

00582



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUIMICAS**

***“SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE  
1-ARIL-2-BENZAZEPINAS QUIRALES”***

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS**  
P R E S E N T A  
Q.F.B. MARIA DEL ROCIO GAMEZ MONTAÑO

**DIRECTOR DE TESIS: DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA**

México, D.F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

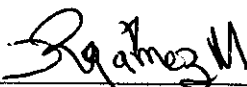
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## JURADO ASIGNADO

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| Dr. Eugene Bratoeff Titeff        | Presidente   |
| Dr. Eduardo Díaz Torres           | 1er Vocal    |
| Dr. Rafael Castillo Bocanegra     | 2o Vocal     |
| Dr. Mario Ordóñez Palacios        | 3er Vocal    |
| Dr. Gabriel Cuevas González-Bravo | Secretario   |
| Dr. Federico García Jiménez       | 1er Suplente |
| Dr. Eduardo Peña Cabrera          | 2o Suplente  |



SUSTENTANTE:

Q.F.B. MARÍA DEL ROCIO GAMEZ MONTAÑO



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Raymundo Cruz Almanza

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 2-3 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA, CON APOYO ECONOMICO OTORGADO POR CONACYT.

**Este trabajo de Tesis Doctoral ha generado hasta el momento una publicación.**

Asymmetric Synthesis of 1-Aryl 2,3,4,5-tetrahydro-2-benz[c]azepines.

Rocío Gámez-Montaña, María Isabel Chávez, Georges Roussi and Raymundo Cruz-Almanza.

*Tetrahedron Letters* 42, 9, 2001.

Presentado en los siguientes congresos:

Synthesis of Chiral 1-Aryl-2-Benzazepines.

Raymundo Cruz-Almanza, Rocío Gámez-Montaña, Swanny Juárez, Aydeé Fuentes, Guillermo Negrón.. North American Congress, Noviembre 1997.

-XXXIII-Síntesis Estereoselectiva de Oxazolidinas como precursores claves de Benzazepinas Quirales. Oaxaca, Oax. Noviembre 1998

**María del Rocío Gámez Montaña** y Raymundo Cruz Almanza

XXXIV Congreso de la Sociedad de Química de México.

Apertura Estereoselectiva de Oxazolidinas Quirales en la Síntesis de Aril Benzazepinas.

**María del Rocío Gámez Montaña** y Raymundo Cruz Almanza. Monterrey N.L. Octubre 1999.

Asymmetric Synthesis of 1-Aryl-2,3,4,5-Tetrahydro Benzazepines Raymundo Cruz-Almanza and Rocío Gámez-Montaña 17<sup>th</sup> International Congress of Heterocyclic Chemistry; Viena, Austria, Agosto 1999.

-XXXV Congreso de la Sociedad de Química de México.

Determinación de la Configuración de 1,3-Oxazolidinas y productos de apertura por RMN <sup>1</sup>H.

**María del Rocío Gámez Montaña**, Isabel Sanchez U. Raymundo Cruz Almanza. San Luis Potosí Septiembre 2000.

## ABREVIATURAS

|                     |  |
|---------------------|--|
| AR                  | Alta resolución                        |
| Å                   | Angstrom                               |
| atm                 | Atmósfera                              |
| J                   | Constante de acoplamiento              |
| cm                  | Centímetro                             |
| c.r                 | Condiciones de reacción                |
| c.c.                | Cromatografía en columna               |
| c.c.f.              | Cromatografía en capa fina             |
| $\delta$            | Desplazamiento químico                 |
| IE                  | Impacto Electrónico                    |
| EM                  | Espectrometría de Masas                |
| °                   | Grados                                 |
| °C                  | Grados Celsius                         |
| g                   | Gramo                                  |
| Hz                  | Hertz                                  |
| h                   | Hora                                   |
| IR                  | Infrarrojo                             |
| $\omega$            | Intervalo de barrido                   |
| M <sup>+</sup>      | Ion molecular                          |
| CI                  | Ionización química                     |
| Fab <sup>+</sup>    | Bombardero rápido de átomos            |
| ml                  | Mililitro                              |
| mmol                | Milimol                                |
| MHz                 | Megahertz                              |
| No.                 | Número                                 |
| p.f.                | Punto de fusión                        |
| %                   | Porcentaje                             |
| RMN- <sup>1</sup> H | Resonancia magnética nuclear de protón |

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| m/z              | Relación masa/carga                  |
| [ $\alpha$ ]     | Rotación específica                  |
| RX               | Rayos X                              |
| S <sub>N</sub> 2 | Sustitución nucleofílica bimolecular |
| ddd              | Señal doble de doble de doble        |
| td               | Señal triple de doble                |
| t.r              | Tiempo de reacción                   |

## INDICE

|                     |     |
|---------------------|-----|
| <b>Resumen</b>      | I   |
| <b>Abstract</b>     | III |
| <b>Abreviaturas</b> | V   |

### PARTE I

#### **Síntesis Asimétrica de 1-aril-2-benz[c]azepinas quirales.**

|  |    |
|--|----|
| 1.1. Introducción  | 1  |
| 1.2. Antecedentes  | 4  |
| 1.2. Generalidades   | 4  |
| 1.2.1. Importancia farmacología del núcleo 2-benzazepina                     | 4  |
| 1.2.1.1. Actividad farmacológica de 1-aril-2-benz[c]azepinas                 | 6  |
| 1.2.2. Métodos comúnmente utilizados en la síntesis del núcleo 2-benzazepina | 7  |
| 1.2.2.1. Síntesis Racémicas de 1-aril-2-benzazepinas                         | 8  |
| 1.2.2.2. Variante sintética en la preparación de 1-aril-2-benzazepinas       | 10 |
| 1.3. Objetivos   | 13 |
| 1.4. Análisis retrosintético   | 14 |
| 1.5. Esquema general de síntesis   | 16 |
| 1.6. Discusión de resultados   | 18 |

### RUTA A

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Síntesis de 1-aril-2-benz[c]azepinas utilizando como inductor quiral la 1,3-oxazolidina 32</b>  | <b>21</b> |
| 1.6.1. Síntesis del núcleo 2-benz[c]azepina  | 23        |
| 1.6.1.1. Síntesis de 2-benzazepinonas mediante la reacción de Schmidt modificada                   | 23        |
| 1.6.1.2. Síntesis de 2-benzazepinas por reducción de lactamas                                      | 26        |
| 1.6.2. Síntesis regioselectiva de $\beta$ -aminoalcoholes quirales                                 | 27        |
| 1.6.2.1. Determinación de la conformación preferida de la cadena feniletanol en las 2-benzazepinas | 33        |



|   |    |
|---|----|
| 1.6.2.2. Experimento de NOESY   | 33 |
| 1.6.2.3. Determinación de la conformación del sustituyente en las 2-benzazepina presente en los de $\beta$ -aminoalcoholes 36 por análisis de Rayos X | 33 |
| 1.6.3. Preparación de <i>N</i> -óxidos  | 34 |
| 1.6.4. Síntesis y determinación de la configuración de 1,3-oxazolidinas quirales  | 38 |
| 1.6.4.1. Uso de $\beta$ -aminoalcoholes en la síntesis de 1,3-oxazolidinas  | 38 |
| 1.6.4.2. Determinación de la configuración de 1,3-oxazolidinas  | 44 |
| 1.6.4.3. Experimento de Noesy   | 44 |
| 1.6.4.4. Determinación de la configuración absoluta de 1,3-oxazolidinas por Rayos X   | 45 |
| 1.6.5. Uso de 1,3-oxazolidinas como inductores quirales en la síntesis de precursores de aril benz[c]azepinas   | 48 |
| 1.6.5.1. Apertura diastereoselectiva de 1,3 Oxazolidinas por reactivos de Grignard  | 48 |
| 1.6.5.2. Determinación de la configuración de $\beta$ -aminoalcoholes   | 56 |
| 1.6.5.3. Mecanismo de apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard  | 58 |
| 1.6.6. Síntesis de 1-aril-2-benzazepinas quirales   | 60 |
| 1.6.6.1. Formación de sales cuaternarias de amonio  | 60 |
| 1.6.6.2. Uso de sales cuaternarias de amonio como precursores en la síntesis de 1-aril-2-benz[c]azepinas  | 64 |
| 1.6.6.3. Ruptura del enlace N-C de $\beta$ -aminoalcoholes  | 64 |

## PARTE II

### RUTA B

#### **Síntesis de 1-aril-2-benz[c]azepinas utilizando como inductor quiral la**

|  |    |
|--|----|
| <b>1,3-Oxazolidina 33a</b>   | 69 |
| 2.1. Discusión de Resultados   | 71 |
| 2.1.1. Variante sintética en la preparación de $\beta$ -aminoalcoholes             | 72 |
| 2.1.1.1. Influencia del uso de un ácido de Lewis en la regioquímica de la reacción | 72 |
| 2.1.2. Formación de <i>N</i> -óxidos a partir de aminas terciarias                 | 77 |
| 2.1.3. Síntesis estereoselectiva de 1,3-oxazolidinas quirales                      | 78 |

|   |    |
|---|----|
| 2.1.3.1. Influencia de la posición del centro quiral en los <i>N</i> -óxidos derivados de $\beta$ -aminoalcoholes en la síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales | 78 |
| 2.1.3.2. Determinación de la configuración de 33a   | 84 |
| 2.1.3.3. Experimento de Noe diferencial   | 84 |
| 2.1.4. Apertura diastereoselectiva de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard  | 83 |
| 2.1.4.1. Determinación de la configuración de los $\beta$ -aminoalcoholes 42  | 91 |
| 2.1.5. Síntesis Enantioselectiva de 1-aril-2-benz[c]azepinas quirales   | 92 |
| 2.1.5.1. Uso de $\beta$ -aminoalcoholes como intermediarios quirales  | 92 |
| 2.1.5.2. Determinación de la configuración de 1-aril-2-ben[c]azepinas   | 95 |
| <b>Conclusiones</b>   | 97 |

### **PARTE III**

#### **Parte Experimental**

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 3.1. Información general    | 100 |
| 3.2. Primera parte (Ruta A) | 103 |
| 3.3. Segunda Parte (Ruta B) | 123 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| <b>Bibliografía</b> | 131 |
|---------------------|-----|

#### **Apendice A**

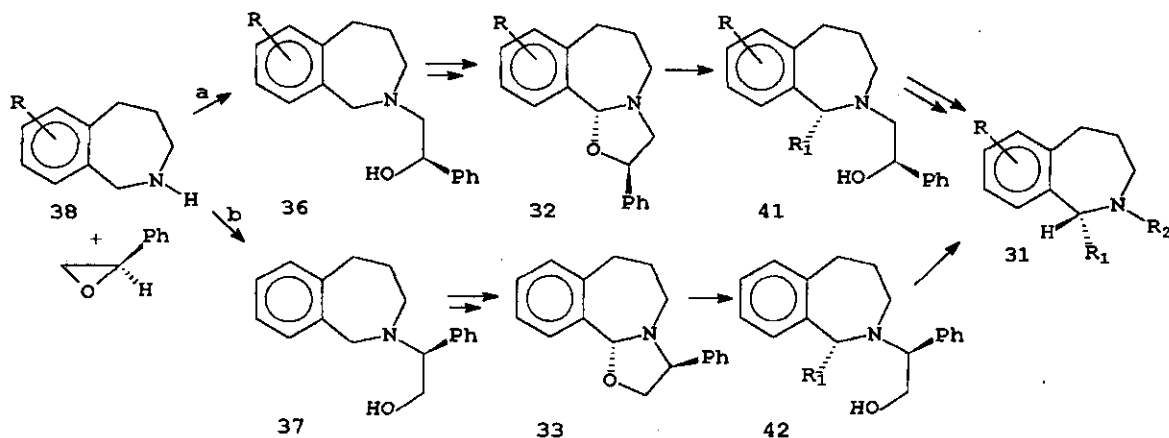
|                       |     |
|-----------------------|-----|
| Difracción de Rayos X | 135 |
|-----------------------|-----|

|                    |     |
|--------------------|-----|
| <b>Publicación</b> | 157 |
|--------------------|-----|

## RESUMEN

Como consecuencia de la importancia de quiralidad en la actividad biológica cada vez son mas los esfuerzos realizados para el desarrollo de nuevas metodologías que permitan el acceso a compuestos enantioméricamente puros. La síntesis asimétrica, actualmente representa una herramienta muy útil para el acceso a compuestos con elevada pureza óptica

Los compuestos heterociclos benzazepínicos que contienen un grupo arilo en el C-1, continúan despertando gran interés dentro de la química orgánica sintética, así como en química medicinal, pues aún cuando se les atribuye un amplio perfil farmacológico, solamente han sido descritas síntesis racémicas para su preparación. Este trabajo representa una nueva contribución en esta área de investigación. En el se presentan los resultados obtenidos en la síntesis asimétrica de 1-aryl-2-benz[c]azepinas quirales.



Nuestra aproximación esta basada en el uso de las 1,3-oxazolidinas quirales, como intermediarios quirales en síntesis asimétrica. Por lo que decidimos explorar el uso de las 1,3-oxazolidinas como sustratos en reacciones de adición nucleofílica, particularmente con reactivos de Grignard, para llevar a cabo una arilación asimétrica en el C-1 del núcleo 2-benzazepina.

El paso clave de la síntesis, esta determinado por la reacción de las oxazolidinas quirales **32** y **33** con reactivos de Grignard para generar los compuestos arilbenzazepínicos **41** y **42** de manera estereoselectiva. A través de esta estrategia las moléculas deseadas **31** pueden ser liberadas directamente a partir del  $\beta$ -aminoalcohol **42** por hidrogenación catalítica. El tratamiento de **41** con yoduro de metilo y base conduce a los compuestos deseados.

Las 1,3-oxazolidinas fueron preparadas de manera altamente estereoselectiva, utilizando la metodología desarrollada por Roussi que involucra el tratamiento de *N*-óxidos con bases de litio. Los *N*-óxidos precursores de  $\beta$ -aminoalcoholes **36** y **37** fueron preparados por la reacción de **38** con oxido de estireno, comercialmente disponible en sus dos formas enantioméricas.

En resumen el proceso de ciclización para la formación de las oxazolidinas quirales **32** and **33** mostró diferentes resultados de estereoselectividad. El mejor exceso diastereoisomérico fue obtenido para **33**. Sin embargo, la estereoselectividad observada en la apertura de **32** y **33** con reactivos de Grignard fue muy similar.

## ABSTRACT

As a result of the importance of chirality for biological activity, more efforts are being made to develop new methodologies to access pure enantiomeric compounds. Asymmetric synthesis represents nowadays a very useful tool to obtain compounds with high optical purity.

There has been significant interest in benzazepines containing an aryl substituent on C-1, within synthetic organic and medicinal chemistry; in spite of the vast pharmacological profile that is attributed to them, only racemic syntheses have been described for their preparation. This work represents a new contribution to this research area. It shows the results obtained in the asymmetric synthesis of chiral 1-aryl-2-benz[c]azepines.

Our work procedure is mainly based on the use of chiral 1,3-oxazolidines as chiral intermediates in asymmetric synthesis. Therefore, we decided to explore the use of 1,3-oxazolidines as a substrate in nucleophilic addition reactions, particularly with Grignard reagent to carry out the asymmetric arylation on C-1 on 2-Benzazepine nucleus.

The key step of this synthesis was carried out by reacting the chiral 1,3-oxazolidines **32** and **33** with Grignard reagents to afford the chiral aryl benzazepinic compounds **41** in a highly stereoselective manner. Through this route the aimed molecules can be reached in a directly way from the  $\beta$ -aminoalcohol **42** by catalytic hydrogenation. Treatment of **41** with methyl iodide and base led to the desired compound **31**.

The 1,3-oxazolidines were prepared in a highly stereoselective manner using Roussi methodology, which involves the treatment of *N*-oxides with lithium bases. The *N*-oxides precursor the  $\beta$ -aminoalcohols **36** and **37** were prepared by reacting benzazepine **38** with styrene oxide commercially available in two pure enantiomeric forms.

In summary, the cyclization process to form the chiral 1,3-oxazolidines **32** and **33** showed different results of stereoselectivity. The better diastereoisomeric excess was obtained for **33**. However, the stereoselectivity observed in the opening of **32** and **33** with Grignard reagents were very similar.

## 1.1. INTRODUCCION

La síntesis asimétrica constituye uno de los campos más versátiles, fascinantes e interesantes dentro del cual la preparación de compuestos con actividad farmacológica constituye uno de los aspectos más dinámicos, por lo que hoy en día representa una herramienta muy útil para obtener compuestos con elevada pureza óptica y una de las líneas de investigación de mayor impacto en la vida diaria. La industria farmacéutica ha crecido considerablemente en los últimos años y la investigación dedicada al desarrollo de nuevas rutas de síntesis que permitan obtener compuestos biológicamente activos en forma ópticamente pura, se ha incrementado considerablemente.<sup>1</sup>

Estudios recientes mostraron que más del 50% de los fármacos comercialmente disponibles contienen al menos un centro estereogénico, y solamente el 12% están disponibles en forma enantioméricamente pura. Como es bien conocido, la quiralidad juega un papel determinante en la actividad biológica, si consideramos que la actividad del fármaco muchas veces depende en gran parte de su interacción con un sitio receptor, y que éste generalmente es quiral, es lógico considerar que la respuesta farmacológica será máxima cuando la estereoquímica de la droga o fármaco sea la adecuada.<sup>2</sup>

Cuando se habla de una mezcla de enantiómeros, no quiere decir que el efecto de uno de ellos sea nulo, sino que muchas veces puede tener afinidad por el sitio receptor y en el mejor de los casos, el efecto del fármaco será menor, no obstante en muchas ocasiones puede haber antagonismo o incluso puede ser que el enantiómero del fármaco, presente afinidad por otros sitios receptores generando efectos secundarios no deseados, lo cual es razonable si consideramos que los organismos vivos son quirales. Por lo tanto es lógico considerar que el arreglo estructural de la molécula en el espacio juega un papel determinante en sus interacciones con sustancias bioactivas.

En general, en la administración de un fármaco a un ser vivo como mezcla racémica se pueden esperar cuatro diferentes tipos de respuesta: a) que la actividad

biológica deseada resida enteramente en uno de los enantiómeros, mientras que el otro esencialmente no tenga efecto alguno; b) que ambos enantiómeros presenten actividad farmacológica cuantitativa y cualitativa idéntica o muy parecida; c) que la actividad entre los enantiómeros sea cualitativamente idéntica pero cuantitativamente diferente y d) que las actividades de los enantiómeros sean cualitativamente diferentes.<sup>3</sup>

Se conocen muchos ejemplos de la estereoespecificidad observada donde un estereoisómero presenta un efecto terapéutico, pero no así su enantiómero, un ejemplo clásico de un fármaco es la fialidomida, en la cual el enantiómero (*S*) es teratogénico, mientras que el (*R*) es un sedante-hipnótico,<sup>4</sup> que tiene aplicaciones importantes en la terapia del sida y algunas otras enfermedades.

Como consecuencia de esto, en algunos países como en los Estados Unidos de Norteamérica la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) estableció que en un racemato, el enantiómero que no posee la actividad farmacológica deseada debe considerarse como una impureza, es decir el fármaco debe ser comercializado en forma ópticamente pura.<sup>5</sup> El fenómeno de enantioselectividad en la actividad biológica, no está restringido a productos farmacéuticos, sino que es una característica del 50% de los agentes bioactivos que tienen al menos un centro estereogénico, como fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios, herbicidas, etc.

De lo anterior se desprende que para el químico orgánico dedicado a la síntesis de compuestos farmacéuticos es de suma importancia el poder preparar los compuestos activos enantioméricamente puros, por lo que las síntesis que producen racematos no son satisfactorias, pues el rendimiento químico máximo es menor o igual al 50%.<sup>5</sup> Por estas razones, la síntesis asimétrica constituye una de las áreas de la química con mayor actividad en los últimos años, pues permite el acceso a estos compuestos en su configuración activa.

Considerando que el trabajo desarrollado corresponde al área de la síntesis asimétrica, resulta conveniente dar una definición de esta rama de la química orgánica.



Quizás la definición más amplia y completa para una síntesis asimétrica es la propuesta por Morrison y Mosher,<sup>6</sup> “Una síntesis asimétrica es una reacción en la cual un fragmento quiral del sustrato es transformado mediante la adición de un reactivo en un fragmento quiral, de tal manera que los posibles productos estereoisoméricos se forman en diferentes proporciones.”

La quiralidad juega un papel central en la actividad biológica, por esta razón los esfuerzos realizados para el desarrollo de nuevas metodologías que permitan el acceso a compuestos de elevada pureza óptica, se han incrementado considerablemente. Como consecuencia se han generado un gran número de métodos que permiten la síntesis de moléculas enantioméricamente puras.

A pesar del gran avance que esta rama ha alcanzado en los últimos 20 años, aún existe una necesidad importante de buscar nuevos métodos de síntesis que permitan el acceso a compuestos de elevada pureza óptica de una manera más estereoselectiva y accesible en cuanto a procedimientos y costos.

Los compuestos heterocíclicos benzazepínicos que contienen un grupo arilo en el C-1, son de particular importancia dentro de la química orgánica sintética, así como en química medicinal. La síntesis de 1-aril-2-benz[c]azepinas, continua despertando interés como resultado de las propiedades farmacológicas atribuidas a este tipo de compuestos, en consecuencia varias estrategias sintéticas han sido desarrolladas para preparar compuestos arilbenzazepínicos racémicos; sin embargo, la síntesis asimétrica de estos sistemas se mantiene inexplorada. Este trabajo representa una nueva contribución en esta área de investigación. En él se describe la síntesis total de 1-aril-2-benz[c]azepinas quirales.

La estrategia sintética que sustenta este trabajo esta basada en el uso de 1,3-oxazolidinas como inductores quirales, estos heterociclos de cinco miembros constituyen la clave para el acceso del grupo arilo en el C-1 del núcleo 2-benzazepina.

## 1.2. ANTECEDENTES

### 1.2.1 Generalidades.

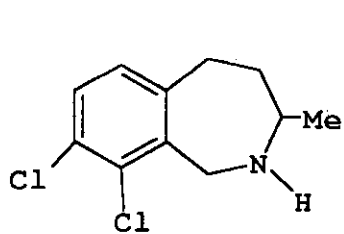
#### 1.2.1.1. Importancia farmacológica del núcleo 2-benzazepina.

Antes de discutir las diferentes metodologías que han sido utilizadas para preparar estos compuestos benzazepínicos, es conveniente hacer un análisis de su importancia farmacológica, la cual ha motivado en gran parte al desarrollo de las estrategias conocidas para su preparación. Derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinas sustituidas en el anillo aromático así como en el anillo de azepina, presentan una gran variedad de propiedades farmacológicas y por lo tanto son de considerable interés medicinal o farmacéutico, por ejemplo el compuesto 2 LY134046 (8,9-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina) es el prototipo de un inhibidor de la enzima feniletanol-amina *N*-metiltransferasa y ha sido ampliamente estudiado.<sup>8</sup>

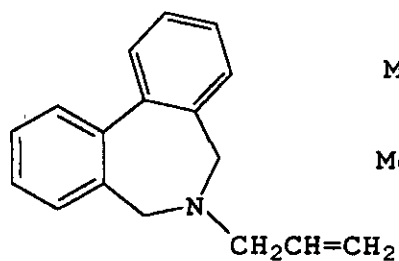
Los compuestos que contienen un anillo bencénico fusionado a un anillo de azepina de siete miembros se denominan benzazepinas. En estos sistemas la posición del átomo de nitrógeno se indica por el número que antecede a la palabra benzazepina. Las 1-aril-2-benzazepinas, por tanto contienen un sustituyente arilo en la posición bencílica vecina al heteroátomo, que corresponden a la posición 1 y 2 respectivamente.

Los heterociclos saturados que contienen nitrógeno ocupan un lugar especial entre el gran número de compuestos orgánicos. Muchos de estos heterociclos juegan un papel central en procesos biológicos o presentan importante actividad farmacológica, por ejemplo un grupo de tetrahidrobenzazepinas han sido propuestas para su uso en el tratamiento de depresión y psicosis.<sup>7</sup>

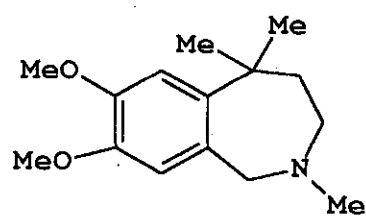
Algunos otros compuestos que contienen el núcleo 2-benz[c]azepina se muestran en la Figura 1. Además, se indica el efecto biológico que producen.<sup>9-13</sup>



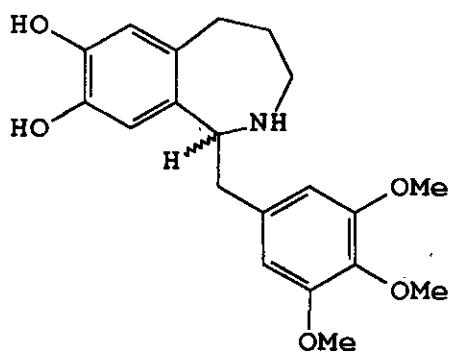
(1)  
Inhibidor  
(PNMT)



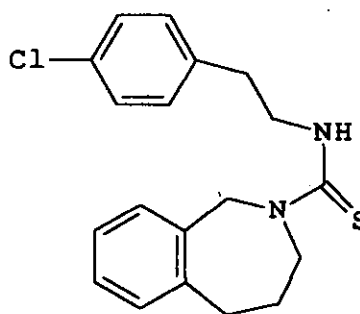
(2)  
bloqueador  
adrenérgico



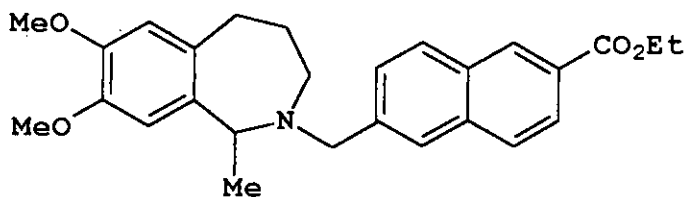
(3)  
Analgésico



(4)  
Anticoagulante



(5)  
Isquemia  
Miocardial



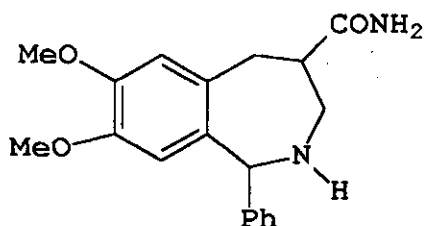
(6)  
Antitumoral

Figura 1

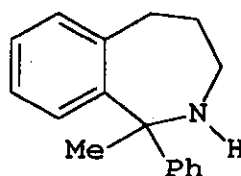
### 1.2.1.2. Actividad farmacológica de 1-aryl-2-benz[c]azepinas.

Las 1-aryl-2-benzazepinas contienen un anillo bencénico fusionado a un heterociclo de siete miembros, el cual presenta solamente un átomo de nitrógeno y un sustituyente arilo en la posición bencílica, vecino al heteroátomo. La importancia farmacéutica de este tipo de compuestos es la razón principal por la cual los químicos orgánicos continúan incrementando esfuerzos para desarrollar nuevos métodos que permitan sintetizar este tipo de compuestos.

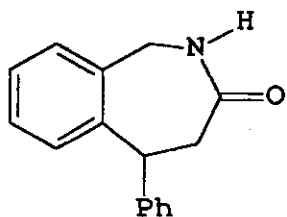
Derivados de 1-aryl-2-benzazepinas sustituidas en el anillo aromático como en el anillo de azepina son de considerable interés medicinal, estos compuestos presentan un amplio perfil farmacológico, actúan como agentes antihipertensivos,<sup>17</sup> anticonvulsivos<sup>18</sup> y antiarrítmicos.<sup>19</sup> Adicionalmente, estudios en animales muestran que son útiles en el tratamiento de desórdenes mentales e hipoxia.<sup>20</sup>



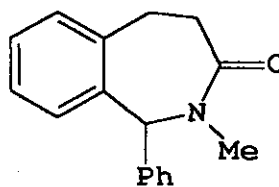
Antihipertensivo  
(10)



Anticonvulsivo  
(11)



Antiarrítmico  
(12)



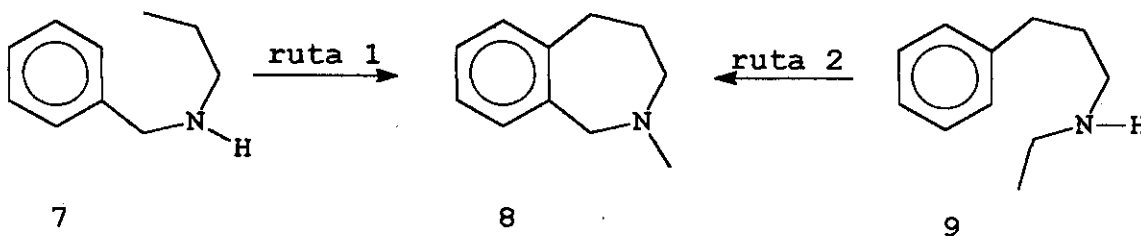
Desórdenes mentales  
(13)

Figura 2

### 1.2.2. Métodos comúnmente utilizados en la síntesis del núcleo 2-benzazepina.

Como consecuencia de lo anterior varios grupos de investigación han desarrollado diversas estrategias que permiten sintetizar estos compuestos benzazepínicos. El proceso de ciclación intramolecular de los substratos apropiados representa la manera comúnmente más utilizada para la construcción del anillo de siete miembros en las 2-benz[c]azepinas, empleando bencenos monosustituídos<sup>14</sup> como material de partida. Sin embargo, presenta la desventaja de que se emplean condiciones de reacción drásticas. (Esquema 1).

El proceso para la síntesis del núcleo 2-benz[c]azepina puede efectuarse utilizando diferentes métodos que involucran reacciones conocidas dentro de la química orgánica, como la reacción de Schmidt, acilación de Friedel-Crafts y transposición de Beckman.<sup>15</sup>



Esquema 1

A pesar del número de reportes que pueden encontrarse para la síntesis del sistema 2-benzazepina, existe poca información sobre la síntesis y reactividad de tetrahidro-2-benzazepinas. La única revisión reportada para benzazepinas<sup>15</sup> no incluye transformaciones químicas de tetrahidro-2-benzazepinas.

Recientemente Kouznetsov<sup>16</sup> y colaboradores han descrito su comportamiento en reacciones de sustitución electrofílica.

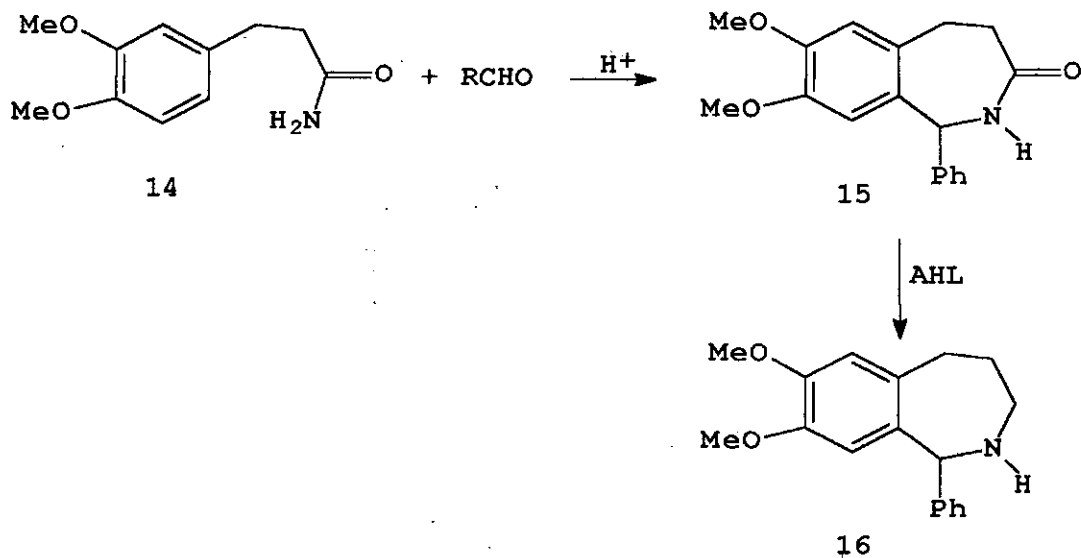
### 1.2.2.1. Síntesis Racémicas de 1-Aril-2-Benzazepinas.

La síntesis asimétrica de este tipo de compuestos constituye un reto novedoso que hoy en día se mantiene inexplorado, a pesar de su importancia, solo se conocen métodos de síntesis que conducen a la mezcla racémica de los productos, lo cual hace a estos derivados benzazepínicos aún más interesantes en el campo de la síntesis asimétrica.

Varias metodologías han sido utilizadas para la preparación 1-aril-2-benzazepinas racémicas, basadas principalmente en procesos clásicos como la reacción de Bischler Napieralsky,<sup>21</sup> Pictet-Spengler,<sup>22</sup> inicialmente introducidas para sintetizar derivados de isoquinolinas, así como variantes,<sup>23</sup> que incluyen ciclación fenólica intramolecular.

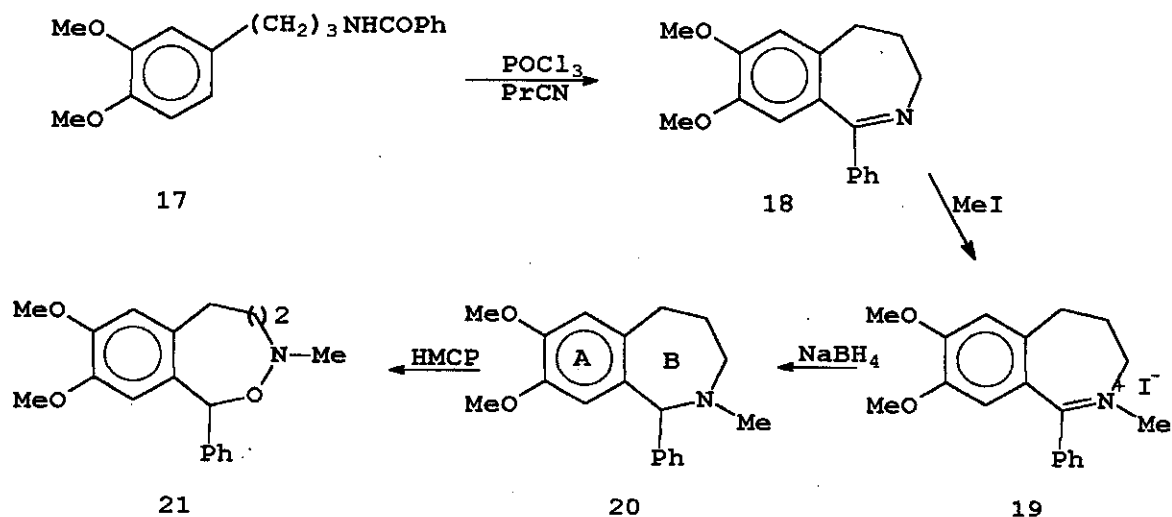
La estrategia sintética involucra la activación del anillo aromático, para que se efectúe la ciclodeshidratación, por lo que estas metodologías están limitadas a compuestos benzazepínicos que contengan sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático además, no hay control estereoquímico en el centro estereogénico formado por la introducción del sustituyente arilo en el C-1 del anillo de siete miembros.

Un ejemplo de esto se presenta en la metodología desarrollada por Lazarous y colaboradores,<sup>22</sup> útil para preparar 1-aril-2-benzazepinas mediante el uso de la reacción de Pictet-Spengler. La ciclodeshidratación ocurre promovida por la activación del anillo aromático debido a la presencia de los grupos metoxilo y las condiciones ácidas, que favorecen la formación del heterociclo de siete miembros para dar el intermediario cíclico **15** que bajo condiciones reductoras conduce al compuesto racémico **16** (Esquema 2).



### Esquema 2

Por otra parte Bremner<sup>21a</sup> ha utilizado los compuestos 1-aryl-2-benz[c]azepínicos 20 como intermediarios en la síntesis de benzazocinas a partir de la amida 17 empleando la reacción de ciclación de Bischler Napieralski para llevar a cabo el cierre del *anillo B* del heterociclo como resultado de su ciclodeshidratación que, de igual manera que el descrito anteriormente, conduce a la mezcla racémica de los productos benzazepínicos (Esquema 3).



### Esquema 3

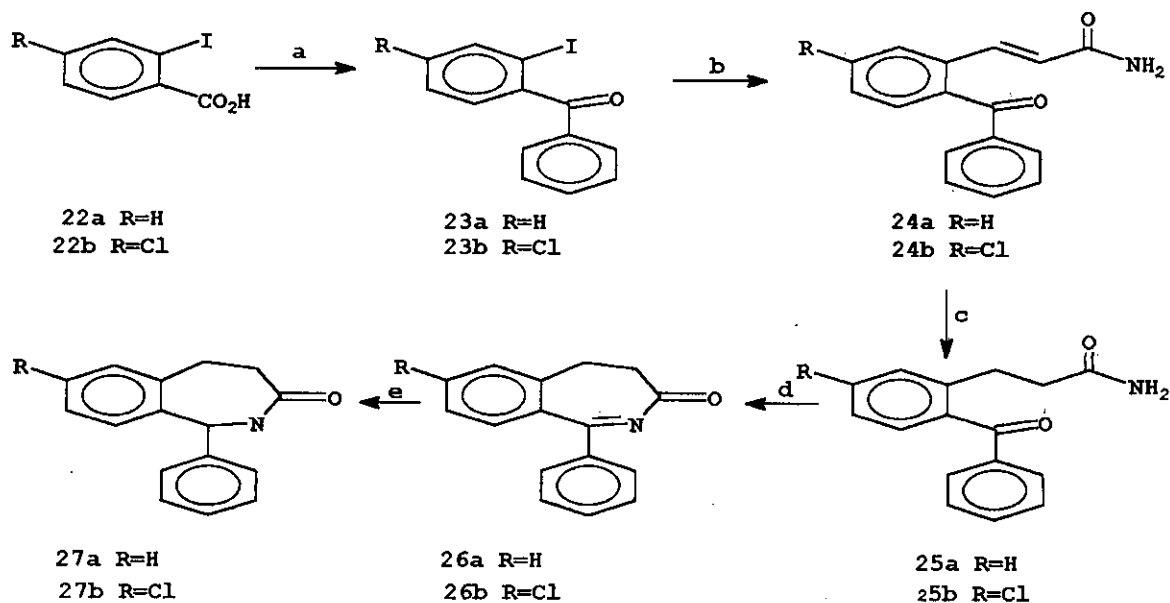
### 1.2.2.2. Variante sintética en la preparación de 1-aril-2-benzazepinas.

El método utilizado para la preparación de este sistema descrito por Busacca y Johnson<sup>24</sup> resulta muy interesante por la diferencia estratégica utilizada para la introducción del grupo arilo en el C-1. En general, en las metodologías descritas anteriormente el *anillo B* se forma utilizando la reacción de Bischler Napieralski o Pictet-Spengler, ambos permiten el acceso a compuestos arilbenzazepínicos con grupos electrodonadores en el anillo aromático fusionado a la azepina.

En este caso, el método emplea una reacción de acilación de Friedel-Crafts para llevar a cabo la introducción del grupo arilo; posteriormente, se forma el anillo benzazepínico a través de una reacción de acoplamiento de un halogenuro de arilo a una doble ligadura desactivada, mediante una reacción tipo Heck.<sup>25</sup> La benzazepinona **27** se forma por la adición nucleofílica del átomo de nitrógeno de una amida al carbonilo de una cetona, seguido de la ciclodeshidratación de **25** para generar la dihidrobenzazepinona **26** y posterior reducción (Esquema 4).

Estas benzazepinonas en presencia de un agente reductor conducen a las 1-aril-2-benzazepinas. A pesar de que este método permite el acceso a benzazepinonas **27** en rendimientos moderados, con un patrón de sustitución diferente a todos los descritos anteriormente, también presenta la desventaja de que no hay control estereoquímico en el sustituyente del C-1.



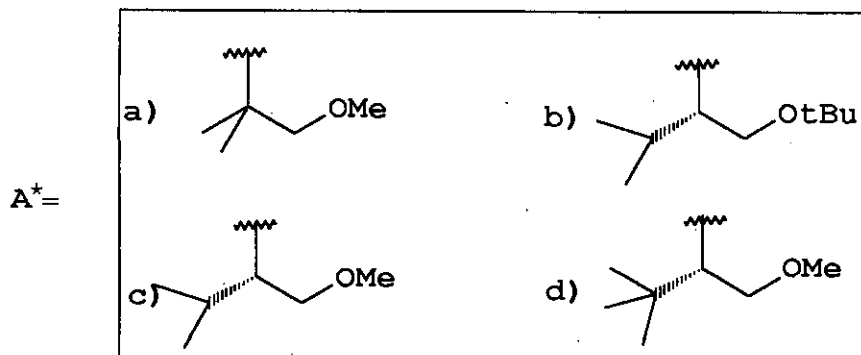
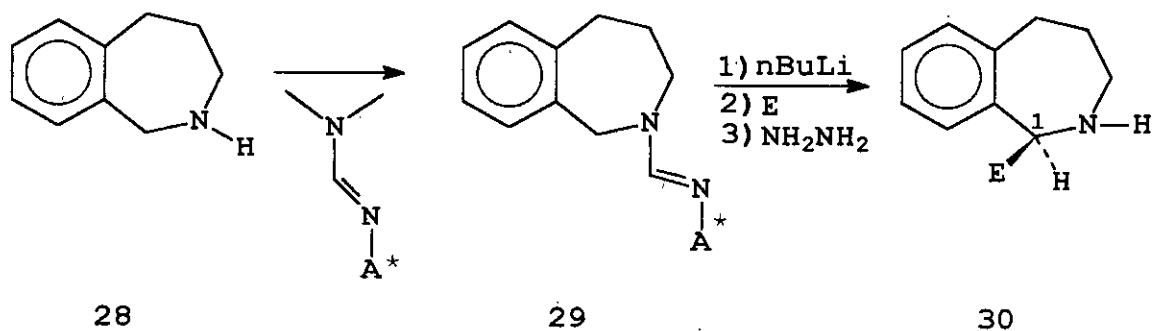


a)  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{AlCl}_3$ , diclorometano, 91% (23a), 82% (23b), b) acrilamida,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 16 h  $125^\circ\text{C}$ , 81% (24a), 84% (24b), c)  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd/C}$ , 1,4 dioxano, 88% (25a), 89% (25b), d)  $\text{APS}$ ,  $\text{PhCH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e)  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ , 50% de 27a, 43% de 27b.

#### Esquema 4

Por otra parte, la metodología desarrollada recientemente por Meyers<sup>26</sup> y colaboradores representa la primer síntesis asimétrica de 1-alkuil-2-benz[c]azepinas e ilustra la importancia del estudio de benzazepinas isoméricas y la necesidad del desarrollo de nuevos métodos eficientes para la síntesis de estos interesantes heterociclos con nitrógeno.

Este método se basa en el uso de *N-N*-dimetil-formamidas como intermediarios quirales, para llevar a cabo la introducción del grupo alquilo en la posición 1 del núcleo 2-benzazepina de manera controlada, logrando un alto grado de estereoselectividad en los productos de alquilación 30 (Esquema 5).



**Esquema 5**

Este método resultó ser altamente estereoselectivo y permitió solucionar el problema hasta entonces existente para 1-alkil-2-benzazepinas quirales; sin embargo, no puede extrapolarse a los correspondientes derivados arilados, por lo cual es necesario el diseño de nuevas estrategias de síntesis asimétricas que permitan obtener estos compuestos arilbenzazepínicos.

Para resolver este problema y lograr su síntesis de manera estereoselectiva se plantearon los siguientes objetivos.

### 1.3. OBJETIVO

#### Objetivo General

1. Desarrollar una nueva metodología eficiente de síntesis estereoselectiva para preparar 1-aril-2-benz[c]azepinas quirales.

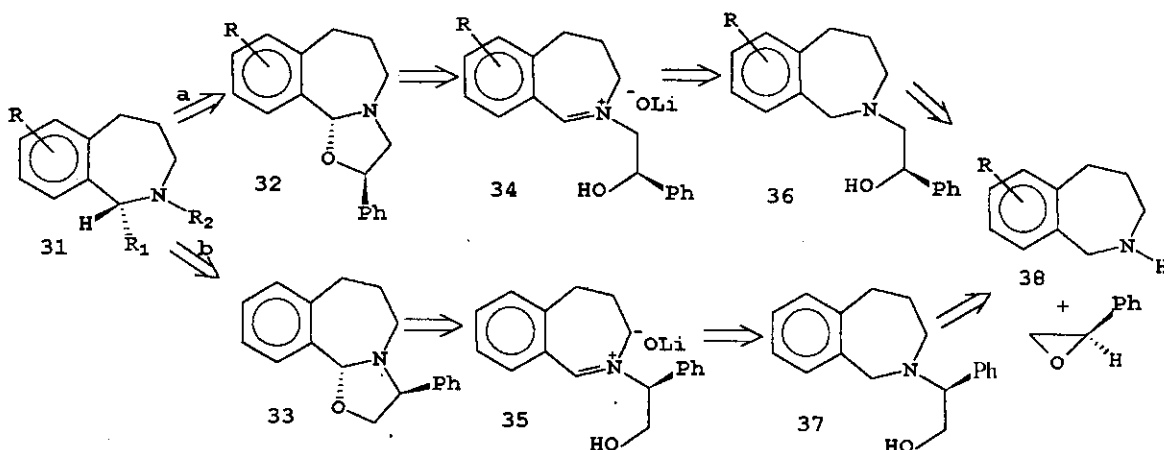
#### Objetivos Particulares

Para lograr alcanzar el objetivo general es necesario establecer una serie de objetivos particulares, en los cuales se plantea la síntesis de los intermediarios involucrados en la preparación de 1-aril-2-benz[c]azepinas.

- 1.1. Utilizar los  $\beta$ -aminoalcoholes obtenidos por la apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard, como precursores de 1-aril-2-benz[c]azepinas quirales.
- 1.2. Estudiar la estereoselectividad de la reacción de apertura de 1,3-oxazolidinas con reactivos de Grignard en la preparación de  $\beta$ -aminoalcoholes, y observar la influencia del centro estereogénico en las oxazolidinas sobre la estereoselectividad de la reacción.
- 1.3. Sintetizar 1,3-oxazolidinas de manera altamente estereoselectiva a partir de *N*-óxidos derivados de  $\beta$ -aminoalcoholes. En esta reacción se observará la influencia del centro estereogénico presente en el  $\beta$ -aminoalcohol sobre la estereoselectividad de la reacción de ciclación intramolecular en la formación de estos compuestos de cinco miembros.
- 1.4. Los  $\beta$ -aminoalcoholes utilizados en la síntesis de las oxazolidinas serán preparados por la apertura regioselectiva del óxido de estireno quiral por aminas.

Como se mencionó en la sección de antecedentes, los métodos existentes para preparar 1-aryl-2-benz[c]azepinas presentan la desventaja de que no hay control estereoquímico en la formación del centro estereogénico en el C-1. Para resolver este problema de acuerdo a los objetivos analizados se propuso el siguiente análisis retrosintético (Esquema 6).

#### 1.4. ANALISIS RETROSINTETICO



Esquema 6

Las benzazepinas quirales objetivo del presente proyecto podrán ser sintetizadas, mediante el uso de 1,3-oxazolidinas como inductores de la quiralidad,<sup>27</sup> que servirán para llevar a cabo una arilación estereoselectiva en la posición 1 del núcleo 2-benzazepina. Mediante el uso de esta metodología se espera preparar los compuestos **31** a partir de las 1,3-oxazolidinas quirales **32** y **33**.

Un punto clave en esta estrategia es la naturaleza del inductor quiral que en el presente análisis lo constituyen los compuestos **32** y **33**. Como se puede observar en el Esquema 6 estos inductores quirales 1,3-oxazolidínicos difieren en la posición del centro estereogénico que soporta el fenilo en el anillo de cinco miembros.

Mediante el uso de ambos tipos de inductores **32** y **33**, los cuales presentan diferentes características estructurales (Esquema 6), se espera sintetizar las moléculas objetivo por 2 rutas diferentes. Esta diferencia se basa en el cambio de la posición del centro estereogénico en los inductores propuestos, lo cual permitirá generar la amina libre **31** a través de diferentes metodologías, utilizando los productos generados por la apertura de **32** y **33**. Asimismo se espera observar la influencia de la posición del centro estereogénico en la estereoselectividad de los productos finales deseados.

El precursor inmediato del inductor quiral, las iminas **34** y **35** pueden obtenerse mediante la química de los *N*-óxidos de aminas tratados en medio básico.<sup>28</sup> Este intermediario, en realidad no se espera aislar, se genera por el tratamiento de *N*-óxidos con una base y se espera que conduzca estereoselectivamente a los compuestos 1,3-oxazolidínicos. A la vez los *N*-óxidos precursores inmediatos de las sales de imonio pueden ser obtenidos por la oxidación de los correspondientes  $\beta$ -aminoalcoholes (Esquema 6).

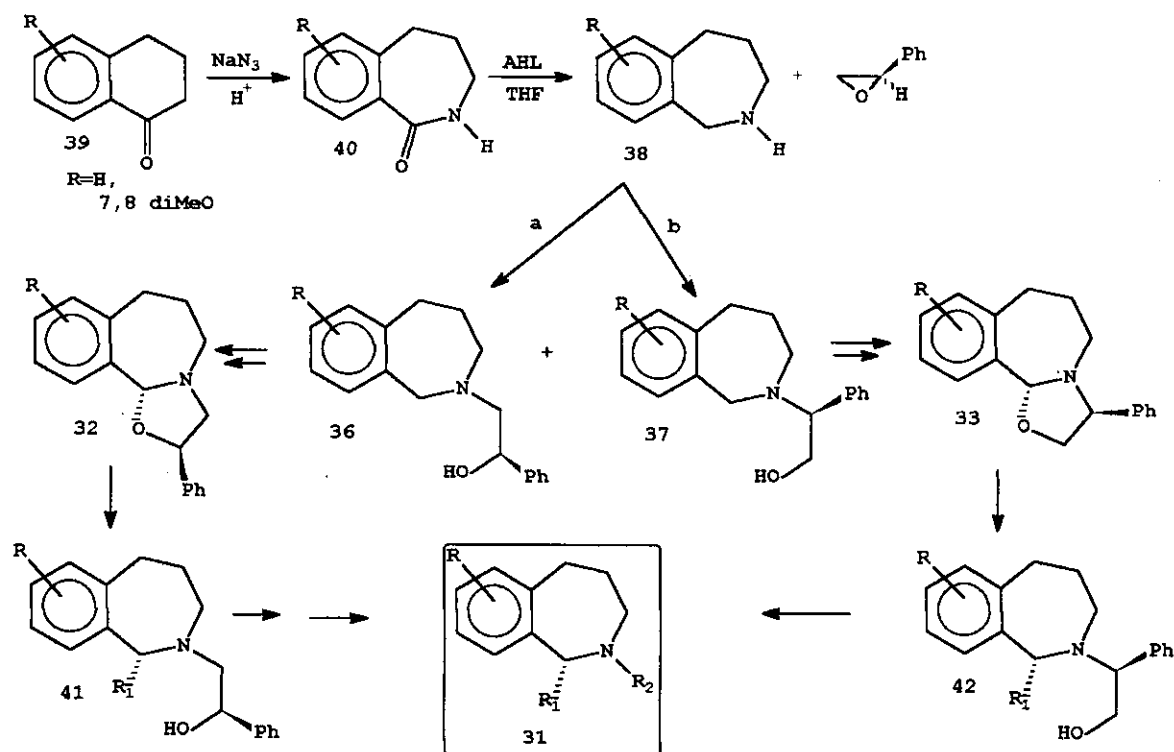
Los  $\beta$ -aminoalcoholes **36** y **37**, precursores de los *N*-óxidos, derivan de la apertura clásica de un oxirano por aminas, el cual contendrá en la molécula dicho centro estereogénico.

Para fines del presente proyecto se ha seleccionado como inductor de la quiralidad al óxido de estireno el cual es comercialmente disponible en sus dos formas enantioméricas (*R*) y (*S*), además de su forma racémica.

En resumen es posible concluir que la estrategia de síntesis mencionada, esta basada en el uso de las oxazolidinas **32** y **33** como inductores de quiralidad y la proporción estereoselectiva de éstos por inducción de derivados de aminoalcoholes quirales **36** y **37**.

Acorde con el análisis retrosintético discutido en la sección anterior, el esquema general propuesto para la síntesis estereoselectiva de 1-aryl-2-benz[c]azepinas es mostrado y discute a continuación.

## 1.5. ESQUEMA GENERAL DE SINTESIS.



Esquema 7

La primera reacción consiste en una expansión de anillo de las  $\alpha$ -tetralonas **39** para obtener las amidas **40**. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante una reacción de transposición de Beckman,<sup>29</sup> a través de la oxima correspondiente o bien mediante una reacción de Schmidt por el tratamiento de **39** con azida de sodio<sup>30</sup> y su posterior transposición a **40**.

En ambos casos existe la posibilidad de obtener las amidas isómeras, sin embargo, se espera controlar las condiciones de reacción para obtener como producto mayoritario la amida deseada **40** (*vide supra*). La reducción por métodos convencionales de la amida **40** ( $\text{AHL}$ , etc) debe conducir a la benzazepina **38**.

La siguiente reacción es la apertura del oxirano, en la que se podrían utilizar los óxidos de estireno *R*-(+) y/o *S*-(-) en la preparación de los β-aminoalcoholes que servirán como intermediarios quirales para la preparación estereoselectiva de 1,3-oxazolidinas y a su vez se utilizan para inducir la quiralidad e introducir al grupo arilo en la posición 1 del núcleo 2-benzazepina.

En la reacción de apertura del oxirano se tendrá la posibilidad de ataque sobre los dos átomos de carbono; sin embargo, en medio neutro o básico, se conoce la preferencia del ataque sobre el átomo de carbono menos sustituido.<sup>31</sup> Además, es posible dirigir la regioselectividad de la reacción mediante el uso de sales metálicas hacia el átomo de carbono más sustituido.<sup>32</sup> Las condiciones que controlan esta apertura así como las reacciones subsecuentes por razones económicas, se estudiarán inicialmente con el óxido de estireno racémico.

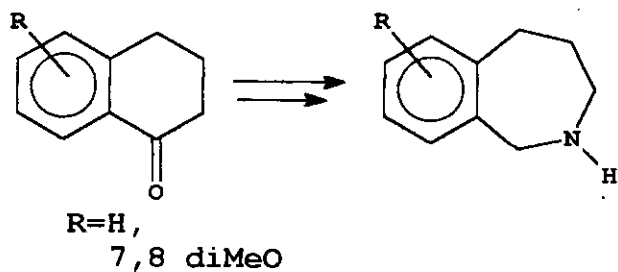
Una vez obtenidos los β-aminoalcoholes **36** y **37** se harán reaccionar con ácido *m*-cloroperbenzóico o bien con peróxido de hidrógeno para así obtener los *N*-óxidos correspondientes. Las 1,3-oxazolidinas **32** y **33** se obtendrán mediante el tratamiento de los *N*-óxidos derivados de **36** y **37** con una base. En esta reacción se observará la inducción mostrada por el auxiliar quiral, en la cual se espera obtener un alto grado de estereoselectividad.

La apertura de las 1,3-oxazolidinas **32** y **33** se efectuará con reactivos de Grignard, esperando tener una alta estereoselectividad. La eliminación del auxiliar quiral se llevará a cabo mediante la alquilación de los compuestos **41** y posterior tratamiento con base para la obtención de los productos deseados.<sup>28</sup> En el caso de los derivados **42** es posible generar la amina libre directamente en un solo paso bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

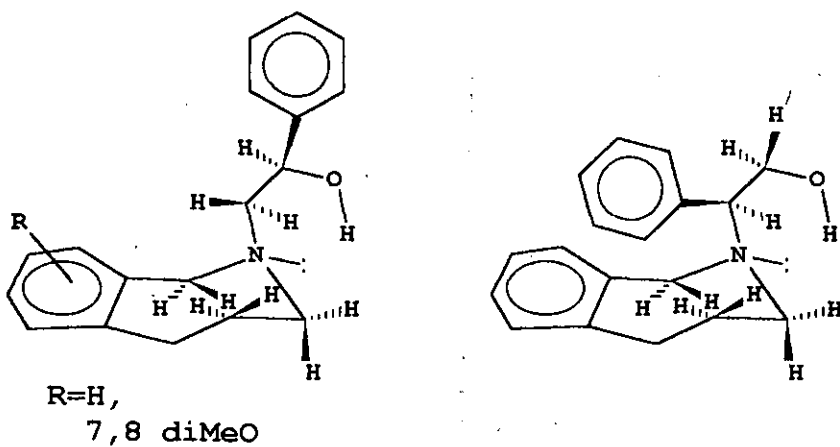
## 1.6. DISCUSION DE RESULTADOS.

Se discutirá la obtención de productos mediante la secuencia de reacciones ilustradas en el esquema general de síntesis para 1-áril-2-benzazepinas (Esquema 7).

### 1.6.1. Síntesis del núcleo 2-benz[c]azepina.

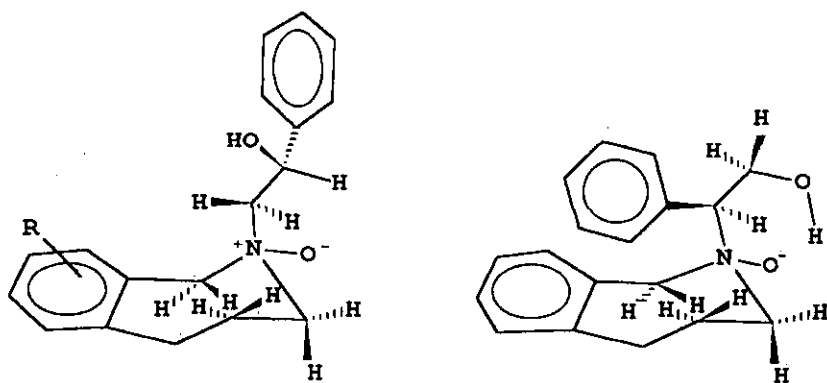


### 1.6.2. Síntesis de los $\beta$ -aminoalcoholes.



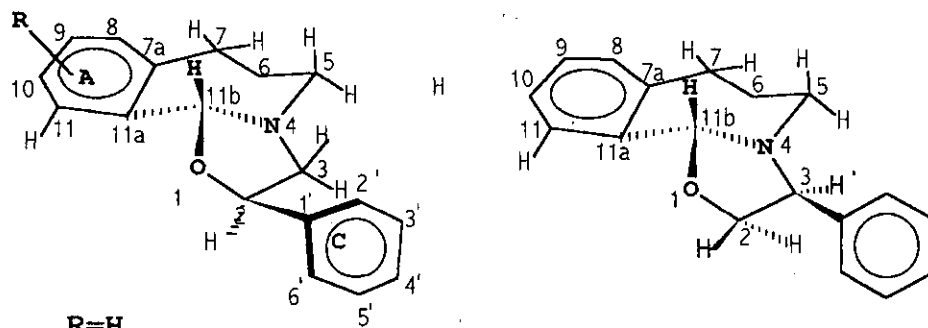
### 1.6.3. Síntesis de los *N*-óxidos, derivados de los $\beta$ -aminoalcoholes.





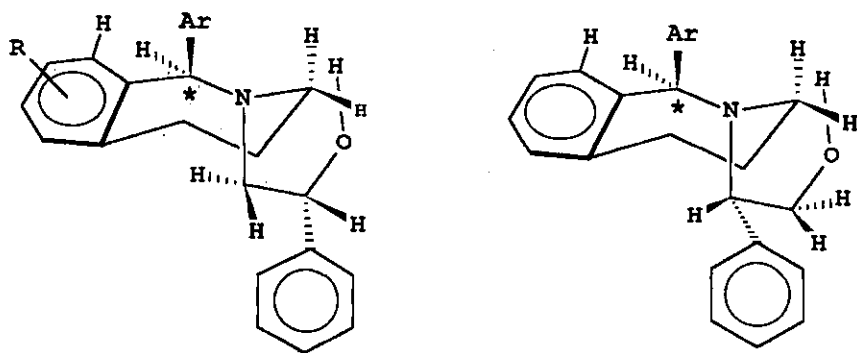
R=H  
7,8 diMeO

1.6.4. Síntesis diastereoselectiva y determinación de la configuración del centro estereogénico generado en las 1,3-oxazolidinas. Influencia de la posición del centro quiral del  $\beta$ -aminoalcohol sobre la diastereoselectividad de la reacción de ciclación.



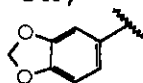
R=H  
7,8 diMeO

1.6.5. Síntesis y determinación de la configuración de los productos generados por la apertura estereoselectiva de las 1,3-oxazolidinas quirales con reactivos de Grignard.

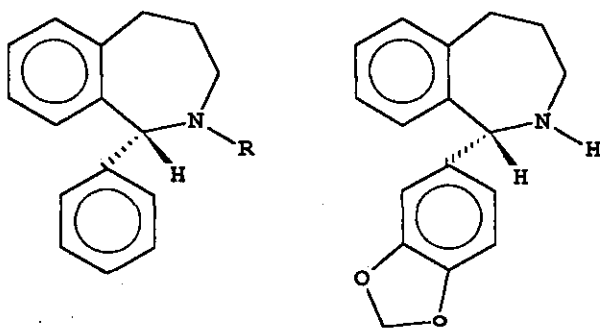


R=H  
7,8 diMeO

Ar=Ph,



1.6.6. Síntesis enantioselectiva y caracterización de las 1-aryl-2-benz[c]azepinas quirales.

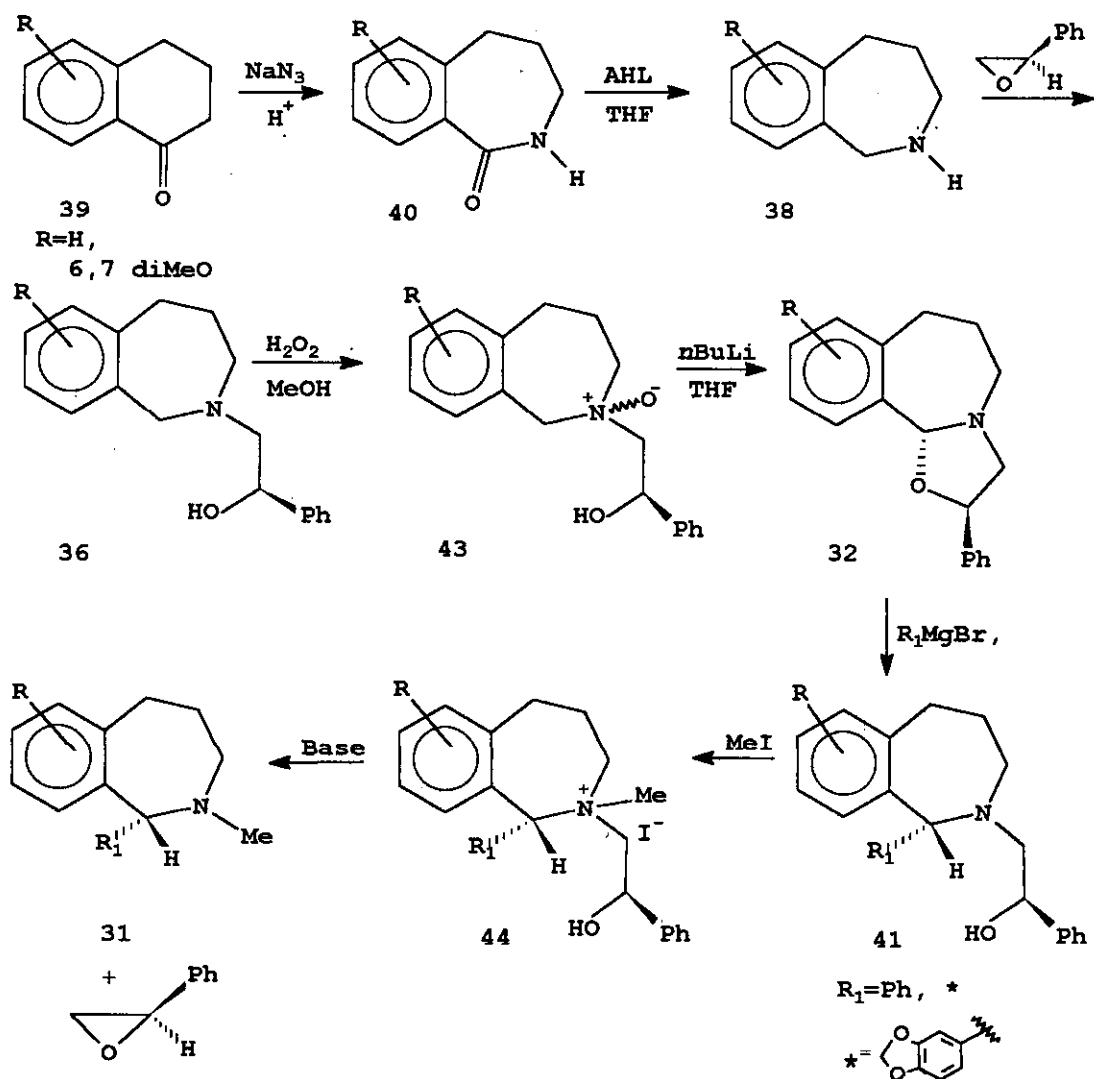


R=H, Me

**SINTESIS DE ARIL-2-BENZAZEPINAS  
UTILIZANDO COMO INDUCTOR QUIRAL  
1,3-OXAZOLIDINA 32 (RUTA A).**

Como se puede observar en el esquema 7, la síntesis de 1-aryl-2-benz[*c*]azepinas se realizó a través de dos rutas. Los β-aminoalcoholes que resultan del ataque nucleofílico de la amina **38** al átomo de carbono menos sustituido del anillo de oxirano, fueron obtenidos como producto mayoritario y por esta razón se emplearon inicialmente en la secuencia sintética para estudiar las condiciones que regulan la formación y uso de 1,3-oxazolidinas en la síntesis de las moléculas objetivo.

### ESQUEMA DE SINTESIS

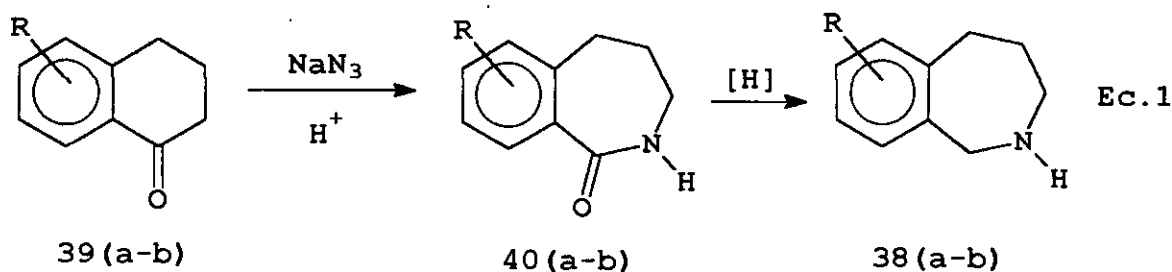


Esquema 8

La *ruta A* involucra la secuencia de reacciones ilustrada en el esquema 8 e inicia con la síntesis del núcleo 2-benzazepina a partir de las  $\alpha$ -tetralonas **39**.

### 1.6.1 Síntesis del núcleo 2-benz[c]azepina.

Se han descrito varias metodologías para la preparación del núcleo benzazepina,<sup>15</sup> dentro de éstas, la reacción de Schmidt modificada a partir de cetonas cíclicas representa una alternativa útil y sencilla para obtener las lactamas **40** precursores inmediatos de las benzazepinas **38**, a partir de materias primas comercialmente disponibles y fáciles de manipular en condiciones de reacción relativamente suaves.



#### 1.6.1.1. Síntesis de 2-benzazepinonas mediante la reacción de Schmidt modificada.

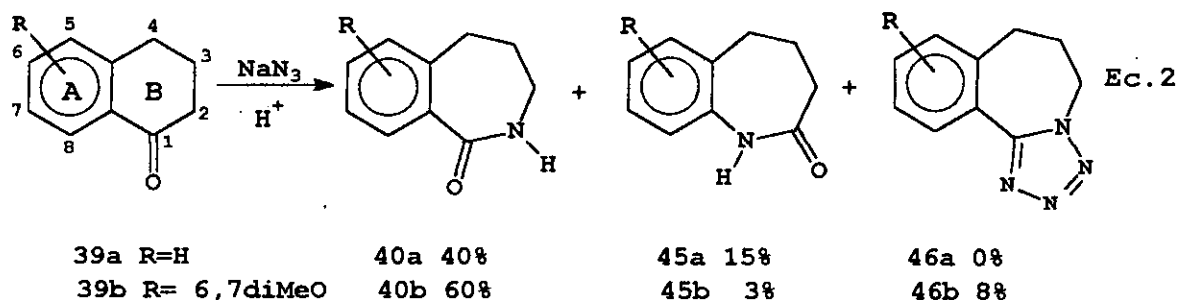
Para la preparación de las lactamas **40(a-b)** se utilizó la metodología reportada por Hjelte y Agback.<sup>30</sup> Esta metodología ha sido recientemente utilizada por Meyers y colaboradores<sup>26</sup> para preparar las 2-benzazepinas **38a-b** intermediarias útiles en la síntesis de 1-alkilbenz[c]azepinas quirales.

La lactama **38a** fue obtenida mediante la reacción de la  $\alpha$ -tetralona **39a** con azida de sodio, utilizando una solución acuosa de HCl al 36%. El análisis por RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo mostró la mezcla de las benzazepinonas isómericas **40a/45a**, en una proporción 80:20 respectivamente (Ec. 2). La proporción de las amidas isómericas fue determinada por RMN-<sup>1</sup>H de 200 MHz, tomando como referencia la señal múltiple asignada al grupo metileno del C-3, que aparece perfectamente resuelta en el producto mayoritario y la correspondiente al grupo metileno bencílico del C-5.

Desde la aparición de la reacción de Schmidt, se han desarrollado un gran número de modificaciones para la reacción entre una cetona y azida de sodio. Varios grupos de investigación han discutido el mecanismo y han concluido que los efectos electrónicos pueden competir con los estéricos, así como la naturaleza ácida del medio de la reacción.<sup>30b</sup> Los antecedentes descritos en la literatura<sup>30c</sup> para esta reacción, a partir de la  $\alpha$ -tetralona **39b**, muestran que la presencia de grupos electrodonadores y el uso de ácido metanosulfónico incrementa la regioquímica hacia el producto resultante de la migración del grupo alquilo. Por esta razón se modificaron las condiciones de reacción para la preparación de este derivado.

La reacción de la  $\alpha$ -tetralona **39b** que contiene un grupo metoxilo en las posiciones 6 y 7 del anillo aromático con azida de sodio en presencia de ácido metanosulfónico, mostró diferentes resultados. Como era de esperarse el curso de la reacción esta influenciado por el efecto electrónico ocasionado por la presencia del grupo metoxilo en posición *para* al grupo carbonilo de la  $\alpha$ -tetralona, favoreciendo la migración del grupo alquilo.

En este caso se observó mayor regioselectividad, resultando favorecida la migración del grupo alquilo en la reacción de expansión del *anillo B* (Ec.2). En estas condiciones se obtienen trazas del producto minoritario **45b**, sin embargo se observa una pequeña mancha adicional que después de la separación por c.c. y caracterización por RMN-<sup>1</sup>H mostró la presencia del tetrazol **46b** (Ec. 2). Estos resultados son favorables debido a que se reduce considerablemente la formación de la lactama **45** e incrementa el rendimiento; además, en la siguiente reacción de reducción ambos compuestos tanto la benzazepinona como el tetrazol podrían conducir a la 2-benzazepina **38**.



La diferencia de aptitud en la migración podría ser atribuida a las diferentes condiciones empleadas en la reacción de Schmidt, como resultado de las diferentes características electrónicas de las  $\alpha$ -tetralonas. Los tiempos largos de reacción requeridos para completar la reacción (Tabla 1), pueden ser explicados por la baja naturaleza electrofílica de las cetonas aromáticas comparadas con las cetonas alifáticas.

**Tabla 1. Resultado de la expansión de anillo de las  $\alpha$ -tetralonas en la síntesis de lactamas, mediante la reacción de Schmidt modificada.**

| Exp. | comp. | R     | disolvente                        | t.r | 40:45 (%) <sup>a</sup> |
|------|-------|-------|-----------------------------------|-----|------------------------|
| 1    | 39a   | H     | HCl                               | 20h | 80:20 55               |
| 2    | 39b   | diMeO | CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H | 21h | 96:04 65               |

a=corresponde al isomero mayoritario

La mezcla de 40:45(a) así como de 40:45:46(b) fue separada por c.c de sílica gel para dar el producto deseado 40a y 40b como sólidos blancos cristalinos de p.f. de 103°C y 192°C, respectivamente.

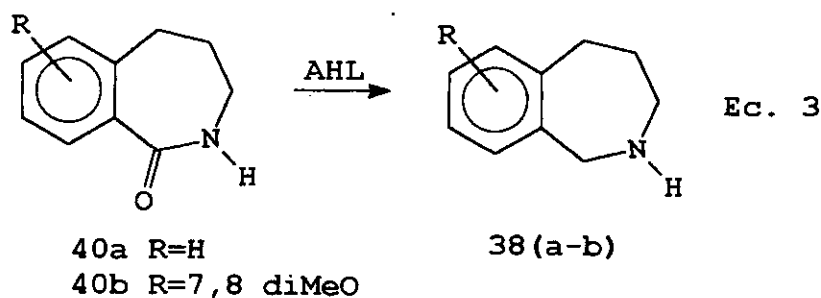
La caracterización de 40a y 40b fue realizada por comparación con los datos espectroscópicos reportados por Meyers<sup>26</sup> para estos compuestos.

### 1.6.1.2. Síntesis de 2-benzazepinas por reducción de lactamas.

El aluminio hidruro de litio, corresponde al grupo de agentes reductores poderosos capaz de reducir la mayoría de los grupo funcionales en una molécula orgánica, lo cual limita su uso en la reducción selectiva de amidas a aminas en la presencia de otros grupos funcionales en un sistema multifuncional.

La reducción de amidas y lactamas a aminas en presencia de este agente reductor, algunas veces procede con dificultad debido al protón ácido presente en el átomo del nitrógeno y a la formación de complejos insolubles.

Para la reducción de la lactamas **40(a-b)** a las 2-benzazepinas **38(a-b)**, se modificaron las condiciones reportadas por Meyers y colaboradores en la preparación de **38** (Ec. 3). Los experimentos realizados para este propósito en presencia de aluminio hidruro de litio mostraron que la reducción de las lactamas ocurre rápidamente.



Este proceso es muy limpio y la destilación en el kugelrohr permite obtener el compuesto **38a** como un aceite incoloro en 85% de rendimiento. Para la preparación del derivado dimetoxilado **38b** se utilizaron las condiciones de reacción descritas anteriormente; sin embargo, el derivado dimetoxilado **38b** presentó menor solubilidad en el disolvente utilizado y fue necesario adicionar mayor cantidad de disolvente así como calor para lograr la disolución de la lactama dimetoxilada. El producto de la reducción se obtiene como un aceite incoloro con un 83% de rendimiento.



Los datos espectroscópicos de las aminas **38a** y **38b** resultaron idénticos a los descritos en la literatura.<sup>26</sup>

### 1.6.2. Síntesis regioselectiva de $\beta$ -aminoalcoholes quirales.

Una vez preparadas las 2-benzazepinas **38(a-b)**, se utilizaron como agentes nucleofílicos para efectuar la apertura del anillo de tres miembros del óxido de estireno y así obtener los  $\beta$ -aminoalcoholes **36** y **37** (Ec. 4). Es importante resaltar que las condiciones que regulan la apertura del epóxido fueron estudiadas inicialmente con el oxirano racémico.

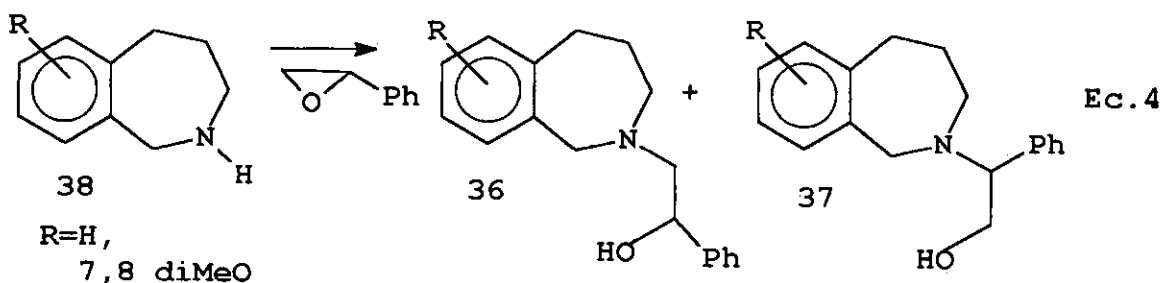
Los oxiranos son intermediarios versátiles de varios tipos de compuestos bifuncionales, una gran variedad de reactivos pueden ser utilizados para romper el anillo de tres miembros; sin embargo, sólo en algunos casos la apertura es regioespecífica. La reacción de apertura del oxirano con el reactivo dado usualmente no es regioespecífica y algunas veces conduce a mezclas de alcoholes bifuncionales primarios y secundarios difíciles de separar.<sup>33</sup>

Con epóxidos sustituidos de forma asimétrica la dirección de la apertura esta gobernada tanto por la estructura del epóxido, como por las condiciones de reacción utilizadas. Por ejemplo, en el caso de epóxidos monosustituídos el ataque nucleofílico generalmente ocurre sobre el átomo de carbono menos impedido,<sup>31</sup> sin embargo, es posible dirigir la regioselectividad mediante el uso de sales de litio.<sup>32</sup>

Los  $\beta$ -aminoalcoholes generados por la reacción de apertura del oxirano con aminas, son una clase de compuestos orgánicos de considerable importancia que han sido utilizados en el campo de la química orgánica sintética, como auxiliares e inductores quirales para llevar a cabo una gran variedad de transformaciones en el área de la síntesis asimétrica.<sup>35</sup>

Estos compuestos bifuncionales son de particular interés dentro de la química medicinal debido a que juegan un papel importante en la regulación de procesos biológicos.<sup>36</sup>

Para la preparación de los  $\beta$ -aminoalcoholes, se utilizó la metodología reportada recientemente por Roussi y colaboradores desarrollada inicialmente por Moyer,<sup>31</sup> la cual involucra aminólisis de oxiranos. En esta reacción de apertura se tiene la posibilidad de ataque a los dos átomos de carbono del anillo de tres miembros; sin embargo, con epóxidos sustituidos de manera asimétrica y en condiciones de reacción que emplean medio neutro o básico es conocida la preferencia sobre el átomo de carbono menos sustituido, a través de un mecanismo tipo  $S_N2$ .<sup>37</sup> Esta metodología representa la manera más práctica para preparar  $\beta$ -aminoalcoholes.



En este caso debido a las características estereoelectrónicas presentes en las aminas **38(a-b)**, fue posible llevar a cabo el ataque nucleofílico sobre el óxido de estireno para dar la mezcla de  $\beta$ -aminoalcoholes **36** y **37** en diferentes proporciones y rendimientos según las condiciones de reacción utilizadas (Tabla 2). Como se esperaba con base a las condiciones de reacción empleadas, y a las características del epóxido, el ataque nucleofílico ocurre preferentemente sobre el átomo de carbono menos sustituido del oxirano.

La determinación de la proporción en la mezcla se realizó mediante el análisis de RMN-<sup>1</sup>H de 200 MHz del producto crudo de reacción. Las señales claves que permiten evidenciar la presencia del isómero **36** preferentemente sobre el **37** en la mezcla, son el doble de doble asignada al protón del centro estereogénico, así como la señal doble

asignada a uno de los protones del grupo metileno bencílico adyacente al átomo de nitrógeno respectivamente, las cuales aparecen perfectamente diferenciadas en los dos isómeros (Fig 3).

Las señales asignadas a los protones del C-1 y C-2' muestran una gran diferencia en la multiplicidad y desplazamiento sobre todo en la señal asignada a los protones del C-1 que en el caso del isómero minoritario **37** aparece como una señal doble para cada uno. Por otra parte la señal doble de doble del C-2' presenta en ambos isómeros un desplazamiento completamente diferente como resultado del cambio de la posición del centro quiral.

Estas diferencias observadas en las señales del C-1 y C-2' de ambos isómeros, permiten concluir que el producto obtenido en mayor proporción corresponde al  $\beta$ -aminoalcohol **36** (La asignación del compuesto **37** será discutida en la segunda parte de este trabajo).

Con el propósito de incrementar la regioselectividad observada en la apertura del oxirano, se realizó un estudio modificando varios parámetros en las condiciones de reacción. Estos experimentos incluyeron principalmente cambios de temperatura, disolvente, tiempo de reacción así como también en la naturaleza del carácter nucleofílico de la 2-benzazepina **38** por el uso de 1 equivalente de NaH (Tabla 2).

Los mejores resultados de regioselectividad se obtienen, como lo muestra el análisis espectroscópico a 200 MHz del producto crudo, al llevar a cabo la reacción en presencia de NaH, lo cual puede ser explicado por el mayor carácter nucleofílico de la amina **38**, favoreciendo preferentemente la formación del isómero **36(a-b)**. En este caso la proporción de **36** y **37** en la mezcla fue de 90:10 (Tabla 2 Exp. 3), esta modificación en las condiciones de reacción, no solo permite incrementar la regioselectividad hacia el producto de apertura obtenido por el ataque de la amina hacia el átomo de carbono menos sustituido del anillo del oxirano, sino que además facilita el aislamiento del  $\beta$ -aminoalcohol **36(a-b)**.

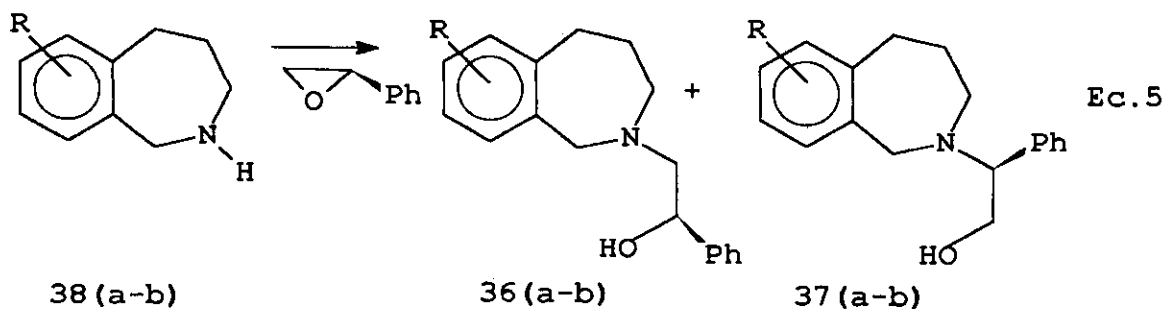
**Tabla 2.** Resultados de regioselectividad observados en la reacción de apertura del oxirano por el ataque nucleofílico de la amina **38a-b**.

| Exp. | 38 | R     | c. r.     | t. r. | 36:37 | (°C) | (%) <sup>a</sup> |
|------|----|-------|-----------|-------|-------|------|------------------|
| 1    | a  | H     | MeOH anh. | 54h   | 80:20 | 80   | 60               |
| 2    | a  | H     | MeOH anh. | 24h   | 80:20 | 100  | 55               |
| 3    | a  | H     | NaH/THF   | 3h    | 90:10 | 100  | 83               |
| 4    | a  | H     | MeOH anh. | 3h    | 60:40 | 80   | 45               |
| 5    | b  | diMeO | NaH/THF   | 3h    | 90:10 | 100  | 83               |
| 6    | b  | diMeO | MeOH anh. | 24h   | 75:25 | 100  | 73               |

a= corresponde al producto mayoritario

Es importante resaltar que en todos los experimentos se obtiene como producto mayoritario el compuesto **36**, como resultado del ataque nucleofílico sobre el átomo de carbono menos sustituido del epóxido (Tabla 2).

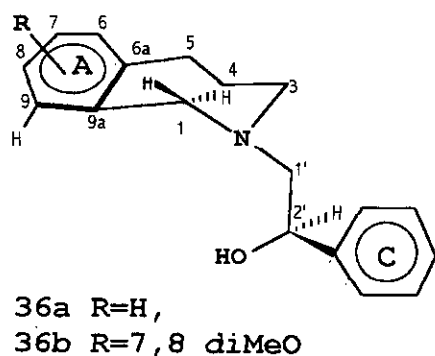
Una vez establecidas las condiciones óptimas para la apertura del oxirano (Tabla 2 Exp. 3 y 5) se procedió a preparar los  $\beta$ -aminoalcoholes ópticamente puros utilizando el (*R*)-(+)-óxido de estireno (Ec.5).



La separación de **36** y **37** presentó gran dificultad, en los primeros intentos por c.c de silica gel, se observó una disminución considerable en el rendimiento de la mezcla lo cual pudiera atribuirse, a la retención o descomposición de los productos debido a la naturaleza ácida del soporte utilizado y a la presencia del grupo amino en la mezcla isómerica. Los intentos realizados para efectuar la separación por cromatografía en columna utilizando como soporte alúmina o fluorisil fueron infructuosos debido a la similitud observada en su polaridad. Con esta técnica solo se logró la separación parcial.

Los mejores resultados para la separación fueron obtenidos por cristalización fraccionada de  $[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex} (5:1)]$ , en este caso la separación de los isómeros fue evidente, ya que el compuesto minoritario es menos soluble y la forma del cristal es similar a un grano de azúcar, quedando el producto mayoritario **36** en las aguas madres, lo que facilita el aislamiento de ambos isómeros puros.

La separación de los derivados dimetoxilados **36b** y **37b** presenta mayor dificultad, sin embargo, después de varios intentos fue posible la purificación por recristalización  $[[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex} (3:1)]$  a  $4\text{ }^\circ\text{C}$ .



**Figura 3**

El compuesto **36a** fue aislado como un sólido cristalino incoloro de p.f.  $97\text{ }^\circ\text{C}$ . En su espectro de IR se observa en  $3420\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha característica de un alcohol. El ion molecular en el espectro de masas aparece en  $m/z$  268 (CI), lo cual concuerda con el peso molecular esperado.

La identificación completa del compuesto se realizó analizando su espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 500 MHz. La región de los protones alifáticos del núcleo azepina se asignó de la siguiente manera. En 1.71 se observa una señal múltiple que integra para dos protones y se asignan al grupo metileno del C-4 (Fig. 3). Las señales ddd que aparecen en 2.88 y 2.95 que integran cada uno para un protón, se asignan al grupo metileno bencílico H-5 $\beta$  y H-5 $\alpha$  respectivamente, a campos más bajos en 3.16 y 3.28 aparecen también como un ddd las señales asignadas a los protones H-3 $\beta$  y H-3 $\alpha$ . En 4.0 se observa una señal simple que integra para 2 protones y que corresponden al grupo metileno bencílico adyacente al átomo de nitrógeno del anillo de azepina.

La presencia de las señales correspondientes a la cadena feniletanol es una evidencia clara de la elongación de la amina secundaria, lo cual fue soportado principalmente por la aparición de varias señales como doble de dobles en 2.27 ( $J=12.5$ , 10.0 Hz) correspondiente a H-1'a, en 2.63 ( $J=12.5$  3.5 Hz) para el protón gem H-1'b y en 4.71 ( $J=10.54$ , 3.38 Hz), que se asigna al protón del C-2', este desplazamiento a campo bajo se debe al ambiente electrónico que soporta este protón generado por el átomo de oxígeno y del grupo fenilo, a los cuales se encuentra directamente unido (Fig. 3).

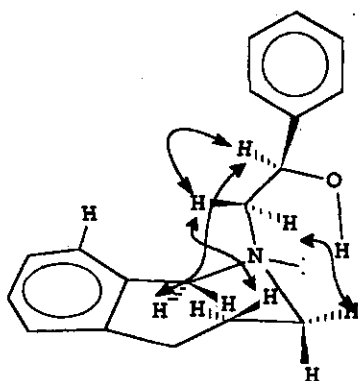
En la región de los aromáticos se observa entre 7.10-7.22 las señales ddd correspondientes a los protones del *anillo A* y, a campos más bajos (7.28) aparece una señal múltiple asignada a los protones del *anillo C*.

El análisis de RMN-<sup>1</sup>H del derivado **36b**, que contiene grupos metoxilo en las posiciones 7 y 8 del anillo aromático se describe a continuación. En 3.85 se observa una señal simple que integra para 6 protones correspondiente a los grupos metoxilo. El resto del espectro mostró gran similitud al descrito anteriormente y fue asignado de la misma manera (ver parte experimental).

### 1.6.2.1. Determinación de la conformación preferida de la cadena feniletanol en las 2-benzazepinas.

#### 1.6.2.2. Experimento de NOESY.

Las interacciones observadas en el experimento de NOESY, para el  $\beta$ -aminoalcohol **36a** ópticamente activo entre el protón del centro estereogénico con uno de los hidrógenos del carbono bencílico vecino al átomo de nitrógeno, sugieren que el sustituyente del átomo de nitrógeno en la benzazepina se encuentra en una orientación pseudo-axial. Además, indican que la principal conformación adoptada en solución de los grupos  $\beta$ -hidroxi y amino presenta un arreglo gauche, favorecida probablemente por el puente de hidrógeno que se forma entre estos dos grupos y que la conformación más estable del anillo de azepina, es aquella en la se encuentra en forma de pseudo-silla

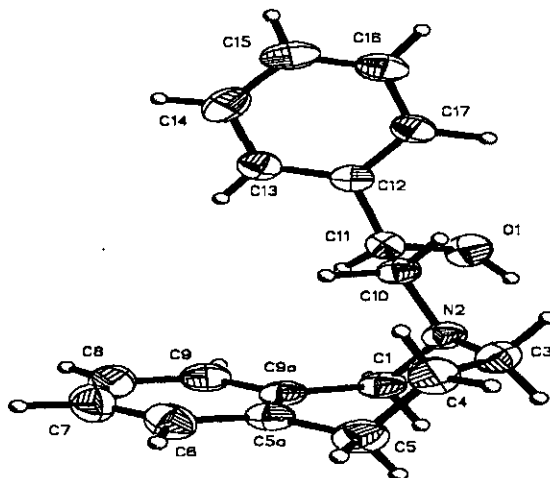


**Figura 4.** Interacciones observadas en el experimento de NOESY para el compuesto **36a**.

### 1.6.2.3. Determinación de la conformación del sustituyente en el núcleo 2-benzazepina presente en los $\beta$ -aminoalcoholes **36** por análisis de Rayos X.

Con el propósito de conocer la conformación del sustituyente presente en el átomo de nitrógeno del heterociclo en el conformero más estable, así como la conformación preferida del anillo de azepina se realizó el análisis de Rayos X, para el  $\beta$ -aminoalcohol

**36a** (Ec. 4). Como se puede observar la orientación del sustituyente mas voluminoso del nitrógeno se encuentra en una orientación pseudo-axial, quedando el grupo fenilo de la cadena feniletanol casi ortogonal, con respecto al anillo fusionado del núcleo de la 2-benzazepina. Las interacciones observadas en el experimento de NOESY, soportan esta conclusión.



**Figura 5.** Estructura de **36a** obtenida por difracción de rayos X.

### 1.6.3. Preparación diastereoselectiva de *N*-óxidos quirales.

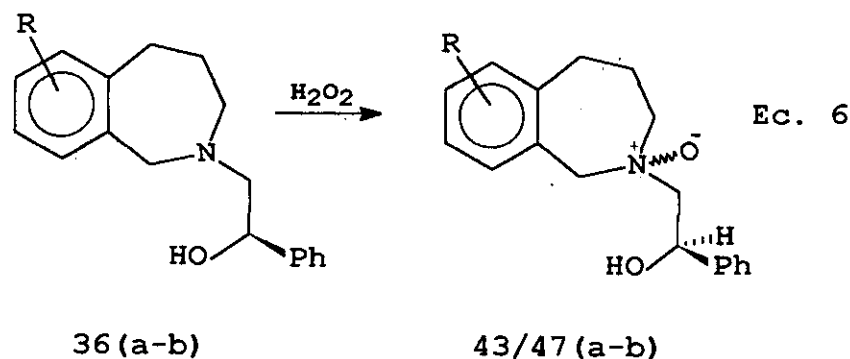
Las aminas terciarias pueden convertirse en los correspondientes *N*-óxidos por oxidación, el reactivo más comúnmente utilizado es el  $\text{H}_2\text{O}_2$ , aunque los perácidos son también reactivos importantes utilizados para este propósito.<sup>38</sup>

Los *N*-óxidos de  $\beta$ -hidroxiaminas terciarias **43a-b/47a-b** son preparados a partir de la correspondiente amina terciaria. Para este propósito los  $\beta$ -aminoalcoholes **37(a-b)** se hicieron reaccionar con  $\text{H}_2\text{O}_2$  en MeOH. Concluida la reacción, para eliminar el exceso



de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se adicionan pequeñas porciones de Pd/C.

Este proceso es muy limpio y permite la obtención de la mezcla diastereoisomérica de los *N*-óxidos 43/47 en proporciones variables según el β-aminoalcohol de partida (Tabla 3).



**Tabla 3.** Resultados de la oxidación de aminas terciarias.

| 36 | R     | disolvente | t.r | 43:47 | Temp. (°C) | Rend. (%) |
|----|-------|------------|-----|-------|------------|-----------|
| a  | H     | MeOH       | 4h  | 90:10 | 10         | 90        |
| b  | diMeO | MeOH       | 2h  | 65:35 | 10         | 90        |

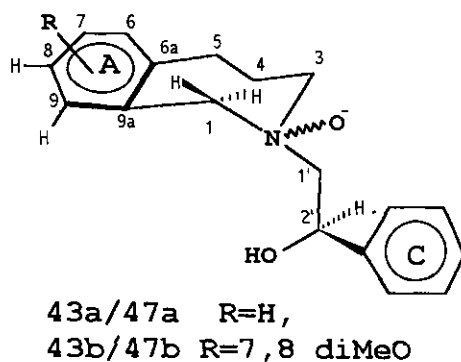
La proporción de los productos diastereoisoméricos se determinó por análisis de RMN-<sup>1</sup>H de 200 MHz, tomando como referencia la integral del área bajo la curva de las señales correspondientes a los protones del grupo metileno bencílico C-1 que para los productos 43a/47a aparecen como una señal simple perfectamente resuelta en los dos epímeros.

Por otra parte, la determinación de la proporción de la mezcla de *N*-óxidos 43b/47b se realizó tomando como referencia principalmente las señales simples correspondientes a los grupos metoxilo, así como de las señales asignadas a los protones aromáticos H-6 y H-9 (Fig. 5). Sin embargo estos resultados no son relevantes, debido a

que este centro quiral se destruye en la siguiente reacción que implica la formación de las 1,3-oxazolidinas.

Los cambios observados en los resultados de estereoselectividad, en la reacción de oxidación a partir de los derivados dimetoxilados, pueden atribuirse a la presencia del grupo metoxilo en el compuesto **36b**, que modifica las características electrónicas de los  $\beta$ -aminoalcoholes, lo cual se manifestó directamente en un incremento en la rapidez de la oxidación, que se ve reflejada en la modificación que sufre la proporción de los *N*-óxidos (Tabla 3).

Como era de esperarse, debido a las características de este tipo de compuestos, el sólido cristalino obtenido resultó ser altamente higroscópico y tiende a descomponerse rápidamente; sin embargo, se logró obtener una muestra recién preparada para su análisis espectroscópico que corresponde a la mezcla de **43/47(a-b)**.



**Figura 6**

Como resultado de la introducción del átomo de oxígeno y la carga positiva sobre el átomo de nitrógeno, se modifica considerablemente el ambiente electrónico de la mayor parte de los protones vecinos al grupo *N*-óxido, los cuales sufren un desplazamiento notorio a campos bajos.

En general, las señales características del anillo azepínico aparecen desplazadas a campos bajos, conservando el patrón de acoplamiento idéntico al observado en el producto de partida. De manera similar, las señales doble de dobles correspondientes a la cadena feniletanol mostraron un desplazamiento notorio a campos bajos y aparecen en 2.78 ( $J=12.5, 10$  Hz) que se asigna a H-1'a, en 3.13 ( $J=12.5, 1.6$  Hz) para H-1'b y en 5.51 ( $J=10.0, 1.6$  Hz), que corresponde al protón H-2' (Fig. 5).

Los protones presentes en el grupo metileno bencílico del C-1, aparecen como una señal simple ancha, como resultado del ambiente electrónico diferente que perciben ocasionado por la presencia del átomo de oxígeno. En 7.10-7.55 aparecen las señales características de los protones del sistema aromático.

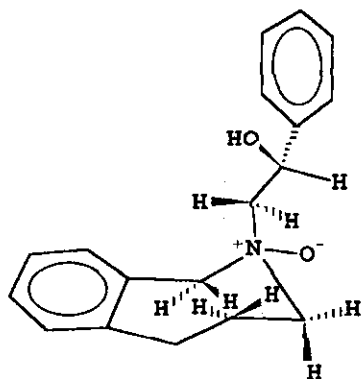
El desplazamiento a campos bajos observado en la mayoría de las señales representa una evidencia más de la oxidación del  $\beta$ -aminoalcohol.

En el espectro del derivado dimetoxilado **43b/47b**, se aprecia perfectamente en 4.92 el sistema *AB* esperado correspondiente a los protones diastereotópicos del C-1. La diferencia observada en la multiplicidad (con respecto al derivado que no contiene sustituyentes en el anillo aromático, en el que estos protones aparecen como una señal simple ancha) puede explicarse por la marcada diferencia en el ambiente electrónico que percibe cada protón como resultado de la presencia del grupo metoxilo en el anillo aromático.

Las señales simples características de los grupos metoxilos, aparecen en 3.97 y 3.98 el resto del espectro es idéntico al observado para el compuesto descrito anteriormente, sólo se observan diferencias en el patrón de acoplamiento de las señales asignadas a los protones H-6 y H-9 del *anillo A* (ver parte experimental).

La similitud observada en el patrón de acoplamiento en los *N*-óxidos es una evidencia de que el diastereoisómero mayoritario corresponde al conformero en el cual el átomo de oxígeno se encuentra en una orientación pseudo-ecuatorial (Fig. 7), favorecida

por la menor repulsión entre los orbitales del anillo aromático con los del átomo de oxígeno, y por consiguiente el sustituyente mas voluminoso del nitrógeno, es decir la cadena feniletanol, se encuentra pseudo-axial, lo cual es consistente con lo observado en el  $\beta$ -aminoalcohol de partida.



43a R=H,  
43b R=7,8 diMeO

Figura 7

#### 1.6.4. Síntesis y determinación de la configuración de 1,3-oxazolidinas quirales.

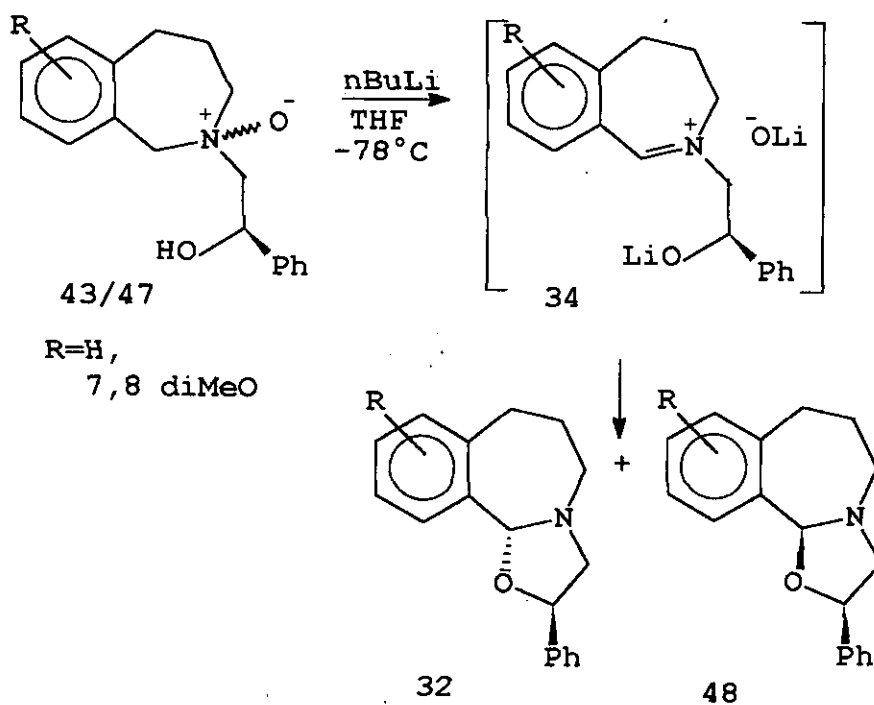
##### 1.6.4.1. Uso de $\beta$ -aminoalcoholes en la síntesis de 1,3-oxazolidinas.

El método comúnmente utilizado para preparar estos compuestos de cinco miembros es por condensación de 1,2-amino alcoholes quirales y compuestos carbonílicos o similares.<sup>39</sup>

Como consecuencia de sus características estructurales, los  $\beta$ -aminoalcoholes han sido ampliamente utilizados en reacciones que ocurren con alto grado de estereoselectividad<sup>35</sup> en la síntesis de compuestos diastereoméricos de interés sintético y farmacológico, como 1,3-oxazolidinas.<sup>40</sup>

Para la preparación de las 1,3-oxazolidinas **32**, se utilizó la metodología desarrollada por Roussi.<sup>28</sup> Los *N*-óxidos de las β-hidroxiaminas terciarias **43/47(a-b)** al ser sometidos a tratamiento básico, son regioespecíficamente deprotonados vía las sales de imonio **34** (Esquema 9).

Estas especies **34** son fácilmente atrapadas intramolecularmente por el alcóxido de litio para dar las correspondientes 1,3-oxazolidinas



Esquema 9

El análisis de RMN-<sup>1</sup>H mostró que la mezcla de los diastereoisómeros **32** y **48** fueron obtenidos en una proporción 80:20, la cual fue determinada tomando en cuenta la integral del área bajo la curva de las señales simple y doble de dobles asignadas respectivamente a los dos protones H-11β y H-2 de los centros asimétricos, que aparecen en los dos epímeros claramente resueltas.

Es importante señalar que la sustitución del anillo aromático con grupos electrodonadores en la posición 7 y 8 no afectan los resultados observados en la diastereoselectividad (Tabla 4). Sin embargo, se observa un incremento de la velocidad de la reacción, lo cual puede ser explicado por el incremento de la naturaleza electrofílica del C-1, producido por el efecto inductivo del grupo metoxilo en la posición 8 del anillo aromático. Por lo tanto, el resultado observado en la proporción de **32** y **48** es independiente del efecto electrónico ocasionado por la presencia de los metoxilos en el núcleo 2-benzazepina (Tabla 4).

**Tabla 4. Resultados de la estereoselectividad en la síntesis de 1,3-oxazolidinas a partir de *N*-óxidos 43/47(a-b).**

| Exp. | 43/47 | R          | disolv. | t.r. | 32:48 | temp.<br>(°C) | rend.<br>(%) |
|------|-------|------------|---------|------|-------|---------------|--------------|
| 1    | a     | H          | THF     | 1h   | 80:20 | -78           | 51           |
| 2    | b     | 9,10 diMeO | THF     | 0.5h | 80:20 | -78           | 57           |

Con el propósito de incrementar la estereoselectividad observada en la reacción de ciclización intramolecular en la síntesis de 1,3-oxazolidinas se modificaron las condiciones de reacción, variando principalmente los parámetros de temperatura y tiempo de reacción, los resultados se resumen en las siguientes tablas.

**Tabla 5. Efecto de la variación en la temperatura.**

| Exp. | 43/47 | R | disolv. | t.r. | 32:48 | temp.<br>(°C) | rend.<br>(%) |
|------|-------|---|---------|------|-------|---------------|--------------|
| 1    | a     | H | THF     | 2h   | 80:20 | 0             | 80           |
| 2    | a     | H | THF     | 2h   | 80:20 | -30           | 80           |
| 3    | a     | H | THF     | 2h   | 80:20 | -78           | 85           |

**Tabla 6. Influencia del tiempo de reacción.**

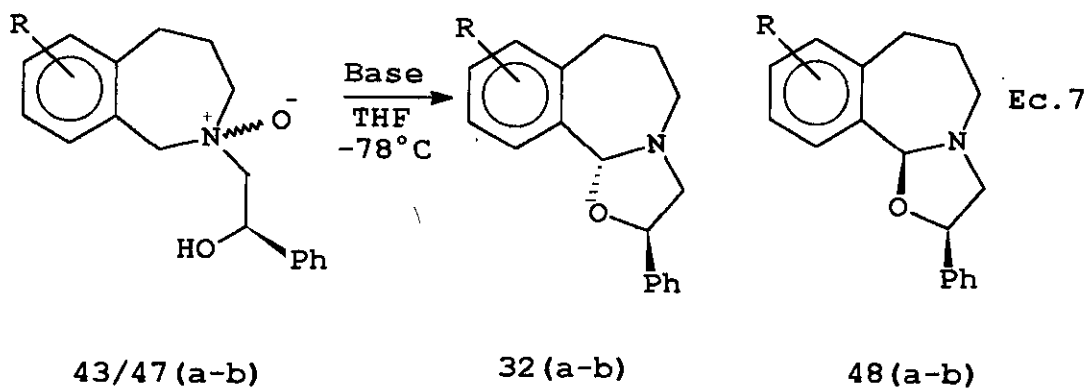
| Exp. | 43/47 | R | disolv. | t.r. | 32:48 | temp.<br>(°C) | rend. <sup>a</sup><br>(%) |
|------|-------|---|---------|------|-------|---------------|---------------------------|
| 1    | a     | H | THF     | 2h   | 80:20 | -78           | 80                        |
| 2    | a     | H | THF     | 6h   | 80:20 | -78           | 80                        |
| 3    | a     | H | THF     | 12h  | 80:20 | -78           | 85                        |

<sup>a</sup>corresponde al crudo de reacción

Como se puede observar en los resultados resumidos en las tablas 5 y 6 en ninguno de los experimentos realizados se observa alguna modificación en la proporción de la mezcla diastereoisomérica, por lo que para la preparación de las oxazolidinas quirales 32/48 (Ec.7), se utilizan las condiciones de reacción resumidas en la tabla 4.

La reacción también se realizó modificando la naturaleza de la base, así como la concentración. El uso de una base más impedida como *t*-BuOK a temperatura de reflujo, sin embargo en estas condiciones tampoco se observa ningún cambio en la estereoselectividad de la reacción, obteniéndose la mezcla de los epímeros en una proporción 80:20.

Las oxazolidinas diastereoisoméricas 32 y 48, debido a la similitud en su R<sub>f</sub>, no se lograron separar por técnicas cromatográficas convencionales; además, se observa una disminución considerable del rendimiento de la mezcla al intentar la separación por esta vía, lo cual puede ser explicado por su naturaleza estructural, considerada como un acetal cíclico.<sup>41</sup>

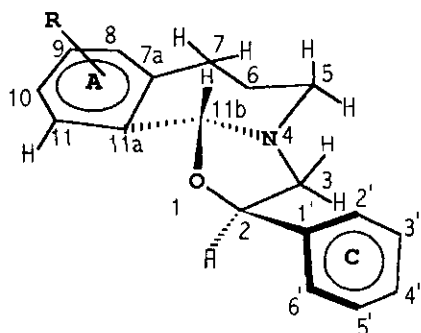


Con estos antecedentes, se procedió a intentar la purificación por recristalización fraccionada de la mezcla de **32a** y **48a** aún cuando el proceso resulta difícil y requiere de varios días, se logró la separación de los diastereoisómeros por recristalización de [Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1)], obteniéndose el compuesto mayoritario **32a** como un sólido cristalino incoloro. Considerando que el producto crudo está relativamente libre de subproductos y que la mezcla constituye la mancha principal de la mezcla de reacción, está se utiliza sin purificar para la siguiente reacción.

El compuesto **32a** se obtiene como un sólido cristalino con p.f. 86°C y corresponde al diastereoisómero mayoritario de la mezcla diastereoisómerica (ver experimento de NOESY Fig. 9). En su espectro de IR se observan tres bandas agudas entre 1060-1200 cm<sup>-1</sup> característica al enlace O-N-C del anillo de 1,3-oxazolidina.

En su espectro de masas se observa el ion molecular en *m/z* 265 (EI) que corresponde al peso molecular esperado.





32a R=H

32b R=9, 10 diMeO

Figura 8

En el análisis de RMN-<sup>1</sup>H de 500 MHz aparecen en 1.75 y en 1.93 señales múltiples que se asignan a H-6 $\alpha$  y H-6 $\beta$  respectivamente, en 2.67 una señal doble de doble ( $J= 10.0, 10.0$  Hz) y se asigna a H-3 $\beta$ , en 2.69 se observa una señal td ( $J=12.0, 12.0, 3.0$  Hz), que corresponde a H-5 $\beta$ , uno de los hidrógenos del grupo metileno vecino al nitrógeno del anillo de azepina, en 2.84 y 2.93 se observan las señales ddd que se asignan respectivamente a los protones del grupo metileno bencílico del anillo de azepina H-7 $\alpha$  y H-7 $\beta$ , en 3.41 aparece una señal td y se asigna a H-5 $\alpha$  en 3.62 aparece una señal doble de dobles ( $J= 10.0, 5.0$  Hz) que se asigna a H-3 $\alpha$ , cada una de estas señales integran para un hidrógeno.

En 5.30 se observa una señal doble de doble ( $J= 10.0, 5.0$  Hz) que según la multiplicidad y acoplamiento corresponde al protón bencílico H-2 $\alpha$ , este desplazamiento a campo bajo (comparado con el precursor abierto) puede ser explicado por el efecto de desprotección ocasionado por la orientación que adquiere el fenilo en C-2, en el anillo de 1,3-oxazolidina, así como al ambiente electrónico que soporta el centro estereogénico al cual se encuentra unido.

Una de las señales claves que permitieron comprobar la presencia del anillo de cinco miembros en el espectro, fue la señal simple que aparece en 5.40 que integra para un hidrógeno y se asigna al protón H-11 $\beta$  presente en el centro estereogénico del núcleo

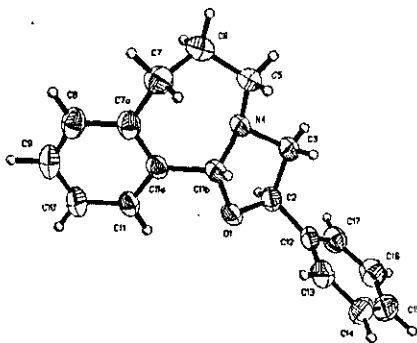


Las interacciones observadas entre el protón H-11 $\beta$  presente en el centro estereogénico del C-1, con el protón H-3 $\beta$  del anillo de 1,3-oxazolidina, así como con los protones H-5 $\beta$  y H-7 $\beta$  del heterociclo de 7 miembros, en el experimento de NOESY (Fig. 10), sugieren que el protón H-11 $\beta$  del carbono bencílico adyacente a nitrógeno se encuentra en un plano opuesto al protón H-2 $\alpha$  y permite suponer que la relación geométrica que guarda el oxígeno con el fenilo de la posición 2 del anillo de cinco miembros es similar.

Con base a lo descrito anteriormente se propone que la configuración de la oxazolidina diastereoisómerica mayoritaria es (11 $\beta$ R, 2R).

#### **1.6.4.4. Determinación de la configuración absoluta de 1,3-oxazolidina 32a por análisis de rayos X.**

Para confirmar la asignación previa, al compuesto 32a se realizó un estudio de difracción de rayos X, en donde se puede apreciar claramente que los protones de los centros estereogénicos del C-2 y C-11b se encuentran en diferente plano lo cual permite confirmar que la configuración asignada al nuevo centro estereogénico generado por la ciclación en el C-11b, concuerda con la configuración asignada con base a las interacciones observadas en el experimento de NOESY (Fig. 9).

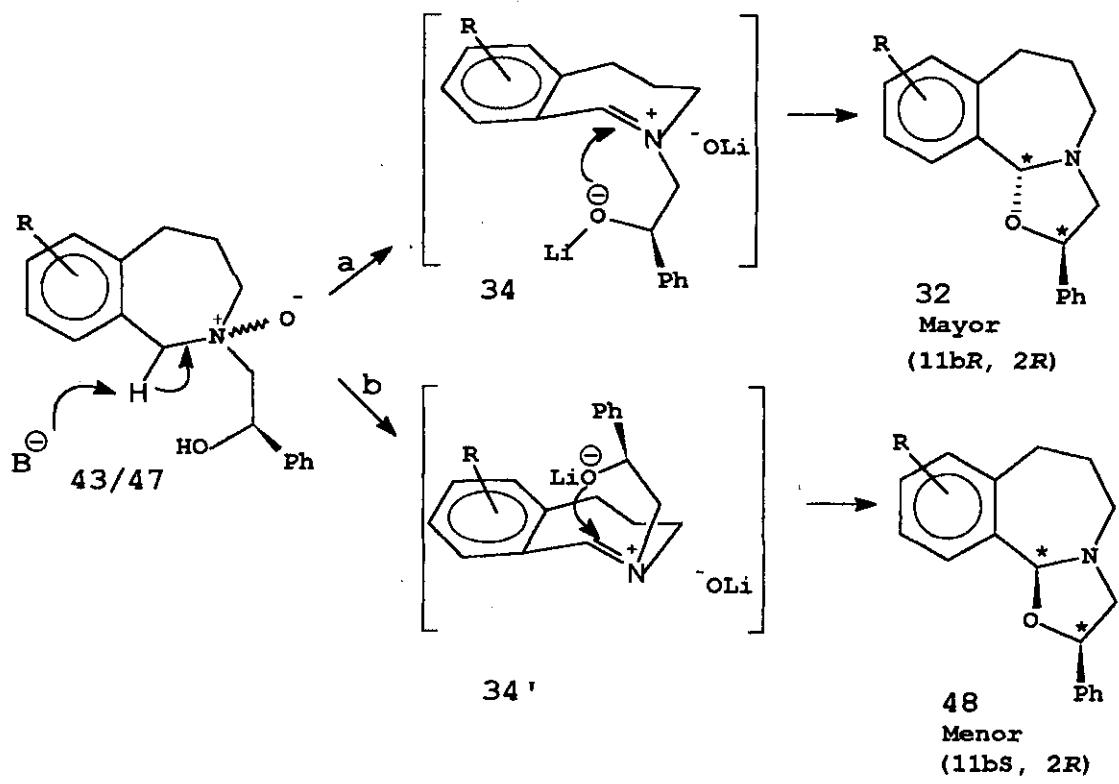


**Figura 10. Estructura de rayos X de 1,3-oxazolidina 32a.**

Las configuraciones observadas concuerdan con los resultados propuestos por Nishiyama y colaboradores en la síntesis de 1,3-oxazolidinas,<sup>42</sup> que proponen que la formación de 1,3-oxazolidinas a partir de compuestos carbonílicos y aminoalcoholes probablemente procede por etapas.

Con base a estos resultados, se pensó que el mecanismo de ciclación intramolecular en la formación de **32 (a-b)** a partir de los *N*-óxidos derivados de  $\beta$ -aminoalcoholes, probablemente ocurre por etapas e involucra inicialmente la formación del intermediario imonio **34** (Esquema 10).

La ciclación a partir del intermediario imonio **34** puede ser explicada vía los modelos ilustrados en el Esquema 10.



Esquema 10

El isómero **32** mayoritario es formado a partir del intermediario **34** por la adición a nucleofílica del grupo alcóxido al carbono proquiral  $sp^2$  por la cara *Re* menos impedida favorecida por la menor interacción (*camino a*) entre el fenilo y los grupos metileno del anillo de azepina, promoviendo la formación del intermediario **34** que eventualmente podría conducir al producto mayoritario **32**.

Por otra parte, si el ataque del alcóxido ocurre por la cara *Si* (*camino b*) el diastereoisómero mayoritario obtenido sería el **48**; sin embargo, la cara *Si* está desfavorecida por la mayor interacción estérica entre el fenilo y los grupos metileno presentes en el anillo de azepina.

### **1.6.5. Uso de 1,3-oxazolidinas como inductores quirales en la síntesis de precursores de aril benz[c]azepinas.**

La siguiente reacción representa el paso clave en la ruta sintética propuesta e involucra el uso de 1,3-oxazolidinas **32** como inductores quirales en la síntesis de los  $\beta$ -aminoalcoholes **41**, precursores inmediatos de 1-aril-2-benz[c]azepinas (Ec. 8).

En general las 1,3-oxazolidinas son compuestos de relevante importancia en el campo de la síntesis asimétrica, debido al ambiente quiral en el que toman lugar las reacciones en las que participan, sus aplicaciones sintéticas incluyen adición de nucleófilos como reactivos organometálicos y transformaciones en otras funcionalidades como  $\beta$ -aminoalcoholes, por lo cual han sido utilizadas como catalizadores, auxiliares e inductores quirales en la síntesis de compuestos de gran interés como  $\alpha$ -aminocarbaniones,<sup>43</sup>  $\beta$ -aminoésteres,<sup>44</sup>  $\beta$ -aminoalcoholes<sup>45</sup> y alcaloides.<sup>46</sup>

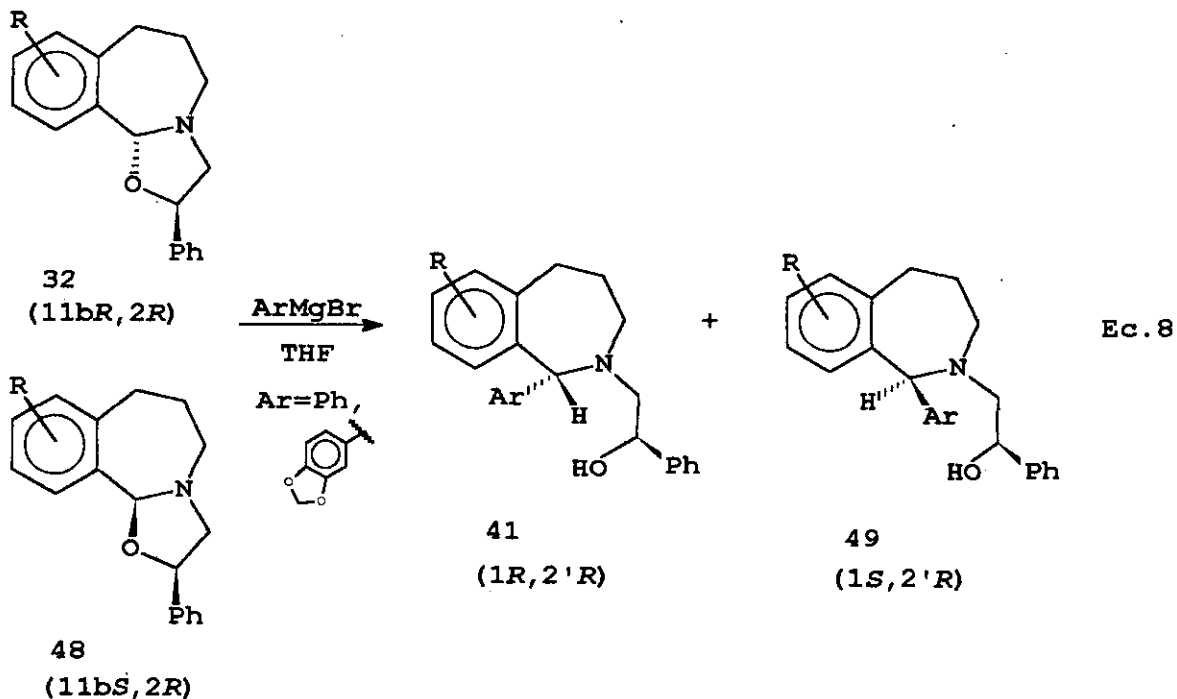
#### **1.6.6.1. Apertura diastereoselectiva de 1,3 Oxazolidinas por reactivos de Grignard**

La adición diastereoselectiva de reactivos organometálicos aquirales a 1,3-oxazolidinas quirales, o sus derivados representa actualmente una ruta eficiente para sintetizar aminas ópticamente activas,<sup>46</sup> con buenos rendimientos químicos y altos excesos enantioméricos.

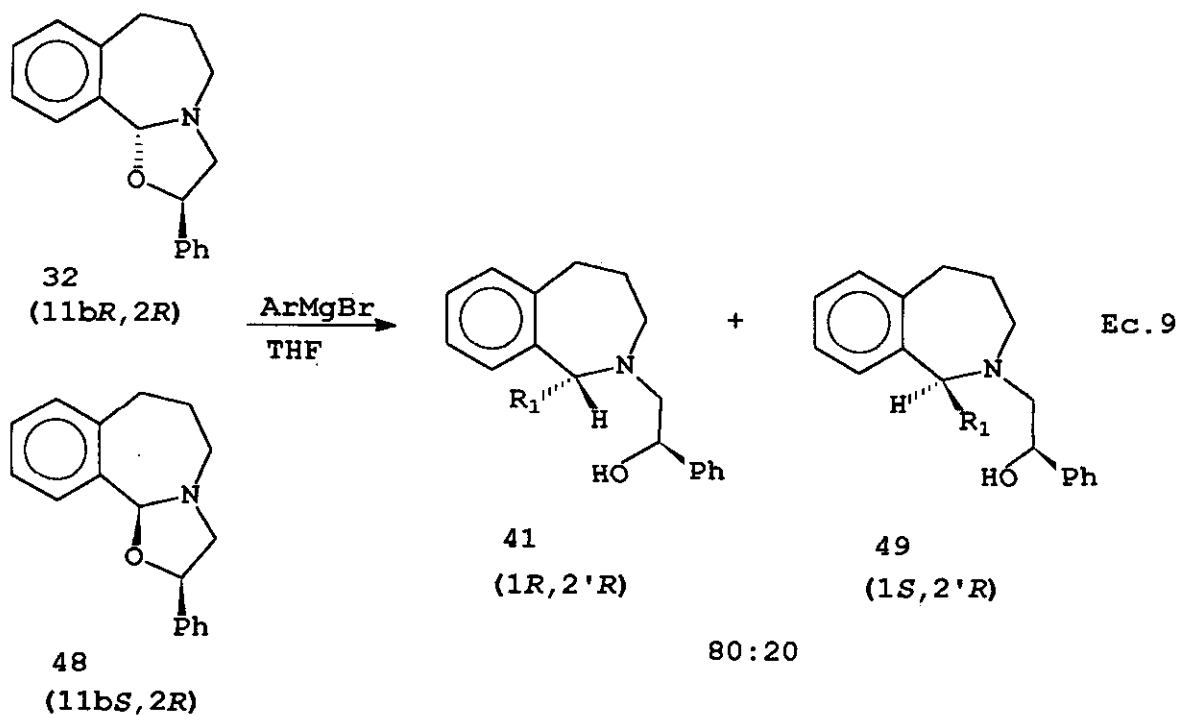
Las condiciones de reacción que regulan la apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard fueron estudiadas inicialmente a partir de las oxazolidinas racémicas. Sin embargo, la discusión está enfocada a la preparación de los derivados quirales que se describen a continuación (Ec. 8).

Esta metodología constituye la clave para llevar a cabo la introducción del grupo arilo en la posición 1 del núcleo 2-benzazepina mediante la reacción de apertura de 1,3-oxazolidinas **32/48** por reactivos de Grignard. Estos aductos heterocíclicos de cinco

miembros son substratos potenciales para sufrir ataque nucleofílico en el centro electrofílico del C-11b (\*) (Ec. 8).



La reacción de apertura a partir de la mezcla de compuestos 1,3-oxazolidínicos **32a/48a** (80:20) con bromuro de fenilmagnesio, a baja temperatura ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) conduce a la mezcla de los  $\beta$ -aminoalcoholes **41a** y **49a** en rendimientos y proporciones variables según el patrón de sustitución del anillo aromático (Tabla 7).



Como era de esperarse, debido al ambiente quiral proporcionado por el inductor quiral **32a** la adición del nucleófilo al centro electrofílico del anillo de la oxazolidina, ocurre de manera muy eficiente, obteniéndose en los productos de apertura la proporción observada en las oxazolidinas de partida 80:20 (Ec. 9). Estos resultados indican que ambos epímeros **32** y **48** reaccionan de manera estereoespecífica.

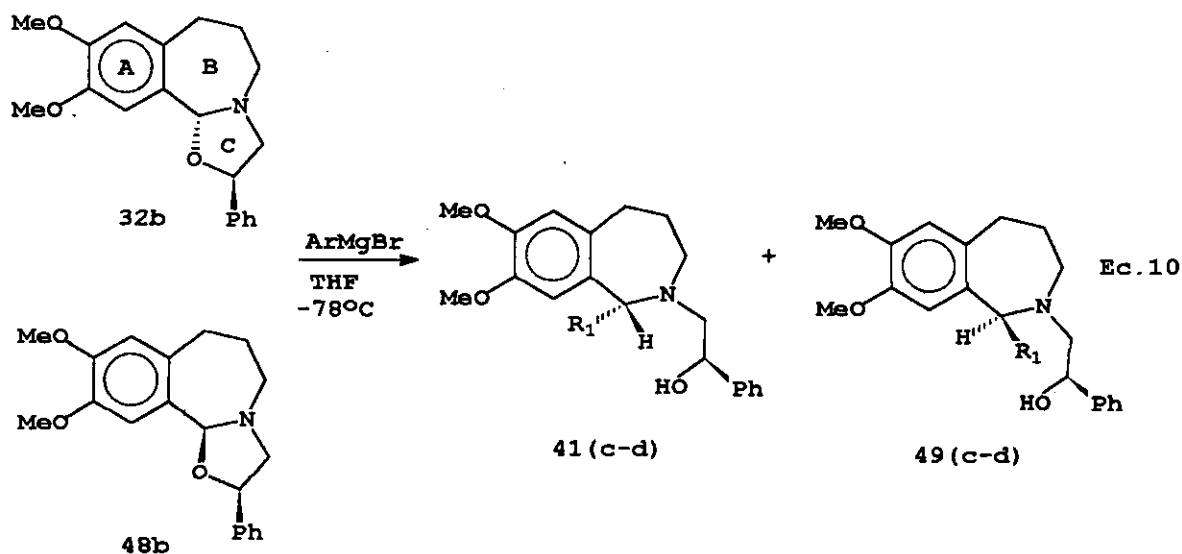
La proporción en la mezcla fue determinada por análisis de RMN-<sup>1</sup>H de 200 MHz, tomando como referencia la integral del área bajo la curva de las señales correspondientes a los protones H-1β y H-2' claramente resueltas en ambos epímeros **41a** y **49a**.

Resultados muy similares se obtienen al realizar la reacción de **32a/48a** con el bromuro de 1,2-metilendioxfenil magnesio (Tabla 7 Exp. 1-2).

En la preparación de los derivados dimetoxilados **41/49(c-d)**, se utilizó la metodología descrita anteriormente (Ec. 9). En este caso se esperaba que el incremento de la densidad electrónica del centro electrofílico del C-11b, generado por la presencia del grupo metoxilo en el anillo aromático fusionado al heterociclo influyera de manera



favorable en el curso estereoquímico de la reacción y se observara un incremento en la estereoselectividad de los derivados.



Contrario a estas consideraciones se observó una disminución marcada en la estereoselectividad de los productos de apertura **41(c-d)/49(c-d)**, con respecto a los derivados obtenidos a partir de la oxazolidina **32a** (Tabla 7). Estos resultados pueden ser explicados por el efecto de resonancia ocasionado por el grupo metoxilo de la posición 9 del anillo aromático en el compuesto **32a**, que probablemente contribuye a la formación un estado de transición menos ordenado como resultado del cambio de la naturaleza electrónica del centro en el que ocurre la reacción, modificando considerablemente la proporción observada en los  $\beta$ -aminoalcoholes (Esquema 11).

Una vez obtenidos los  $\beta$ -aminoalcoholes **41(a-d)** y **49(a-d)** se realizaron varios experimentos para efectuar la separación por recristalización utilizando mezclas de diferentes disolventes y temperaturas; pero, en ningún caso se logró la separación de la mezcla de los productos de apertura. En base a estos resultados en todos los experimentos de la reacción de apertura (Ec. 8) el producto crudo se purificó por c.c. alúmina [Hex/AcOEt (20:1)] y de [Hex/AcOEt (9:1)] para los derivados dimetoxilados. Sin embargo, debido a la baja polaridad observada en estos productos de apertura, así como a

la similitud observada en el Rf de estos epímeros, en ninguno de los intentos fue posible la separación por técnicas cromatográficas convencionales.

El análisis espectroscópico del producto obtenido después de la purificación del producto crudo, el cual por c.c.f. [Hex/AcOEt (9.6:0.4)] eluida varias veces aparece como una sola mancha, mostró la presencia de la mezcla de los β-aminoalcoholes diastereoisoméricos 41 y 49.

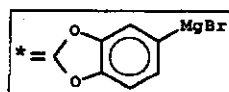
En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos de la reacción de apertura estereoselectiva de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard.

**Tabla 7. Adición diastereoselectiva de reactivos de Grignard a 1,3-oxazolo-benz[c]azepinas quirales.**

| exp. | 32 <sup>a</sup> | R     | Ar | 41:49 | rend.<br>(%) <sup>b</sup> | t.r. | configura<br>cion. <sup>a</sup> |
|------|-----------------|-------|----|-------|---------------------------|------|---------------------------------|
| 1    | a               | H     | Ph | 80:20 | 58                        | 2h   | (1R,2'R)                        |
| 2    | a               | H     | *  | 80:20 | 65                        | 2h   | (1R,2'R)                        |
| 3    | b               | diMeO | Ph | 65:35 | 70                        | 1h   | (1R,2'R)                        |
| 4    | b               | diMeO | *  | 65:35 | 70                        | 1h   | (1R,2'R)                        |

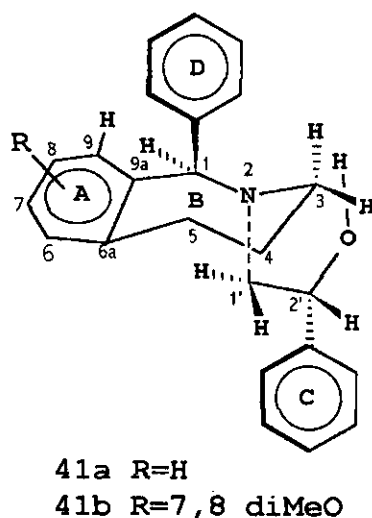
<sup>a</sup>corresponde al producto mayoritario

<sup>b</sup>corresponde a la mezcla



Si se comparan los resultados obtenidos en la reacción de 1,3-oxazolidinas con reactivos de Grignard, se observa que hay una marcada diferencia en la proporción de los diastereoisómeros obtenidos a partir de las 1,3-oxazolidinas **32a** y **32b** (Tabla 7).

Estos resultados indican que la naturaleza electrónica de los sustituyentes en el anillo aromático en sustratos 1,3-oxazolidínicos **32(a-b)** tienen influencia marcada en el curso estereoquímico de la reacción.



**Figura 11**

El producto **41a** se asigna a partir de la mezcla diastereoisomérica de **41a** y **49a**, en la cual corresponde al producto mayoritario (ver experimento de NOESY en Fig. 13). En su espectro de IR se observa una banda ancha 3423  $\text{cm}^{-1}$  característica de un alcohol. En su espectro de masas, aparece el ión molecular en  $m/z$  344 ( $\text{Fab}^+$ ) lo cual concuerda con el peso molecular esperado.

En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 500 MHz en 2.51 se observa una señal doble de dobles ( $J= 13.0, 10.0$  Hz), que se asigna a uno de los protones del grupo metileno de la cadena feniletanol H-1'a. Este desplazamiento a campo alto (comparado con el observado

para este protón en el precursor cíclico), puede atribuirse al diferente ambiente electrónico que percibe este protón, debido al cambio que presenta la conformación del anillo de azepina, como resultado de la introducción del grupo arilo en el C-1. En 3.1 aparece una señal ddd, que se asigna a uno de los protones del grupo metileno vecino al átomo de nitrógeno H-3 $\alpha$ , el desplazamiento a campo bajo, puede atribuirse a la orientación que adquiere el grupo fenilo en el C-2'.

En 2.90 se observa una señal doble de doble ( $J=13.0, 3.5$  Hz) que según la multiplicidad y constantes de acoplamiento se asigna al protón H-1'b.

Los cambios relevantes observados en los desplazamientos correspondientes a las señales asignadas a: uno de los protones del grupo metileno presente en el anillo de azepina, vecino al átomo de nitrógeno, así como la correspondiente a uno de los protones del grupo metileno vecino al centro estereogénico (con respecto a la oxazolidina de partida) pueden explicarse por la diferencia en el ambiente electrónico que percibe cada uno de estos protones, resultado del efecto conformacional que sufre el sustituyente del átomo de nitrógeno a consecuencia de la apertura del anillo de cinco miembros.

En 4.70 se observa una señal con una multiplicidad de doble de doble ( $J= 10.0, 3.5$  Hz), que se asigna al protón H-2' presente en el carbono estereogénico de la cadena feniletanol, el desplazamiento a campos bajos se debe al efecto electronegativo que ejerce el átomo de oxígeno directamente unido al carbono estereogénico que contiene este protón, en 5.0 aparece una señal simple que se asigna al protón H-1 $\beta$  del centro estereogénico del C-1.

En la región de los protones aromáticos las señales correspondientes a los tres anillos presentes en el compuesto **41a** se observan en diferentes desplazamientos químicos. Entre 6.96-7.19 aparecen las señales que se asignan, a los protones del *anillo A* que se encuentra fusionado al anillo de azepina, a campo más bajo entre 7.24-7.32 aparecen las señales asignadas a los protones del *anillo D*, por último, las señales más desplazadas se asignan al *anillo C* y aparecen entre 7.32-7.37.



El espectro de RMN-<sup>1</sup>H, de 500 MHz, para el compuesto **41c** en el cual se introduce el grupo fenilmetilendioxi en el C-1, presenta gran similitud con el del compuesto **41a** en la mayoría de las señales observadas correspondientes al anillo de azepina y a la cadena feniletanol, tanto en desplazamiento como en multiplicidad observadas (Fig. 12).

Como se esperaba, presenta las señales características de los protones aromáticos presentes en el *anillo D*, las cuales aparecen entre 6.60-6.84, ligeramente desplazadas en 6.95-7.18 aparecen las señales correspondientes a los protones aromáticos del *anillo A* y por ultimo a campos más bajos entre 7.24-7.36 las asignadas a los protones del *anillo C*.

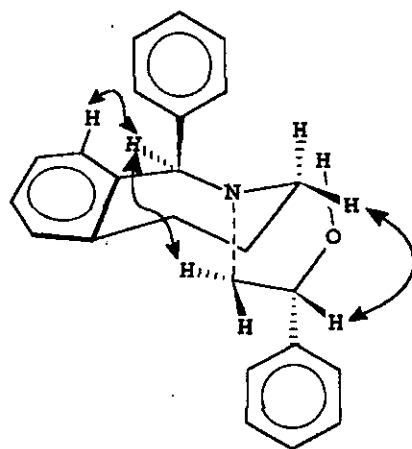
En 6.0 aparece una señal simple que integra para 2 protones característica del grupo metilendioxi.

El derivado dimetoxilado **41d** difiere del compuesto **41c** descrito anteriormente por la presencia de los grupos metoxilo en la posición 7 y 8 del anillo aromático y por tanto su análisis espectroscópico resulta ser muy similar al observado para el derivado **41c**, únicamente presenta diferencias en el patrón de acoplamiento de los protones del *anillo A* como resultado de la presencia de los grupos metoxilo.

#### 1.6.5.2. Determinación de la configuración de β-aminoalcoholes **41(a-d)**.

El experimento de NOESY, realizado a **41a** para efectuar la determinación de la configuración del centro estereogénico generado en el C-1 de **41(a-d)**, sugiere que la estereoquímica del C-1 se mantiene sin cambio. Las interacciones observadas entre el protón del centro estereogénico H-1β con el protón aromático H-9, representa una fuerte evidencia de que el sustituyente arilo del C-1, se encuentra en una orientación *alfa* en los β-aminoalcoholes formados por la apertura del anillo de 1,3-oxazolidina y por lo tanto la configuración en el diastereoisómero mayoritario es (1*R*, 2'*R*) (Fig. 13). Estos resultados son consistentes con las observaciones realizadas por Yamato y colaboradores para la reacción de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard.<sup>27</sup>

La ausencia de la interacción entre H-1 $\beta$  con H-2' y H-1'b, presente en el producto minoritario así como la diferenciación observada en el desplazamiento para el protón aromático H-9, confirman la configuración asignada. En el producto mayoritario el H-9 aparece en 8.96, mientras que en el minoritario aparece en 9.81, este desplazamiento a campo alto es consistente con la ausencia del efecto de protección que ejerce el fenilo del C-1 cuando se encuentra en una orientación beta.



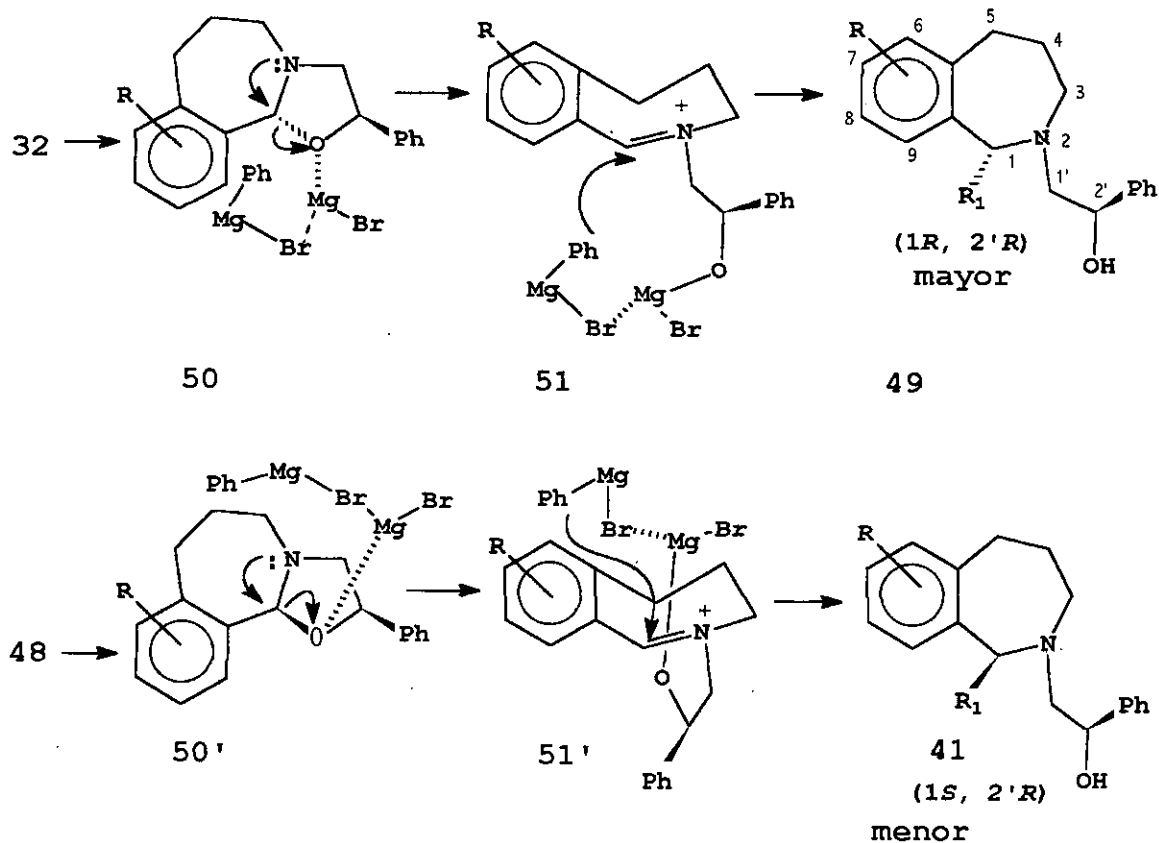
41a R=H  
41b R=7,8 diMeO

**Figura 13.** Interacciones observadas en el experimento de NOESY para los compuestos 41a .

Además permite conocer que el sustituyente del átomo de nitrógeno, se encuentra en una orientación *trans*-diaxial con respecto al grupo arilo presente en el C-1, probablemente favorecida, por la menor repulsión entre los orbitales del anillo aromático y del átomo de nitrógeno.

### 1.6.5.3. Mecanismo de apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard.

La reacción de arilación asimétrica inicia con la formación del complejo **50** seguido por la ruptura del anillo de las oxazolidinas promovida por el ataque nucleofílico del reactivo de Grignard, como resultado de la reacción ácido-base entre el átomo de magnesio y el oxígeno presente en la oxazolidina (Esquema 11).



Esquema 11

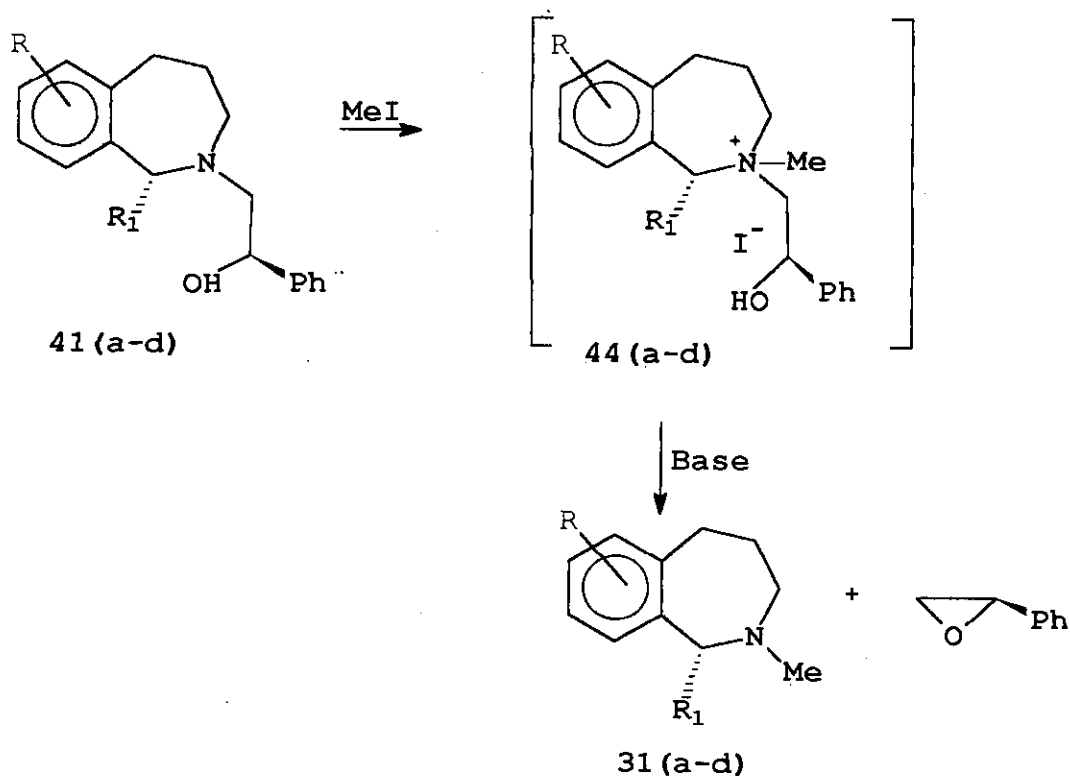
La diastereoselectividad observada en esta reacción con retención de la configuración, puede explicarse asumiendo que el magnesio del reactivo de Grignard se aproxima por el mismo lado, favorecido por el impedimento estérico que genera la



conformación del heterociclo por el lado opuesto donde se encuentra el átomo de oxígeno del anillo de 1,3-oxazolidina, para formar el complejo **51**, resultante de la coordinación del magnesio con el oxígeno, promoviendo la formación del intermediario de la sal de imonio y entonces el ataque nucleofílico ocurre por la cara *Re* de la doble enlace, preferentemente que por la cara opuesta *Si* desfavorecida por las interacciones estéricas entre el fenilo presente en la cadena de etanolamina, con el anillo de azepina, lo cual es consistente con el mecanismo propuesto por Takahashi y colaboradores<sup>47</sup> (Esquema 11).

## 1.6.6. Síntesis de 1-aryl-2-benzazepinas quirales.

### 1.6.6.1. Formación de sales cuaternarias de amonio

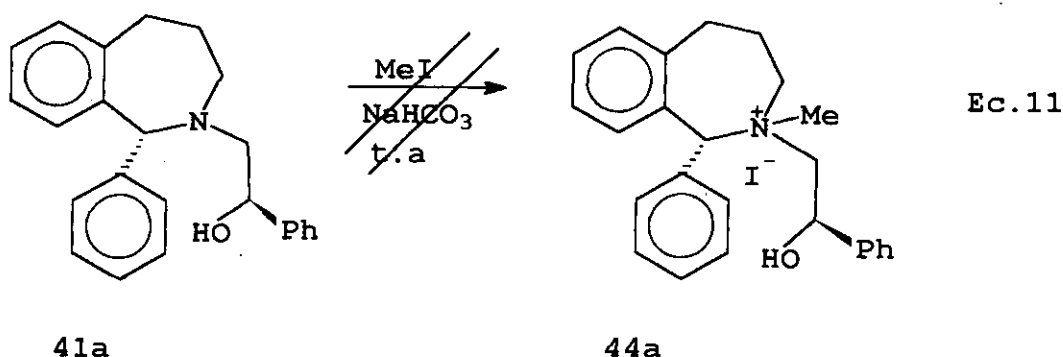


Esquema 12

Para concluir la ruta de síntesis, es necesario recuperar el auxiliar quiral, por lo que se procedió a su eliminación (Esquema 12).

Para llevar a cabo la eliminación de la cadena feniletanol, se utilizó la metodología empleada por Roussi<sup>28</sup> en la síntesis de isoquinolinas, la cual involucra la preparación de sal cuaternaria de amonio a partir de aminas terciarias y posterior tratamiento *in situ* de los intermediarios en medio básico, vía una reacción de eliminación tipo Hoffman<sup>48</sup> para promover la liberación de la amina, a través de un mecanismo tipo S<sub>N</sub>2. Esta reacción generalmente ha sido utilizada para la formación de epóxidos y solo pocos ejemplos han sido descritos para la formación de una amina terciaria.<sup>49</sup>

Aunque no fue posible purificar el producto mayoritario de la mezcla diastereoisómerica de los productos de apertura (Ec. 8), en la cual **41a** constituye el producto mayoritario en la mezcla, ( ver experimento de NOESY para **41a**), se procedió a la formación de la sal cuaternaria de amonio bajo condiciones de reacción relativamente suaves; pero, en estas condiciones la reacción no procede (Ec. 11).

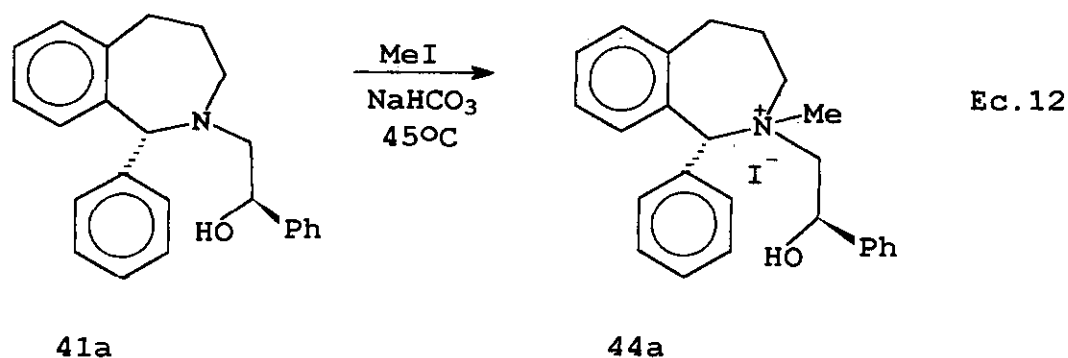


Cuando el compuesto **41a** se le hace reaccionar con yodometano a temperatura ambiente, después de varias horas de reacción el perfil de la placa indica la presencia de la materia prima que no ha reaccionado, por lo que se procede a dejar la mezcla de reacción toda la noche a temperatura ambiente; sin embargo, en estas condiciones únicamente se observa una mancha de igual  $R_f$  que la materia prima.

Considerando, que estos resultados podrían ser consecuencia de la elevada volatilidad del agente alquilante utilizado, el siguiente experimento se realizó en un tubo sellado para comprobar la confiabilidad de los resultados obtenidos. La mezcla de reacción se colocó a temperatura ambiente y se dejó agitando durante varias horas; sin embargo, después del trabajo usual los resultados fueron los mismos observándose nuevamente la mancha correspondiente a la materia prima.

Estos resultados hacen pensar que contrario a las condiciones reportadas para efectuar la alquilación de substratos similares<sup>28</sup>, era necesario el calentamiento para lograr

la formación de la sal **41a**. Por lo que en el siguiente experimento la mezcla de reacción se colocó a 45°C durante varios días, en estas condiciones se observó cierta turbidez en el tubo de reacción, característica de la presencia de la sal **44a**, lo cual representa una evidencia clara de que la reacción ocurre. Estos mismos resultados fueron observados al utilizar acetonitrilo como disolvente ( Ec. 12).



Para lograr establecer las condiciones apropiadas para la formación del compuesto **44a** fue necesario realizar varios experimentos modificando principalmente parámetros de temperatura, tiempo de reacción y disolvente, estos resultados se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 8.** Resultados de las diferentes condiciones de reacción utilizadas en la formación de la sal cuaternaria de amonio **44a**.

| exp. | comp. <sup>a</sup> | a.a | t.r. | temp.<br>(°C) | disolv.                         | sal |
|------|--------------------|-----|------|---------------|---------------------------------|-----|
| 1    | 41a                | MeI | 16h  | 25            | MeOH                            | -   |
| 2    | 41a                | MeI | 8d   | 25            | MeOH                            | -   |
| 3    | 41a                | MeI | 48h  | 25            | -                               | -   |
| 4    | 41a                | MeI | 7d   | 45            | MeOH                            | 44a |
| 5    | 41a                | MeI | 7d   | 45            | CH <sub>3</sub> CN              | 44a |
| 6    | 41a                | MeI | 5d   | 45            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -   |

a=corresponde al producto mayoritario en la mezcla

Los mejores resultados se observaron con el uso de disolventes como CH<sub>3</sub>CN o MeOH anhidro y a una temperatura de 45 °C. Es importante resaltar que la formación de la sal cuaternaria no ocurre a temperatura ambiente y que es necesario el calentamiento de la mezcla de reacción durante varios días, para que se efectúe la alquilación.

Una vez que se logran establecer las condiciones para llevar a cabo la alquilación, se repitió la reacción a partir de los productos 41(b-d). En el caso de los derivados dimetoxilados la formación de un precipitado blanco fue bastante notorio.

Tabla 9. Resultados de la reacción de alquilación de β-aminoalcoholes.

| exp. | comp. | R         | R <sub>1</sub> | a.a. | t.r. | temp.<br>(°C) | disolv. | sal |
|------|-------|-----------|----------------|------|------|---------------|---------|-----|
| 1    | 41b   | H         | *              | MeI  | 4d   | 50            | MeOH    | 44b |
| 2    | 41c   | 7,8 diMeO | ph             | MeI  | 4d   | 50            | MeOH    | 44c |
| 3    | 41d   | 7,8 diMeO | *              | MeI  | 4d   | 50            | MeOH    | 44d |

Todos los intentos realizados para el aislamiento de sal resultaron infructuosos debido a que es higroscópica, por esta razón la sal se trabajó *in situ*.

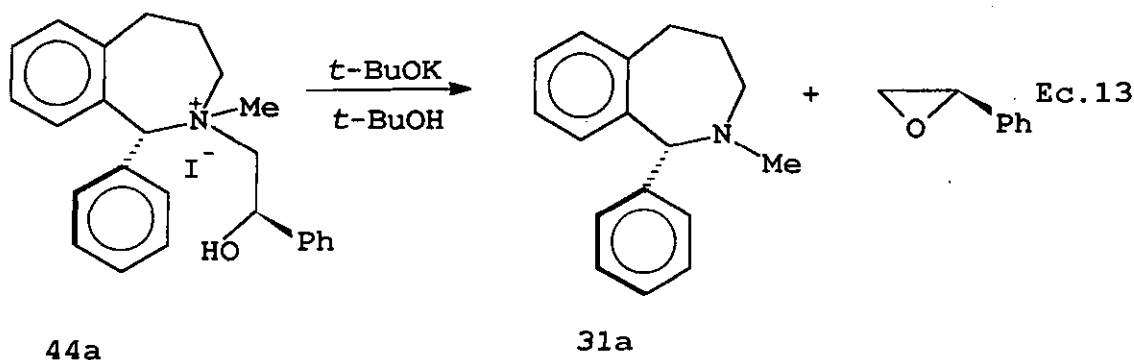
### 1.6.6.2. Uso de sales cuaternarias de amonio como precursores en la síntesis de 1-aril-2-benz[c]azepinas.

### 1.6.6.3. Ruptura del enlace N-C de $\beta$ -aminoalcoholes.

Una vez que se encontraron las condiciones óptimas para la conversión de las aminas terciarias a las correspondientes sales de amonio cuaternarias y después de haber logrado resolver los problemas presentados en su preparación, se procedió a realizar el último paso de la ruta sintética, el cual consistió en el tratamiento in situ de la sal de amonio cuaternaria, en medio básico.

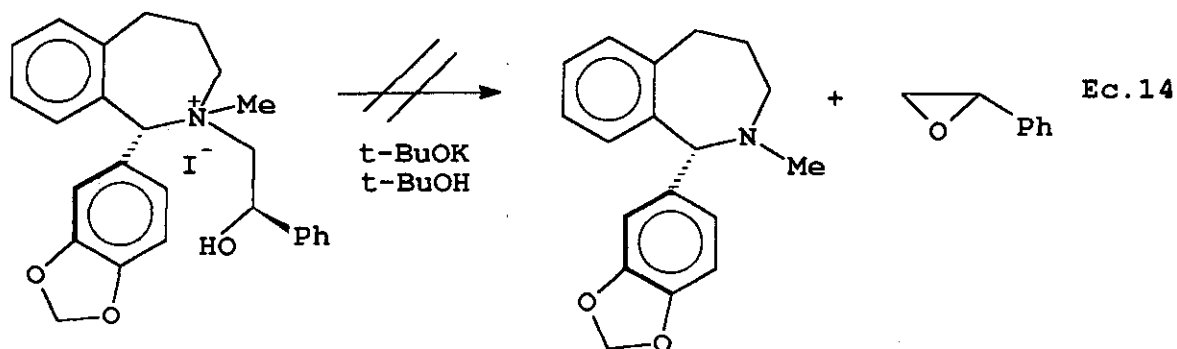
Esta metodología representa una alternativa útil para la ruptura del enlace N-C presente en las sales de amonio cuaternarias derivadas de  $\beta$ -aminoalcoholes, debido a que los métodos oxidativos y de deshidratación utilizados comúnmente<sup>50</sup> para este propósito, dependen de las características estereoelectrónicas de la amina así como de la naturaleza de los sustituyentes y no siempre es posible extrapolar las condiciones a diferentes tipos de substratos; además, con el método de deshidratación, las condiciones drásticas de reacción utilizadas podrían afectar la estereoquímica de los centros estereogénicos presentes en los derivados en estudio.

El tratamiento de la sal cuaternaria **44a** a reflujo con *t*-BuOK recién sublimado, conduce al producto deseado **31a**. El curso de la reacción se siguió por c.c.f la observación de la mancha correspondiente al óxido de estireno así como la desaparición de la materia prima es una fuerte evidencia de que ocurre la eliminación de la cadena feniletanol.



Inicialmente se realizaron varios intentos para la purificación del producto por recristalización [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$  (1:3)], pero los mejores resultados se obtuvieron por cromatografía en columna de alúmina [ $\text{Hex}/\text{AcOEt}$  (16:1)] para producir el compuesto **31a** como un aceite incoloro con un rendimiento del 55%. Sin embargo, no fue posible el aislamiento del óxido de estireno, lo cual puede ser explicado por su elevada tendencia a la apertura del anillo de oxirano.

Una vez estudiadas las condiciones para llevar a cabo la eliminación de la cadena feniletanol se repitió el experimento con el derivado **44b**, sorpresivamente después de ser sometido a las condiciones antes descritas, la placa de la mezcla de reacción mostró que la materia prima no había reaccionado, por lo que se procedió a dejarla en agitación toda la noche; sin embargo, al día siguiente presentó el mismo perfil.



La reacción se repitió incrementando la concentración de la base utilizada así como el calentamiento sin lograr obtener el producto deseado **31b**, probablemente la presencia del grupo metilendioxi en el fenilo del C-1 sea responsable de la menor solubilidad de este derivado en el disolvente en estudio.

Considerando estas observaciones se modificaron las condiciones utilizadas para la fragmentación del compuesto **44b**, en este caso se usó DMF/NaH; sin embargo, en estas condiciones tampoco se logró obtener el producto de eliminación **31a**.

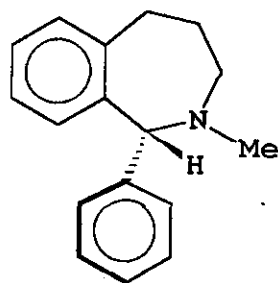
Debido a los problemas presentados en los diferentes intentos para la preparación de los derivados **31(b-d)**, se pensó en que sería interesante iniciar la ruta sintética propuesta a partir del  $\beta$ -aminoalcohol obtenido de la apertura del oxirano por el ataque nucleofílico al átomo de carbono más sustituido a través de la misma secuencia de reacciones cuyas condiciones han sido previamente estudiadas en la ruta descrita anteriormente.

Aún cuando la estereoselectividad observada en los productos de apertura en los derivados dimetoxilados fue menor comparada con aquellos que carecen de sustituyentes en el anillo aromático del núcleo 2-benzazepina, se intentó la reacción de eliminación a partir de las sales **41(c-d)** con el objeto de encontrar las condiciones que permitieran la formación del derivado **31b** sin lograrlo.

En el espectro de IR se observaron en la región de  $1600-1658\text{ cm}^{-1}$  las señales características de los carbonos  $\text{sp}^2$  del sistema aromático, así como las correspondientes a los carbonos  $\text{sp}^3$  del anillo de azepina entre  $2854-2928$ .

En el espectro de masas se observó el ion molecular en  $m/z$  237 (IE) esperado para el compuesto **31a**.





31a

Figura 14

La identificación completa de la aril-2-benz[c]azepina se realizó analizando su espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 200 MHz, el cual permitió corroborar las evidencias observadas en el curso de la reacción, por lo tanto, bajo condiciones básicas empleadas es posible la eliminación de la cadena feniletanol del producto **44a** (Ec. 13).

En 2.41 se observa una señal simple que integra para tres protones característica del grupo metilo unido al átomo de nitrógeno.

Las señales características correspondientes al grupo metileno del C-5 y C-3 del anillo de azepina, aparecen cada una como una señal ddd (Fig 13). Las señales en 2.75 y 2.85 se asignan a H-5 $\alpha$  y H-5 $\beta$  y las observadas en 2.95 y 3.17 a los protones H-3 $\beta$  y H-3 $\alpha$  respectivamente.

En 5.05 se observa una señal simple que integra para un protón que se asigna al protón H-1 $\beta$  del centro estereogénico.

La desaparición de las señales correspondientes a la cadena feniletanol, representa una evidencia mas de la presencia del producto deseado **31a**, lo cual se manifiesta en la simplificación del sistema aromático. En 7.0 se observa una señal doble que corresponde al protón aromático H-9, el resto de las señales correspondientes a los protones aromáticos se

observan entre 7.10-7.50, el cual aparece simplificado (con respecto al  $\beta$ -aminoalcohol de partida), como resultado de la eliminación del grupo fenilo del C-2' en **44a**.

## **PARTE II**

**SÍNTESIS DE 1-ARIL-2-BENZ[C]AZEPINAS  
USANDO COMO INDUCTOR QUIRAL LA 1,3-  
OXAZOLIDINA 33a (RUTAB).**

En esta parte se discutirá la síntesis de 1-aril-2-benz[a]zepinas a través de la *ruta B*, que involucra la preparación y el uso de 1,3-oxazolidinas **33**, para llevar a cabo una arilación asimétrica en el C-1 del núcleo 2-benzazepina. Una vez estudiadas las condiciones que regulan la preparación de los intermediarios involucrados en la ruta sintética propuesta para 1-aril-2-benz[c]azepinas, descritos en la primera parte, se procedió a repetir la mayor parte de la secuencia de reacciones a partir de los  $\beta$ -aminoalcoholes obtenidos por el ataque nucleofílico al átomo de carbono más sustituido del anillo de oxirano (Tabla 2).

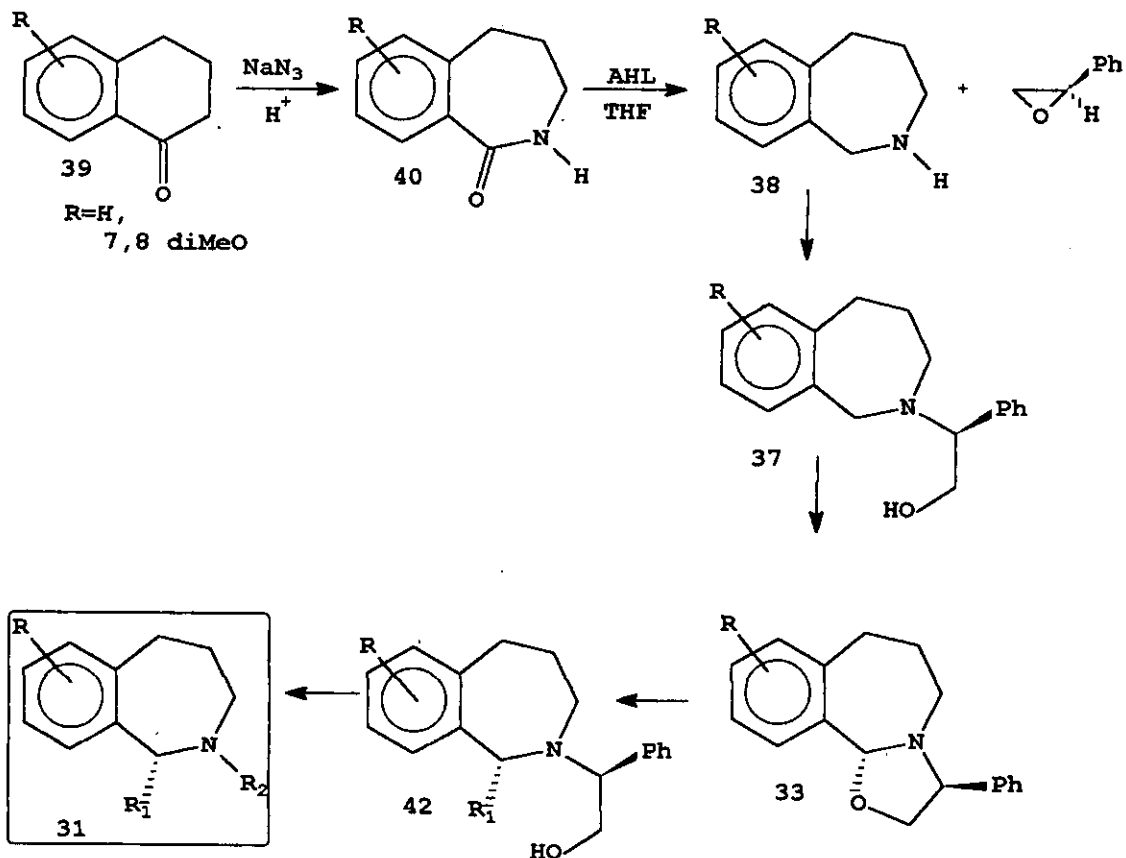
Es importante resaltar que el  $\beta$ -aminoalcohol **37** obtenido como producto minoritario de la apertura del oxirano en las condiciones de reacción utilizadas por la *ruta A* (Ec. 7), conduce a través de prácticamente la misma secuencia de reacciones a las moléculas objetivo.

Tomando en cuenta que en este tipo de intermediarios **37** el centro estereogénico se encuentra a menor distancia del sitio electrofílico en el que ocurre la reacción de ciclación necesaria para la síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales, se pensó que era factible que la reacción podría ocurrir con mayor grado de estereoselectividad (Esquema 13).

Con base a los resultados previos observados en la reacción de apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard (Tabla 7), el incremento en el exceso diastereoisomérico en las oxazolidinas, permitiría obtener el producto de apertura **42** en mayor proporción en la mezcla de los epímeros (Esquema 13).

Además, debido a las características estructurales presentes en los  $\beta$ -aminoalcoholes **42** generados por la apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard, podría ser posible pasar directamente de estos compuestos a las moléculas objetivo **31** bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

## ESQUEMA DE SINTESIS



Esquema 13

### 2.1. DISCUSION DE RESULTADOS

La secuencia detallada del esquema de síntesis ha sido descrita en la primera parte de este trabajo (Esquema 7), e involucra prácticamente las mismas reacciones; sin embargo, presenta diferencias en las condiciones de reacción requeridas para realizar la apertura del anillo de oxirano, así como en la metodología utilizada para la liberación de los compuestos deseados **31** a partir de  $\beta$ -aminoalcoholes **42**.

Las condiciones necesarias para la preparación de la lactama **40a**, así como de la 2-

benzazepinas **38a** han sido descritas en la primera parte.

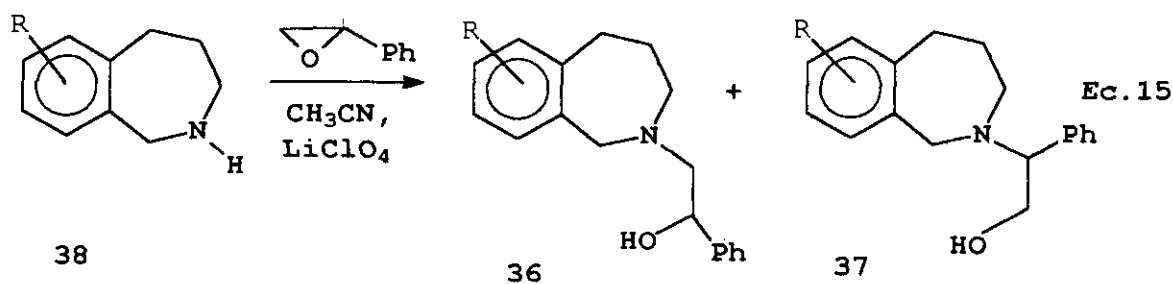
Como se mencionó anteriormente con la metodología utilizada en la *ruta A*, sólo fue posible obtener una pequeña proporción del  $\beta$ -aminoalcohol **37** (Tabla 2), por lo que nuestra primera meta de esta segunda parte consistió en estudiar las condiciones de reacción que permitieran invertir la regioquímica observada en la reacción de apertura del oxirano por la benzazepina **38**, con el propósito de obtener preferentemente el compuesto **37**, intermediario en la preparación del inductor quirál **33**.

### 2.1.1. Variante sintética en la preparación de $\beta$ -aminoalcoholes.

#### 2.1.1.1. Influencia del uso de un ácido de Lewis, en la regioquímica de la reacción.

Algunos reportes en la literatura<sup>32</sup> referentes al estudio de la apertura del óxido de estireno, muestran que es posible dirigir el ataque nucleofílico de la amina y generar el producto de la adición nucleofílica resultante del ataque al átomo de carbono más sustituido en el anillo de oxirano, mediante el uso de condiciones ácidas empleando sales de litio como catalizadores.

Para la preparación del  $\beta$ -aminoalcohol **37**, se utilizó la metodología reportada por Chini y Crotti,<sup>32</sup> que involucra el uso de un ácido de Lewis como catalizador.



La amina **38a** se hace reaccionar con el óxido de estireno, en presencia de  $\text{LiClO}_4$ . El análisis de RMN-<sup>1</sup>H a 200 MHz del producto crudo, mostró la presencia del isómero **37**

y sólo una pequeña cantidad del  $\beta$ -aminoalcohol **36** (Tabla 10). De igual manera que en la *ruta A* la reacción procede con inversión de la configuración.

Con el propósito de incrementar la regioselectividad hacia el  $\beta$ -aminoalcohol **37** se realizaron varios experimentos modificando principalmente el orden de adición de los reactivos así como la temperatura de reacción, utilizando como agente nucleofílico la amina **38a**, los resultados se resumen en la siguiente tabla.

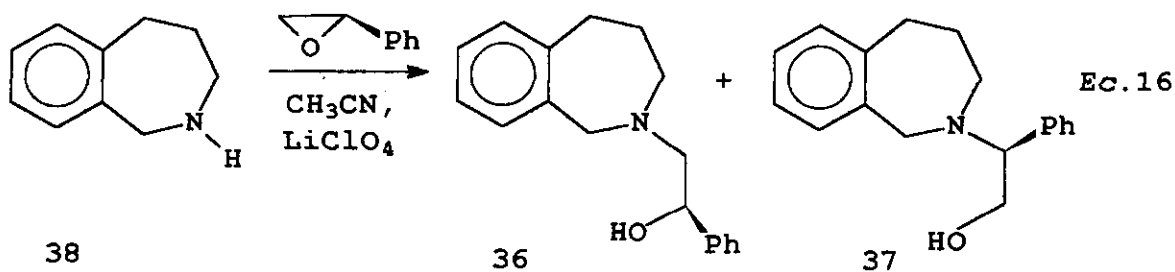
**Tabla 10.** Resultados de la aminólisis de epóxidos.

| Exp. | 38 | R | t. r. | 36:37 | Temp.<br>(°C) | rend.<br>(%) |
|------|----|---|-------|-------|---------------|--------------|
| 1    | a  | H | 2h    | 10:90 | 30            | 81           |
| 2    | a  | H | 2h    | 10:90 | 65            | 75           |

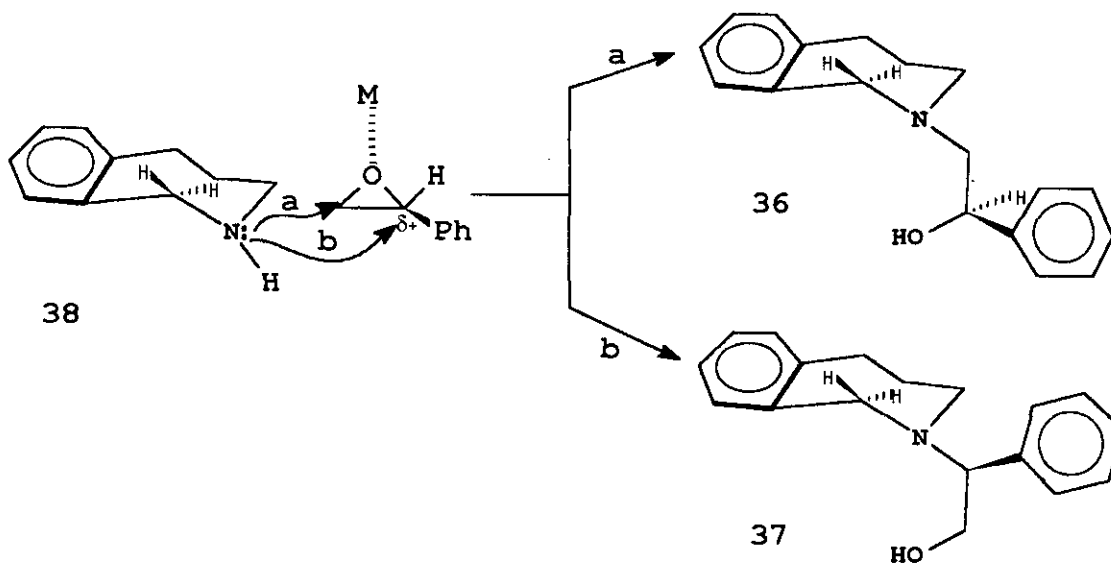
Es importante resaltar que mediante el uso de un ácido de Lewis como el  $\text{LiClO}_4$ , fue posible invertir la regioquímica de la reacción de aminólisis y obtener el compuesto deseado como producto mayoritario de la mezcla isomérica de **36** y **37** en una proporción 90:10 respectivamente (Tabla 10).

Como se esperaba, la tendencia de la adición nucleofílica en condiciones ácidas es comúnmente dirigida al átomo de carbono más sustituido que puede acomodar mejor la carga positiva en el estado de transición, favoreciendo la formación del producto deseado **37**.

Una vez establecidas las condiciones de reacción que permiten incrementar la regioselectividad hacia el átomo de carbono más sustituido del auxiliar quiral, la reacción se repitió con el (*R*)-(+)-óxido de estireno.



La regioquímica observada con el uso de un ácido de Lewis, probablemente puede ser atribuida a la afinidad del metal al átomo de oxígeno del epóxido, lo cual resulta en un incremento de la naturaleza electrofílica del centro estereogénico, favoreciendo el ataque nucleofílico de la amina hacia el átomo de carbono más sustituido, el cual procede con inversión de la configuración (Esquema 14).

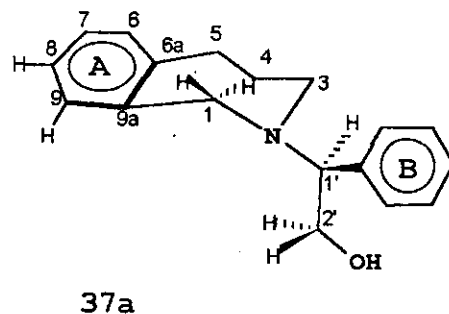


**Esquema 14**

El compuesto **37a** se obtuvo como un sólido blanco cristalino con p.f. 97°C. En el espectro de IR se observa una señal en 3300  $\text{cm}^{-1}$  característica de un alcohol primario.

En su espectro de masas se observó el ion molecular en  $m/z$  268 (CI) correspondiente al peso molecular esperado.





**Figura 15**

El análisis de RMN-<sup>1</sup>H a 500 MHz mostró en 1.73 una señal múltiple que integra para dos protones que se asignan al grupo metileno del C-4, en 2.94 y 3.12 se observa una señal ddd que integra c/u para un hidrógeno, que se asignan a los protones del grupo metileno vecino al nitrógeno del anillo de azepina H-3 $\beta$  y H-3 $\alpha$ , respectivamente. Asimismo, las señales que aparecen en 2.81 y 2.84 conservan esta multiplicidad y se asignan a los protones H-5 $\beta$  y H-5 $\alpha$  del grupo metileno del carbono bencílico C-5.

Las señales correspondientes a los protones diastereotópicos del C-1 aparecen en 3.60 y 3.89 como una señal doble cada una las cuales se asignan a H-1 $\alpha$  y H-1 $\beta$ , respectivamente. Los cambios observados en la multiplicidad para el grupo metileno bencílico del C-1, pueden ser explicados por la mayor rigidez de este sistema, como resultado de la posición del centro estereogénico, el cual permite diferenciar ambos protones diastereotópicos al encontrarse a menor distancia del C-1.

En 3.75 se observa una señal ddd ( $J=12, 9.0$  Hz), que se asigna a H-2'a, en 3.76 se observa otra señal doble de dobles ( $J=9.0, 9.0$  Hz) que de acuerdo a la multiplicidad corresponde a H-1', en 3.89 aparece una señal doble de dobles ( $J=12.0, 9.0$  Hz), que se asigna al H-2'b.

El incremento de las señales en la región de 7.23-7.40 características del sistema aromático, es consecuencia de la introducción del grupo fenilo presente en la cadena etanolamina. Las señales correspondientes a los protones del *anillo A*, aparecen a campos

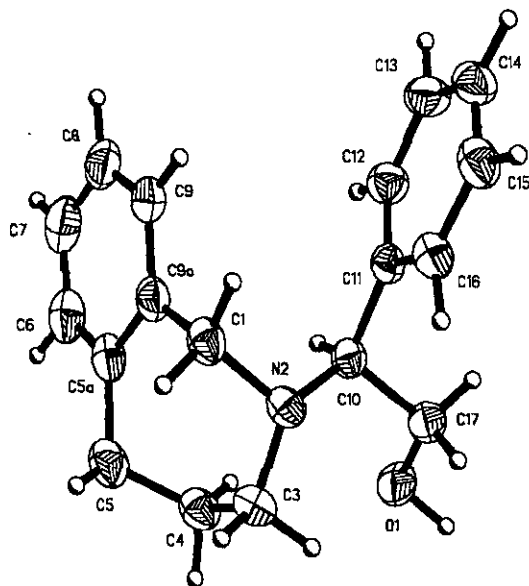
más altos (6.99-7.14), comparadas con las del *anillo C*, las cuales aparecen entre 7.26-7.31. Dentro del grupo de señales asignadas al *anillo A*, se distingue perfectamente una señal en 6.99 que se asigna al protón aromático H-9.

Estas señales adicionales (no observadas en el espectro correspondiente al material de partida), características de la presencia de la cadena feniletanol representan una evidencia adicional de la formación del producto deseado. Otra diferencia importante fue el desdoblamiento observado en las señales correspondientes al grupo metileno adyacente al átomo de nitrógeno del sistema benzazepina, como resultado de la introducción del centro estereogénico en el C-1'.

La presencia del sistema *AB*, así como la diferencia observada en el desplazamiento del grupo de señales doble de dobles características de la cadena feniletanol, con el resultado del cambio en la posición del centro quiral y representan una evidencia clara de que el producto mayoritario resultado del ataque al átomo de carbono más sustituido del anillo del oxirano corresponde al isómero **37**.

Todas las evidencias mencionadas anteriormente confirman la elongación de la amina secundaria.

La estructura propuesta por el análisis de los modelos Dreiding del derivado **37** fue confirmada por difracción de rayos X.

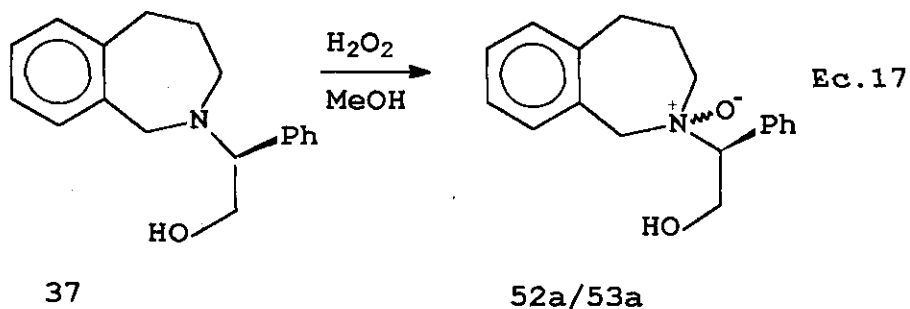


**Figura 16. Estructura del compuesto 37a obtenida por difracción de rayos X.**

Es interesante notar que la relación que guardan ambos fenilos difiere marcadamente a la observada en el  $\beta$ -aminoalcohol 36a (Fig.5).

### 2.1.2. Formación de *N*-óxidos a partir de aminas terciarias.

En la oxidación del  $\beta$ -aminoalcohol 37a, se emplean condiciones similares a las descritas en la *parte I* para el isómero 36(a-b) (Ec.6).



En este caso fue necesario incrementar el tiempo de reacción de 3 a 8 h para llevar a cabo la oxidación debido a la menor solubilidad de estos compuestos en metanol, por lo

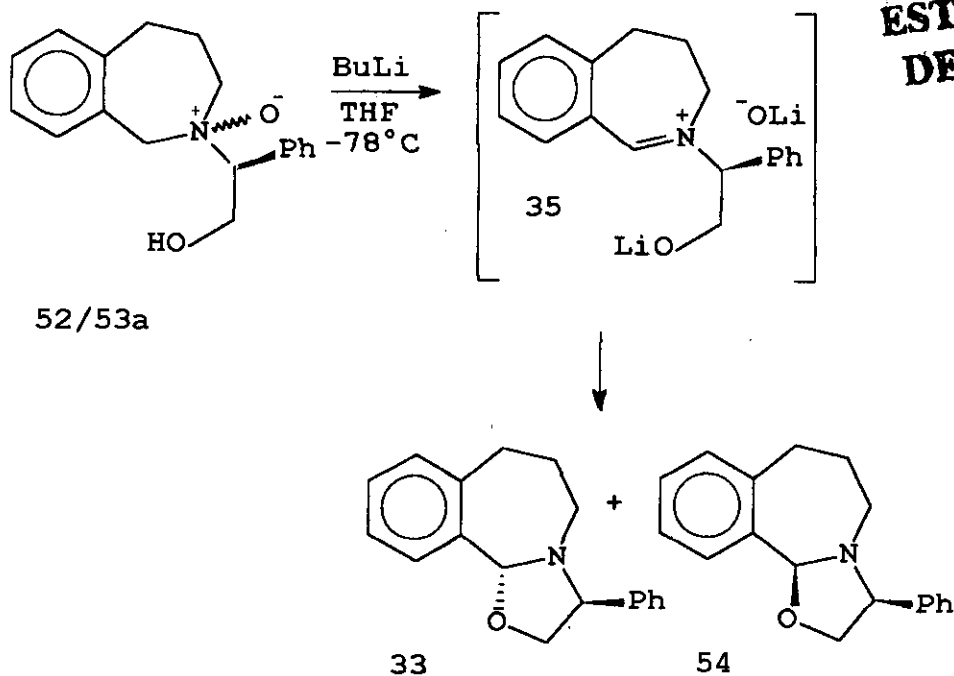
cual también fue necesario incrementar la temperatura de 10°C a temperatura ambiente (25°C). El producto de oxidación se obtiene como un sólido blanco cristalino, que corresponde a la mezcla de los diastereoisómeros **52a/53a**.

La elevada inestabilidad observada con este tipo de derivados, los cuales son más higroscópicos que la mezcla de **43a/47a** (preparados por la *ruta A* ver Ec. 6), no fue posible realizar el análisis, de RMN-<sup>1</sup>H, por lo cual se utiliza *in situ* en la siguiente reacción. No obstante fue posible realizar su espectro de masas, en el cual se observa el ion molecular en m/z 284 (Fab<sup>+</sup>), que corresponde al peso molecular esperado.

### **2.1.3. Síntesis estereoselectiva de 1,3 oxazolidinas.**

#### **2.1.3.1. Influencia de la posición del centro estereogénico en los *N*-óxidos 52/53 derivados de β-aminoalcoholes, en la síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales.**

La reacción de ciclación intramolecular se realiza en medio básico, a partir de los *N*-óxidos derivados del β-aminoalcohol **37**, y conduce a la mezcla de 1,3-oxazolidinas diastereoisómeras **33** y **54**, en una proporción 95:05 con un exceso diastereoisómero del 95% (Esquema 16).



Esquema 15

Como resultado de las características estructurales de los *N*-óxidos **52/53**, la reacción ocurre con mayor grado de estereoselectividad, observándose un incremento notable en la proporción hacia el producto **33** en la mezcla de los epímeros **33** y **54**. (Compuestos similares fueron obtenidos sólo en moderada estereoselectividad por la ruta A Esquema 9).

La determinación del exceso diastereoisomérico del producto crudo la se realiza mediante un experimento de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz, tomando como referencia principalmente la integral correspondiente a la señal simple observada para el protón H-11 del nuevo centro estereogénico formado y que aparecen perfectamente resueltas.

Con base a los antecedentes reportados en la literatura<sup>28</sup> que indican que la preparación de derivados 1,3-oxazolidínicos, esta influenciada por la temperatura utilizada en la reacción. Aún cuando la proporción observada por esta ruta hacia el producto de ciclación **33a** en el cual el átomo de oxígeno del C-1 se encuentra en una orientación *alfa*

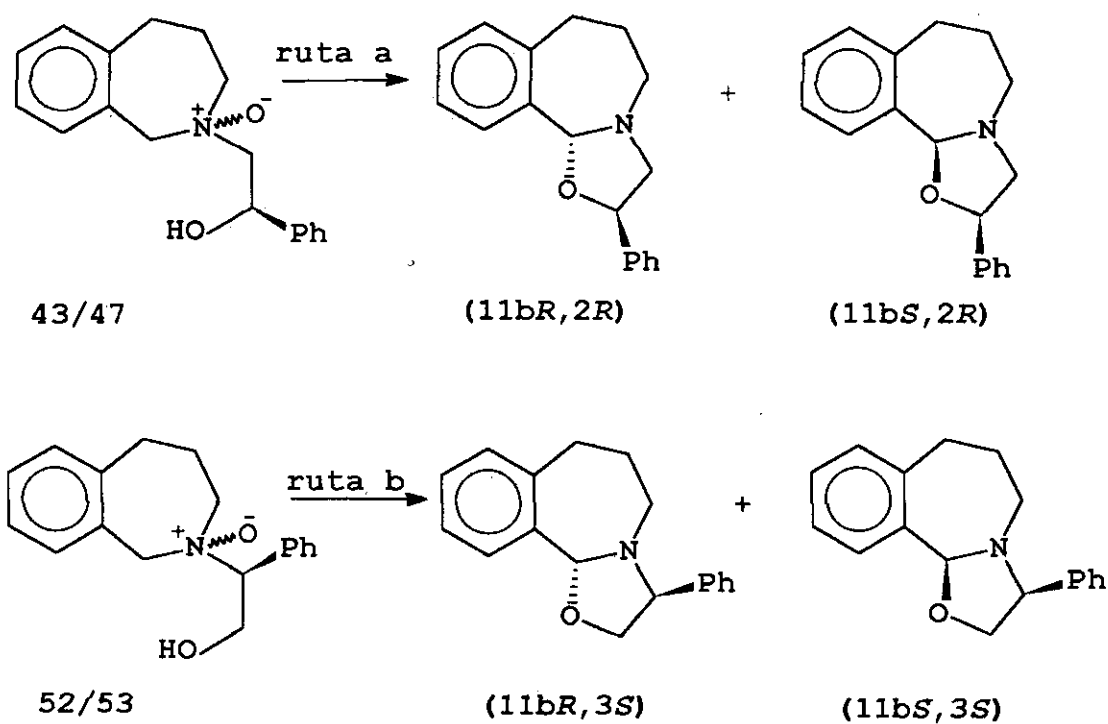
fue mayor (Esquema 15). Con el propósito de hacer estereoespecífica la reacción se realizaron varios experimentos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 11. Resultados de estereoselectividad en la síntesis de 1,3-oxazolidinas a partir de *N*-óxidos 52/53.**

| Exp. | 52/53 | disolv.  | t.r. | 33:54 | temp.<br>(°C) | rend.<br>(%) |
|------|-------|----------|------|-------|---------------|--------------|
| 1    | a     | THF anh. | 1.5h | 95:05 | -78           | 52           |
| 2    | a     | THF anh. | 1.0h | 95:05 | 0             | 58           |
| 3    | a     | THF anh. | 1.0h | 95:05 | 25            | 55           |

Los *N*-óxidos 52/53 utilizados para preparar los heterociclos 33 difieren en el patrón de sustitución de la cadena feniletanol, y por lo tanto presentan características estructurales diferentes, lo cual explica las diferencias en la proporción de los epímeros, generados por la ciclación.

**Diferencias observadas en la síntesis de 1,3-oxazolidinas, a partir de los *N*-óxidos 43/47 y 52/53.**



Esquema 16

Tabla 12. Comparación de los resultados de estereoselectividad obtenidos en la síntesis de 1,3-oxazolidinas por ambas rutas.

| Exp. | Entr. <sup>a</sup> | ruta | alfa:beta | Conf. <sup>a</sup> | rend. (%) |
|------|--------------------|------|-----------|--------------------|-----------|
| 1    | 32a                | a    | 80:20     | (11bR, 2R)         | 51        |
| 2    | 33a                | b    | 95:05     | (11bR, 3R)         | 58        |

<sup>a</sup>corresponde al producto mayoritario

Aunque no fue posible obtener las 1,3-oxazolidinas **33** de manera estereoespecífica los resultados observados en la síntesis de estos compuestos **33** que contienen el centro esterogénico, a menor distancia del centro electrofílico en el que ocurre la ciclación, difieren marcadamente de los obtenidos en 1,3-oxazolidinas **32** preparadas a partir de los N-óxidos **43/47** que presentan el centro estereogénico en el C-2' de la cadena feniletanol





En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observan las señales características del anillo de azepina entre 1.63-3.16 y se asignan de la siguiente manera. En 1.63 se observa una señal múltiple que corresponde a H-6 $\alpha$  y otra en 1.82 para H-6 $\beta$ , en 2.55 una señal td que integra para un hidrógeno y que se asigna a H-5 $\beta$ , en 2.83 y 2.92 se observa una señal ddd cada una integra para un protón y se asignan a H-7 $\alpha$  y H-7 $\beta$  respectivamente asimismo, en 3.12 aparece una señal ddd que integra para un protón y se asigna a H-5 $\alpha$ , este desplazamiento a campo bajo (comparada con el desplazamiento observado para este protón en el precursor abierto) puede ser explicado por el efecto de protección que ejerce el anillo aromático como resultado de su orientación en el C-3 del derivado cíclico **33a**.

Por otra parte, las señales características del anillo de 1,3-oxazolidina aparecen desplazadas a campos más bajos. En 3.84 se encuentra una señal doble de dobles ( $J=3.0, 3.0$  Hz), que integra para dos protones, que se asigna a: uno de los hidrógenos del grupo metileno adyacente al átomo de oxígeno H-2 $\beta$  y al protón H-3 $\alpha$  del centro asimétrico del C-3, en 4.31 aparece una señal doble de dobles ( $J=3.5, 3.0$  Hz), que se asigna al protón gem H-2 $\alpha$ . La similitud en el desplazamiento de las señales correspondientes a los protones H-3 $\alpha$  y H-2 $\beta$  puede ser explicado por el ambiente electrónico similar que perciben ambos protones.

En 5.34 aparece la señal simple esperada para el protón H-11 $\beta$  del nuevo centro estereogénico generado y representa una evidencia clara de la presencia de la 1,3-oxazolidina **33a**, así como el desdoblamiento de las señales características del anillo de azepina que permite diferenciar claramente estos protones. Como era de esperarse debido a la mayor rigidez del producto cíclico, en general todas las señales (comparadas con las observadas en la materia prima) mostraron mayor definición en el derivado cíclico.

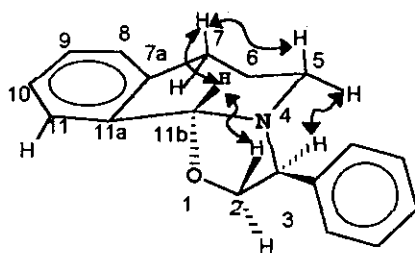
Por otra parte, dentro de la región de los protones aromáticos, en 7.69 se observa una señal notablemente desplazada a campo bajo, que integra para un protón y se asigna a H-11, este desplazamiento es resultado de la desprotección que sufre este protón por el ambiente electrónico generado por la presencia del átomo de oxígeno en el C-11b. El resto de las señales de los protones aromáticos se puede dividir en dos grupos. Entre 7.21-7.26

se observan las señales asignadas *al anillo A* y entre 7.28-7.38 las correspondientes al *anillo C*.

### 2.1.3.2. Determinación de la configuración de 33a

Para la determinación de la configuración del nuevo centro estereogénico generado en el C-11b, se realizó un experimento de NOESY a partir del derivado ópticamente activo 33a.

Las interacciones observadas entre el protón H-11b con H-7 $\beta$ , sugieren que el protón del centro estereogénico presente en el C-11b, se encuentra en diferente plano que el protón del C-3, presente en el anillo de 1,3-oxazolidina, lo cual sugiere que la configuración observada en el epímero mayoritario es (11b*R*, 3*S*).



33a

Fig. 18. Interacciones observadas en el experimento de NOESY para 1,3-oxazolidina 33a.

Estos resultados coinciden con los obtenidos para 1,3-oxazolidinas 32(a-b) sintetizadas y mencionadas en la primera parte de este trabajo.

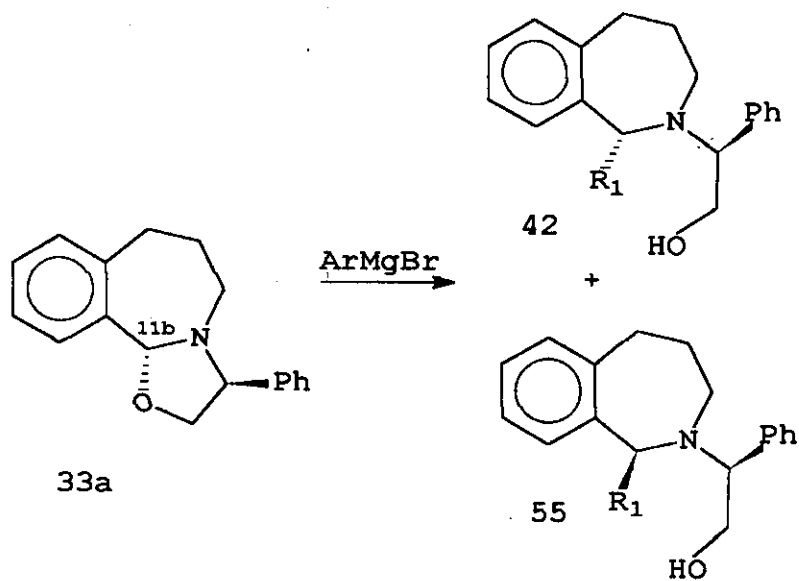
### 2.1.3.3. Experimento de NOE diferencial (efecto de Overhauser).

Para confirmar la configuración asignada del compuesto **33a** se realizó un experimento de Efecto Nuclear de Overhauser. Al irradiar el protón H-2 $\alpha$  no se observa un incremento en la señal de H-11b, pero si del protón H-2 $\beta$  y H-3 $\alpha$ .

Estos resultados indican que el protón del centro estereogénico presente en el C-11 y el del C-3 no se encuentran en el mismo plano y por lo tanto el oxígeno y el grupo fenilo presentes en los centros estereogénico guardar una relación geométrica similar, lo cual confirma que la configuración del producto mayoritario es (11b*R*, 3*S*).

#### 2.1.4. Apertura diastereoselectiva de 1,3-oxazolidinas quirales por reactivos de Grignard.

Continuando con la *ruta B*, la siguiente reacción consiste en la apertura de 1,3-oxazolidinas **33(a-b)** con reactivos de Grignard (Esquema 18).



**Esquema 17**

La arilación asimétrica de 1,3-oxazolidinas **33a** fue realizada usando los reactivos de Grignard que aparecen en la tabla 14 en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Como era de esperarse debido a la presencia del centro estereogénico en el C-11b la adición del grupo arilo en el C-1 del compuesto **33a** ocurre estereoselectivamente y conduce a la mezcla diastereoisomérica de los  $\beta$ -aminoalcoholes **42** y **55** en una proporción (90:10).

La determinación de la proporción de estos epímeros se realizó en un experimento de RMN-<sup>1</sup>H de 500 MHz tomando como base principalmente la integral del área bajo la curva de la señal simple correspondiente al H-1, la cual aparece perfectamente diferenciada con respecto a esta misma señal en el producto minoritario.

**Tabla 13.** Resultados de la reacción de apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard.

| Ent. | ArMgBr | Producto <sup>a</sup> | R <sub>1</sub> | (Configuración) <sup>a</sup> | Rend. (%) | proporción 42:55 |
|------|--------|-----------------------|----------------|------------------------------|-----------|------------------|
| 33a  | PhMgBr | 42a                   | Ph             | (1R, 1'S)                    | 65        | 90:10            |
| 33a  | *MgBr  | 42b                   | *              | (1R, 1'S)                    | 60        | 90:10            |

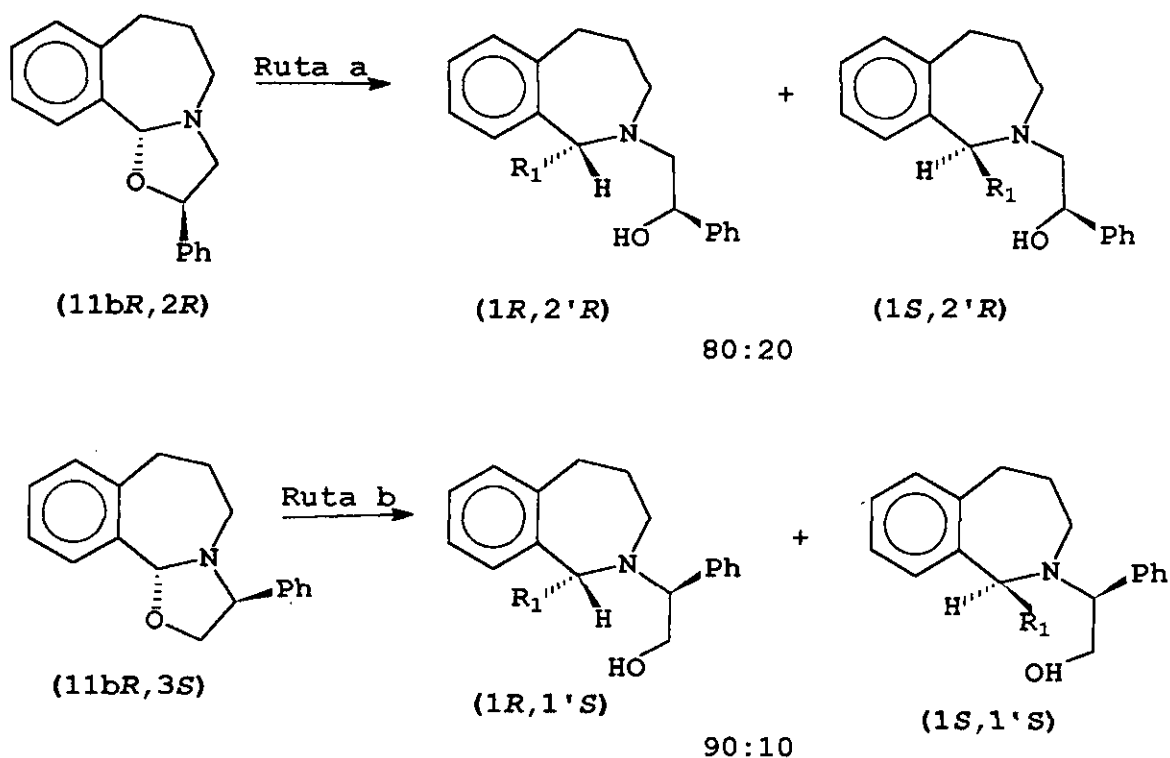
\* = 1,2-metilendio-xifenilo

<sup>a</sup>se refiere al producto mayoritario

Es importante señalar que la estereoselectividad observada en los productos de apertura fue similar a la observada en 1,3-oxazolidinas de partida, en ambos derivados **42a** y **42b**. Estos resultados permiten suponer que la modificación de la naturaleza electrónica en el reactivo de Grignard ocasionada por la presencia del grupo metilendioxi, no influye en la diastereoselección observada en la preparación del derivado **42b**.

Comparación de los resultados de estereoselectividad observada en los productos de

apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard obtenidos a partir de ambas rutas.



**Tabla 14.** Resultados de la reacción de 1,3-oxazolidinas con reactivos de Grignard, obtenidos por ambas rutas.

| ent. producto | R <sub>1</sub> | ruta | alfa:beta | conf. a   | rend. (%) |
|---------------|----------------|------|-----------|-----------|-----------|
| 32a 41a       | Ph             | a    | 80:20     | (1R, 2'R) | 58        |
| 32a 41b       | *              | a    | 80:20     | (1R, 2'R) | 60        |
| 33a 42a       | Ph             | b    | 90:10     | (1R, 1'S) | 65        |
| 33a 42b       | *              | b    | 90:10     | (1R, 1'S) | 60        |

a=corresponde al producto mayoritario

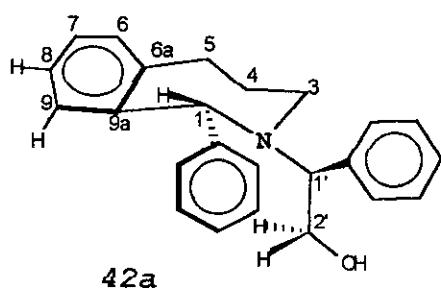
Como se puede observar en los resultados incluidos en la tabla anterior, la adición diastereoselectiva de reactivos de Grignard a 1,3-oxazolidinas quirales **32** y **33**, presentó importantes diferencias en la proporción observada en los productos de apertura obtenidos a partir de los dos diferentes tipos de inductores utilizados. Los mejores resultados hacia el producto *alfa* observados en los  $\beta$ -aminoalcoholes **41a** y **42a** a partir de las oxazolidinas **32** y **33**, son consecuencia de la proporción presente en los compuestos heterocíclicos de cinco miembros utilizados en su preparación.

En base a estos resultados se puede concluir que ambos tipos de 1,3-oxazolidinas **32** y **33** inducen buena estereoselectividad en la reacción de adición nucleofílica de un grupo arilo en el C-1 del núcleo 2-benz[c]azepina y que la posición del centro estereogénico presente en el anillo de cinco miembros no tiene una participación relevante en la diastereoselección observada, si consideramos que en ambas rutas se conserva en los productos de apertura el exceso diasteroisomérico presente en las oxazolidinas de partida.

La retención de la configuración observada es consistente con los resultados discutidos en la primera parte de este trabajo.

La asignación de los productos de apertura se realiza a partir de la mezcla de estereoisómeros, en la cual **42a** constituye el producto mayoritario (Exp. NOESY).

En el espectro de masas se observa el ion molecular en  $m/z$  344 ( $\text{Fab}^+$ ) que corresponde al peso molecular esperado.



**Figura 19**

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H presentó en 1.47 y 1.92 una señal múltiple asignadas respectivamente a H4- $\alpha$ , y H-4 $\beta$ , en 2.68 se observa una señal t.d. que integra para un protón y que se asigna a H-5 $\alpha$ , en 2.84 aparece una señal ddd asignada a H-5 $\beta$  del grupo metileno bencílico, en 3.27 una señal múltiple que se asigna al grupo metileno que se encuentra unido al nitrógeno, y que corresponde a H-3 $\alpha$  y H-3 $\beta$ . El desplazamiento a campos bajos que sufre el protón H-3 $\alpha$  (con respecto al observado en el derivado cíclico) se explica por la introducción del grupo fenilo en el C-1, así como a la orientación que adquiere en el producto de apertura, percibiendo ambos protones del C-3 ambientes electrónicos muy similares y sus señales por tanto aparezcan en el mismo desplazamiento.

Por otra parte las señales doble de dobles características de los protones de la cadena etanolamina aparecen en 3.72. ( $J= 6.5, 3.5$  Hz) que se asigna H-1' del grupo metino del C-1', en 3.82 ( $J= 11.0, 3.5$  Hz), que corresponde a uno de los hidrógenos unido al carbono base de oxígeno H-2'a y en 3.93 ( $J=11.0, 6.5$  Hz), que se asigna a H-2'b.

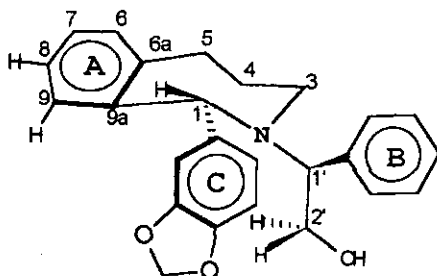
La diferencia en el desplazamiento observada para el protón H-2 $\alpha$  con respecto a la oxazolidina de partida puede ser explicada por la orientación *anti* que adquiere el grupo hidroxilo con respecto al nitrógeno, en el producto de apertura **42a** como resultado del giro en el C-2' percibiendo ahora el H-2 $\alpha$  el ambiente electrónico que en el derivado cíclico percibía H-2 $\beta$ , desplazándose a campos altos. En 4.85 se observa la señal simple, que integra para un hidrógeno y es característica del protón presente en el centro estereogénico del C-1.

Por otra parte se observa un aumento del número de las señales características del sistema aromático, lo cual se atribuye a la presencia del grupo arilo en el C-1.

En la región característica de los protones aromáticos, la señal más desplazada a campo alto se observa en 6.51 y se asigna al protón H-9. Este marcado desplazamiento a campo alto en el producto de apertura **42a** (comparado con el precursor cíclico **33a**) puede ser explicado por la notable diferencia en el ambiente electrónico que percibe este

protón como resultado de la apertura del anillo de 1,3-oxazolidina, lo cual modifica completamente el ambiente electrónico del H-9. El resto de las señales aparece entre 7.07-7.42.

La asignación del compuesto **42b** se realizó de manera similar al derivado **42a**. En su espectro de IR presentó una banda ancha en la región de  $3397\text{ cm}^{-1}$ , característica de la presencia de un alcohol.



**42b**

**Figura 20**

En el espectro de masas se observó el ion molecular en  $m/z$  388 (C.I.) que corresponde al peso molecular esperado para **42b**.

El espectro de RMN- $^1\text{H}$ , de este compuesto en el cual se introduce el grupo metilendioxi en la posición 3 y 4 del grupo fenilo del C-1 presenta gran similitud con el derivado **42a** en las señales del anillo de azepina, así como de la cadena etanolamina tanto en desplazamiento como en la multiplicidad observadas. Sin embargo, presenta cambios en el desplazamiento característico de los protones aromáticos del sustituyente en el C-1, como resultado de la presencia del grupo metilendioxi.

En 5.9 aparece una señal simple que integra para dos protones, y es característica del grupo metilendioxi del sustituyente arilo.



En la región de los protones aromáticos, se observa entre 6.41-6.89, las señales asignadas al *anillo D*, a campos más bajos entre 7.20-7.41 las correspondientes al *anillo A* y *C*.

#### 2.1.4.1. Determinación de la configuración del producto 42a.

Para corroborar la estereoquímica del centro quiral generado en el C-1 por la adición del nucleófilo, se efectuó un experimento de NOESY, en el cual se observa la interacción entre el H-1 y los protones aromáticos H-9 y H-6. Estas observaciones sugieren que estos protones se encuentran en el mismo plano y que por consecuencia el sustituyente fenilo del centro asimétrico del C-1, se encuentra en una orientación *alfa*. Por lo tanto la configuración del producto mayoritario en la mezcla de diastereoisómeros es (1*R*, 1'*S*)

En base a estas observaciones, es posible sugerir que la reacción de apertura ocurre con retención de configuración, lo cual es consistente con los resultados observados por Yamato y colaboradores para este tipo de reacción.<sup>27</sup>

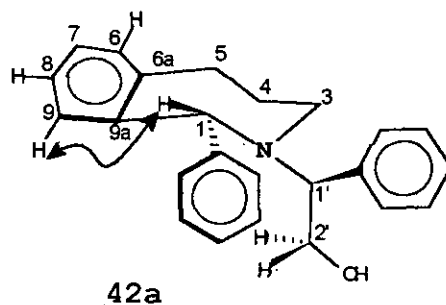
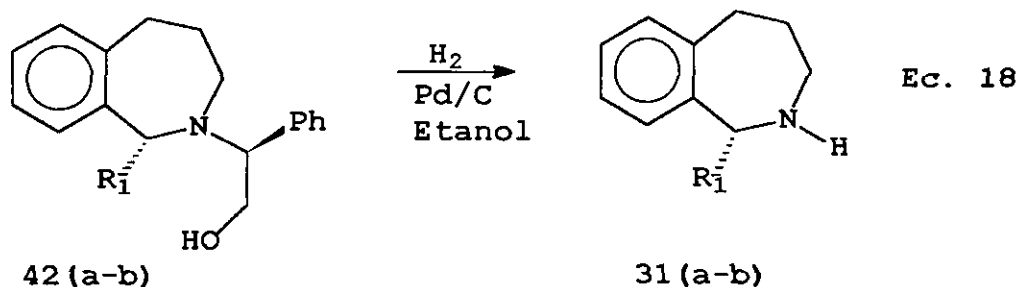


Figura 21. Interacciones observadas en el experimento de NOESY para el  $\beta$ -aminoalcohol 42a.

## 2.1.5. Síntesis enantioselectiva de 1-aryl-2-benzazepinas quirales

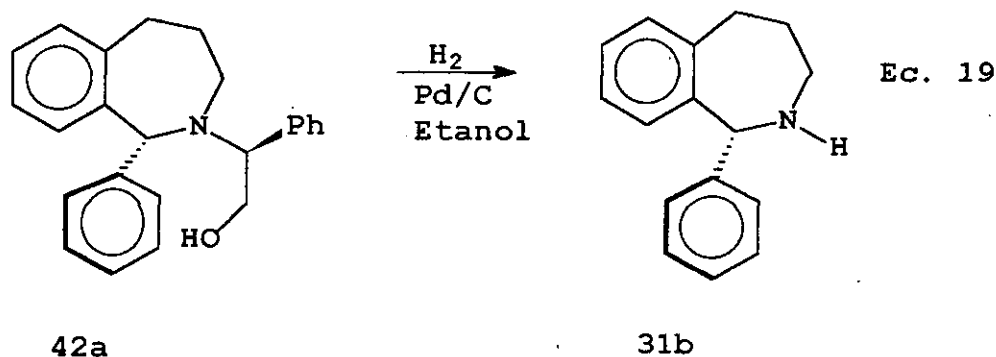
### 2.1.5.1. Uso de $\beta$ -aminoalcoholes como intermediarios quirales



$R_1 = \text{Ph},$   
1,2-metilen-  
dioxifenilo

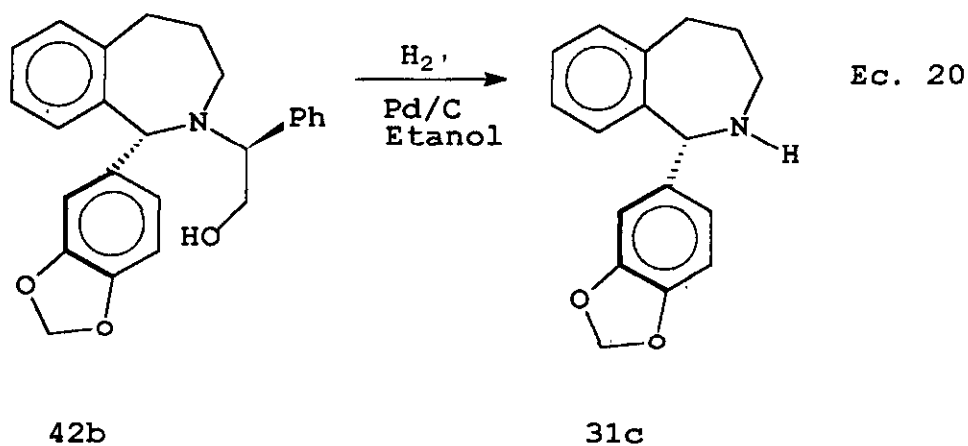
Aunque no fue posible el aislamiento del producto mayoritario de la mezcla diastereoisómerica de los  $\beta$ -aminoalcoholes **42** y **55**, ésta fue convertida en la amina secundaria **31**. Este proceso representa el último paso en la secuencia de reacciones involucradas por la *ruta B*, en el cual es posible obtener los productos deseados.

Como resultado de las características estructurales presentes en los productos de apertura **42** generados a partir de 1,3-oxazolidina **33a** que contiene el centro estereogénico adyacente a nitrógeno, en este caso no fue necesaria la formación de la sal de amonio cuaternaria para la generación de la amina libre, permitiendo el acceso al producto deseado (Ec. 18).

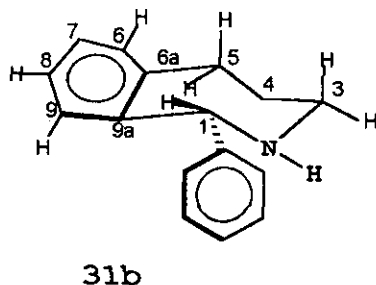


Para favorecer la eliminación de la cadena feniletanol el compuesto **42a** se somete bajo condiciones de hidrogenación catalítica. el producto crudo fue purificado por c.c. de alúmina [Hex/AcOEt (15:1)] obteniéndose el producto deseado **31b** como un aceite incoloro en un 55% de rendimiento.

Una vez establecidas las condiciones de hidrogenación catalítica se preparó el derivado **31c** que contiene un grupo metilendioxi fenilo en el C-1, obteniéndose en 60% de rendimiento.



El compuesto **31b** corresponde a la mezcla de enantiómeros generados a partir de **42a/55a** (90:10). En su espectro de IR se observó una banda ancha en la región de 3445  $\text{cm}^{-1}$  característica de una amina secundaria. En su espectro de masas se observa el ion molecular en  $m/z$  223 (E.I) lo cual concuerda con el peso molecular esperado.



**Figura 22**

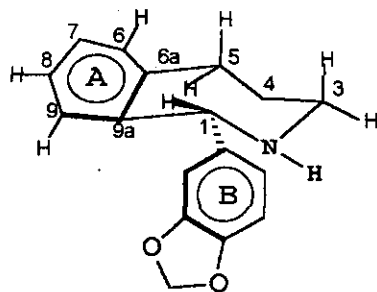
El análisis de RMN- $^1\text{H}$  de 500 MHz mostró la simplificación del espectro como consecuencia de la desaparición de las señales correspondientes a la cadena feniletanol.

Las señales características de la presencia del anillo de azepina se asignaron de la siguiente manera.

En 1.85 se observa una señal múltiple que corresponde a H-4 $\beta$  y otra en 1.70 para H-4 $\alpha$  pertenecientes al grupo metileno del C-4, en 2.92 y 3.12 aparecen las señales asignadas al grupo metileno bencílico, observadas como un ddd que se asignan a H-5 $\beta$  y H-5 $\alpha$  respectivamente. En 3.18 se observa un ddd que integra para un hidrógeno que se asigna a H-3 $\beta$  y otra en 3.38 para el protón H-3 $\alpha$  del grupo metileno vecino al nitrógeno. En 5.19 aparece una señal simple que corresponde al hidrógeno del centro estereogénico del C-1.

En 6.6 aparece una señal doble que se asigna a H-9 uno de los protones aromáticos. Entre 7.0-7.4 aparecen el resto de las señales características de este sistema.

El análisis de RMN- $^1\text{H}$  de **31c** mostró a 1.85 una señal múltiple que corresponde a los protones del grupo metileno del C-4, en 2.67 una señal ddd que integra para dos protones y se asignan a H-5 $\beta$  y H-5 $\alpha$  del grupo metileno bencílico



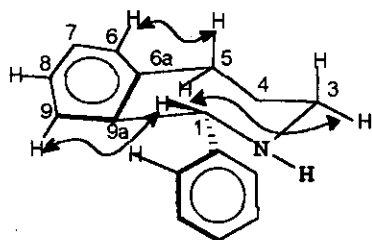
31c

Figura 23

En 2.87 aparece una señal ddd que integra para 2 hidrógenos que se asigna a H-3 $\beta$  y H-3 $\alpha$  del grupo metileno vecino al nitrógeno. En 3.94 aparece una señal simple que corresponde al hidrógeno del centro estereogénico del C-1, en 5.8 aparece la señal simple que integra para dos hidrógenos característica del grupo metilendioxi.

En la región de los protones aromáticos, se observa entre 6.45-7.0 las señales características correspondientes al *anillo D* y a campos más bajos entre 7.08-7.21 se observa una señal múltiple asignada al *anillo A*.

#### 2.1.5.2. Determinación de la configuración de 1-aril-2-benz[c]azepinas.



31b

Fig . 24. Interacciones observadas en el experimento de NOESY realizado a 31b.

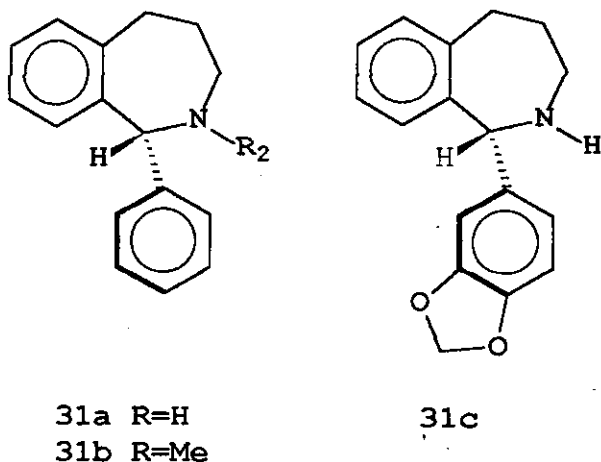
La interacción observada entre el protón aromático H-9 y el protón del centro estereogénico H-1 sugiere que el sustituyente del C-1 se encuentra en una orientación *alfa*, lo cual es consistente con la configuración 1-(*R*), asignada al centro estereogénico del C-1.

La ausencia de la interacción entre H-1 y H-5 confirma la estereoquímica 1-(*R*) asignada al C-1.

## CONCLUSIONES

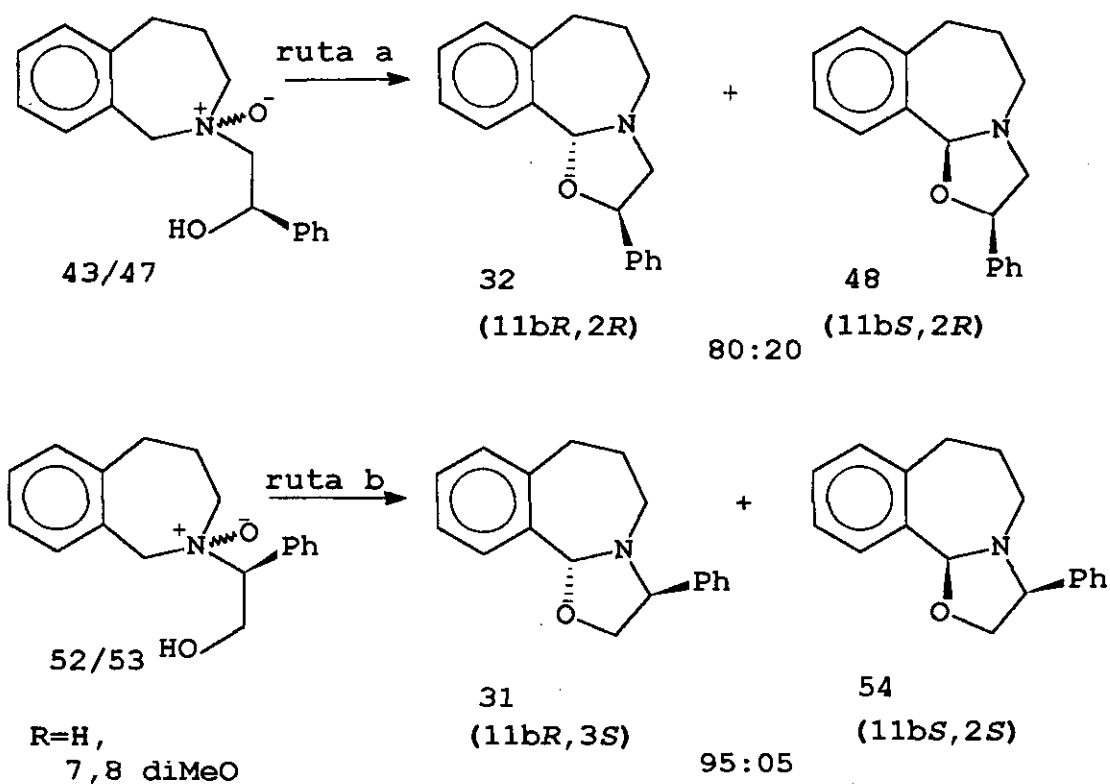
Se desarrolló el primer método asimétrico para sintetizar 1-aryl-2- benzazepinas quirales. Se realizó la síntesis de tres Aril-benzazepinas quirales, así como de tres 1,3-oxazolidinas quirales novedosas, intermediarios claves utilizados como como inductores quirales en la síntesis de estas moléculas objetivo.

Si bien los compuestos **31a** y **31b** han sido descritos previamente como un racemato, la presente síntesis nos da la posibilidad de obtenerlos de manera estereoselectiva, lo cual representa una ventaja sobre los métodos comúnmente utilizados en su preparación, debido al amplio perfil farmacológico atribuido a este tipo de compuestos, mientras que el compuesto **31c** constituye un compuesto novedoso.



Los mejores resultados en la estereoselectividad observados en la reacción de ciclación en la síntesis de 1,3-oxazolidinas **31**, obtenidas a partir de *N*-óxidos **52/53** derivados de  $\beta$ -aminoalcoholes, permiten concluir que el impedimento estérico generado por la posición del fenilo, que en estos compuestos **52/53** se encuentra a menor distancia (comparado con la posición que guarda en los derivados **43/47**) del centro electrofílico en el que ocurre la reacción de ciclación, representa un factor muy importante, que participa directamente en la diastereoselección observada.

El mejor exceso diastereoisómero en este caso puede ser atribuido a la orientación que adquiere en grupo fenilo del centro quiral cuando se encuentra adyacente al átomo de nitrógeno como resultado de la menor libertad de rotación, lo cual permite mayor control generando un estado de transición mas rígido y por tanto un mayor control estereoquímico hacia el producto oxazolidínico en el cual los protones de los centros asimétricos se encuentran en diferente plano.



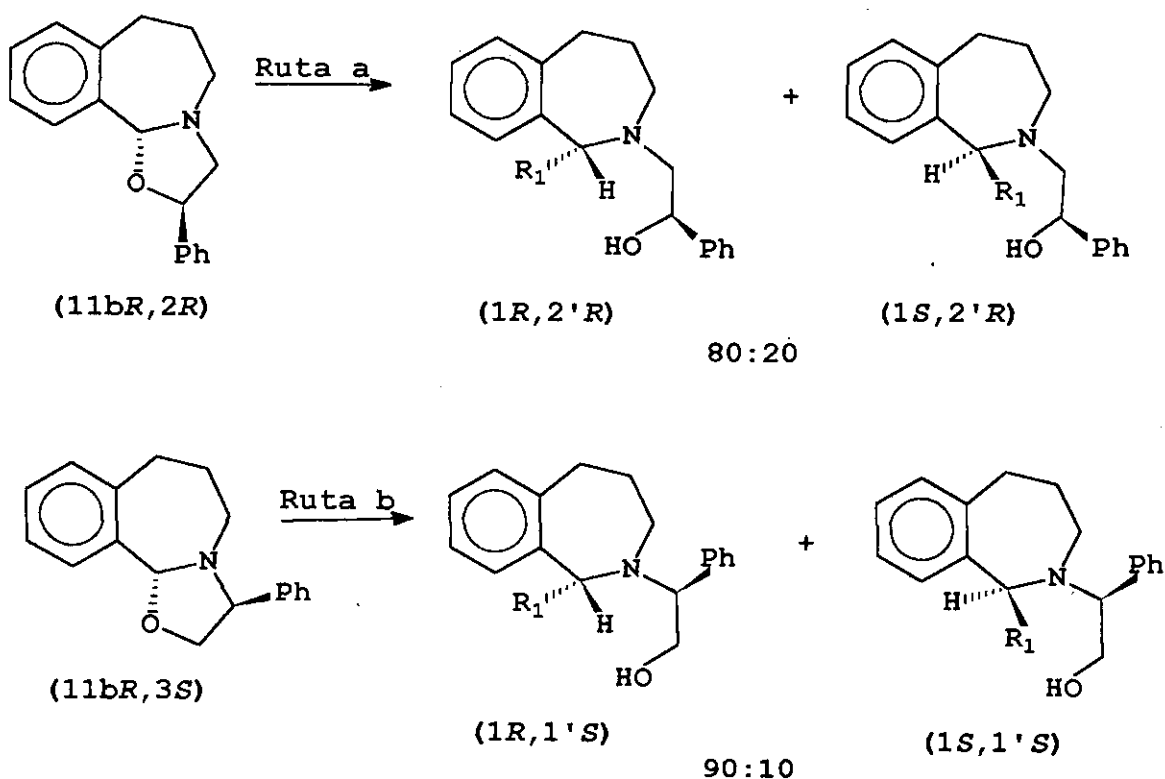
Estos sistemas 1,3-oxazolidínicos constituyen un grupo de moléculas de gran importancia en el campo de la inducción asimétrica, por lo que pudieran ser utilizados para el acceso a una gran variedad de nucleófilos en el C-1. Además constituyen la clave para la síntesis inmediata de  $\beta$ -aminoalcoholes que de igual forma que las 1,3-oxazolidinas por su



naturaleza estructural corresponden a una clase de compuestos de relevante interés en el campo de la síntesis asimétrica.

Los resultados de estereoselectividad en los  $\beta$ -aminoalcoholes obtenidos por la adición nucleofílica de reactivos de Grignard a diferentes tipos de 1,3-oxazolidinas **32a** y **33a** (preparados por ambas rutas) fueron idénticos a los observados en los productos de partida.

La diastereoselectividad observada en los productos diastereoisoméricos obtenidos por la apertura de los diferentes tipos de 1,3-oxazolidinas **32** y **33** sugieren que los factores estéricos tienen poca influencia en el curso estereoquímico de la reacción, por lo cual ambos tipos de inductores representan buenos substratos para llevar a cabo este tipo de reacción.



## **PARTE III**

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### 3.1. INFORMACION GENERAL

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplaques de gel de sílice 60 F<sub>245</sub> de Merk. En todos los experimentos se utilizó como revelador el reactivo de Dragendoff y una lámpara de luz ultravioleta (Spectroline, modelo CM-10 de 365nm y 254 nm).

Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice de malla 230-400 de Merk, florisil de malla 60-100 de Merk, alúmina de malla 70-230 de Merck.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johnes y se dan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna FX-IR 750 mediante la técnica de disolución en CHCl<sub>3</sub> en celdas de NaCl.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA de baja resolución por las técnicas de impacto electrónico (IE) a 70eV, ionización química. Para los espectros de masas de alta resolución se utilizó un espectrómetro Jeol JMS-SX102A por la técnica de bombardeo rápido de electrones (Fab<sup>+</sup>).

Los espectros de Resonancia magnética nuclear de protón de 200 MHz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini 200, de 300 en un equipo modelo Varian Unity, y los de 500 MHz en un equipo modelo Varian Unity Plus, utilizando como disolvente CDCl<sub>3</sub> y tetrametilsilano como referencia. El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

La terminología empleada es la siguiente:

s = señal simple

d= señal doble

t = triplete

c = cuarteto

dd= señal doble de doble

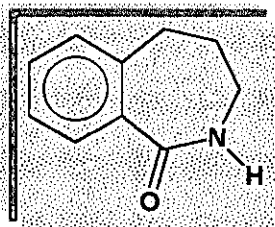
td= señal triple de doble

m= señal múltiple

En el estudio estructural por difracción de rayos-X, se utilizó el difractómetro Siemens P4/PC con monocromador de grafito y radiación de Mo K $\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å) o CuK $\alpha$  ( $\lambda=1.5417$ Å), los datos fueron colocados en un rango de  $3.0 < 2\theta < 50^\circ$  usando una velocidad de barrido variable de 4.0 a 29.30° /min y un intervalo de barrido ( $\omega$ ) 0.60° a 273° K.

La solución de la estructura fue realizada por métodos directos y afinada mediante cuadrados mínimos por matriz total usando el programa SHELXL-97. Todos los átomos excluyendo los de hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente. La función minimizada  $\sum \omega (F_o^2 - F_c^2) / F_o^2$ .

## 3.2. RUTA A



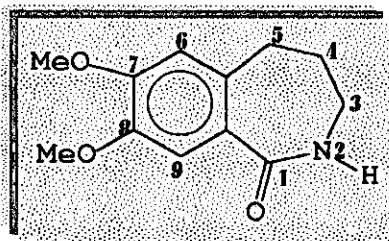
**2,3,4,5-Tetrahydro-1H-2-benz[c]azepin-1-ona (40a).**

En un matraz redondo provisto con barra de agitación magnética se colocaron 6.10 g (41.80 mmol) de  $\alpha$ -tetralona y 75 ml de HCl. El matraz se sumergió en un baño de hielo a 0°C y se adicionaron lentamente 2.70 g (41.80 mmol) de azida de sodio, manteniéndose en agitación por 0.5 h. Transcurrido este tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 34 h. Concluido el tiempo, la mezcla reacción se trató con 300 ml de agua hecha básica con  $K_2CO_3$  pH=9), la fase orgánica se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (4 X 40 ml), se secó con  $Na_2SO_4$  y se concentró. La destilación en el Kugelrohr (150°C, 0.1 mmHg) permite obtener la mezcla de las amidas isómericas en una proporción 8:2, las cuales fueron separadas por cromatografía en columna de sílica-gel [Hexano/AcOEt (6:4)] generando 3.69 g (54.9 %) de la amida deseada **40a** de p.f. 103-105°C y 0.67 g (10 %) del isómero minoritario **45a** de p.f. 119 °C, ambos como un sólido blanco cristalino.

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.99 (q, 2H, H-4), 2.84 (t, 2H, H-5), 3.12 (c, 2H, H-3), 6.96 (a, 1H, NH), 7.12 (dd, J=7.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.35 (m, 2H, H-7, H-8), 7.69 (dd, J=7.0, 2.0 Hz, 1H, H-9).

**EM IE m/z (%)**:  $M^+$  161 (100), 132 (59), 131 (52), 104 (45).

**IR (solución)  $CHCl_3$** : 3396.5, 3010.7, 295.0, 1670.3  $cm^{-1}$



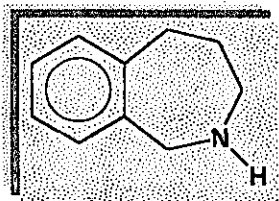
**7,8-Dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (40b).**

En un matraz redondo provisto con barra de agitación magnética se colocaron 4.0 g (19.41 mmol) de  $\alpha$ -tetralona y 65 ml de  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ , el matraz se sumergió en un baño de hielo a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionaron lentamente 1.8 g (27.69 mmol) de azida de sodio. La mezcla resultante se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  hasta que el desprendimiento de  $\text{N}_2$  ha cesado, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuó agitando por 34 h. Concluida la reacción el producto crudo se mezcló con 300 ml de agua hecha básica con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (pH=9), la fase orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 X 40 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida [Hexano/AcOET (6:4)] obteniéndose 2.78 g (65 %) de **40b** como un sólido blanco cristalino de p.f.  $192^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$**  1.98 (q, 2H, H-4), 2.85 (t, 2H, H-5), 3.12 (c, 2H, H-3), 3.92 (s, 6H, MeO), 6.15 (a, 1H, NH), 6.67 (s,  $2\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**EM IE m/z (%)**:  $\text{M}^+$  221 (90), 166 (100), 222 (12), 167 (11).

**IR (disolución)**: 3420.7, 2958.1, 1646.5  $\text{cm}^{-1}$



### 1,2,3,4-Tetrahidro-1H-2-benz[c]azepina (38a).

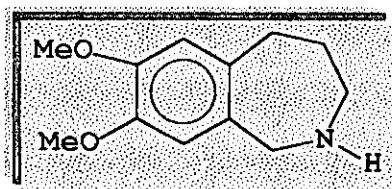
En una matraz redondo de 100 ml provisto de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 3.28 g (85.22 mmol) de aluminio hidruro de litio en 40 ml de THF anhidro. El matraz se colocó a 0°C y se adicionaron lentamente 4 g (24.84 mmol) del compuesto amídico **40a** disuelto en 32 ml de THF, la mezcla resultante se colocó a reflujo por 24 h.

Concluida la reacción el matraz fue enfriado a temperatura ambiente, colocado a 0°C y se adicionaron pequeñas porciones de KOH al 20% para eliminar el exceso de hidruro. Las sales de litio y aluminio se filtraron al vacío, la fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida hasta obtener un líquido denso de color canela. El producto crudo fue purificado por destilación Kugelrohr (65°C, 0.1 mmHg) para dar 3.11 g (85.20 %) de la amina **38a** como un líquido incoloro de consistencia aceitosa.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 1.7 (a, 1H, NH), 1.71 (q, 2H, H-4), 2.93 (m, 2H, H-5), 3.18 (m, 2H, H-3), 3.91 (s, 2H, H-1), 7.04-7.15 (m, 4H<sub>arom</sub>).

**EM IE m/z (%)**: M<sup>+</sup> 147 (77), 146 (58), 117 (100).

**IR (disolución)**: 3392.8, 2926.1, 2842.6, 1649.8 cm.<sup>-1</sup>



**7,8-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1H-2-benzazepina (38b).**

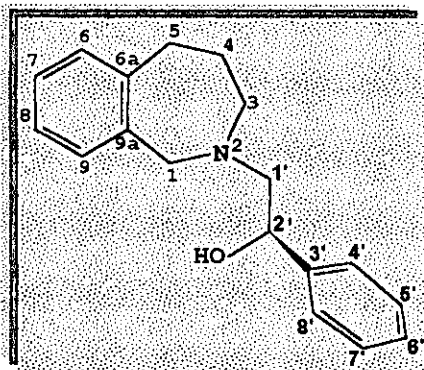
En la preparación de este derivado se siguió el procedimiento descrito anteriormente. Se hicieron reaccionar 1.20 g (5.43 mmol) de **40b** disueltos en 50 ml de THF y 0.92 g (31.37 mmol) de Hidruro de litio y aluminio. Después del trabajo usual para el aislamiento se obtuvo 0.93 g 83.0 (%) del producto deseado **38b** como un líquido incoloro de consistencia aceitosa.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 1.70 (q, 2H, H-4), 2.49 (a, 1H, NH), 2.87 (m, 2H, H-5), 3.18 (c, 2H, H-3), 3.84 (s, 3H, MeO), 3.85 (s, 3H, MeO), 4.8 (s, 2H, H-1), 6.67 (s, 2H<sub>arom</sub>).

**EM IE m/z (%):** M<sup>+</sup> 207 (90), 178 (100), 206 (35).

**IR (disolución):** 3352.8, 2906.1, 2802.6, 1679.8 cm.<sup>-1</sup>





(2'*R*)-2'-Hidroxi-2'-feniletil-1,2,3,4-tetrahidrobenz[*c*]azepina (36a).

### Método A

En un reactor provisto con barra de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se mezclaron 2.50 g (17.01 mmol) de **38a** disueltos en 34 ml de metanol anhidro y 2.04 g (17.01 mmol) de (*R*)-(+)-óxido de estireno. El reactor se colocó en un baño de aceite a 100°C por 20 h. Transcurrido el tiempo el producto de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo que corresponde a la mezcla de β-aminoalcoholes **36** y **37**, en una proporción 80:20. La mezcla se purificó por recristalización de [AcOET/Hexano (1:4)] obteniéndose 2.69 g (60.0 %) de (*R*)-**36a** como un sólido blanco cristalino de p.f. 103°C que corresponde al producto mayoritario y 0.68 g (15.11 %) de (*S*)-**37a** como un sólido blanco cristalino de p.f. 97 °C (cuya caracterización se describe en la segunda parte).

$[\alpha]_D = -56.45$  ( $c = 1.24$  CHCl<sub>3</sub>).

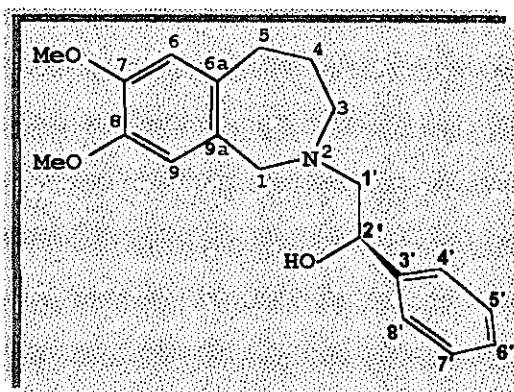
**Análisis Elemental 2'(*R*)-37a** C<sub>18</sub> H<sub>21</sub> O<sub>1</sub> N<sub>1</sub> : C-81.11; H-8.12; O-5.85; N-5.18.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 1.71 (m, 2H, H-4β, H-4α) 2.27 (dd, 1H, J=12.5, 10.0 Hz, H-1'a), 2.63 (dd, 1H, J=12.5, 3.0 Hz, H-1'b), 2.88 (ddd, 1H, J=14.5, 8.0, 2.0 Hz, H-5β), 2.93 (ddd, 1H, J=14.5, 8.0, 2.0 Hz, H-5α), 3.16 (ddd, 1H, J=13.5, 6.5, 3.5 Hz, H-3β) 3.28 (ddd, 1H, J=13.5, 8.5, 3.5 Hz, H-3α), 4.0 (s, 2H, H-1), 4.71 (dd, J=10.0, 3.0 Hz, H-2'), 7.10 (ddd, 1H, J=7.0, 1.5 Hz, H-9), 7.12 (dd, J=7.0, 1.5 Hz, H-6'), 7.13 (ddd, 1H, J=7.0, 1.5 Hz, H-6), 7.14 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, H-8), 7.22 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, H-7), 7.28 (m, 4H<sub>arom</sub>, anillo B)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 25.18 (C-4), 36.05 (C-5), 58.78 (C-1), 59.28 (C-3), 60.30 (C-1'), 68.75 (C-2'), 125.72 (C-4', C-8'), 125.97 (C-6'), 127.28 (C-8), 127.45 (C-7), 128.19 (C-5', C-7'), 129.03 (C-6), 129.80 (C-9), 138.50 (C-9a), 142.37 (C-3'), 142.75 (C-6a).

**EM CI m/z (%)**: M+1 268 (30.7), M-107 160 (100).

**IR (disolución)**: CHCl<sub>3</sub> 3420.0, 2927.2, 2844.2 cm.<sup>-1</sup>



(2'*R*)-7,8-Dimetoxi-2-2'-hidroxi-2'-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[c]azepina (36b).

**Método B** En un reactor de 50 ml, provisto con barra de agitación, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1.0 g (4.83 mmol) de **38b** disuelto en 20 ml de THF destilado, 1 equivalente de NaH y se hicieron reaccionar con 0.57 g (4.83 mmol) de (*R*)-(+)-óxido de estireno. El reactor se tapó cuidadosamente y se introduce dentro de un baño de aceite a 80 °C por 4 h. Transcurrido este tiempo el reactor se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un líquido amarillento de consistencia aceitosa que corresponde a la mezcla de los regioisómeros en una proporción de 90:10. El producto mayoritario se aisló mediante recristalización de [Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1)] para dar 1.30 g (83.33 %) de (*R*)-**36b** como un sólido blanco con p.f. 110 °C y 0.08 g (5.13 %) del producto minoritario **37b**, (cuya caracterización se describe en la segunda parte).

$[\alpha]_D = -25$  ( $c = 1.19$  CHCl<sub>3</sub>).

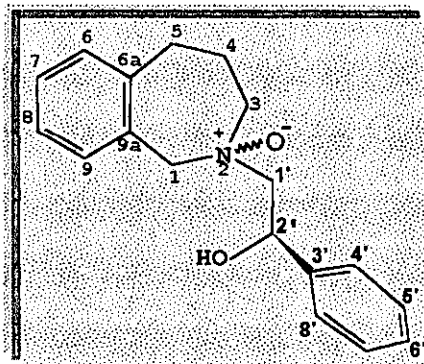
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.17 (m, 2H, H-4), 2.30 (dd, 1H,  $J=13.0, 10.5$  Hz, H-1'a), 2.68 (dd, 1H,  $J=13.0, 3.5$  Hz, H-1'b), 2.82 (ddd, 1H,  $J=13.5, 6.5, 3.5$  Hz, H-5 $\beta$ ), 2.90 (ddd, 1H,  $J=13.5, 7.5, 4.0$  Hz, H-5 $\alpha$ ), 3.15 (ddd, 1H,  $J=13.5, 6.0, 4.0$  Hz, H-3 $\beta$ ), 3.26 (ddd, 1H,  $J=13.5, 7.5, 4.0$  Hz, H-3 $\alpha$ ), 3.86 (s, 6H, MeO), 3.96 (s, 2H, H-1 $\alpha$ , H-1 $\beta$ ), 4.75 (dd, 1H,  $J=10.5, 3.5$  Hz, H-2'), 6.65 (s, 1H, H-9), 6.68 (s, 1H, H-6), 7.25 (dd, 1H,  $J=5.5, 3.0$  Hz, H-6'), 7.31 (m, 4H<sub>arom</sub> anillo B).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  25.33 (C-4), 35.72 (C-5), 55.93 (MeO), 56.15 (MeO), 58.42 (C-1), 59.40 (C-3), 60.15 (C-1'), 68.76 (C-2'), 113.05 (C-6), 113.81 (C-9), 125.66 (C-4', C-8'), 127.37 (C-6'), 128.27 (C-5', C-7'), 130.39 (C-9a), 135.13 (C-6a), 142.36 (C-3'), 146.51 (C-8), 147.58 (C-7).

**EM CI**  $m/z$  (%): M+1 328 (100), 310 (27.6), 220 (84).

**AR** observada 328.1907      C<sub>20</sub> H<sub>26</sub> O<sub>3</sub> N<sub>1</sub>  
calculada 328.1913

**IR** (disolución) CHCl<sub>3</sub> : 3400.0, 2935.5, 2852.5, 1606.2 cm.<sup>-1</sup>



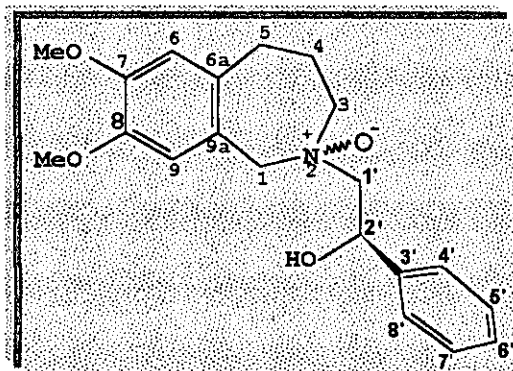
**(2'*R*)-N-Oxido-2-2'-hidroxi-2'-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina (43/45a).**

En un matraz redondo de 50 ml, provisto con barra de agitación, se disolvieron 0.20 g (0.75 mmol) de (*R*)-**36a** en 6 ml de metanol. La solución se enfrió en un baño de hielo, y se adicionaron lentamente 4 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 6 h a 10°C. Concluido este tiempo se agregaron pequeñas porciones de Pd/C, para eliminar el exceso del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hasta que la mezcla no presentó efervescencia, se filtró al vacío y se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar 0.19 g (90 %) de un sólido cristalino blanco, que corresponde a la mezcla diastereoisomérica de los *N*-óxidos (**2'*R* 43a/45a**) altamente higroscópica a temperatura ambiente.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 1.94 (m, 2H, H-4 $\alpha$ , H-4 $\beta$ ), 2.88 (dd, 1H, J=10.5, 12.5 Hz, H-1'a), 2.97 (m, 1H, H-5 $\beta$ ), 3.10 (m, 1H, H-5 $\alpha$ ), 3.15 (dd, 1H, J=1.6, 12.5 Hz, H-1'b), 3.82 (m, 2H, H-3 $\alpha$ , H-3 $\beta$ ), 4.97 (s, 2H, H-1 $\alpha$ , H-1 $\beta$ ), 5.51 (dd, 1H, J=1.6, 10.5 Hz, H-2'), 7.15-7.40 (m, 9H<sub>arom</sub>).

**EM IE m/z (%):** 283 (0.84), 176 (36.1), 160 (100).

**IR (disolución) CHCl<sub>3</sub>:** 3695.4, 3606.7, 3451.1, 2951.0, 2854.5 cm.<sup>-1</sup>



(2'*R*)-7,8-Dimetoxi-2-2'-hidroxi-2-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina *N*-óxido 43b/47b.

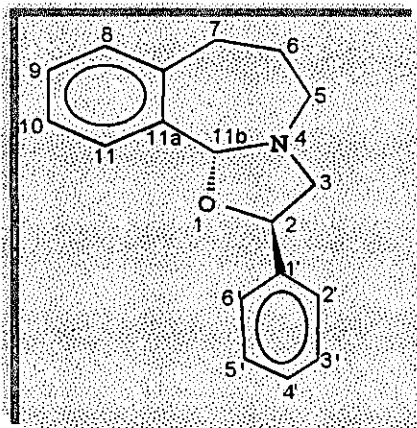
En la preparación de este derivado se siguió el procedimiento descrito anteriormente. Se hicieron reaccionar 0.10 g (0.30 mmol) de (*R*)-36b, disueltos en 3 ml de metanol y 1ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. Después del trabajo usual para el aislamiento se obtiene el producto deseado, como un sólido blanco cristalino (90 %), que corresponde a la mezcla (2'*R*-43b/47b).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 1.91 (m, 2H, H-4), 2.76 (ddd, 1H, J=13.0, 6.0, 1.0 Hz, H-5β), 2.94 (dd, 1H, J=11.0, 11.0 Hz, H-1'a), 3.03 (ddd, 1H, J=13.0, 13.0, 1.0 Hz, H-5α), 3.21 (dd, 1H, J=11.0, 1.0 Hz, H-1'b), 3.86 (m, 2H, H-3α, H-3β), 3.88 (s, 6H, MeO), 3.89 (s, 3H, MeO), 4.87 (d, 1H, J=14.5 Hz, H-1α), 4.98 (d, 1H, J=14.5 Hz, H-1β), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.98 (s, 1H, H-9), 7.0-7.25 (m, 5H<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 24.75 (C-4), 33.21 (C-5), 55.87 (C-7a), 56.26 (C-8a), 66.30 (C-7a), 69.20 (C-8a), 70.59 (C-1), 72.54 (C-3), 113.03 (C-6), 115.319 (C-9), 125.6 (C-4', C-8'), 128.2 (C-5', C-7') 134.94 (C-9a), 140.76 (C-6a), 142.33 (C-3'), 147.48 (C-7), 149.60 (C-8).

**EM Fab<sup>+</sup> m/z(%)**: M+1 344 (100), 307 (28), M-190 154 (90), 136 (54).

**AR** observada 344.1847 C<sub>20</sub> H<sub>26</sub> O<sub>4</sub> N<sub>1</sub>  
calculada 344.1862



**(11b*R*, 2*R*)-3-Fenil-2,3,5,6,7,11b-hexahidro oxazolo[2-3a]-benzazepina 32a.**

En un matraz redondo de 100 ml provisto de barra de agitación, bajo atmósfera de argón se colocaron 0.40 g (1.41 mmol) de (*R*)-**43/47a** disueltos en 10 ml de THF recién destilado y seco. El matraz se sumergió en un baño de hielo seco-acetona a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se adicionó gota a gota mediante jeringa 0.36 g (5.65 mmol) de Butil-litio. La mezcla de reacción se mantuvo bajo estas condiciones 1 h. Después de este tiempo la reacción se terminó con la adición de unas gotas de metanol. Posteriormente se eliminó la fase acuosa y la fase orgánica, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a presión reducida hasta obtener un líquido amarillento de consistencia aceitosa. Inicialmente la mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de sílica gel, empleando [Hex/AcOET (9:1)] para dar 0.19 g (50.66 %) de un sólido blanco, que corresponde a la mezcla de las oxazolidinas diastereoisoméricas **32a/48a** en una proporción de 80:20. El diastereoisómero mayoritario (**11*R*, 2*R*)-32a**, se obtuvo mediante recrystalizaciones sucesivas de [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexano (1:6)] como un sólido blanco cristalino con p.f.  $86^{\circ}\text{C}$ , el cual fue utilizado para su caracterización espectroscópica y análisis de difracción de Rayos X.

$[\alpha]_{\text{D}} = -109.3$  (C=1.56,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  1.75 (m, 1H, H-6 $\alpha$ ), 1.94 (m, 1H, H-6 $\beta$ ), 2.67 (dd, 1H,  $J=10.0, 10.0$  Hz, H-3 $\beta$ ), 2.70 (ddd, 1H,  $J=12.0, 12.0, 3.0$  Hz, H-5 $\beta$ ), 2.85 (ddd, 1H,  $J=14.0, 3.5, 1.0$  Hz, H-7 $\alpha$ ), 2.93 (ddd, 1H,  $J=14.0, 12.5, 1.5$  Hz, H-7 $\beta$ ), 3.41 (ddd, 1H,  $J=12.0, 3.0, 3.0$  Hz, H-5 $\alpha$ ), 3.63 (dd, 1H,  $J=10.0, 5.0$  Hz, 3 $\alpha$ ), 5.37 (s, 1H, 11 $\beta$ ), 7.11 (dd, 1H,  $J=7.5, 1.5$  Hz, H-8), 7.19 (ddd, 1H,  $J=7.5, 7.5, 1.5$  Hz, H-9), 7.23 (ddd, 1H,  $J=7.5, 7.5, 1.5$  Hz, H-10), 7.33 (dd, 1H,  $J=7.0, 1.5$  Hz, H-4'), 7.39 (dd, 2H,  $J=7.0, 7.0$  Hz, H-3', H-5'), 7.45 (dd, 2H,  $J=7.0, 1.5$  Hz, H-2', H-6'), 7.73 (dd, 1H, 7.5, 1.5 Hz, H-11).

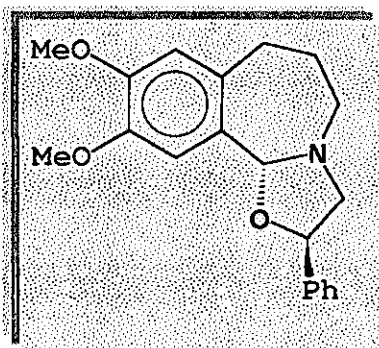
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz)**  $\delta$  28.10 (C-6), 34.59 (C-7), 56.40 (C-5), 64.44 (C-3), 78.37 (C-2), 95.31 (C-12), 123.77 (C-11), 126.13 (C-2', C-6'), 126.44 (C-10), 127.69 (C-9), 127.89 (C-4'), 128.49 (C-3', C-5'), 129.0 (C-8), 139.42 (C-7a), 140.39 (C-1'), 140.42 (C-11a).

**EM EI m/z (%)**:  $\text{M}^+$  265 (9), M-1 264, (50) 159 (100).

**IR (disolución)  $\text{CHCl}_3$** : 1149.5, 1105.2, 1060.8  $\text{cm}^{-1}$ .

## METODO B

En un matraz redondo de 25 ml provisto con barra de agitación, condensador, bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 0.2 g (0.70 mmol) de **(2'R)-43a/47a** disueltos en 35 ml de t-butanol, y se hicieron reaccionar con 0.59 g (5.32 mmol) de t-BuOK recién sublimado. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, la fase acuosa se separó de la fase orgánica mediante la extracción con pequeñas porciones de AcOEt (3 X 10 ml), se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se filtró y se concentró a presión reducida. Después del trabajo usual para el aislamiento se obtuvo un sólido amarillento que por análisis de RMN-H mostró la mezcla de los productos diastereoméricos cíclicos **32a/48a** en una proporción 80:20 (determinada por RMN-<sup>1</sup>H). Inicialmente se intentó purificar y separar por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de [Hexano-AcOEt (8:2)] obteniéndose 0.09 g (45.45 % de rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo.



**(11bR, 2R)-9,10-Dimetoxi-2'-fenil-2,3,5,6,7, 12 hexahidro oxazolo[2-3a]-benz[c]azepina (32b).**

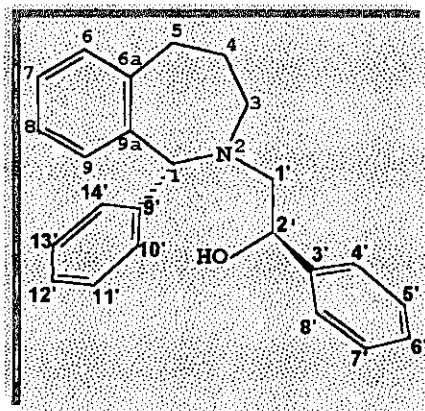
Siguiendo el método descrito para la preparación de **(11bR, 2R)-32a**, se hicieron reaccionar 0.05 g (0.14 mmol) de **(R)-43b/47b** disueltos en 4 ml de THF destilado, con 0.05 g (0.84 mmol) de *n*-butil-litio. Después del trabajo usual para el aislamiento y purificación del producto (descrito en la preparación de **32a**), se obtuvieron 0.027 g (57.0 %) de un sólido blanco que corresponde a la mezcla de las oxazolidinas diastereoisoméricas **32b/48b** en una proporción de 80:20. El compuesto de configuración **(11bR, 2R)-32b** constituye el epímero mayoritario.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.8 (m, 2H, H-4β, H-4α), 2.65 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz, H-3β), 2.66 (ddd, 1H, J=12.1, 12.1, 3.0 Hz, H-5β), 2.87 (m, 2H, H-7β, H-7α), 3.43 (ddd, 1H, 12.1, 6.6, 3.0 Hz, H-5α), 3.65 (dd, 1H, J=5.2, 9.0 Hz, H-3α), 3.87 (s, 6H, 2MeO), 5.33 (s, 1H, H-11β), 5.36 (dd, 1H, J=5.2, 15.0 Hz, H-2α), 6.67 (s, 1H, H-8), 7.24 (dd, 2H, J=7.5, 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.26 (s, 1H, H-11), 7.3-7.5 (m, 4H<sub>arom</sub>).

EM IE (m/z%) M<sup>+</sup> 325 (50), M-1 324 (100), M-106 219, (30).

AR observada 325.1674    C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub>  
calculada 325.1678

IR (disolución CDCl<sub>3</sub>): 1147.6, 1116.7 cm.<sup>-1</sup>



(1*R*,2'*R*)-2-2'Hidroxi-2-feniletíl-1-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-2-benzo[*c*]azepina 41a.

En un matraz redondo de 25 ml, provisto con barra de agitación, bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 0.10 g (0.29 mmol) de la mezcla de las oxazolidinas diastereoisómericas 80:20 en la cual (11*bR*, 2*R*)-32a constituye el epímero mayoritario disuelta en 4 ml de THF. El matraz se sumergió en un baño de hielo seco-acetona a una temperatura de -78 °C y se adicionaron gota a gota mediante jeringa 0.19 g (1.07 mmol) de bromuro de fenil magnesio en 2 ml de THF. La mezcla de reacción se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 h. La reacción termina mediante la adición de unas gotas de una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 20 %. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 X 10 ml), se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró a presión reducida hasta obtener un líquido aceitoso oscuro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina (Hexano), obteniéndose 0.075 g (57.95 %) de un sólido blanco que corresponde a la mezcla de los productos diastereoisoméricos en una proporción 80:20 (determinada por RMN <sup>1</sup>H), siendo mayoritario el epímero de configuración (1*R*, 2'*R*)-41a.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1.85 (m, 1H, H-4β), 2.31 (m, 1H, H-4α), 2.54 (dd, 1H, J=13.0, 10.0 Hz, H-1'a), 2.66 (ddd, 1H, J=14.5, 6.0, 3.0 Hz, H-5α), 2.84 (ddd, 1H, J=14.5, 12.0, 3.0 Hz, H-5β), 2.9 (dd, 1H, J=13.0, 3.5 Hz, 1'b), 3.10 (ddd, 1H, J=15.0, 3.0, 3.0 Hz, H-3α), 3.18 (ddd, 1H, J=15.0, 12.0, 3.0 Hz, H-3β), 4.80 (dd, 1H, J=10.0, 3.5 Hz, H-2'), 5.01 (s, 1H, H-1β), 6.96 (dd, 1H, J=7.5, 1.5 Hz, H-9), 7.11 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5 1.5 Hz, H-8), 7.16 (ddd, 1H, J=7.5, 1.5 Hz, H-6), 7.19 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5 Hz, H-7), 7.24-7.32 (m, 6H<sub>arom</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 21.87 (C-4), 35.65 (C-5), 46.27 (C-3), 59.91 (C-2'), 64.73 (C-1'), 69.13 (C-1), 125.86 (C-8), 126.43 (C-6'), 127.52 (C-7), 127.80 (C-12'), 127.95 (C-10', C-14'), 128.21 (C-5', C-7'), 128.59 (C-11', C-13'), 128.72 (C-4', C-8'), 130.16 (C-6), 132.20 (C-9), 138.98 (C-9a), 141.00 (C-9'), 141.19 (C-3').

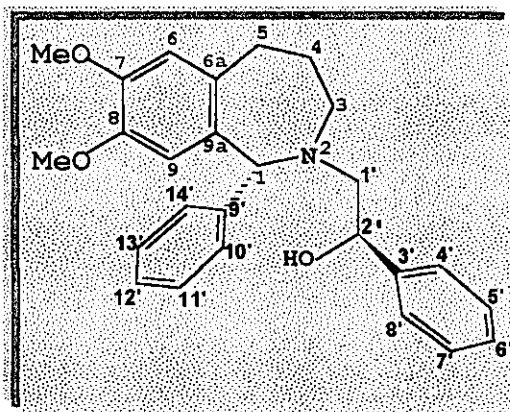
AR observada 344.2018  
calculada 344.2014

C<sub>24</sub> H<sub>26</sub> O<sub>1</sub> N<sub>1</sub>

EM Fab<sup>+</sup> (m/z%) M+1 344(84), 236(97), 154(100).

IR (disolución): CHCl<sub>3</sub> 3423.5, 2935.5, 2852, cm.<sup>-1</sup>





(1*R*,2'*R*)-7,8-Dimetoxi-2-2'-hidroxi-2-feniletil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina 41b.

Para la preparación de este derivado se siguió el procedimiento descrito anteriormente. Se hicieron reaccionar 0.05 g (0.12 mmol) de (11*bR*, 2*R*)-32*b* disueltos en 4 ml de THF anhidro con 0.13 g (0.72 mmol). Después del trabajo usual para el aislamiento, el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna [Hexano/AcOEt (9.5:0.5)] obteniéndose 0.043 g (69.59 %) de un sólido blanco, que corresponde a la mezcla de los diastereoisómeros en una proporción 65:35, obteniéndose el epímero (1*R*, 2'*R*)-41*b* como producto mayoritario. La determinación de la proporción se realizó tomando en cuenta la señal simple de H-1 y el doble de doble característico de H-2' los cuales aparecen perfectamente resueltos. La asignación de este compuesto se realizó a partir de la mezcla de epímeros y presenta las siguientes características espectroscópicas.

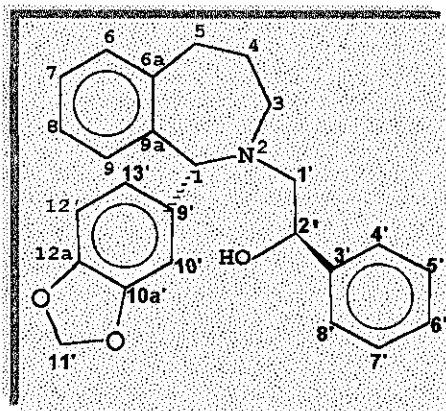
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.9 (m, 1H, H-4β), 1.42 (m, 1H, H-4α), 2.59 (m, 1H, H-5α), 2.57 (dd, 1H, J= 13.5, 5.5 Hz, H-1'a), 2.75 (m, 1H, H-5β), 3.0 (dd, 1H, J=13.5, 4.0 Hz, H-1'b), 3.13 (m, 2H, H-3β, H-5α), 3.75 (s, 3H, MeO), 3.86 (s, 3H, MeO), 4.81 (dd, 1H, H-2'), 4.9 (s, 1H, H-1), 6.64 (s, 2H, H-9, H-6), 7.15-7.43 (m, 10H<sub>arom</sub>).

**EM Fab<sup>+</sup> m/z (%)**: M+1 404 (46), M-108 296 (100), 149 (41), 43 (50).

**AR** observada 404.2234 C<sub>26</sub> H<sub>30</sub> O<sub>3</sub> N<sub>1</sub>

calculada 404.2226

**IR** (disolución CHCl<sub>3</sub>): 3413.4 (ancha), cm.<sup>-1</sup>



**(1*R*, 2'*R*)-2'-2'-Hidroxi-2-feniletil-1-(1,2-metilen dioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina 41c.**

Seguendo el procedimiento descrito para la preparación de (**1*R*, 2'*R***)-**41a** se hicieron reaccionar 0.07 g (0.26 mmol) de (**11*bR*, 2*R***)-**32a** disueltos en 5 ml de THF destilado y 0.23 g (1.04 mmol) de bromuro de 1,2-metilendioxifenil magnesio. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna rápida [Hexano/AcOEt (9.8:0.2)] obteniéndose 0.065 g (65 %), de un sólido blanco, que corresponde a la mezcla diastereoisómerica de los productos de apertura en una proporción de 80:20 resultando el epímero de configuración (**1*R*, 2'*R***)-**41c** el producto mayoritario.

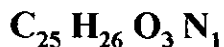
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 1.48 (m, 1H, H-4β), 1.90 (m, 1H, H-4α), 2.54 (dd, 1H, J=13.5, 10.0 Hz, H-1'a), 2.67 (ddd, 1H, J=15.0, 6.0, 1.5 Hz, H-5α), 2.87 (dd, 1H, J=13.5, 3.5 Hz, H-1'b), 2.88 (ddd, 1H, J=15.0, 4.0, 1.5 Hz, H-5β), 3.11 (ddd, 1H, J=15.0, 2.0, 2.0 Hz, H-3α), 3.20 (ddd, 1H, J=15.0, 4.0, 2.0 Hz, H-3β), 4.79 (dd, 1H, J=10.0, 3.0 Hz, H-2'), 4.93 (s, 1H, H-11β), 5.95 (s, 1H, H-11'), 6.59 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-13'), 6.73 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-12'), 6.84 (s, 1H, H-10'), 6.95 (ddd, 1H, J=7.5, 2.0, 2.0 Hz, H-9), 7.10 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 2.0 Hz, H-8), 7.15 (ddd, 1H, J=7.5, 1.5 Hz, H-6), 7.18 (ddd, 1H, J=7.5, 1.5 Hz, H-7), 7.24 (dd, 1H, J=7.5, 1.5 Hz, H-6'), 7.32 (dd, 2H, J=8.5, 8.5 Hz, H-5', H-7'), 7.36 (dd, 2H, J=8.5, 1.5 Hz, H-4', H-8').

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 21.84 (C-4), 35.57 (C-5), 46.25 (C-3), 59.82 (C-1'), 69.42 (C-2'), 74.36 (C-1), 101.03 (C-11'), 108.01 (C-10'), 108.53 (C-12'), 108.0 (C-9'), 121.40 (C-13'), 125.88 (C-5' y C-7'), 126.33 (C-8), 127.43 (C-7 y C-6'), 128.32 (C-4' y C-8'), 131.29 (C-9), 136.2 (C-6), 141.76 (C-6a), 142.33 (C-3'), 149.25 (C-9a), 149.47 (C-10a'), 149.68 (C-12a').

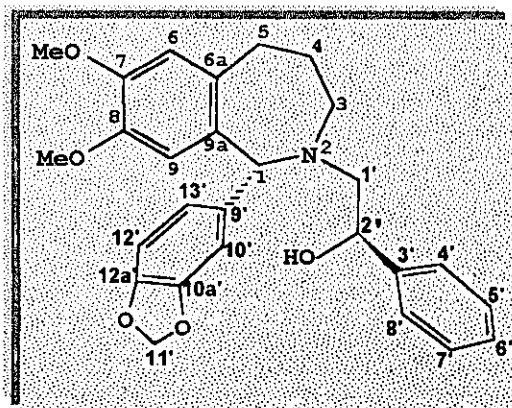
**EM CI m/z (%):** M+1 388 (100), M-107 280 (50).

**AR** observada 388.1918

calculada 388.1913



**IR (disolución CDCl<sub>3</sub>):** 3355.8, 2931.0 cm.<sup>-1</sup>



(1*R*, 2'*R*)-7,8-Dimetoxi-2-2'hidroxi-2-feniletíl-1-(1,2-metilendioxfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-benzazepina 41d.

Siguiendo el procedimiento para la apertura de 1,3-oxazolidinas por reactivos de Grignard descrito anteriormente para el compuesto **41a** se hicieron reaccionar 0.05 g (1.08 mmol) de (**11bR**, **2R**)-**32b** disueltos en 5 ml de THF anhidro con 2.04 g (4.64 mmol) de bromuro de 1,2 metilendioxfenil magnesio. Después del trabajo usual para el aislamiento se obtuvieron 0.103 g (69.81 %) de un sólido blanco que corresponde a la mezcla de los diastereoisómeros, en una proporción 65:35 (determinada por RMN-<sup>1</sup>H) resultando mayoritario el epímero de configuración (**1R**, **2'R**)-**41d**.

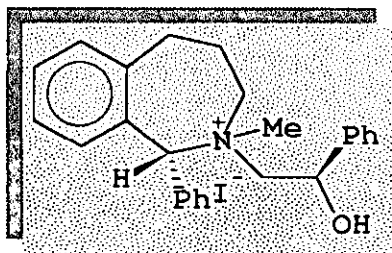
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.9 (m, 1H, H-4β), 1.4 (m, 1H, H-4α), 2.53 (m, 1H, H-5α), 2.56 (dd, 1H, J= 13.5, 3.5 Hz, H-1'a), 2.82 (m, 1H, H-5β), 2.93 (dd, 1H, J= 13.5, 3.5 Hz, H-1'b), 3.5 (m, 2H, H-3β, H-3α), 3.68 (s, 3H, MeO), 3.82 (s, 3H, MeO), 4.81 (dd, 1H, J=7.42, 3.5 Hz, H-2'), 4.8 (s, 1H, H-1), 5.9 (s, 1H, H-11'), 6.65 (m, 4H<sub>arom</sub>), 7.27 (m, 6H<sub>arom</sub>).

EM Fab<sup>+</sup> m/z (%): M+1 448 (84), M-57 391 (100), 340 (71), M-122 326 (92), 255 (83), 255 (43).

AR observada 448.2131  
calculada 448.2120

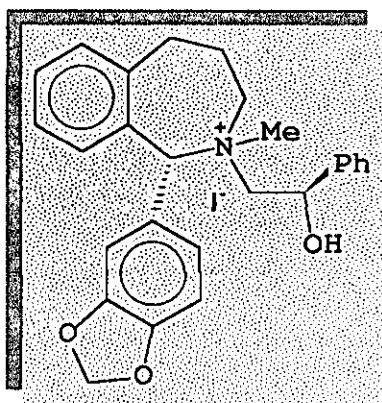
C<sub>27</sub> H<sub>30</sub> O<sub>5</sub> N<sub>1</sub>

IR (disolución CDCl<sub>3</sub>): 3413.4, 2229.1, 2855.3 cm.<sup>-1</sup>



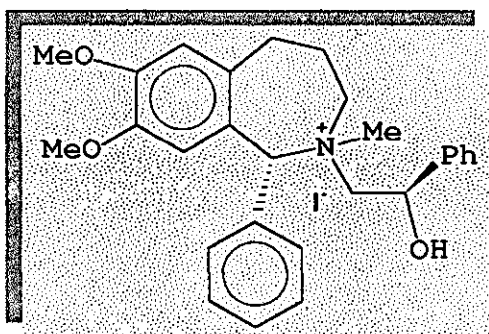
**(1*R*, 2'*R*)-2-2'-hidroxi-2'-feniletil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2-benz[c]azepinio (44a).**

En una ampolleta de vidrio de 10 ml, provista con barra de agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.09 g (0.26 mmol) de **(1*R*, 2'*R*)-41a**, disueltos en 3 ml de acetonitrilo destilado y 0.22 g (2.62 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> se hicieron reaccionar con 3 ml de yodometano. La ampolleta se enfrió en baño de hielo seco-acetona y posteriormente se selló, se introdujo dentro de un baño de aceite a 50°C y se mantuvo en estas condiciones durante 4 d. Transcurrido este tiempo la ampolleta se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, posteriormente se abrió y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco amarillento altamente higroscópico a temperatura ambiente.



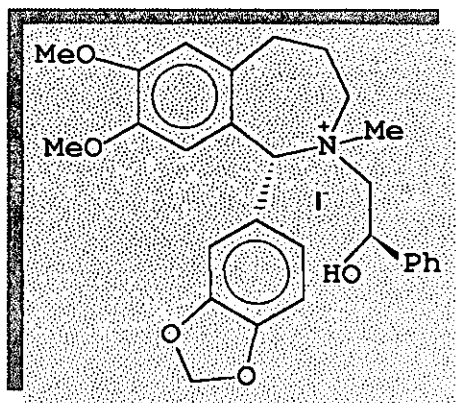
(1*R*, 2'*R*)-2-2'-hidroxi-2'-feniletil-1-(1,2-metilendioxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2-benz[c]azepinio (44b).

Para la preparación de este derivado se siguió el procedimiento descrito anteriormente, utilizando 0.05 g (0.13 mmol) de (1*R*, 2'*R*)-41b disueltos en 4 ml de acetonitrilo anhidro con 0.109 g (1.3 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> y 2 ml de yodometano. Después del trabajo para el aislamiento se utilizó la sal *in situ* en la siguiente reacción.



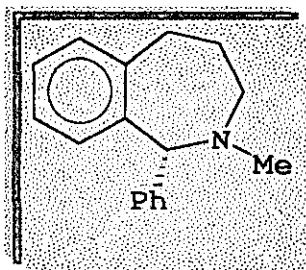
(*1R, 2'R*)7,8-dimetoxi, 2-2'-hidroxi-2'-feniletíl-1-fenil-2-benz[c]azepinio (44a).

En una ampollita de vidrio de 10 ml, provista con barra de agitación se colocaron 0.09 g (0.26 mmol) de (*1R, 2'R*)-**41c** disueltos en 3 ml de acetonitrilo destilado, y se adicionó 0.15 g (0.10 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> y 3 ml de yodometano. La ampollita se introdujo dentro de un baño de aceite a 50°C por 5 d. Después de este tiempo la ampollita se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se vertió en un matraz y se concentró a presión reducida, para dar (*1R, 2'R*)-**44c** como un sólido blanco amarillento inestable a temperatura ambiente.



(1*R*, 2'*R*)-7,8-dimetoxi, 2-2'-hidroxi-2'-feniletil-1-(1,2-metilendioxfenil)-2-benz[c]azepinio (44b).

En una ampollita de vidrio de 10 ml, provista con barra de agitación se colocaron 0.09 g (0.26 mmol) de (1*R*, 2'*R*)-41c disueltos en 3 ml de acetonitrilo destilado, y se adicionó 0.15g (0.10 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> y 3 ml de yodometano. La ampollita se enfrió en baño, se introdujo dentro de un baño de aceite a 50 °C por 5 d. Después de este tiempo la ampollita se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se vertió en un matraz y se concentró a presión reducida, para dar (1*R*, 2'*R*)-44c como un sólido blanco amarillento inestable a temperatura ambiente.



**(1R)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2-benz[c]azepina (31a).**

En un matraz de 25 ml provisto con barra de agitación magnética, bajo atmósfera de argón se mezclaron 0.1 g (0.19 mmol) de la mezcla de los productos de apertura diastereoisómericos (80:20) de la cual **(1R, 2'R)-44a** constituye el epímero mayoritario disuelta en ter-butanol destilado y seco y 0.106 g (0.94 mmol) de ter-butóxido de potasio. La mezcla de reacción se colocó a 60°C por 3 h, después de este tiempo se lavo con unas gotas de agua y se elimino la fase acuosa. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 X 10 ml), se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentro a presión reducida hasta obtener un líquido amarillento de consistencia aceitosa. La separación por cromatografía en columna de alúmina (Hexano) dio 0.1 g (55 %) de un líquido incoloro que corresponde a la mezcla de los enantiómeros, siendo el producto mayoritario el de configuración **(1R)-31a**.

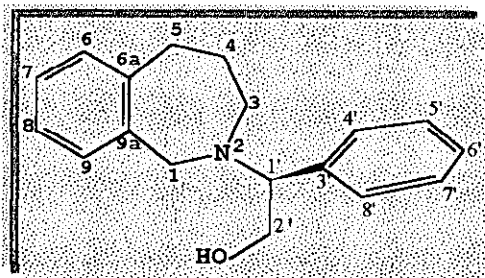
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 1.70 (m, 2H, H-4), 2.41 (s, 3H, Me), 2.76 (ddd, 2H, J=14.0, 9.5, 3.5 Hz, H-5α, H-5-β), 2.91 (ddd, 1H, J=8.4, 4.5, 3.4 Hz, H-3β), 3.17 (ddd, 1H, J=10.7, 7.4, 3.0 Hz, H-3α), 5.03 (s, 1H, H-1), 7.0 (d, 1H, J=6.48 Hz, H-9), 7.1-7.6 (m, 8H).

**EM EI m/z (%):** M<sup>+</sup> 237 (29), 160 (100).

**IR (disolución):** 3420.7, 2958.1, 1646.5 cm.<sup>-1</sup>



### 3.3. RUTA B



(1'*S*)-2-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[c]azepina 37a.

En un matraz de 50 ml, provisto con barra de agitación, bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 0.08 g (0.68 mmol) de (*R*)-(+ óxido de estireno, 0.07 g (0.68 mmol) de LiClO<sub>4</sub> disueltos en 2 ml de CH<sub>3</sub>CN. El matraz se mantuvo en agitación hasta la disolución total de la sal a 30 °C y se agregaron lentamente 0.1 g (0.68 mmol) de (*R*)-38a. La mezcla de reacción se continuo agitando durante 3 h. Concluida esta, el disolvente fue eliminado a presión reducida, el sólido lavado con unas gotas de agua y el producto crudo extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Inicialmente la mezcla de β-aminoalcoholes fue purificada mediante cromatografía en columna rápida empleando como eluyente una mezcla de [Hexano/AcOEt (7:3)], obteniéndose 0.146 g (81.11 %) de (*S*)-37a como un sólido de p.f. de 96 °C que por RMN-<sup>1</sup>H de 200 MHz resultó ser el producto deseado.

$[\alpha]_D = 34.93$  (c = 1.46 CHCl<sub>3</sub>).

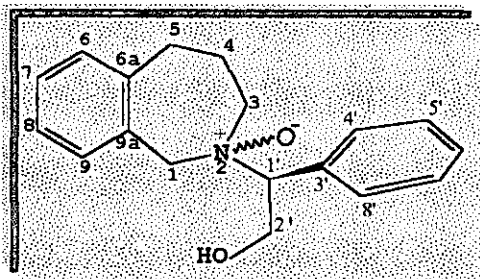
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1.75 (m, 2H, H-4β, H-4α), 2.81 (ddd, 1H, J=14.5, 11.5, 5.0 Hz, H-5β), 2.84 (ddd, 1H, J=14.5, 11.5, 5.0 Hz, 5α), 2.94 (ddd, 1H, J=12.5, 5.0, 5.0 Hz, 3β), 3.12 (ddd, 1H, J=12.5, 5.0, 5.0 Hz, 3α), 3.6 (d, 1H, J=14.0 Hz, 1a), 3.75 (dd, 1H, J=12.0, 9.0 Hz, 2'a), 3.75 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz, 1'), 3.89 (d, 1H, J=14.0 Hz, 1b), 3.89 (dd, 1H, J=12.0, 9.0 Hz, 2'b), 6.99 (ddd, 1H, J=7.5, 2.0 Hz, H-9), 7.09 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 2.0 Hz, H-8), 7.10 (ddd, 1H, J=7.5, 2.0 Hz, H-6), 7.14 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 2.0 Hz, H-7), 7.26 (dd, 2H, J=7.5, 1.5 Hz, H-4' H-8'), 7.3 (dd, 1H, 7.5, 1.5 Hz, H-6'), 7.34 (dd, 2H, J=7.5, 7.5 Hz, H-5', H-7').

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz δ 27.65 (C-4), 35.54 (C-5), 56.66 (C-3), 57.56 (C-1), 61.80 (C-2'), 68.43 (C-1'), 126.04 (C-8), 127.76 (C-6'), 128.31 (C-5', C-7'), 128.53 (C-4', C-8'), 128.82 (C-6), 129.38 (C-9, C-9a), 137.69, 142.74 (C-6a).

**EM CI m/z (%)**: 268 M+1 (46.80), 236 (100).

**IR** (solución CHCl<sub>3</sub>): 2935, 2486.8 cm<sup>-1</sup>

**(1'S)-N-Oxido-2-hidroxi-2'-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina 52/53.**

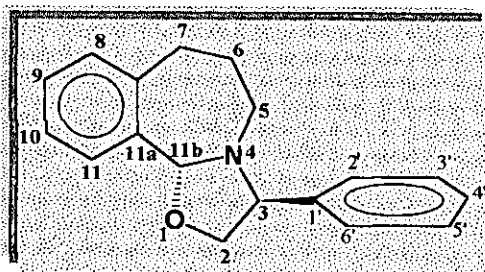


En la preparación de este derivado se siguió el procedimiento descrito anteriormente se hicieron reaccionar 0.10 g (0.37 mmol) de **(S)-37**, disueltos en 3 ml de metanol y 1 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %. Después del trabajo usual para el aislamiento del producto deseado se obtuvieron 0.10 g en 95% de rendimiento como un sólido blanco, altamente higroscópico.

**Fab<sup>+</sup> m/z(%)** 284 M+1(77), 268 (22), 154 M-130 (100), 136 (62).

**AR** observada 284.1653  
calculada 284.1651

**C<sub>18</sub> H<sub>22</sub> O<sub>2</sub> N<sub>1</sub>**



**(11bR, 3S)-3-fenil-2,3,5,6,7-hexahidro oxazolo[2-3a]-benzazepina 33a.**

Para la preparación de este derivado se siguió el procedimiento descrito anteriormente en la síntesis de que **(11bR, 2R)-32**, usando 0.15 g (0.53 mmol) de **(S)-52/53** disueltos en 8 ml de THF anhidro y 0.20 g (3.18 mmol) de n-butil litio, después del trabajo usual para el aislamiento y purificación se obtuvieron 0.081 g de un sólido blanco (58.4 %), de punto de fusión 81 °C. El análisis de RMN-<sup>1</sup>H de 500 MHz indicó la presencia de las oxazolidinas diastereoisoméricas en una proporción 95:05, siendo mayoritario **(11bR, 1S)-33**.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1.63 (m, 1H, H-6α) 1.85 (m, 1H, H-6β), 2.55 (ddd, 1H, J=12.0, 12.0, 2.5 Hz, H-5β), 2.83 (ddd, 1H, J=14.0, 6.5, 1.5 Hz, H-7α), 2.91 (ddd, 1H, J=14.0, 14.0, 1.0 Hz, H-7β), 3.16 (ddd, 1H, J=12.0, 4.5, 4.5 1.0 Hz, H-5α), 3.84 (dd, 1H, J=3.0, 3.0 Hz, H-3α), 3.83 (dd, 1H, J= 3.5, 3.0 Hz, H-2β), 4.31 (dd, 1H, J=3.0, 3.5 Hz, H-2α), 5.34 (s, 1H, H-11β), 7.12 (dd, 1H, J=7.0, 1.5 Hz, H-8), 7.20 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 1.0 Hz, H-9), 7.26 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, H-10), 7.28 (dd, 2H, J=8.0, 8.0, H-3', H-5'), 7.30 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz, H-4'), 7.38 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz, H-2', H-6'), 7.68 (dd, 1H, J=7.0, 1.5 Hz, H-11).

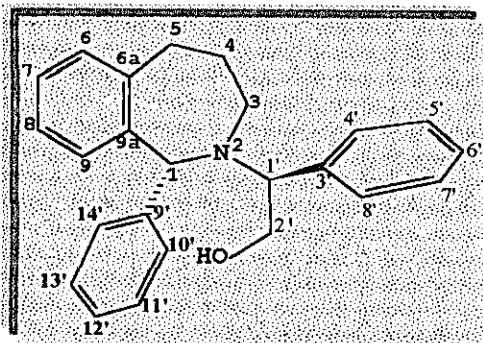
RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz δ 28.22 (C-6), 34.85 (C-7), 54.37 (C-5), 70.24 (C-3), 73.30 (C-2), 95.45 (C-11b), 123.66 (C-11), 127.45 (C-10), 127.88 (C-4'), 127.96 (C-2', C-6'), 128.49 (C-3', C-5'), 129.02 (C-8), 129.23 (C-9), 138.15 (C-1'), 139.78 (C-8a), 140.99 (C-11a).

Fab m/z (%) M<sup>+</sup> 265 (34), 264 M-1 (100), 154 M-101 (65), 136 (41.6).

AR observada 266.1540      C<sub>18</sub> H<sub>20</sub> O<sub>1</sub> N<sub>1</sub>  
calculada 266.1545

IR (solución CHCl<sub>3</sub>): 1199.7, 1175.0, 1122.5, cm<sup>-1</sup>

**(1*R*, 1'*S*)-2-2'-hidroxi-2-feniletil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina 42a.**



Para la preparación de este compuesto, se siguió el procedimiento general de la apertura de las oxazolidinas por reactivos de Grignard, empleando 0.1 g (0.38 mmol) de **(11*bR*-3*S*)-33a** disueltos en 4 ml de THF anh. y 0.28 g (1.54 mmol) de bromuro de fenil magnesio. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna [Hexano/AcOEt (9:1)] obteniéndose 0.047 g (64.62 %) de un sólido blanco en una proporción de 90/10, resultando mayoritario el epímero de configuración **(1*R*, 1'*S*)-42a**.

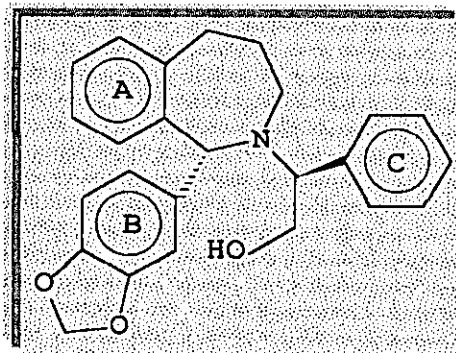
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 1.47 (m, 1H, H-4β), 1.92 (m, 1H, H-4α), 2.68 (ddd, 1H, J=15.0, 5.0, 1.0 Hz, H-5β), 2.85 (ddd, 1H, J=15.0, 12.0, 2.0 Hz, H-5α), 3.27 (m, 2H, H-3β, H-3α), 3.73 (dd, 1H, J=6.5, 3.5 Hz, H-1'), 3.83 (dd, 1H, J=11.0, 3.5 Hz, H-2'b), 3.94 (dd, 1H, J=11.0, 6.5 Hz, H-2'a), 4.85 (s, 1H, H-1α), 6.51 (ddd, 1H, J=7.0, 1.5, 0 Hz, H-9), 7.10 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, H-8), 7.17 (m, 2H, H-10', H-14'), 7.20 (ddd, 1H, J=7.0, 1.5, 0 Hz, H-6), 7.22 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, H-7), 7.25 (dd, 2H, J=7.5, 7.5 Hz, H-5', H-7'), 7.31 (dd, 1H, J=7.5, 1.5 Hz, H-12'), 7.36 (dd, 2H, J=7.5, 1.5 Hz, H-4', H-8'), 7.42 (dd, 2H, J=7.5, 7.5 Hz, H-11', H-13').

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 23.51 (C-4), 36.55 (C-5), 46.32 (C-3), 64.63 (C-2'), 64.73 (C-1'), 69.13 (C-1), 125.86 (C-8), 126.43 (C-6'), 127.52 (C-7), 127.80 (C-12'), 127.95 (C-10', C-14'), 128.21 (C-5', C-7'), 128.59 (C-11', C-13'), 130.16 (C-6), 132.20 (C-9), 138.98 (C-9a), 141.00 (C-9'), 141.19 (C-3'), 142.90 (C-6a).

**Fab<sup>+</sup> m/z (%)** 344 M+1 (38.5), 312 (54.8), 154 M-190 (100), 136 (66.6).

**AR** observada 344.2017  
calculada 344.2014

**C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>1</sub>N<sub>1</sub>**



**(1*R*,1'*S*)-2-2'-hidroxi-2-feniletil-1-(1,2-metilendioxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina 42a.**

Para la preparación de este compuesto, se siguió el procedimiento general de la apertura de las oxazolidinas por reactivos de grignard, empleando 0.10 g (0.37 mmol) de **(11*bR*, 3*S*)-33** sin purificar disueltos en 4 ml de THF anh. y 0.33 g (1.50 mmol) de bromuro de 1,2 metilendioxiifenil magnesio. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna [Hexano/AcOEt (8:2)] obteniéndose 0.048 g de un sólido blanco (60 %). El análisis de RMN-1H mostró la mezcla diastereoisomérica en una proporción de 90/10, siendo mayoritario **(1*R*, 1'*S*)-42a**.

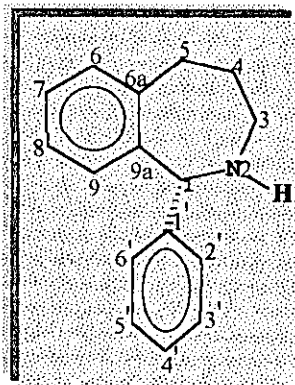
RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz δ 1.49 (m, 1H, H-4β), 1.9 (m, 1H, H-4α), 2.65 (ddd, 1H, H-5β), 2.84 (ddd, 1H, H-5-α), 3.28 (m, 2H, H-3), 3.70 (dd, 1H, J=3.5, 6.5 Hz, H-1'), 3.82 (dd, 1H, J=3.5, 11.0 Hz, H-2'b), 3.95 (dd, 1H, J=6.5, 10.5 Hz, H-2'a), 4.75 (s, 1H, H-1α), 6.20-6.63 (m, 3H, *anillo B*), 6.87 (m, 1H, H-9), 7.05-7.23 (m, 3H, *anillo A*), 7.26-7.4 (m, 5H, *anillo C*).

C.I. m/z(%) 389 M+1(100), 356 (25), 324 (31), 266 (28), 255 (29), 151 (16).

AR Observada 388.1927 C<sub>25</sub> H<sub>26</sub> O<sub>3</sub> N<sub>1</sub>  
Calculada 388.1913

IR (Disolución CHCl<sub>3</sub>): 3597.7, 2887.3, 2854.5, cm<sup>-1</sup>

**(1R)-1(Fenil)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-31b.**

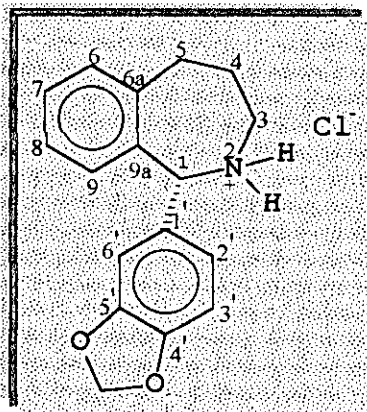


Una solución en etanol de 0.1 g (0.29 mmol), **(1R, 1'S)-39** sin purificar en la presencia de 10 % de Pd/C (10 mg) y unas gotas de HCl 10% como catalizador, se sometió bajo condiciones de hidrogenación catalítica a baja presión durante 36 h. Después de la completa absorción de hidrógeno, el solvente fue evaporado y 2 ml de HCl 10% fueron adicionados, la solución ácida fue lavada con éter, hecha básica con una solución saturada de NaOH, y extraída con pequeñas porciones de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> la fase orgánica fue lavada con unas gotas de agua, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y concentrada a presión reducida. El crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna [Hexano/AcOEt (9:1)], para dar 0.019 g (60 %) de **(1R)-31b** como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ** 1.69 (m, 1H, H-4β) 1.86 (m, 1H, H-4α), 2.92 (ddd, 1H, J=14.5, 8.0, 2.0 Hz, H-5β), 3.12 (ddd, 1H, J=14.5, 10.5, 2.0 Hz, H-5α), 3.18 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.0 Hz, H-3β), 3.37 (ddd, 1H, 14.0, 4.0, 4.0 Hz, H-3α), 5.19 (s, 1H, H-1β), 6.61 (dd, 1H, J=7.5, 1.0 Hz, H-9), 7.01 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.0 Hz, H-8), 7.12 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 1.0 Hz, H-7), 7.18 (dd, 1H, J=7.5, 1.0 Hz, H-6), 7.29 (d, 1H, J=7.0 Hz, H-4'), 7.31 (d, 2H, J=7.0 Hz, H-2', H-6'), 7.36 (dd, 2H, J=7.0, 7.0 Hz, H-3', H-5').

**RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz δ** 29.85 (C-4), 35.69 (C-5), 50.71 (C-3), 65.70 (C-1), 125.97 (C-8), 126.93 (C-4), 126.97 (C-4'), 127.87 (C-2', C-6'), 127.97 (C-9), 128.44 (C-3', C-5'), 129.72 (C-6).

**IR (Disolución CHCl<sub>3</sub>):** 3445.0, 2933.6, 2873.0 cm<sup>-1</sup>

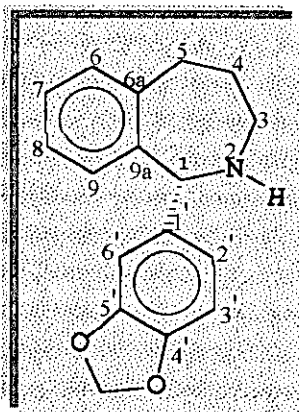


**(1*R*)-1-(1,2-metilendioxfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H benz[c]azepinio 31c.**

Una solución de **(1*R*, 1'*S*)-42b** 0.03 g (0.077 mmol), en etanol en la presencia de 10% de Pd/C (10 mg) y unas gotas de HCl 10% como catalizador, se sometió bajo condiciones de hidrogenación catalítica a baja presión durante 36 h. Después de la completa absorción de hidrógeno la mezcla de reacción fue filtrada y el Pd/C eliminado de la solución, el solvente fue evaporado a sequedad, el sólido fue lavado éter (4 x 10 ml), obteniéndose 0.02 g (71.42 %) de **(*R*)-31c** como un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 500 MHz)** δ 1.84 (m, 2H, H-4), 2.67 (ddd, J=15.6, 7.8, 7.8 Hz, 2H, H-5α H-5β), 2.88 (ddd, J=15.6, 7.8, 7.8 Hz, 2H, H-3α, H-3β), 3.94 (s, 1H, H-1), 5.86 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.56 (s, 1H, H-5'), 6.57 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-2'), 6.70 (dd, J=7.5, 1.0, 1H, H-3'), 7.08-7.21 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 29.62 (C-4), 30.39 (C-5), 39.34 (C-1), 40.51 (C-3), 102.14(C-4'), 109.10 (C-3'), 109.96 (C-5'), 122.5 (C-2'), 127.61 (C-8), 127.86 (C-7), 130.31 (C-6), 131.70 (C-9), 136.07 (C-9a), 139.97 (C-6a), 139.97 (C-1'), 147.29 (C-2a'), 149.23 (C-3a');



**(1R)-1-(1,2-metilendioxfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benz[c]azepine 31d.**

Una solución de **(1R, 1'S)-42b** 0.03 g (0.077 mmol), en etanol en la presencia de 10% de Pd/C (10 mg) y unas gotas de HCl 10% como catalizador, se sometió bajo condiciones de hidrogenación catalítica a baja presión durante 36 h. Después de la completa absorción de hidrógeno la mezcla de reacción fue filtrada y el Pd/C eliminado de la solución, el solvente fue evaporado a sequedad, el producto crudo se lavó con unas gota de agua y se extrajo con éter (4 X 10 ml), obteniéndose 0.02 g (60 %) de **(R)-31d** como un líquido de consistencia aceitosa.

CI M/Z (%): 268 M+1 (100), 252 M-15 (72), 146 M-121 (20).

|              |          |                      |
|--------------|----------|----------------------|
| AR Observada | 268.1339 | $C_{17}H_{18}O_2N_1$ |
| Calculada    | 268.1338 |                      |

IR Disolución  $CHCl_3$ , 2929, 2854.5  $cm^{-1}$ .



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Stephen, C.; Stinson, P. *Chemical & Engineering news* **2000**, *78*, 55.
- 2) a) Sheldon, R.A. *Chirotechnology Industrial of Optically Active Compounds* Ed.; Marcel Dekker; New York, 1993; p 47. b) Juaristi, E. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional* 1998; p 107.
- 3) Powell, J. R.; Ambre, J. J.; Ruo, T. I. *The Efficacy and Toxicity of Drug Stereoisomers en Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology* Wainer, I. W.; Drayer, D. E. Ed.; Marcel Dekker; New York, 1988; p 245.
- 4) Caldwell, J. *Chemistry & Industry* **1995**, 176.
- 5) Juaristi, E. *Anales de Química Int.* **1997**, *93*, 135.
- 6) Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*; American Chemical Society: Washington, D.C, 1976; p 4.
- 7) Grunewald, G. L.; Paradkar, V. M.; Stillions, D. M.; and Ching, F. *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, *28*, 1587.
- 8) S. Chumpradit, H.F. Kung, J. Billings, M.P. Kung and S. Pan. *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 1431.
- 9) Diamond, J. *Heterocyclic Compounds* Elderfield Wiley and Sons, Inc. New York, 1964, *9*, 358.
- 10) Fujimura.; Hajime.; Hori.; Mikio.; U.S. 3,409,607, 1968; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 77827c.
- 11) Clark, M.T.; Chang, J.; Navran, S.S.; Huzoor-Akbar.; Mukhopadhyay, A.; Amin, H.; Feller, D.R.; Miller, D.D. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 181.
- 12) Walpole, C. S. J.; Bevan, S.; Bovermann, G.; Boelsterli, J. J.; Breckenridge, R.; Davies, J. W.; Hughes, G. A.; James, I.; Oberer, L.; Winter, J. and Wriggles, W.R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1942.
- 13) Kawai.; Shinji.; Sanada.; Kunio.; Inamoto.; Yoshitaka.; Endo.; Tareshi.; JP. 06, 135, 935 [94,135,935], 1994; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 55899t.
- 14) Meschino, J. A. US 3,483,186. *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 121383x.
- 15) Fujisawa, Pharmaceutical Co., Ltd., Japan. *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 158987e.
- 16) Johnson, Robert E.; Busacca, Carl A. *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 7949j.
- 17) Croisier, P.; Rodriguez, L. *Chem. Abstr.* **1978**, *88*, 152456h.

- 18) Orazi, O. O.; Corral, R. A.; Giaccio, H. *J. Chem Soc Perkin Trans 1* **1986**, *11*, 1977.  
 b) Kita, Y.; Takeda, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, Mh.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857.
- 19) Kasperek, S. *en Advances in Heterocyclic Chemistry* Katritzky, A. R. and Boulton, A. J. Academic Press. **1974**, *17*, 45.
- 20) Kouznetsov, V.; Palma, A.; Salas, S.; Vargas, Y.L.; Zubkov, F.; Varlamov, A.; Martínez, J.R. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 1591.
- 21) a) Bremmer, J. B.; Browne, E. J.; Davies, P. E.; Raston, C.L. and White, A.H. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1323. b) Schluter, G.; Meise, W.; *Liebigs. Ann. Chem.* **1988**, 833. c) Kanoaka, Y.; Sato, E.; Yonemitsu, O.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *35*, 2419.
- 22) a) Wittekind, R. R.; Lazarus, S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, *8*, 495. b) Mundy, B. P.; Ellerd, M. G. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.; New York, **1988**, p. 164.
- 23) Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Haga, S. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1974**, 2602.
- 24) Busacca, C. A. and Johnson, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 165.
- 25) Davies, S. G. *Organotransition Metal Chemistry to Applications to Organic Synthesis*; Ed.; Pergamon Press; 1982, *2*, p 235.
- 26) a) Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1807. b) Meyers, A.I.; Hutchings, R. H. *Heterocycles* **1996**, *42*, 475.
- 27) Yamato, M.; Hashigaki, K.; Qais, N.; Ishikawa. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5909.
- 28) Carbonnelle, A.C.; Gott, V.; Roussi, G. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1763.
- 29) March, *Advance Organic Chemistry* Wiley Interscience, p. 1095.
- 30) a) Hjelte, N, S.; Agback, T. *Scand. Chim. Acta.* **1964**, *1*, 191. b) G. Shtacher.; Erez. M.; Cohen. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 516. c) Grunewald. G. L.; Dahanukar. V. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1609. d) Tomita. M. Minami. S.; Uyeo. S. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 184.
- 31) a) Deyrup, J.A.; Moyer, C.L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 175. b) Masui, M.; Shioiri, T.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5199. c) Carre, J.P.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3107. d) Papini, A.; Ricci, A.; Taddei, M.; Seconi, G.; Dembech, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1984**, 2261.

- 32) a) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939. b) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L.A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *55*, 4265. c) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4661.
- 33) Fiorenza, M.; Ricci, A.; Taddei, M.; Tassi, D. *Synthesis* **1983**, 640.
- 34) Fujiwara, M., Imada, M., Baba, A., Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 739.
- 35) a) Soai, K.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 95. b) Dembélé, Y. A.; Belaud, C.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 511. c) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. d) Laib, T.; Quazzani, J.; Zhu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 169. e) Zhou, X.T.; Lin, Y.R.; Dai, L.X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 855.
- 36) a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 49. a) Masui, M.; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5199.
- 37) a) Smith, G.; *Synthesis*, **1994**, 629. b) Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron* **1992**, 2803.
- 38) Coll. *Organic Synthesis* 1963, *4*, 612.
- 39) a) Azzena, V.; Melloni, G.; Nigra, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6707. b) Takahashi, H.; T. Tsubuki.; K. Higashiyama. *Heterocycles* **1992**, *33*, 281.
- 40) Takahashi, H.; Chida, Y.; Yoshii, T.; Suzuki and Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2071.
- 41) McClelland, R. A. and Somani, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4345.
- 42) T. Nishiyama.; T. Nishikawa.; F. Yamada. *J. Heterocyclic Chem.*; **1989**, *26*, 1687.
- 43) Andrés, C.; Delgado, M.; Pedrosa, R and Rodríguez, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 8325.
- 44) Andrés, C.; González, A.; Pedrosa, R.; Pérez-encabo, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 2895.
- 45) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 235.
- 46) a) Yamato, M.; Hashigaki, K. Ishikawa, S. and Qais, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6949. b) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 235. c) Chongwei, Y.; Royer, J. and Husson, H-P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1140. d) Wu, J-M. and Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340. e) Yamauchi, T.; Takahashi, H.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 384.
- 47) a) Takahashi, H.; Hsieh, C. B.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2429. Poerwono, H.; Higashiyama, K.; b) Takahashi. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2711.

- 48) Kaiser, S.; Weinstock, J. en *Organic Synthesis* Wiley. and Sons, Inc. New York, 1976, 55, p. 3.
- 49) Roussi, G. and Zhang, J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5161.
- 50) a) Fine, S. A.; Shreiner, J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1009, b) Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7754.

**ANEXO A**  
**DIFRACCIÓN DE RAYOS X**

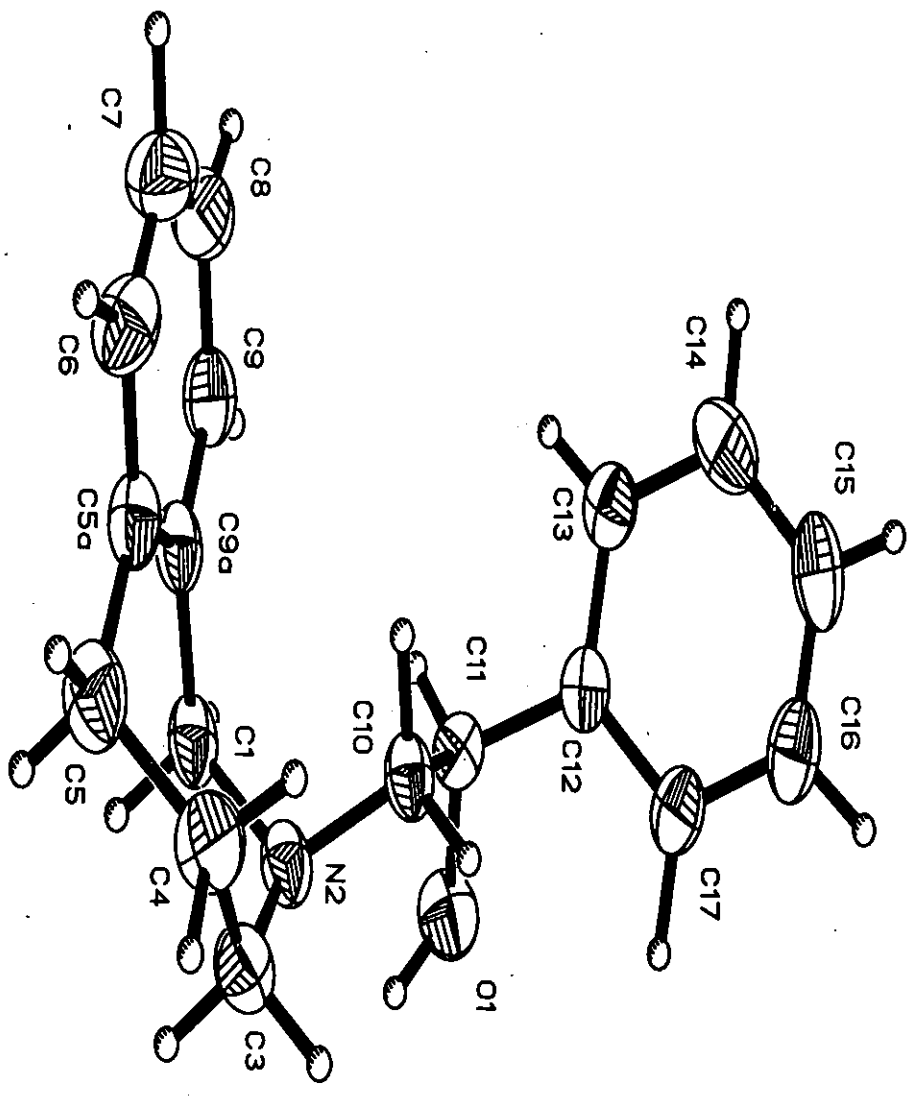


Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for:  
*rac*-2-(2-(1-Phenyl-1-hydroxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine).

|              |          |              |          |
|--------------|----------|--------------|----------|
| C(1)-N(2)    | 1.465(4) | C(1)-C(9A)   | 1.518(4) |
| C(1)-H(1A)   | 0.99(4)  | C(1)-H(1B)   | 0.98(4)  |
| N(2)-C(10)   | 1.457(3) | N(2)-C(3)    | 1.474(4) |
| C(3)-C(4)    | 1.529(5) | C(3)-H(3A)   | 1.04(4)  |
| C(3)-H(3B)   | 1.01(4)  | C(4)-C(5)    | 1.516(5) |
| C(4)-H(4A)   | 0.97(4)  | C(4)-H(4B)   | 1.07(4)  |
| C(5)-C(5A)   | 1.504(5) | C(5)-H(5A)   | 0.98(4)  |
| C(5)-H(5B)   | 0.97(4)  | C(5A)-C(6)   | 1.394(5) |
| C(5A)-C(9A)  | 1.403(4) | C(6)-C(7)    | 1.356(6) |
| C(6)-H(6)    | 0.98(4)  | C(7)-C(8)    | 1.383(6) |
| C(7)-H(7)    | 1.00(5)  | C(8)-C(9)    | 1.393(5) |
| C(8)-H(8)    | 1.00(5)  | C(9)-C(9A)   | 1.374(5) |
| C(9)-H(9)    | 0.82(4)  | C(10)-C(11)  | 1.533(4) |
| C(10)-H(10A) | 1.05(3)  | C(10)-H(10B) | 0.99(3)  |
| C(11)-O(1)   | 1.422(3) | C(11)-C(12)  | 1.507(4) |
| C(11)-H(11)  | 0.93(3)  | C(12)-C(17)  | 1.385(4) |
| C(12)-C(13)  | 1.395(4) | C(13)-C(14)  | 1.382(5) |
| C(13)-H(13)  | 0.89(4)  | C(14)-C(15)  | 1.398(6) |
| C(14)-H(14)  | 0.99(5)  | C(15)-C(16)  | 1.359(6) |
| C(15)-H(15)  | 0.89(5)  | C(16)-C(17)  | 1.379(5) |
| C(16)-H(16)  | 0.98(4)  | C(17)-H(17)  | 1.09(4)  |
| O(1)-H(1)    | 0.95(4)  |              |          |

|                       |          |                      |          |
|-----------------------|----------|----------------------|----------|
| N(2) -C(1) -C(9A)     | 116.6(2) | N(2) -C(1) -H(1A)    | 113(2)   |
| C(9A) -C(1) -H(1A)    | 105(2)   | N(2) -C(1) -H(1B)    | 102(2)   |
| C(9A) -C(1) -H(1B)    | 111(2)   | H(1A) -C(1) -H(1B)   | 109(3)   |
| C(10) -N(2) -C(1)     | 113.9(2) | C(10) -N(2) -C(3)    | 113.1(2) |
| C(1) -N(2) -C(3)      | 113.7(2) | N(2) -C(3) -C(4)     | 116.7(3) |
| N(2) -C(3) -H(3A)     | 106(2)   | C(4) -C(3) -H(3A)    | 109(2)   |
| N(2) -C(3) -H(3B)     | 104(2)   | C(4) -C(3) -H(3B)    | 111(2)   |
| H(3A) -C(3) -H(3B)    | 109(3)   | C(5) -C(4) -C(3)     | 115.1(3) |
| C(5) -C(4) -H(4A)     | 115(2)   | C(3) -C(4) -H(4A)    | 107(2)   |
| C(5) -C(4) -H(4B)     | 114(2)   | C(3) -C(4) -H(4B)    | 103(2)   |
| H(4A) -C(4) -H(4B)    | 102(3)   | C(5A) -C(5) -C(4)    | 114.5(3) |
| C(5A) -C(5) -H(5A)    | 110(3)   | C(4) -C(5) -H(5A)    | 109(3)   |
| C(5A) -C(5) -H(5B)    | 111(2)   | C(4) -C(5) -H(5B)    | 106(2)   |
| H(5A) -C(5) -H(5B)    | 106(3)   | C(6) -C(5A) -C(9A)   | 117.9(3) |
| C(6) -C(5A) -C(5)     | 120.6(3) | C(9A) -C(5A) -C(5)   | 121.5(3) |
| C(7) -C(6) -C(5A)     | 122.1(3) | C(7) -C(6) -H(6)     | 121(2)   |
| C(5A) -C(6) -H(6)     | 117(2)   | C(6) -C(7) -C(8)     | 120.6(3) |
| C(6) -C(7) -H(7)      | 129(3)   | C(8) -C(7) -H(7)     | 110(3)   |
| C(7) -C(8) -C(9)      | 118.1(4) | C(7) -C(8) -H(8)     | 128(3)   |
| C(9) -C(8) -H(8)      | 114(3)   | C(9A) -C(9) -C(8)    | 122.0(3) |
| C(9A) -C(9) -H(9)     | 115(3)   | C(8) -C(9) -H(9)     | 123(3)   |
| C(9) -C(9A) -C(5A)    | 119.3(3) | C(9) -C(9A) -C(1)    | 120.7(3) |
| C(5A) -C(9A) -C(1)    | 120.0(3) | N(2) -C(10) -C(11)   | 109.6(2) |
| N(2) -C(10) -H(10A)   | 110(2)   | C(11) -C(10) -H(10A) | 102(2)   |
| N(2) -C(10) -H(10B)   | 111(2)   | C(11) -C(10) -H(10B) | 107(2)   |
| H(10A) -C(10) -H(10B) | 116(3)   | O(1) -C(11) -C(12)   | 110.3(2) |
| O(1) -C(11) -C(10)    | 108.6(2) | C(12) -C(11) -C(10)  | 110.8(2) |
| O(1) -C(11) -H(11)    | 109(2)   | C(12) -C(11) -H(11)  | 107(2)   |
| C(10) -C(11) -H(11)   | 111(2)   | C(17) -C(12) -C(13)  | 119.1(3) |
| C(17) -C(12) -C(11)   | 121.5(3) | C(13) -C(12) -C(11)  | 119.4(2) |
| C(14) -C(13) -C(12)   | 120.4(3) | C(14) -C(13) -H(13)  | 122(2)   |
| C(12) -C(13) -H(13)   | 117(2)   | C(13) -C(14) -C(15)  | 119.1(4) |
| C(13) -C(14) -H(14)   | 117(3)   | C(15) -C(14) -H(14)  | 124(3)   |
| C(16) -C(15) -C(14)   | 120.6(3) | C(16) -C(15) -H(15)  | 118(3)   |
| C(14) -C(15) -H(15)   | 121(3)   | C(15) -C(16) -C(17)  | 120.4(3) |
| C(15) -C(16) -H(16)   | 115(2)   | C(17) -C(16) -H(16)  | 124(2)   |
| C(16) -C(17) -C(12)   | 120.4(3) | C(16) -C(17) -H(17)  | 120(2)   |
| C(12) -C(17) -H(17)   | 120(2)   | C(11) -O(1) -H(1)    | 110(3)   |

---



Table 4. Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for:  
 rac-2-(2-(1-Phenyl-1-hydroxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  
 $-2\pi^2 [ (ha)^2 U_{11} + \dots + 2hka b U_{12} ]$

|       | U11    | U22   | U33    | U23    | U13   | U12    |
|-------|--------|-------|--------|--------|-------|--------|
| C(1)  | 58(2)  | 42(1) | 84(2)  | -11(1) | 18(2) | -9(1)  |
| N(2)  | 53(1)  | 46(1) | 80(2)  | 0(1)   | 22(1) | -5(1)  |
| C(3)  | 79(2)  | 64(2) | 80(2)  | 14(2)  | 31(2) | 7(1)   |
| C(4)  | 70(2)  | 90(2) | 66(2)  | 13(2)  | 15(2) | 14(2)  |
| C(5)  | 65(2)  | 78(2) | 85(2)  | 15(2)  | 14(2) | 19(2)  |
| C(5A) | 55(2)  | 51(1) | 74(2)  | -8(1)  | 17(1) | 2(1)   |
| C(6)  | 58(2)  | 86(2) | 88(2)  | -13(2) | 25(2) | -3(1)  |
| C(7)  | 87(2)  | 92(2) | 108(3) | -10(2) | 52(2) | -16(2) |
| C(8)  | 109(3) | 76(2) | 82(2)  | -4(2)  | 44(2) | -5(2)  |
| C(9)  | 72(2)  | 59(2) | 66(2)  | -10(1) | 12(2) | 2(1)   |
| C(9A) | 57(2)  | 39(1) | 70(2)  | -10(1) | 15(1) | -5(1)  |
| C(10) | 48(1)  | 45(1) | 69(2)  | -5(1)  | 13(1) | -4(1)  |
| C(11) | 48(1)  | 59(2) | 54(2)  | -8(1)  | 15(1) | -4(1)  |
| C(12) | 43(1)  | 56(2) | 54(1)  | -3(1)  | 6(1)  | 4(1)   |
| C(13) | 65(2)  | 67(2) | 61(2)  | 0(1)   | 18(1) | 7(1)   |
| C(14) | 84(2)  | 76(2) | 84(2)  | 29(2)  | 13(2) | 2(2)   |
| C(15) | 85(2)  | 56(2) | 99(3)  | 3(2)   | 4(2)  | 20(2)  |
| C(16) | 74(2)  | 71(2) | 81(2)  | -4(2)  | 15(2) | 24(2)  |
| C(17) | 56(2)  | 70(2) | 67(2)  | -3(1)  | 17(1) | 12(1)  |
| O(1)  | 50(1)  | 76(1) | 100(2) | 0(1)   | 21(1) | -12(1) |

Table 5. Hydrogen coordinates ( $x \times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for: rac-2-(2-(1-Phenyl-1-hydroxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine).

|        | x         | y         | z         | U(eq) |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------|
| H(1A)  | 3247(39)  | 1699(19)  | 3197(44)  | 76    |
| H(1B)  | 2293(33)  | 2208(21)  | 1747(40)  | 76    |
| H(3A)  | 2051(40)  | 1177(23)  | -1488(47) | 88    |
| H(3B)  | 1958(39)  | 2029(23)  | -791(47)  | 88    |
| H(4A)  | -53(43)   | 848(24)   | -1125(49) | 94    |
| H(4B)  | -319(42)  | 1512(22)  | -2368(50) | 94    |
| H(5A)  | -184(41)  | 2343(26)  | -40(49)   | 96    |
| H(5B)  | -1539(45) | 1852(22)  | -710(50)  | 96    |
| H(6)   | -2307(45) | 1350(23)  | 1247(47)  | 93    |
| H(7)   | -1812(50) | 816(25)   | 3956(55)  | 109   |
| H(8)   | 571(44)   | 724(24)   | 5688(57)  | 104   |
| H(9)   | 2227(43)  | 1157(21)  | 4746(47)  | 83    |
| H(10A) | 1899(33)  | 306(18)   | 1623(35)  | 67    |
| H(10B) | 2697(31)  | 197(19)   | 207(38)   | 67    |
| H(11)  | 4060(32)  | 434(18)   | 3518(41)  | 65    |
| H(13)  | 3284(38)  | -698(20)  | 4257(44)  | 79    |
| H(14)  | 3400(45)  | -1976(24) | 4551(56)  | 102   |
| H(15)  | 4547(43)  | -2602(29) | 2949(51)  | 106   |
| H(16)  | 5554(41)  | -2040(24) | 1436(49)  | 94    |
| H(17)  | 5357(37)  | -668(20)  | 1056(43)  | 79    |
| H(1)   | 4924(43)  | 967(23)   | 1485(50)  | 92    |

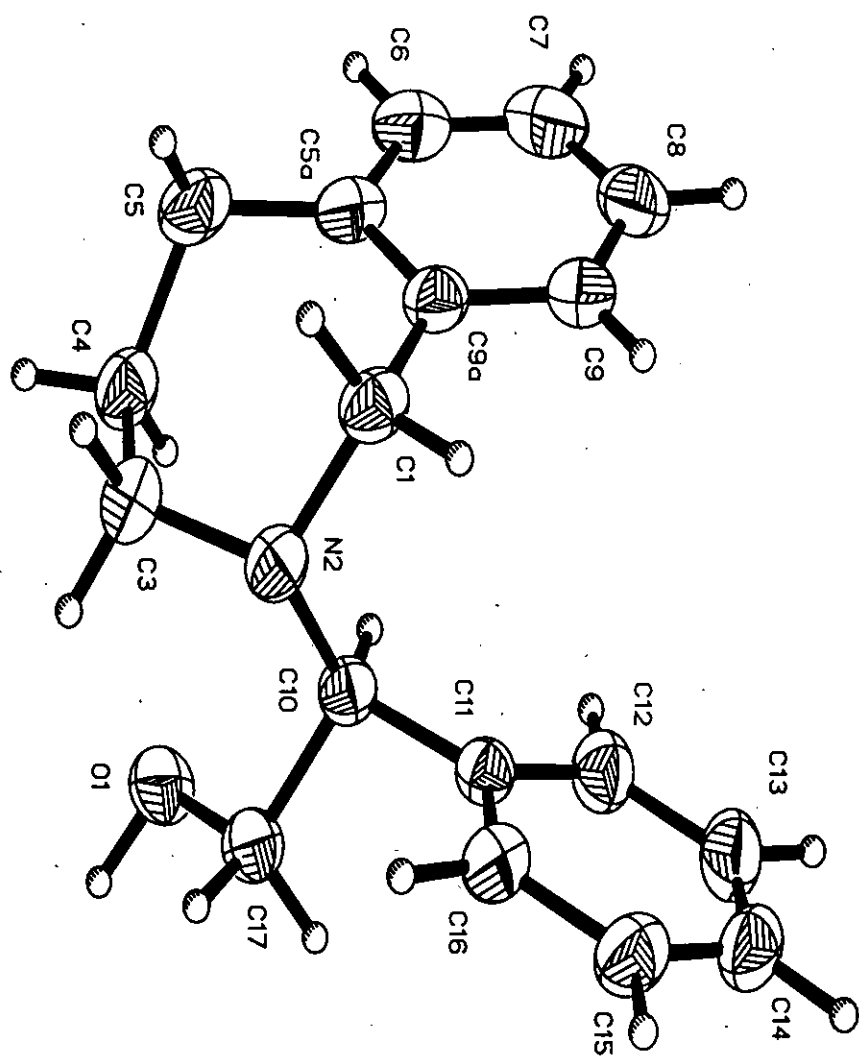


Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for: 2-(1-(1-phenyl-2-hydroxy)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

|       | x        | y         | z        | U(eq)  |
|-------|----------|-----------|----------|--------|
| C(1)  | 2223 (3) | 8001 (2)  | 3569 (1) | 59 (1) |
| N(2)  | 1264 (2) | 8970 (2)  | 3128 (1) | 52 (1) |
| C(3)  | -96 (3)  | 9568 (3)  | 3521 (1) | 62 (1) |
| C(4)  | 246 (3)  | 10512 (3) | 4152 (1) | 66 (1) |
| C(5)  | 1054 (4) | 9756 (3)  | 4774 (1) | 75 (1) |
| C(5A) | 2793 (3) | 9463 (3)  | 4674 (1) | 66 (1) |
| C(6)  | 3889 (5) | 9998 (3)  | 5155 (2) | 84 (1) |
| C(7)  | 5479 (5) | 9724 (4)  | 5095 (2) | 93 (1) |
| C(8)  | 6033 (4) | 8894 (4)  | 4548 (2) | 87 (1) |
| C(9)  | 4965 (3) | 8369 (3)  | 4053 (1) | 72 (1) |
| C(9A) | 3346 (3) | 8640 (2)  | 4108 (1) | 60 (1) |
| C(10) | 2261 (3) | 10017 (2) | 2744 (1) | 49 (1) |
| C(11) | 3461 (3) | 9275 (2)  | 2273 (1) | 49 (1) |
| C(12) | 5031 (3) | 9701 (3)  | 2274 (1) | 64 (1) |
| C(13) | 6126 (3) | 9109 (3)  | 1816 (2) | 78 (1) |
| C(14) | 5659 (4) | 8074 (3)  | 1346 (2) | 74 (1) |
| C(15) | 4114 (4) | 7632 (3)  | 1334 (1) | 69 (1) |
| C(16) | 3015 (3) | 8223 (3)  | 1795 (1) | 59 (1) |
| C(17) | 1282 (3) | 11022 (2) | 2282 (1) | 60 (1) |
| O(1)  | 613 (2)  | 12122 (2) | 2701 (1) | 70 (1) |

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for: 2-(1-(1-phenyl-2-hydroxy)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine.

|                   |           |                   |           |
|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C(1)-N(2)         | 1.475(3)  | C(1)-C(9A)        | 1.512(3)  |
| C(1)-H(1A)        | 1.02(3)   | C(1)-H(1B)        | 0.99(3)   |
| N(2)-C(3)         | 1.477(3)  | N(2)-C(10)        | 1.482(3)  |
| C(3)-C(4)         | 1.511(3)  | C(3)-H(3A)        | 1.01(3)   |
| C(3)-H(3B)        | 0.99(3)   | C(4)-C(5)         | 1.530(4)  |
| C(4)-H(4A)        | 1.02(3)   | C(4)-H(4B)        | 0.99(3)   |
| C(5)-C(5A)        | 1.504(4)  | C(5)-H(5A)        | 1.00(3)   |
| C(5)-H(5B)        | 1.06(3)   | C(5A)-C(6)        | 1.389(4)  |
| C(5A)-C(9A)       | 1.396(3)  | C(6)-C(7)         | 1.369(5)  |
| C(6)-H(6)         | 0.96(3)   | C(7)-C(8)         | 1.375(5)  |
| C(7)-H(7)         | 1.00(4)   | C(8)-C(9)         | 1.386(4)  |
| C(8)-H(8)         | 1.00(4)   | C(9)-C(9A)        | 1.392(4)  |
| C(9)-H(9)         | 0.95(3)   | C(10)-C(11)       | 1.515(3)  |
| C(10)-C(17)       | 1.528(3)  | C(10)-H(10)       | 1.00(2)   |
| C(11)-C(12)       | 1.383(3)  | C(11)-C(16)       | 1.390(3)  |
| C(12)-C(13)       | 1.380(4)  | C(12)-H(12)       | 0.94(3)   |
| C(13)-C(14)       | 1.374(4)  | C(13)-H(13)       | 0.96(3)   |
| C(14)-C(15)       | 1.367(4)  | C(14)-H(14)       | 0.95(3)   |
| C(15)-C(16)       | 1.385(3)  | C(15)-H(15)       | 1.04(3)   |
| C(16)-H(16)       | 1.01(3)   | C(17)-O(1)        | 1.418(3)  |
| C(17)-H(17A)      | 1.06(3)   | C(17)-H(17B)      | 0.99(3)   |
| O(1)-H(1)         | 1.01(3)   |                   |           |
| N(2)-C(1)-C(9A)   | 118.2(2)  | N(2)-C(1)-H(1A)   | 107.0(14) |
| C(9A)-C(1)-H(1A)  | 109.3(14) | N(2)-C(1)-H(1B)   | 103.7(14) |
| C(9A)-C(1)-H(1B)  | 109.6(14) | H(1A)-C(1)-H(1B)  | 109(2)    |
| C(1)-N(2)-C(3)    | 112.3(2)  | C(1)-N(2)-C(10)   | 112.1(2)  |
| C(3)-N(2)-C(10)   | 115.5(2)  | N(2)-C(3)-C(4)    | 118.0(2)  |
| N(2)-C(3)-H(3A)   | 105.6(14) | C(4)-C(3)-H(3A)   | 111(2)    |
| N(2)-C(3)-H(3B)   | 107(2)    | C(4)-C(3)-H(3B)   | 111(2)    |
| H(3A)-C(3)-H(3B)  | 103(2)    | C(3)-C(4)-C(5)    | 114.3(2)  |
| C(3)-C(4)-H(4A)   | 106(2)    | C(5)-C(4)-H(4A)   | 110(2)    |
| C(3)-C(4)-H(4B)   | 113(2)    | C(5)-C(4)-H(4B)   | 109(2)    |
| H(4A)-C(4)-H(4B)  | 104(2)    | C(5A)-C(5)-C(4)   | 115.0(2)  |
| C(5A)-C(5)-H(5A)  | 107(2)    | C(4)-C(5)-H(5A)   | 109(2)    |
| C(5A)-C(5)-H(5B)  | 108(2)    | C(4)-C(5)-H(5B)   | 107(2)    |
| H(5A)-C(5)-H(5B)  | 111(2)    | C(6)-C(5A)-C(9A)  | 118.5(3)  |
| C(6)-C(5A)-C(5)   | 120.0(3)  | C(9A)-C(5A)-C(5)  | 121.5(2)  |
| C(7)-C(6)-C(5A)   | 121.9(3)  | C(7)-C(6)-H(6)    | 120(2)    |
| C(5A)-C(6)-H(6)   | 118(2)    | C(6)-C(7)-C(8)    | 120.1(3)  |
| C(6)-C(7)-H(7)    | 121(2)    | C(8)-C(7)-H(7)    | 119(2)    |
| C(7)-C(8)-C(9)    | 119.1(3)  | C(7)-C(8)-H(8)    | 117(2)    |
| C(9)-C(8)-H(8)    | 124(2)    | C(8)-C(9)-C(9A)   | 121.4(3)  |
| C(8)-C(9)-H(9)    | 122(2)    | C(9A)-C(9)-H(9)   | 117(2)    |
| C(9)-C(9A)-C(5A)  | 119.1(3)  | C(9)-C(9A)-C(1)   | 119.3(2)  |
| C(5A)-C(9A)-C(1)  | 121.6(2)  | N(2)-C(10)-C(11)  | 110.9(2)  |
| N(2)-C(10)-C(17)  | 112.6(2)  | C(11)-C(10)-C(17) | 108.2(2)  |
| N(2)-C(10)-H(10)  | 111.7(13) | C(11)-C(10)-H(10) | 108.5(13) |
| C(17)-C(10)-H(10) | 104.6(14) | C(12)-C(11)-C(16) | 117.8(2)  |
| C(12)-C(11)-C(10) | 120.2(2)  | C(16)-C(11)-C(10) | 121.8(2)  |
| C(13)-C(12)-C(11) | 121.4(3)  | C(13)-C(12)-H(12) | 123(2)    |
| C(11)-C(12)-H(12) | 116(2)    | C(14)-C(13)-C(12) | 119.9(3)  |
| C(14)-C(13)-H(13) | 116(2)    | C(12)-C(13)-H(13) | 124(2)    |

|                     |           |                    |           |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C(15)-C(14)-C(13)   | 119.9(2)  | C(15)-C(14)-H(14)  | 118(2)    |
| C(13)-C(14)-H(14)   | 122(2)    | C(14)-C(15)-C(16)  | 120.3(3)  |
| C(14)-C(15)-H(15)   | 121(2)    | C(16)-C(15)-H(15)  | 119(2)    |
| C(15)-C(16)-C(11)   | 120.7(2)  | C(15)-C(16)-H(16)  | 120(2)    |
| C(11)-C(16)-H(16)   | 119(2)    | O(1)-C(17)-C(10)   | 110.5(2)  |
| O(1)-C(17)-H(17A)   | 111.7(13) | C(10)-C(17)-H(17A) | 110.3(14) |
| O(1)-C(17)-H(17B)   | 111(2)    | C(10)-C(17)-H(17B) | 106.7(14) |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 106(2)    | C(17)-O(1)-H(1)    | 110(2)    |

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for:  
 2-(1-(1-phenyl-2-hydroxy)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [ (ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12} ]$$

|       | U11    | U22    | U33   | U23   | U13    | U12    |
|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|
| C(1)  | 76(2)  | 47(1)  | 53(1) | 5(1)  | 11(1)  | 2(1)   |
| N(2)  | 56(1)  | 47(1)  | 53(1) | -1(1) | 6(1)   | -4(1)  |
| C(3)  | 55(1)  | 63(1)  | 67(1) | -4(1) | 12(1)  | -3(1)  |
| C(4)  | 69(2)  | 65(2)  | 63(1) | -5(1) | 14(1)  | 7(1)   |
| C(5)  | 95(2)  | 79(2)  | 51(1) | -5(1) | 17(1)  | 10(2)  |
| C(5A) | 86(2)  | 65(1)  | 46(1) | 6(1)  | 4(1)   | 1(1)   |
| C(6)  | 112(3) | 86(2)  | 54(2) | 5(1)  | -4(2)  | 1(2)   |
| C(7)  | 108(3) | 99(2)  | 70(2) | 24(2) | -21(2) | -17(2) |
| C(8)  | 77(2)  | 103(2) | 80(2) | 39(2) | -7(2)  | -2(2)  |
| C(9)  | 78(2)  | 79(2)  | 60(1) | 23(1) | 7(1)   | 10(2)  |
| C(9A) | 72(2)  | 57(1)  | 51(1) | 14(1) | 6(1)   | 4(1)   |
| C(10) | 53(1)  | 46(1)  | 47(1) | 2(1)  | 1(1)   | -1(1)  |
| C(11) | 55(1)  | 47(1)  | 46(1) | 7(1)  | 2(1)   | 4(1)   |
| C(12) | 58(1)  | 66(2)  | 68(2) | 1(1)  | 1(1)   | -1(1)  |
| C(13) | 58(1)  | 88(2)  | 88(2) | 15(2) | 13(1)  | 10(1)  |
| C(14) | 86(2)  | 68(2)  | 69(2) | 14(1) | 24(2)  | 27(2)  |
| C(15) | 92(2)  | 59(1)  | 57(1) | 2(1)  | 13(1)  | 11(1)  |
| C(16) | 66(1)  | 57(1)  | 53(1) | 0(1)  | 6(1)   | -1(1)  |
| C(17) | 66(2)  | 58(1)  | 57(1) | 2(1)  | 3(1)   | 12(1)  |
| O(1)  | 82(1)  | 63(1)  | 66(1) | 0(1)  | -1(1)  | 24(1)  |

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for: 2-(1-(1-phenyl-2-hydroxy)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine

|        | x        | y         | z        | U(eq) |
|--------|----------|-----------|----------|-------|
| H(1A)  | 2849(29) | 7366(27)  | 3229(14) | 70    |
| H(1B)  | 1422(30) | 7413(26)  | 3816(13) | 70    |
| H(3A)  | -762(32) | 8722(28)  | 3670(14) | 74    |
| H(3B)  | -785(32) | 10058(28) | 3170(14) | 74    |
| H(4A)  | -818(36) | 10912(28) | 4311(13) | 79    |
| H(4B)  | 867(34)  | 11362(30) | 4025(14) | 79    |
| H(5A)  | 956(36)  | 10360(31) | 5211(15) | 90    |
| H(5B)  | 466(36)  | 8772(33)  | 4842(15) | 90    |
| H(6)   | 3492(39) | 10530(35) | 5555(17) | 101   |
| H(7)   | 6252(46) | 10156(37) | 5433(18) | 111   |
| H(8)   | 7205(44) | 8737(33)  | 4529(17) | 104   |
| H(9)   | 5302(34) | 7792(32)  | 3668(16) | 87    |
| H(10)  | 2843(27) | 10652(26) | 3079(12) | 58    |
| H(12)  | 5304(33) | 10381(29) | 2619(15) | 77    |
| H(13)  | 7240(39) | 9337(33)  | 1819(16) | 94    |
| H(14)  | 6377(36) | 7660(34)  | 1015(15) | 89    |
| H(15)  | 3751(32) | 6838(35)  | 985(14)  | 83    |
| H(16)  | 1863(31) | 7957(28)  | 1757(13) | 71    |
| H(17A) | 397(31)  | 10448(28) | 2000(13) | 72    |
| H(17B) | 2014(31) | 11414(27) | 1919(14) | 72    |
| H(1)   | -92(38)  | 12738(31) | 2394(16) | 84    |



Table 1. Crystal data and structure refinement for: rac-2-(2-(1-Phenyl-1-hydroxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine).

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Identification code               | c536 (Solved by: R. A. Toscano)  |
| Empirical formula                 | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO   |
| Formula weight                    | 267.36   |
| Temperature                       | 293(2) K   |
| Wavelength                        | 1.54178 Å  |
| Crystal system                    | Monoclinic   |
| Space group                       | P21/c  |
| Unit cell dimensions              | a = 10.036(1) Å    α = 90°<br>b = 17.964(1) Å    β = 110.850(4)°<br>c = 8.9462(4) Å    γ = 90° |
| Volume                            | 1507.2(2) Å <sup>3</sup>   |
| Z                                 | 4  |
| Density (calculated)              | 1.178 Mg/m <sup>3</sup>  |
| Absorption coefficient            | 0.560 mm <sup>-1</sup>   |
| F(000)                            | 576  |
| Crystal size                      | 0.40 x 0.30 x 0.30 mm  |
| θ range for data collection       | 4.71 to 56.73°   |
| Index ranges                      | -10 ≤ h ≤ 10, -19 ≤ k ≤ 19, -9 ≤ l ≤ 9   |
| Reflections collected             | 4315   |
| Independent reflections           | 2016 (R <sub>int</sub> = 0.0322)   |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>  |
| Data / restraints / parameters    | 2015 / 0 / 245   |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.087  |
| Final R indices [I > 2σ(I)]       | R1 = 0.0634, wR2 = 0.2140  |
| R indices (all data)              | R1 = 0.0703, wR2 = 0.2298  |
| Extinction coefficient            | 0.006(2)   |
| Largest diff. peak and hole       | 0.194 and -0.324 eÅ <sup>-3</sup>  |

Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for: rac-2-(2-(1-Phenyl-1-hydroxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine).  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

|       | x        | y        | z        | $U(\text{eq})$ |
|-------|----------|----------|----------|----------------|
| C(1)  | 2420(3)  | 1702(2)  | 2188(4)  | 63(1)          |
| N(2)  | 2654(2)  | 1268(1)  | 916(3)   | 61(1)          |
| C(3)  | 1721(4)  | 1488(2)  | -707(4)  | 73(1)          |
| C(4)  | 118(4)   | 1382(2)  | -1120(4) | 78(1)          |
| C(5)  | -524(4)  | 1830(2)  | -109(5)  | 80(1)          |
| C(5A) | -227(3)  | 1526(2)  | 1543(4)  | 62(1)          |
| C(6)  | -1339(4) | 1279(2)  | 2008(5)  | 78(1)          |
| C(7)  | -1106(4) | 991(2)   | 3480(5)  | 91(1)          |
| C(8)  | 261(5)   | 944(2)   | 4597(5)  | 86(1)          |
| C(9)  | 1386(4)  | 1185(2)  | 4150(4)  | 69(1)          |
| C(9A) | 1168(3)  | 1472(1)  | 2657(3)  | 58(1)          |
| C(10) | 2694(3)  | 467(1)   | 1173(4)  | 56(1)          |
| C(11) | 4068(3)  | 257(2)   | 2549(3)  | 54(1)          |
| C(12) | 4241(2)  | -576(1)  | 2693(3)  | 55(1)          |
| C(13) | 3684(3)  | -964(2)  | 3689(4)  | 66(1)          |
| C(14) | 3789(4)  | -1731(2) | 3798(5)  | 85(1)          |
| C(15) | 4484(4)  | -2110(2) | 2921(5)  | 88(1)          |
| C(16) | 5038(4)  | -1732(2) | 1962(4)  | 78(1)          |
| C(17) | 4928(3)  | -967(2)  | 1845(4)  | 66(1)          |
| O(1)  | 5243(2)  | 583(1)   | 2256(3)  | 77(1)          |

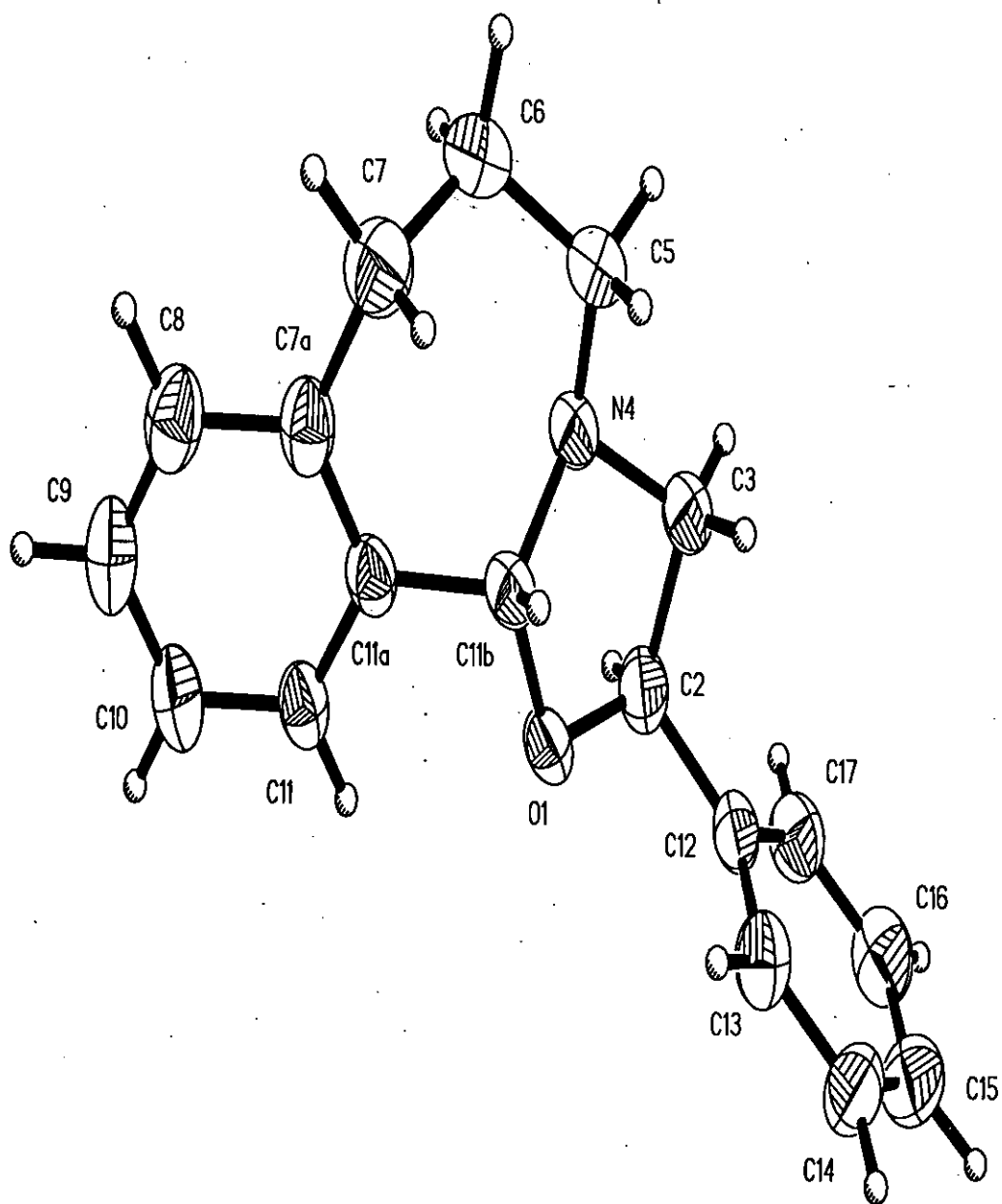


Table 1. Crystal data and structure refinement for ...Oxazolo[2,3-a]-2-benzazepine.

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Identification code                  | c667 (Solved by: R. A. Toscano)  |
| Empirical formula                    | $C_{18}H_{19}NO$   |
| Formula weight                       | 265.34   |
| Temperature                          | 293(2) K   |
| Wavelength                           | 1.54178 Å  |
| Crystal system                       | Monoclinic   |
| Space group                          | $P2_1$   |
| Unit cell dimensions                 | $a = 10.945(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$<br>$b = 11.169(1) \text{ \AA}$ $\beta = 91.95(1)^\circ$<br>$c = 12.105(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ |
| Volume                               | $1478.9(2) \text{ \AA}^3$  |
| Z                                    | 4  |
| Density (calculated)                 | $1.192 \text{ Mg/m}^3$   |
| Absorption coefficient               | $0.570 \text{ mm}^{-1}$  |
| F(000)                               | 568  |
| Crystal size                         | 0.40 x 0.20 x 0.16 mm (colorless)  |
| $\theta$ range for data collection   | 3.65 to $56.69^\circ$  |
| Index ranges                         | $-11 \leq h \leq 11$ , $-12 \leq k \leq 12$ , $-13 \leq l \leq 13$   |
| Reflections collected                | 4402   |
| Independent reflections              | 3936 ( $R_{\text{int}} = 0.0326$ )   |
| Refinement method                    | Full-matrix least-squares on $F^2$   |
| Data / restraints / parameters       | 3936 / 1 / 362   |
| Goodness-of-fit on $F^2$             | 1.039  |
| Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ] | $R_1 = 0.0587$ , $wR_2 = 0.1396$   |
| R indices (all data)                 | $R_1 = 0.0817$ , $wR_2 = 0.1567$   |
| Absolute structure parameter         | 0.3(6)   |
| Extinction coefficient               | 0.0058(5)  |
| Largest diff. peak and hole          | 0.132 and $-0.125 \text{ e\AA}^{-3}$   |

Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for ...Oxazolo[2,3-a]-2-benzazepine.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

|        | x        | y        | z        | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|-------|
| O(1)   | 7510(3)  | 1943(3)  | 8867(3)  | 81(1) |
| C(2)   | 8755(5)  | 2243(5)  | 8699(4)  | 67(1) |
| C(3)   | 9018(5)  | 1585(5)  | 7640(5)  | 69(1) |
| N(4)   | 8303(4)  | 485(4)   | 7764(3)  | 62(1) |
| C(5)   | 8167(6)  | -145(5)  | 6715(5)  | 78(2) |
| C(6)   | 7532(6)  | -1341(6) | 6792(6)  | 88(2) |
| C(7)   | 6213(5)  | -1272(6) | 7119(5)  | 81(2) |
| C(7A)  | 6024(4)  | -1005(5) | 8340(5)  | 66(1) |
| C(8)   | 5372(5)  | -1808(5) | 8979(5)  | 78(2) |
| C(9)   | 5127(5)  | -1578(6) | 10063(6) | 81(2) |
| C(10)  | 5538(5)  | -535(6)  | 10555(5) | 76(2) |
| C(11)  | 6221(4)  | 260(5)   | 9948(4)  | 61(1) |
| C(11A) | 6470(4)  | 42(5)    | 8853(4)  | 57(1) |
| C(11B) | 7161(4)  | 942(5)   | 8187(4)  | 59(1) |
| C(12)  | 8939(5)  | 3573(5)  | 8634(4)  | 61(1) |
| C(13)  | 8026(6)  | 4331(6)  | 8263(5)  | 75(2) |
| C(14)  | 8238(6)  | 5552(6)  | 8185(5)  | 84(2) |
| C(15)  | 9365(7)  | 6007(6)  | 8469(6)  | 91(2) |
| C(16)  | 10268(6) | 5271(7)  | 8836(5)  | 91(2) |
| C(17)  | 10067(6) | 4055(6)  | 8939(5)  | 78(2) |
| O(21)  | 7272(3)  | 6711(3)  | 4018(2)  | 64(1) |
| C(22)  | 7297(5)  | 7719(4)  | 3289(4)  | 61(1) |
| C(23)  | 7110(4)  | 7163(5)  | 2163(4)  | 63(1) |
| N(24)  | 7747(3)  | 6018(4)  | 2303(3)  | 56(1) |
| C(25)  | 7428(5)  | 5195(6)  | 1398(4)  | 74(2) |
| C(26)  | 8075(6)  | 4000(6)  | 1465(4)  | 80(2) |
| C(27)  | 7743(5)  | 3243(5)  | 2453(4)  | 73(2) |
| C(27A) | 8359(4)  | 3615(4)  | 3530(4)  | 55(1) |
| C(28)  | 9124(5)  | 2803(5)  | 4099(4)  | 65(1) |
| C(29)  | 9703(5)  | 3112(5)  | 5084(4)  | 65(1) |
| C(30)  | 9522(4)  | 4237(5)  | 5530(4)  | 60(1) |
| C(31)  | 8763(4)  | 5051(4)  | 4975(4)  | 52(1) |
| C(31A) | 8188(4)  | 4748(4)  | 3968(3)  | 49(1) |
| C(31B) | 7345(4)  | 5642(4)  | 3384(3)  | 50(1) |
| C(32)  | 6354(5)  | 8641(5)  | 3619(4)  | 61(1) |
| C(33)  | 5174(5)  | 8309(6)  | 3841(4)  | 70(2) |
| C(34)  | 4324(6)  | 9160(7)  | 4109(5)  | 86(2) |
| C(35)  | 4639(7)  | 10357(7) | 4165(5)  | 90(2) |
| C(36)  | 5796(7)  | 10682(6) | 3937(6)  | 95(2) |
| C(37)  | 6665(5)  | 9841(5)  | 3664(5)  | 77(2) |

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for ...Oxazolo[2,3-a]-2-benzazepine.

|                     |           |                      |           |
|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
| O(1)-C(2)           | 1.425(6)  | O(1)-C(11B)          | 1.432(6)  |
| C(2)-C(12)          | 1.502(7)  | C(2)-C(3)            | 1.513(7)  |
| C(3)-N(4)           | 1.467(6)  | N(4)-C(5)            | 1.455(7)  |
| N(4)-C(11B)         | 1.460(6)  | C(5)-C(6)            | 1.509(9)  |
| C(6)-C(7)           | 1.511(8)  | C(7)-C(7A)           | 1.530(8)  |
| C(7A)-C(8)          | 1.396(7)  | C(7A)-C(11A)         | 1.404(7)  |
| C(8)-C(9)           | 1.373(9)  | C(9)-C(10)           | 1.377(9)  |
| C(10)-C(11)         | 1.387(7)  | C(11)-C(11A)         | 1.384(7)  |
| C(11A)-C(11B)       | 1.507(7)  | C(12)-C(13)          | 1.373(8)  |
| C(12)-C(17)         | 1.386(8)  | C(13)-C(14)          | 1.386(8)  |
| C(14)-C(15)         | 1.368(9)  | C(15)-C(16)          | 1.349(9)  |
| C(16)-C(17)         | 1.382(9)  | O(21)-C(31B)         | 1.423(5)  |
| O(21)-C(22)         | 1.432(6)  | C(22)-C(23)          | 1.506(7)  |
| C(22)-C(32)         | 1.520(7)  | C(23)-N(24)          | 1.464(7)  |
| N(24)-C(31B)        | 1.457(6)  | N(24)-C(25)          | 1.463(7)  |
| C(25)-C(26)         | 1.512(8)  | C(26)-C(27)          | 1.520(8)  |
| C(27)-C(27A)        | 1.506(7)  | C(27A)-C(31A)        | 1.387(7)  |
| C(27A)-C(28)        | 1.400(7)  | C(28)-C(29)          | 1.375(8)  |
| C(29)-C(30)         | 1.384(7)  | C(30)-C(31)          | 1.390(7)  |
| C(31)-C(31A)        | 1.394(6)  | C(31A)-C(31B)        | 1.517(6)  |
| C(32)-C(33)         | 1.379(7)  | C(32)-C(37)          | 1.383(8)  |
| C(33)-C(34)         | 1.377(8)  | C(34)-C(35)          | 1.381(10) |
| C(35)-C(36)         | 1.355(10) | C(36)-C(37)          | 1.385(9)  |
| C(2)-O(1)-C(11B)    | 109.8(4)  | O(1)-C(2)-C(12)      | 111.7(4)  |
| O(1)-C(2)-C(3)      | 102.5(4)  | C(12)-C(2)-C(3)      | 114.0(4)  |
| N(4)-C(3)-C(2)      | 101.7(4)  | C(5)-N(4)-C(11B)     | 114.3(4)  |
| C(5)-N(4)-C(3)      | 110.8(4)  | C(11B)-N(4)-C(3)     | 102.1(4)  |
| N(4)-C(5)-C(6)      | 114.1(5)  | C(5)-C(6)-C(7)       | 114.7(6)  |
| C(6)-C(7)-C(7A)     | 115.2(5)  | C(8)-C(7A)-C(11A)    | 117.9(5)  |
| C(8)-C(7A)-C(7)     | 119.9(5)  | C(11A)-C(7A)-C(7)    | 122.2(5)  |
| C(9)-C(8)-C(7A)     | 121.9(6)  | C(8)-C(9)-C(10)      | 120.0(6)  |
| C(9)-C(10)-C(11)    | 119.1(6)  | C(11A)-C(11)-C(10)   | 121.5(5)  |
| C(11)-C(11A)-C(7A)  | 119.5(5)  | C(11)-C(11A)-C(11B)  | 120.9(5)  |
| C(7A)-C(11A)-C(11B) | 119.5(4)  | O(1)-C(11B)-N(4)     | 105.0(4)  |
| O(1)-C(11B)-C(11A)  | 110.0(4)  | N(4)-C(11B)-C(11A)   | 113.9(4)  |
| C(13)-C(12)-C(17)   | 118.7(5)  | C(13)-C(12)-C(2)     | 122.0(5)  |
| C(17)-C(12)-C(2)    | 119.3(5)  | C(12)-C(13)-C(14)    | 120.5(6)  |
| C(15)-C(14)-C(13)   | 120.0(7)  | C(16)-C(15)-C(14)    | 120.0(6)  |
| C(15)-C(16)-C(17)   | 120.8(6)  | C(16)-C(17)-C(12)    | 120.0(6)  |
| C(31B)-O(21)-C(22)  | 109.0(3)  | O(21)-C(22)-C(23)    | 103.2(4)  |
| O(21)-C(22)-C(32)   | 110.1(4)  | C(23)-C(22)-C(32)    | 116.4(4)  |
| N(24)-C(23)-C(22)   | 101.9(4)  | C(31B)-N(24)-C(25)   | 114.8(4)  |
| C(31B)-N(24)-C(23)  | 101.4(4)  | C(25)-N(24)-C(23)    | 111.1(4)  |
| N(24)-C(25)-C(26)   | 114.5(4)  | C(25)-C(26)-C(27)    | 114.1(5)  |
| C(27A)-C(27)-C(26)  | 114.5(5)  | C(31A)-C(27A)-C(28)  | 119.3(4)  |
| C(31A)-C(27A)-C(27) | 121.4(4)  | C(28)-C(27A)-C(27)   | 119.4(5)  |
| C(29)-C(28)-C(27A)  | 121.0(5)  | C(28)-C(29)-C(30)    | 119.9(5)  |
| C(29)-C(30)-C(31)   | 119.8(5)  | C(30)-C(31)-C(31A)   | 120.5(5)  |
| C(27A)-C(31A)-C(31) | 119.5(4)  | C(27A)-C(31A)-C(31B) | 120.7(4)  |
| C(31)-C(31A)-C(31B) | 119.7(4)  | O(21)-C(31B)-N(24)   | 105.5(4)  |
| O(21)-C(31B)-C(31A) | 110.2(3)  | N(24)-C(31B)-C(31A)  | 114.2(4)  |
| C(33)-C(32)-C(37)   | 118.9(5)  | C(33)-C(32)-C(22)    | 121.2(5)  |
| C(37)-C(32)-C(22)   | 119.9(5)  | C(34)-C(33)-C(32)    | 120.3(6)  |

C(33)-C(34)-C(35)  
C(35)-C(36)-C(37)

120.7(6) C(36)-C(35)-C(34)  
121.4(7) C(32)-C(37)-C(36)

118.9(6)  
119.8(6)

---

Table 4. Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for ...  
Oxazolo[2,3-a]-2-benzazepine.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [ (ha)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12} ]$$

|        | U11    | U22    | U33    | U23    | U13   | U12    |
|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| O(1)   | 82(3)  | 67(2)  | 97(3)  | -22(2) | 52(2) | -21(2) |
| C(2)   | 64(3)  | 70(3)  | 66(3)  | 11(3)  | 10(3) | -1(3)  |
| C(3)   | 56(3)  | 67(3)  | 84(4)  | 4(3)   | 25(3) | 1(3)   |
| N(4)   | 56(2)  | 59(2)  | 73(3)  | 4(2)   | 23(2) | 5(2)   |
| C(5)   | 88(4)  | 70(4)  | 77(4)  | -8(3)  | 30(3) | 3(3)   |
| C(6)   | 97(5)  | 82(4)  | 85(4)  | -19(3) | 25(3) | 3(4)   |
| C(7)   | 74(4)  | 85(4)  | 84(4)  | -13(3) | -1(3) | -8(3)  |
| C(7A)  | 47(3)  | 73(4)  | 78(3)  | 14(3)  | 1(3)  | -2(3)  |
| C(8)   | 58(3)  | 75(4)  | 101(5) | 16(3)  | -5(3) | -8(3)  |
| C(9)   | 64(3)  | 94(5)  | 86(4)  | 33(4)  | -2(3) | -16(3) |
| C(10)  | 62(3)  | 99(5)  | 66(3)  | 23(3)  | 7(3)  | -7(3)  |
| C(11)  | 49(3)  | 71(3)  | 64(3)  | 12(3)  | 7(2)  | 2(2)   |
| C(11A) | 43(3)  | 64(3)  | 66(3)  | 8(3)   | 10(2) | 7(2)   |
| C(11B) | 50(3)  | 63(3)  | 66(3)  | 2(3)   | 17(2) | 5(2)   |
| C(12)  | 62(3)  | 67(3)  | 53(3)  | 4(2)   | 12(2) | -8(3)  |
| C(13)  | 68(4)  | 82(4)  | 74(3)  | 10(3)  | 0(3)  | -8(3)  |
| C(14)  | 87(4)  | 64(4)  | 100(5) | 8(3)   | 5(4)  | -2(3)  |
| C(15)  | 108(5) | 72(4)  | 93(5)  | -13(4) | 7(4)  | -16(4) |
| C(16)  | 79(4)  | 100(5) | 92(4)  | -16(4) | 3(3)  | -32(4) |
| C(17)  | 68(4)  | 89(4)  | 77(4)  | -2(3)  | 5(3)  | -8(3)  |
| O(21)  | 76(2)  | 63(2)  | 52(2)  | -1(2)  | -1(2) | 16(2)  |
| C(22)  | 46(3)  | 62(3)  | 73(3)  | 8(3)   | 0(2)  | 5(2)   |
| C(23)  | 48(3)  | 82(3)  | 59(3)  | 17(3)  | 6(2)  | 7(3)   |
| N(24)  | 49(2)  | 69(2)  | 51(2)  | 6(2)   | 8(2)  | 8(2)   |
| C(25)  | 77(4)  | 99(4)  | 44(3)  | -1(3)  | 2(2)  | 11(3)  |
| C(26)  | 90(4)  | 96(4)  | 54(3)  | -14(3) | 5(3)  | 14(4)  |
| C(27)  | 79(4)  | 74(3)  | 66(3)  | -10(3) | -2(3) | 4(3)   |
| C(27A) | 49(3)  | 63(3)  | 55(3)  | -2(3)  | 6(2)  | -2(2)  |
| C(28)  | 67(3)  | 60(3)  | 69(3)  | 7(3)   | 14(3) | 11(3)  |
| C(29)  | 63(3)  | 76(4)  | 57(3)  | 15(3)  | 6(3)  | 10(3)  |
| C(30)  | 48(3)  | 78(4)  | 54(3)  | 5(3)   | 5(2)  | 1(3)   |
| C(31)  | 47(2)  | 59(3)  | 51(3)  | 5(2)   | 8(2)  | 2(2)   |
| C(31A) | 38(2)  | 62(3)  | 46(2)  | 2(2)   | 7(2)  | 0(2)   |
| C(31B) | 41(2)  | 64(3)  | 45(2)  | -1(2)  | 2(2)  | 2(2)   |
| C(32)  | 53(3)  | 64(3)  | 65(3)  | 8(3)   | -1(2) | 6(3)   |
| C(33)  | 55(3)  | 75(4)  | 79(4)  | -1(3)  | 0(3)  | 3(3)   |
| C(34)  | 66(4)  | 105(5) | 87(4)  | -5(4)  | 10(3) | 19(4)  |
| C(35)  | 103(5) | 94(5)  | 72(4)  | 0(4)   | 10(3) | 39(4)  |
| C(36)  | 118(6) | 67(4)  | 99(5)  | 1(4)   | 10(4) | 18(4)  |
| C(37)  | 70(4)  | 70(4)  | 92(4)  | 14(3)  | 2(3)  | 4(3)   |



Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for ...Oxazolo[2,3-a]-2-benzazepine.

|        | x     | y     | z     | U(eq) |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| H(2)   | 9260  | 1922  | 9292  | 80    |
| H(3A)  | 8731  | 2042  | 7012  | 83    |
| H(3B)  | 9872  | 1415  | 7574  | 83    |
| H(5A)  | 7717  | 350   | 6196  | 94    |
| H(5B)  | 8967  | -267  | 6434  | 94    |
| H(6A)  | 7574  | -1739 | 6091  | 105   |
| H(6B)  | 7967  | -1823 | 7330  | 105   |
| H(7A)  | 5816  | -661  | 6680  | 97    |
| H(7B)  | 5820  | -2019 | 6941  | 97    |
| H(8)   | 5092  | -2548 | 8656  | 94    |
| H(9)   | 4651  | -2136 | 10471 | 97    |
| H(10)  | 5366  | -375  | 11313 | 91    |
| H(11)  | 6520  | 983   | 10290 | 73    |
| H(11B) | 6647  | 1216  | 7580  | 71    |
| H(13)  | 7236  | 4013  | 8058  | 90    |
| H(14)  | 7598  | 6080  | 7925  | 101   |
| H(15)  | 9518  | 6849  | 8394  | 109   |
| H(16)  | 11050 | 5601  | 9052  | 109   |
| H(17)  | 10712 | 3542  | 9214  | 93    |
| H(22)  | 8094  | 8078  | 3337  | 73    |
| H(23A) | 6257  | 7043  | 1986  | 76    |
| H(23B) | 7462  | 7640  | 1596  | 76    |
| H(25A) | 6563  | 5050  | 1401  | 88    |
| H(25B) | 7603  | 5579  | 712   | 88    |
| H(26A) | 7897  | 3557  | 799   | 96    |
| H(26B) | 8941  | 4143  | 1512  | 96    |
| H(27A) | 6874  | 3300  | 2525  | 87    |
| H(27B) | 7936  | 2418  | 2318  | 87    |
| H(28)  | 9255  | 2024  | 3790  | 78    |
| H(29)  | 10220 | 2542  | 5467  | 78    |
| H(30)  | 9932  | 4458  | 6213  | 72    |
| H(31)  | 8618  | 5825  | 5290  | 63    |
| H(31B) | 6543  | 5298  | 3300  | 60    |
| H(33)  | 4939  | 7482  | 3787  | 84    |
| H(34)  | 3511  | 8916  | 4277  | 103   |
| H(35)  | 4049  | 10948 | 4363  | 108   |
| H(36)  | 6015  | 11514 | 3958  | 113   |
| H(37)  | 7479  | 10093 | 3506  | 93    |

Table 1. Crystal data and structure refinement for:

2-(1-(1-phenyl-2-hydroxy)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Identification code                  | C527 (Solved by: R. A. Toscano)  |
| Empirical formula                    | $C_{18}H_{21}NO$   |
| Formula weight                       | 267.36   |
| Temperature                          | 273(2) K   |
| Wavelength                           | 1.54178 Å  |
| Crystal system                       | Orthorhombic   |
| Space group                          | $P2_1 12_1 12_1$   |
| Unit cell dimensions                 | $a = 8.426(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$<br>$b = 9.420(1)$ Å $\beta = 90^\circ$<br>$c = 18.816(4)$ Å $\gamma = 90^\circ$ |
| Volume                               | 1493.5(5) Å <sup>3</sup>   |
| Z                                    | 4  |
| Density (calculated)                 | 1.189 Mg/m <sup>3</sup>  |
| Absorption coefficient               | 0.565 mm <sup>-1</sup>   |
| F(000)                               | 576  |
| Crystal size                         | 0.40 x 0.40 x 0.36 mm  |
| $\theta$ range for data collection   | 1.50 to 57.30°   |
| Index ranges                         | $-9 \leq h \leq 9$ , $-10 \leq k \leq 10$ , $-20 \leq l \leq 20$   |
| Reflections collected                | 2411   |
| Independent reflections              | 2040 ( $R_{int} = 0.0309$ )  |
| Refinement method                    | Full-matrix least-squares on $F^2$   |
| Data / restraints / parameters       | 2040 / 0 / 245   |
| Goodness-of-fit on $F^2$             | 1.078  |
| Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ] | $R1 = 0.0396$ , $wR2 = 0.1047$   |

R indices (all data)

R1 = 0.0416, wR2 = 0.1062

Absolute structure parameter

Internal reference

Extinction coefficient

0.027(2)

Largest diff. peak and hole

0.095 and -0.102 eÅ<sup>-3</sup>

# **PUBLICACION**



Pergamon

Tetrahedron Letters 00 (2000) 000–000

TETRAHEDRON  
LETTERS

## Asymmetric synthesis of 1-aryl 2,3,4,5-tetrahydro-2-benz[*c*]azepines

Rocío Gámez-Montaña, María Isabel Chávez, Georges Rousst and Raymundo Cruz-Almanza\*

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria Coyoacan, México D.F. 04510, Mexico*

Received 20 September 2000; revised 19 October 2000; accepted 23 October 2000

**Abstract**—The first stereoselective synthesis of 1-aryl-2-benz[*c*]azepines is described using oxazolidines as chiral inducers. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

The synthesis of 1-phenyl tetrahydrobenzazepines is a topic of continuing interest since these types of compounds have been found to exhibit antihypertensive<sup>1</sup> 1, anticonvulsant<sup>2</sup> 2 and antiarrhythmic<sup>3</sup> 3 activities. Furthermore, these compounds are useful for treatment of mental disorders and hypoxia<sup>4</sup> 4 (Fig. 1). Several synthetic strategies have been employed for the construction of racemic 1-aryl-2-benzazepine system based mainly on classical processes such as the Bischler Napieralski<sup>5</sup> and Pictet–Spengler<sup>6</sup> reactions or miscellaneous methods such as the intramolecular phenolic cyclization,<sup>7</sup> Meisenheimer rearrangement<sup>8</sup> and palladium catalyzed arylation.<sup>9</sup> The asymmetric synthesis of this system remains unexplored, however.

In the present work we describe the asymmetric synthesis of 1-aryl-2-benzazepines using an oxazolidine moiety as a chiral inducer. Oxazolidines have been widely exploited as chiral auxiliaries directed to the formation of a new stereogenic center.<sup>10</sup> Indeed, the particular addition of organometallic reagents to chiral oxazolidines has enjoyed widespread success in asymmetric synthesis.<sup>11</sup> In

addition, oxazolidines can be easily prepared from aminoalcohols.<sup>12</sup>

The most practical route to the synthesis of aminoalcohols is the opening of epoxide rings with amines.

Usually, unsymmetrical epoxides undergo regioselective addition of the nucleophile to the less substituted carbon atom. In the case of styrene oxide, however, it is possible to obtain a reversal of the regiochemistry of the opening process.<sup>13</sup>

On the basis of the above information, we envisaged the preparation of two different chiral oxazolidines 10 and 11 (Scheme 1) from the two aminoalcohols 6 and 7. We carried out the reaction of benzazepine 5 with-(*R*)-(+)-styrene oxide under different conditions to afford isomeric mixtures of aminoalcohols 6 and 7. The use of 1 equiv. of NaH in dry THF gave the aminoalcohol 6 as the major product (9:1) in 83% yield. Otherwise using 1 equiv. of LiClO<sub>4</sub> gave reversal ratio; in this case aminoalcohol 7 was the major product (9:1) in 81% yield. These compounds were separated by fractional crystallization.

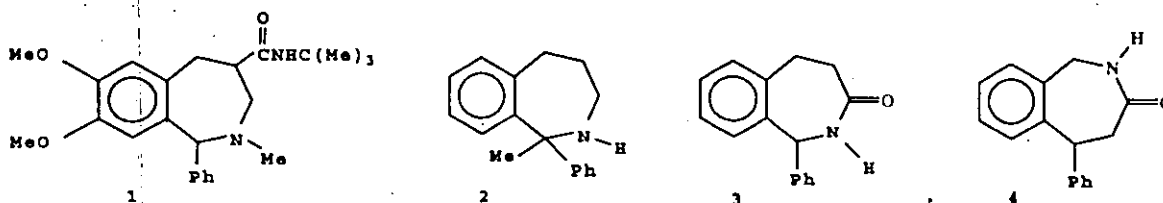
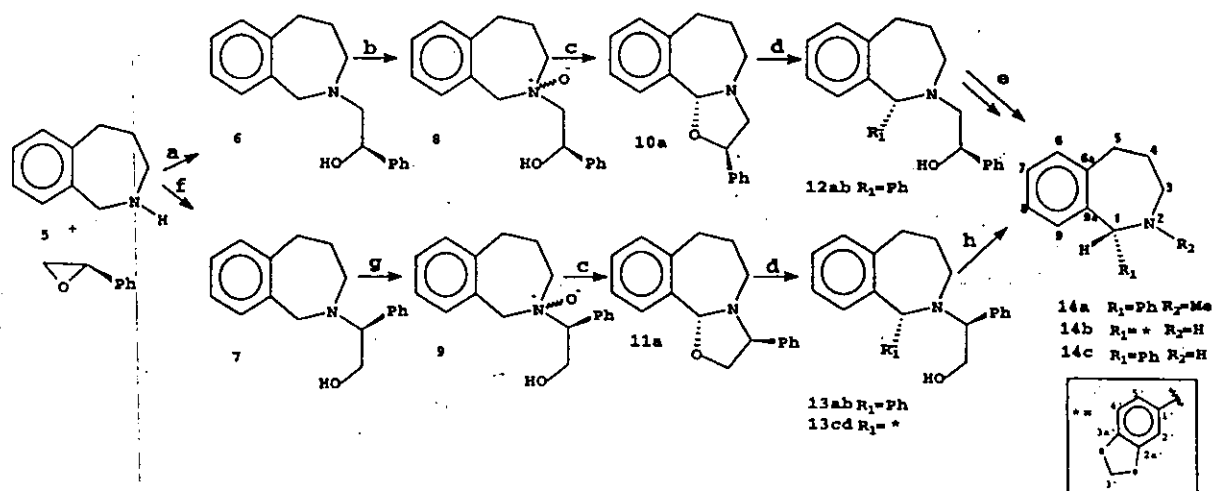


Figure 1.

**Keywords:** chiral 1-arylbenzazepines; 1,3-oxazolidines; aminoalcohols.

\* Corresponding author. Tel: 5256224428; fax: 52 56 16 22 17; e-mail: raymundo@servidor.unam.mx



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) NaH, THF, 80°C; (b) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, MeOH, 10°C; (c) BuLi, THF, -78°C; (d) RMgBr, THF, -78°C; (e) MeI, CH<sub>3</sub>CN, 60°C, *t*-BuOK/*t*-BuOH, 80°C; (f) CH<sub>3</sub>CN, LiClO<sub>4</sub>, 30°C; (g) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, MeOH, rt; (h) H<sub>2</sub> Pd/C.

Compound 6 and 7 were transformed into the corresponding *N*-oxides 8 and 9 by treatment with hydrogen peroxide (5 equiv.) in 90% yield. These compounds were air and light sensitive and were used for the next reaction without further purification.<sup>14</sup>

*N*-Oxides 8 and 9 were treated with BuLi to afford pairs of the diastereomeric oxazolidines 10a/10b (8:2) and 11a/11b (95:05) in 51 and 58% yield, respectively.<sup>15</sup> The diastereomeric ratio and the absolute configuration of the major products 10a and 11a were determined by <sup>1</sup>H NMR and NOESY experimental analyses.<sup>16</sup> The  $\beta$ -orientation of H-11b for compound 10a was ascertained by the observed dipolar interactions between this hydrogen with H-7 $\beta$  ( $\delta$  2.93), H-5 $\beta$  ( $\delta$  2.70) and H-3 $\beta$  ( $\delta$  2.67) (Fig. 2). The observed cross-peaks between H-3 $\alpha$  ( $\delta$  3.63), H-2 $\alpha$  ( $\delta$  5.30) and H-5 $\alpha$  ( $\delta$  3.41) confirmed the assigned configuration at C-11b and established the extended conformation of the seven-membered ring. Furthermore, the configuration for 10a was confirmed by X-ray analysis (Fig. 2). A similar analysis by NMR was made for compound 11a.

The diastereoselective addition of Grignard reagents to chiral oxazolidines 10a and 11a gave the mixture of

diastereoisomers 12a/12b, 13a/13b and 13c/13d in a 8:2, 9:1 and 60% yield, respectively. The diastereomeric ratios of 12a/12b, 13a/13b and 13c/13d were determined from the mixture by analyzing relevant signals in the <sup>1</sup>H NMR spectra.

NOESY experiments performed on 12a indicated that the stereochemistry at C-1 remained unchanged due to the interactions between H-1 ( $\delta$  5.02), with H-9 ( $\delta$  6.96), and with the pro-*S* hydrogen at C-1'. The minor compound 12b possesses the phenyl group attached at C-1 with a  $\beta$ -orientation, since H-9 is shielded ( $\delta$  6.81) in comparison with the major stereoisomer 12a, where H-9 resonates at  $\delta$  6.96 and therefore the phenyl group is  $\alpha$ -oriented (Fig. 3). A NOESY correlation between H-1 $\alpha$  and H-2' for 12b confirmed the stereochemical assignments. Similar analyses by NMR were performed for compounds 13.

The diastereoselectivity of this reaction can be rationalized by assuming that the Grignard reagent approaches the oxygen atom of the 1,3-oxazolidine ring to give a favorable intermediate immonium salt and nucleophilic attack occurs from the same face, in agreement with previous observations.<sup>17</sup>

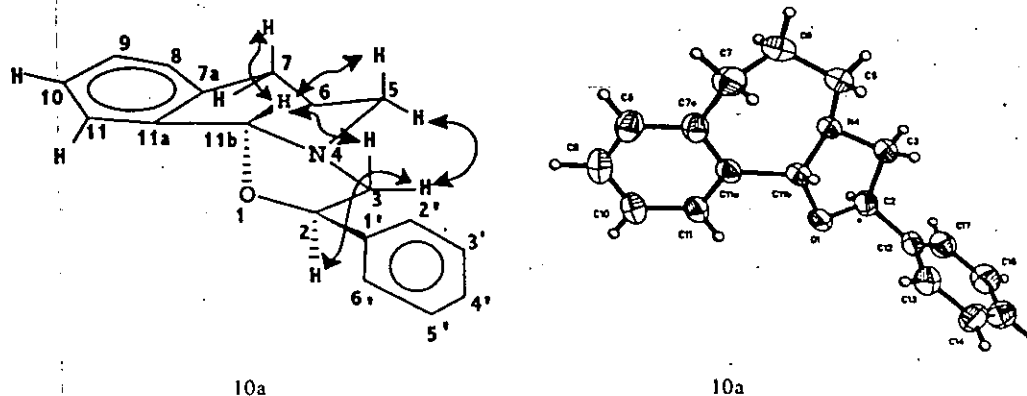


Figure 2.

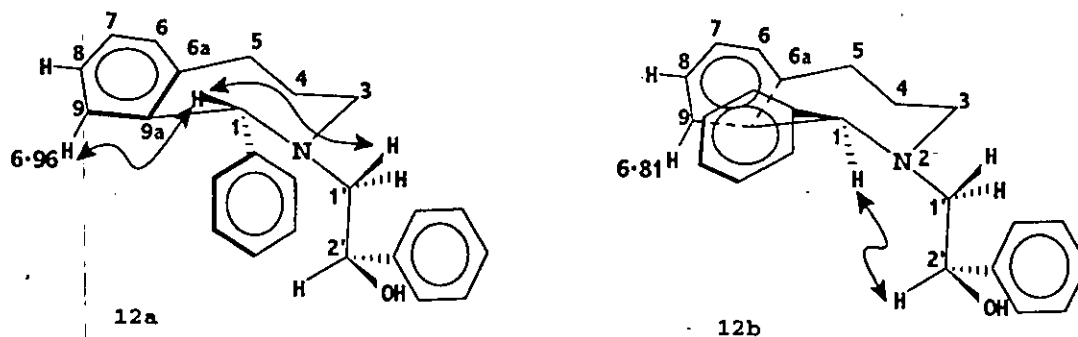


Figure 3.

A mixture of **12a/12b** (8:2) was converted into the *N*-methylammonium salt by treatment with methyl iodide in acetonitrile and reacted in situ with *t*-BuOK in *t*-BuOH to afford **14a** (8:2 ee) in 50% yield. Compounds **13a/13b** and **13c/13d** were treated under catalytic hydrogenation with Pd/C to afford the desired arylbenzazepine **14b** (9:1 ee) in 55% yield and **14c** (9:1ee) in 60% yield.<sup>18</sup>

In Summary, 1,3-oxazolidines **10a** and **11a** are useful chiral inducers in the stereoselective synthesis to 1-aryl-2-benzazepines. To the best of our knowledge, this procedure represents the first asymmetric synthesis for these kind of compounds.

#### Acknowledgements

Financial support from CONACYT is gratefully acknowledged. We also want to thank to A. Toscano, A. Peña, L. Velasco, R. Patiño, W. Matus, C. Márquez and J. Pérez for technical support.

#### References

- Meschino, J. A. US 3,483,186. *Chem. Abstr.* 1970, 72, 121383x.
- Fujisawa, Pharmaceutical Co., Ltd., Japan. *Chemical Abstracts*. 1991, 115, 158987e.
- Johnson, R. E.; Busacca, C. A. *Chem. Abstr.* 1992, 117, 7949j.
- Croisier, P.; Rodríguez, L. *Chem. Abstr.* 1978, 88, 152456h.
- Schluter, G.; Meise, W. *Liebigs. Ann. Chem.* 1988, 833.
- Wittekind, R. R.; Lazarus, S. *J. Heterocycl. Chem.* 1971, 8, 495.
- Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Haga, S. *J. Chem. Soc., Perkin I* 1974, 2602.
- Bremmer, J. B.; Browne, E. J.; Davies, P. E.; Raston, C. L.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* 1980, 33, 1323.
- Busacca, C. A.; Johnson, R. E. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 165.
- (a) Andrés, C.; González, A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 2895; (b) Higashiyama, K.; Fujikura, H.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1995, 722.

- Poerwono, H.; Higashiyama, K.; Takahashi, H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2711.
- Yamauchi, T.; Takahashi, H.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46, 384.
- Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5939.
- An analytical sample was obtained in order to get their spectroscopic data.
- Carbonnelle, A. C.; Gott, V.; Rousi, G. *Heterocycles* 1993, 36, 1763.
- Spectral data of selected products: Compound **10a**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.67 (td, *J* = 12.0, 12.0, 3.0 Hz, 1H, H-3β), 3.63 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-3α), 5.30 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-2α), 5.4 (s, 1H, H-11b); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.10 (C-6), 34.59 (C-7), 56.40 (C-5), 64.44 (C-3), 78.37 (C-2), 95.31 (C-12), 123.77 (C-11), 126.13 (C-2', C-6'), 126.44 (C-10), 127.69 (C-9), 127.89 (C-4'), 128.49 (C-3', C-5'), 129.0 (C-8), 139.42 (C-7a), 140.39 (C-1'), 140.42 (C-11a); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1149.5, 1105.2, 1060.8 cm<sup>-1</sup>; MS: E.I *m/z* (%) M<sup>+</sup> 265 (8.6), 264 (M-1), (50.3) 159 (100). Compound **11a**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.83 (dd, *J* = 3.0, 3.5 Hz, 2H, H-2β, H-3α), 4.31 (dd, *J* = 3.0, 3.5 Hz, 2α), 5.34 (s, 1H, H-11b); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.22 (C-6), 34.85 (C-7), 54.37 (C-5), 70.24 (C-3), 73.30 (C-2), 95.45 (C-11b), 123.66 (C-11), 127.45 (C-10), 127.88 (C-4'), 127.96 (C-2', C-6'), 128.49 (C-3', C-5'), 129.02 (C-8), 129.23 (C-9), 138.15 (C-1'), 139.78 (C-8a), 140.99 (C-11a); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1199.7; 1175.0, 1122.5 cm<sup>-1</sup>; MS: Fab *m/z* (%) M<sup>+</sup> 265 (34), 264 M-1 (100), 154 (65), 136 (42).
- Takahashi, H.; Hsieh, B. C.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 2429.
- Selected spectral data of final products: Compound **14a**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.70 (m, 2H, H-4), 2.41 (s, 3H, Me), 2.76 (ddd, *J* = 14.0, 9.5, 3.5 Hz, 2H, H-5α, H-5β), 2.91 (ddd, *J* = 8.4, 4.5, 3.4 Hz, 1H, H-3β), 3.17 (ddd, *J* = 10.7, 7.4, 3.0 Hz, H-3α), 5.03 (s, 1H, H-1β), 7.0 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-9), 7.1–7.6 (m, 8H); IR: (CHCl<sub>3</sub>) 2928.3, 2854.4, 1600.2 cm<sup>-1</sup>; MS: E.I *m/z* (%) 237 M<sup>+</sup> (28.9), 160 (100). Compound **14b**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.77 (m, 2H, H-4), 2.92 (ddd, 1H, H-5β), 3.12 (ddd, 1H, H-5α), 3.18 (ddd, 1H, H-3β), 3.37 (ddd, 1H, H-3α), 5.19 (s, 1H, H-1β), 6.61 (d, 1H, H-9), 7.0 (ddd, 1H, H-7), 7.18 (d, 1H, H-4'), 7.31 (d, *J* = 7.0, 2H, H-2', H-6'), 7.36 (dd, *J* = 7.0, 7.0, 2H, H-3', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 29.85 (C-4), 35.69 (C-5), 50.71 (C-3), 65.70 (C-1), 125.97 (C-8), 126.93 (C-7), 126.97 (C-4').

4

*R. Gámez-Montaño et al. / Tetrahedron Letters 000 (2000) 000-000*

127.87 (C-2', C-6'), 127.97 (C-9), 128.44 (C-3', C-5'), 129.72 (C-6), 132.56 (C-6a), 142.42 (C-9a), 142.42 (C-1'); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3445.8, 2933.6 cm<sup>-1</sup>; MS: E.I. *m/z* (%) 223 M<sup>+</sup> (30), 160 (100). Compound 14c: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.84 (m, 2H, H-4), 2.67 (ddd, *J* = 15.6, 7.8, 7.8 Hz, 2H, H-5α, H-5β), 2.88 (ddd, *J* = 15.6, 7.8, 7.8 Hz, 2H, H-3α, H-3β), 3.94 (s, 1H, H-1), 5.86 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.56 (s, 1H, H-5'), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-2'), 6.70 (dd,

*J* = 7.5, 1.0, 1H, H-3'), 7.08-7.21 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 29.62 (C-4), 30.39 (C-5), 39.34 (C-1), 40.51 (C-3), 102.14 (C-4'), 109.10 (C-3'), 109.96 (C-5'), 122.5 (C-2'), 127.61 (C-8), 127.86 (C-7), 130.31 (C-6), 131.70 (C-9), 136.07 (C-9a), 139.97 (C-6a), 139.97 (C-1'), 147.29 (C-2a'), 149.23 (C-3a'); IR (CHCl<sub>3</sub>): 2929.0, 2854.5 cm<sup>-1</sup>; MS: C.I. *m/z* (%) 268 M+1 (100), 252 (72), 146 (21).