



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES DE ALQUILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA

DE *N*-ACIL-*p*-TOLUENOSULFINAMIDAS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. BALÚ ADRIÁN CRUZ DELGADO

TUTOR

Dr. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2016



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES DE ALQUILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA

DE *N*-ACIL-*p*-TOLUENOSULFINAMIDAS

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. BALÚ ADRIÁN CRUZ DELGADO



CIUDAD DE MÉXICO 2016

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con una beca de Maestría (No. de registro 335839) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Esta investigación fue realizada gracias al apoyo económico brindado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, clave del proyecto: IN208714, Síntesis de derivados de 2-benzazepinas.

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM.

Al CONACYT por el apoyo económico recibido a través de una beca de maestría (No. de registro 335839).

Al PAPIIT por el apoyo económico para el proyecto: IN208714.

Al Dr. Francisco Yuste López por su paciencia y su guía durante el presente trabajo.

Al Dr. Rubén Sánchez Obregón por su apoyo durante la realización del presente trabajo.

A Eréndira Torales por todo el apoyo que he recibido siempre de ti.

A mi familia que me ha apoyado sin condición durante tanto tiempo.

A mis compañeros de laboratorio, Juan Venegas, Ricardo Rodríguez, Ignacio Pérez y Anielka Rosado.

A los miembros del jurado por sus valiosas observaciones del presente trabajo de tesis.

A los técnicos académicos del Instituto de Química por su apoyo para la realización de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
2. Benzazepinas	2
2.1 Métodos sintéticos	3
3. Objetivos	9
4. Resultados y Discusión	10
5. Conclusiones	18
6. Parte Experimental	19
6.1 Materiales y métodos generales	19
7. Referencias	29
APÉNDICE I	30

ÍNDICE DE FIGURAS, ESQUEMAS Y TABLAS

FIGURAS:

FIGURA 1 Estructura base de las THBAs.	2
FIGURA 2 Ejemplos de THBAs con actividad farmacológica.	3
FIGURA 3 Espectro de RMN de la mezcla 24a + 24a' .	13

ESQUEMAS:

ESQUEMA 1 Síntesis de THBAs de Nagumo.	4
ESQUEMA 2 Preparación de 2-THBAs por Couture.	5
ESQUEMA 3 Preparación de 2-THBAs vía una reacción Friedel-Crafts intramolecular.	6
ESQUEMA 4 Influencia de los sustituyentes en el anillo aromático para la ciclación.	6
ESQUEMA 5 Síntesis de THBAs quirales por Inui y Kamikura.	7
ESQUEMA 6 Propuesta sintética para la obtención de 2-THBAs quirales.	10
ESQUEMA 7 Síntesis de (+)-(<i>S</i>)- <i>p</i> -toluenosulfonamida.	10
ESQUEMA 8 Síntesis de <i>N</i> -acilsulfonamida 23 .	11
ESQUEMA 9 Posible mecanismo para la alquilación de 23 .	17

TABLAS:

TABLA 1 Optimización en la alquilación del enolato de la <i>N-p</i> -toluenosulfonamida 23 .	12
TABLA 2 <i>C</i> -Alquilación de la <i>N</i> -acil- <i>p</i> -toluenosulfonamida 23 .	14
TABLA 3 <i>N</i> -Alquilación de la <i>N</i> -acil- <i>p</i> -toluenosulfonamida 24 .	15
TABLA 4 <i>N</i> -Desulfonilación y ciclación Pictet-Spengler de 25 .	16

Abreviaturas

Ac	Acetilo
Bn	Bencilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et	Etilo
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propilo
KHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LTMP	Tetrametilpiperidina de litio
M	Molaridad
Me	Metilo
mmol	milimol
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
NEt ₃	Trietilamina
OMe	Metoxilo
<i>o</i> -	orto
<i>p</i> -	para

Ph	Fenilo
rd	Relación diasteromérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
SAMP	(S)-(-)-1-Amino-2-(metoximetil)pirrolidina
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -Butilo
Ts	Tosilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THB	Tetrahidrobenzazepina
THF	Tetrahidrofurano
TMG	1,1,3,3-Tetrametilguanidina
TMS	Tetrametilsilano
Tol	Tolilo

1. Introducción

Esta tesis está centrada, en el estudio y aplicación de las propiedades del grupo sulfinilo como auxiliar quiral. Estas propiedades están basadas en su peculiar estructura química, caracterizada por tres factores fundamentales: (a) un tamaño muy diferente de sus sustituyentes, que le capacita para discriminaciones estereoselectivas basadas en factores estéricos; (b) un considerable momento dipolar del enlace S-O, que le confiere también una capacidad de discriminación por factores estereoelectrónicos; (c) la presencia de dos centros básicos (un átomo de oxígeno y un par de electrones no compartido del azufre) de naturaleza muy diferente, que permite su asociación con distintos ácidos, y a la vez es capaz de discriminar entre ellos. Todo esto, unido a su notable estabilidad configuracional, ha determinado que su presencia en sustratos y reactivos haya resultado decisiva para controlar el curso estereoquímico de muchos tipos de reacciones. Por otra parte, su versatilidad química ha permitido minimizar y, a veces, anular el principal inconveniente de todos los inductores quirales, el incremento del número de etapas de la secuencia sintética (introducción y eliminación del auxiliar), ya que estas pueden aprovecharse para introducir otras funciones necesarias en el plan sintético.

En esta tesis, se pretende realizar estudios dirigidos a la alquilación diastereoselectiva de cinamil-*p*-toluenosulfonamidas, intermediarios útiles en la síntesis asimétrica de 2-benzazepinas-3-onas 4-alquilsubstituídas, empleando al grupo sulfinilo como inductor quiral.

2. Benzazepinas

Las tetrahydrobenzazepinas (THBA) son compuestos que poseen un anillo de siete miembros aza-heterociclo fusionado con una unidad aromática (Figura 1); este tipo de estructuras se han encontrado en una gran cantidad de productos naturales y farmacéuticos.^{1a}

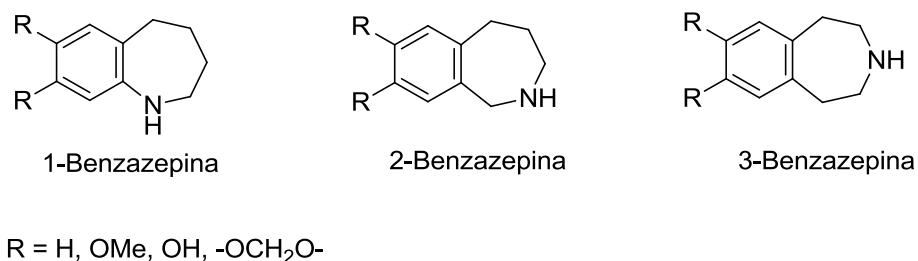


Figura 1. Estructura base de las THBAs.

Diversas investigaciones han revelado que particularmente las benzazepinas y muchos de sus derivados presentan importantes propiedades farmacológicas como neurolépticos y neurotrópicos. Algunos derivados tratan las enfermedades cardiovasculares, especialmente la hipertensión y el glaucoma, otros se usan como agentes anti-arrítmicos, también actúan sobre el sistema nervioso central y se recomiendan para el tratamiento de desórdenes estomacales.^{1a} Compuestos como la capsazepina **I**, disponible comercialmente, es un agonista de los receptores del vaniloide (VR1) utilizado en el tratamiento de enfermedades neuropáticas;^{1b} el compuesto **II** es un agente antibacterial gram-positivo,^{1c} **III** es un potente receptor antagonista^{1d} y la 2-benzazepina **IV** y sus derivados son buenos para promover la migración epitelial con excelente proliferación. Estos compuestos son excelentes candidatos para el diseño de nuevos fármacos que sirvan para el tratamiento de heridas cutáneas² (Figura 2).

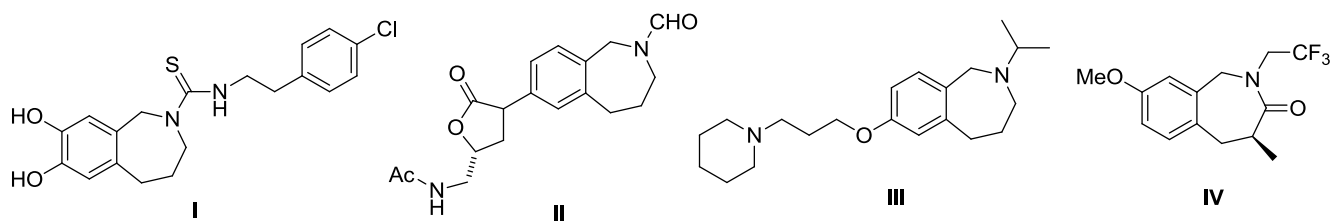


Figura 2. Ejemplos de THBAs con actividad farmacológica.

El desarrollo sintético de este tipo de sistemas de benzazepinas y sus diferentes isómeros se inició en 1960, con el descubrimiento de estos compuestos como metabolitos secundarios de alcaloides de *Amarilidaceae* y *Papaveraceae*, lo que motivó el desarrollo de diferentes métodos de síntesis de estos compuestos heterocíclicos. Actualmente se siguen desarrollando nuevos métodos de síntesis asimétrica que ofrezcan rutas más accesibles, que los procesos sintéticos sean rápidos y eficaces de manera que se puedan lograr obtener compuestos con alta pureza enantiomérica, los cuales pudieran servir como productos de partida para la obtención de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas potenciales.

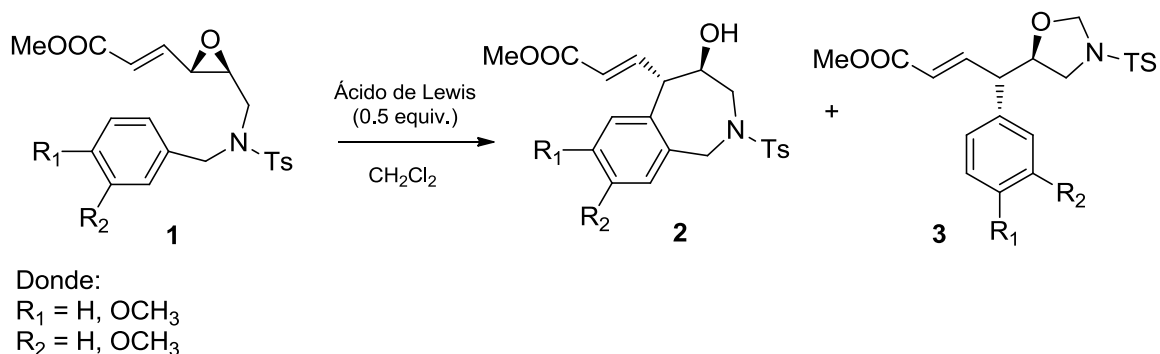
2.1 Métodos sintéticos

El análisis de la estructura del anillo de las THBA en sus diferentes isómeros, sugiere la existencia de al menos dos rutas sintéticas generales: la primera consiste en un acoplamiento intramolecular C-C de bencenos mono- y di-sustituidos y la segunda ruta consiste en la formación intramolecular del enlace C-N para la formación del anillo de siete miembros a partir del sustrato adecuado.

La síntesis de 2-benzazepinas se ha realizado por lactamización,^{3a} ciclación mediante metales de transición,^{3b} empleando la reacción de Heck por cierre del anillo mediante la reacción de metátesis,^{3c} por medio de reacciones de radicales libres^{3d} y empleando inductores quirales.²

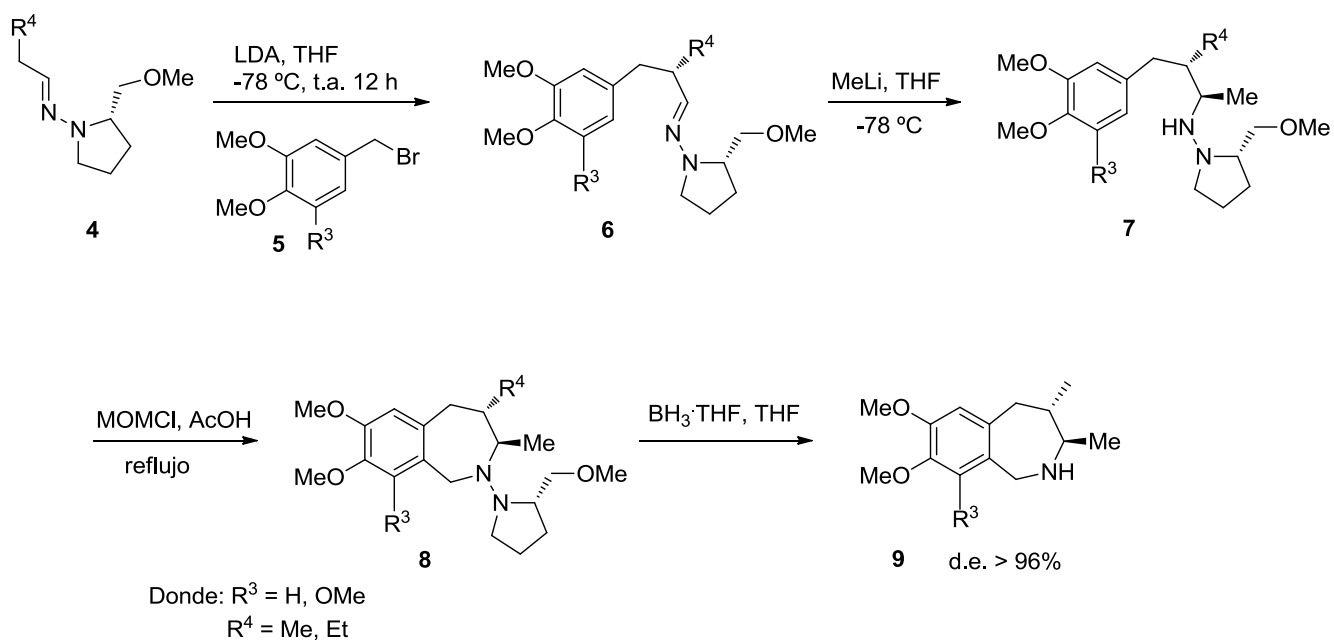
Para la construcción del anillo de la 2-benzazepina, Nagumo *et al.*⁴ describieron una estrategia sintética partiendo de un sustrato genérico, un viniloxirano **1**, que por medio de una ciclación tipo Friedel-Crafts intramolecular *7-endo*, catalizada por diferentes ácidos de

Lewis, lograron obtener la tetrahidro-2-benzazepina **2**, teniendo además en menor proporción la oxazina **3** (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de THBAs de Nagumo.

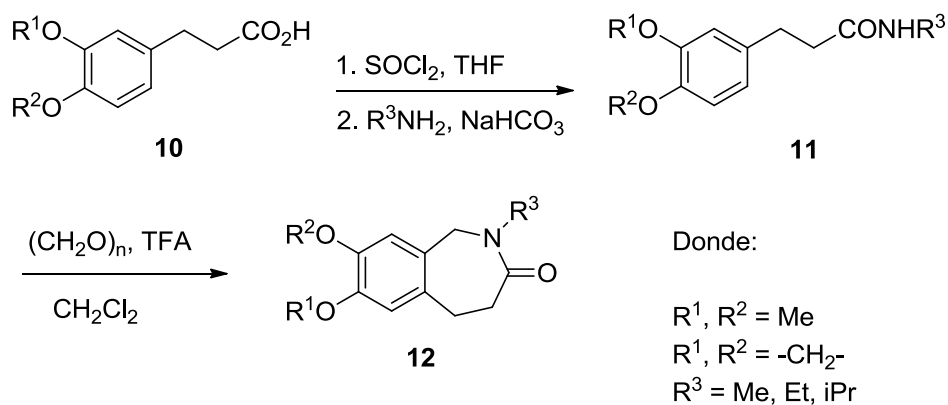
Couture *et al.* describen un método para la síntesis de 2,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepinas-3,4-disustituidas con altos excesos diastereoméricos, usando un derivado de la prolina como auxiliar quiral.⁵ Esta ruta sintética (Esquema 2) proviene de un protocolo bien establecido. El primer paso fue la síntesis de la SAMP-hidrazona, a partir de un aldehído alifático y la hidrazina (*S*)-(-)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina (SAMP) enantioméricamente pura, dando como producto las hidrazonas quirales **4**. El siguiente paso fue la alquilación de la hidrazona con diferentes bromuros de bencilo trisustituidos, seguida de una adición nucleofílica 1,2 de un reactivo organometálico al doble enlace C=N; la ciclometilación se llevó a cabo con el clorometil metil éter en ácido acético, dando como producto las hidrazinas cíclicas **8**, que por tratamiento con diborano generaron las 2-benzazepinas correspondientes **9** (Esquema 2).



Esquema 2. Preparación de 2-THBAs por Couture.

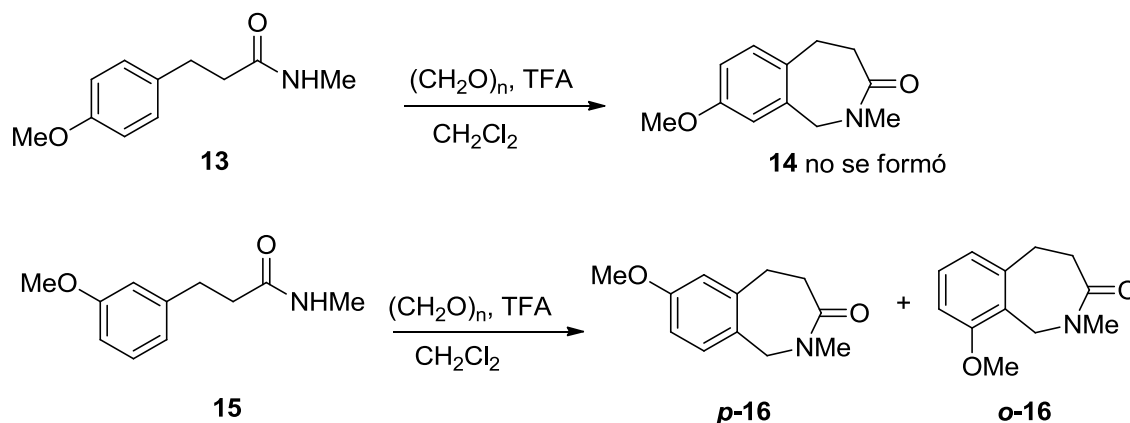
Aunque una de las estrategias sintéticas más convenientes para la obtención de 2-benzazepinas es a través de una ciclación radicalaria, esta metodología se dificulta debido a que se obtienen diversos sub-productos y por la remoción de los derivados del hidruro de estaño de la mezcla del crudo de reacción que son empleados en este tipo de síntesis.^{3d} Además, los compuestos de estaño son usualmente tóxicos y esto representa un problema en la preparación de compuestos bioactivos. Es por ello, que se buscan nuevas metodologías que permitan la obtención de 2-benzazepinas con reactivos menos tóxicos.

Recientemente Inui y Kamimura describieron un nuevo método para preparar 2-benzazepinas vía una reacción intramolecular tipo Pictet-Spengler.² La síntesis de los derivados de 2-benzazepinas partió del ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico **10** el cual se hizo reaccionar con cloruro de tionilo para formar el cloruro de ácido y posterior reacción con diferentes aminas primarias. La reacción de ciclación de las amidas **11** se realizó con paraformaldehído en presencia de TFA para generar las diferentes 2-benzazepinas **12** (Esquema 3).



Esquema 3. Preparación de 2-THBAs vía una reacción Friedel-Crafts intramolecular.

La reacción de ciclación presentada en el Esquema 4, depende de la posición del sustituyente metoxilo en el anillo aromático. El tratamiento de la amida derivada del ácido 4-metoxifenilpropiónico **13** con paraformaldehído no produjo la esperada benzazepina **14**. Sin embargo, la amida derivada del ácido 3-metoxifenilpropiónico **15**, dio como producto de la ciclación el compuesto *p*-**16** en un 27% de rendimiento; el mayor rendimiento que se pudo obtener fue del 34% al aumentar la temperatura de reacción, observándose la formación de dos isómeros *p*-**16** y *o*-**16** en una relación de 80:20, respectivamente.

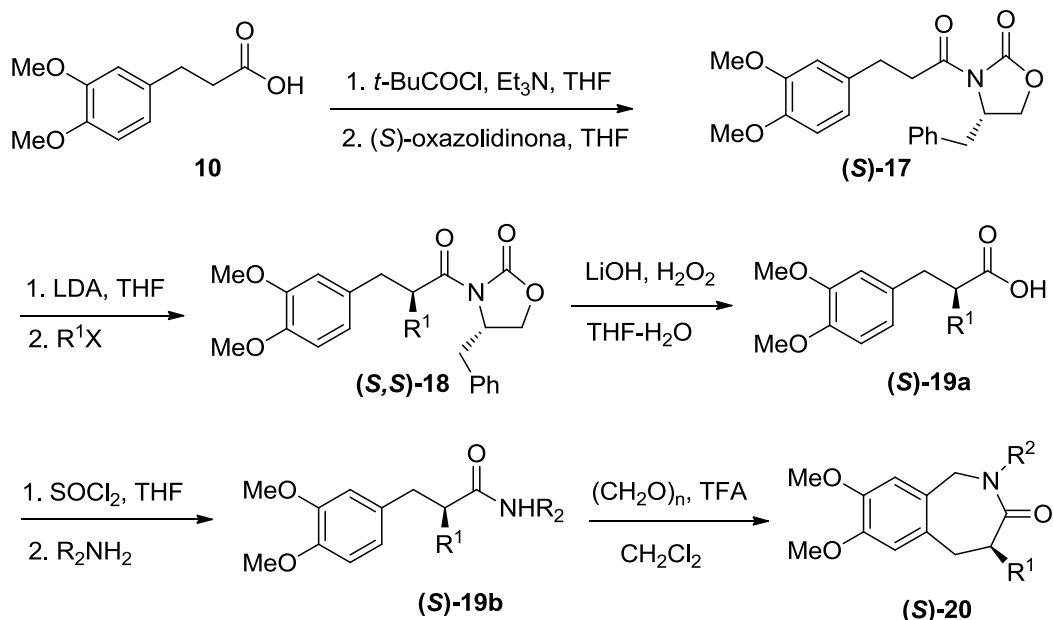


Esquema 4. Influencia de los sustituyentes en el anillo aromático para la ciclación.

Estos resultados indican claramente que la ciclación requiere que el sustituyente metoxilo del anillo aromático se encuentre en la posición *orto* y *para* con respecto al carbono en donde se llevará a cabo la ciclación. Los autores proponen que el mecanismo de la reacción implica la formación de un ión imínio, el cual es generado de la reacción de la amida y formaldehído.

Este intermedio sufre una reacción de tipo Friedel-Crafts vía una adición electrofílica del ión iminio sobre el anillo aromático, obteniéndose la 2-benzazepina. Esta reacción es un ejemplo clásico de la reacción de Pictet-Spengler.

Para la obtención de 2-benzazepinas quirales,² se realizaron reacciones de alquilación asimétrica de la posición 4 de la 2-benzazepina, empleando aditivos quirales como la esparteína. Sin embargo, esto condujo a productos racémicos. Por esta razón, se propuso llevar a cabo la reacción de alquilación asimétrica, empleando una oxazolidinona como inductor quiral para la síntesis de 2-benzazepinas-4-sustituidas vía una reacción intramolecular tipo Pictet-Spengler. El precursor de la reacción de alquilación se preparó a partir del ácido 3,4-dimetoxifenilpropiónico **10** via el método usual para dar el compuesto (S)-**17** en un 91% de rendimiento. La reacción de alquilación estereoselectiva se realizó con varios halogenuros de alquilo, utilizando LDA como base en THF, para dar los compuestos (S,S)-**18**. Los productos de alquilación se sometieron a una reacción de hidrólisis en presencia de LiOH y H₂O₂ para producir los ácidos carboxílicos quirales (S)-**19a**, que por reacciones posteriores de amidación y ciclación, generaron las 2-benzazepinas enantioméricamente puras (S)-**20** (Esquema 5).



Donde:

R¹ = Me, CH₂=CHCH₂-, Bn

R² = Me, Et, nPr

Esquema 5. Síntesis de THBAs quirales por Inui y Kamikura.

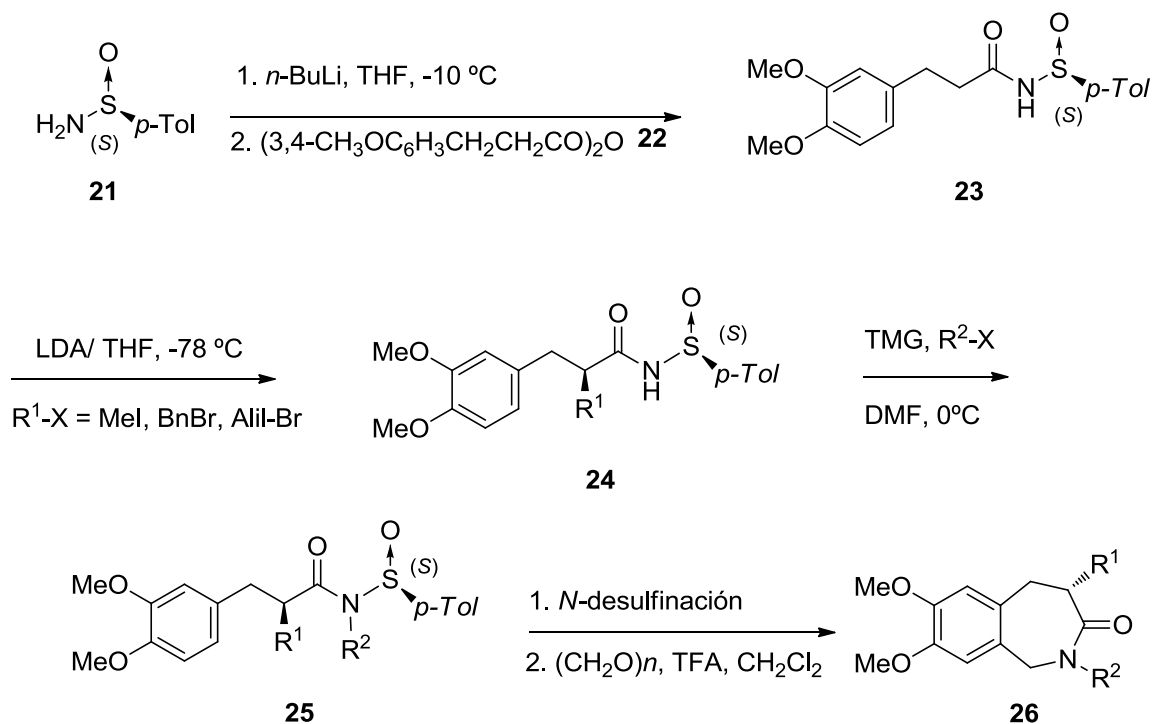
Con base a los antecedentes anteriores y con el deseo de contribuir a la síntesis de compuestos derivados de 2-benzazepinas con posible actividad farmacológica y de seguir realizando estudios sobre el comportamiento del grupo sulfinilo, se plantean los siguientes objetivos.

3. Objetivos

- Evaluar las reacciones de alquilación de enolatos de amida que implican un control remoto de la estereoselectividad a través de un proceso de inducción asimétrica 1,4.
- Llevar a cabo una síntesis diastereoselectiva corta y eficiente de derivados de 2-benzazepinas-3-onas 4-alkilsubstituídas, empleando al grupo sulfinilo como inductor quiral, para mantener el control de la configuración del carbono alfa al grupo carbonilo de las *N-p*-toluenosulfinamidas intermediarias.
- Sintetizar diversos derivados de 2-benzazepinas a través de una reacción intramolecular de tipo Pictet-Spengler.

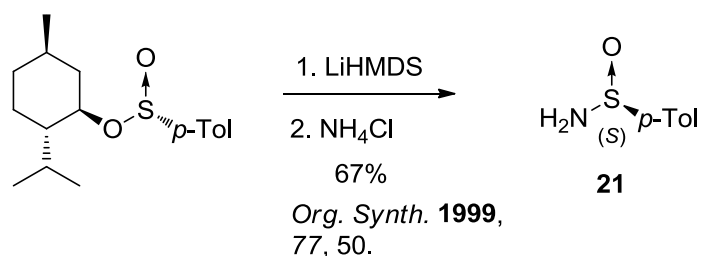
4. Resultados y Discusión

La metodología originalmente propuesta para la síntesis enantioselectiva de derivados de 2-benzazepinas se presenta en el Esquema 6.



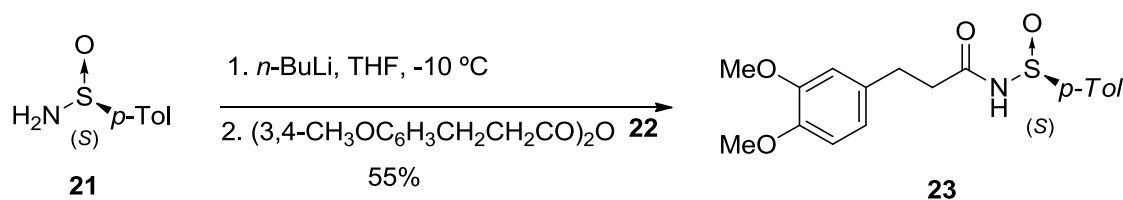
Esquema 6. Propuesta sintética para la obtención de 2-THBAs quirales.

El producto inicial de partida **21** se obtuvo en 67% en rendimiento tratando el (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo con LiHMDS bajo la metodología establecida por Davis (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de (+)-(*S*)-*p*-toluenosulfinamida.

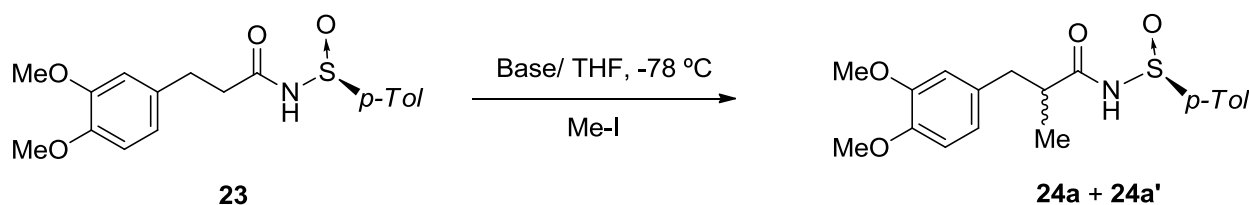
Siguiendo la metodología propuesta por Ellman y García-Ruano,⁶ se llevó a cabo la reacción de acilación de la *N*-sulfonamida **21** generando el amiduro con *n*-BuLi en THF a -78 °C y añadiendo rápidamente el anhídrido simétrico del ácido 3,4-dimetoxifenilpropiónico **22**. De esta manera se obtuvo la *N*-acilsulfonamida **23** con 55% de rendimiento.



Esquema 8. Síntesis de *N*-acilsulfonamida **23**.

Una vez obtenido el compuesto **23**, se probaron diversas condiciones de reacción para la alquilación diastereoselectiva de los enolatos derivados de **23**, empleando diferentes bases tales como LDA, LiHMDS, KHMDS y LTMP y aditivos (HMPA y LiCl). Como reacción modelo para efectuar la optimización de la alquilación se eligió yodometano como electrófilo para la alquilación de la *N*-acil-*p*-toluenosulfonamida **23**. En un experimento típico, **23** se trató con la base (2.5 equiv) en THF a -78 °C y se aumentó la temperatura de la solución a 25 °C para asegurar la doble desprotonación. Posteriormente se enfrió nuevamente a -78 °C, se agregó un aditivo y se adicionó el electrófilo. La mezcla resultante se agitó durante varias horas (TLC) y se detuvo la reacción hidrolizando con una solución saturada de NH₄Cl, para obtener después de la purificación el producto alquilado **24**. Se observó que tanto con la LDA como con la LTMP en THF se generaba los mayores rendimientos, mientras que con las menos básicas LiHMDS o KHMDS, la desprotonación no ocurría (Tabla 1). De acuerdo con lo anterior, se decidió utilizar LTMP/THF/-78°C como base para efectuar la desprotonación de **23**.

Tabla 1. Optimización en la alquilación del enolato de la *N-p*-toluenosulfonamida **23**.



Entrada	Base	Aditivo	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) 24a + 24a'
1	LDA		-78	36
2	LDA	HMPA	-78	59
3	LDA	HMPA	-40	28
4	LiHMDS	HMPA	-78	NR
5	KHMDS	HMPA	-78	NR
6	LTMP		-78	71
7	LTMP	HMPA	-78	69
8	LTMP	HMPA	-100	51
9	LTMP	LiCl	-78	57

Desafortunadamente, las relaciones diastereoméricas (rd) no pudieron ser determinadas directamente del espectro de RMN ^1H en el crudo de la reacción puesto que ninguna de las señales duplicadas se separaba lo suficiente para ser integradas adecuadamente. En la Figura 3 se presenta el espectro de RMN ^1H de la mezcla **24a + 24a'** donde es posible observar un exceso diastereomérico en las señales correspondientes al metilo unido al carbono α al carbonilo, por lo que se decidió continuar con los experimentos empleando otros electrófilos. De esta forma, tanto el sentido de la inducción asimétrica como lo excesos diastereoméricos obtenidos en las reacciones de alquilación de la sulfonamida **23** fueron determinados por correlación química con las 2-benzazepinas **26** obtenidas como productos finales.

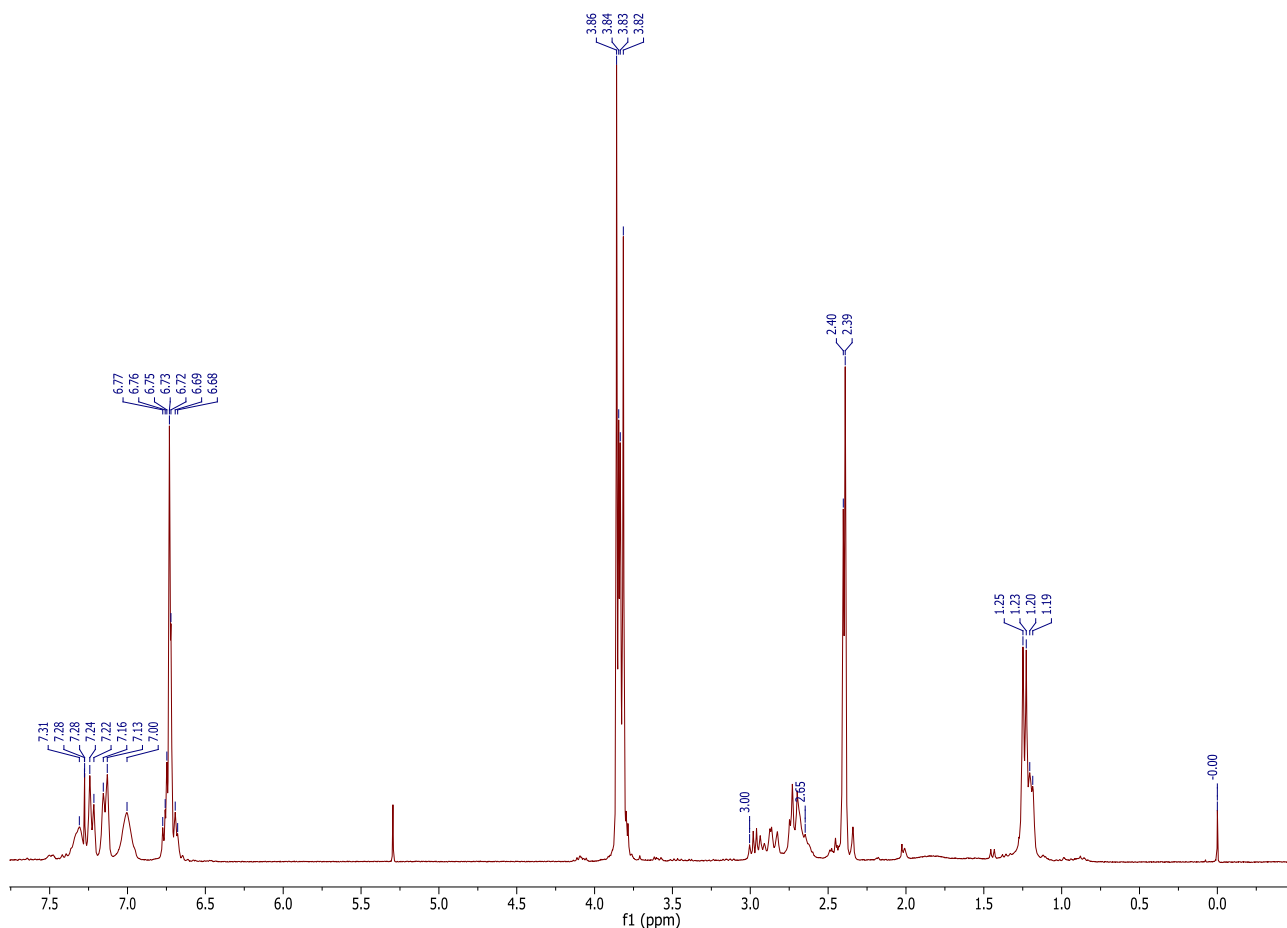
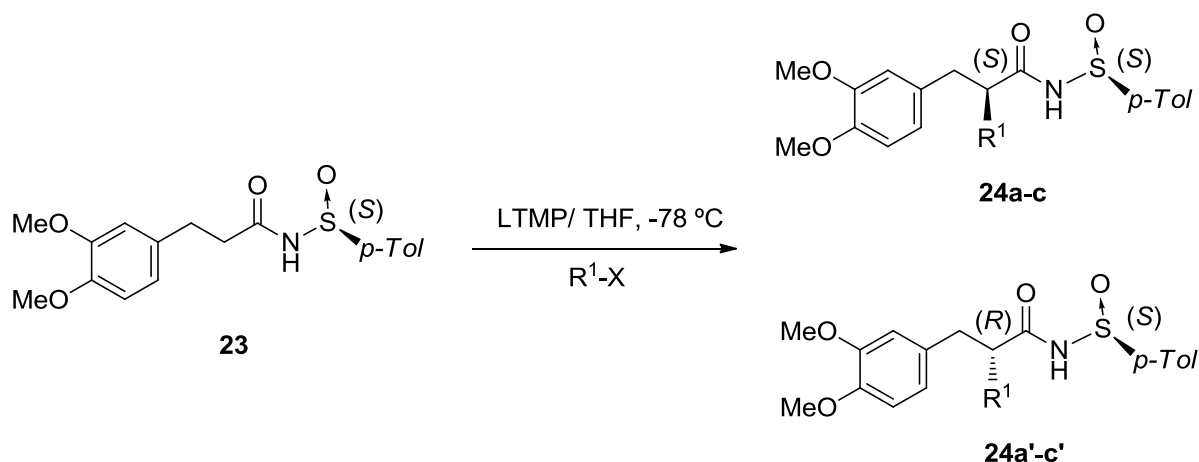


Figura 3. Espectro de RMN ^1H de la mezcla **24a** + **24a'**.

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas para la alquilación diastereoselectiva de los enolatos derivados de la amida **23**, se procedió a realizar las reacciones de alquilación empleando diversos agentes alquilantes. La *N*-acil-*p*-toluenosulfonamida **23** disuelta en THF se trató con 2.5 equiv de LTMP (formada *in situ* de TMP y *n*-BuLi) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente para asegurar la desprotonación completa y la alquilación del enolato de litio se llevó a cabo adicionando el agente alquilante a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 4 h, la mezcla resultante se hidrolizó con una solución saturada de NH_4Cl . La separación cromatográfica de las mezclas obtenidas no permitió obtener los isómeros en su forma diastereomericamente pura, de manera que su caracterización se llevó a cabo de los datos espectroscópicos obtenidos de las mezclas diastereoméricas. En la Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos en las reacciones de los enolatos de litio derivados de **23** con yoduro metilo, bromuro de bencilo y bromuro de alilo.

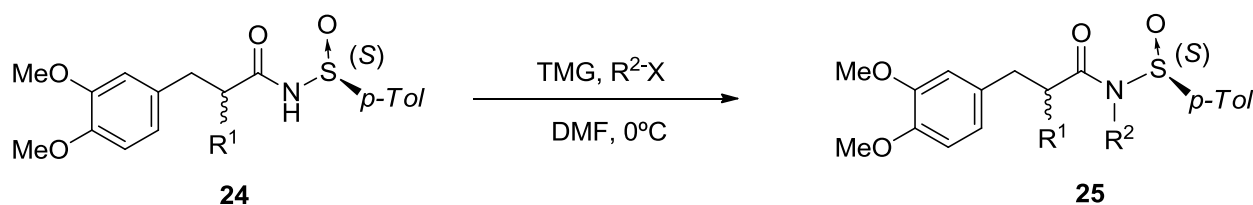
Tabla 2. C-Alquilación de la *N*-acil-*p*-toluenosulfonamida **23**.



Entrada	R^1-X	Mezcla diastereomérica	Rendimiento ^a (%)
1	Me-I	24a + 24a'	71
2	Bn-Br	24b + 24b'	87
3	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$	24c + 24c'	73

^a Rendimiento aislado de la mezcla diastereomérica.

En este punto del proyecto se desconocía la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico creado. Una vez que se realice la alquilación del átomo de nitrógeno y la *N*-desulfonilación para obtener **25**, este último producto se someterá a la reacción intramolecular tipo Pictet-Spengler en presencia de paraformaldehído y ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 para producir las 2-benzazepinas enantioméricamente puras **26** de acuerdo al protocolo ya descrito.² Por comparación de los datos de rotación óptica de los productos obtenidos con los ya descritos en la literatura² será posible determinar tanto la configuración absoluta del centro estereogénico formado como la diastereoselectividad de las reacciones de alquilación de la sulfonamida **23**. Una vez obtenidas las sulfonamidas alquiladas **24**, éstas se sometieron a una reacción de *N*-alquilación empleando un agente alquilante (Me-I o Et-Br), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) y DMF como disolvente, a 0°C , para obtener *N*-Me- o *N*-Et-*N*-acil-*p*-toluenosulfonamidas **25** con rendimientos excelentes (Tabla 3).

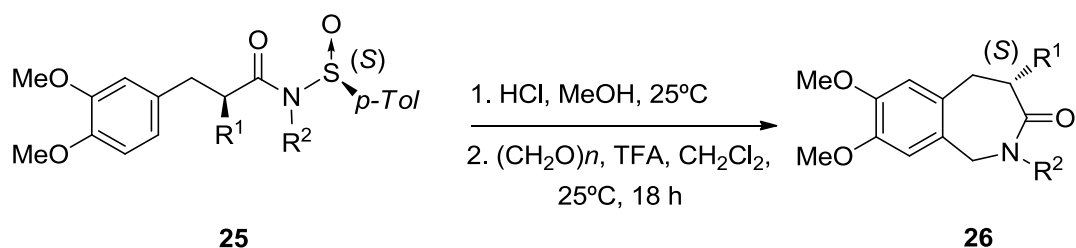
Tabla 3. *N*-Alquilación de la *N*-acil-*p*-toluenosulfonamida **24**.

Entrada	R^1	R^2-X	Mezcla diastereomérica	Rendimiento ^a (%)
1	Me	Me-I	25a + 25a'	95
2	Bn	Me-I	25b + 25b'	87
3	$CH_2=CH-CH_2-$	Me-I	25c + 25c'	84
4	Me	Et-Br	25d + 25d'	92

^a Rendimiento aislado de la mezcla diastereomérica.

Antes de efectuar la reacción de ciclación intramolecular de Pictet-Spengler para obtener las 2-benzazepinas, era necesario eliminar el inductor quiral. Inicialmente, la *N*-desulfonilación de **25** se intentó utilizando ácido trifluoroacético (TFA); sin embargo, la reacción no procedió recuperándose por completo la sulfonamida **25**. Buscando alternativas para efectuar esta transformación, se encontró que el tratamiento básico (NaOH en MeOH) de *N*-acetil-*N*-*t*-butansulfonamidas provoca la hidrólisis del grupo acetilo mientras que el tratamiento con una solución de HCl_g seco en metanol provoca la ruptura del enlace N-S.⁷ De acuerdo con lo anterior, el tratamiento de **25** con una solución metanólica saturada de HCl gaseoso generó las amidas *N*-desulfoniladas correspondientes, las cuales fueron sujetas a las condiciones de reacción de Pictet-Spengler (paraformaldehído, TFA, CH_2Cl_2 , $25^\circ C$, 18 h) para producir las 2-benzazepinas **26** con rendimientos y enantioselectividades moderados (Tabla 4).

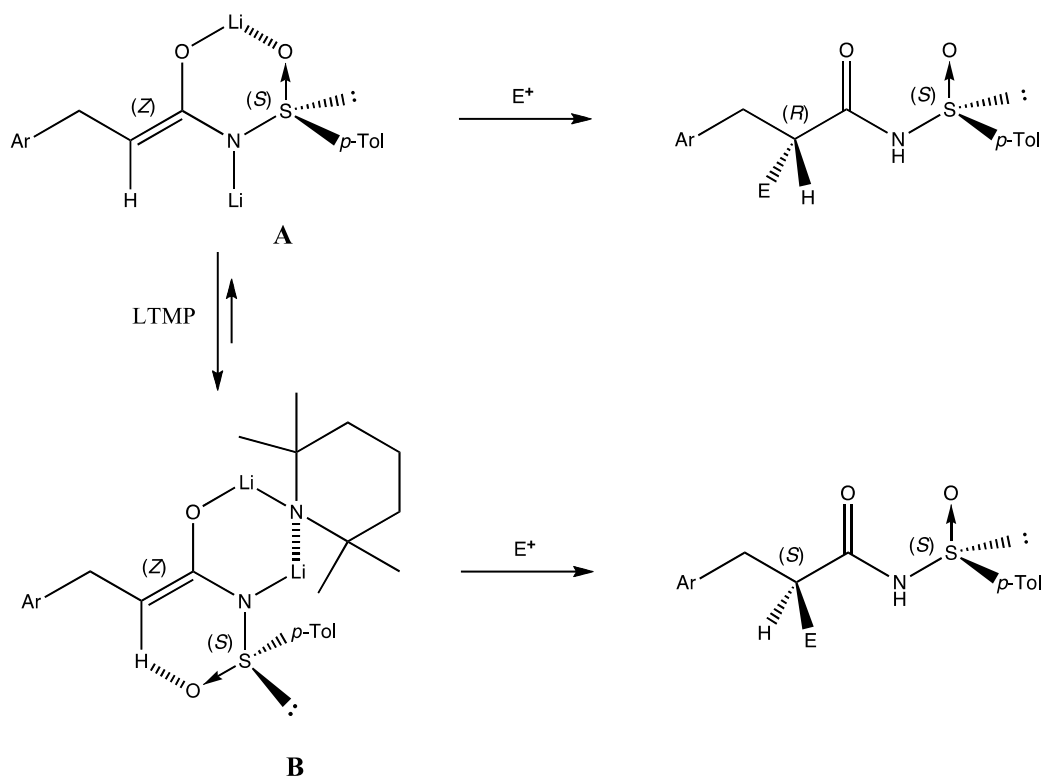
Tabla 4. *N*-Desulfonilación y ciclación Pictet-Spengler de **25**.



Entrada	R ¹	R ²	Producto 26	Rendimiento ^a (%)	re ^b
1	Me	Me	26a	76	71:29
2	Bn	Me	26b	67	69:31
3	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Me	26c	58	57:43
4	Me	Et	26d	68	73:27

^a Rendimiento de producto aislado. ^b Relación enantiomérica obtenida por comparación de los valores de rotación óptica con los informados en la referencia 2 (ver Parte Experimental).

La formación de los isómeros mayoritarios de configuración (S) en las reacciones de alquilación de la sulfonamida **23** se puede explicar en términos de los estados de agregación en el enolato. De acuerdo con antecedentes en la literatura, cuando la sulfonamida **23** es tratada con 2.5 equiv de LTMP la geometría del enolato deberá ser Z. Se propone que inicialmente se forme el enolato **A** y que éste adopte una conformación favorecida por la coordinación C-O-Li-O-S.* En este arreglo, el grupo voluminoso *p*-tolilo bloquea la cara *Si* de manera que la adición del electrófilo ocurra por la cara opuesta (cara *Re*) para dar los diastereoisómeros minoritarios 2*R*,(S)S. Por otro lado, el enolato **A** puede adicionar una molécula de TMP para producir el estado de agregación **B**. En este caso, una molécula de la base se coordina con los fragmentos C-O-Li y N-Li y el oxígeno del sulfóxido forma un puente de hidrógeno con el protón vinílico, de tal forma que el grupo *p*-tolilo bloquea ahora la cara *Re* del enolato **B**. Esto da como resultado que la adición del electrófilo ocurra por la cara *Si* produciendo los diastereoisómeros mayoritarios 2*S*,(S)S (Esquema 9).



Esquema 9. Posible mecanismo para la alquilación de **23**.

5. Conclusiones

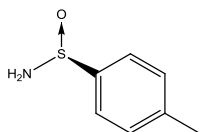
- Se llevó a cabo con éxito la síntesis asimétrica de algunos derivados de 2-benzazepin-3-onas-4-alquilsustituídas con buenos rendimientos mediante una metodología, corta y eficiente empleando una reacción de Pictet-Spengler intramolecular. Sin embargo, los excesos enantioméricos de los productos obtenidos fueron más bajos que los esperados.
- Se determinó que la alquilación asimétrica de enolatos de amida empleando el grupo sulfinilo como auxiliar quiral, no transcurre con buena diastereoselectividad posiblemente debido a los efectos de los estados de agregación de los enolatos.

6. Parte Experimental

6.1 Materiales y métodos generales.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de fusión Culatti en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en matraces de vidrio secados en estufa y bajo atmósfera de argón y se monitorearon utilizando cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas Kieselgel G60 F254 y fueron visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados utilizando los procedimientos descritos en la literatura. Las purificaciones por cromatografía flash fueron realizadas empleando sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20°C y la concentración esta expresada en g/100 mL. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos en un espectrómetro Jeol Eclipse a 300 y 75 MHz, respectivamente utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros de masas fueron determinados con el equipo Jeol ACCUTOF JMS-T100LC.

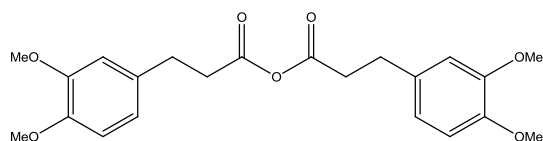
(S)-(+)-*p*-Toluenosulfinamida (21).



A una solución de LiHMDS (44 mmol) preparada a partir de hexametildisilazano (9.28 mL) y *n*-BuLi (20.37 mL de una solución 2.16 M en THF) en THF (50 mL) enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón se agregó, via cánula, una solución de (S)-(-)-*p*-toluenosulfonato de mentilo (5.0 g, 16.98 mmol) en THF (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h, en seguida se agregó una solución saturada de NH_4Cl (25 mL) y la agitación se continuó durante una hora más. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (2x100 mL), la fase orgánica se lavó con agua (2x50 mL), secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se recristalizó de hexano para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 67%, p.f. 111-113°C (Lit.⁸ p.f. 113°C), $[\alpha]_{\text{D}} = +82.0$ (c 0.975, CHCl_3) [Lit.⁸ $[\alpha]_{\text{D}} = +79.2$ (c 1.0,

CHCl₃]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 4.26 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 143.4, 141.4, 129.5, 125.3, 21.3.

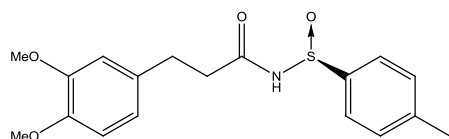
Anhídrido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanóico (**22**).



A una solución del ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico (4.2 g, 20 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ seco enfriada a 0°C se agregó (1.92 g, 10 mmol) del clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-

etilcarbodiimida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se lavó con HCl 1M (3 x 15 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y concentró para obtener un sólido color blanco, p.f. 48-50°C, el cual se utilizó sin purificar en la siguiente reacción; IR (KBr) 1804, 1742, 1514, 1022 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6.81-6.65 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.73 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 148.1, 147.8, 132.3, 120.2, 111.8, 111.5, 56.0, 55.9, 37.2, 29.9.

(*S*)-(+)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)propanamida (**23**).



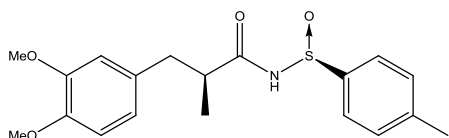
A una solución de **21** (0.50 g, 3.22 mmol) en THF (20 mL) enfriada a -78°C se adicionó *n*-BuLi (2.93 mL, 2.1 equiv de una solución 2.29 M en THF). Al cabo de 20 min se adicionó

una solución del anhídrido **22** (1.55 g, 3.86 mmol, 1.2 equiv) en 20 mL de THF. La reacción se agitó durante 1 h. Se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash empleando como eluyente un sistema 2:1 hexano/ AcOEt para obtener **23** como un sólido blanco p.f. 78-79°C con un rendimiento de 55%. [α]_D = +50.9 (c 1.02, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (señal ancha, 1H), 7.28 y 7.22 (sistema AA'BB', 4H), 6.78-6.71 (m, 3H),

3.82 (s, 6H), 2.92 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.66 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 149.0, 147.6, 142.4, 140.1, 132.7, 129.9, 124.8, 120.4, 111.9, 111.4, 55.9 (2C), 38.0, 30.6, 21.5. HRMS (DART): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 348.1269; encontrado: 348.1269.

Procedimiento General para la C-Alquilación de la N-Acilsulfonamida **23**.

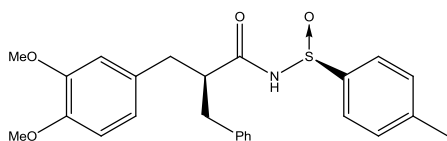
[2*S*, (S)*S*]- y [2*R*, (S)*S*]-3-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metil-N-(*p*-tolilsulfinil)propanamida (**24a** + **24a'**).



Un matraz redondo seco de 25 mL bajo atmósfera de argón se cargó con **30** (347 mg, 1 mmol) y THF (2 mL) y la solución resultante se enfrió a -78°C con un baño de acetona/hielo seco; en un segundo matraz se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP, 0.42 mL, 2.5 mmol) en THF (1 mL), la solución se enfrió a -78°C y se adicionó *n*-BuLi (2.5 mmol, 1.25 mL de una solución 2 M en THF). Al término de 30 min el matraz de reacción se puso a 0°C y enseguida se volvió a enfriar a -78°C . Entonces, se agregó la solución conteniendo **30** vía cánula, la mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 15 min, se llevó a temperatura ambiente por 30 min y nuevamente se enfrió a -78°C (la solución se tornó café oscuro); se adicionó el electrófilo (MeI, 0.31 mL, 5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a esa temperatura. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se juntaron, secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un sistema 7:3 hexano/AcOEt para obtener 71% de una mezcla diastereoisomérica de **24a** + **24a'** como un aceite viscoso de color amarillo. Diastereoisómero mayoritario [2*S*, (S)*S*]-**24a**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla de **24a** + **24a'**): δ 7.31 y 7.23 (sistema AA'BB', 4H), 6.80-6.65 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.00-2.60 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **24a** + **24a'**): δ 177.0, 149.0, 147.7, 142.0, 140.1, 131.8, 129.8, 124.8, 121.1, 112.3, 111.2, 55.9, 43.6, 40.3, 21.5, 17.2. Diastereoisómero minoritario [2*R*, (S)*S*]-**24a'**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla de **24a** + **24a'**): δ 7.14 y 7.00 (sistema AA'BB', 4H), 6.80-6.65 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.00-2.60 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, $J = 6.4$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **24a** + **24a'**): δ 177.0,

149.0, 147.7, 142.3, 140.4, 131.5, 130.0, 124.7, 121.1, 112.5, 111.2, 55.9, 43.5, 39.2, 21.5, 17.2. HRMS (DART): calculado para C₁₉H₂₄NO₄S [M+H]: 362.1426; encontrado: 362.1426.

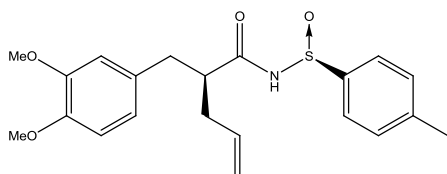
[2S, (S)S]- y [2R, (S)S]-2-Bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-(p-tolilsulfinil)propanamida (24b + 24b').



La alquilación de **23** (347 mg, 1mmol) con bromuro de bencilo (0.3 mL, 2.5 mmol) mediante el procedimiento general produjo una mezcla diastereoisomérica de **24b** + **24b'** en 87% de rendimiento como un sólido color blanco con p.f. 137-138°C.

Diastereoisómero mayoritario [2S, (S)S]- **24b**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla de **24b** + **24b'**): δ 8.08 (señal ancha, 1H), 7.31-7.13 (m, 5H), 7.06 y 6.84 (sistema AA'BB', 4H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.09-2.71 (m, 5H), 2.35 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, de la mezcla **24b** + **24b'**): δ 175.6, 149.1, 147.8, 142.1, 140.4, 138.8, 131.5, 129.8, 129.2, 128.7, 126.7, 124.6, 121.1, 112.3, 111.3, 55.9, 51.8, 38.4, 21.5. Diastereoisómero minoritario [2R, (S)S]- **24b'**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla de **24b** + **24b'**): δ 8.08 (señal ancha, 1H), 7.31-7.13 (m, 5H), 7.06 y 6.84 (sistema AA'BB', 4H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.09-2.71 (m, 5H), 2.35 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, de la mezcla **24b** + **24b'**): δ 175.6, 149.1, 147.8, 142.1, 140.4, 139.1, 131.3, 129.8, 129.2, 128.7, 126.5, 124.6, 121.1, 112.4, 111.3, 55.9, 51.8, 38.2, 21.5. HRMS (DART): calculado para C₂₅H₂₈NO₄S [M+H]: 438.1739; encontrado: 438.1741.

[2S, (S)S]- y [2R, (S)S]-2-(3,4-Dimetoxibencil)-N-(p-tolilsulfinil)pent-4-enamida (24c + 24c').



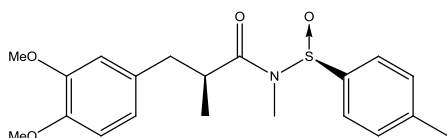
La alilación de **23** (347 mg, 1mmol) con bromuro de alilo (0.21 mL, 2.5 mmol) mediante el procedimiento general produjo una mezcla diastereoisomérica de **24c** + **24c'** en 73% de rendimiento como un sólido color blanco con p.f.

134-136°C. Diastereoisómero mayoritario [2S, (S)S]- **24c**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla **24c** + **24c'**): δ 7.37 (señal ancha, 1H), 7.26-7.15 (m, 4H), 6.79-6.69 (m, 3H), 5.87-5.74 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.97-2.76 (m, 2H), 2.58-2.44 (m,

2), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **24c** + **24c'**) δ 175.7, 149.0, 147.8, 142.0, 140.3, 134.8, 131.6, 129.7, 124.7, 121.1, 117.9, 112.3, 111.3, 55.9, 49.3, 38.2, 36.5, 21.5. Diastereoisómero minoritario [2*R*, (S)*S*]- **24c'**: RMN ^1H 300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **24c** + **24c'**): δ 7.37 (señal ancha, 1H), 7.26-7.15 (m, 4H), 6.79-6.69 (m, 3H), 5.87-5.74 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.97-2.76 (m, 2H), 2.58-2.44 (m, 2), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **24c** + **24c'**) δ 175.7, 149.0, 147.8, 142.3, 140.3, 134.8, 131.3, 129.9, 124.7, 121.1, 117.9, 112.5, 111.3, 55.9, 48.8, 37.5, 36.1, 21.5. HRMS (DART): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ [M+H]: 388.1582; encontrado: 388.1587.

Procedimiento General para la *N*-alquilación de las *N*-Acilsulfinamidas **24a-c**.

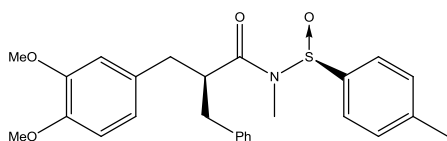
6.6.1 [2*S*, (S)*S*]- y [2*R*, (S)*S*]-3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*,2-dimetil-*N*-(*p*-tolilsulfinil)propanamida (**25a** + **25a'**).



En un matraz de 25 mL se colocó la mezcla de isómeros **24a** + **24a'** (210 mg, 0.58 mmol), se adicionó DMF (1.5 mL) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG, 95 μL , 0.76 mmol, 1.3 equiv). La solución resultante se enfrió a 0°C y se adicionó el electrófilo (MeI, 50 μL , 0.87 mmol, 1.5 equiv). La reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con AcOEt (10 mL), la fase orgánica se lavó con una solución 0.1 M de NaHSO_4 (3 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL) y se concentró en un rotavapor. El residuo orgánico se purificó por cromatografía flash con un sistema 5:1 hexano/AcOEt para obtener 95% de una mezcla diastereoisomérica de **25a** + **25a'** como un aceite de color amarillo. Diastereoisómero mayoritario [2*S*, (S)*S*]-**25a**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25a** + **25a'**): δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25a** + **25a'**): δ 177.5, 149.0, 147.8, 142.6, 138.2, 131.6, 130.2, 125.2, 121.1, 112.4, 111.4, 55.9, 40.6, 40.5, 24.9, 21.5, 17.9. Diastereoisómero minoritario [2*R*, (S)*S*]-**25b'**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25a** + **25a'**): δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (d,

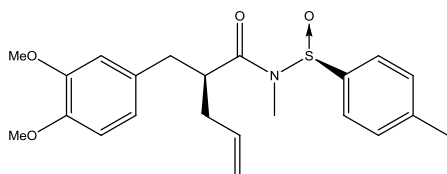
3H, $J = 6.8$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25a** + **25a'**): δ 177.4, 149.1, 147.9, 142.4, 138.6, 132.4, 130.0, 125.2, 121.2, 112.5, 111.5, 55.9, 40.5, 39.7, 24.8, 21.5, 18.9. HRMS (DART): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 376.1582; encontrado: 376.1580.

[2S, (S)S]- y [2R, (S)S]-2-Bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(p-tolilsulfinil)propanamida (25b + 25b').



La *N*-metilación de la mezcla **24b** + **24b'** (153 mg, 0.34 mmol) empleando DMF (1.5 mL), TMG (55 μL , 0.44 mmol) y MeI (31 μL , 0.51 mmol) produjo 87% de rendimiento de una mezcla diastereoisómerica de **25b** + **25b'** como un aceite de color amarillo. Diastereoisómero mayoritario [2S, (S)S]- **25b**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25b** + **25b'**): δ 7.40-7.19 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 3H), 6.50 (señal ancha, 2H), 3.98 (señal ancha, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25b** + **25b'**): δ 176.6, 149.5, 148.3, 142.4, 138.7, 131.3, 130.2, 129.7, 129.2, 126.9, 125.5, 121.5, 112.8, 111.9, 56.3, 48.6, 40.1, 39.2, 24.9, 21.7. Diastereoisómero minoritario [2R, (S)S]- **25b'**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25b** + **25b'**): δ 7.40-7.19 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 3H), 6.50 (señal ancha, 2H), 3.98 (señal ancha, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25b** + **25b'**): δ 176.5, 149.5, 148.3, 142.5, 139.9, 132.4, 130.2, 129.7, 129.4, 127.2, 125.5, 121.7, 113.0, 111.9, 56.3, 48.8, 40.7, 39.0, 24.8, 21.7. HRMS (DART): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 452.1895; encontrado: 452.1895.

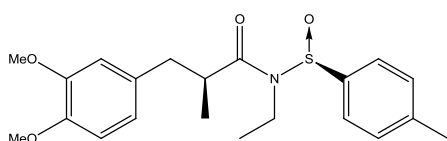
[2S, (S)S]- y [2R, (S)S]-2-(3,4-Dimetoxibencil)-N-metil-N-(p-tolilsulfinil)pent-4-enamida (25c + 25c').



La *N*-metilación de la mezcla **24c** + **24c'** (140 mg, 0.36 mmol) en DMF (1.5 mL) conteniendo TMG (59 μL , 0.47 mmol) y MeI (33 μL , 0.54 mmol) produjo 84% de

rendimiento de una mezcla diastereoisómerica de **25c** + **25c'** como un aceite incoloro. Diastereoisómero mayoritario [2*S*, (S)*S*]- **25c**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25c** + **25c'**): δ 7.51-7.28 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.84-6.58 (m, 3H), 5.94-5.76 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48-2.32 (m, 1H) 2.42 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25c** + **25c'**): δ 176.3, 149.0, 147.8, 142.5, 138.8, 135.2, 131.1, 130.1, 125.4, 121.1, 117.9, 112.4, 111.4, 55.9, 46.0, 38.5, 36.6, 24.9, 21.4. Diastereoisómero minoritario [2*R*, (S)*S*]- **25c'**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25c** + **25c'**): δ 7.51-7.28 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.84-6.58 (m, 3H), 5.94-5.76 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.48-2.32 (m, 1H) 2.35 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25c** + **25c'**): δ 176.3, 149.2, 147.9, 142.3, 138.2, 134.5, 132.1, 129.9, 125.2, 121.3, 118.1, 112.6, 111.4, 55.9, 45.3, 38.6, 38.3, 24.6, 21.4. HRMS (DART): calculado para C₂₂H₂₈NO₄S [M+H]: 402.1739; encontrado: 402.1733.

[2*S*, (S)*S*]- y [2*R*, (S)*S*]-3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-etil-2-metil-*N*-(*p*-tolilsulfinil) propanamida (25d** + **25d'**).**

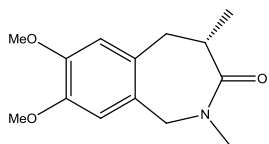


La reacción de *N*-etilación se llevó a cabo con la mezcla de isómeros **24a** + **24a'** (120 mg, 0.33 mmol), DMF (0.85 mL), TMG (54 μL, 0.43 mmol) y bromuro de etilo (EtBr, 36 μL, 0.49 mmol) para obtener 92% de rendimiento de una mezcla diastereoisómerica de **25d** + **25d'** como un aceite amarillo. Diastereoisómero mayoritario [2*S*, (S)*S*]- **25d**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25d** + **25d'**): δ 7.41 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.80-6.65 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (señal ancha, 1H), 3.35-3.00 (m, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 0.72 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25d** + **25d'**): δ 177.1, 149.0, 147.9, 142.5, 138.7, 132.7, 129.8, 125.4, 121.2, 112.4, 111.4, 56.0, 40.7, 40.6, 35.4, 21.5, 18.1, 14.6. Diastereoisómero minoritario [2*R*, (S)*S*]- **25d'**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, de la mezcla **25d** + **25d'**): δ 7.41 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.80-6.65 (m,

4H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (señal ancha, 1H), 3.35-3.00 (m, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 0.64 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , de la mezcla **25d** + **25d'**): δ 177.1, 149.1, 147.8, 142.7, 139.2, 131.7, 130.1, 125.4, 121.3, 112.6, 111.4, 56.0, 40.7, 39.8, 35.7, 21.5, 19.0, 15.0. HRMS (DART): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ [M+H]: 390.1739; encontrado: 390.1732.

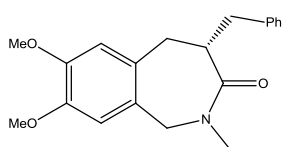
Procedimiento General para la formación de los derivados de 2-benzazepinas 26a-d.

(S)-7,8-Dimetoxi-2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-3(2H)-ona (26a).



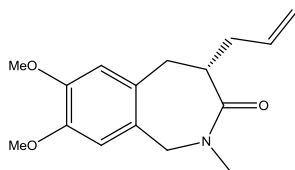
En un matraz de 25 mL se colocó la mezcla de isómeros **25a** + **25a'** (46 mg, 0.12 mmol), se adicionó una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol (1 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después, se agregó una solución saturada de NaHCO_3 (3 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (3 x 5 mL), secó con Na_2SO_4 y concentró a presión reducida para obtener el producto *N*-desulfínado el cual fue utilizado sin purificar en la siguiente reacción. A una solución del producto *N*-desulfínado en CH_2Cl_2 (4 mL) se adicionó paraformaldehído (26 mg, 0.86 mmol) y ácido trifluoroacético (0.16 mL, 2.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash empleando como eluyente un sistema 1:3 hexano/ AcOEt , para obtener 23 mg (76%) de **26a** como un sólido blanco con p.f. 168-170°C, $[\alpha]_D^{25} +46.21$ (c 1.03, CHCl_3); [Lit.¹ p.f. 197.5-198.0°C, $[\alpha]_D^{25} = +100.7^\circ$ (c 1.01, CHCl_3), 90% ee]. De acuerdo con los valores de rotación reportados el producto **26a** se obtuvo con 41.2% ee. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.16 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, $J = 17.2, 4.2$ Hz), 2.83 (dd, 1H, $J = 17.0, 12.8$ Hz), 1.25 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 148.8, 146.9, 130.1, 126.6, 113.9, 112.4, 56.4, 56.3, 54.0, 38.1, 35.6, 35.1, 17.9.

(S)-4-Bencil-7,8-dimetoxi-2-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-3(2H)-ona (26b).



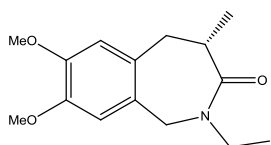
Se obtuvo **26b** (67%) como un sólido color blanco con p.f. 161-163°C, $[\alpha]_D +55.14$ (c 1.07, CHCl_3); [Lit.¹ aceite incoloro, $[\alpha]_D = +140.1^\circ$ (c 1.01, CHCl_3), 94% ee]. De acuerdo con los valores de rotación reportados el producto **26b** se obtuvo con 37.0% ee. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.16 (m, 5H), 6.54 (s, 2H), 5.15 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H, $J = 14.0, 5.8$ Hz), 3.04 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, $J = 17.1, 3.9$ Hz), 2.84 (dd, 1H, $J = 16.8, 13.0$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 14.0, 7.9$ Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 174.6, 148.5, 146.6, 140.4, 129.4 (2C), 128.5, 126.2, 126.1, 113.8, 112.1, 56.2, 56.0, 53.7, 42.2, 38.1, 35.3, 35.1.

(S)-4-Alil-7,8-dimetoxi-2-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-3(2H)-ona (26c).



Se obtuvo **26c** (58%) como un sólido color blanco con p.f. 135-137°C, $[\alpha]_D +13.33$ (c 0.78, CHCl_3); [Lit.¹ sólido blanco, $[\alpha]_D = +93.9^\circ$ (c 1.09, CHCl_3), 97% ee]. De acuerdo con los valores de rotación reportados el producto **26c** se obtuvo con 13.8% ee. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.96-5.82 (m, 1H), 5.19-5.02 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, $J = 17.0, 4.2$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $J = 17.0, 13.2$ Hz), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 148.5, 146.6, 136.8, 129.5, 126.1, 116.8, 113.7, 112.1, 56.2, 56.0, 53.7, 40.1, 36.3, 35.3, 35.1.

(S)-2-Etil-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-3(2H)-ona (26d).

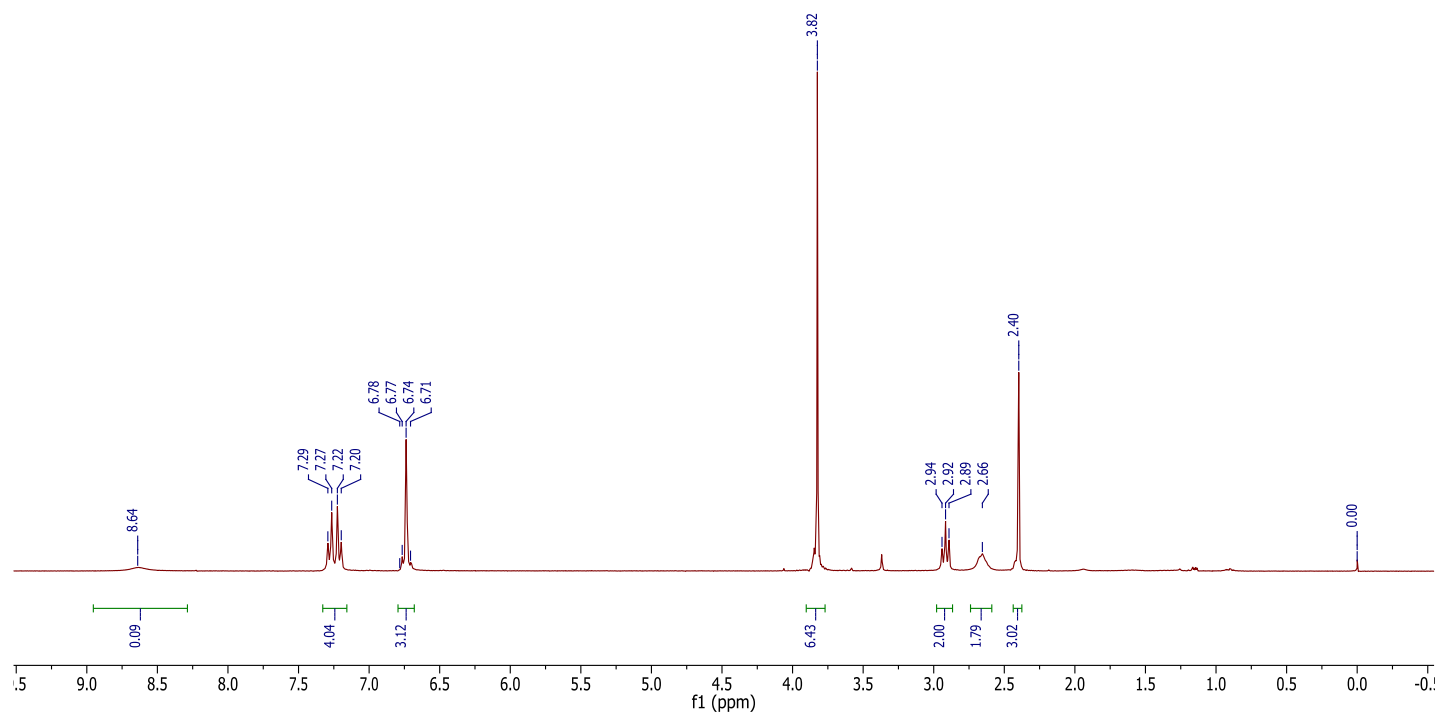
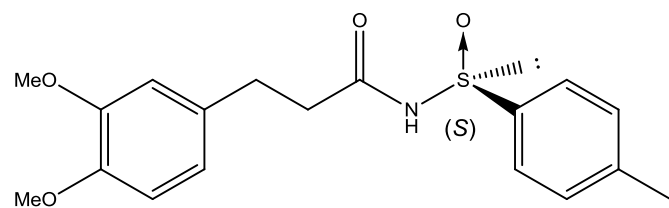


Se obtuvo **26d** (68%) como un sólido color blanco con p.f. 126-128°C, $[\alpha]_D +53.90$ (c 1.05, CHCl₃); [Lit.¹ p.f. 132.7-133.2°C, $[\alpha]_D = +103.7^\circ$ (c 1.15, CHCl₃), 89% ee]. De acuerdo con los valores de rotación reportados el producto **26d** se obtuvo con 46.2% ee. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.09 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz), 3.54 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.38 (dt, 1H, *J* = 12.0, 5.8 Hz), 3.00-2.81 (m, 2H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz) 1.09 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176.5, 148.9, 147.1, 129.8, 126.6, 113.8, 112.1, 56.5, 56.3, 52.2, 43.8, 37.6, 35.5, 17.8, 13.7.

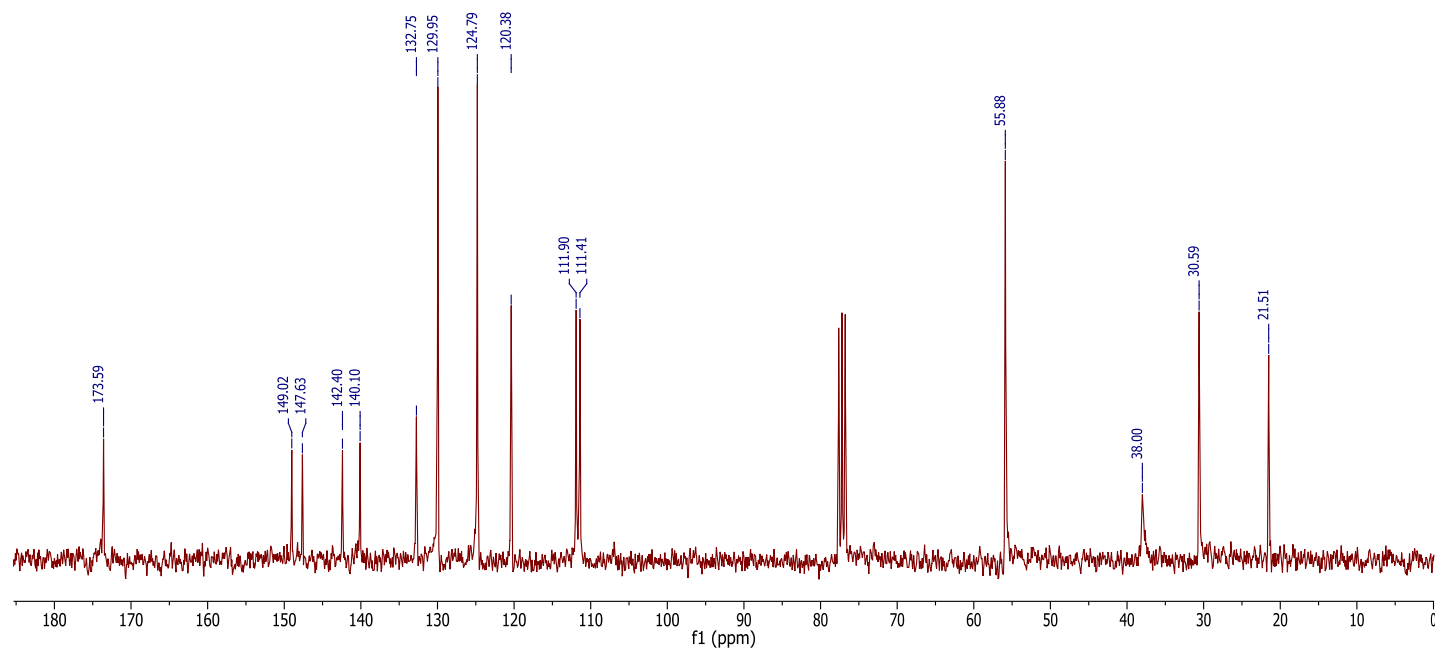
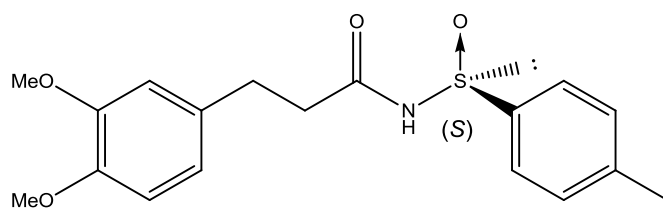
7. Referencias

1. a) Hoytt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4630. b) Lee, J.; Szabo, T.; Gonzalez, F.; Welter, J. D.; Blumberg, P. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1713. c) Johnson, P. D.; Aristoff, P. A.; Zurenko, G. E.; Schaadt, R. D.; Yagi, B. H.; Ford, C. W.; Hamel, J. C.; Stapert, D.; Moerman, J. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4197. d) Jesudason, C. D.; Beavers, L. S.; Cramer, J. W.; Dill, J.; Finley, D. R.; Hipskind, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3415.
2. So, M.; Kotake, T.; Matsuura, K.; Inui, M.; Kamimura, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4017.
3. a) Onozaki, Y.; Kurono, N.; Senboku, H.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5486. b) Donets, P. A.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3017. c) Panayides, J.- L.; Pathak, R.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4953. d) Kamimura, A.; So, M.; Kuratani, T.; Matsuura, K.; Inui, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3193.
4. Nagumo, S.; Mizukami, M.; Wada, K.; Miura, T.; Bando, H.; Kawahara, N.; Hashimoto, Y.; Miyashita, M.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8558.
5. a) Dumoulin, D.; Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Arkivoc*, **2010** (ii), 195. b) Dumoulin, D.; Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 195.
6. a) Backes, B. J.; Dragoli, D. R.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5472. b) García-Ruano, J. L.; Alonso, R.; Zarzuelo, M. M.; Noheda, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1133.
7. Mistico, L.; Ay, E.; Huynh, V.; Bourderioux, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Oble, J.; Perez-Luna, A.; Poli, G.; Prestat, G. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *760*, 124.

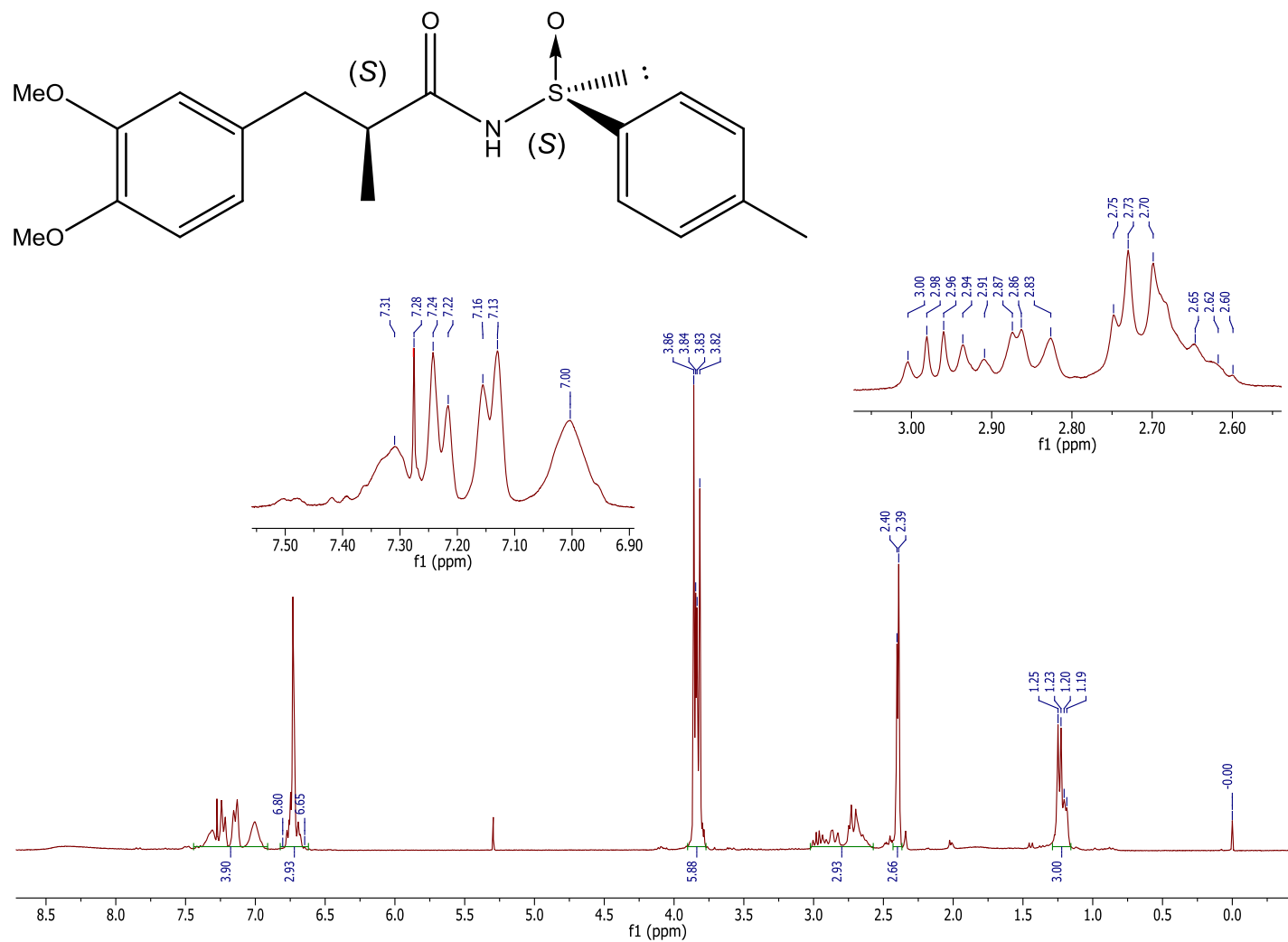
APÉNDICE I
ESPECTROS DE RMN ¹H Y RMN ¹³C



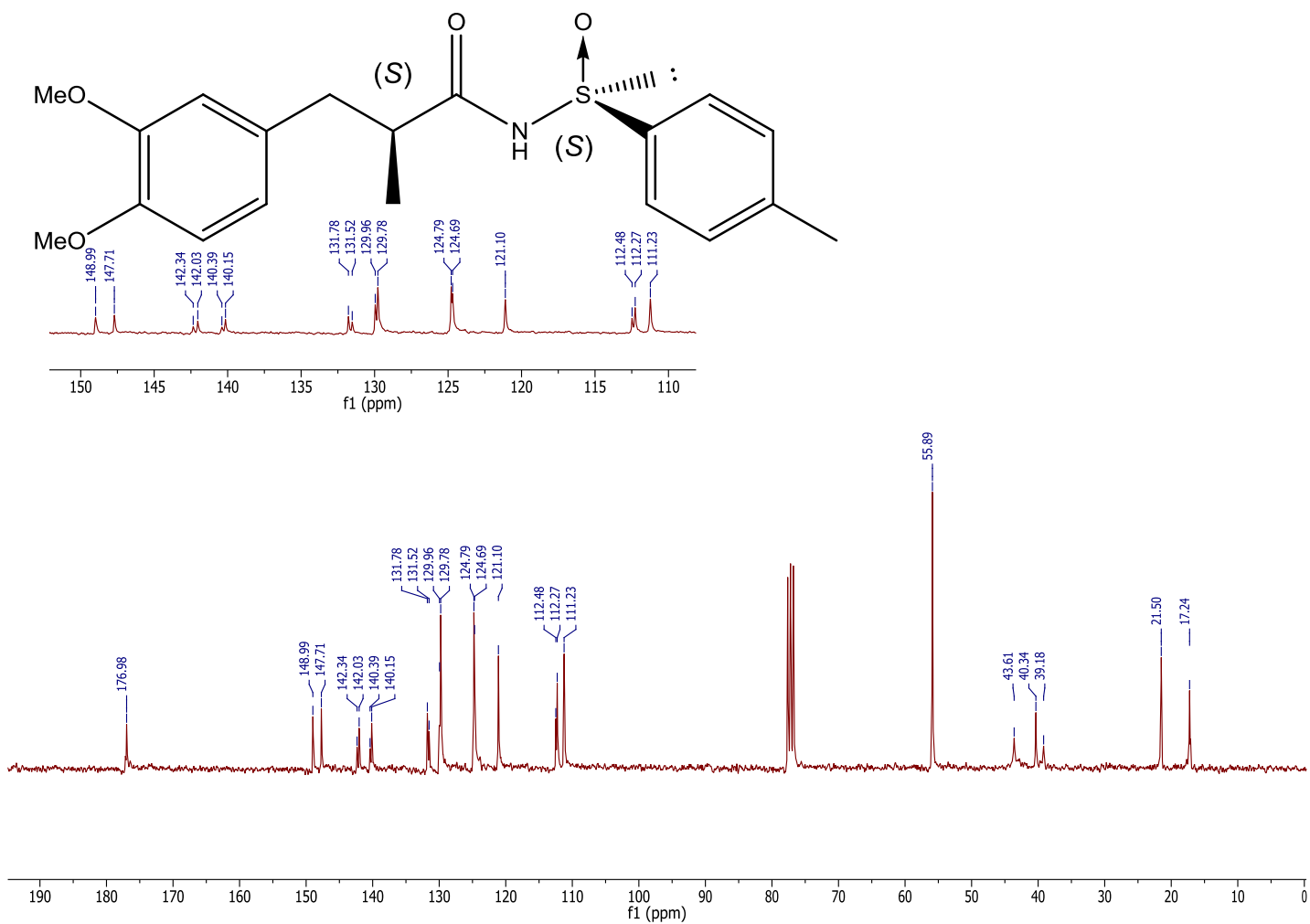
Espectro 1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 23.



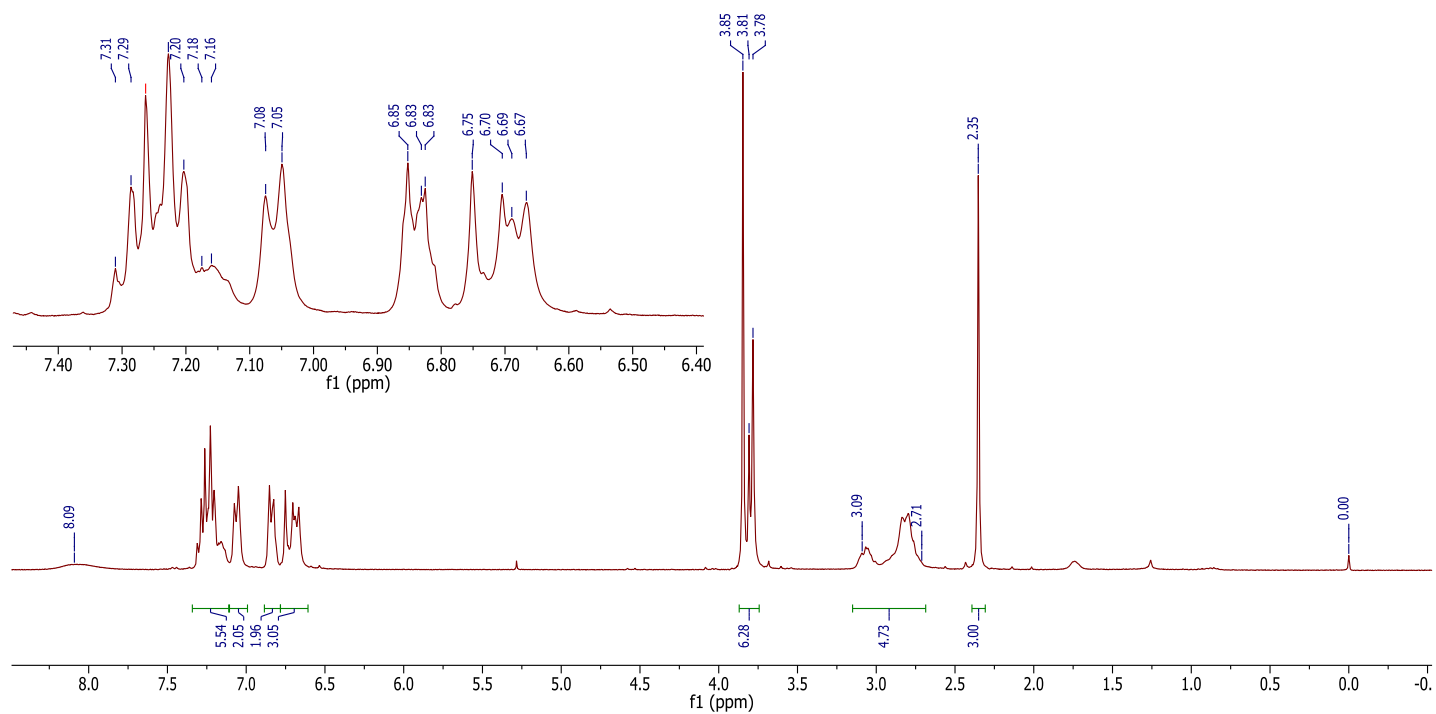
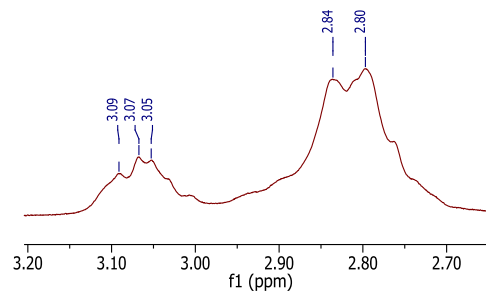
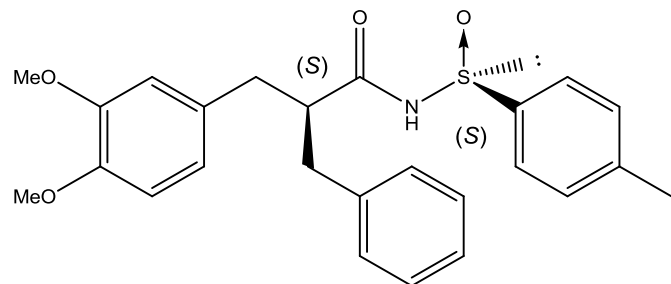
Espectro 2. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 23.



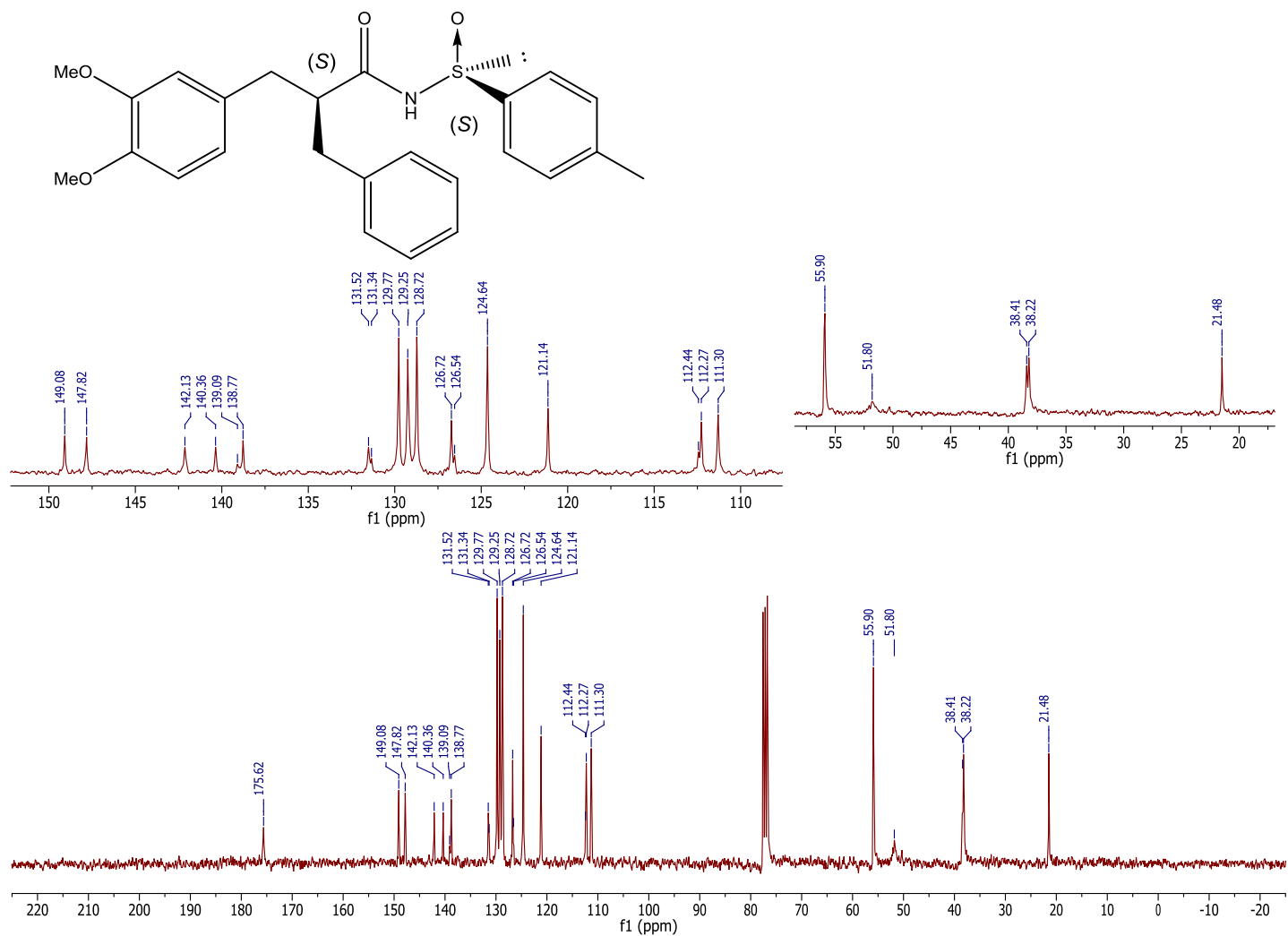
Espectro 3. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la mezcla **24a** + **24a'**.



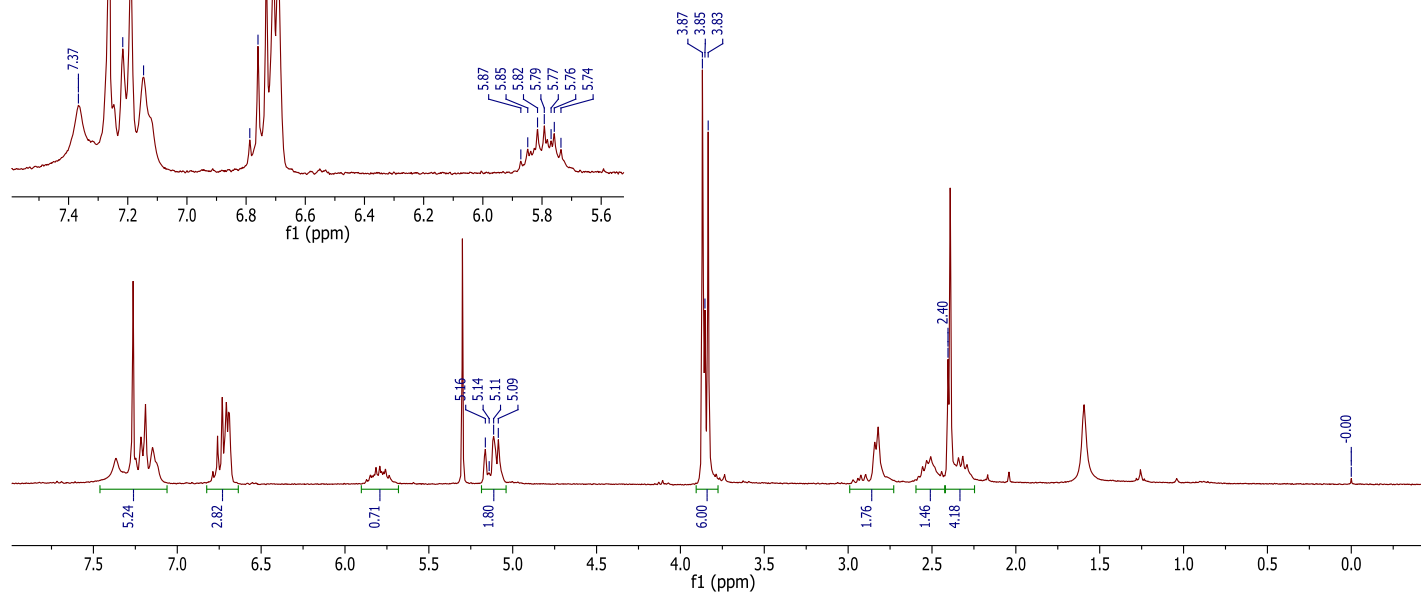
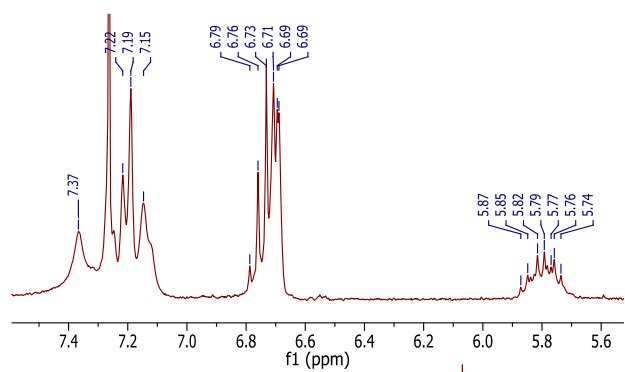
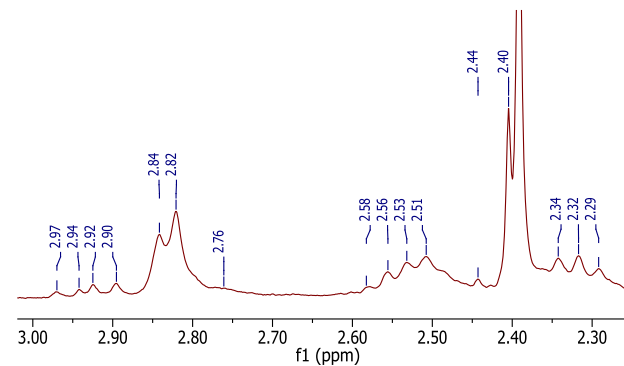
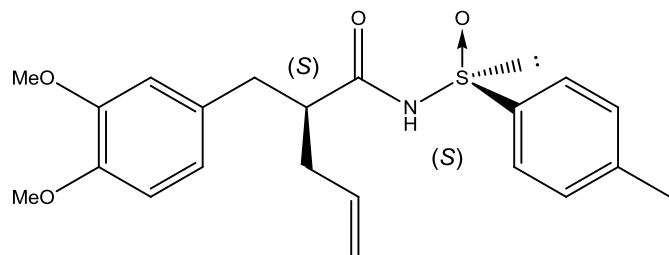
Espectro 4. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **24a** + **24a'**.



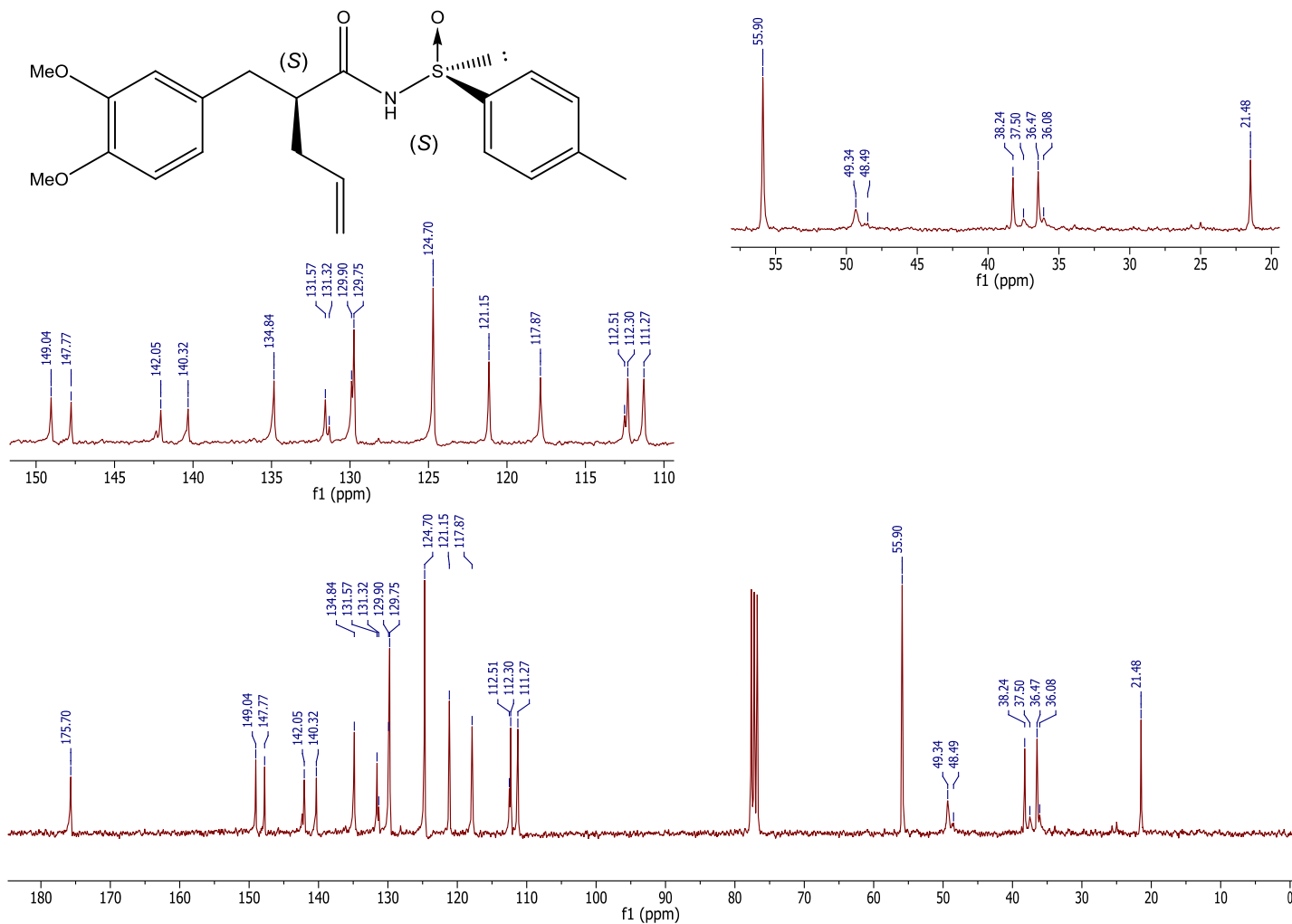
Espectro 5. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la mezcla **24b** + **24b'**.



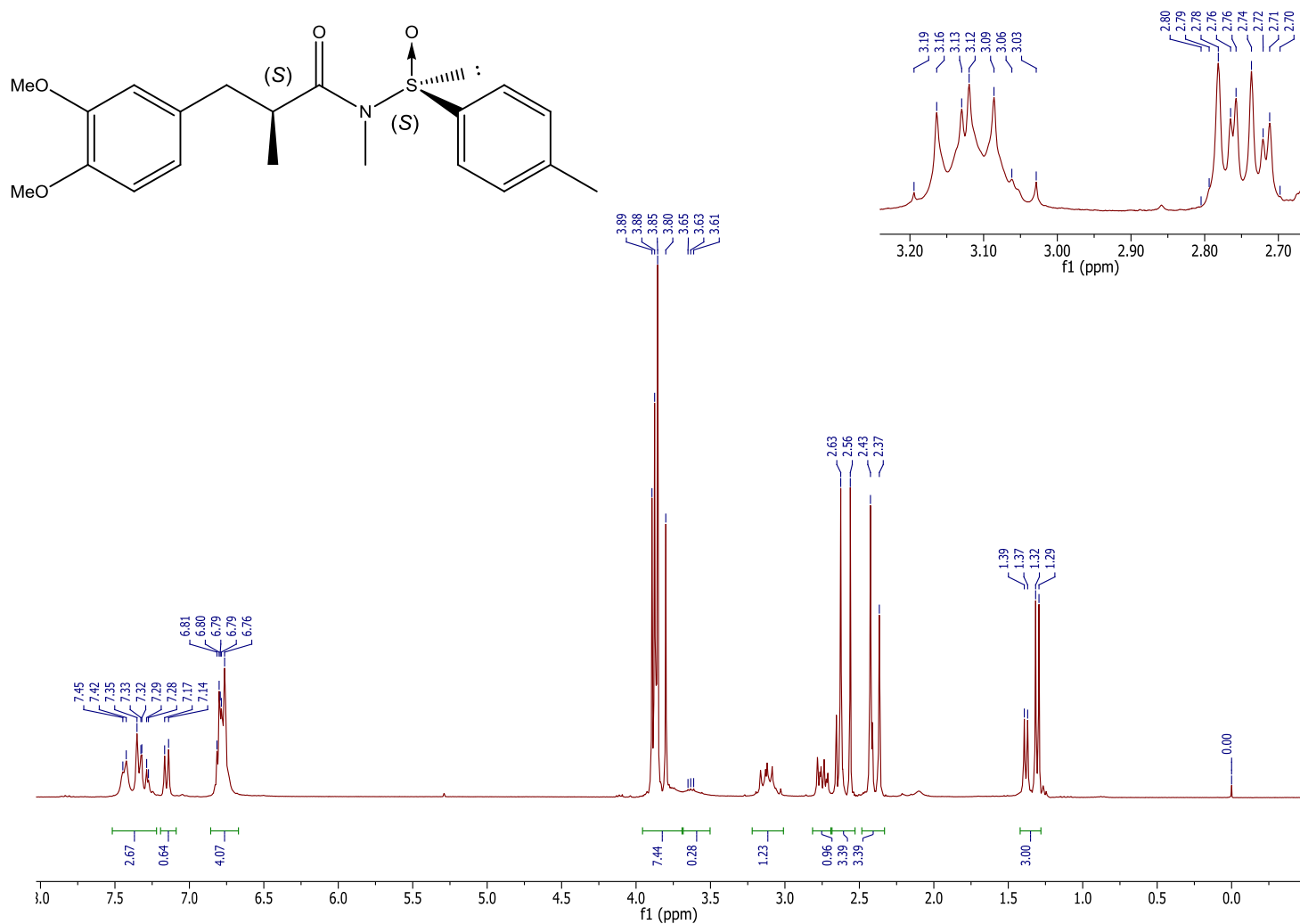
Espectro 6. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **24b** + **24b'**.



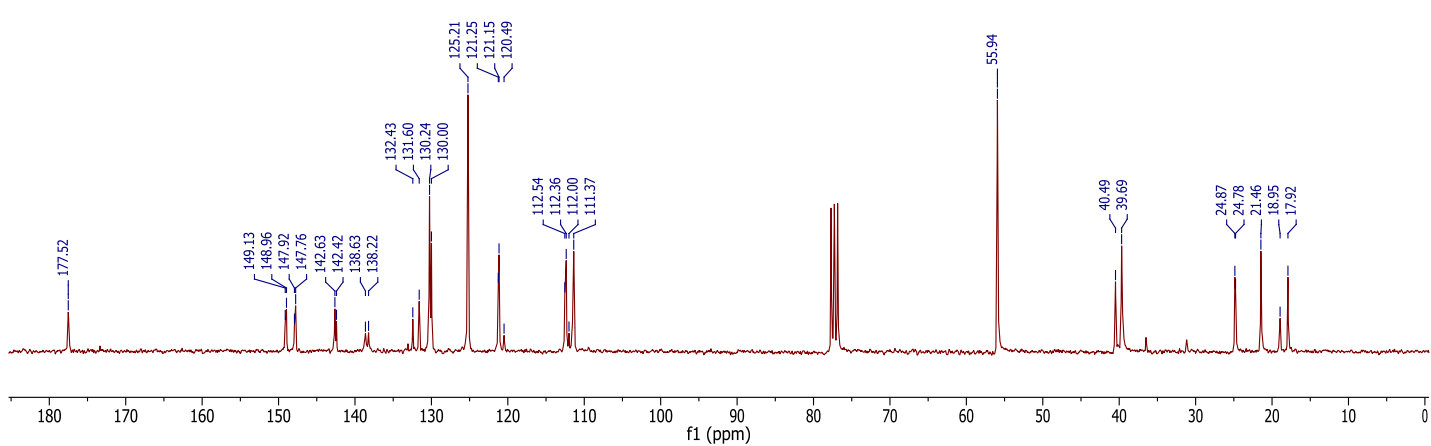
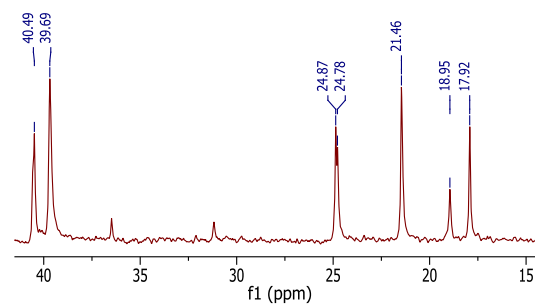
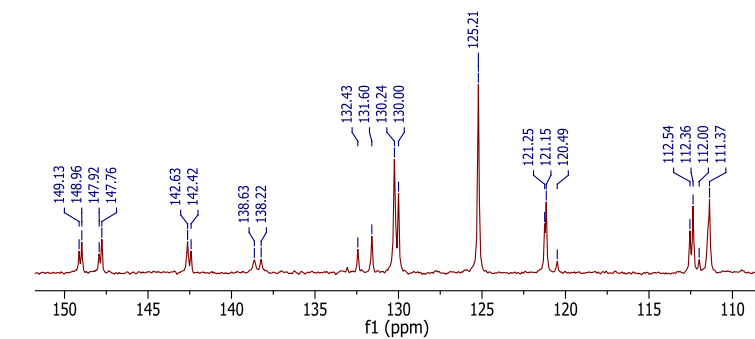
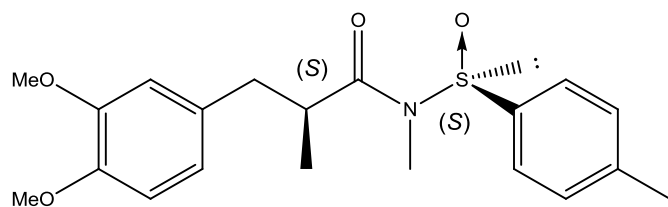
Espectro 7. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la mezcla **24c** + **24c'**.



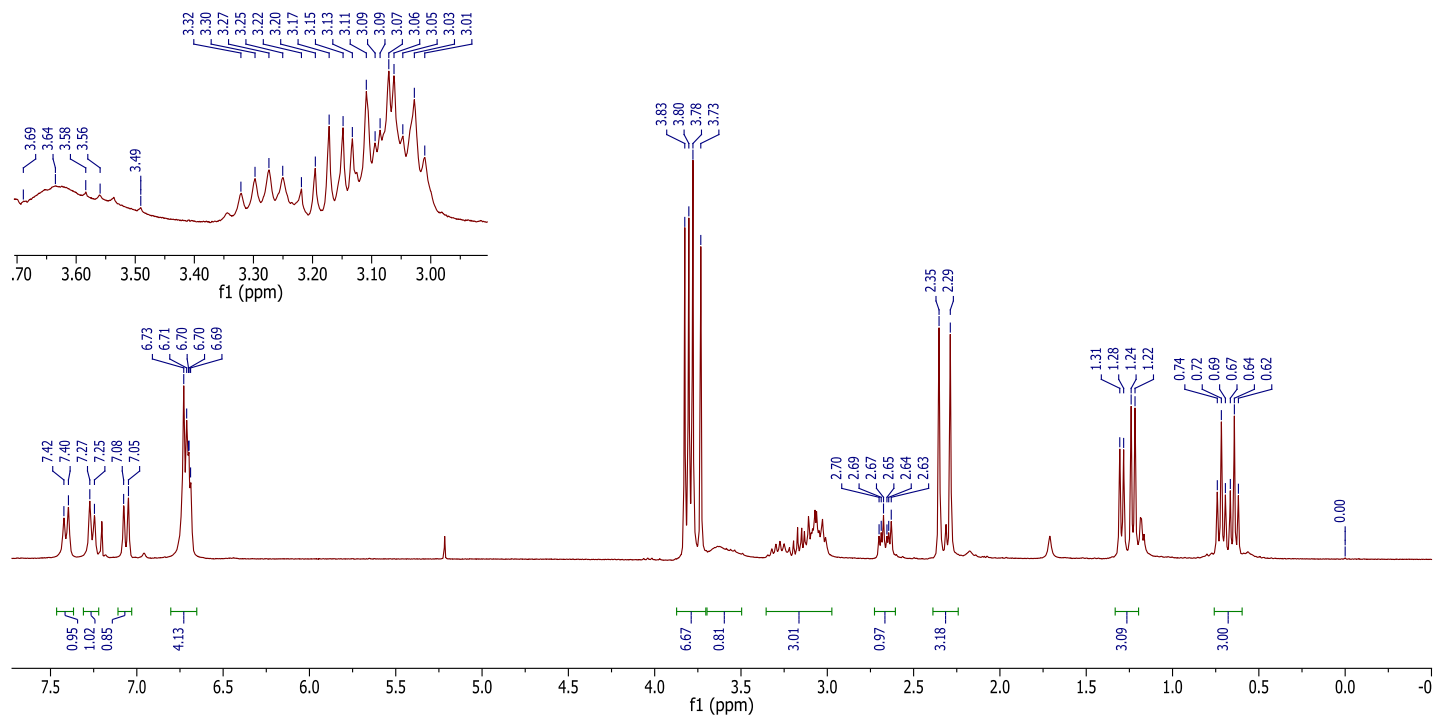
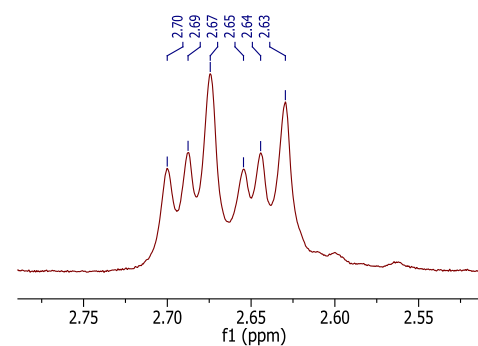
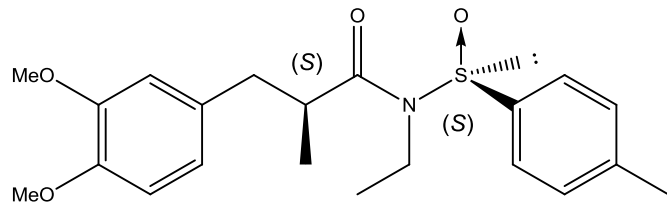
Espectro 8. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **24c** + **24c'**.



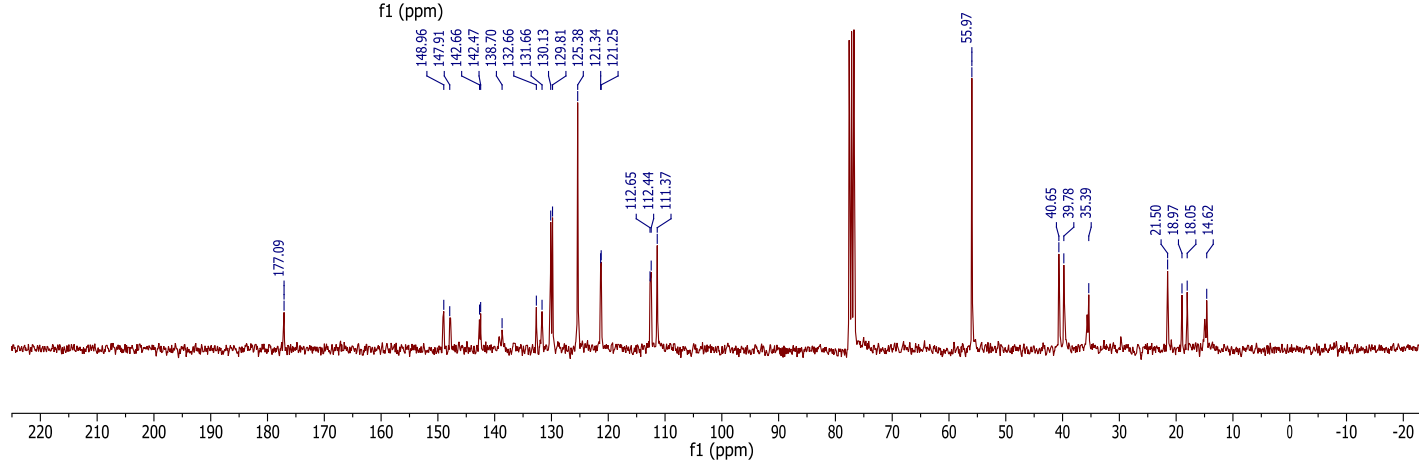
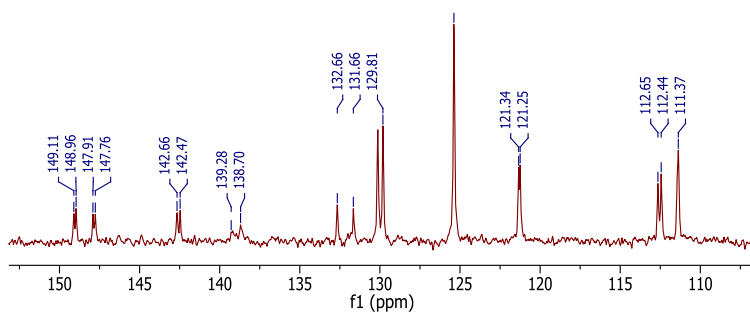
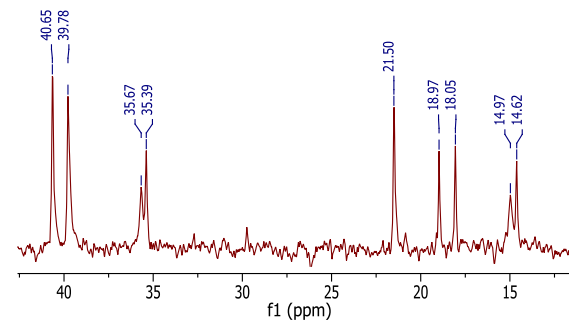
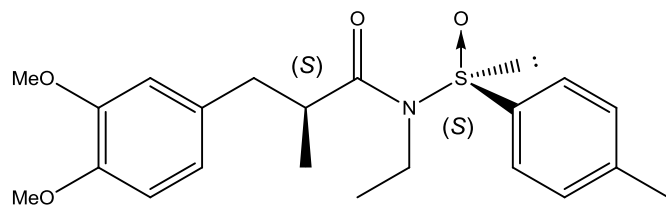
Espectro 9. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de la mezcla **25a** + **25a'**.



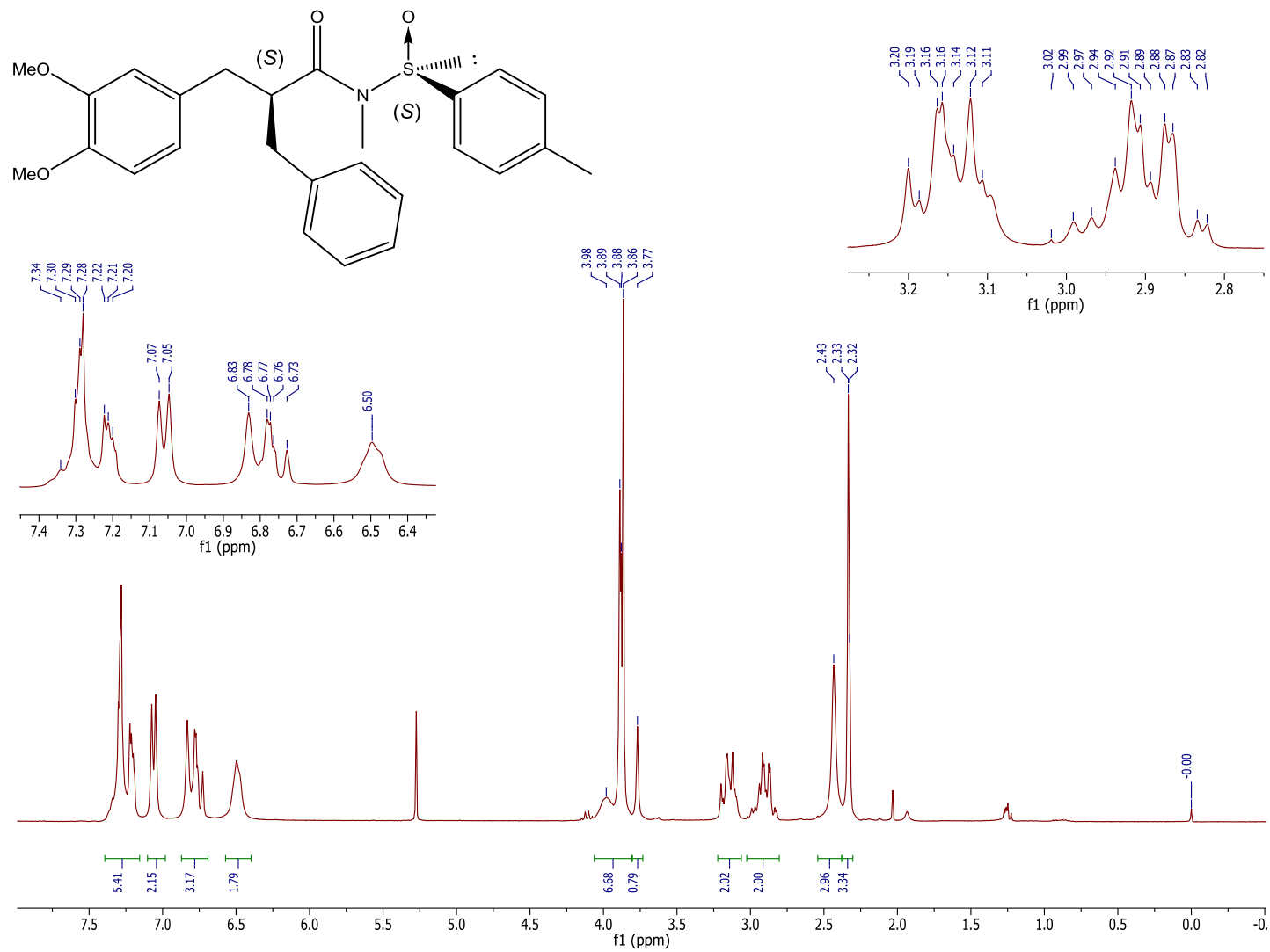
Espectro 10. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **25a** + **25a'**.



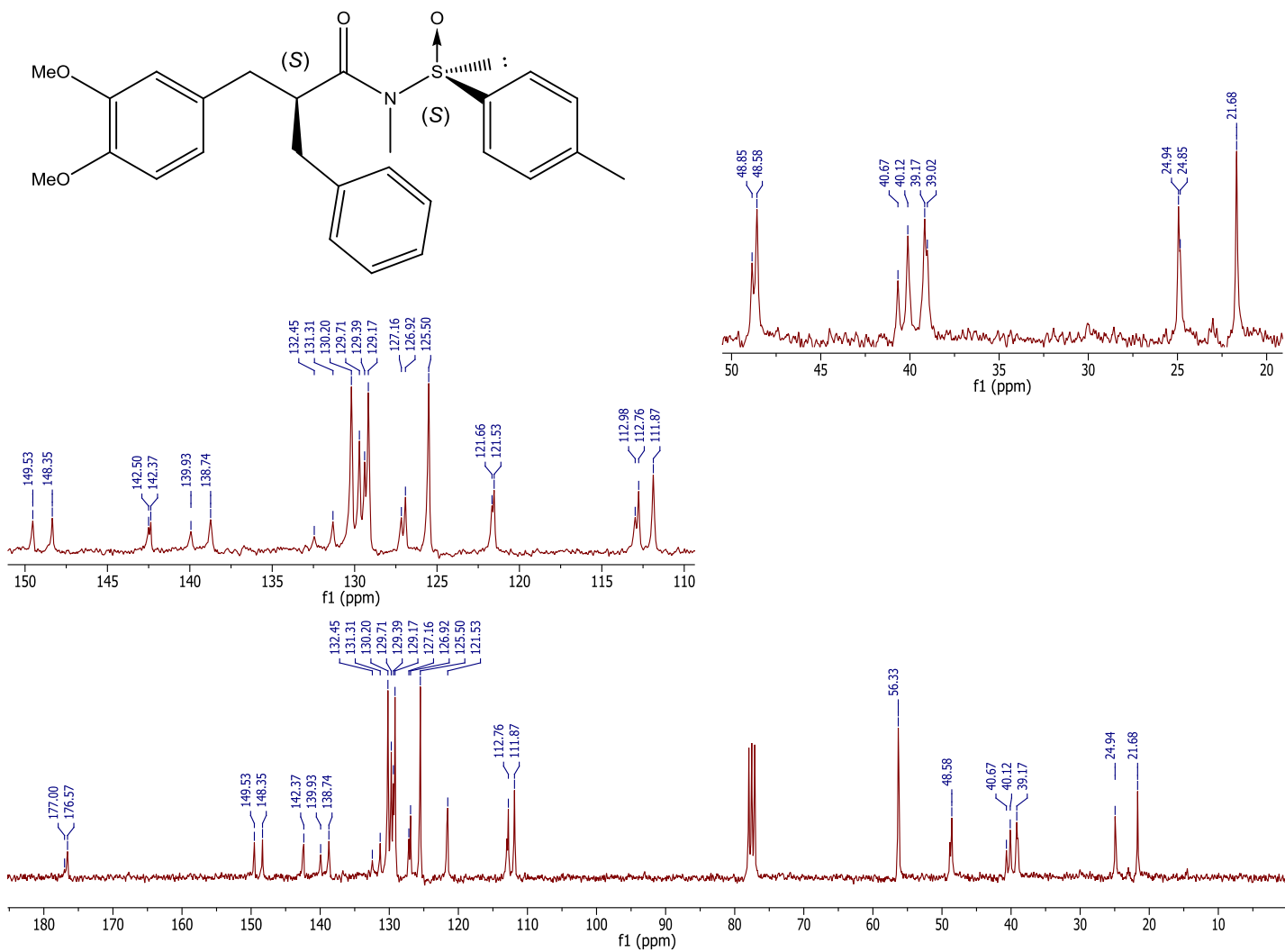
Espectro 11. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la mezcla **25d** + **25d'**.



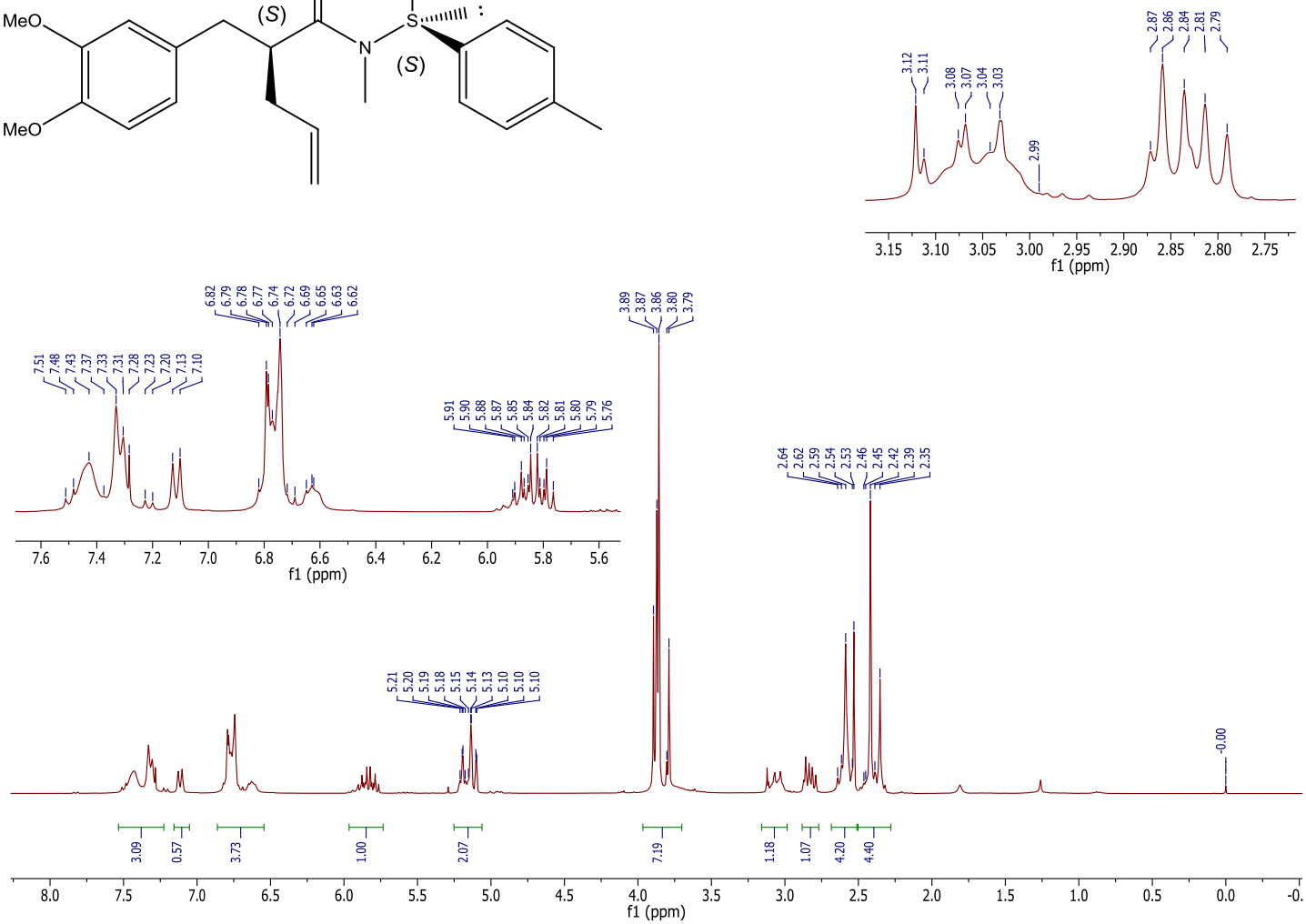
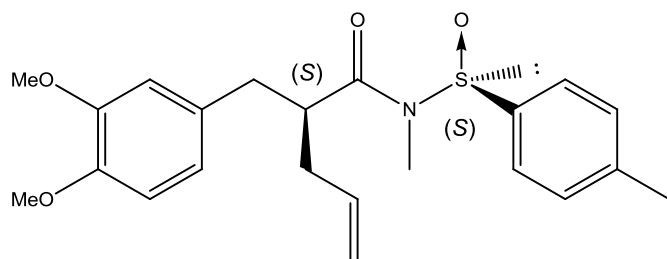
Espectro 12. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **25d** + **25d'**.



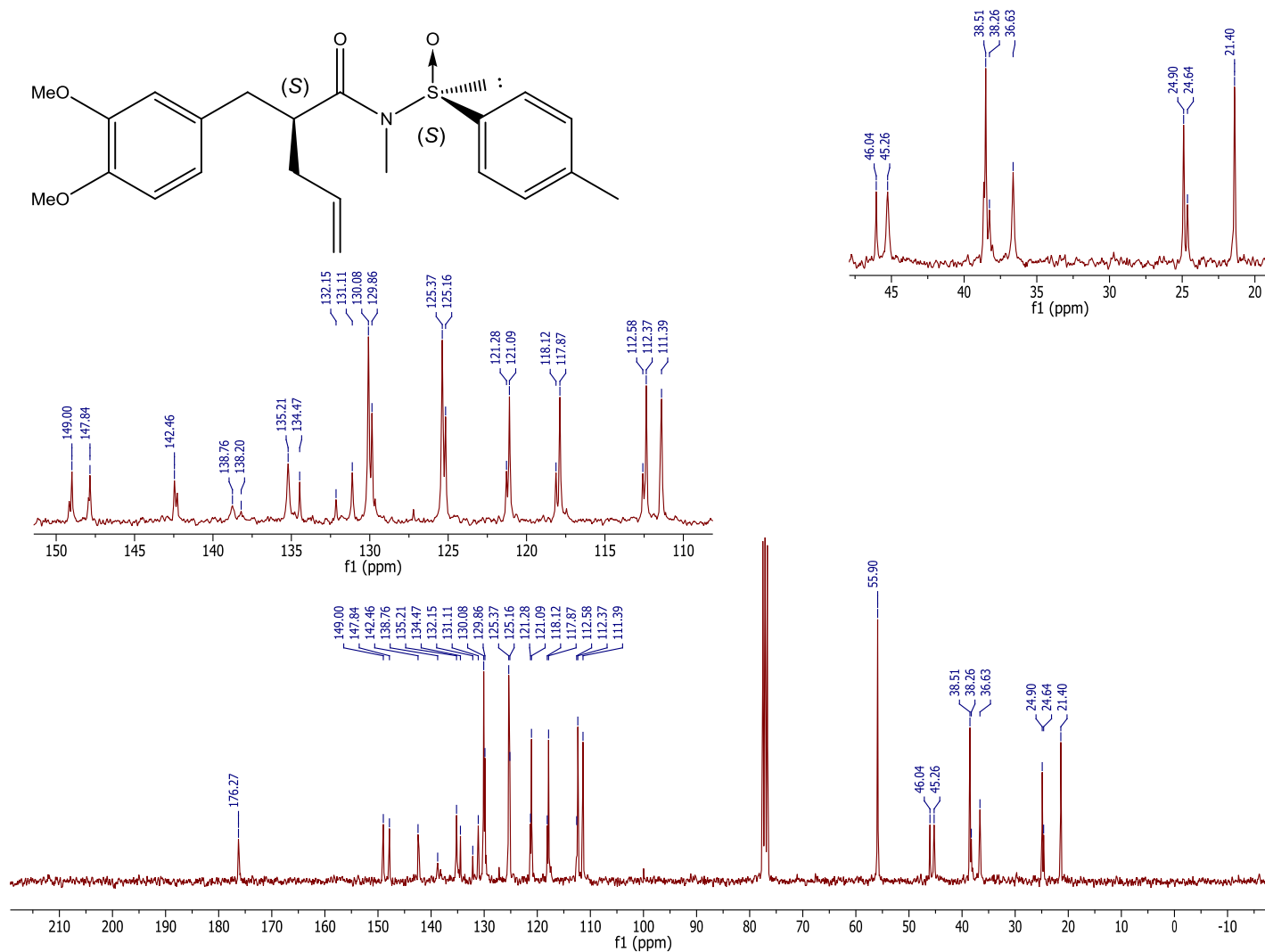
Espectro 13. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la mezcla **25b** + **25b'**.



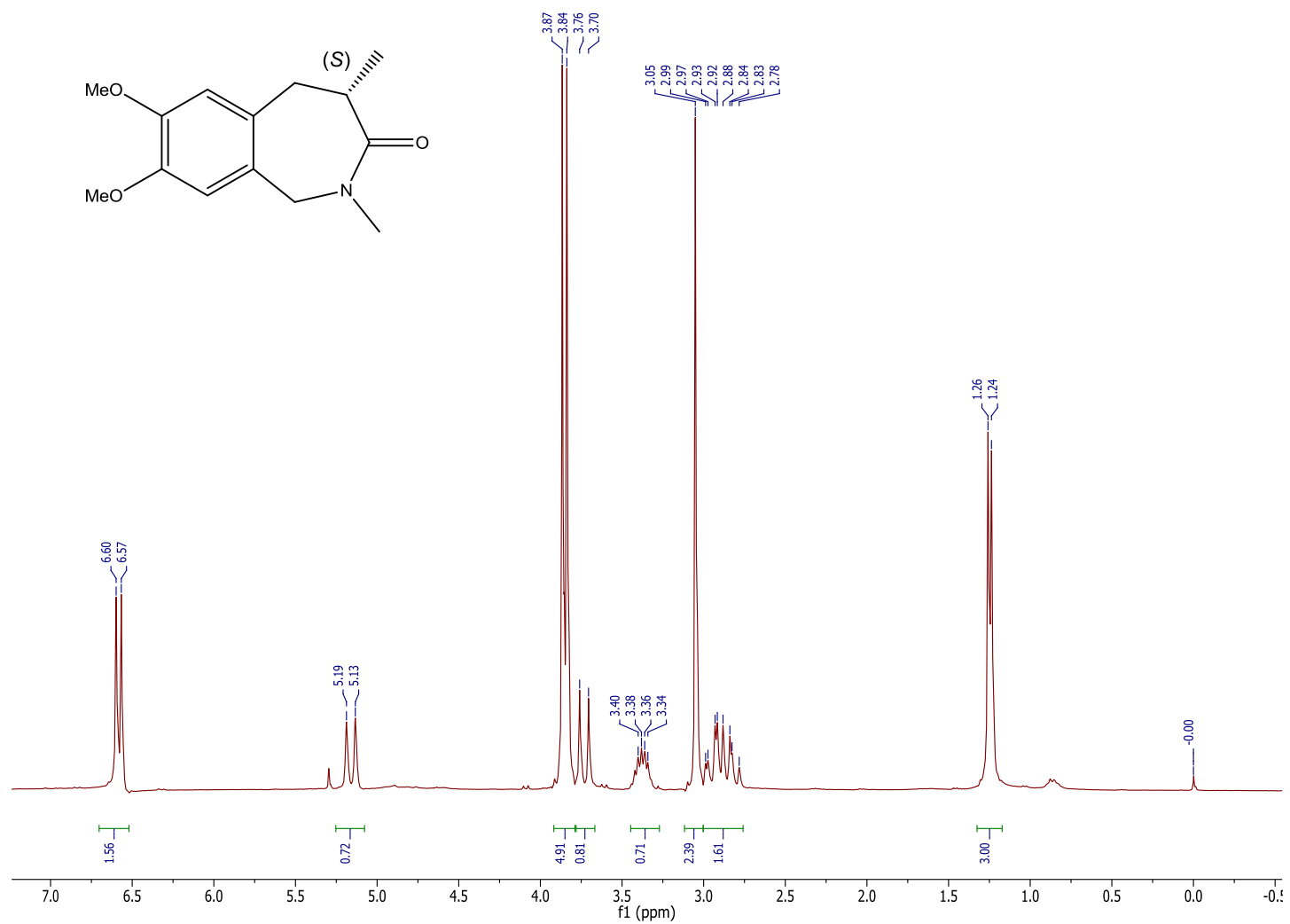
Espectro 14. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **25b**+ **25b'**.



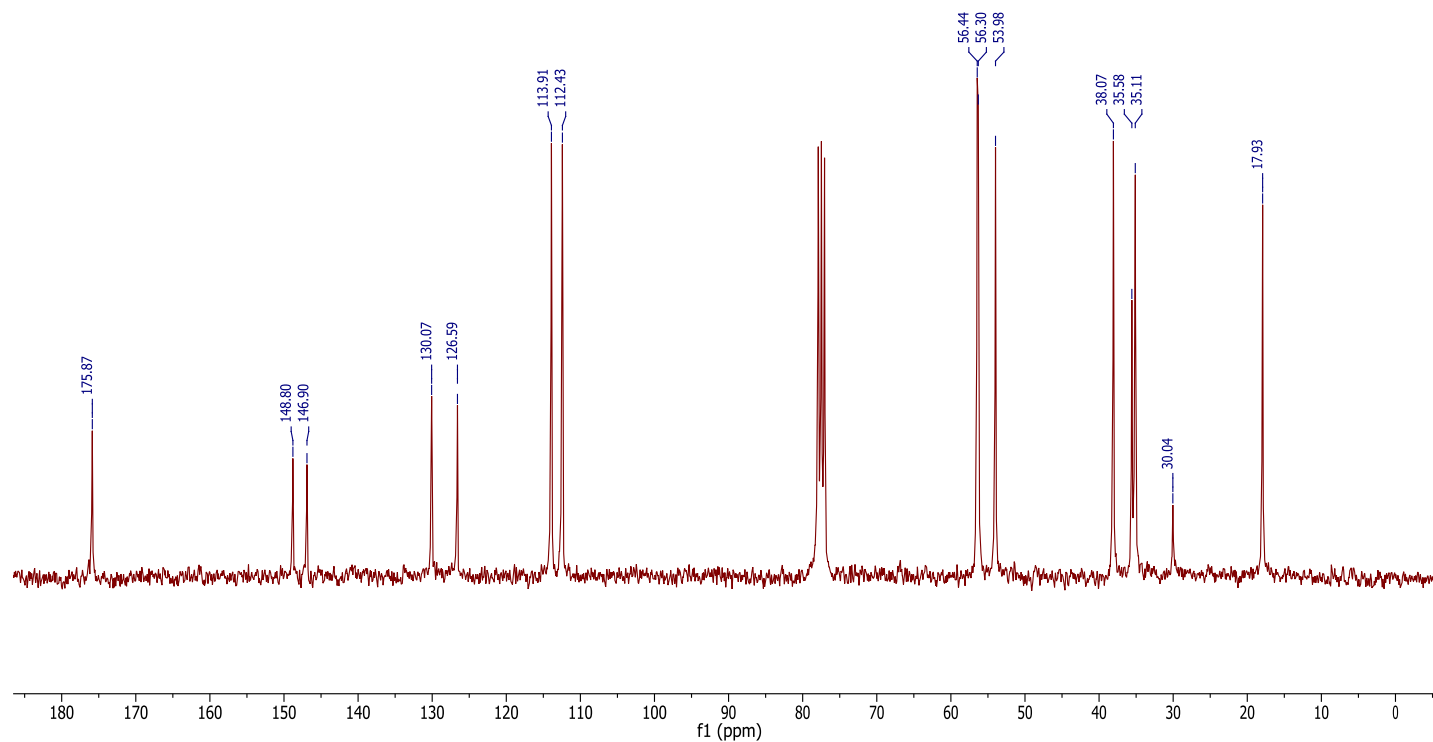
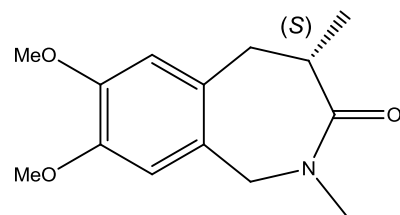
Espectro 15. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de la mezcla 25c + 25c'.



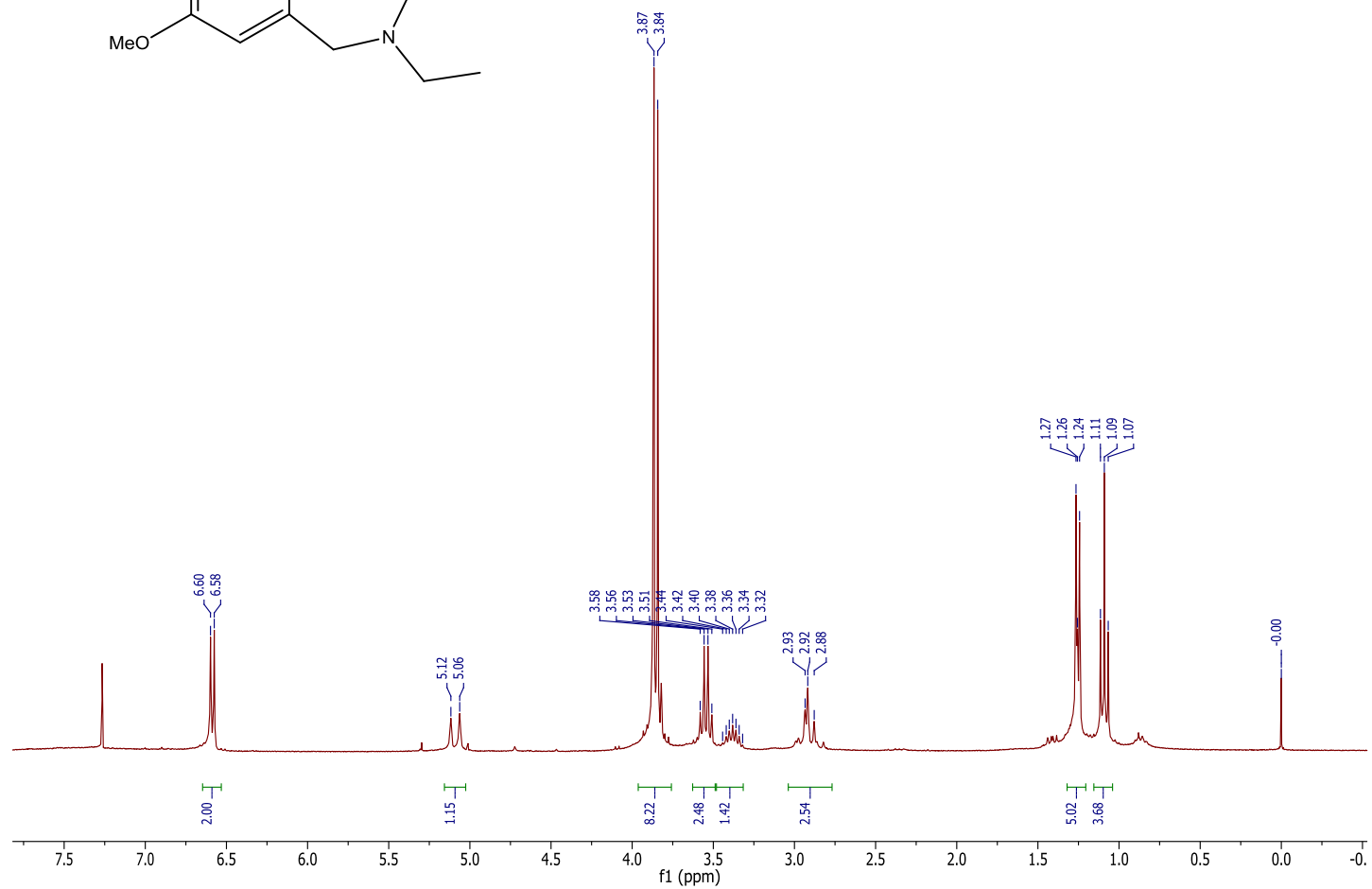
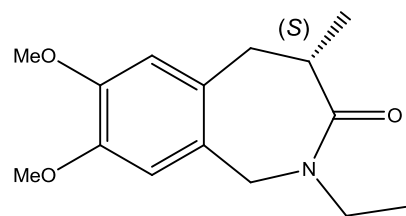
Espectro 16. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la mezcla **25c + 25c'**.



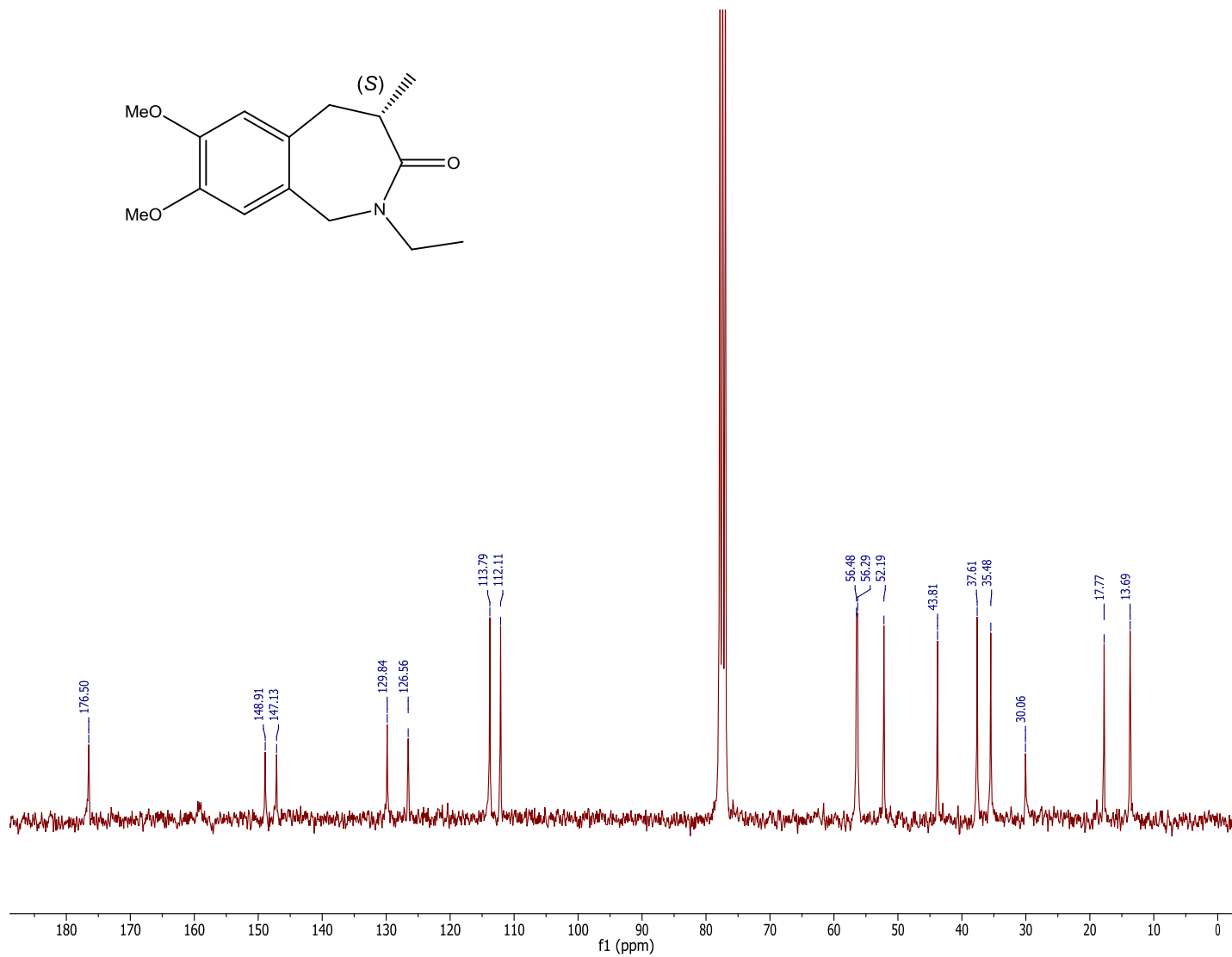
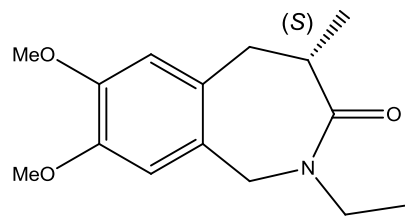
Espectro 17. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 26a.



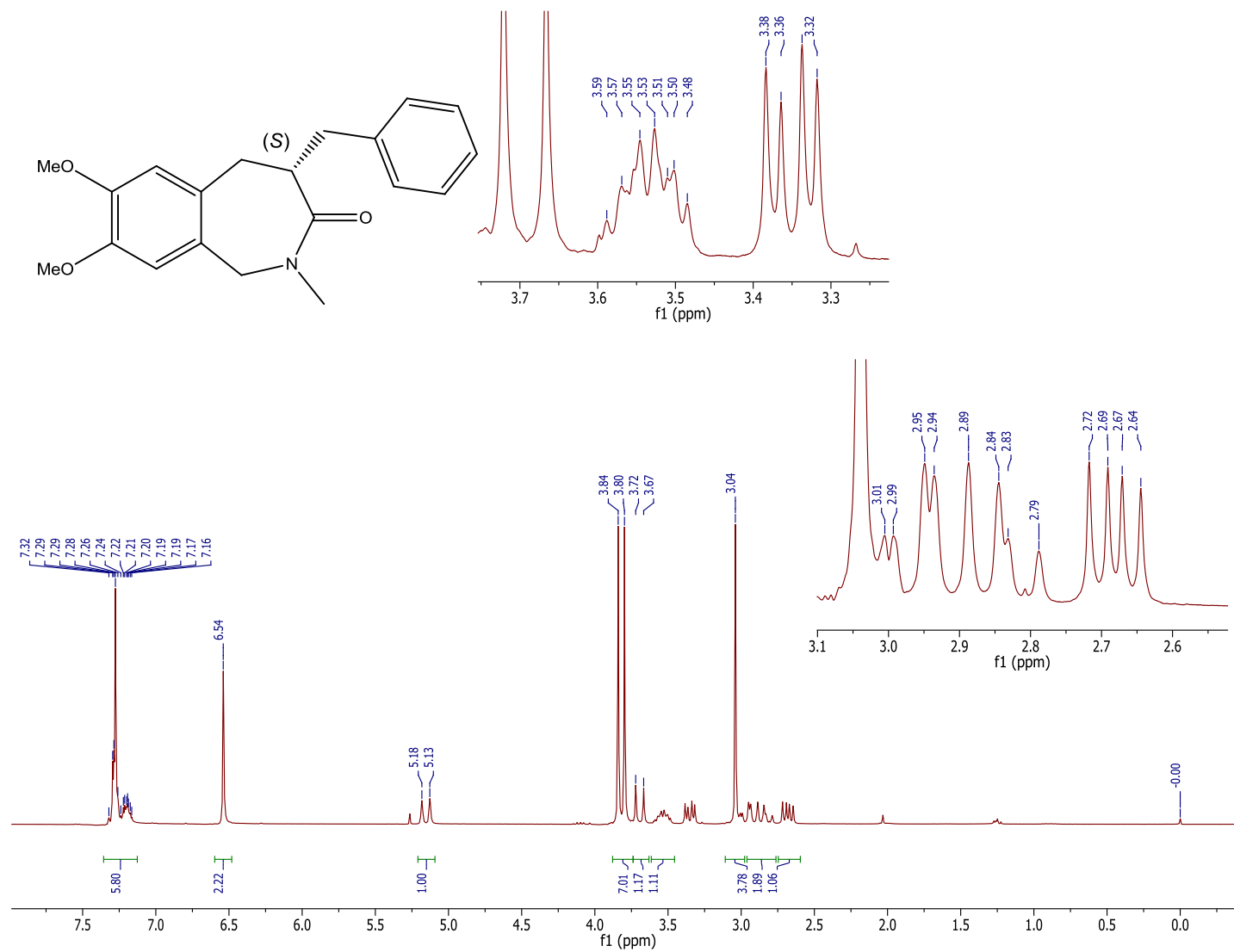
Espectro 18. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 26a.



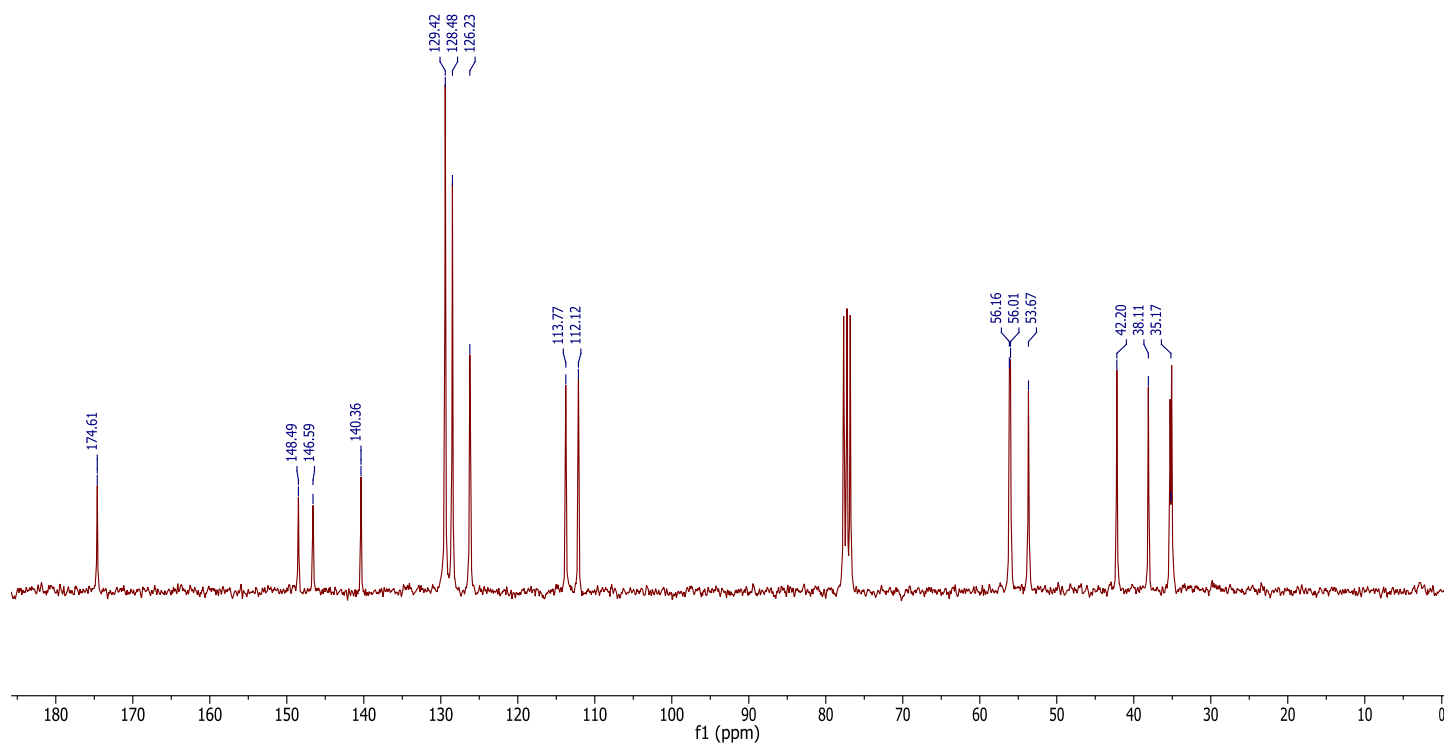
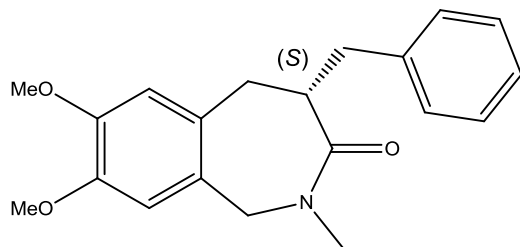
Espectro 19. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 26d.



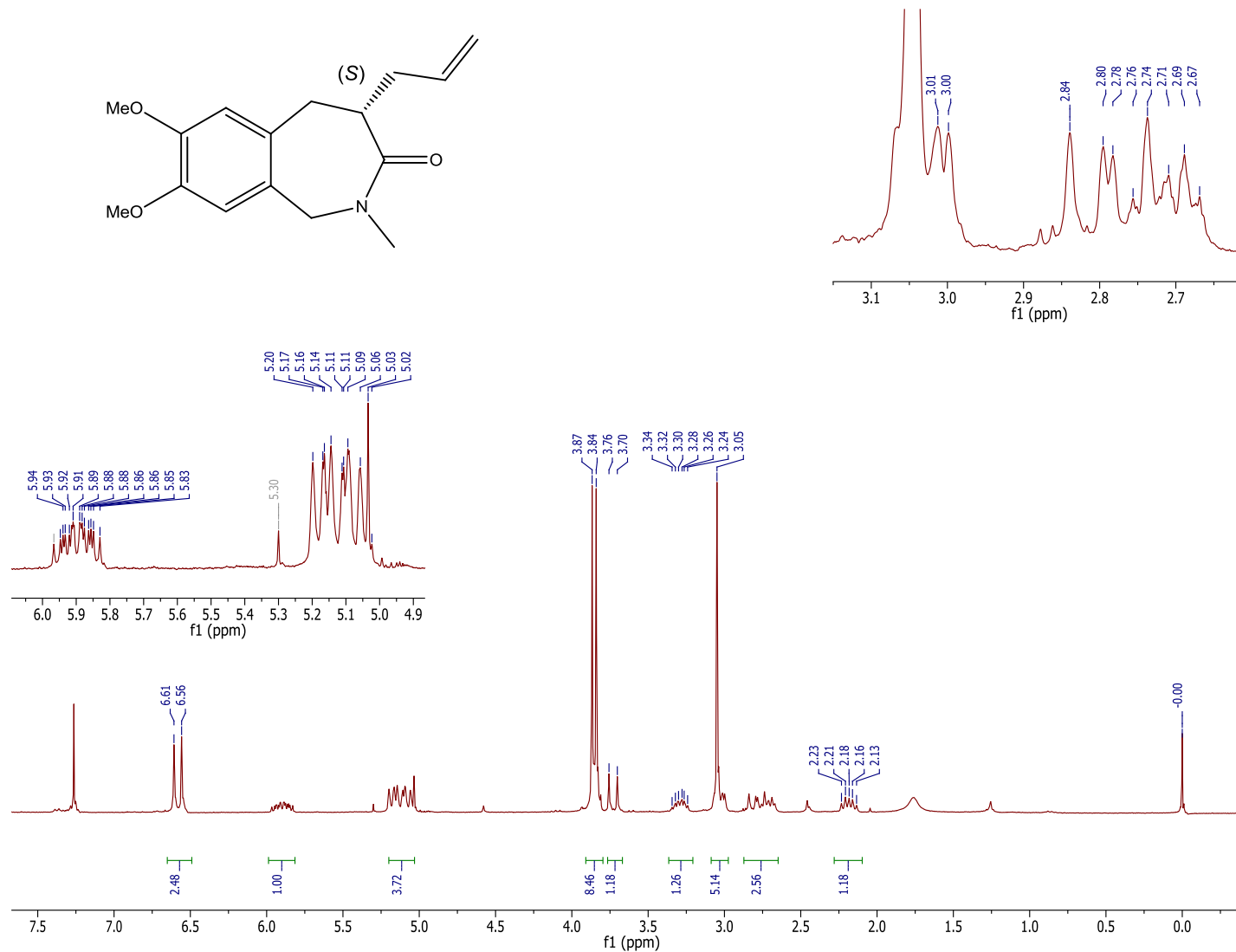
Espectro 20. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 26d.



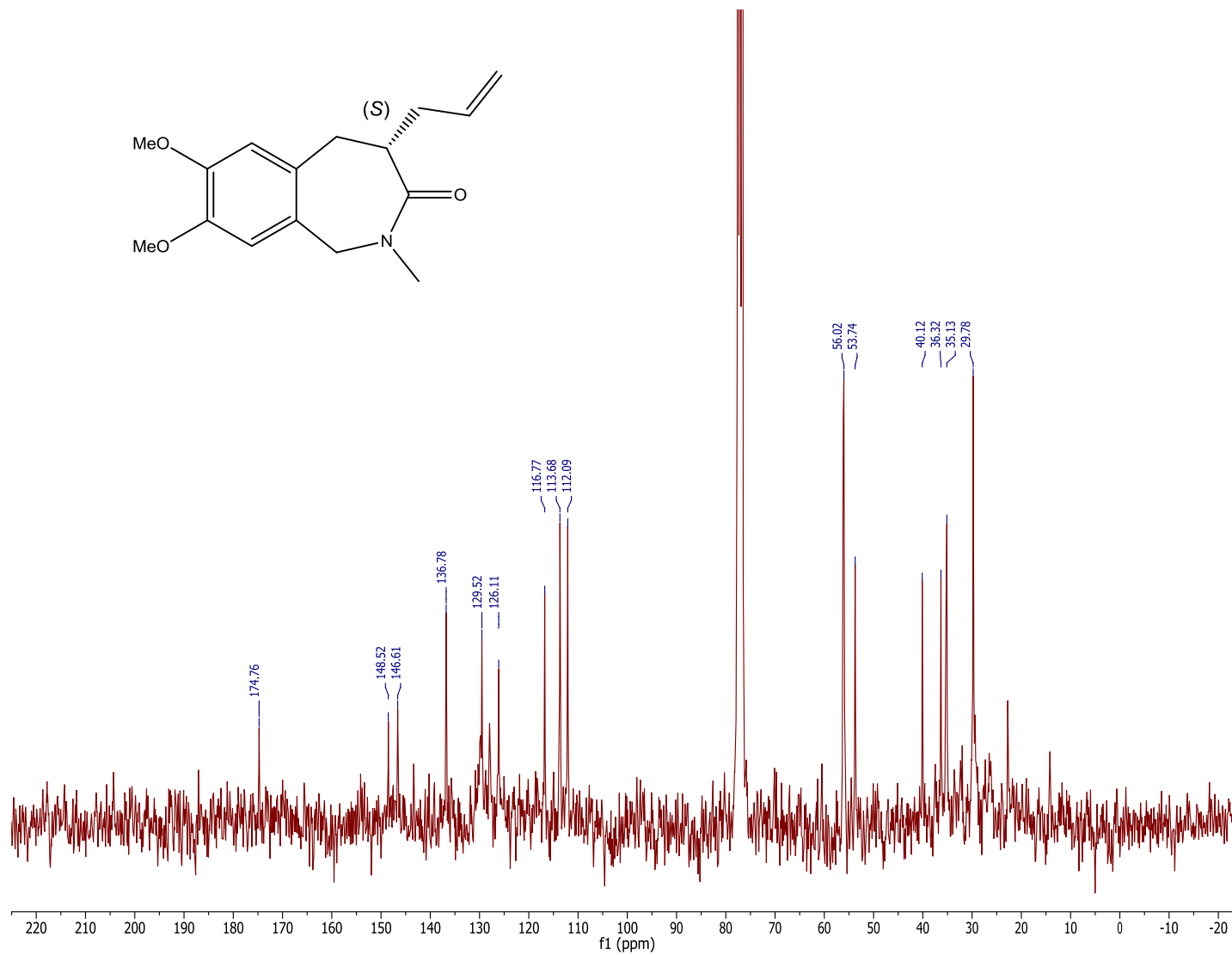
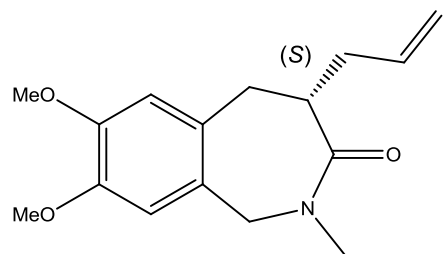
Espectro 21. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **26b.**



Espectro 22. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 26b.



Espectro 23. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 26c.



Espectro 24. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 26c.