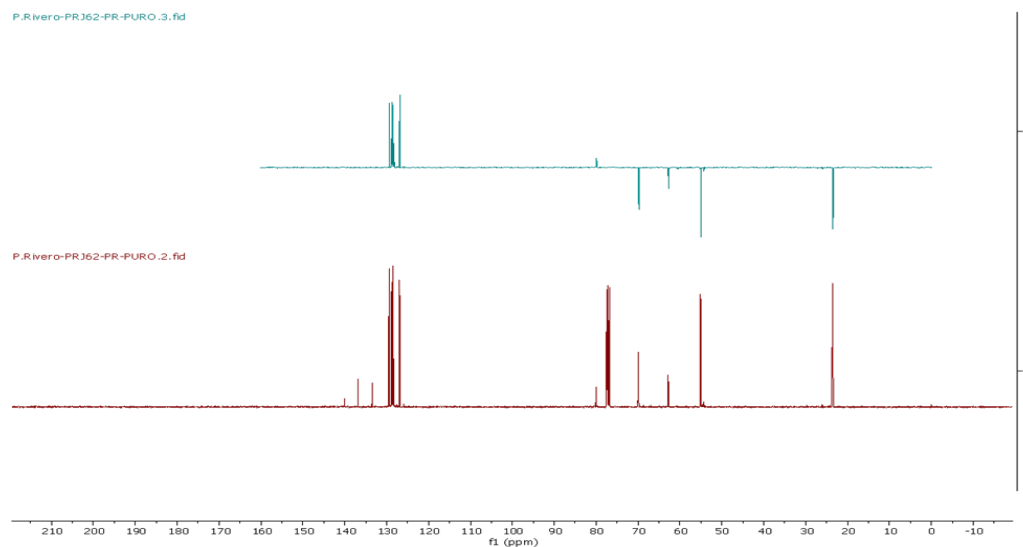
6.3.22. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1o)



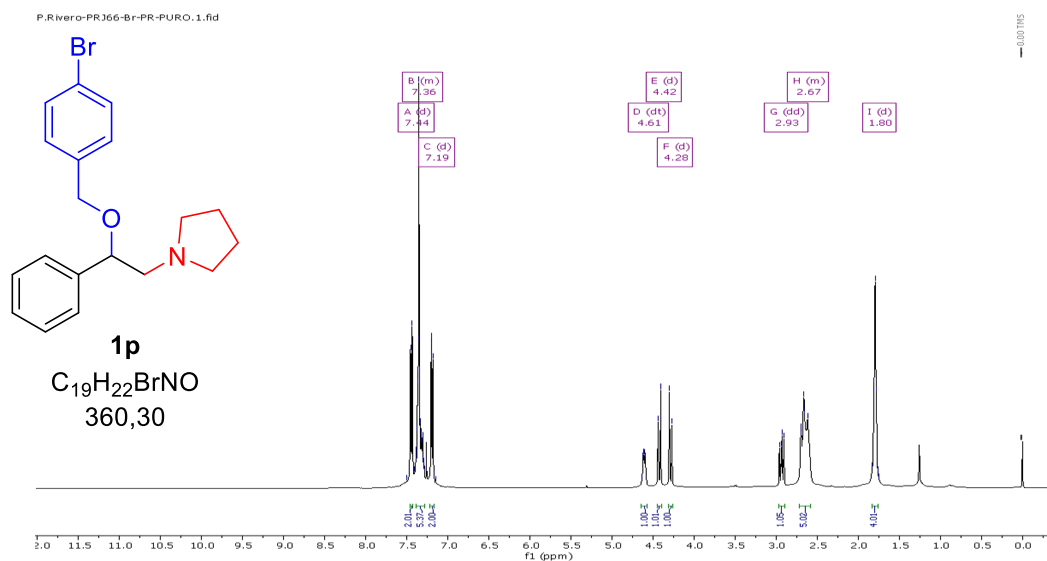


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.23. DEPT RMN de (±)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1o)



6.3.24. ^1H RMN de (±)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1p)

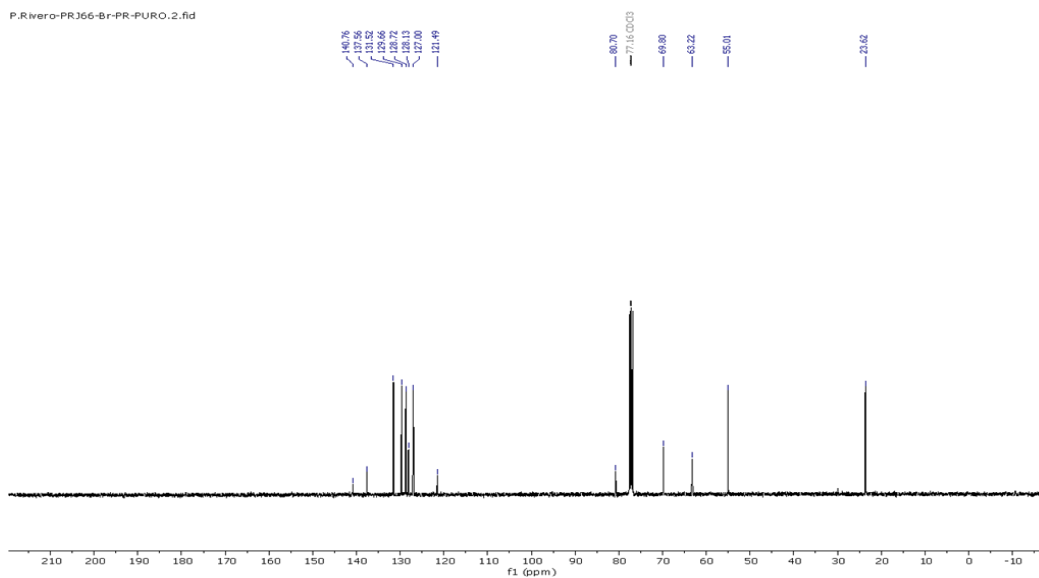




FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

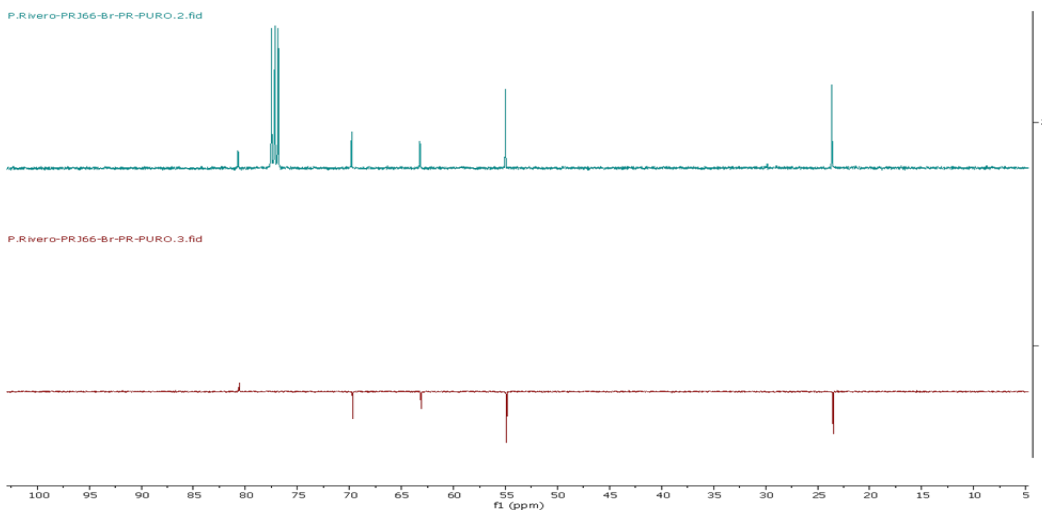
6.3.25. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1p)

P.Rivero-PRJ66-Br-PR-PURO.2.fid



6.3.26. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1p)

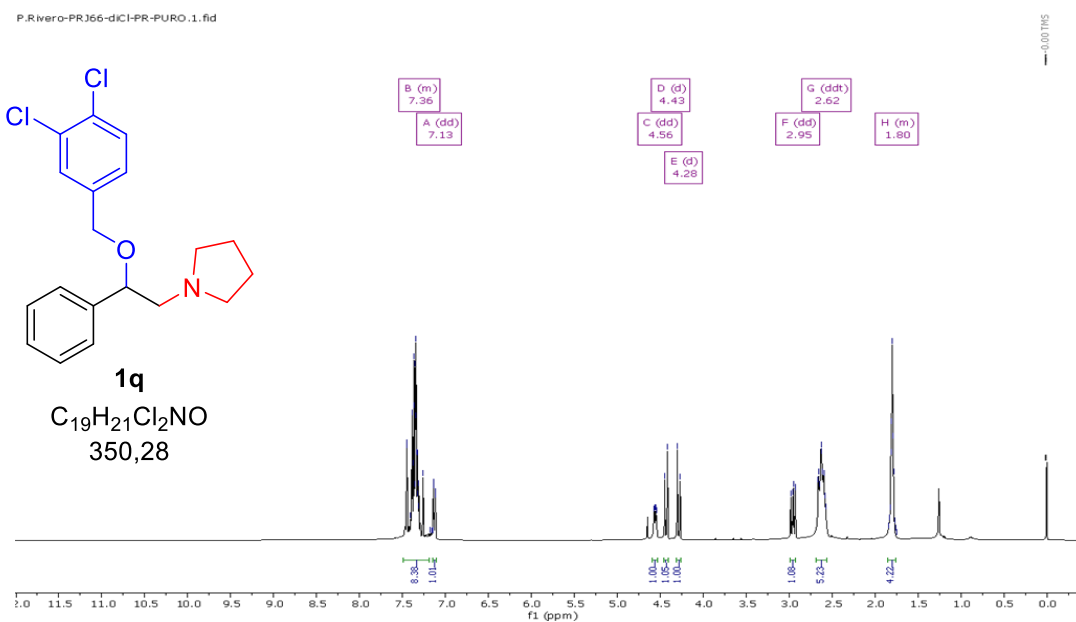
P.Rivero-PRJ66-Br-PR-PURO.2.fid



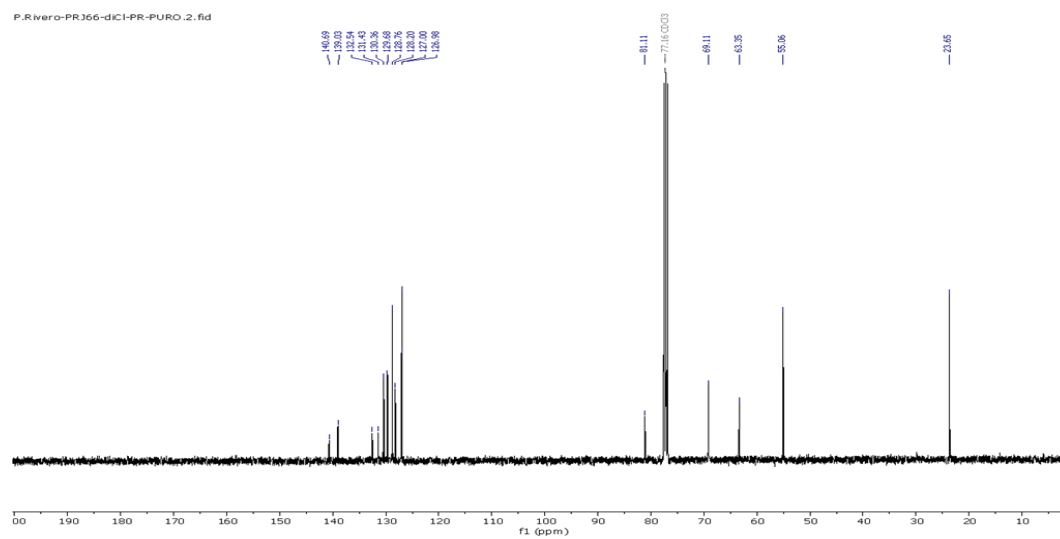


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.27. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1q)



6.3.28. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1q)

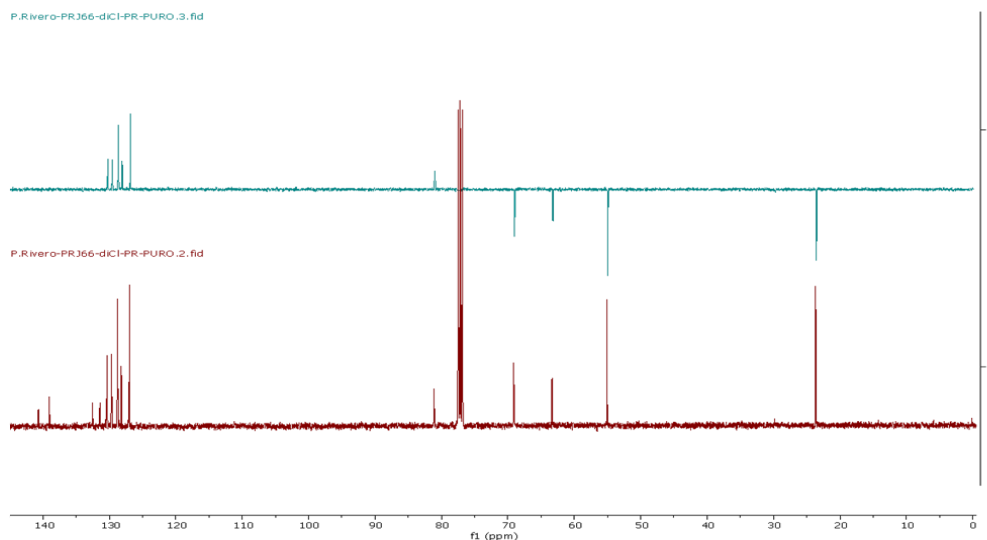


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

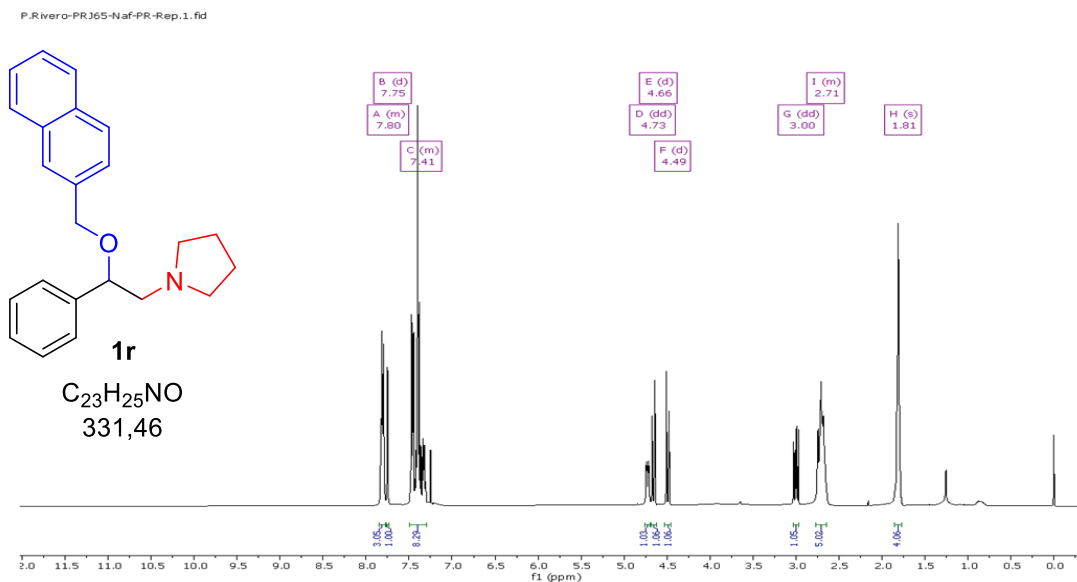


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.29. DEPT RMN de (±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina (1q)



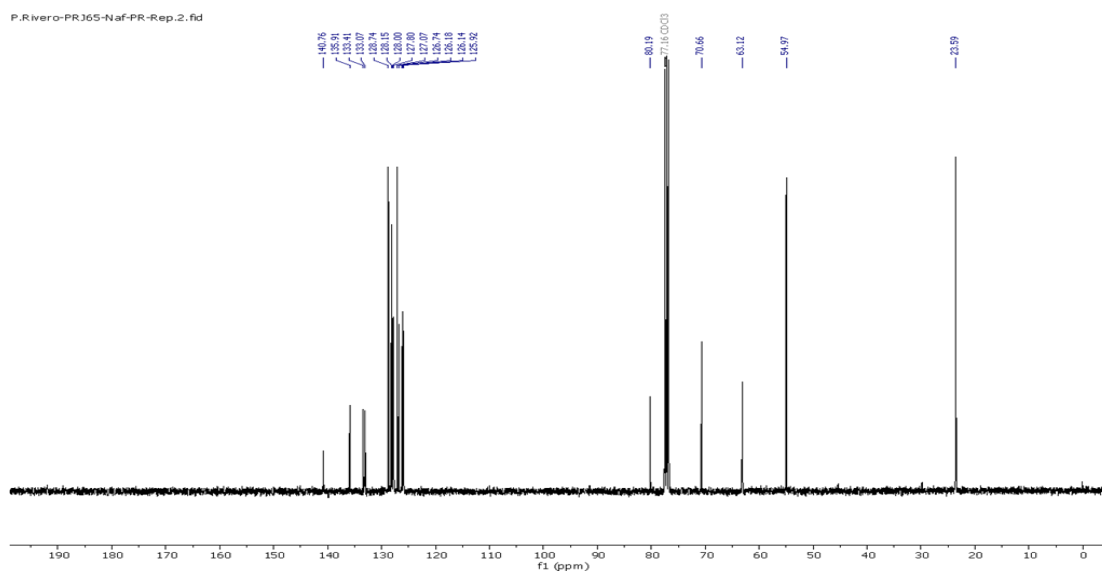
6.3.30. ¹H RMN de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina (1r)



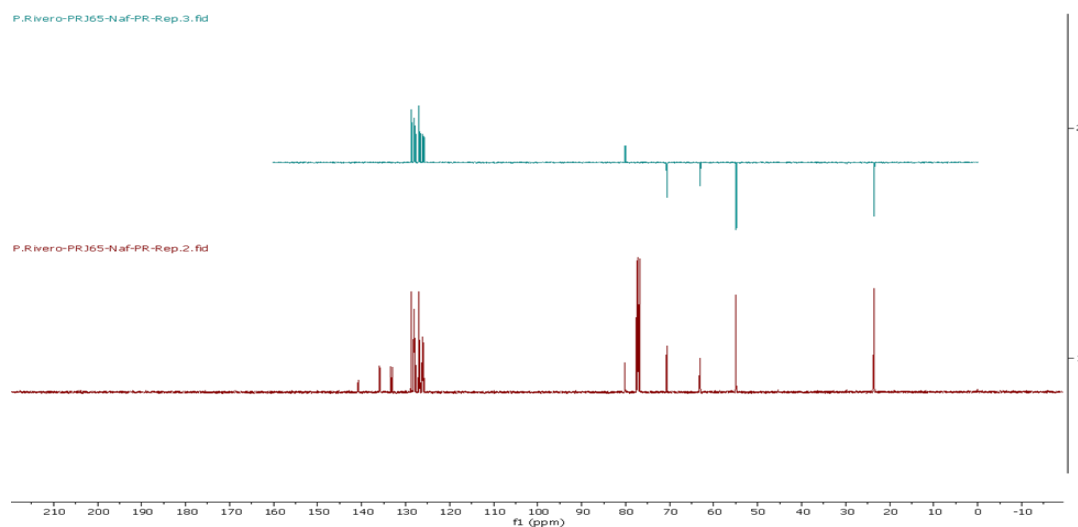


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.31. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina (1r)



6.3.32. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)pirrolidina (1r)



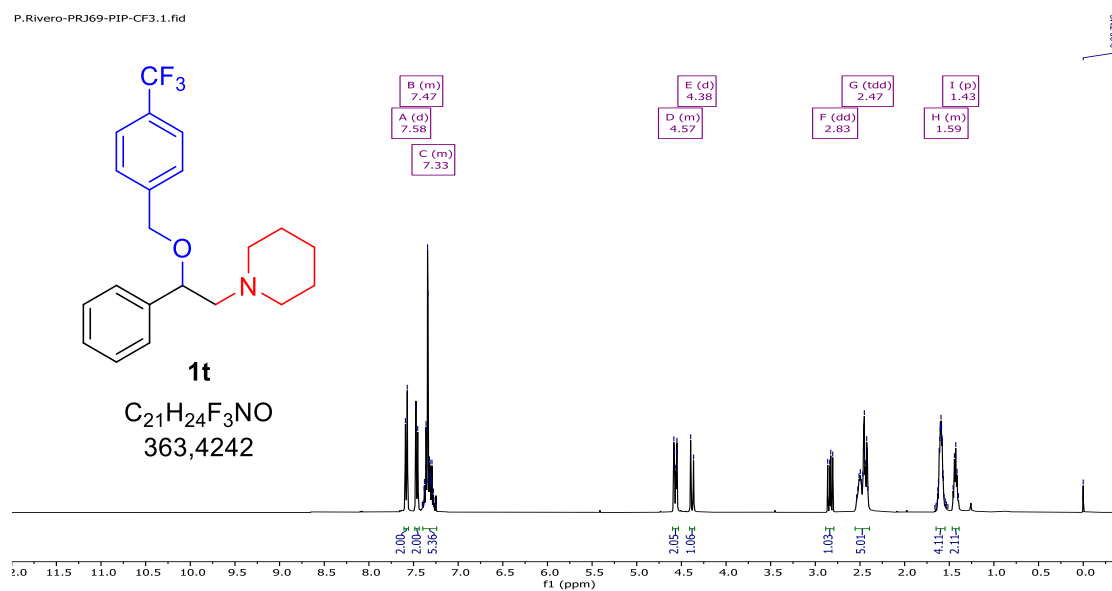
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

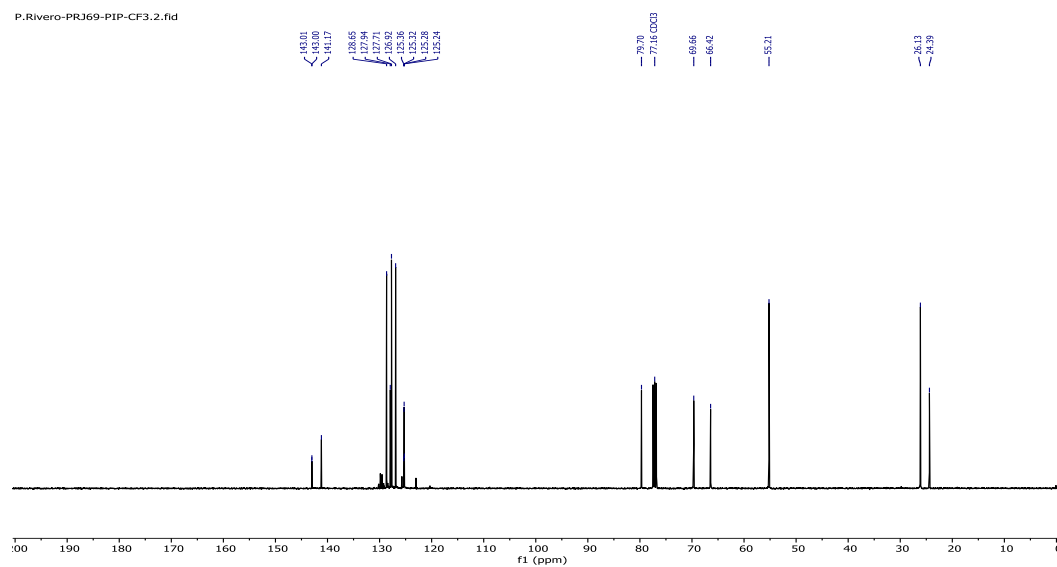
6.3.33. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t)

P.Rivero-PRJ69-PIP-CF3.1.fid



6.3.34. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t)

P.Rivero-PRJ69-PIP-CF3.2.fid

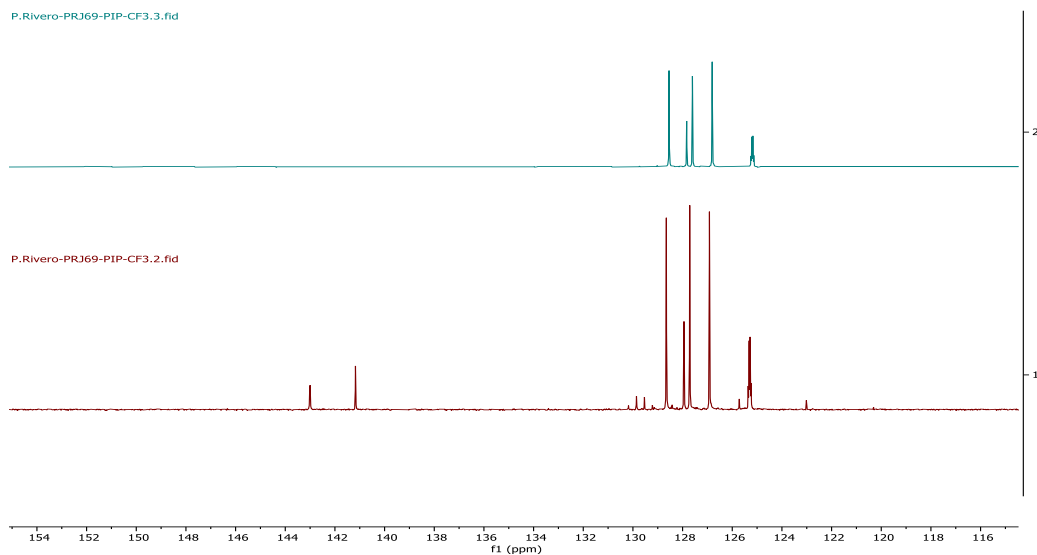


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

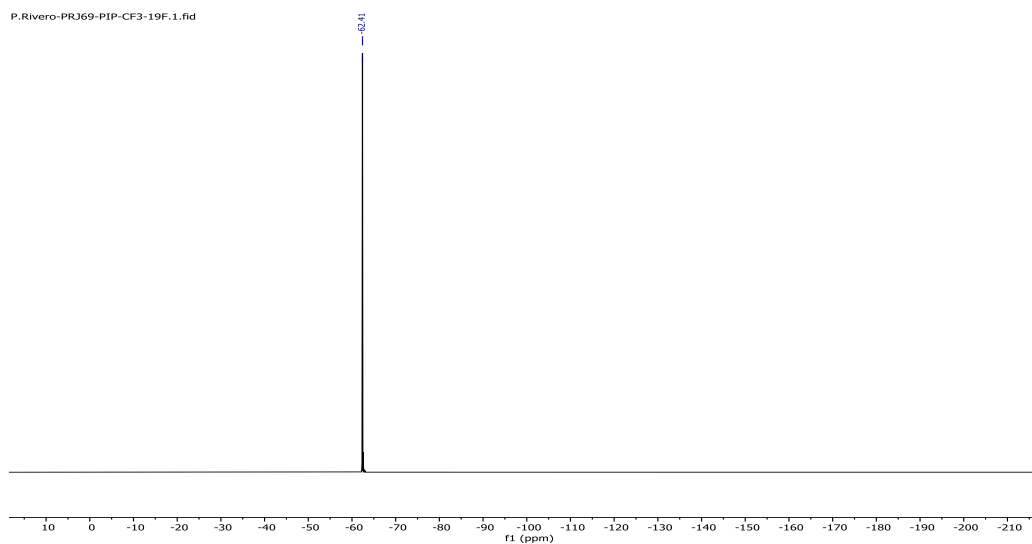


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.35. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t)



6.3.36. ^{19}F RMN de $(\pm)$ -1-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)piperidina (1t)



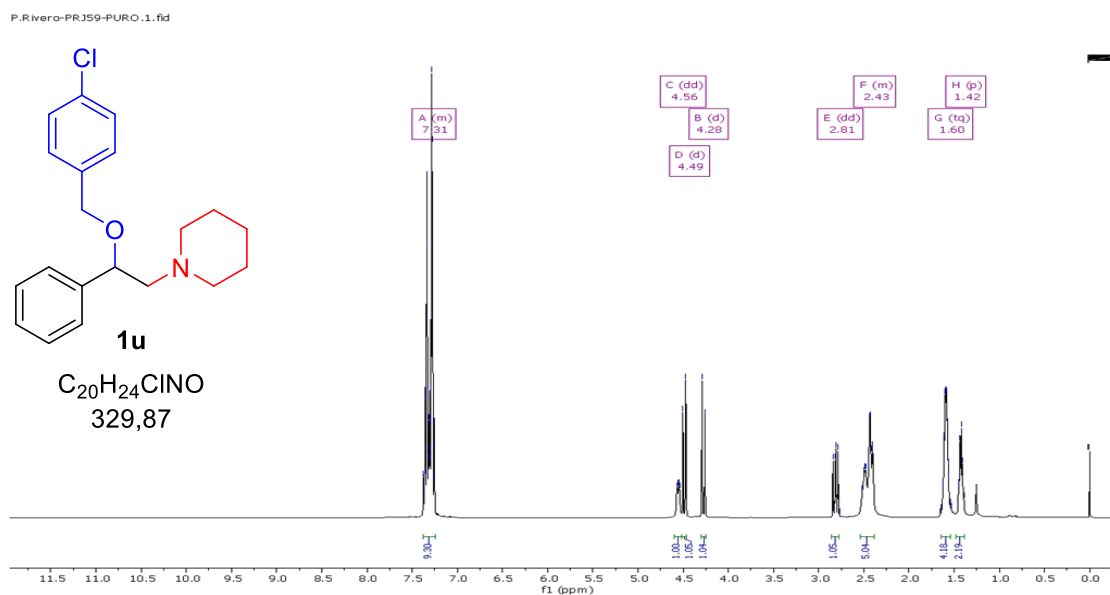
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



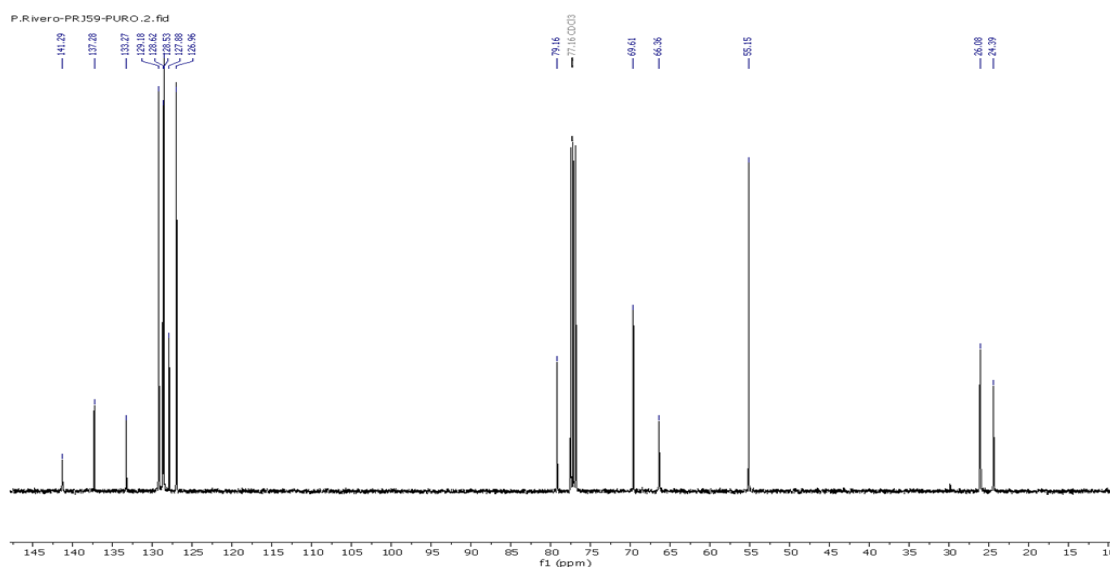
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.37. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina

(1u)



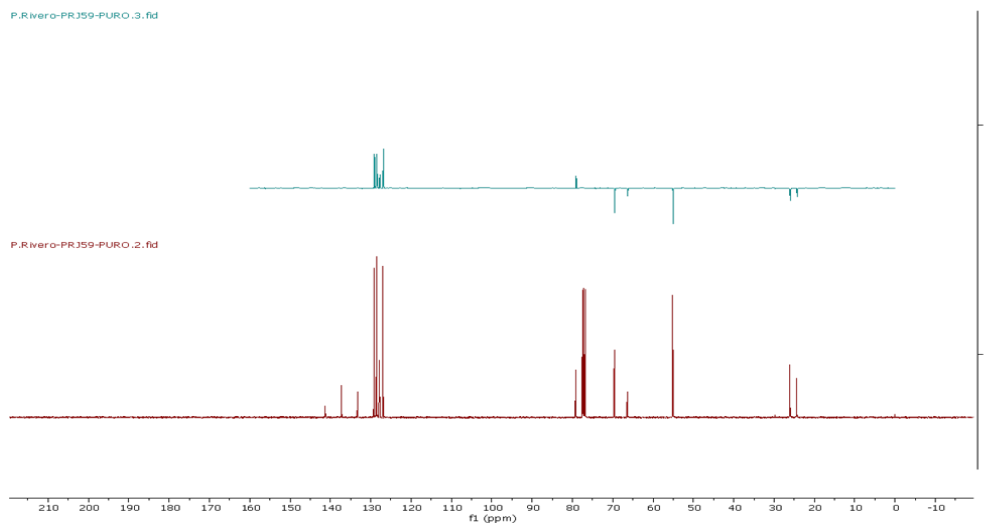
6.3.38. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1u)



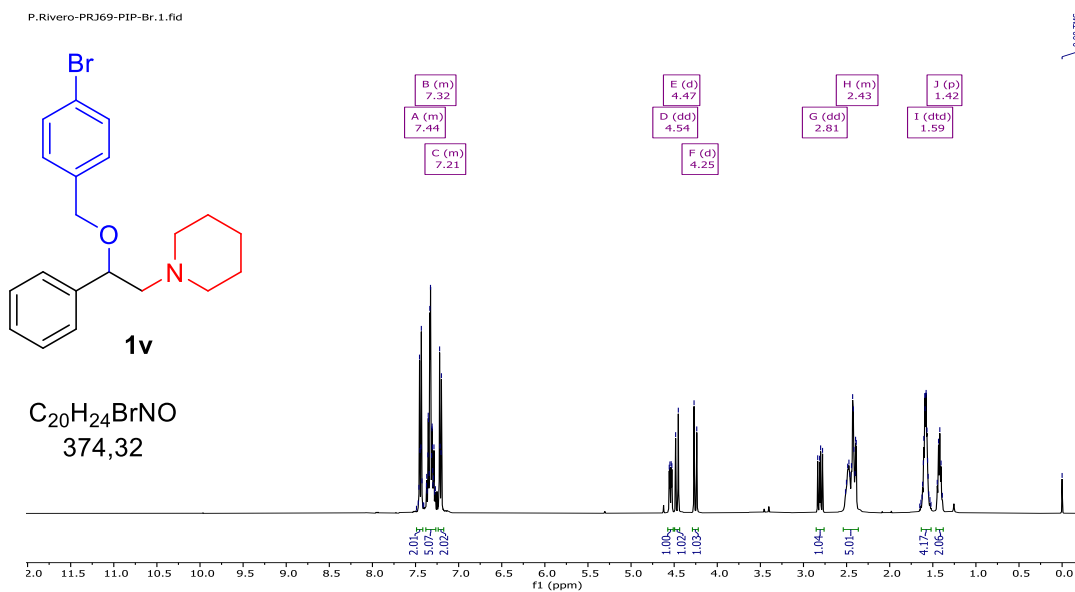


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.39. DEPT RMN de (±)-1-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1u)



6.3.40. ¹H RMN de (±)-1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1v)

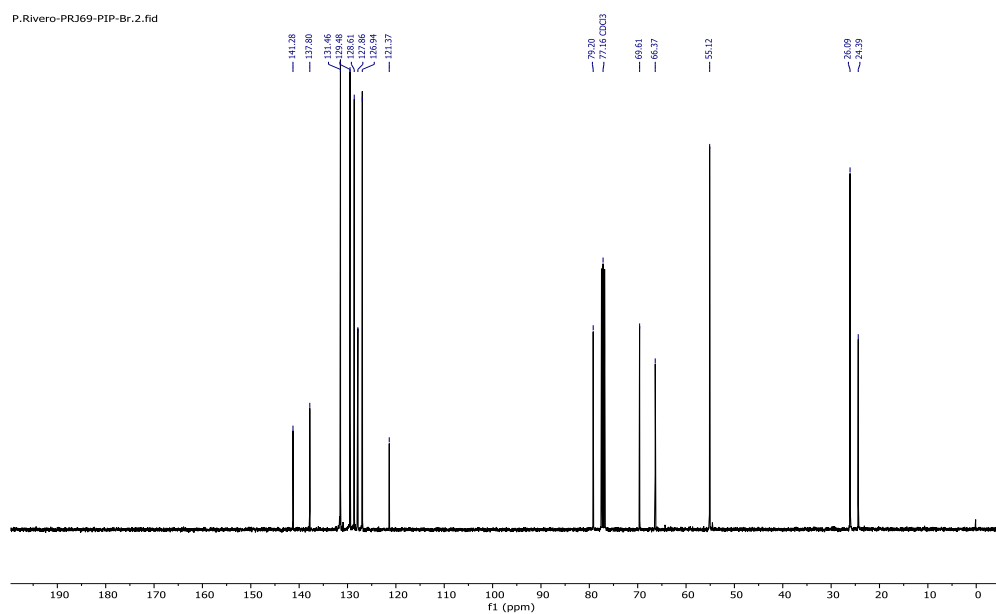


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

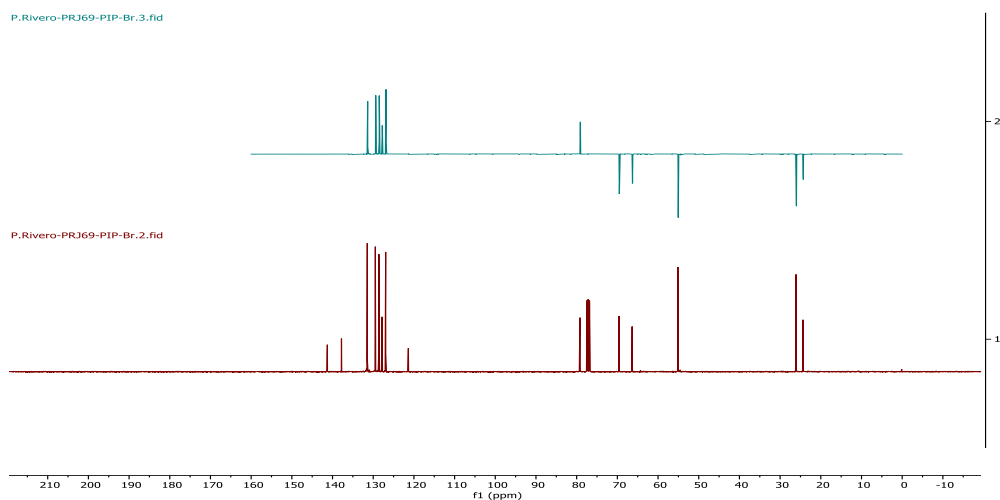


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.41. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1v)



6.3.42. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1v)

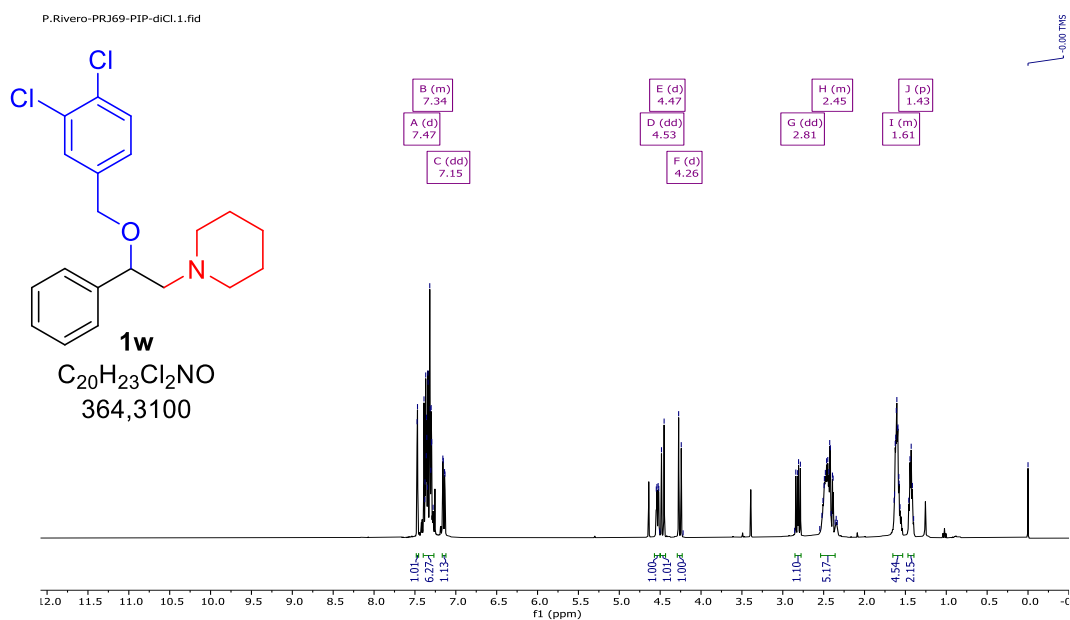


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

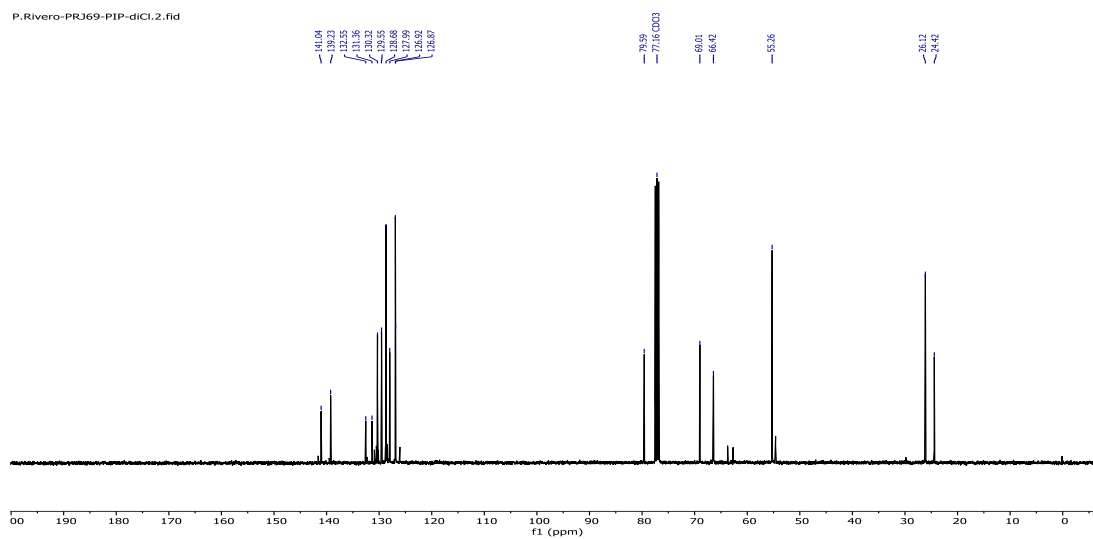


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.43. ^1H RMN de $(\pm)$ -1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1w)



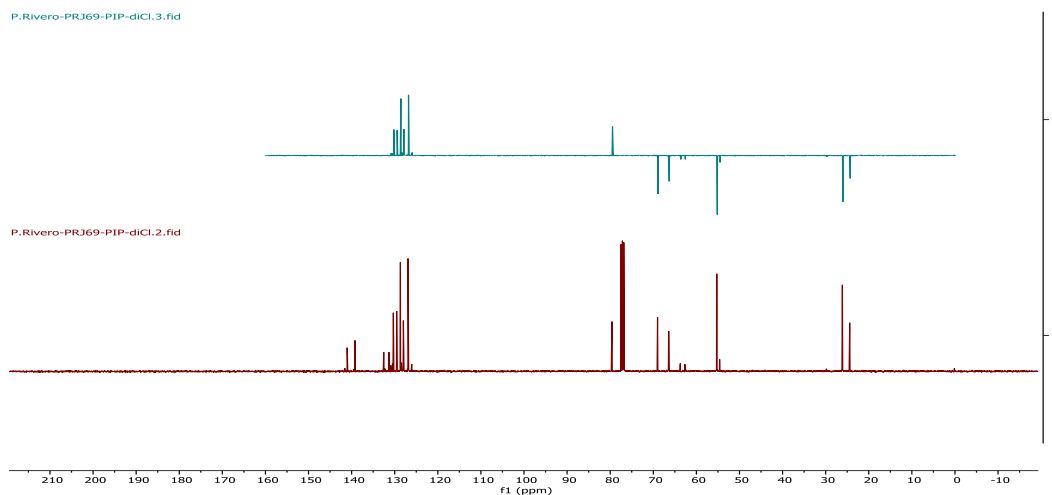
6.3.44. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1w)



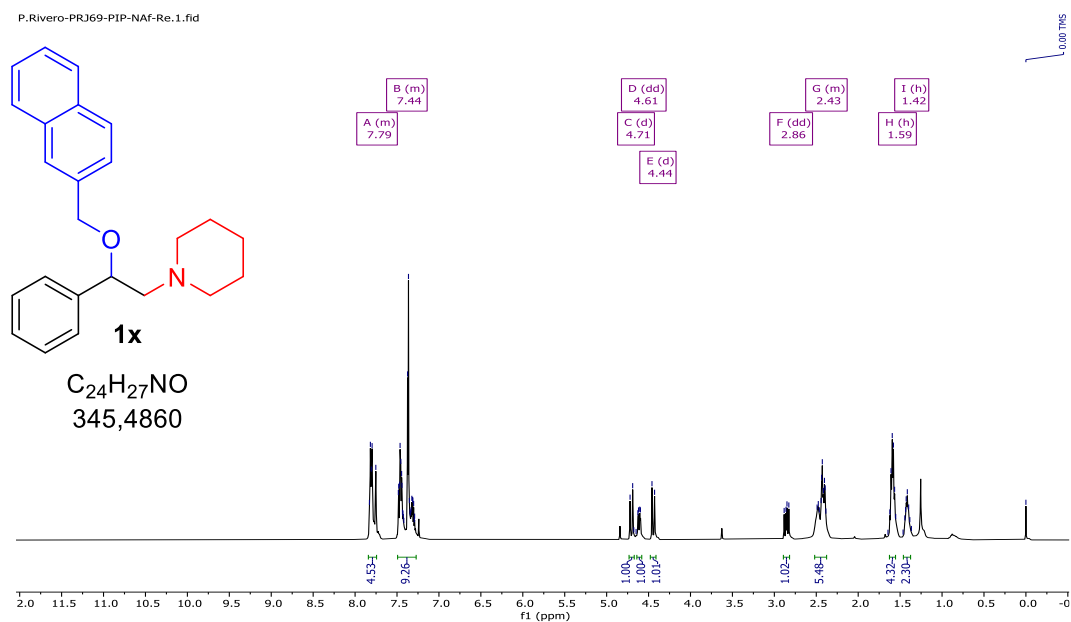


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.45. DEPT RMN de (±)-1-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)piperidina (1w)



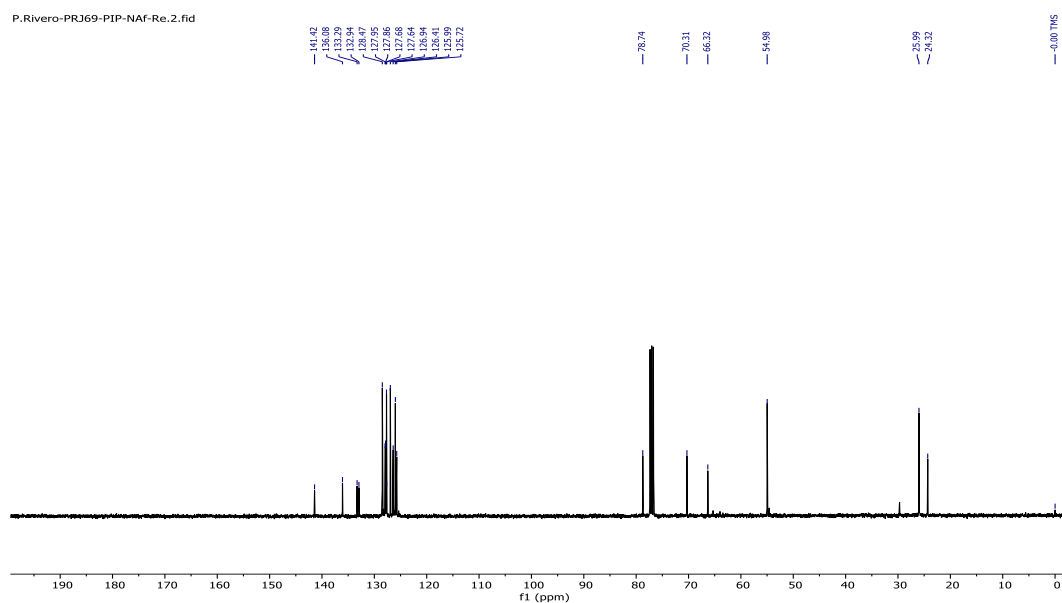
6.3.46. ^1H RMN de (±)-1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina (1x)



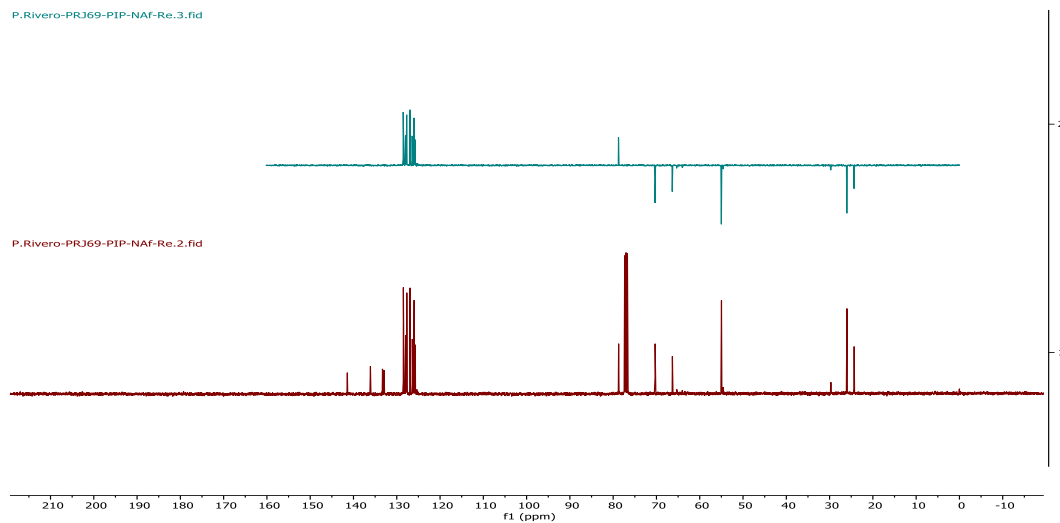


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.47. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina (1x)



6.3.48. DEPT RMN de $(\pm)$ -1-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)piperidina (1x)

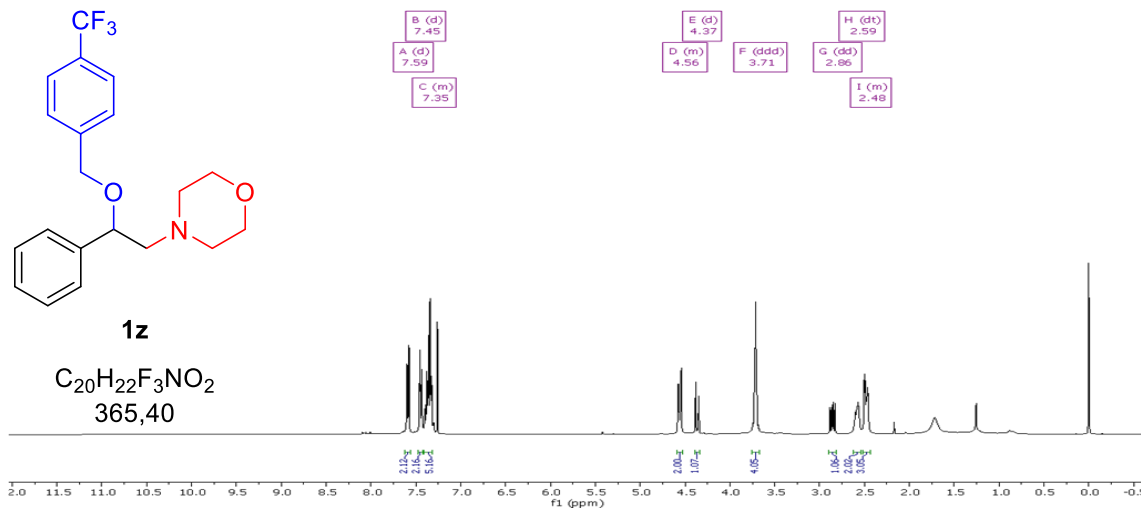




FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

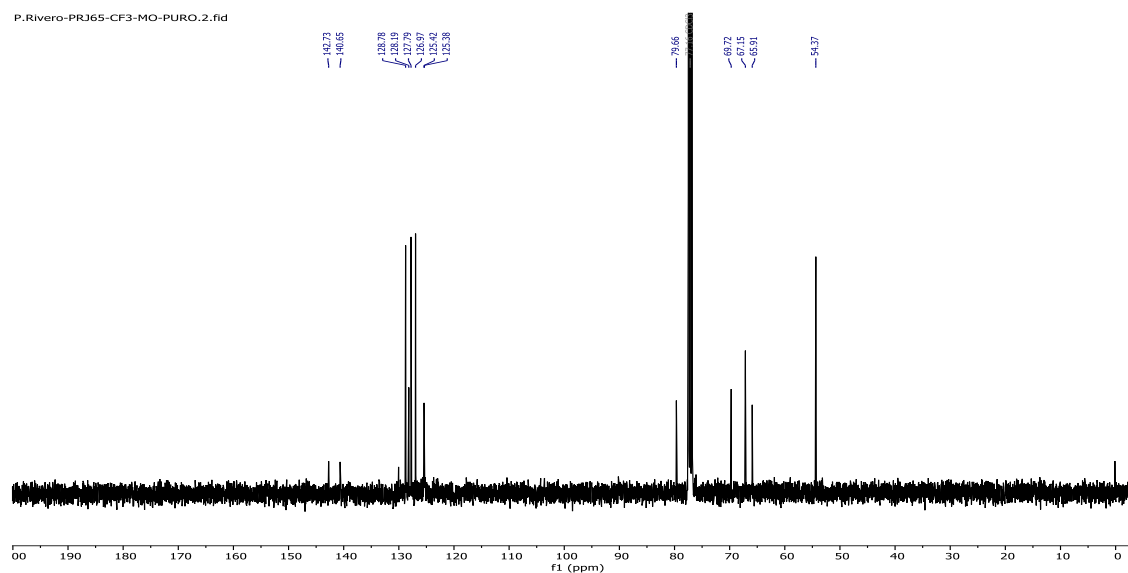
6.3.49. ^1H RMN de $(\pm)$ -4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)

P.Rivero-PRJ65-CF3-MO-PURO.1.fid



6.3.50. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)

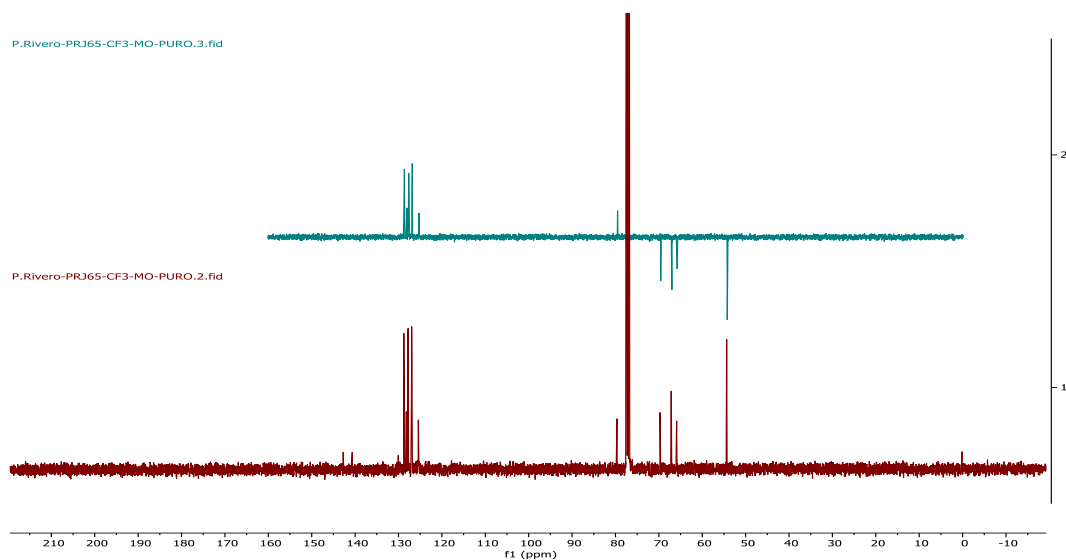
P.Rivero-PRJ65-CF3-MO-PURO.2.fid



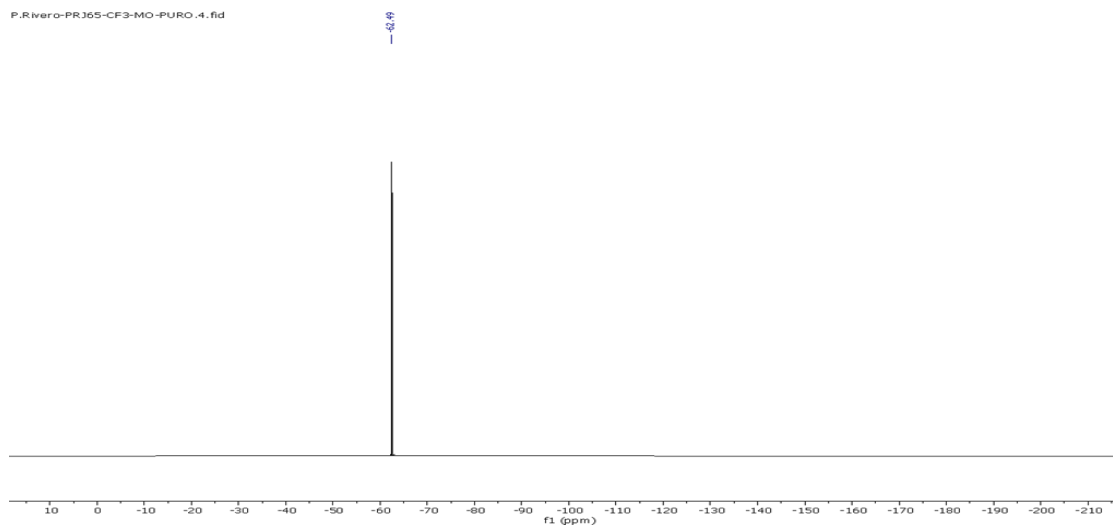


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.51. DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)



6.3.52. ^{19}F RMN de $(\pm)$ -4-(2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etil)morfolina (1z)

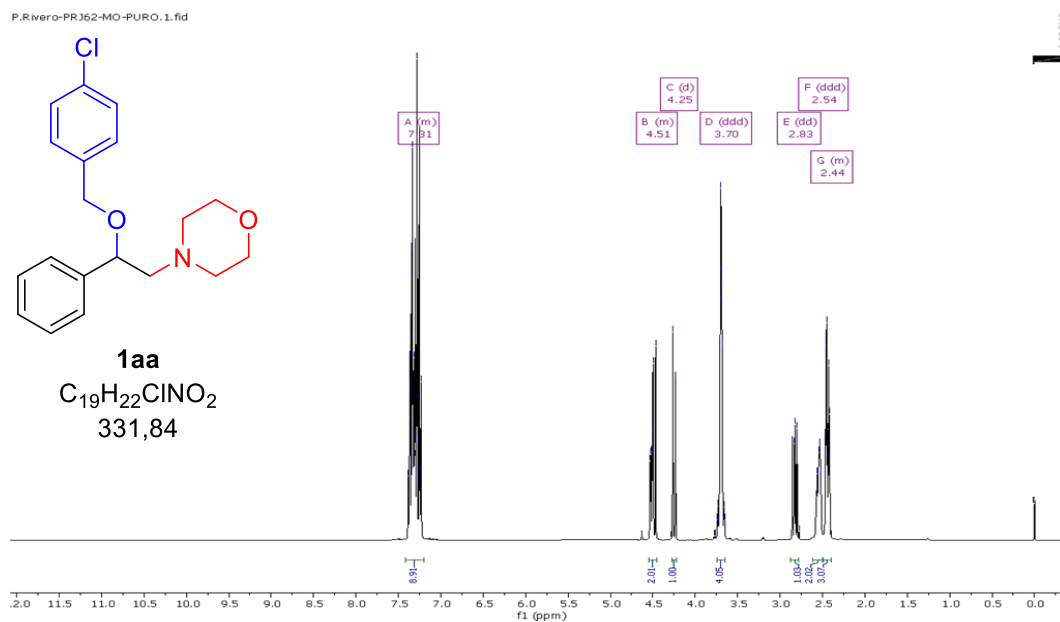


6.3.53. ^1H RMN de $(\pm)$ -4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



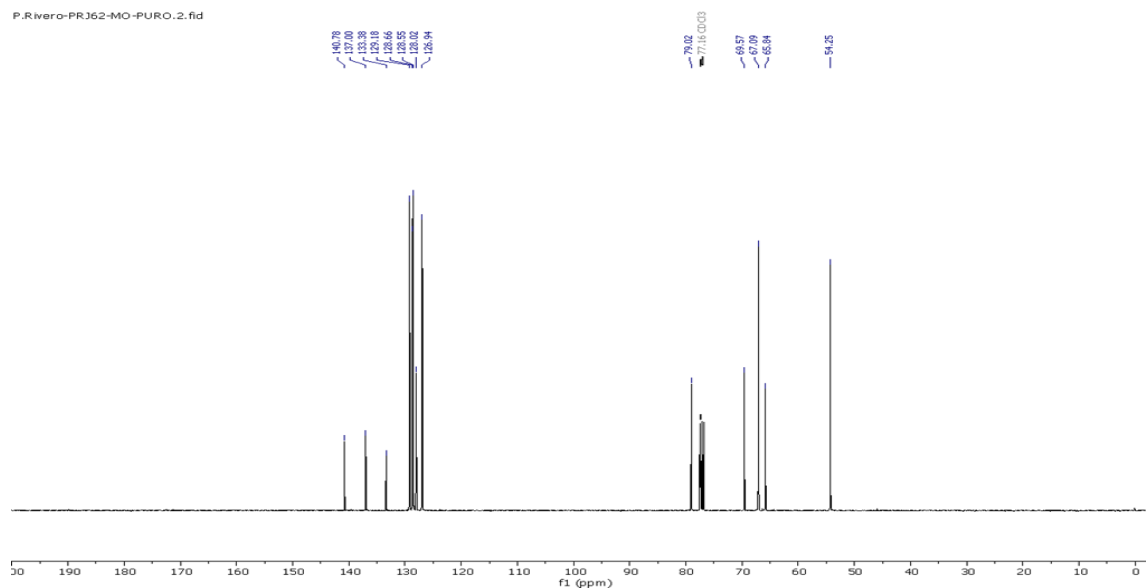
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

(1aa)



6.3.54. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina

(1aa)

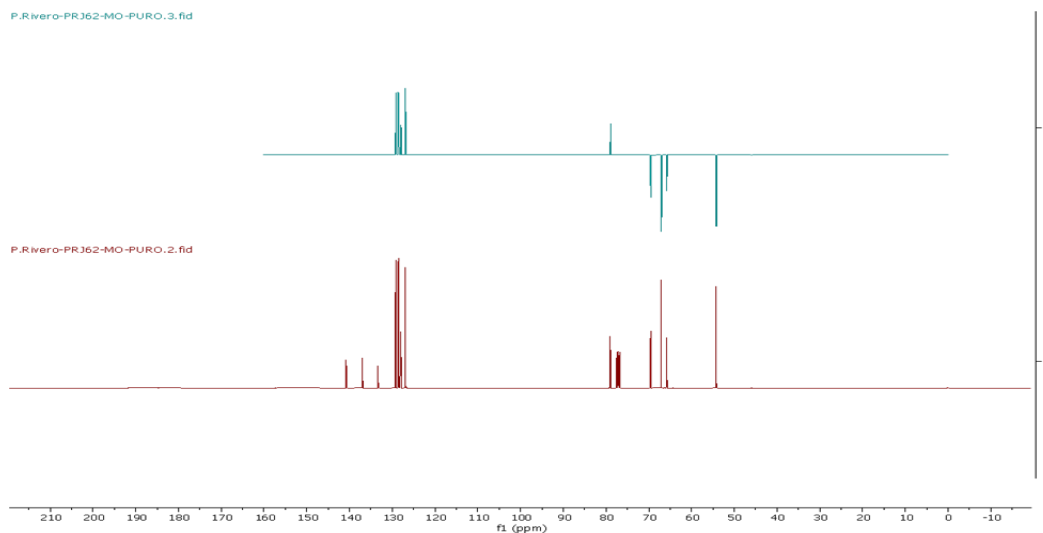


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

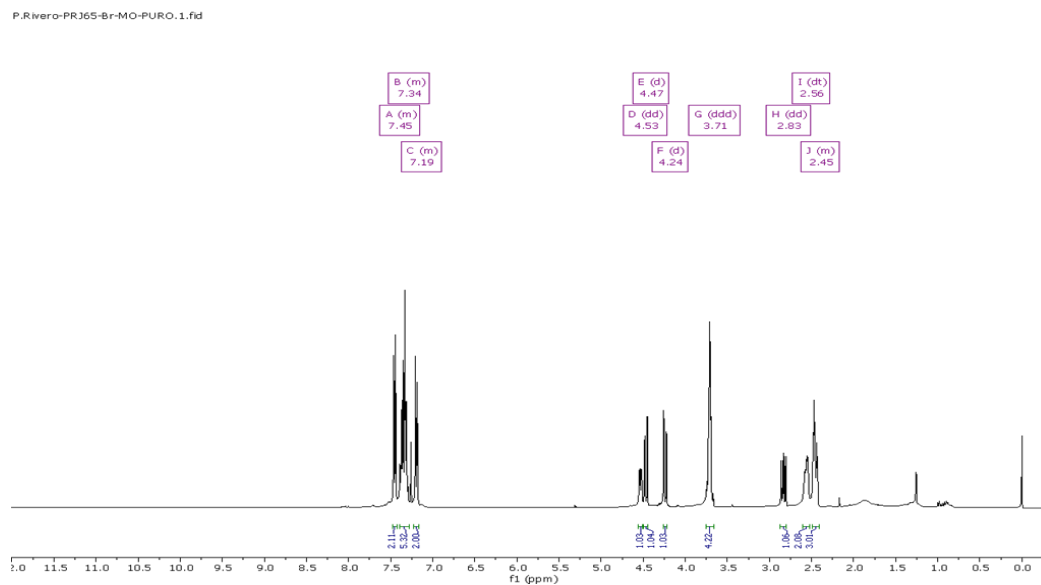


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.55. DEPT RMN de (±)-4-(2-((4-clorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1aa)



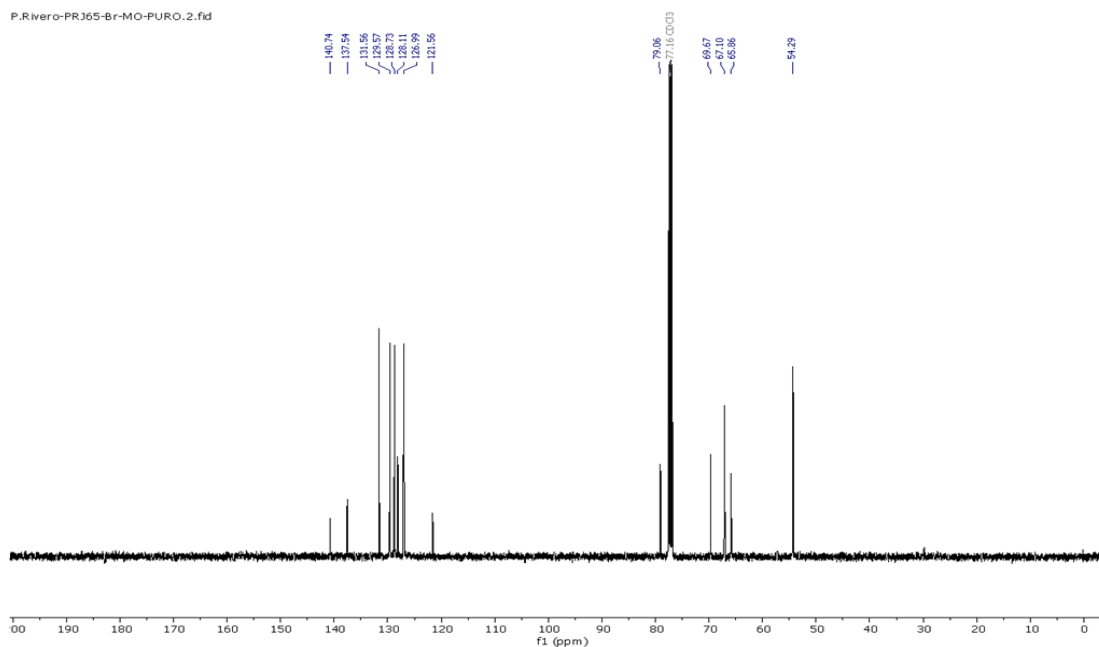
6.3.56. ^1H RMN de (±)-4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ab)



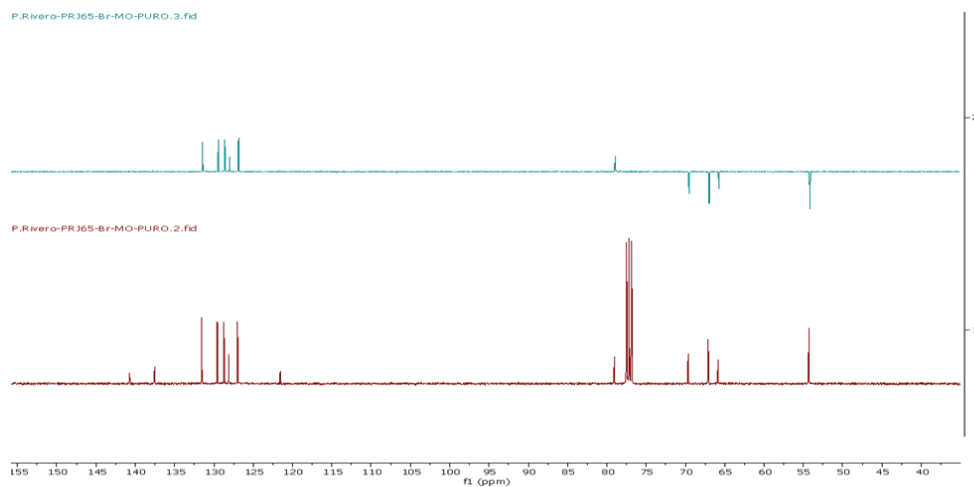


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.57. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ab)



6.3.58. DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-((4-bromobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ab)

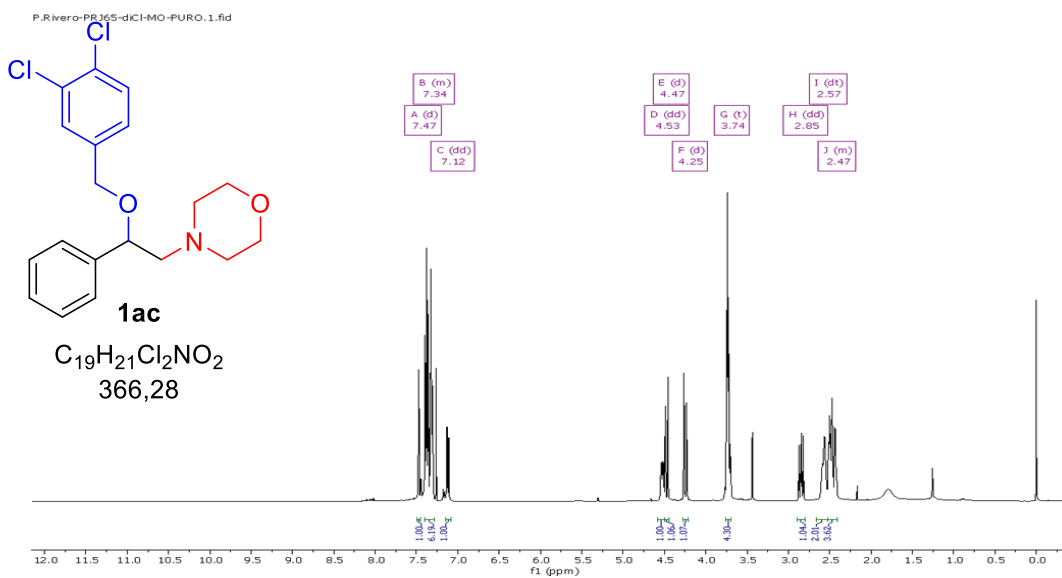


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

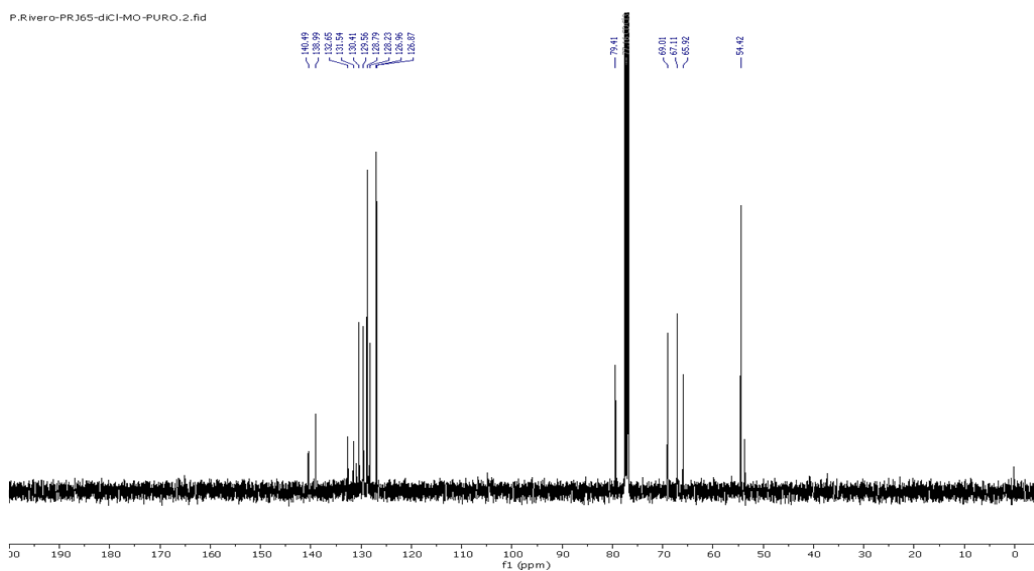


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.59. ^1H RMN de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ac)



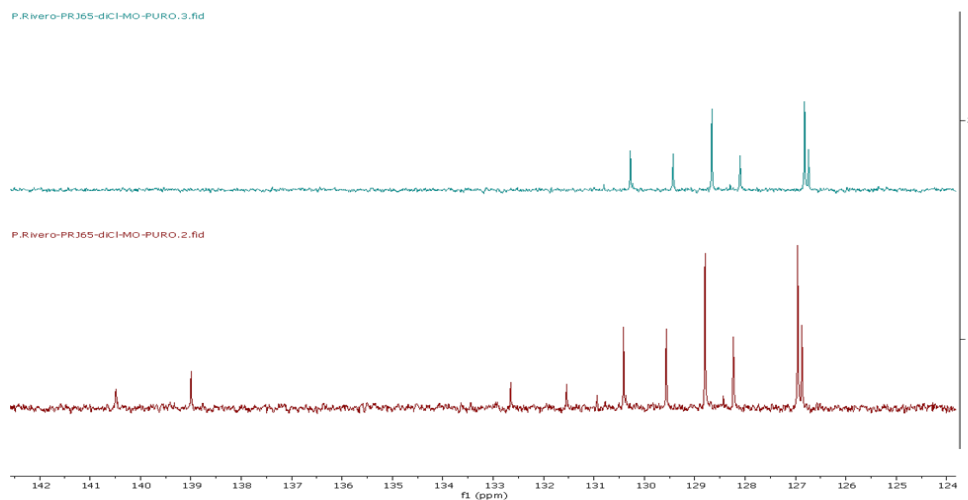
6.3.60. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ac)



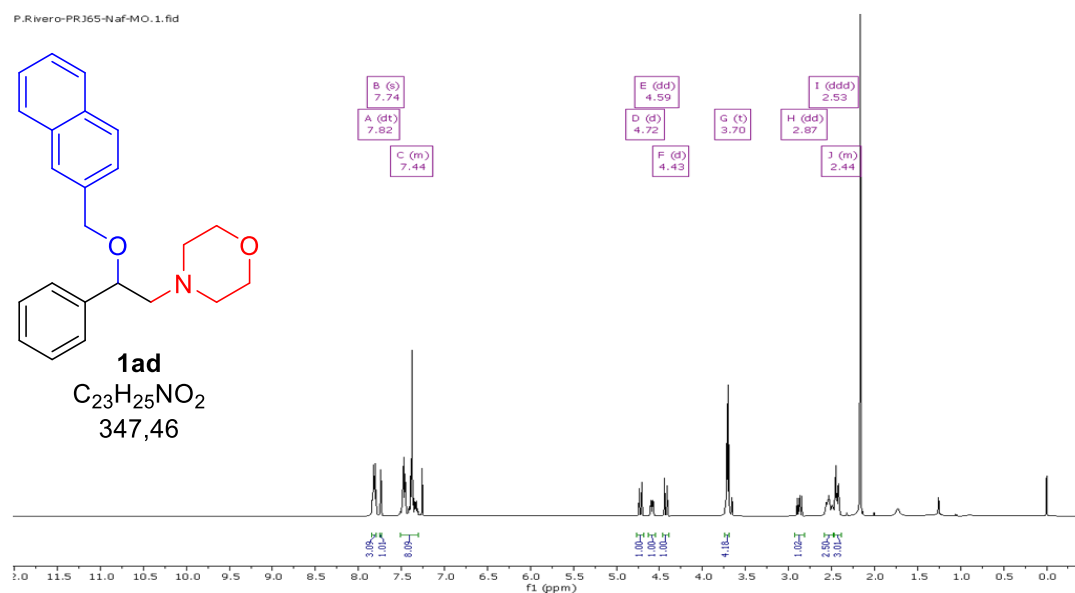


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.61. DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)-2-feniletil)morfolina (1ac)



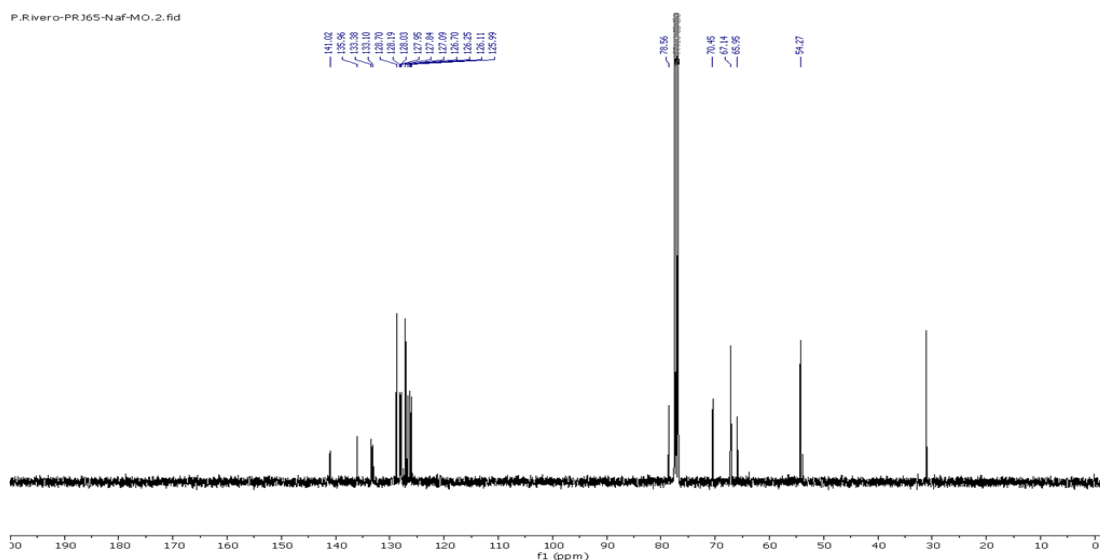
6.3.62. ^1H RMN de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)



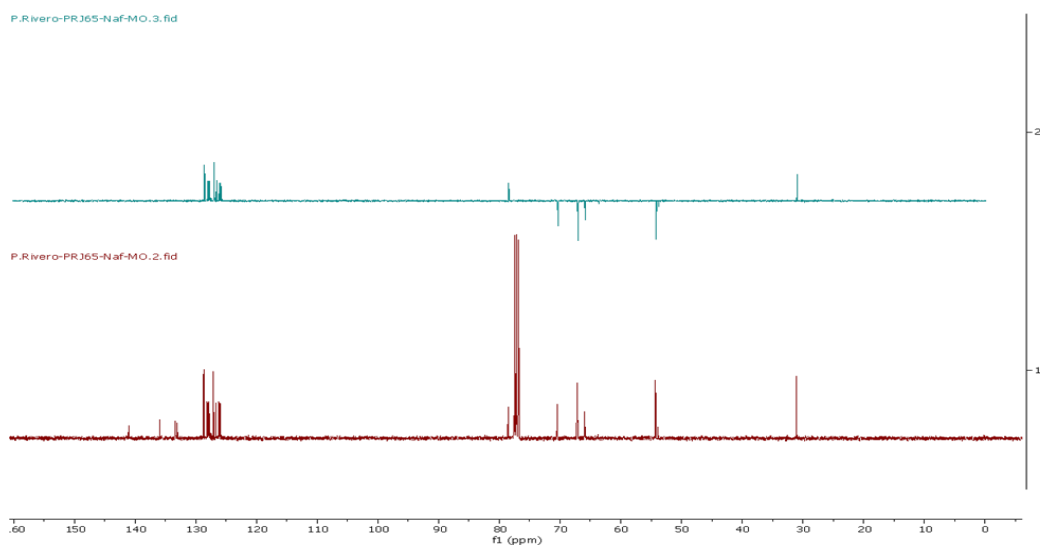


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.3.63. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)



6.3.64. DEPT RMN de $(\pm)$ -4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletil)morfolina (1ad)

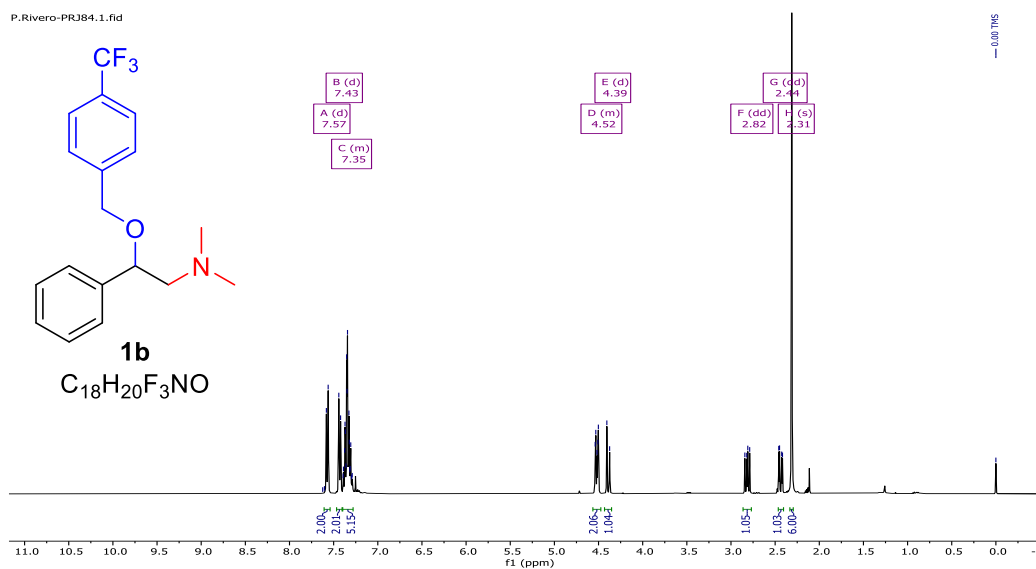




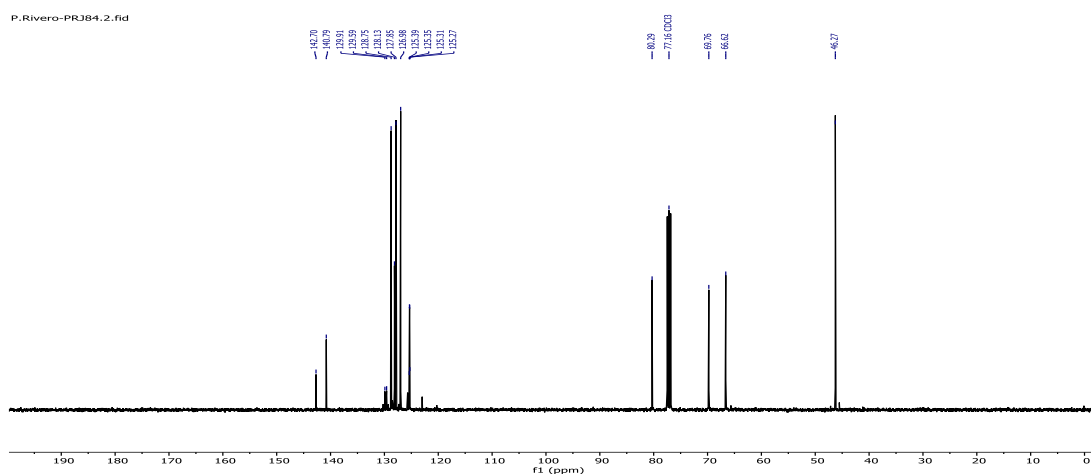
FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4. Espectros de la ruta C: apertura final de aziridinos

6.4.1. ^1H NMR de *N,N*-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b)



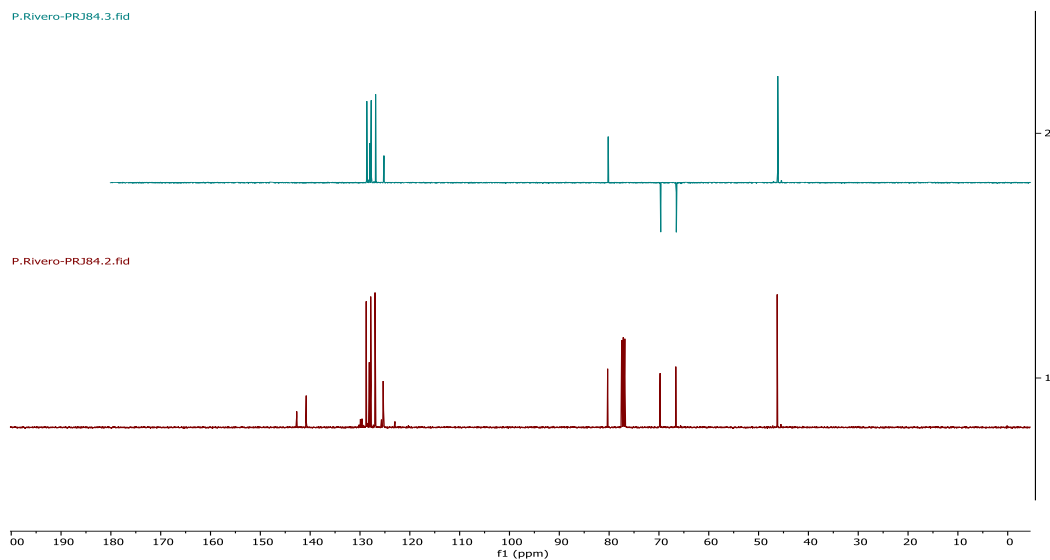
6.4.2. ^{13}C NMR de *N,N*-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b)



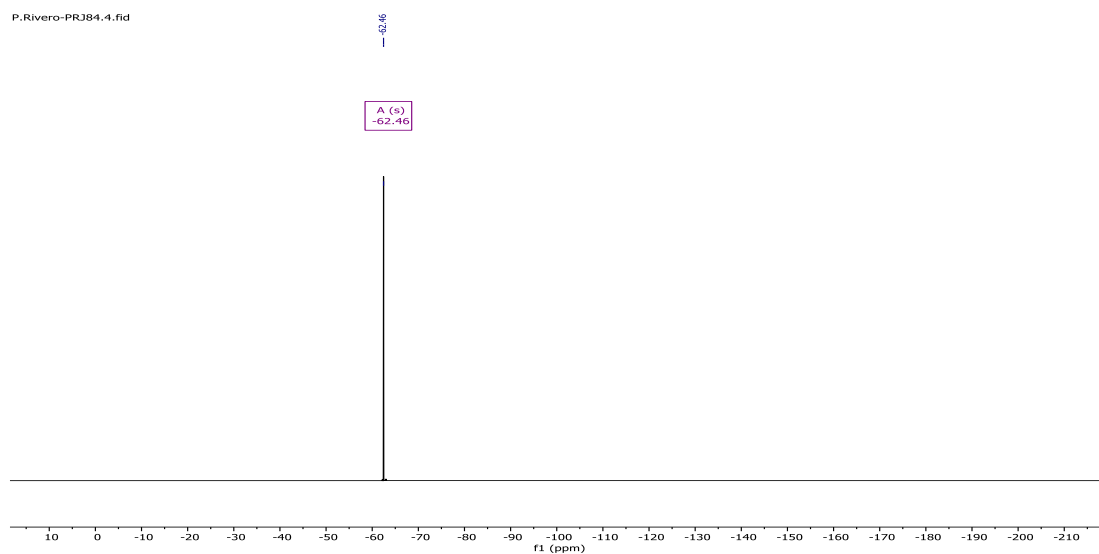


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.3. DEPT NMR de *N,N*-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b)



6.4.4. ^{19}F NMR de *N,N*-dimetil-2-fenil-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)etan-1-amina (1b)

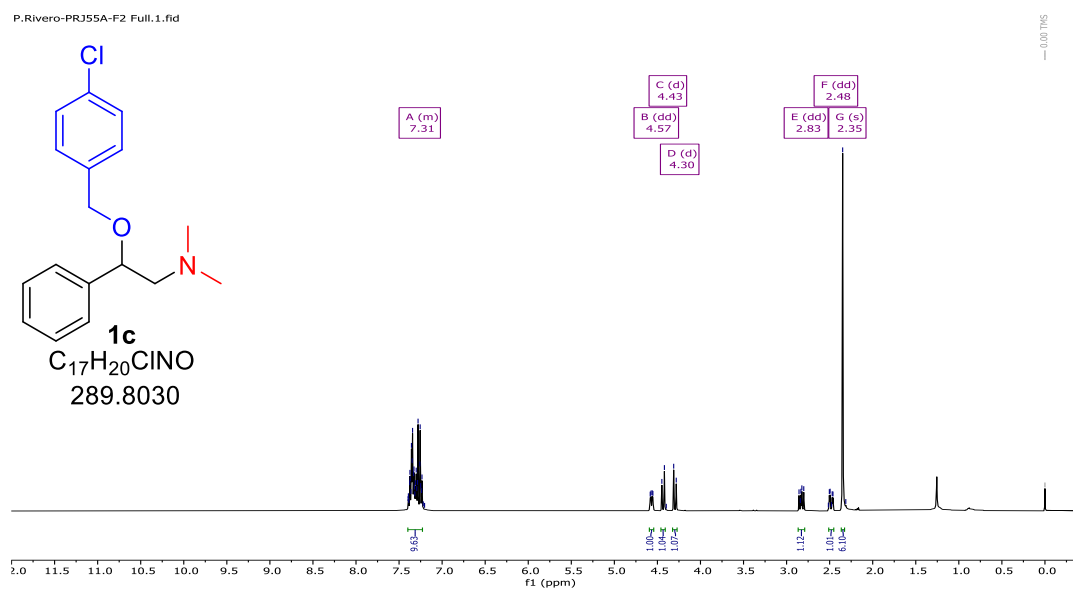


DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

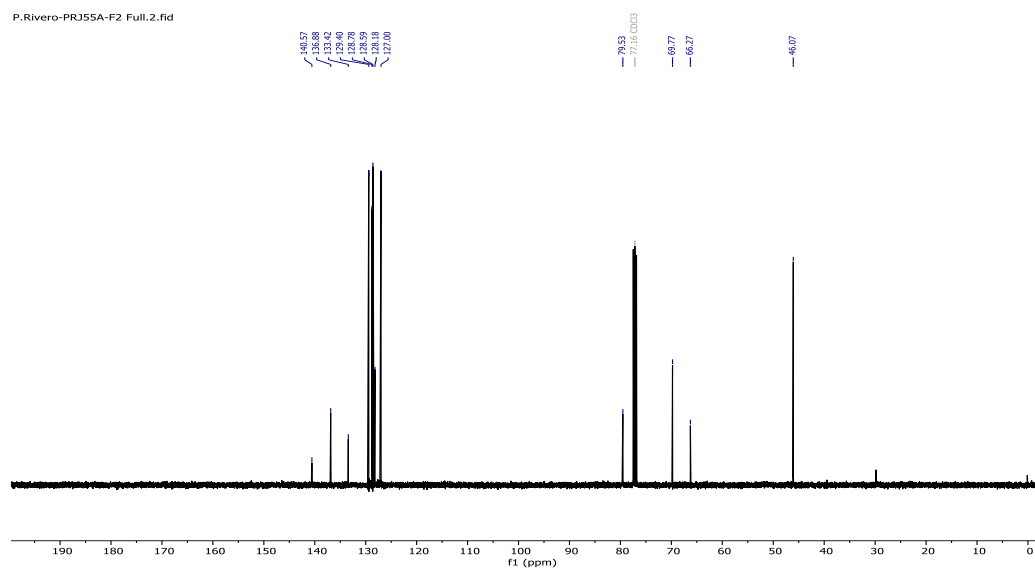


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.5. ^1H RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-
amina (**1c**)



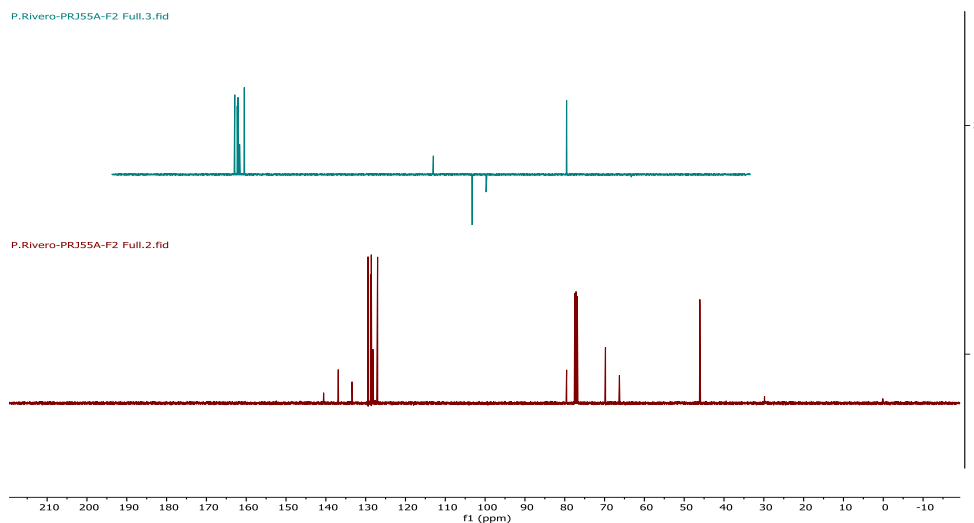
6.4.6. ^{13}C RMN de $(\pm)$ -2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-
amina (**1c**)



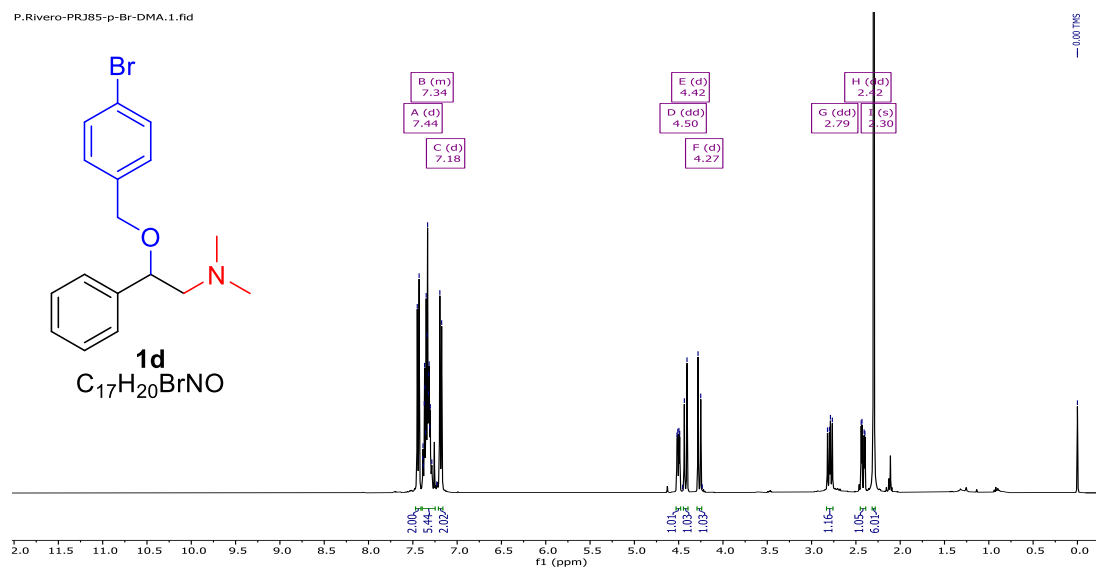


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.7. DEPT RMN de (±)-2-((4-clorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-
amina (1c)



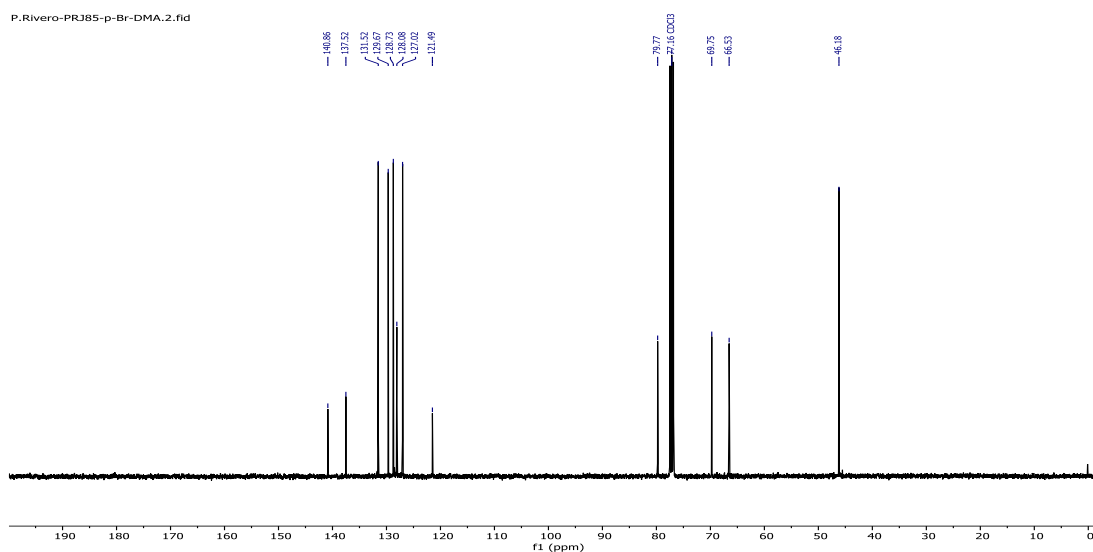
6.4.8. ¹H NMR de 2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina
(1d)



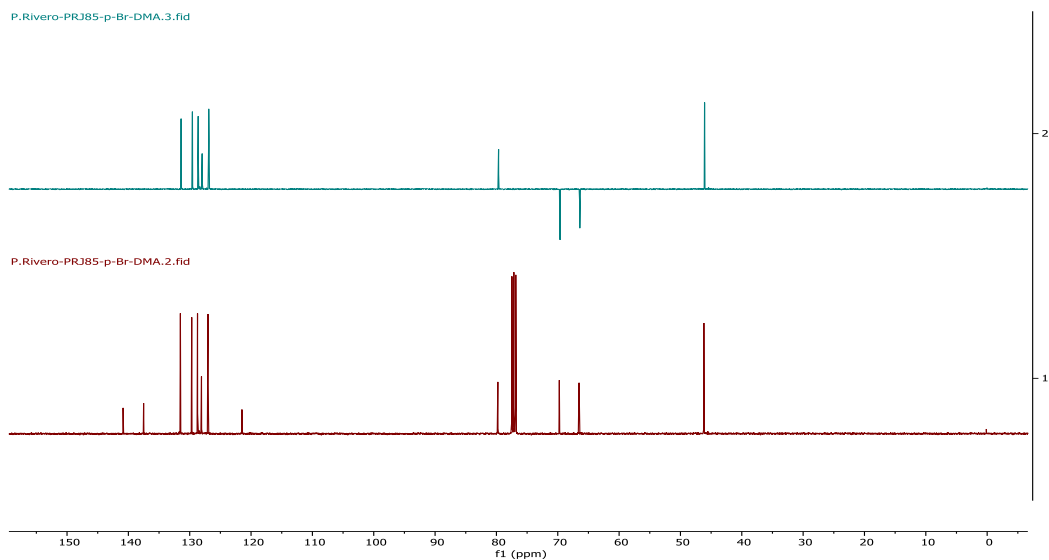


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.9. ^{13}C NMR de 2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-
amina (1d)



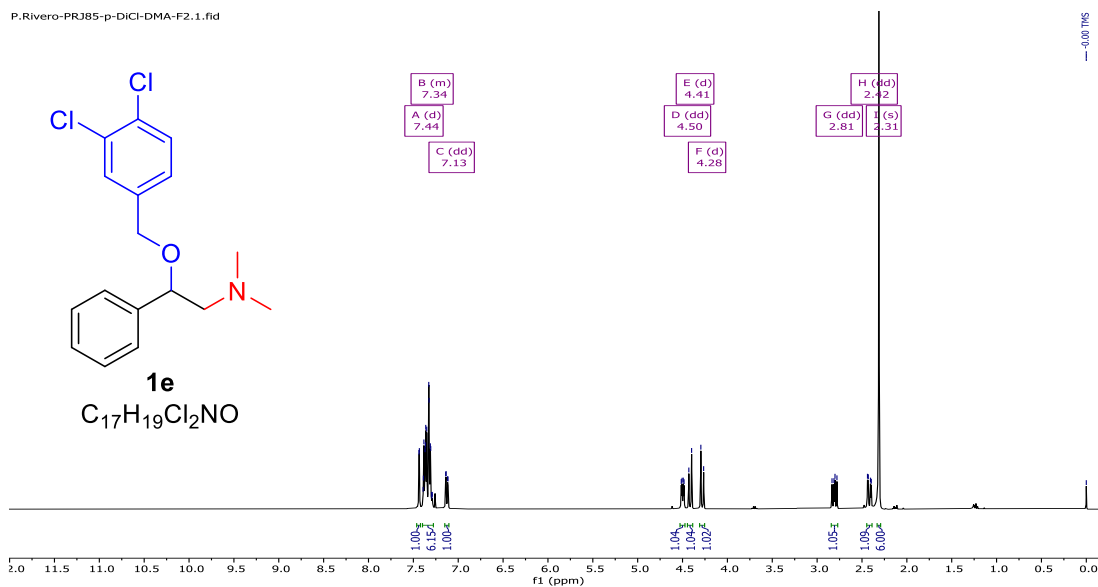
6.4.10. DEPT NMR de 2-((4-bromobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-
feniletan-1-amina (1d)



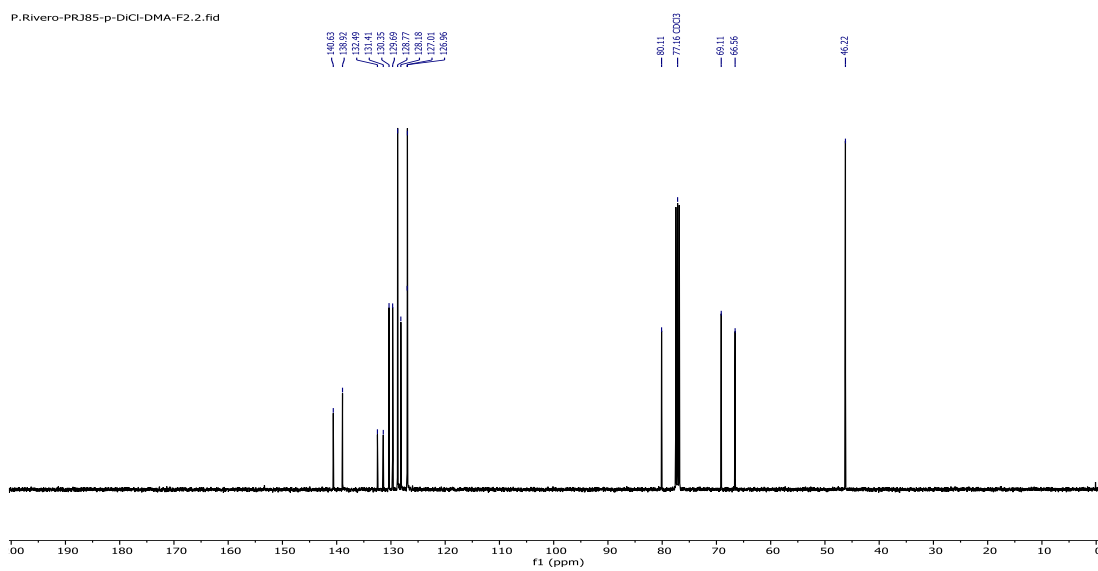


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.11. ^1H NMR de 2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina (1e)



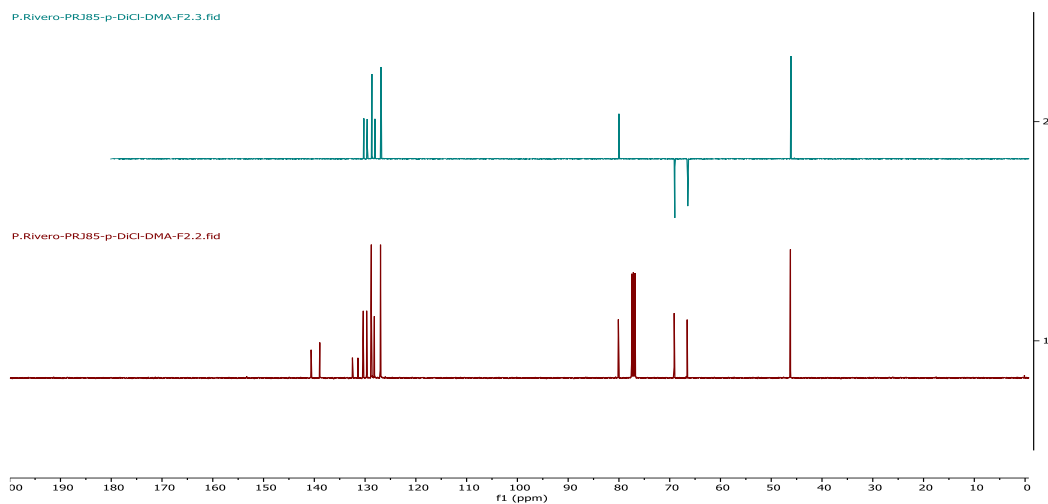
6.4.12. ^{13}C NMR de 2-((3,4-diclorobencil)oxi)-N,N-dimetil-2-feniletan-1-amina (1e)



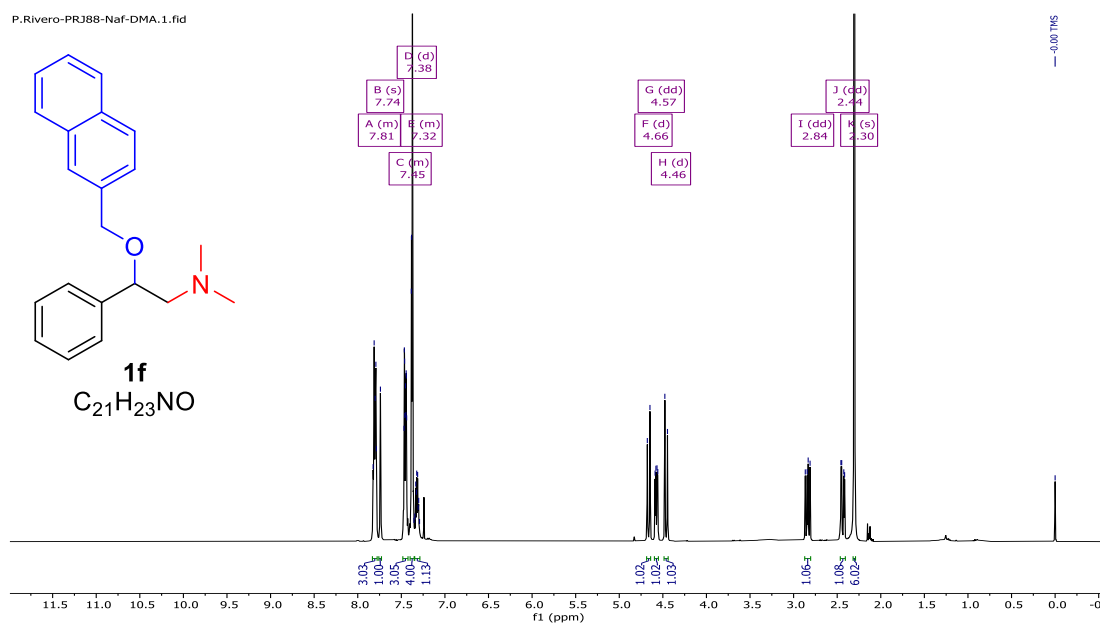


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.13. DEPT NMR de 2-((3,4-diclorobencil)oxi)-*N,N*-dimetil-2-feniletan-1-amina (1e)



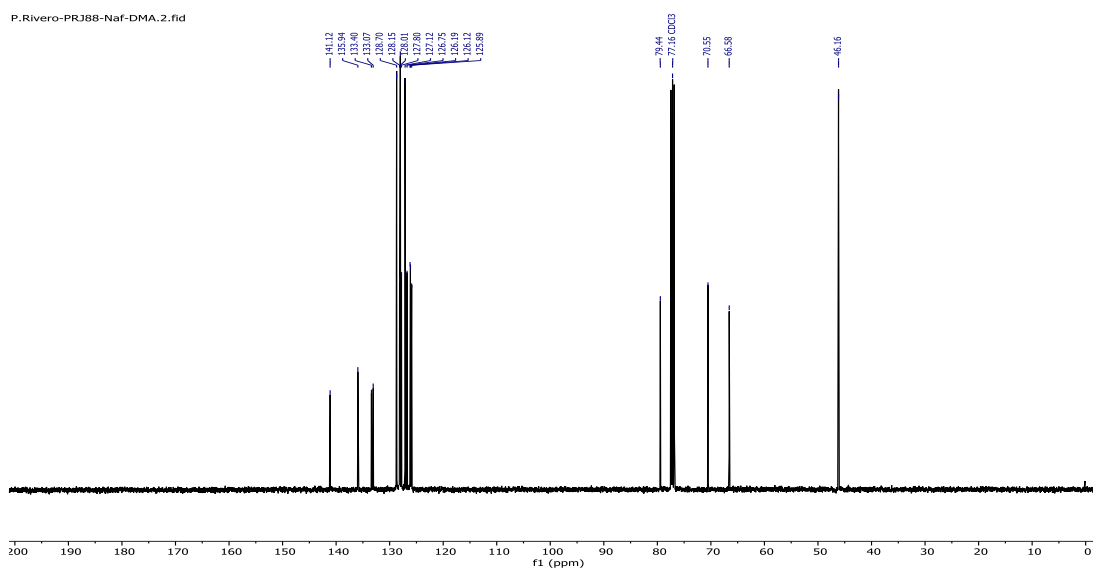
6.4.14. ^1H NMR de *N,N*-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1f)



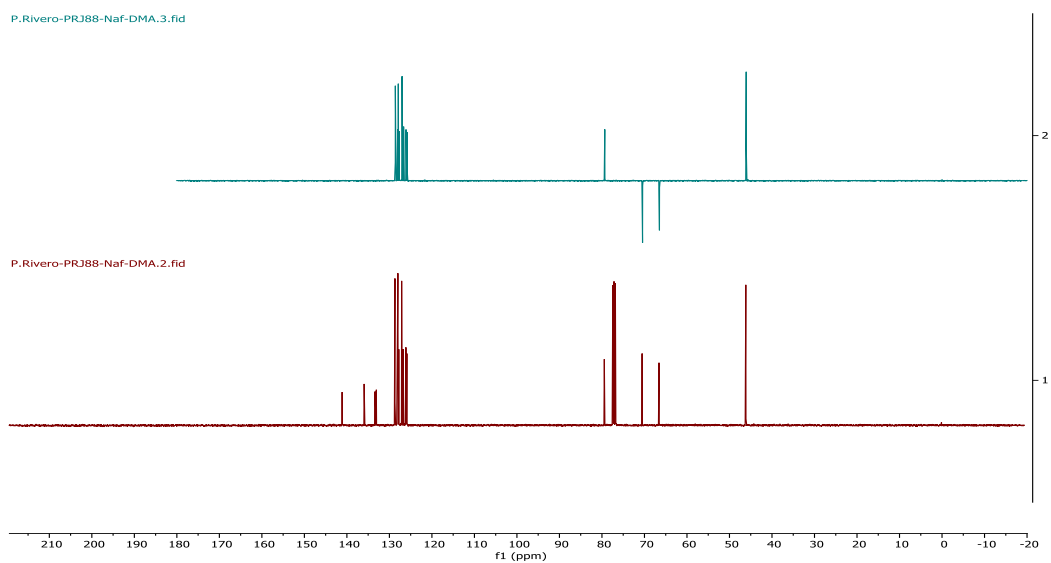


FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.4.15. ^{13}C NMR de *N,N*-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1f)



6.4.16. DEPT NMR de *N,N*-dimetil-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-2-feniletan-1-amina (1f)

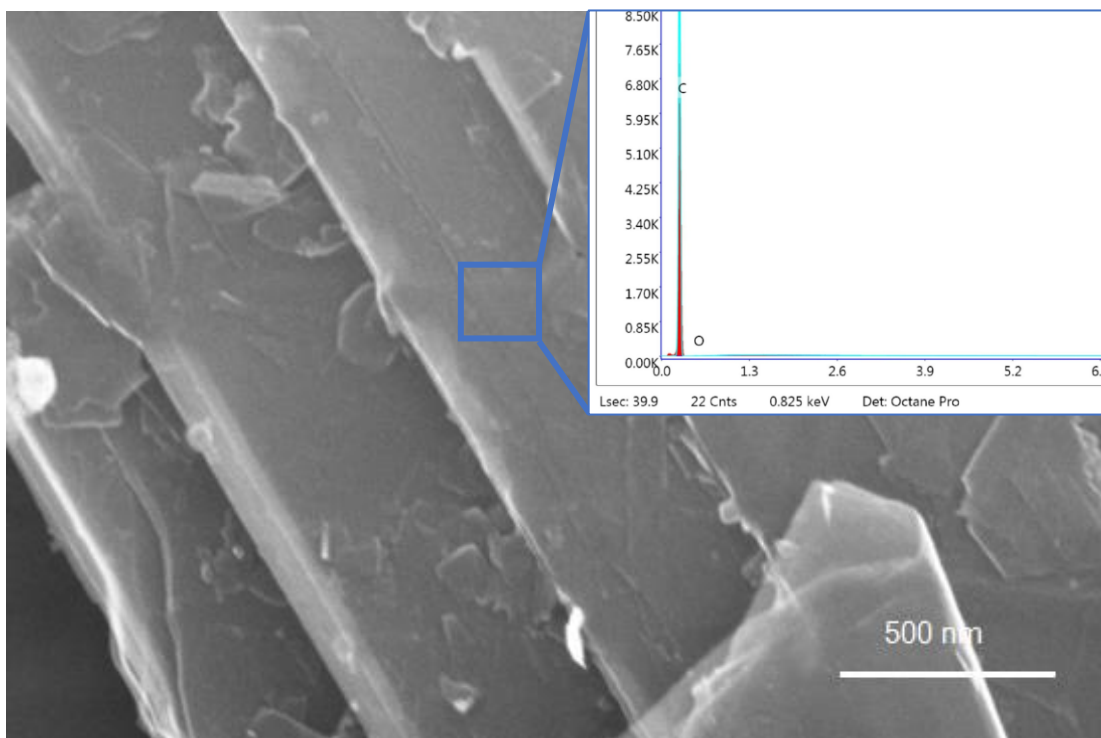




FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.5. Caracterización de grafito

6.5.1. Imágenes por FESEM y resultados por EDX



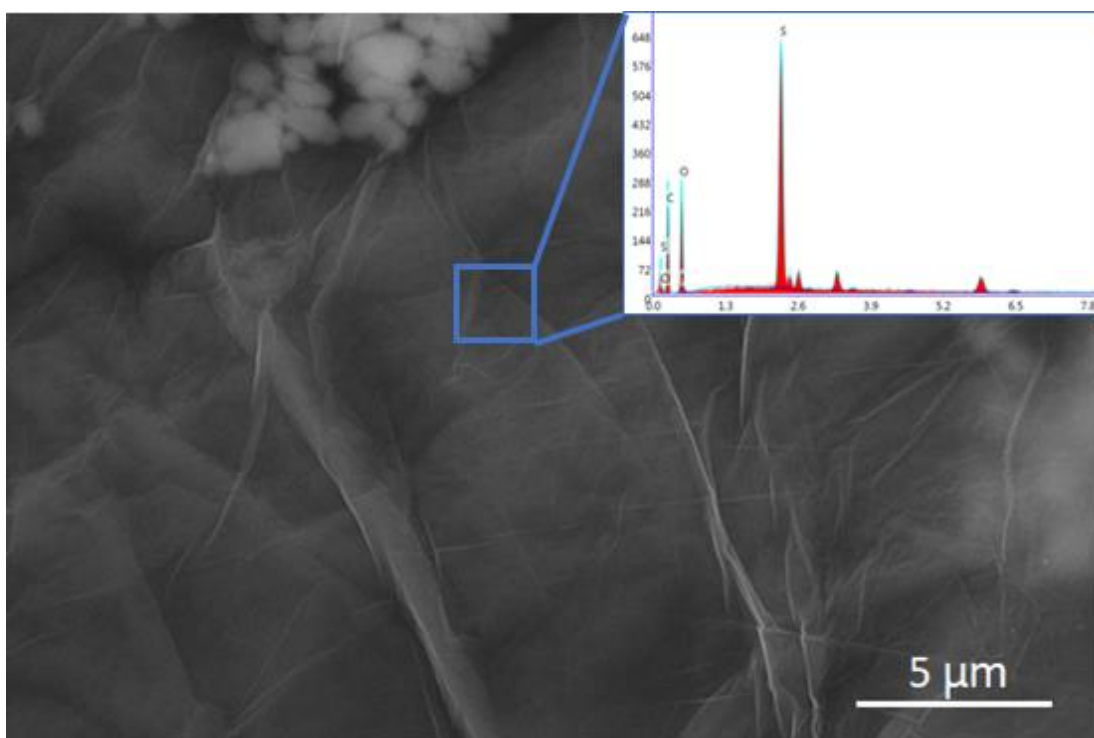
Elemento	Peso %
C	99,50
O	0,50



FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

6.5.2. Caracterización de oxido grafeno

6.5.3. Imágenes por SEM y resultados por EDX



Elemento	Peso %
C	48,18
O	32,59
S	19,22