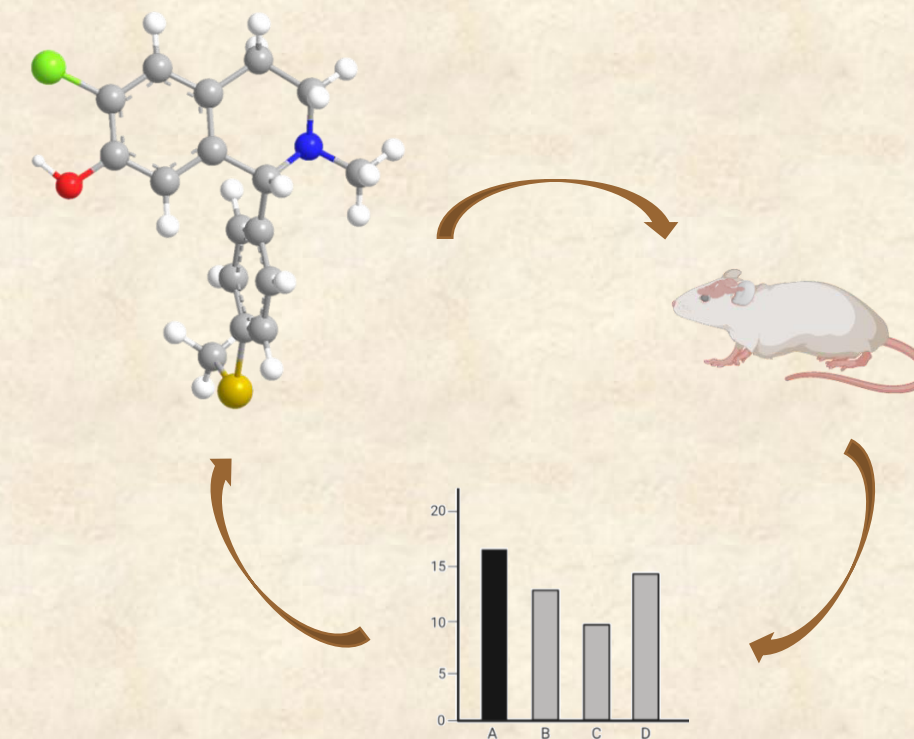


TESIS DOCTORAL

SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS Y TETRAHIDRO-3-BENZAZEPINAS. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA



Ana Lucena Serrano
Noviembre 2019

Directoras:
María Valpuesta Fernández
Amelia Díaz Morilla

Programa de doctorado:
Química y Tecnologías Químicas.
Materiales y Nanotecnología



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE CIENCIAS
Departamento de Química Orgánica

Tesis Doctoral

**SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS Y
TETRAHIDRO-3-BENZAZEPINAS. EVALUACIÓN DE SU
ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA**

Memoria presentada por **D^a. Ana Lucena Serrano** para optar al grado de
Doctor en Química por la Universidad de Málaga.

Málaga, Noviembre 2019





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Lucena Serrano

 <http://orcid.org/0000-0002-8187-9496>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D^a. MARÍA VALPUESTA FERNÁNDEZ, CATEDRÁTICA DE QUÍMICA ORGÁNICA Y D^a. AMELIA DÍAZ MORILLA, PROFESORA TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CERTIFICAN:

Que la memoria adjunta, titulada "SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS Y TETRAHIDRO-3-BENZAZEPINAS. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA", que para optar al grado de Doctor en Química presenta **D^a. Ana Lucena Serrano**, ha sido realizada bajo nuestra dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Málaga.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizamos su presentación en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Málaga a 5 de Noviembre de 2019.

Fdo.: María Valpuesta Fernández

Fdo.: Amelia Díaz Morilla



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Durante estos cinco años de Tesis Doctoral, muchas han sido las personas que han contribuido de una manera u otra a que esta llegara a buen término. Por ello, quiero mostrarles mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directoras de Tesis María Valpuesta y Amelia Díaz por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación. A María, le agradezco la enseñanza recibida en cuanto a metodología de trabajo se refiere lo cual ha supuesto una importante base para un trabajo bien hecho. A Amelia, le quiero agradecer el esfuerzo y dedicación empleados en la iniciación de mi período de investigación y por hacer que me picara el gusanillo de la ciencia.

A Gregorio, le agradezco la infinita ayuda aportada en la modelización de las moléculas presentadas en esta memoria, además de la inagotable paciencia que ha demostrado haciéndome entender el mundo de los cálculos teóricos.

A los profesores del Departamento de Química Orgánica, en especial a Marisol, Francis y Manolo por la ayuda aportada de una forma u otra en algún momento de este período.

A mis compañeros del Departamento de Química Orgánica, Jesús, Iván, Cristina, Rafa y Carlos por sus consejos químicos y no químicos y por su inestimable compañía, haciendo que esta larga etapa no lo haya sido tanto.

A Cris, mi compañera de laboratorio y mi mitad. Quiero agradecerle que siempre haya estado en los momentos buenos y malos haciendo que la realización de esta Tesis haya sido más fácil y siendo un gran apoyo en los momentos duros que no han sido pocos. Cris, eres una gran hermana, cosa que ya sabía, pero como compañera eres mejor, si no hubiéramos recorrido este camino juntas no hubiera sido posible llegar al final, sin tu gran corazón, tu infinita paciencia, tu apoyo incondicional y tus numerosos consejos de un valor inestimable para mí.

A María, mi compañera de laboratorio y amiga. Quiero agradecerle que siempre me haya llevado de la mano enseñándome y facilitándome el camino; así como los infinitos consejos que me han ayudado en todos los ámbitos de mi vida tanto profesional como personal, el apoyo incondicional recibido y lo más importante para mí, su gran comprensión. María sin ti, el final de esta Tesis hubiera sido totalmente diferente.

A Inma y Nuria, quiero agradecerles su cariño, comprensión y gran simpatía todo ello muy necesario a la hora de disfrutar de un buen ambiente de trabajo.

A la Profesora Titular Alicia Rivera y a la Dra. Alejandra Valderrama del Departamento de Biología Celular por ser fieles partícipes en la enseñanza de la

realización de los ensayos de competición con radioligandos, siendo éstos de gran importancia para llevar a cabo un capítulo de esta Tesis. Gracias por vuestra infinita paciencia.

A Sergio y Eli, supervisores de la Instalación Radiactiva del SCAI, por introducirme en el mundo de las radiaciones ionizantes y permitirme la realización de los ensayos de competición en la instalación bajo una gran guía y supervisión.

A mis compañeros del SCAI, en especial a Goyo, Adolfo y David que a pesar de ser compañeros de trabajo también se han involucrado en esta Tesis, proporcionando un gran apoyo y dando buenos consejos cuando las circunstancias me superaban y necesitaba de un punto de vista distinto. Gracias por ser como sois. A mis chicas del desayuno, Merche, Caro, Lara y Auxi, por vuestra gran simpatía, comprensión y consejos. Siempre habéis intentado hacerme ver que esta era una etapa de crecimiento profesional que merecía la pena aunque a veces no lo pareciera. Gracias por vuestro cariño y sentido del humor, sin ellos todo hubiera sido un poco más triste.

A mis mejores amigos Fran y Estefa, por vuestro cariño, comprensión y apoyo incondicional.

A mis padres, especialmente a mi madre, que ha sido partícipe de mis logros y triunfos, así como de mis fracasos. Por tener siempre una sonrisa en la cara y por darme los mejores consejos que he podido recibir. Gracias por darme la mano para guiarme hacia el camino correcto o para levantarme cuando me había llevado un revés. En esta etapa ha habido momentos buenos y malos y tú siempre has estado ahí, haciéndome sentir que era la mejor. Mil gracias mami, te quiero.

A mi hermano, Seba, por enseñarme que hay que hacer lo que te haga feliz y si en el camino para conseguirlo te encuentras problemas hay que ser fuerte y superarlos, porque querer es poder.

A mi abuelo Pepe y mi tío Antonio, que desde el cielo me han dado la energía necesaria para terminar esta Tesis. Gracias por enseñarme que en la vida lo que no requiere esfuerzo y dedicación no merece la pena.

...y a todos aquellos que no he mencionado pero que de alguna manera han aportado su grano de arena para que esta Tesis llegara a buen término.

*A mi madre y a mis gemelos preferidos,
mi abuelo Pepe y mi tío Antonio*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Ángstrom
Δ	Calentamiento
AIBN	Azobisisobutironitrilo
ALK	Quinasa del linfoma anaplásico
AMPA	Ácido 2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-il) propionico
ANOVA	Análisis de varianza
ax	Axial
c	Cuadruplete
°C	Grado centígrado
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico
CCF	Cromatografía en capa fina
COPD	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
Cu(acac) ²	Acetilacetato de cobre (II)
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
da	Doblete ancho
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
dc	Doble cuadruplete
DCE	Dicloroetano
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete
DEP	Inyección directa
DEPT	Mejora sin distorsiones por transferencia de polarización
DIP	Inyección directa
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doble triplete
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EM	Espectrometría de masas
eq	Ecuatorial
gem	Geminal
h	Hora
H,H-COSY	Espectroscopía de correlación ¹ H- ¹ H
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HMQC	Correlación cuántica múltiple heteronuclear
H,H-NOESY	Espectroscopía Nuclear Overhauser
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
Hz	Hercio
J	Constante de acoplamiento
ki	Constante de afinidad

m	Multiplete
MCH	Hormona controladora de la melanina
MCHR1	Receptor 1 de la hormona controladora de la melanina
MHz	Megahercios
min	Minutos
mm de Hg	Milímetro de mercurio
MsCl	Cloruro de mesilo
m/z	Relación masa/carga
NMDA	Ácido <i>N</i> -metil-D-aspartico
NS	Unión no específica en presencia de exceso del radioligando
PDE	Enzima fosfodiesterasa
PEI	Polietilenimina
p.f.	Punto de fusión
P-gp	Glicoproteína P
pK _i	Logaritmo de la constante de afinidad
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por millón
Rf	Factor de retardo
RMN	Resonancia magnética
RTK	Receptor de tirosina quinasa
s	Singlete
sa	Singlete ancho
SAR	Relación estructura-actividad
SEFT	Transformada de Fourier spin-echo
SEM	Desviación estándar media
T	Unión total al radioligando
t	Triplete
td	Triple doblete
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THB	Tetrahidro-3-benzazepina
THF	Tetrahidrofurano
THI	Tetrahidroisoquinolina
TMS	Trimetilsilano
TS	Transposición de Stevens
TSH	Transposición de Sommelet-Hauser
UV	Ultravioleta

ÍNDICE GENERAL



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	3
1.1 Introducción	3
1.1.1 Transposición de Stevens sobre sales de amonio	4
1.1.2 Tetrahydro-3-benzazepinas	12
1.2 Objetivos	18
2 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL SKF 75670 Y DEL SCH 23390	23
2.1 Antecedentes	24
2.1.1 Aproximaciones a la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas	24
2.1.2 Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación	28
2.2 Resultados y discusión	33
2.2.1 Síntesis diastereoselectiva de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SKF 75670	33
2.2.1.1 Síntesis de las benzamidas 1a-1g	35
2.2.1.2 Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas 2a-2g	36
2.2.1.3 Síntesis de los yoduros de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio 3a-3g	37
2.2.1.4 Síntesis de las N-metil tetrahydroisoquinolinas 4a-4g	39
2.2.1.5 Síntesis de las sales de N-metil tetrahydroisoquinolinio 5a-5k	41
2.2.1.6 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas 6a-6k	44
2.2.2 Desmetilación de las THIs y THBs	48
2.2.2.1 Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas 9a-9f	49
2.2.2.2 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas fenólicas 10a-e, 10i, 10h, 10m y 10l	49
2.2.3 Síntesis diastereoselectiva de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SCH 23390	51
2.2.3.1 Síntesis de las benzamidas 11a-11e	52
2.2.3.2 Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas 12a-12e	53
2.2.3.3 Síntesis de los yoduros de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio 13a-13e	54
2.2.3.4 Síntesis de las N-metil tetrahydroisoquinolinas 14a-14e	56
2.2.3.5 Síntesis de las sales de N-metil tetrahydroisoquinolinio 15a-15e	57
2.2.3.6 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas 16a-16e	59
2.2.4 Desmetilación de las THIs y THBs	61
2.2.4.1 Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas 17a-17f	61
2.2.4.2 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas fenólicas 18a-18e	63
3 HACIA LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL SCH 39166	67
3.1 Antecedentes	68
3.1.1 Aproximaciones a la síntesis del SCH 39166	68
3.1.2 Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación	72
3.1.2.1 Estudio de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts	72
3.1.2.2 Estudio de la ciclación intramolecular de Heck	75
3.1.2.3 Estudio de la ciclación de Parham	76
3.2 Resultados y discusión	76

3.2.1 Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas tetracíclicas análogas del SCH 39166	76
3.2.1.1 Estudio de la ciclación de Friedel-Crafts en la síntesis de análogos del SCH 39166	77
3.2.2 Estudio Conformacional de las tetrahydro-3-benzazepinas 6f-trans , 26-trans , 29-trans y el producto de eliminación 7	85
3.2.2.1 Modelizado de la tetrahydro-3-benzazepina 6f-trans	86
3.2.2.2 Modelizado de la tetrahydro-3-benzazepina 26-trans	88
3.2.2.3 Modelizado de la tetrahydro-3-benzazepina 29-trans	89
3.2.2.4 Modelizado del producto de eliminación 7	91
4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA	95
4.1 Antecedentes	96
4.1.1 Actividad farmacológica de 1-aril tetrahydro-3-benzazepinas	96
4.1.1.1 Antagonista a los receptores NMDA	96
4.1.1.2 Actividad anticancerígena	98
4.1.1.3 Actividad antiobesidad	99
4.1.1.4 Actividad dopaminérgica	100
4.1.2 Actividad farmacológica de 1-aril tetrahydroisoquinolinas	103
4.1.2.1 Actividad inhibidora de la glicoproteína P	103
4.1.2.2 Tratamiento de enfermedades pulmonares	104
4.1.2.3 Actividad dopaminérgica	106
4.2 Resultados y discusión	107
4.2.1 Evaluación de la actividad dopaminérgica	107
4.2.1.1 Resultados obtenidos en los ensayos de competición	108
5 PARTE EXPERIMENTAL	121
5.1 Técnicas experimentales	122
5.2 Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SKF 75670	123
5.2.1 Síntesis de los cloruros de ácido	123
5.2.2 Síntesis de N-[(3,4-dimetoxifenil)etil]benzamidas	124
5.2.3 Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas	127
5.2.4 Síntesis de sales de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio	131
5.2.5 Síntesis de N-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas	134
5.2.6 Síntesis de sales de N-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio	137
5.2.7 Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas	143
5.2.8 Síntesis de 6,7-dihidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas	153
5.2.9 Síntesis de 7,8-dihidroxi-N-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepinas	155
5.2.10 Síntesis de amino derivados a partir de nitro derivados	159
5.3 Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SCH 23390	161
5.3.1 Síntesis de N-[(3-cloro-4-metoxifenil)etil]benzamidas	161
5.3.2 Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas	164
5.3.3 Síntesis de sales de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio	166

5.3.4 Síntesis de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas	169
5.3.5 Síntesis de sales de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio	171
5.3.6 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas	174
5.3.7 Síntesis de 6-cloro-7-hidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas	177
5.3.8 Síntesis de 7-cloro-8-hidroxi-N-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas	180
5.3.9 Síntesis de amino derivados a partir de nitro derivados	182
5.4 Hacia la síntesis de análogos del SCH 39166	184
5.4.1 Síntesis de 7,8-dimetoxi-N-metil-2-hidroximetil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas	184
5.4.2 Síntesis de 2-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetonitrilo	186
5.4.3 Síntesis de 2-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetato de metilo	188
5.4.4 Síntesis de la ($\pm$)-trans-7,8-dimetoxi-N-metil-2-(2-hidroxietil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (28-trans)	190
5.4.5 Síntesis de 3-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)propanoato de metilo	190
5.5 Ensayos farmacológicos in vitro	192
5.5.1 Animales	192
5.5.2 Ensayos de unión	192
6 CONCLUSIONES	197
ANEXO I: ESTRUCTURAS DE LOS COMPUESTOS DE LA TESIS	201
ANEXO II: SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN	207
ANEXO III: TABLAS DE RMN	269



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1 Introducción

1.1.1 Transposición de Stevens sobre sales de amonio

1.1.2 Tetrahidro-3-benzazepinas

1.2 Objetivos

1.1 Introducción

El estudio y la síntesis de análogos a los alcaloides isoquinolínicos es una de las líneas de investigación ampliamente desarrollada por el grupo de investigación en el que se integra este trabajo de investigación.

Los alcaloides se caracterizan por la presencia en su estructura de un átomo de nitrógeno básico, por lo que su síntesis y propiedades están regidas por la química de las aminas.

La síntesis de aminas ha sido muy estudiada. Algunas reacciones antiguas han superado el paso del tiempo, otras han sido muy revisadas a través de los tiempos sin encontrarse amplias aplicaciones y en el caso de las reacciones más recientes aún no se ha establecido su alcance.

La síntesis de aminas vía transposiciones moleculares [1,2] es una de las estrategias sintéticas más utilizadas y pueden dividirse en dos grupos en atención al origen y fin del grupo que migra.

- 1) La migración de un resto alquilo o arilo a un nitrógeno deficiente en electrones, como ocurre en las *Transposiciones de Hofmann, Curtius, Lossen, o Schmidt* entre otras.
- 2) La migración desde el nitrógeno a un carbono, como ocurre en la *Transposición de Stevens* de las sales de amonio cuaternarias cuando éstas se tratan con bases.

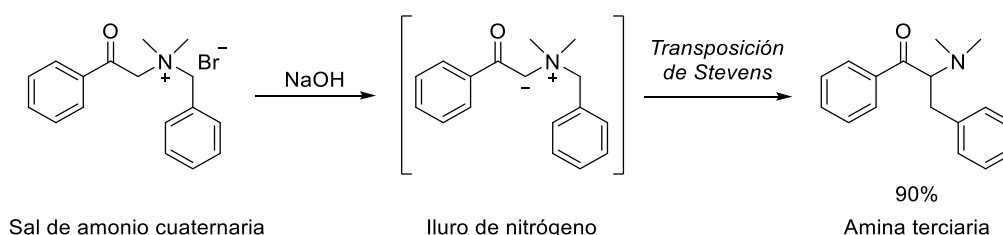
La *Transposición de Stevens* es una reacción clásica, no excesivamente utilizada, pero ha sido la elegida por nosotros para sintetizar las tetrahidro-3-benzazepinas (THBs) objeto de este trabajo. Las razones de esta elección son varias, nuestra amplia experiencia nos ha permitido constatar la elevada regio- y estereoselectividad, las condiciones suaves de reacción que la hace compatible con la presencia de distintos grupos funcionales y los buenos rendimientos que se obtienen.

Con estas premisas, destacaremos los aspectos generales de la *Transposición de Stevens* y de las THBs que se sintetizarán.

1.1.1 Transposición de Stevens sobre sales de amonio

En 1928, Stevens y *col.*¹ observaron una transposición [1,2] en los iluros de nitrógeno mientras trabajaban con sales de amonio cuaternarias como grupos protectores de aminas. Al tratar estas sales de amonio con bases fuertes se forma un iluro de nitrógeno intermedio, que genera la amina terciaria con muy buenos rendimientos (Esquema 1.1).

Esquema 1.1: Transposición de Stevens sobre sales de amonio cuaternarias



Este tipo de transposición, que recibe el nombre de su descubridor, ha sido muy empleada para la síntesis de compuestos con nitrógeno, además de haber sido muy revisada en los últimos años.²

Mecanismos de la transposición de Stevens

El mecanismo de la transposición de Stevens ha sido ampliamente estudiado y debatido desde que se describió esta reacción, de tal forma que se han planteado tres posibles mecanismos.^{2,3} Si bien todos están de acuerdo con la formación de un iluro inicial, la forma como ocurre la transposición [1,2] discrepa de un mecanismo a otro. En el Esquema 1.2 se detallan estos mecanismos tomando como ejemplo un iluro quiral.

Stevens en 1930⁴ demostró la intramolecularidad de la reacción mediante experimentos cruzados y propuso un *mecanismo de par iónico*, basado en la ruptura heterolítica del iluro de nitrógeno en un carbanión estable, el anión bencílico, y en una especie catiónica de iminio como se muestra en el Esquema 1.2 a). La migración del carbanión y posterior recombinación en una segunda etapa proporcionan la amina terciaria. Esto es también justificado por el hecho de que la presencia de sustituyentes

¹ T.S. Stevens, E.M. Creighton, A.B. Gordon, M. MacNicol, *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193-3197.

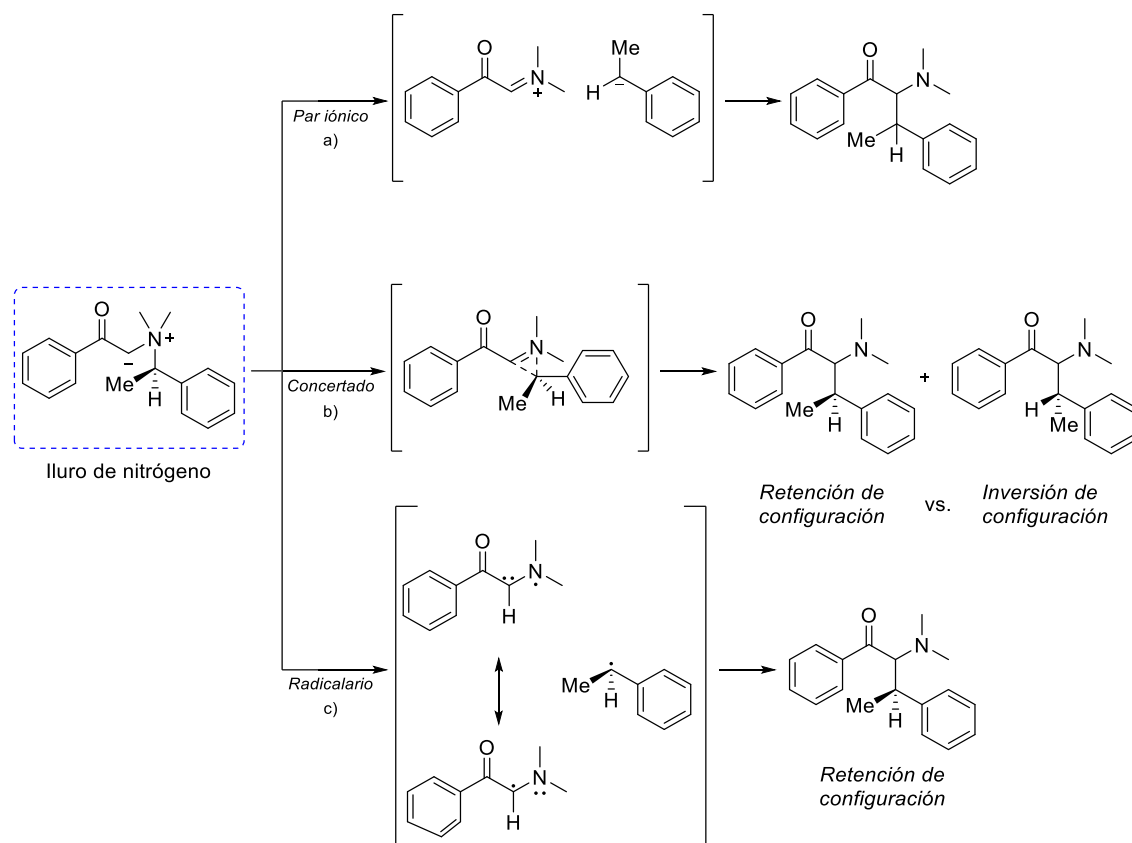
² a) R. Bach, S. Harthong, J. Lacour, *Comprehensive Organic Synthesis II* **2014**, 3, 913-974. b) J.A. Vanecko, H. Wan, F.G. West, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1043-1062. c) I.E. Marko. In *Comprehensive Organic Synthesis*; B.M. Trot, I. Fleming, Eds. Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 3, pp 913-927.

³ a) G. Ghigo, S. Cagnina, A. Maranzana, G. Tonachini, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3608-3617 b) S. Bhakat, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, 3, 115-121.

⁴ T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1930**, 47, 2107-2119.

electrón-atrayentes sobre el grupo fenilo favorece la migración [1,2].⁵ Un estudio posterior⁶ en el que se realizó nuevamente esta reacción con un producto de partida marcado con C-14 confirmó la intramolecularidad.

Esquema 1.2: Mecanismos propuestos para la transposición de Stevens



Kenyon en 1947⁷ estudia el primer ejemplo de transposición de Stevens sobre un sustrato enantioenriquecido y propone para ella un *mecanismo concertado*.

Así, a partir de un iluro de nitrógeno quiral, como se representa en el Esquema 1.2 b), se obtiene la amina terciaria quiral en la que se había producido la migración [1,2] con retención de la configuración. Este resultado es incompatible con el mecanismo de par iónico, en el que la formación de un iminio con hibridación sp^2 lleva a la pérdida de la información quiral.

Este mecanismo consiste en la ruptura del enlace carbono-nitrógeno previo y la formación del nuevo enlace carbono-carbono en una etapa simultánea. Sin embargo, las reglas de conservación de la simetría orbital de Woodward-Hoffmann,⁸ demuestran

⁵ a) T. Thomson, T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1932**, 55-69. b) J.L. Dunn, T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1926-1931.

⁶ R.A.W. Johnstone, T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4487-4488.

⁷ A. Campbell, A.H.J. Houston, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1947**, 93-95.

⁸ R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781-853.

que este proceso está prohibido por la simetría orbital. Otros autores como Wittig y Hauser postularon el mecanismo intramolecular concertado vía una sustitución nucleofílica del grupo que migraba con su par de electrones.⁹

El *mecanismo radicalario*, fue postulado en 1969 por Baldwin¹⁰ y Lepley¹¹ en base a los experimentos de resonancia magnética nuclear realizados mediante la técnica de polarización dinámica nuclear. Este mecanismo, Esquema 1.2 c), está basado en la ruptura homolítica del enlace carbono-nitrógeno más reactivo del iluro de nitrógeno, para dar dos radicales, que quedan muy próximos, dentro de una caja de disolvente. La rápida recombinación de estos radicales da lugar a la amina terciaria con retención de la configuración.

Ollis y otros investigadores¹² se centraron en la evaluación del efecto de la viscosidad y la polaridad del disolvente que se empleaba en la reacción, ya que la intramolecularidad y estereoselectividad de la reacción va a depender de la estructura de la caja de disolvente que se genere y de la rápida recombinación de las especies separadas. De hecho, los radicales que escapan de dicha caja pierden rápidamente la información estereoquímica provocando la obtención de compuestos meso.

En la década de 1990s, Heard y Yates¹³ realizaron estudios por métodos empíricos y *ab initio*, indicando que el mecanismo radicalario está favorecido frente al par iónico o concertado. Sin embargo, estos estudios sobre el mecanismo de la transposición de Stevens no parecen totalmente concluyentes, ya que los radicales se consideraron por separado sin tener en cuenta el efecto de la caja de disolvente.

En 2010 Ghigo^{3a} realizó estudios teóricos sobre el mecanismo de las transposiciones de Stevens y Sommelet-Hauser (proceso competitivo como se verá posteriormente) en diversos sustratos tanto en fase gaseosa como en distintos disolventes.

El estudio sugiere que la transposición de Stevens sigue un mecanismo radicalario. A partir de la disociación homolítica del enlace carbono-nitrógeno del iluro, se forma un par de radicales que permanecen unidos por una pequeña energía de enlace (1-6 Kcal dependiendo del sustrato). La siguiente etapa es el acoplamiento de los radicales, que puede seguir dos vías alternativas, una para dar la inversión de la

⁹ a) C.R. Hauser, S.W. Kantor *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1437-1441. b) G. Wittig, R. Mangold, G. Felletshin, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 116-127.

¹⁰ J.E. Baldwin, R.E. Hackler, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3646-3647.

¹¹ A.R. Lepley, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1237-1239.

¹² a) W.D. Ollis, M. Rey, I.O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 5, 1009-1027. b) K. Chantrapromma, W.D. Ollis, I.O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 5, 1049-1061. c) W.D. Ollis, M. Rey, I.O. Sutherland, G.L. Closs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 14, 543-545.

¹³ a) G.L. Heard, B.F. Yates, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7276-7284. b) G.L. Heard, B.F. Yates, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1413-1423. c) G.L. Heard, K.E. Frankcombe, B.F. Yates, *Aust. J. Chem.* **1993**, 46, 1375-1388.

configuración y otra para dar la retención. Las consideraciones estéricas sugieren que la última vía es la preferida como se ha observado experimentalmente en algunos casos. El efecto de la caja de disolvente juega un papel adicional y variable.

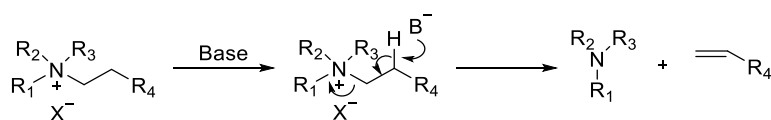
Hay una excepción a este mecanismo, cuando el grupo que migra es un fenilo la migración [1,2] tiene lugar a partir de un mecanismo concertado.

Procesos competitivos con la transposición de Stevens

La transposición de Stevens (TS) es una reacción que puede competir con otras reacciones como son la *eliminación de Hofmann* y la transposición sigmatrópica [2,3] (o *transposición de Sommelet-Hauser*), siempre y cuando la sal de amonio cumpla una serie de requisitos que se enuncian a continuación:

Para que una sal de amonio pueda dar la *eliminación de Hofmann* es necesaria la presencia de hidrógenos en la posición β al átomo de nitrógeno (Esquema 1.3). El tratamiento de esta con una base provoca la abstracción de ese hidrógeno, proporcionando el producto resultante de la eliminación y una amina terciaria.

Esquema 1.3: Eliminación de Hofmann



La *transposición de Sommelet-Hauser* (TSH) es una reacción que fue descrita por Sommelet en 1937¹⁴ y Hauser en 1951¹⁵ y puede tener lugar cuando sales cuaternarias de amonio bencílicas o alílicas son tratadas con base para dar la correspondiente amina terciaria resultante de la migración [2,3]. El mecanismo de la reacción es un proceso concertado (una *transposición sigmatrópica* [2,3]) y fue confirmado tanto por el aislamiento del intermedio¹⁶ como por la realización de experimentos con marcadores.¹⁷

Para observar la competencia entre las transposiciones de Stevens y Sommelet-Hauser (Esquema 1.4) se ha tomado como modelo la sal de benciltrimetilamonio en la que se pueden generar dos iluros. El iluro resultante de la abstracción de un hidrógeno del grupo metilo, da la transposición sigmatrópica [2,3], mientras que el otro iluro más estable, originado por la abstracción del hidrógeno bencílico, da el producto

¹⁴ M. Sommelet, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1937**, 205, 56-58.

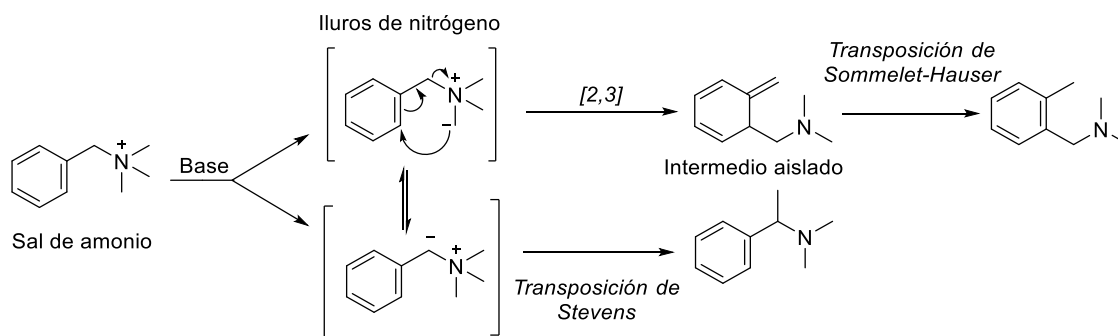
¹⁵ W. Kantor, C.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 4122-4131.

¹⁶ a) S. H. Pine, B. L. Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1319-1320. b) C. R. Hauser, D. N. Van Eenam, J. Am. Chem. Soc. **1957**, 79, 5512-5530.

¹⁷ F. Jones, C. R. Hauser, J. Org. Chem. **1961**, 26, 2979-2981.

correspondiente de la transposición de Stevens (migración [1,2]). En los estudios experimentales muchos de los iluros derivados de estas sales daban sólo productos resultantes de la transposición de Sommelet-Hauser mientras que en otros casos se han observado ambas transposiciones.

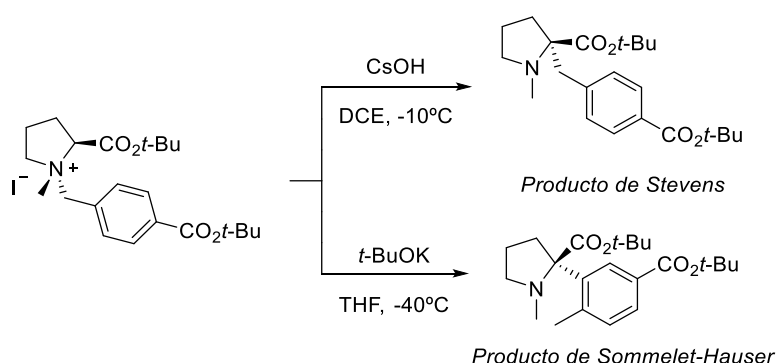
Esquema 1.4: Transposición de Sommelet-Hauser vs Transposición de Stevens



Lepley¹⁸ estudió el papel de la base y las condiciones usadas para preparar el iluro, y defendió la hipótesis de que las transposiciones son más rápidas que la equilibración del iluro.

Otros autores han observado que la transposición sigmatrópica está favorecida a bajas temperaturas y en disolventes polares próticos, mientras que la transposición de Stevens lo está a temperaturas más elevadas y en disolventes apróticos. Un ejemplo en el que el control de las condiciones de reacción puede dirigir el curso de la misma¹⁹ se muestra en el Esquema 1.5.

Esquema 1.5: Competencia de la transposición de Stevens y la transposición de Sommelet-Hauser



El tratamiento de la sal de amonio con CsOH en DCE a -10 °C permitió la obtención del producto de la transposición de Stevens, mientras que el tratamiento de

¹⁸ a) A.R. Lepley, R.B. Becker, *Tetrahedron* **1965**, 21, 2365-2373. b) A.R. Lapley, R.B. Becker, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3888-3891.

¹⁹ E. Tayama, S. Nanbara, T. Nakai, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 478-479.

la misma sal de amonio con *t*-BuOK en THF a -40 °C proporcionó el producto de Sommelet-Hauser.

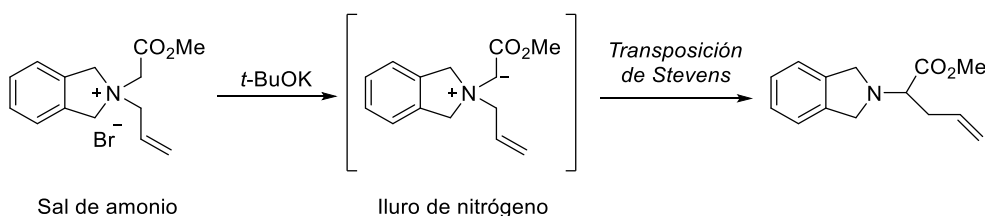
Los estudios teóricos realizados por Ghigo^{3a} sobre distintas sales de amonio, han permitido establecer algunas consideraciones generales sobre la transposición de Sommelet-Hauser y la transposición de Stevens como se indican a continuación: - La transposición de Sommelet-Hauser tiene lugar por un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico; - El factor más importante que determina la extensión de la competición entre la transposición de Sommelet-Hauser y la transposición de Stevens, es la diferencia en las energías de reacción ya que la formación del intermedio en la primera es menos endoérgica (≈ 35 Kcal/mol); - En iluros estabilizados con grupos atractores, la transposición de Stevens es la reacción preferida; - Cuando ambas transposiciones son exoérgicas, el papel de la temperatura puede ser importante, siendo la TSH favorecida a baja temperatura y la TS a alta temperatura debido a la diferencia de entropía entre las dos etapas determinantes de la velocidad

Procedimientos de generación de iluros de nitrógeno

A lo largo de los años, se han desarrollado diferentes metodologías para la formación de iluros,^{2a} de tal forma que, posteriormente puedan ser utilizadas para la síntesis de nuevas estructuras mediante la transposición de Stevens. Entre ellas, son destacables las que se enuncian a continuación:

a) *Desprotonación mediante una base*. Es el procedimiento más utilizado, y generalmente el empleo de una base fuerte es suficiente para generar el iluro a partir de la sal de amonio cuaternaria, formándose el iluro termodinámicamente más estable. Muchas bases pueden ser utilizadas en función de la estabilidad deseada del iluro generado, así para iluros estabilizados va bien el empleo de bases de fortaleza media.

Esquema 1.6: Ejemplo de transposición de Stevens vía desprotonación mediante una base

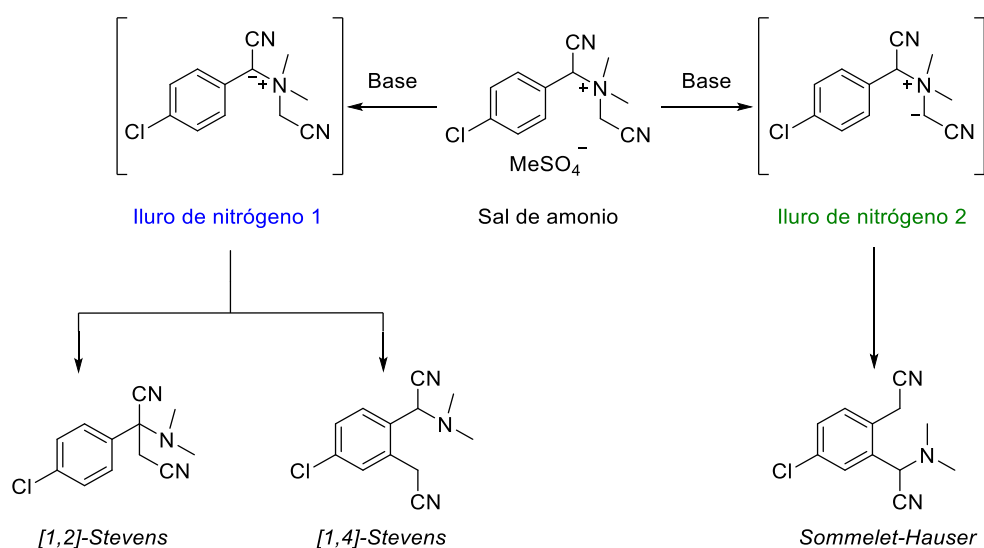


Sin embargo, el principal problema de esta metodología es la competencia entre los distintos centros ácidos que puedan existir en la sal, con la consecuente pérdida de selectividad. Este problema se evita con el empleo de sustituyentes electrón-atrayentes, que favorezcan la formación regioselectiva del iluro. Este método presenta otras

desventajas como las posibles reacciones competitivas o la desalquilación de la sal inicial cuando estas presentan grupos metilos, alilos o bencilos, aunque esto último puede evitarse empleando sales con un contranión no nucleófilo (ej. Triflato o tetrafluorborato).

En el siguiente esquema se aprecia un caso concreto en el que se pueden dar hasta tres reacciones competitivas a la vez, como son la reacción de Sommelet-Hauser, la transposición de Stevens [1,2] y la transposición de Stevens [1,4]. Esta competencia tiene lugar cuando un determinado compuesto presenta dos o más grupos activos adyacentes al átomo de nitrógeno cuaternizado. En este ejemplo, la sal de amonio cuaternaria con dos grupos cianometil en presencia de una base, evoluciona a la formación de dos iluros de nitrógeno, a partir de los cuales se han obtenido tres compuestos distintos, resultantes de los diferentes procesos competitivos mencionados.²⁰

Esquema 1.7: Reacciones competitivas



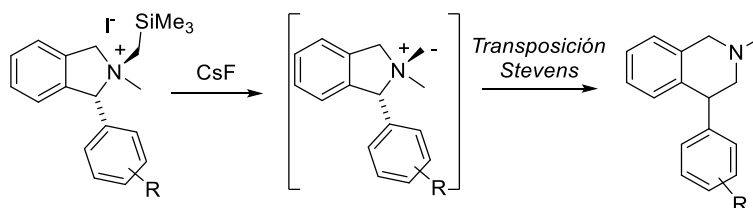
b) La *desililación mediada por fluoruro* de sales de trimetilsililamonio es una metodología que permite la obtención del iluro de manera regioselectiva ya que no se hace uso de base. Este método es muy útil cuando existe competencia entre los productos obtenidos de la formación del iluro cinético y del iluro termodinámico.

Un ejemplo de la generación de iluro vía desililación mediante fluoruro se muestra en el Esquema 1.8, donde una sal de amonio cuaternizada con un sustituyente

²⁰ a) T. Zdrojewski, A. Jonczyk, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1355-1358. b) A. Jonczyk, D. Lipiak, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6933-6937. c) A. Jonczyk, D. Lipiak, K. Sienkiewicz, *Synlett* **1991**, 7, 493-496.

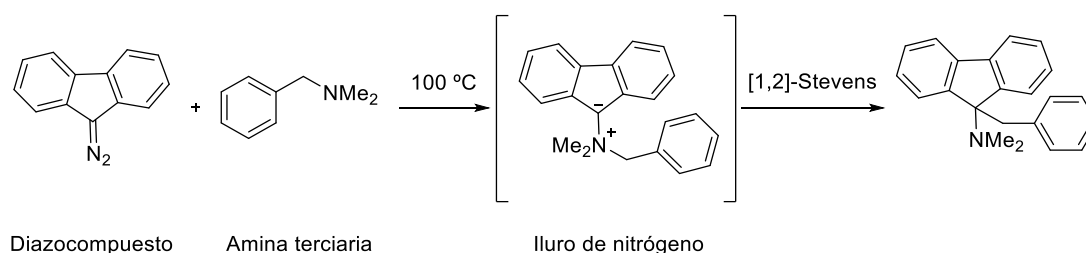
trimetilsilil en presencia de CsF proporciona un iluro de nitrógeno exocíclico que da una transposición de Stevens con expansión de anillo.²¹

Esquema 1.8: Ejemplo de transposición de Stevens [2,3] vía desililación con fluoruro



c) El empleo de carbenos para la generación del iluro, obtenidos mediante descomposición fotoquímica o térmica de diazoderivados en presencia de aminas terciarias, fue ya descrito en 1952.²² El principal inconveniente de esta metodología es que los carbenos son especies muy reactivas, para evitarlo pueden utilizarse carbenos estabilizados como el diazocompuesto observado en el Esquema 1.9.

Esquema 1.9: Ejemplo de transposición de Stevens [1,2] vía descomposición térmica de diazocompuesto



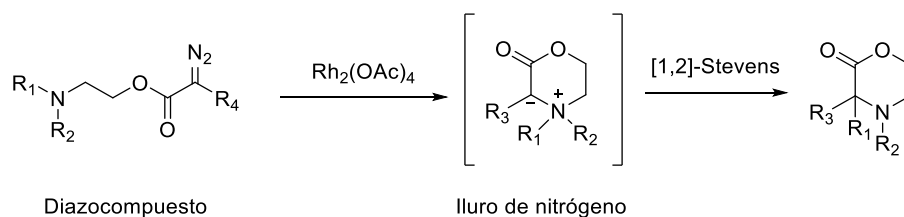
Por otro lado, el empleo de catalizadores metálicos de rodio y cobre ha permitido obtener muy buenos resultados en las reacciones de descomposición de diazocompuestos.²³

²¹ A. Sakuragi, N. Shirai, Y. Sato, Y. Hatano, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 148-153.

²² W.R. Bamford, T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4675-4678.

²³ a) F.G. West, B.N. Naidu, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6051-6056. b) F.G. West, B.N. Naidu, R.W. Tester, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6892-6894. c) F.G. West, B.N. Naidu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1177-178. d) F.G. West, K.W. Glaeske, B.N. Naidu, *Synthesis* **1993**, 10, 977-980. e) M.P. Doyle, W.H. Tambllyn, V. Bagheri, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5094-5102.

Esquema 1.10: Ejemplo de transposición de Stevens [1,2] vía descomposición térmica de un diazocompuesto con un catalizador metálico de rodio



Las reacciones mediadas con metales permiten la descomposición de los diazocompuestos originando carbenoides electrófilos que son especies reactivas, las cuales dan lugar a la obtención de iluros mediante reacciones de adición nucleofílica.

1.1.2 Tetrahidro-3-benzazepinas

Las tetrahidro-3-benzazepinas (THBs) son una clase de compuestos heterocíclicos que se caracterizan por la presencia en su estructura de un anillo bencénico condensado con un anillo de tetrahidroazepina. La importancia de estos compuestos se debe a la presencia de una subestructura de fenetilamina, que está presente en un gran número de compuestos naturales con propiedades biológicas y farmacológicas interesantes.²⁴ Este hecho estructural lo comparten con los alcaloides isoquinolínicos de los que se ha postulado que proceden biogenéticamente.

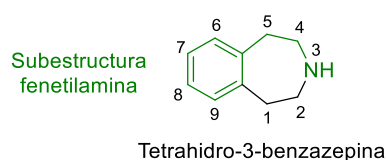


Figura 1.1: Esqueleto de tetrahidro-3-benzazepina

Tetrahidro-3-benzazepinas en la naturaleza

Se conocen pocas THBs de origen natural y las que se conocen presentan una gran diversidad en su estructura, generalmente contienen anillos condensados dando lugar a diferentes compuestos tetracíclicos.

Los alcaloides derivados de las tetrahidro-3-benzazepinas se clasifican en subgrupos, de acuerdo con la unión entre los anillos presentes en su estructura tetracíclica. En la Figura 1.2 se representan los diferentes esqueletos, tomando como base los alcaloides más significativos de cada subgrupo.

²⁴ a) S. Xing, N. Gu, X. Wang, J. Liu, C. Xing, K. Wang, B. Zhu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5680-5683. b) J.H. Shah, R.M. Hindupur, H.N. Pati, *Curr. Bioact. Compd.* **2015**, *11*, 170-188. c) J.H. Ryan, C. Hyland, J. Just, A.G. Meyer, J.A. Smith, C.C. Williams, *Heterocycl. Chem.* **2013**, *25*, 455-495.

Así, las *rhoeadinas* se caracterizan por la presencia en su estructura tetracíclica de un acetal o hemiacetal cíclico condensado al anillo de THB. Como el primer alcaloide se aisló de *Papaver rhoeas* de aquí se tomó el nombre del grupo. Las *indanobenzazepinas* presentan un indano fusionado con la THB, los alcaloides conocidos se han aislado generalmente de *Fumaria spp.* Las *isoindolobenzazepinas* presentan un anillo de isoindol que se fusiona a la THB, los alcaloides de este grupo han sido aislados de diferentes especies de la familia de Berberidáceas. Las *espirobenzazepinas* se caracterizan por presentar un carbono espiránico que une a los anillos dos a dos, los alcaloides conocidos se han aislado de la familia de Papaveráceas. Las *homoprotoberberinas* se caracterizan por presentar un anillo de isoquinolina fusionado con la THB, los alcaloides de este grupo se han aislado del género *Berberis*. Las *cefalotaxinas* presentan una estructura tetracíclica compleja formada por un anillo poco común de 1-azaespiro[4,4]nonano unido al esqueleto THB, los alcaloides conocidos se han aislado de *Cephalotaxus spp.*

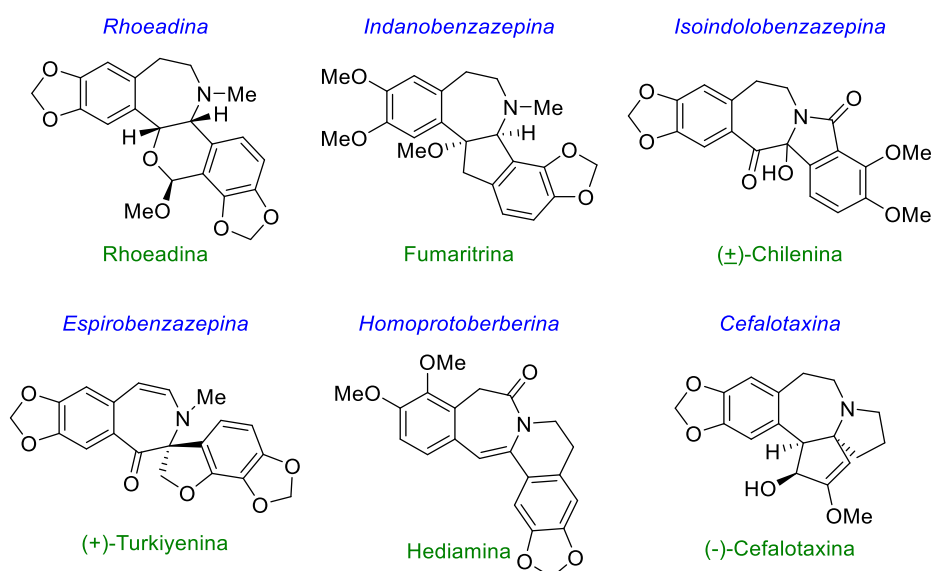


Figura 1.2: Ejemplos de tetrahidro-3-benzazepinas naturales

Tetrahidro-3-benzazepina de origen sintético

Las tetrahidro-3-benzazepinas no solo son interesantes desde un punto de vista sintético, si no también por las distintas actividades que se asocian a su núcleo, como la antihipertensiva,²⁵ antidepresiva²⁶ y anticancerígena.²⁷

Entre los receptores que interaccionan con estos compuestos cabe destacar los *serotoninérgicos*, que se expresan como 5-HT₂, importantes porque modulan distintos procesos biológicos y neurológicos, como pueden ser la agresión, la ansiedad y el aprendizaje.²⁸ Además, también pueden interaccionar con los *receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)*,²⁹ que son un tipo de receptores de glutamato que intervienen en un gran número de enfermedades neurológicas degenerativas como pueden ser el Parkinson, el Alzheimer, etc. Por otro lado, las THBs pueden interaccionar con *el receptor 1 de la hormona controladora de la melanina (MCHR1)*,³⁰ la cual es importante porque interviene en la regulación de la alimentación. De tal forma que, los compuestos con capacidad antagonista a este receptor suprimen la ingesta de comida, provocando una disminución de peso en ratones obesos.

Existe una gran variedad de tetrahidro-3-benzazepinas sintéticas que han sido evaluadas para diferentes actividades farmacológicas aunque no han llegado a la fase de ensayo clínico. Algunas de ellas se muestran en la Figura 1.3. La SKF 83959 ha mostrado varias funciones biológicas in vitro e in vivo, siendo en la actualidad empleada para el tratamiento de la depresión.³¹ Por otro lado, la Lorcaserina es otra benzazepina sintética que está siendo distribuida como fármaco antiobesidad³² por el laboratorio Arena Pharmaceuticals.

²⁵ J. Weinstock, D.L. Ladd, J.W. Wilson, C.K. Brush, N.C.F. Yim, G. Gallagher Jr., M.E. McCarthy, J. Sailvestri, H.M. Sarau, K.E. Flaim, D.M. Ackermen, P.E. Setler, A.J. Tobia, R.A. Hahn, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2315-2325.

²⁶ B. Jiang, F. Wang, S. Yang, P. Fang, Z.F. Deng, J.L. Xiao, Z.L. Hu, J.G. Chen, *Int. J. Neuropharmacol.* **2015**, *80*, 1-13.

²⁷ M. Kawase, S. Saito, N. Motohashi, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *14*, 193-201.

²⁸ a) B.M. Smith, J.M. Smith, J.H. Tsai, J.a. Schultz, C.A. Gilson, S.A. Estrada, R.R. Chen, D.M. Park, E.B. Prieto, C.S. Gallardo, D. Sengupta, W.J. Thomsen, H.R. Saldana, K.T. Whelan, F. Menzaghi, R.R. Webb, N.R.A. Beeley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1467-1470. b) M.I. Christie, D. Harper, G.W.B. Smith, *J. Pharmacol.* **1992**, *107*, 1008-1012.

²⁹ a) S. Thum, D. Schepmann, E. Ayet, M. Pujol, F. R. Nieto, S. M. Ametamey, B. Wuensch, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *177*, 47-62. b) M. Wagner, D. Schepmann, S. M. Ametamey, B. Wuensch, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3559-3567. c) S.M. Husain, R. Fröhlich, D. Schepmann, B.Z. Wünsch, *Naturforsch.* **2010**, *65b*, 191-196. d) B. Wünsch, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2788-2793.

³⁰ S. Kasai, M. Kamaura, M. Kamata, K. Aso, H. Ogino, Y. Nakano, K. Watanabe, T. Kaisho, M. Tawada, Y. Nagisa, S. Takekawa, K. Kato, N. Suzuki, Y. Ishihara, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6261-6273.

³¹ a) G. Sheng, J. Zhang, S. Gao, Y. Gu, B. Jiang, Q. Gao, *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, *41*, 427-434. b) X. Fang, L. Guo, J. Jia, G. Jin, B. Zhao, Y. Zheng, J. Li, A. Zhang, X. Zhen, *Acta Pharmacologica Sinica* **2013**, *34*, 1149-1155.

³² M. Shidore, J. Machhi, P. Murumkar, M. Barmade, J. Thanki, M.R. Yadav, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 91908-91921.

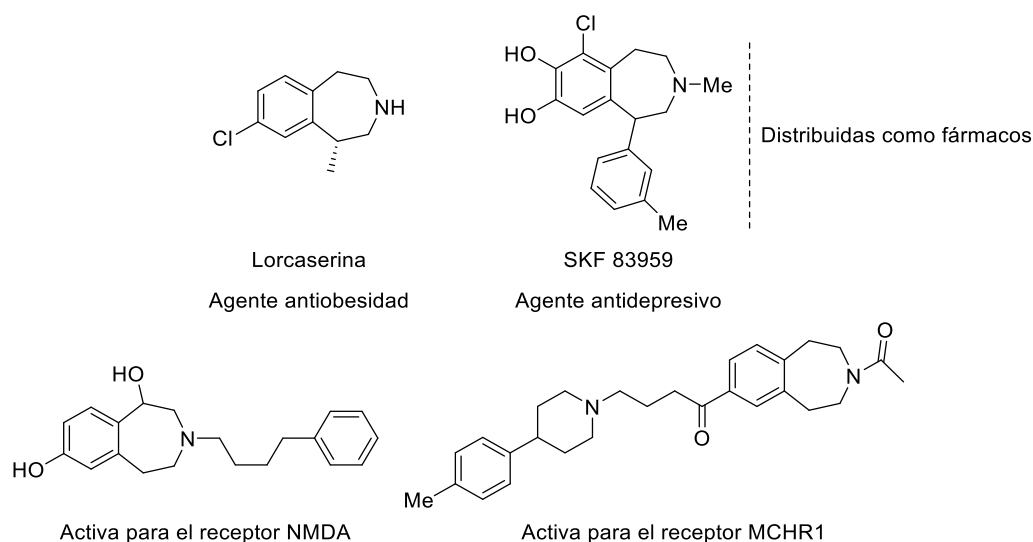


Figura 1.3: Ejemplos de tetrahidro-3-benzazepinas sintéticas activas

La actividad que ha sido más estudiada para este tipo de compuestos, es la *actividad frente a receptores dopaminérgicos* ya sea como antagonista o agonista de ellos.³³ La importancia del estudio de estos receptores reside en que la neurotransmisión esta mediada por la dopamina, lo que le atribuye un papel significativo en varios trastornos psiquiátricos y neurológicos muy comunes.³⁴

Existen cinco subtipos de receptores de dopamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅ los cuales se diferencian entre sí por su composición genética y peptídica, además de por la función molecular y neurofarmacológica que desempeñan.³⁵ Estos cinco subtipos de receptores se engloban en dos familias farmacológicas: D₁ (D₁ y D₅) y D₂ (D₂, D₃ y D₄).³⁶

El SCH 23390 fue el primer antagonista selectivo de los receptores D₁ descubierto³⁷ (Figura 1.4), lo cual provocó un gran avance en el ámbito de la investigación en cuanto a lo que a receptores dopaminérgicos se refiere.

³³ N.E. Austin, K.Y. Avenell, I. Boyfield, C.L. Branch, M.S. Hadley, P. Jeffrey, C.N. Johnson, G.J. Macdonald, D.J. Riley, A.B. Smith, G. Stemp, K.M. Thewlis, A.K.K. Vong, M. Wood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2553-2555. K.M. O'Boyle, D.E. Gaitanopoulou, M. Brenner, J.L. Waddington, *Neuropharmacology* **1989**, *28*, 401-405.

³⁴ N. El Aouad, I. Berenguer, V. Romero, P. Marin, A. Serrano, S. Andujar, F. Suvire, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R.D. Enriz, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4616-4621.

³⁵ A. Zhang, J.L. Neumeyer, R.J. Baldessarini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 274-302.

³⁶ a) H.H.M. Van Tol, J.R. Bunzow, H.C. Guan, R.K. Sunahara, P. Seeman, H.B. Niznik, O. Civelli, *Nature* **1991**, *350*, 610-614. b) R.K. Sunahara, H.C. Guan, B.F. O'Dowd, P. Seeman, L.G. Laurier, G. Ng, S.R. George, J. Torchia, H.H.M. Van Tol, H.B. Niznik, *Nature* **1991**, *350*, 614-619. c) P. Sokoloff, B. Giros, M.P. Martres, M.L. Bouthenet, J.C. Schwartz, *Nature* **1990**, *347*, 146-151.

³⁷ a) J.A. Bourne, *CNS Drug Review* **2001**, *7*, 399-414. b) E.H. Gold, W.K. Chang, *U. S. Patent 4284555*, **1981**.

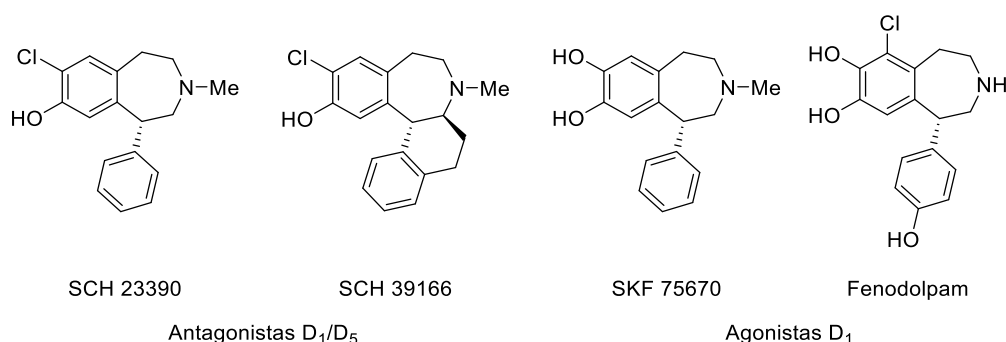


Figura 1.4: Estructuras relevantes de tetrahidro-3-benzazepinas

Sin embargo, este compuesto presenta una desventaja para ser usado como fármaco, ya que tras los estudios realizados in vivo se ha demostrado que se degrada muy rápidamente en el organismo. A pesar de esto, la alta afinidad y selectividad de esta tetrahidro-3-benzazepina ha conducido a la búsqueda de nuevas estructuras análogas que mejoren su estabilidad metabólica.

En 1989, Berger y *col.*³⁸ describieron la síntesis de un antagonista de los receptores dopaminérgicos D₁, llamado SCH 39166. Este compuesto se caracteriza por presentar un esqueleto de tetrahidro-3-benzazepina con una conformación restringida (Figura 1.4). El SCH 39166 conocido comercialmente como *ecopipam*, ha sido empleado para el tratamiento de varias enfermedades entre las que se encuentra la esquizofrenia,³⁹ la adicción a la cocaína⁴⁰ y la obesidad. El empleo del SCH 39166 como fármaco para el tratamiento de la obesidad ha sido evaluado y en 2007 alcanzó la fase III de los ensayos clínicos.⁴¹ Sin embargo, posteriormente se ha descrito⁴² que este fármaco promueve la generación de efectos neuropsiquiátricos adversos como un aumento de los casos de depresión, ansiedad, intentos suicidas, entre otros.

Tras las síntesis de análogos de estos dos compuestos y la evaluación de su actividad dopaminérgica, se han determinado las tres características estructurales principales que deben tener las tetrahidro-3-benzazepinas para actuar como ligandos selectivos de los receptores D₁.⁴³ En la siguiente figura se destacan estas características,

³⁸ J.G. Berger, W.K. Chang, J.W. Clader, D. Hou, R.E. Chipkin, A.T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1913-1921.

³⁹ A.F. Schtzbeg, P. Haddad, E.M. Kaplan, M. Lejoyeux, J.F. Rosenbaum, A.H. Young, J. Zajecka, *J. Clin. Psychiatric* **1997**, 58, 5-10.

⁴⁰ a) M. Haney, A.S. Ward, R.W. Foltin, M.W. Fischman, *Psychopharmacology* **2001**, 155, 330-337. b) E. Nann-Vernptica, E.C. Donny, G.E. Bigelow, S.L. Walsh, *Psychopharmacology* **2001**, 155, 338-347.

⁴¹ A. Astrup, F.L. Greenway, W. Ling, L. Pedicone, J. Lachowicz, C.D. Strader, R. Kwan, *Obesity* **2007**, 15, 1717-1731.

⁴² P.J. Nathan, B.V. O'Neill, A. Napolitano, E.T. Bullmore, *CNS Neurosci. Ther.* **2011**, 17, 490-505.

⁴³ J. Zhang, B. Xiong, X. Zhen, A. Zhang, *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 272-294.

así como las distintas modificaciones en su estructura que pueden realizarse en la síntesis de análogos.

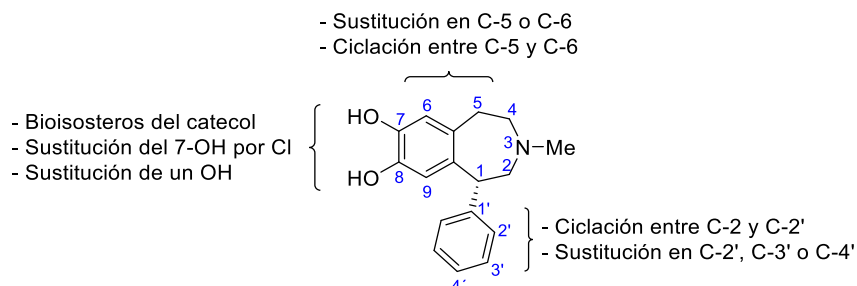


Figura 1.5: Características estructurales de los ligandos selectivos D₁

- 1.- *Subestructura de fenetilamina*. El resto amino protonado puede interaccionar con el receptor D₁ mediante un residuo de aspartato presente en él. Por otro lado, la sustitución en el átomo de nitrógeno de la fenetilamina es determinante para establecer la selectividad de los compuestos frente a uno u otro receptor dopaminérgico (D₁ y D₂).
- 2.- *Subestructura tipo catecol* o bien la sustitución de un grupo hidroxilo por un halógeno. La interacción de un residuo de serina del centro activo con el compuesto se lleva a cabo por medio de la formación de puentes de hidrógeno. Por ello, la presencia de grupos hidroxilos en la estructura es necesaria debido a su actuación como dadores de electrones en dichos enlaces. El hidroxilo en el carbono C-7 permite la obtención de THBs agonistas, sin embargo la presencia de un átomo de cloro en la misma posición proporciona la obtención de antagonistas.³⁵
- 3.- *Sustituyente hidrofóbico*. La importancia de la presencia de este sustituyente en el carbono C-1 del esqueleto de la tetrahidro-3-benzazepina reside en la interacción que tiene lugar con el centro activo del receptor, el cual presenta en su estructura un dominio hidrofóbico.

1.2 Objetivos

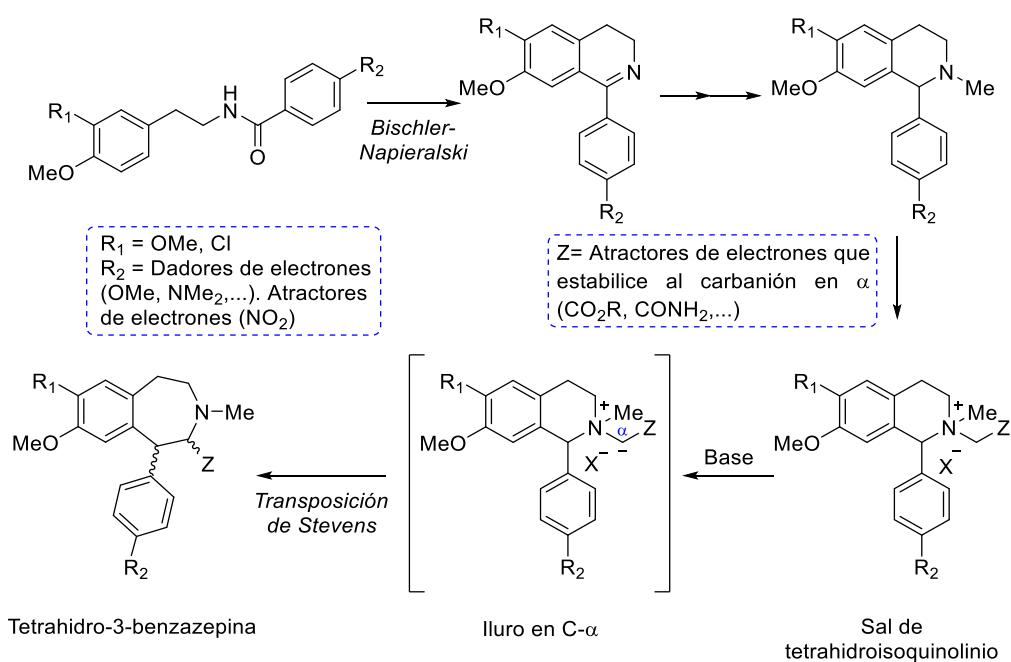
Esta Tesis Doctoral se enmarca dentro de un objetivo general del grupo de Investigación en el que estoy integrada, como es la síntesis de Análogos de Productos Naturales con potencial actividad biológica.

En concreto, esta Tesis Doctoral se ha centrado en la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas análogas a las ya descritas SKF 75670, SCH 23390 y SCH 39166 que tienen una reconocida actividad dopaminérgica. El trabajo de investigación se ha desarrollado de acuerdo con tres objetivos.

Primer Objetivo: Síntesis de análogos del SKF 75670 y del SCH 23390 con modificaciones en los carbonos C-1 y C-2.

La síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas propuestas está basada en la transposición de Stevens sobre una sal de tetrahidroisoquinolinio con un sustituyente CH_2Z sobre el átomo de nitrógeno, el cual proporciona el átomo de carbono que se inserta en el anillo de tetrahidroisoquinolina para formar el esqueleto de tetrahidroazepina. Se abordará la síntesis de una serie de tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-sustituidas en las que el sustituyente Z en el carbono C-2 será siempre un atractor de electrones (necesario para la estabilización del iluro en α a partir del cual se forma el anillo de azepina vía una expansión de anillo). Por el contrario, los sustituyentes en el fenilo del carbono C-1 serán dadores o atractores.

Esquema 1.11: Síntesis de tetrahidro-3-benzazepina 1,2-disustituidas

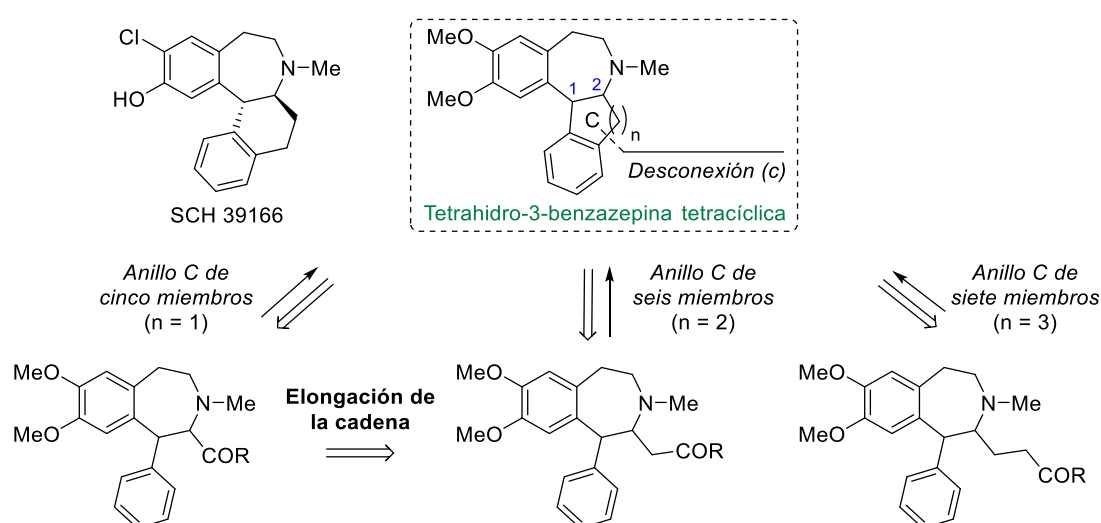


Segundo Objetivo: Síntesis de análogos del SCH 39166

La síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas tetracíclicas análogas del SCH 39166 se centra en la formación del anillo C en la etapa final de la ruta sintética, basada en la *desconexión c)* como se muestra en el Esquema 1.12.

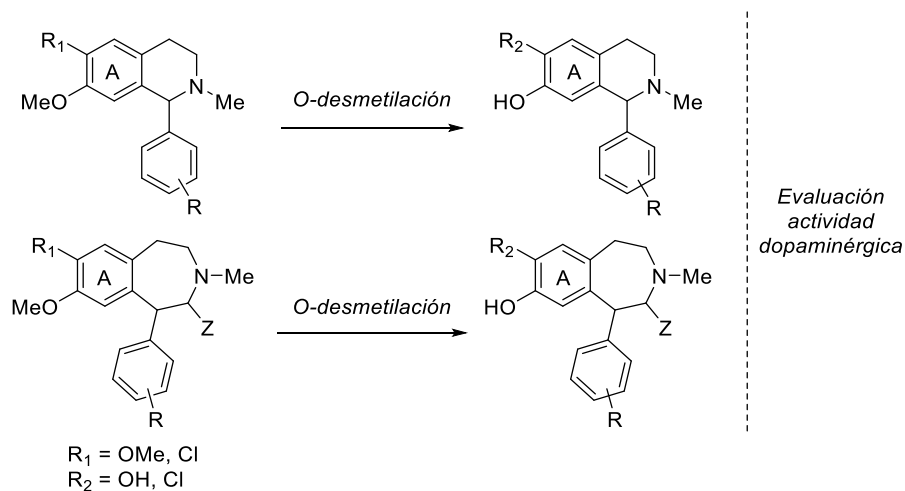
Entre las distintas estrategias sintéticas descritas para la formación del anillo C, nos centraremos en la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. La longitud de la cadena del sustituyente en el carbono C-2 determinará el tamaño del anillo C de la benzazepina tetracíclica formada como se indica en el siguiente esquema.

Esquema 1.12: Aproximaciones a la síntesis de análogos del SCH 39166 basadas en una ciclación de Friedel-Crafts

Tercer Objetivo: Evaluación de la actividad dopaminérgica

El estudio de la actividad dopaminérgica se llevará a cabo sobre las tetrahydro-3-benzazepinas y las tetrahydroisoquinolinas precursoras sintetizadas en el *primer objetivo* de esta Tesis Doctoral, si bien estas deben estar desmetiladas ya que la actividad dopaminérgica está asociada a la presencia de hidroxilos libres en el anillo A. Para ello, se estudiarán las condiciones idóneas de desmetilación en cada caso.

Esquema 1.13: Evaluación de la actividad dopaminérgica



Una vez sean obtenidas las moléculas con grupos hidroxilos en el anillo A, se procederá a la evaluación de su actividad frente a receptores dopaminérgicos.

Dicho estudio será abordado mediante ensayos de competición, en los cuales serán usados radioligandos específicos para cada una de las familias de receptores dopaminérgicos (D_1 y D_2).

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL SKF 75670 Y DEL SCH 23390



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL SKF 75670 Y DEL SCH 23390

2.1 Antecedentes

2.1.1 Aproximaciones a la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas

2.1.2 Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación

2.2 Resultados y discusión

2.2.1 Síntesis diastereoselectiva de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SKF 75670

2.2.1.1 Síntesis de las benzamidas **1a-1g**

2.2.1.2 Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas **2a-2g**

2.2.1.3 Síntesis de los yoduros de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio **3a-3g**

2.2.1.4 Síntesis de las N-metil tetrahydroisoquinolinas **4a-4g**

2.2.1.5 Síntesis de las sales de N-metil tetrahydroisoquinolinio **5a-5k**

2.2.1.6 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas **6a-6k**

2.2.2 Desmetilación de las THIs y THBs

2.2.2.1 Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas **9a-9f**

2.2.2.2 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas fenólicas **10a-e**, **10h**, **10i**, **10l** y **10m**

2.2.3 Síntesis diastereoselectiva de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SCH 23390

2.2.3.1 Síntesis de las benzamidas **11a-11e**

2.2.3.2 Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas **12a-12e**

2.2.3.3 Síntesis de los yoduros de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio **13a-13e**

2.2.3.4 Síntesis de las N-metil tetrahydroisoquinolinas **14a-14e**

2.2.3.5 Síntesis de las sales de N-metil tetrahydroisoquinolinio **15a-15e**

2.2.3.6 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas **16a-16e**

2.2.4 Desmetilación de las THIs y THBs

2.2.4.1 Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas **17a-17f**

2.2.4.2 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas fenólicas **18a-18e**

Este capítulo se ha centrado en la síntesis de nuevas tetrahydro-3-benzazepinas empleando la transposición de Stevens como metodología sintética. Este procedimiento ha permitido la obtención de análogos del SKF 75670 y del SCH 23390 en los que se han introducido modificaciones estructurales en la posición 1 y 2 del esqueleto de la benzazepina.

2.1 Antecedentes

Dado el interés desde el punto de vista farmacológico de las tetrahydro-3-benzazepinas (THBs), su síntesis se ha abordado a partir de diferentes aproximaciones sintéticas, mostradas en la Figura 2.1.

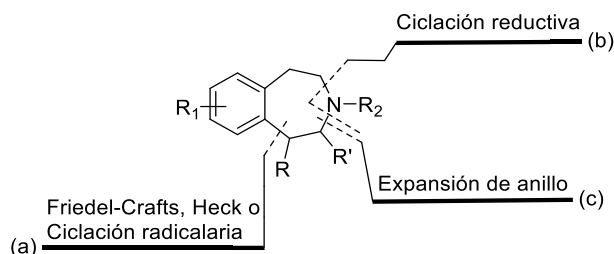


Figura 2.1: Estrategias para la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas

De estas aproximaciones, las estrategias basadas en las desconexiones a) y c) presentan una diferencia esencial con la de la desconexión b). En las desconexiones a) y c), la formación del anillo se lleva a cabo usando un producto de partida que contiene el resto amino mientras que en la desconexión b) se incorpora a posteriori. En esta Tesis se van a analizar las diferentes aproximaciones sintéticas centrándonos en las basadas en la desconexión c).

2.1.1 Aproximaciones a la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas

A continuación, se describen las diferentes aproximaciones sintéticas que se emplean para la síntesis de THBs.

Síntesis basada en la desconexión a)

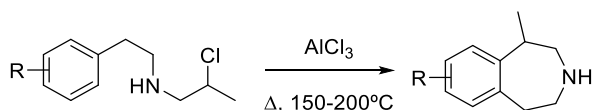
Las estrategias sintéticas basadas en la *desconexión a)* para la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas, han sido las más comúnmente utilizadas debido a la elevada disponibilidad de los productos de partida que son requeridos.

- La **ciclación intramolecular de Friedel-Crafts** es una metodología que ha sido ampliamente empleada para la síntesis de THBs. La reacción de alquilación de Friedel-Crafts ha sido descrita utilizando un haloderivado¹ o un alcohol² como producto de partida (Esquema 2.1).

¹ B.M. Smith, J.M. Smith, J.H. Tsai, J.A. Schultz, C.A. Gilson, S.A. Estrada, R.R. Chen, D.M. Park, E.B. Prieto, C.S. Gallardo, *J. M. Chem.* **2008**, 51, 305-313.

² Z. Ma, H. Hu, W. Xiong, H. Zai, *Tetradron* **2007**, 63, 7523-7531.

Esquema 2.1: Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas mediante una alquilación de Friedel-Crafts

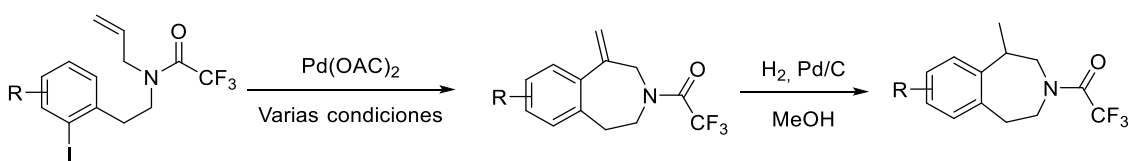


En la última década, se han realizado diferentes ciclaciones intramoleculares empleando distintos intermedios como son los carbamatos³ y acetales.⁴ Además, se han llevado a cabo acilaciones de Friedel-Crafts utilizando ácidos carboxílicos⁵ y cloruros de ácidos⁶ como productos de partida.

La desventaja que presenta la ciclación de Friedel-Crafts es el empleo de condiciones fuertemente ácidas. Estas pueden afectar a diversos grupos presentes en la molécula de partida. Además, no es una reacción regioselectiva ya que se ve influenciada por la sustitución en el anillo aromático. Por otro lado, el control estereoquímico es difícil de obtener siendo necesario la utilización de productos de partida quirales.

- La **reacción de Heck** es una estrategia sintética muy atractiva para la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas debido a la gran disponibilidad de fenetilaminas sustituidas que se emplean como precursoras. El tratamiento de los correspondientes derivados aromáticos halogenados con un catalizador de Pd y la posterior reducción del doble enlace, proporciona las THBs (Esquema 2.2) en rendimientos variables.⁷ Estos son dependientes de la sustitución presente en el anillo aromático.

Esquema 2.2: Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas mediante una ciclación de Heck



- La **ciclación radicalaria intramolecular** ha sido utilizada para la obtención de tetrahidro-3-benzazepinas. El principal requerimiento para que esta reacción tenga lugar es la presencia de un doble enlace terminal en los derivados aromáticos funcionalizados adecuadamente. Esta estrategia ha permitido la síntesis de alcaloides

³ J. Crecente-Campo, M.P. Vazquez-Tato, J.A. Seijas, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2655-2659.

⁴ J.T. Liang, J.Liu, B.T. Shireman, V. Tran, X. Deng, N.S. Mani, *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, 14, 380-385.

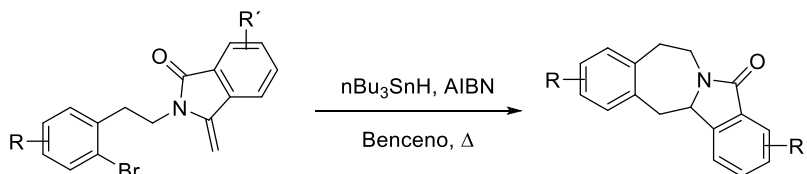
⁵ B. Tewes, B. Frehland, D. Schepmann, K.U. Schmidtke, T. Winckler, B. Wunsch, *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 687-695.

⁶ M. Kanao, T. Hashizume, Y. Ichikawa, K. Irie, Y. Satoh, S. Isoda, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 180-188.

⁷ S.G. Stewart, C.H. Heath, E.L. Ghisalberti, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1934-1943.

de mayor complejidad estructural. Un ejemplo de ello, se describe en bibliografía⁸ para la síntesis de análogos de ($\pm$)-lennoxamina (Esquema 2.3).

Esquema 2.3: Síntesis de análogos de ($\pm$)-lennoxamina mediante una ciclación radicalaria

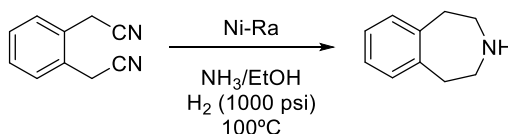


Además de las metodologías sintéticas anteriormente mencionadas, existen otras estrategias sintéticas para la obtención de tetrahydro-3-benzazepinas basadas en la *desconexión a*). Sin embargo, un análisis exhaustivo de ellas excede los límites de esta memoria.

Síntesis basada en la desconexión b)

En la *desconexión b*), la síntesis del anillo de siete miembros se puede llevar a cabo mediante una **reacción de aminación reductiva**. Macdonald y col.⁹ describieron que el tratamiento de *o*-fenilenacetonitrilo con amoníaco y Ni-Raney bajo unas condiciones de presión y temperatura elevadas proporcionaba la THB (Esquema 2.4). Las principales desventajas que presenta esta estrategia sintética son la baja disponibilidad de los productos de partida, los rendimientos moderados y el empleo de fuertes condiciones de reacción.

Esquema 2.4: Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas mediante una aminación reductiva



Otras reacciones de aminación reductiva para la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas, se han llevado a cabo por condensación de *o*-arilceto ácidos con aminoalcoholes,¹⁰ o mediante la ciclación de nitroacetales¹¹ o de aminoalcoholes

⁸ M.M. Cid, D. Domínguez, L. Castedo, E.M. Vázquez-López, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5599-5610.

⁹ G.J. Macdonald, C.L. Branch, M.S. Hadley, C.N. Johnson, D.J. Nash, A.B. Smith, G. Stemp, K.M. Thewlis, A.K.K. Vong, N.E. Austin, P. Jeffrey, K.Y. Winborn, I. Boyfield, J.J. Hagan, D.N. Middlemiss, C. Reavill, G.J. Riley, J.M. Watson, M. Wood, S.G. Parker, C.R. Ashby Jr. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4952-4964.

¹⁰ S.M. Husain, R. Fröhlich, B. Wünsch, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1613-1616.

¹¹ O. Krull, B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1439-1451.

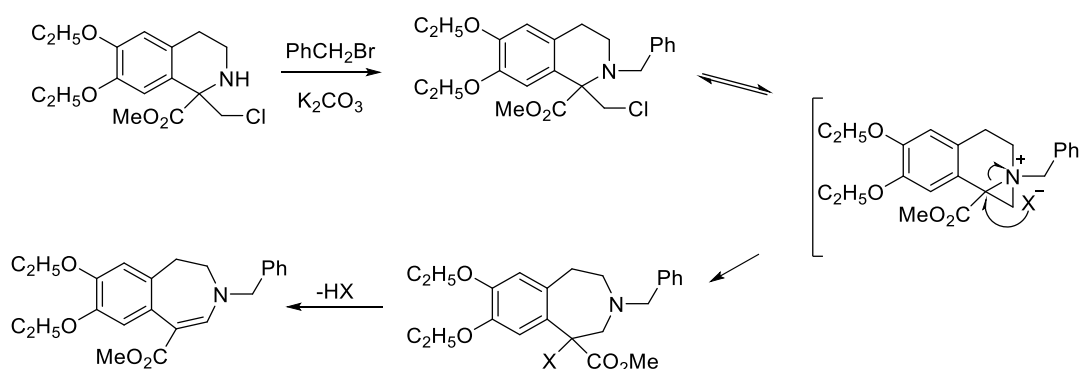
quirales.¹² El precursor utilizado en la reacción permite la obtención de tetrahydro-3-benzazepinas 1-sustituidas, 2-sustituidas o 1,4-disustituidas.

Síntesis basadas en la desconexión c)

La *desconexión c)* como estrategia sintética del esqueleto de THB consiste en la expansión del anillo empleando como precursor un anillo de seis miembros. La expansión del anillo se puede llevar a cabo mediante la formación de un **intermedio aziridinio** o a partir de la **transposición de Stevens**.

- La **expansión de anillo vía un intermedio aziridinio** es la empleada por Zheng y col.¹³ para la síntesis de la THB indicada en el Esquema 2.5. La 1-clorometil tetrahydroisoquinolina en presencia de bromuro de bencilo proporciona el correspondiente *N*-bencil derivado, que posteriormente experimenta una alquilación intramolecular dando lugar a un intermedio aziridinio. Este intermedio es susceptible de ser atacado por un nucleófilo (Cl o Br) en el carbono terciario, de tal manera que se obtiene el producto de expansión del anillo sustituido con un halógeno en el carbono C-1. Bajo unas condiciones básicas de reacción, el halógeno se elimina permitiendo la obtención de la tetrahydro-3-benzazepina.

Esquema 2.5: Expansión de anillo vía un intermedio aziridinio



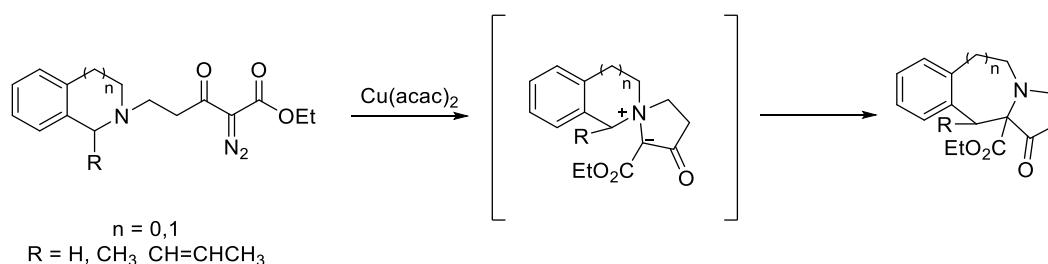
Por otro lado, Padwa y col.¹⁴ mediante la **adición intramolecular de diazo carbenos a sales de isoquinolinio** obtuvieron las tetrahydro-3-benzazepinas que se indican en el Esquema 2.6, en buenos rendimientos aunque estos pueden depender del compuesto diazocarbonílico precursor del correspondiente carbeno.

¹² D. García, F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2893-2903.

¹³ L. Zheng, J. Xiang, X. Bai, *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 321-324.

¹⁴ a) A. Padwa, L.S. Beall, C.K. Eidell, K.J. Worsencroft, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2414-2421. b) L.S. Beall, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4159-4162.

Esquema 2.6: Expansión de anillo vía un intermedio aziridinio. Adición de diazocompuestos



- La **transposición de Stevens** tiene lugar sobre sales de amonio cuaternarias tras un tratamiento básico de estas, como se ha indicado anteriormente en la introducción. Su aplicación a sales de tetrahydroisoquinolinio es una estrategia sintética muy útil para la obtención de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas mediante un proceso de expansión del anillo.

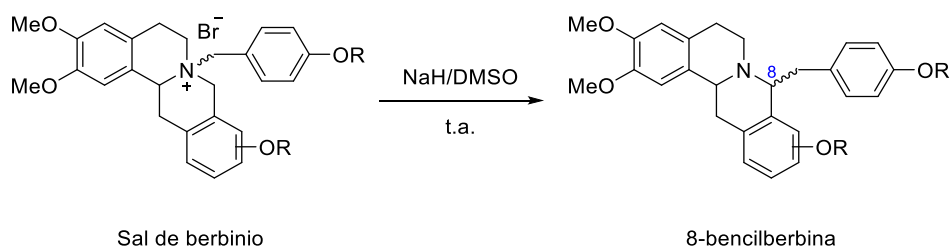
Esta metodología ha sido ampliamente estudiada por nuestro grupo de investigación, como desarrollaremos en el siguiente apartado.

2.1.2 Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación

El grupo de investigación donde he realizado mi Tesis Doctoral ha estudiado la transposición de Stevens sobre sales de berbinio¹⁵ y tetrahydroisoquinolinio.¹⁶

Inicialmente, se estudió la transposición de Stevens sobre sales de berbinio, obteniéndose de forma regio- y diastereoselectiva las 8-bencilberbinas como producto resultante de la transposición de Stevens cuando se utilizó dimsil sodio en dimetilsulfóxido (Esquema 2.7). Bajo estas condiciones no se observaron procesos competitivos debido a que solamente se generó el iluro en el carbono C-8.

Esquema 2.7: Transposición de Stevens sobre sales de berbinio para la obtención de 8-bencilberbinas

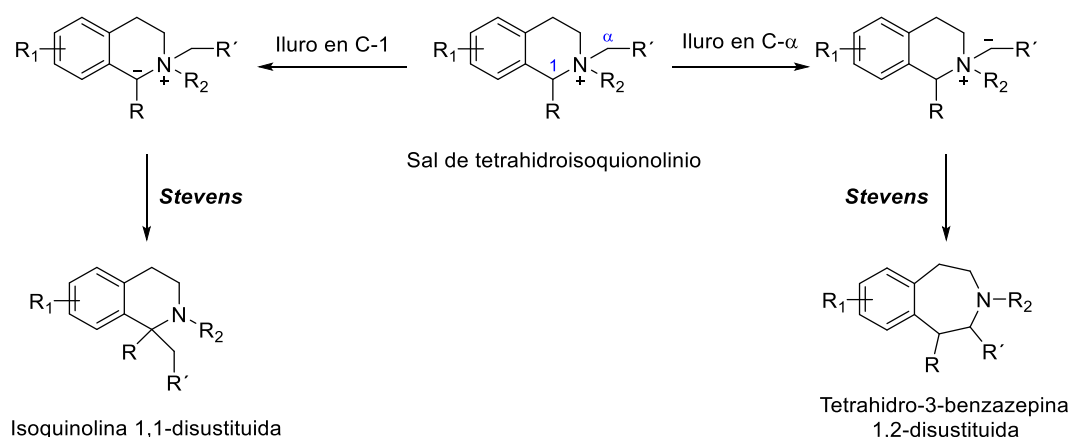


¹⁵ M. Valpuesta, M. Ariza, A. Diaz, G. Torres, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 638-645. M. Valpuesta, A. Diaz, R. Suau, G. Torres, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4313-4318.

¹⁶ a) M. Ariza, A. Diaz, R. Suau, M. Valpuesta, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6507-6518. b) M. Valpuesta, M. Ariza, A. Diaz, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4393-4401.

Posteriormente, se estudiaron las condiciones de reacción para la transposición de Stevens sobre sales de tetrahydroisoquinolinio, de tal forma que se obtuvieran las correspondientes tetrahydro-3-benzazepinas en buenos rendimientos y de manera regio- y diastereoselectiva. El tratamiento básico de una sal de tetrahydroisoquinolinio puede originar la formación de dos iluros de nitrógeno debido a la presencia de dos posiciones ácidas en la sal, siempre y cuando R' sea un grupo atractor de electrones (Esquema 2.8). La abstracción de los hidrógenos ácidos del carbono C- α da lugar a la formación del iluro exocíclico, de manera que mediante la transposición de Stevens tiene lugar la expansión del anillo. Sin embargo, si se forma el iluro en el carbono C-1 lo que tiene lugar es la migración del grupo, y la obtención de la tetrahydroisoquinolina 1,1-disustituida.

Esquema 2.8: Posibles esqueletos formados por transposición de Stevens



El estudio de la reacción se inició tomando la sal de *trans*-1-fenil-*N*-metil-*N*-[(metoxicarbonil)metil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio como compuesto modelo, con un grupo electrón-atrayente (CH₂CO₂Me) sobre el átomo de nitrógeno (Figura 2.2), que favorece la formación del iluro en el carbono C- α .

La elección de esta sal con un sustituyente fenilo en la posición 1 es debida a la presencia de dicho sustituyente en la tetrahydro-3-benzazepina SCH 23390 en esa misma posición.

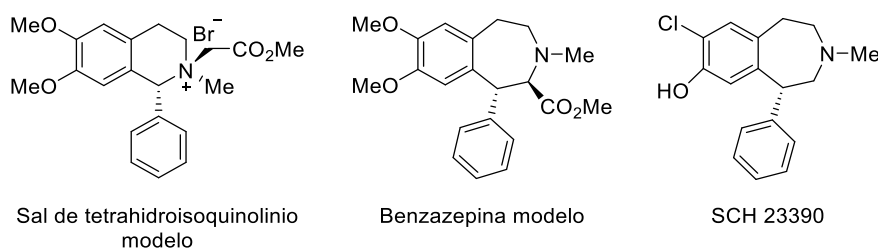
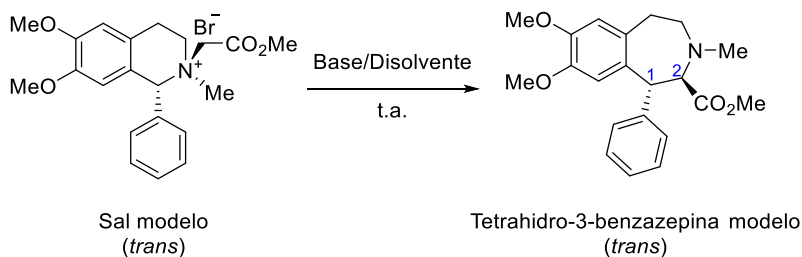


Figura 2.2: Figuras relevantes

Para optimizar las condiciones de la reacción hacia la obtención de THBs, se abordó un estudio de la reactividad de la sal modelo con distintas bases. Los resultados que se obtuvieron aparecen en la siguiente tabla.

Tabla 2.1: Transposición de Stevens de la sal modelo con diferentes bases. Obtención de la tetrahidro-3-benzazepina modelo



Base	Disolvente	Tiempo	Rendimiento*
$\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3$	DMSO	1 h	50 %
NaHMDS	THF	1 h	70 %
$t\text{-BuOK}$	THF	2 h	72 %
K_2CO_3	THF	48 h	80 %
DBU	CH_3CN	30 min	95 %

*Rendimiento de producto aislado en todos los casos

Debido a los buenos resultados que se obtuvieron en la síntesis de las 8-bencilberbinas mediante la transposición de Stevens empleando dimsil sodio como base, se examinó la reactividad de la sal de partida bajo estas mismas condiciones. Sin embargo, en este caso, el tratamiento de la sal de partida con esta base proporcionó una mezcla de la tetrahidro-3-benzazepina deseada y el producto de *N*-desalquilación.

Ya que en bibliografía estaba descrito los procesos de desalquilación de una sal^{17,18} en presencia de bases de fortaleza alta y nucleófilas, se planteó el uso de bases de menor fortaleza y no nucleófilas. Cuando se empleó hexametildisilazano de sodio en tetrahydrofurano, se obtuvo la THB con mejor rendimiento pero también con mezcla del producto de *N*-desalquilación. Un resultado similar se obtuvo con *tert*-butóxido potásico y con carbonato potásico, siendo en ambos casos necesario un aumento en el tiempo de reacción.

La elección de una base de fortaleza similar al carbonato potásico y un disolvente más polar, para mejorar la solubilidad de la sal en el mismo, como DBU en acetonitrilo, condujo a la formación de la tetrahidro-3-benzazepina de configuración relativa *trans*, con un excelente rendimiento y tiempo de reacción considerablemente bajo. Así, se

¹⁷ J.A. Vanecko, H. Wan, F.G. West, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1043-1062.

¹⁸ J.B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1027-1038.

puede concluir que el empleo de una base de fortaleza media en un disolvente polar aprótico favorece tanto la solubilidad de la sal inicial como la formación del iluro intermedio, minimizando los procesos competitivos posibles a favor de la transposición de Stevens.

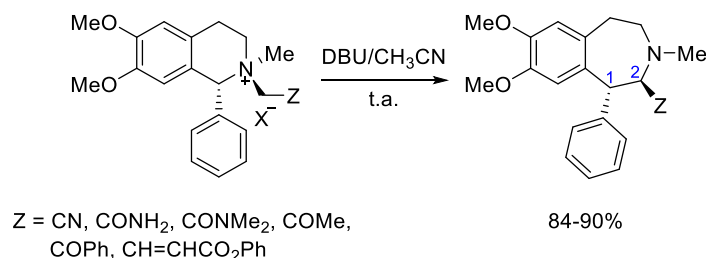
Para comprobar la estereoselectividad de la reacción, se llevó a cabo un experimento con la sal modelo de configuración *cis*, observando la obtención de la benzazepina *cis*.

Estas condiciones (DBU/acetonitrilo) se aplicaron para la síntesis de THBs con diferentes sustituyentes en los carbonos C-2 y C-1.

Transposición de Stevens sobre sales de tetrahydroisoquinolinio con modificaciones en C-2

Como se indica en el siguiente esquema, a partir de una serie de sales de tetrahydroisoquinolinio de configuración *trans* con diferentes sustituyentes Z (atractores de electrones), se obtienen las *trans*-tetrahydro-3-benzazepinas con muy buenos rendimientos.

Esquema 2.9: Transposición de Stevens sobre sales de tetrahydroisoquinolinio con sustituyentes Z electrón-atrayentes

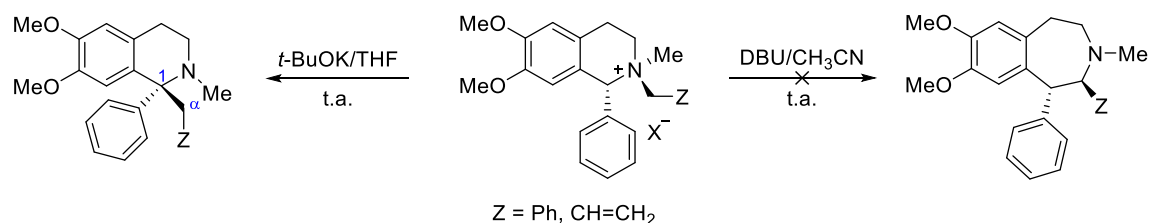


La estructura y configuración *trans* de las tetrahydro-3-benzazepinas obtenidas se confirmó por espectroscopia de RMN. En ^1H -RMN, es destacable la presencia de dos dobletes en un rango de 4.0-4.9 ppm con una constante de acoplamiento J_{12} de 5-9 Hz. Estas señales pertenecen a los hidrógenos H-1 y H-2, siendo el $\delta_{\text{H-1}} > \delta_{\text{H-2}}$. Asimismo, en ^{13}C -RMN es característico la señal del carbono C-1 a $\delta \approx 51$ ppm aproximadamente. En el caso del carbono C-2, el rango del desplazamiento químico es de 60 a 73 ppm en función de la naturaleza del grupo Z.

En el caso de sales de tetrahydroisoquinolinio con sustituyentes bencilo o alilo bajo las mismas condiciones, no se obtuvieron las THBs, y sólo se recuperaron los productos de partida. El empleo de una base de mayor fortaleza como *tert*-butóxido de

potasio llevó a la obtención de las tetrahydroisoquinolinas 1,1-disustituidas, resultantes de la formación del iluro en el carbono C-1, con buenos rendimientos (Esquema 2.10).

Esquema 2.10: Transposición de Stevens sobre sales de tetrahydroisoquinolinio con sustituyentes bencilo y alilo



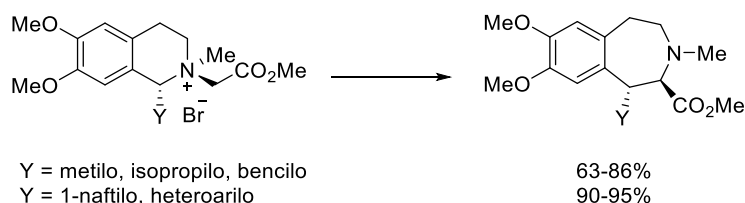
Las características espectroscópicas más relevantes de las tetrahydroisoquinolinas 1,1-disustituidas son la presencia del sistema AB de los hidrógenos H- α , como dos dobletes entre $\delta \approx 3.4$ y 3.8 ppm y una constante de acoplamiento de ≈ 14 Hz. En los espectros de ^{13}C -RMN, es destacable el desapantallamiento del carbono C-1 de 50 ppm a 66 ppm aproximadamente respecto a la sal de tetrahydroisoquinolinio de partida y la señal del carbono C- α a $\delta \approx 39$ ppm.

Finalmente, se puede concluir que es posible controlar la regioselectividad de la transposición de Stevens mediante la elección del sustituyente Z. De manera que, grupos fuertemente electrón-atrayentes favorecen la formación del iluro en α y conducen a la tetrahydro-3-benzazepina tras la expansión del anillo. Por el contrario, grupos que no sean capaces de estabilizar el anión en α frente al anión en el carbono C-1, que es doblemente bencílico, daría la tetrahydroisoquinolina 1,1-disustituidas.

Transposición de Stevens sobre sales de tetrahydroisoquinolinio con modificaciones en C-1

De acuerdo con los resultados obtenidos en la síntesis de tetrahydro 3-benzazepinas vía la transposición de Stevens, se estudió la influencia del sustituyente en la posición 1 de la sal de tetrahydroisoquinolinio sobre el curso de dicha reacción. Como se indica en el Esquema 2.11, el estudio se realizó con diferentes sustituyentes alquílicos, bencílicos y aromáticos en el carbono C-1.

Esquema 2.11: Esquema de reacción para el estudio del efecto del sustituyente en C-1



El tratamiento de las sales de 1-alkil tetrahydroisoquinolinio y 1-bencil tetrahydroisoquinolinio con DBU en acetonitrilo, no dio las THBs, sólo se recuperó el producto de partida en todos los casos. Fueron necesarias condiciones más fuertes de reacción como el empleo de NaHMDS como base y calentamiento a reflujo, obteniéndose las correspondientes tetrahydro-3-benzazepinas, aunque con moderados rendimientos. Por otro lado, la transposición de Stevens sobre las sales de tetrahydroisoquinolinio con sustituyentes naftilo o heteroarilo (2-furilo, 2-tienilo, N-metil-2-pirrolidilo, 2-piridinilo) con DBU en acetonitrilo dio lugar a las correspondientes benzazepinas con excelentes rendimientos. En todos los casos fue confirmada la regio- y estereoselectividad de la transposición de Stevens.

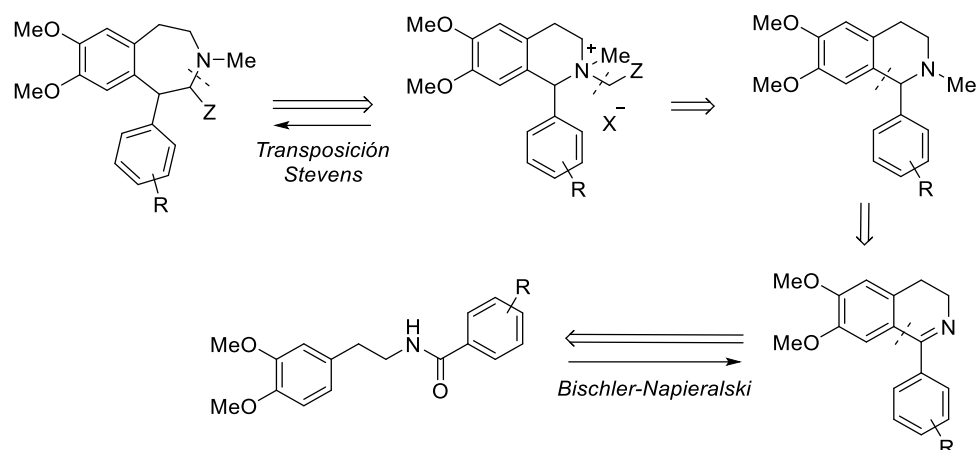
2.2 Resultados y discusión

2.2.1 Síntesis diastereoselectiva de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogos del SKF 75670

En este capítulo abordaremos la síntesis de un gran número de tetrahydro-3-benzazepinas (THBs) modificando los sustituyentes de los carbonos C-1 y C-2. La transposición de Stevens se ha llevado a cabo sobre sales de 1-aril tetrahydroisoquinolinio con grupos dadores de electrones (NMe₂, SMe, OMe) y atractores de electrones (NO₂) en el fenilo de la posición 1, con el objeto de evaluar el efecto de la sustitución en la reacción de transposición, así como analizar el efecto de los mismos sobre la actividad frente a receptores dopaminérgicos.

En primer lugar, se sintetizarán tetrahydro-3-benzazepinas con dos sustituyentes metoxilos (o hidroxilos) en el anillo A, análogos del SKF 75670.

Esquema 2.12: Retrosíntesis de 1-aryl tetrahidro-3-benzazepinas

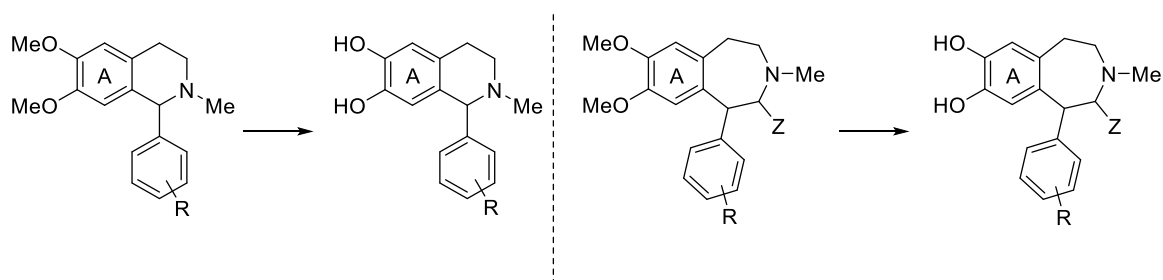


El análisis retrosintético propuesto en el Esquema 2.12, tiene como etapa clave la transposición de Stevens sobre una sal de tetrahidroisoquinolinio convenientemente sustituida con un agente alquilante, el cual proporciona el carbono que se incorpora al anillo. A su vez, dichas sales se obtienen a partir de la tetrahidroisoquinolina (THI) correspondiente por *N*-alquilación con un haloderivado. La síntesis de la THI se realiza a partir de la correspondiente dihidroisoquinolina, previamente sintetizada mediante una reacción clave en la síntesis de alcaloides isoquinolínicos, la ciclación de Bischler-Napieralski. Por último la síntesis de la amida precursora de la dihidroisoquinolina se realiza por simple condensación entre la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina y el cloruro de ácido correspondiente.

La presencia de grupos hidroxilos libres en tetrahidroisoquinolinas y tetrahidro-3-benzazepinas,¹⁹ es necesaria para aumentar su afinidad por receptores dopaminérgicos. Los derivados hidroxilados se prepararon en la etapa final de la síntesis mediante *o*-desmetilación de las correspondientes THIs y THBs empleando HBr al 47% y BBr₃, respectivamente (Esquema 2.13).

¹⁹ a) F.D. Suvire, I. Andreu, A. Bermejo, M.A. Zamora, D. Cortes, R.D. Enriz, *J. Mol. Struct. (Tetrahedron)* **2003**, 666-667, 109-116. b) F.D. Suvire, N. Cabedo, A. Chagraoui, M.A. Zamora, D. Cortes, R.D. Enriz, *J. Mol. Struct. (Tetrahedron)* **2003**, 666-667, 455-467.

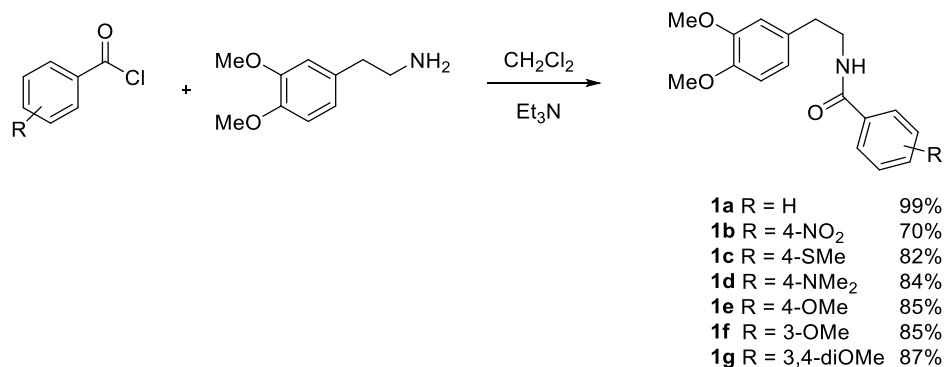
Esquema 2.13: Síntesis de tetrahidroisoquinolinas y tetrahidro-3-benzazepinas desmetiladas



2.2.1.1 Síntesis de las benzamidas 1a-1g

La síntesis de *N*-[(3,4-dimetoxifenil)etil]benzamidas se abordó a partir del correspondiente cloruro de ácido y la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina. En los casos en los que no se disponía de los cloruros de ácidos comerciales, estos se han preparado a partir de los correspondientes ácidos por los métodos usuales y se han usado sin posterior purificación. La condensación del cloruro de ácido con la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina dió las correspondientes benzamidas con muy buenos rendimientos (70-99%).

Esquema 2.14: Síntesis de las benzamidas 1a-1g



La caracterización de las amidas se realizó mediante los espectros de RMN y EM. Es destacable en la zona alifática del ¹H-RMN, el triplete del metileno unido al anillo aromático a un desplazamiento químico alrededor de ≈ 2.8 ppm y el cuádruplete del metileno en α al nitrógeno a $\delta \approx 3.6$ ppm con una $J \approx 7$ Hz, así como el singlete ancho del NH a $\delta \approx 6.1$ ppm. También es significativo en el espectro de ¹³C-RMN una señal a $\delta \approx 167$ ppm correspondiente al carbonilo de la amida. Las señales de la parte aromática están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes

Tabla 2.2: Datos más relevantes de RMN de las benzamidas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN
	NH	NCH ₂	ArCH ₂	C=O
1a	6.05 sa	3.55 c <i>J</i> = 7.2	2.77 t <i>J</i> = 7.2	166.9
1b	6.24 sa	3.70 c <i>J</i> = 6.8	2.87 t <i>J</i> = 6.8	165.4
1c	6.04 sa	3.66 c <i>J</i> = 6.7	2.85 t <i>J</i> = 6.7	166.8
1d	5.96 sa	3.65 c <i>J</i> = 6.5	2.85 t <i>J</i> = 6.5	167.3
1e	6.04 sa	3.66 c <i>J</i> = 6.8	2.85 t <i>J</i> = 6.8	166.9
1f	6.24 sa	3.65 c <i>J</i> = 6.8	2.84 t <i>J</i> = 6.8	167.3
1g	6.12 sa	3.65 c <i>J</i> = 6.8	2.85 t <i>J</i> = 6.8	167.0

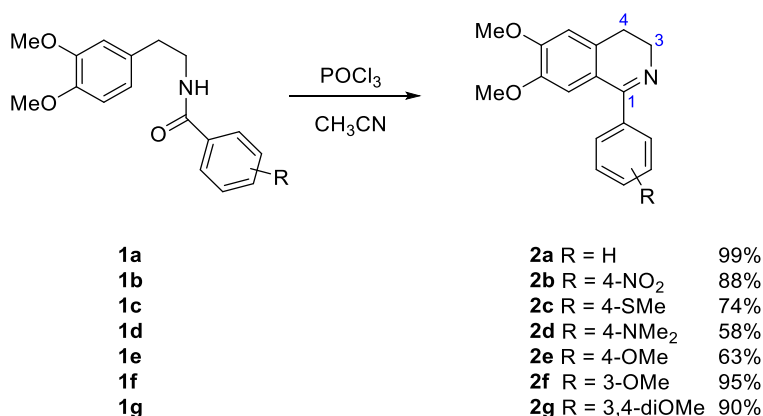
δ(ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃

Las amidas en sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, muestran un ion molecular M⁺ muy débil siendo el pico base el ion *m/z* 164 correspondiente a una β eliminación con formación del dimetoxiestireno.

2.2.1.2 Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas 2a-2g

Una vez obtenidas las amidas se procedió a la obtención de las 1-aryl-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinas correspondientes mediante la ciclación de Bischler-Napieralski. Para ello, se trató las correspondientes amidas con POCl₃ dando lugar a la reacción de ciclodeshidratación que proporcionó las 3,4-dihidroisoquinolinas con rendimientos de moderados a muy buenos (58-99%). El seguimiento de la reacción se realizó mediante CCF y el análisis por ¹H-RMN reveló la existencia de un producto de reacción limpio, por lo que se utilizaron sin posterior purificación.

Esquema 2.15: Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas 2a-2g



Entre las características espectroscópicas más relevantes de las dihidroisoquinolinas sintetizadas destaca la presencia del sistema A_2X_2 formado por los hidrógenos de las posiciones 3 y 4, que en el espectro de 1H -RMN aparecen como tripletes a unos desplazamientos químicos alrededor de 3.9 y 2.8 ppm, respectivamente.

En los espectros de ^{13}C -RMN son significativos el carbono imínico a un desplazamiento químico de ≈ 166 ppm y las señales de los carbonos C-3 y C-4 a $\delta \approx 47$ y ≈ 26 ppm, respectivamente.

Tabla 2.3: Datos espectroscópicos más relevantes de RMN de las dihidroisoquinolinas

Compuesto	1H -RMN		^{13}C -RMN		
	H-3	H-4	C-1	C-3	C-4
2a	3.89 t $J = 7.5$	2.86 t $J = 7.5$	166.8	47.0	25.7
2b	3.97 t $J = 7.7$	2.79 t $J = 7.7$	165.4	47.6	25.8
2c	3.76 t $J = 7.4$	2.70 t $J = 7.4$	166.1	47.4	25.9
2d	3.72 t $J = 7.3$	2.67 t $J = 7.3$	166.4	46.7	26.2
2e	3.74 t $J = 7.3$	2.68 t $J = 7.3$	166.1	47.1	25.9
2f	3.79 t $J = 7.5$	2.72 t $J = 7.5$	165.5	47.6	26.0
2g	3.76 t $J = 7.4$	2.71 t $J = 7.4$	165.9	47.3	25.9

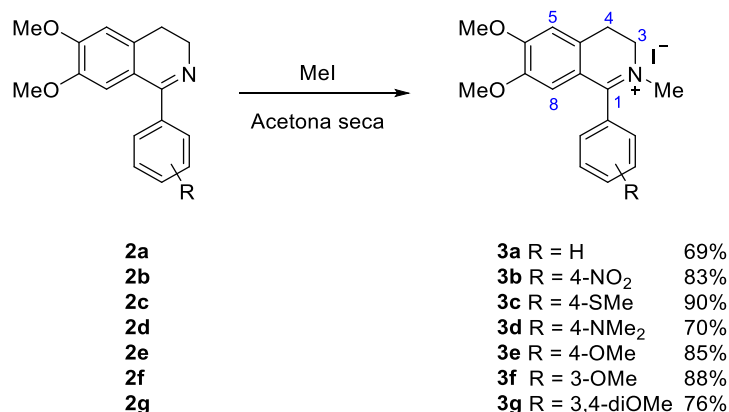
δ (ppm) J (Hz); Disolvente $CDCl_3$

Como puede observarse en la tabla anterior, estos valores son muy similares en todos los compuestos independientemente del sustituyente arilo, hecho que en cierta manera era previsible. En la parte aromática, las señales de los hidrógenos y carbonos están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes.

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las dihidroisoquinolinas muestran un ion molecular M^+ intenso (60-80%) siendo el pico base el ion $M-1$.

2.2.1.3 Síntesis de los yoduros de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio 3a-3g

A partir de las dihidroisoquinolinas se llevó a cabo su *N*-metilación con yoduro de metilo en acetona seca, obteniéndose los correspondientes yoduros de 1-aril-6,7-dimetoxi-*N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio como sólidos amarillos y con buenos rendimientos (69-90%). Estas sales precipitan del medio de reacción y se usan sin posterior purificación.

Esquema 2.16: Síntesis de los yoduros de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio **3a-3g**

Como caso particular, la síntesis de la sal de dihidroisoquinolinio **3b** se llevó a cabo con condiciones de reacción más fuertes, siendo necesario añadir un exceso de 9.4 mmol de MeI por mmol de producto de partida. Además, se empleó CH₃CN como disolvente para poder aumentar la temperatura de reacción y el tiempo de reacción fue de 42 h. La dificultad de obtención de esta sal se debe a la presencia del grupo nitro en el fenilo de la posición 1 de la dihidroisoquinolina de partida, un grupo atractor de electrones que disminuye la nucleofilia del nitrógeno, haciéndola menos reactiva.

La confirmación de las estructuras se llevó a cabo mediante espectroscopia de RMN y EM. En primer lugar, es destacable la presencia de un singlete alrededor de ≈ 3.6 ppm en ¹H-RMN y otra nueva señal aproximadamente a $\delta \approx 47$ ppm en ¹³C-RMN correspondiente al nuevo grupo *N*-Me introducido. Asimismo, se observa el desapantallamiento de los tripletes correspondientes a los hidrógenos H-3 y H-4 debido a la cuaternización del nitrógeno, los cuales aparecen a $\delta \approx 4.5$ y ≈ 3.4 ppm, respectivamente. Igualmente en el espectro de ¹³C-RMN es destacable el desapantallamiento de ≈ 5 ppm que experimenta el carbono C-3, resonando este alrededor de 53 ppm.

En la parte aromática, la cuaternización del nitrógeno afecta también a los hidrógenos H-5 y H-8, siendo este efecto similar en todas las sales con independencia del sustituyente arilo en el carbono C-1. El resto de las señales de los hidrógenos y carbonos están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes.

Tabla 2.4: Datos más relevantes de RMN de las sales *N*-metiladas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN		
	H-3	H-4	<i>N</i> -Me	C-3	C-4	<i>N</i> -Me
3a	4.47 t <i>J</i> = 8.1	3.51 t <i>J</i> = 8.1	3.54 s	52.5	25.4	46.6
3b*	4.33 t <i>J</i> = 8.3	3.41 t <i>J</i> = 8.3	3.56 s	53.0	25.7	46.6
3c	4.45 t <i>J</i> = 8.0	3.42 t <i>J</i> = 8.0	3.62 s	53.1	25.9	47.1
3d	4.34 t <i>J</i> = 7.8	3.34 t <i>J</i> = 7.8	3.66 s	53.1	26.4	47.1
3e	4.43 t <i>J</i> = 7.5	3.44 t <i>J</i> = 7.5	3.60 s	53.1	26.0	47.1
3f	4.54-4.36 m	3.53-3.46 m	3.69 s	52.9	25.8	47.0
3g	4.57-4.27 m	3.47-3.40 m	3.76 s	53.0	25.9	47.2

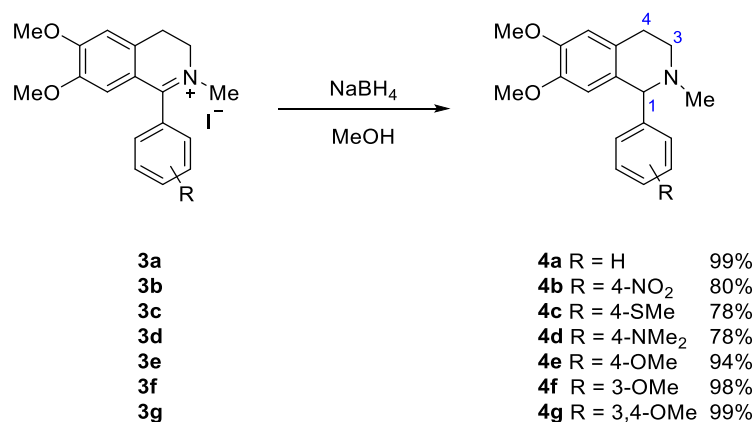
δ(ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃. *Disolvente CDCl₃ + TFA

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las sales de dihidroisoquinolinio muestran un ion molecular (*M*⁺-I) muy poco intenso (< 5%) siendo el pico base el ion *m/z* 142 (MeI). En el caso de las sales **3c**, **3d** y **3e** con sustituyentes *p*-SMe, *p*-NMe₂ y *p*-OMe en el fenilo de la posición 1, los iones correspondientes a los fragmentos *M*-15 y *M*-16 muestran gran intensidad (50-90 %).

2.2.1.4 Síntesis de las *N*-metil tetrahidroisoquinolinas **4a-4g**

La reducción de las sales de *N*-metil dihidroisoquinolinio con borohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente, dió las correspondientes (±)-1-aryl-6,7-dimetoxi-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (THIs) con rendimientos de buenos a excelentes (78-99%).

Esquema 2.17: Síntesis de las *N*-metil tetrahidroisoquinolinas **4a-4g**



La caracterización de las estructuras se realizó mediante RMN y los datos más significativos del anillo de tetrahydroisoquinolina se muestran en las tablas siguientes (Tabla 2.5 y Tabla 2.6):

En los espectros de ^1H -RMN (Tabla 2.5) es significativa: la presencia de un singlete entre 4.1-4.3 ppm correspondiente al hidrógeno H-1 y la complejidad de la zona alifática, ya que los hidrógenos de los carbonos C-3 y C-4 son diastereotópicos debido a la presencia de un centro quiral en el carbono C-1. Estos hidrógenos suelen diferenciarse bien, presentando una multiplicidad como doble doblete o triple doblete en función de los valores de las constantes de acoplamiento.

Tabla 2.5: Datos más relevantes de ^1H -RMN de las tetrahydroisoquinolinas

Compuesto	^1H -RMN					
	H-1	N-Me	H-3ax	H-3eq	H-4ax	H-4eq
4a	4.16 s	2.20 s	2.59 td $J = 11.0, 3.5$	3.07 ddd $J = 11.0, 5.4, 3.5$	3.15 ddd $J = 15.8, 11.0, 5.4$	2.72 dt $J = 15.8, 3.5$
4b	4.30 s	2.21 s	2.62 td $J = 11.0, 3.4$	3.06 ddd $J = 11.0, 5.4, 3.4$	3.16 ddd $J = 15.9, 11.0, 5.4$	2.73 dt $J = 15.9, 3.4$
4c	4.12 s	2.20 s	2.56 td $J = 11.0, 3.5$	3.04 ddd $J = 11.0, 5.4, 3.5$	3.12 ddd $J = 15.7, 11.0, 5.4$	2.70 dt $J = 15.7, 3.5$
4d	4.15 s	2.22 s	2.60 td $J = 10.2, 3.2$	3.18-3.06 m	3.18-3.06 m	2.74 dt $J = 15.8, 3.2$
4e	4.10 s	2.20 s	2.56 td $J = 10.7, 3.5$	3.17-3.04 m	3.17-3.04 m	2.71 dt $J = 15.9, 3.5$
4f	4.14 s	2.23 s	2.58 td $J = 11.0, 4.0$	3.07 ddd $J = 11.0, 5.5, 2.9$	3.15 ddd $J = 15.8, 10.2, 5.5$	2.71 dt $J = 15.8, 2.9$
4g	4.07 s	2.20 s	2.58 td $J = 11.0, 4.0$	3.08 ddd $J = 11.0, 5.5, 4.0$	3.17 ddd $J = 16.0, 11.0, 5.5$	2.70 dt $J = 16.0, 4.0$

$\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$; Disolvente CDCl_3

El valor de la constante de acoplamiento geminal (J_{geminal}) entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 4 es diferente, siendo $J_{4,4'} (\approx 16 \text{ Hz}) > J_{3,3'} (\approx 11 \text{ Hz})$, ya que la presencia del átomo de nitrógeno en posición α a los hidrógenos en el carbono C-3 disminuye el valor de la J_{geminal} . Esto nos permite la diferenciación de los hidrógenos en los carbonos C-3 y C-4.

La presencia de un anillo de azaciclohexeno con una conformación preferente de silla, en la que los valores para las constantes de acoplamiento entre hidrógenos vecinales axiales es muy diferente de las constantes entre hidrógenos axiales y ecuatoriales ($J_{\text{ax,ax}} > J_{\text{ax,ec}} \approx J_{\text{ec,ec}}$), permite la caracterización de cada tipo de hidrógeno.

Cabe también destacar la señal del *N*-Me a $\delta \approx 2.2$ ppm, apantallada frente a la sal de partida.

En los espectros de ^{13}C -RMN es muy significativa la señal a un desplazamiento químico alrededor de ≈ 70 ppm correspondiente al carbono C-1. En la Tabla 2.6 se muestra los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de tetrahydroisoquinolina mostrando una excelente correlación entre ellos.

Tabla 2.6: Datos más relevantes de ^{13}C -RMN de las tetrahydroisoquinolinas

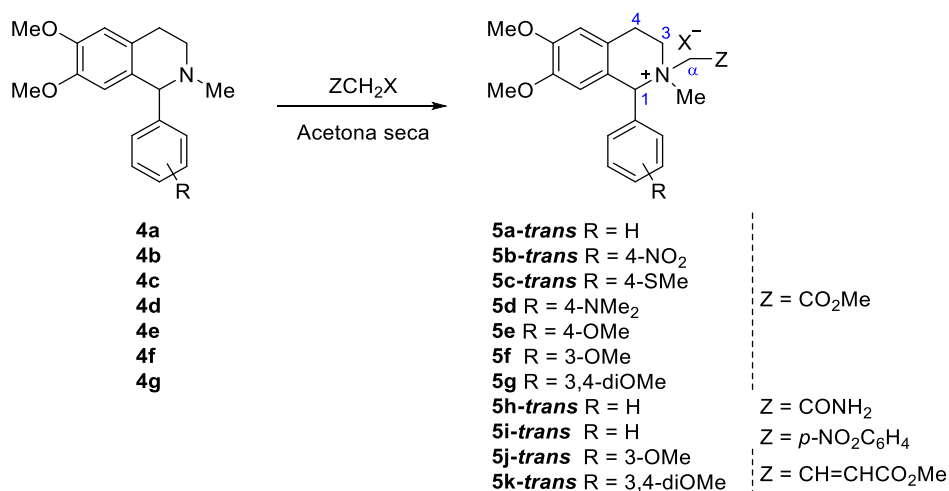
Compuesto	^{13}C -RMN			
	C-1	C-3	C-4	<i>N</i> -Me
4a	70.9	52.1	28.9	44.2
4b	70.1	51.8	28.8	44.2
4c	70.4	51.9	28.8	44.1
4d	70.3	52.0	28.9	44.2
4e	70.0	51.8	28.5	43.8
4f	71.0	52.2	28.9	44.3
4g	70.8	52.3	28.7	44.1

$\delta(\text{ppm})$; Disolvente CDCl_3

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las tetrahydroisoquinolinas muestran un ion molecular M^+ y un M^+-1 con una intensidad de un 10-30%. El pico base corresponde al ion m/z 206, resultante de la rotura en α al nitrógeno con pérdida del arilo de la posición 1.

2.2.1.5 Síntesis de las sales de *N*-metil tetrahydroisoquinolinio 5a-5k

A continuación, se abordó la *N*-alquilación de las correspondientes tetrahydroisoquinolinas empleando distintos agentes alquilantes. En todos los casos, los crudos de reacción se analizaron por ^1H -RMN para determinar la presencia o no, de más de un diastereoisómero.

Esquema 2.18: Síntesis de las sales de N-metil tetrahidroisoquinolinio **5a-5k**

El tratamiento de las THIs **4a-4g** con bromoacetato de metilo usando acetona seca como disolvente y en agitación a temperatura ambiente, permitió la obtención de las correspondientes sales **5a-5g**.

Bajo estas condiciones de reacción, en el caso de las sales **5a-5c** se obtuvo una única sal de configuración relativa *trans*; la sal **5a** precipitó del medio de reacción. En el caso de las sales **5d-5g**, estas se obtuvieron como una mezcla diastereoisomérica, de configuración *cis* y *trans* en la relación indicada en la Tabla 2.7. Los intentos de separación de los diastereoisómeros fueron infructuosos, de manera que se emplearon en la siguiente etapa sin purificación previa.

Tabla 2.7: Relación diastereoisomérica de las sales de tetrahidroisoquinolinio

	5d	5e	5f	5g
<i>cis/trans</i>	1:20	1:5	1:13	1:8

Por otro lado, las sales **5h**, **5i**, **5j** y **5k** se obtuvieron a partir de la THI apropiada, bajo las mismas condiciones de reacción previamente descritas y empleando como agente *N*-alquilante la 2-cloroacetamida, el cloruro de 4-nitrobencilo y el *trans*-4-bromobut-2-enoato de metilo, respectivamente. En todos los casos, se obtuvieron las sales de configuración *trans* como único producto, las cuales precipitaron en el medio de reacción lo cual facilitó su aislamiento.

La configuración relativa entre el hidrógeno H-1 y el sustituyente CH₂Z sobre el átomo de nitrógeno, se determina por comparación con los datos de RMN descritos previamente por nosotros para las sales de configuración *trans*,^{16b} donde se observa efecto nOe intenso entre el hidrógeno H-1 y los hidrógenos de la posición α. En la sal de

configuración *cis*, el efecto nOe observado es entre el hidrógeno H-1 y los hidrógenos del *N*-Me. Los cálculos realizados mediante mecánica molecular,²⁰ nos han permitido medir ángulos y distancias en las conformaciones más estables que mostramos en la *Figura 2.3*. Para el isómero *trans*, la distancia entre el hidrógeno H-1 y los hidrógenos H- α [r (H1 - H α) = 2.3 Å y r (H1 - H α') = 2.8 Å] están de acuerdo con el efecto nOe observado. De igual forma para el isómeros *cis*, la distancia entre el hidrógeno H-1 y los hidrógenos del *N*-Me, r (H1 - Me) = 2.5 Å, está de acuerdo con el efecto nOe observado.

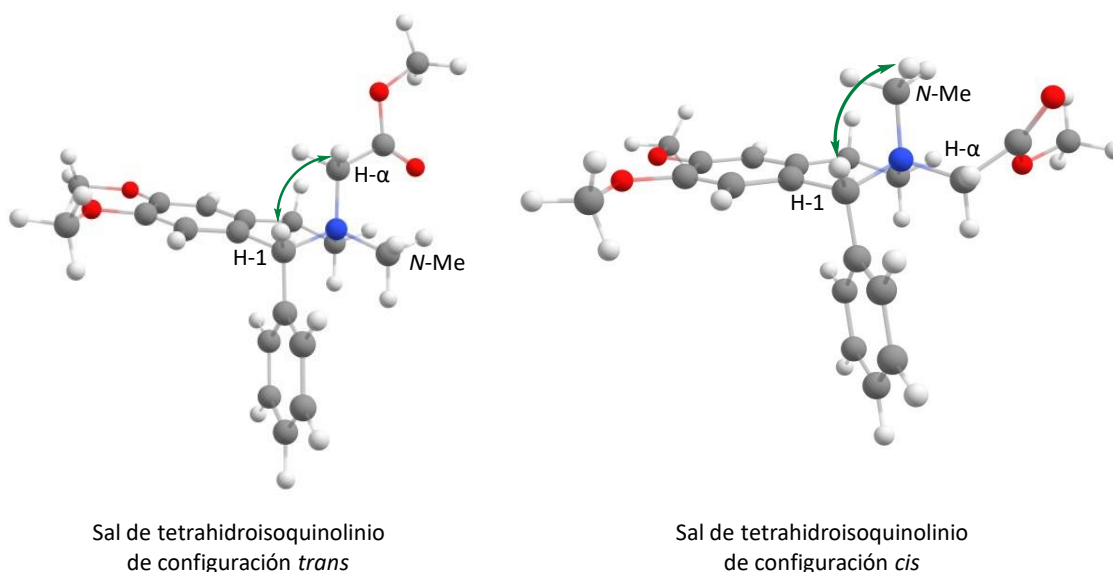


Figura 2.3: Conformación más estable de las sales con indicación del efecto nOe en cada caso^{16b}

En los espectros de ¹H-RMN de las sales es característico el desplazamiento a campo bajo de los hidrógenos del anillo de tetrahydroisoquinolinio. En el caso de las sales de configuración *trans*, que son de las que disponemos de los datos completos de RMN (Tabla 2.8), es destacable el desapantallamiento del hidrógeno H-1 a $\delta \approx 6.1$ -7.3 ppm frente a su valor de $\delta \approx 4.1$ ppm en sus precursores, y del *N*-Me que se desapantalla algo más de 1 ppm. De forma análoga, se observa desapantallamiento de los hidrógenos H-3, especialmente el que ocupa una disposición ecuatorial que resuena por encima de $\delta \approx 4.0$ ppm.

Los hidrógenos H-3 muestran un mayor desplazamiento químico que los hidrógenos H-4, manteniéndose siempre $J_{4,4'} > J_{3,3'}$ ($J_{4,4'} \approx 18$ Hz y $J_{3,3'} \approx 13$ Hz).

Los nuevos hidrógenos de la posición α aparecen como dos dobletes entre 4.4-5.8 ppm con una constante de acoplamiento geminal de ≈ 17 Hz en las sales **5a-5f** y

²⁰ TINKER 8: J.A. Rackers, M.L. Laury, C. Lu, Z. Wang, L. Lagardère, J.P. Piquemal, P. Ren, J.W. Ponder, "A Modular Software Package for Molecular Design and Simulation", *J. Chem. Theory Comput.* **2018**, *14*, 5273-5289.

valores entre 14 y 13 Hz para las sales **5h-5j** en las que varía el sustituyente en el carbono C-2. En el caso de los derivados 3',4'-dimetoxilados, la parte alifática no se resuelve bien.

En los espectros de ^{13}C -RMN de estas sales, destaca la presencia del carbono C-1 a $\delta \approx 73$ -75 ppm, la del N-Me a $\delta \approx 48$ ppm, así como la nueva señal del carbono C- α a un valor de desplazamiento químico que oscila entre 56-62 ppm en función de la naturaleza del sustituyente Z al que esté unido.

Tabla 2.8: Datos más relevantes de RMN de las sales de tetrahydroisoquinolinio

Compuesto	^1H -RMN					^{13}C -RMN		
	H-1	H- α	H- α'	H-3	N-Me	C-1	C- α	N-Me
5a-trans	6.93 s	5.64 d $J = 17.5$	4.62 d $J = 17.5$	4.36 ddd $J = 12.8, 5.7, 2.0$	3.36 s	73.7	57.1	47.8
5b-trans	7.28 s	5.78 d $J = 17.0$	4.49 d $J = 17.0$	4.37 m	3.30 s	73.1	58.3	47.6
5c-trans	6.88 s	5.60 d $J = 17.5$	4.56 d $J = 17.5$	4.31 ddd $J = 12.7, 5.8, 2.0$	3.35 s	73.7	57.2	51.9
5d-trans	6.65 s	5.35 d $J = 17.5$	4.56 d $J = 17.5$	4.23 m	3.31 s	74.6	56.8	47.5
5e-trans	6.81 s	5.52 d $J = 17.7$	4.55 d $J = 17.7$	4.28 ddd $J = 13.0, 5.7, 1.4$	3.31 s	73.8	57.2	47.9
5f-trans	6.84 s	5.61 d $J = 17.5$	4.57 d $J = 17.5$	4.33 dd $J = 13.6, 5.6$	3.39 s	73.8	57.2	48.3
5g-trans	6.77 s	5.53 m	4.37 m	4.17 m	3.33 s	74.3	56.0	52.9
5h-trans	6.52 s	4.90 d $J = 14.3$	4.75 d $J = 14.3$	4.19 ddd $J = 12.9, 6.8, 3.0$	3.15 s	74.3	59.1	48.4
5i-trans	6.10 s	5.39 d $J = 12.9$	5.00 d $J = 12.9$	4.04 m	2.91 s	73.5	61.9	46.9
5j-trans*	7.30-7.26 m	5.33 dd $J = 13.9, 8.2$	4.51 dd $J = 13.9, 6.8$	3.82 m	3.15 s	73.4	60.0	48.0
5k-trans*	6.71 s	5.21 m	4.36 m	4.05-3.95 m	3.08 s	73.7	59.8	52.1

δ (ppm) J (Hz); *Hidrógenos alfa al nitrógeno llamados H- γ en el apartado 5.2.6, Disolvente CDCl_3

2.2.1.6 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas 6a-6k

La síntesis de las de las ($\pm$)-1-aryl-6,7-dimetoxi-N-metil tetrahydro-3-benzazepinas sustituidas en posición 2, se ha llevado a cabo mediante la transposición de Stevens de las sales de tetrahydroisoquinolinio.

Esta estrategia sintética, estudiada por nuestro grupo de investigación, es especialmente útil para la síntesis regio- y estereoselectiva de THBs sustituidas en la posición 2.

Las sales de tetrahydroisoquinolinio de partida, presentan hidrógenos ácidos en posición α al nitrógeno (CH_2Z) y un sustituyente Z atractor de electrones capaz de

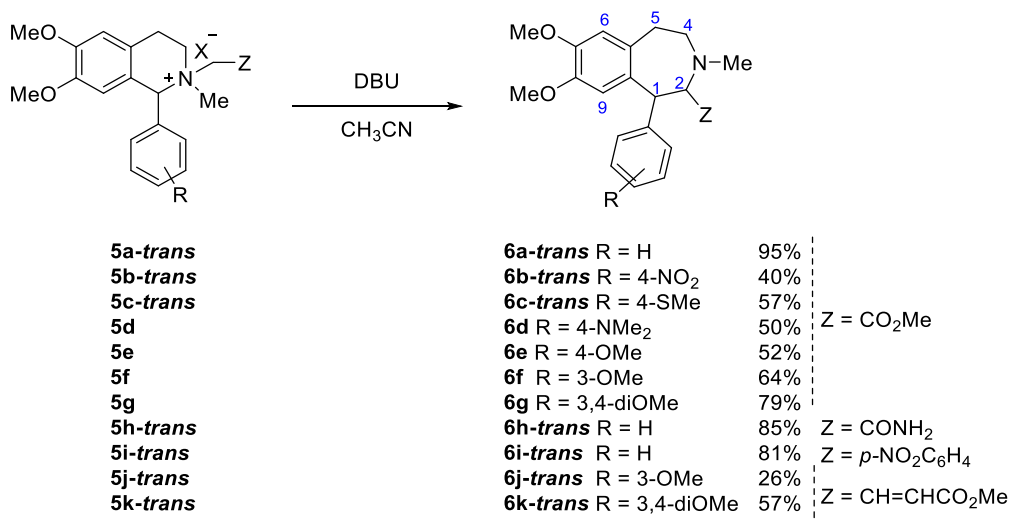
estabilizar el iluro en el carbono C- α , de manera que cumple los requisitos necesarios para que la transposición de Stevens transcurra con expansión de anillo, dando lugar a las tetrahidro-3-benzazepinas. La transposición de Stevens,¹⁶ se realiza bajo las condiciones optimizadas por nuestro grupo, para ello se emplea DBU como base y CH₃CN como disolvente polar aprótico; la reacción se lleva a cabo bajo agitación a temperatura ambiente en un período de 30 min – 1 h.

En primer lugar, se llevó a cabo la transposición de Stevens sobre las sales de tetrahidroisoquinolinio de configuración *trans* **5a-5c**, **5h-5k**, obteniéndose exclusivamente las tetrahidro-3-benzazepinas de configuración *trans* **6a-6c**, **6h-6k**, de manera regio- y diastereoselectiva.

En segundo lugar, el tratamiento de las sales **5d-5g**, que se encontraban en la relación diastereoisomérica *cis/trans* indicada en la Tabla 2.7, dió lugar de forma regioselectiva a las tetrahidro-3-benzazepinas **6d-6g** y en la misma relación diastereoisomérica que las sales de partida.

De esta forma se corrobora nuevamente la regio- y diastereoselectividad de la transposición de Stevens. Las THBs isómeras se pudieron separar mediante cromatografía en columna.

Esquema 2.19: Síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas **6a-6k**



La confirmación estructural de las tetrahidro-3-benzazepinas se realizó basándonos en los datos espectroscópicos previamente descritos para compuestos similares.¹⁶

En sus espectros de ¹H-RMN, las señales de los hidrógenos H-1 y H-2 son determinantes para la asignación de la stereoquímica relativa entre estos hidrógenos. En el caso de las THBs de configuración *trans* estos hidrógenos aparecen como dobletes

con una constante de 5-7 Hz, mientras que en la THBs *cis* los hidrógenos H-1 y H-2 aparecen como singletes anchos. En todas las tetrahydro-3-benzazepinas sintetizadas previamente por nuestro grupo así como las sintetizadas en esta Tesis, se observa que las que poseen sustituyentes arilo en la posición 1, el hidrógeno H-1 aparece siempre más desapantallado que el hidrógeno H-2. En los casos en que se dispone de los dos estereoisómeros de una misma THB, para el hidrógeno H-1 se cumple que $\delta\text{H-1}_{cis} > \delta\text{H-1}_{trans}$, mientras que el efecto contrario ocurre con el hidrógeno H-2, donde se cumple $\delta\text{H-2}_{trans} > \delta\text{H-2}_{cis}$.

Otras señales destacables en la zona alifática, son las correspondientes a los hidrógenos diasterotópicos de las posiciones 4 y 5 que dan complejidad a la zona de 3.5 a 2.5 ppm. En el caso de los isómeros *cis* estos cuatro hidrógenos están bien resueltos, a diferencia de los isómeros *trans* en los que sólo se resuelven algunos de ellos. De todas formas se ha podido determinar el valor de las constantes de acoplamiento geminal, cumpliéndose siempre $J_{5,5'} > J_{4,4'}$ ($J_{5,5'} \approx 14$ Hz y $J_{4,4'} \approx 12$ Hz).

En la zona aromática destacan los dos singletes de los hidrógenos H-6 ($\delta \approx 6.6$ ppm) y H-9 en un rango entre 6.3-6.5 ppm en función de la configuración *trans* o *cis*. En los isómeros *cis* el hidrógeno H-9 se apantalla de 0.2 a 0.3 ppm. Los hidrógenos del sustituyente arilo en el carbono C-1, aparecen en todos los casos muy bien resueltos y correlacionan muy bien con los compuestos anteriormente descritos.

Tabla 2.9: Datos más relevantes de RMN de las *trans*-tetrahydro-3-benzazepinas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN		
	H-1	H-2	N-Me	C-1	C-2	N-Me
6a-trans	4.60 d $J = 7.0$	4.16 d $J = 7.0$	2.50 s	50.9	67.4	45.7
6b-trans	4.62 d $J = 5.6$	4.27 d $J = 5.6$	2.56 s	50.1	66.4	46.0
6c-trans	4.55 d $J = 6.5$	4.13 d $J = 6.5$	2.44 s	50.2	67.2	45.6
6d-trans	4.52 d $J = 7.0$	4.05 d $J = 7.0$	2.46 s	50.4	68.2	45.6
6e-trans	4.54 d $J = 7.0$	4.08 d $J = 7.0$	2.48 s	50.4	68.0	45.7
6f-trans	4.57 d $J = 6.5$	4.16 d $J = 6.5$	2.50 s	51.6	67.4	45.8
6g-trans	4.55 d $J = 7.2$	4.04 d $J = 7.2$	2.46 s	50.8	68.0	45.6
6h-trans	4.92 d $J = 5.0$	4.01 d $J = 5.0$	2.27	50.8	71.0	45.4
6i-trans	4.49 d $J = 7.5$	4.40 d $J = 7.5$	2.13	54.4	70.3	45.2
6j-trans	4.05-3.99 m	4.05-3.99 m	2.31	54.7	65.6	45.3
6k-trans	4.08 m	4.02 m	2.35	54.1	66.2	45.2

$\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$; Disolvente CDCl_3

En los espectros de ^{13}C -RMN es destacable el apantallamiento del carbono C-1 a $\delta \approx 51$ ppm, valor que difiere del que presenta este mismo carbono en las sales de tetrahydroisoquinolinio que oscila alrededor de 70 ppm, y la señal del carbono C-2 aproximadamente a 68 ppm. Los valores de desplazamiento químico para estos carbonos en las THBs *trans* y *cis* son similares, no apreciándose diferencias significativas entre los isómeros.

Tabla 2.10: Datos más relevantes de RMN de las *cis*-tetrahydro-3-benzazepinas

Compuesto	^1H -RMN			^{13}C -RMN		
	H-1	H-2	N-Me	C-1	C-2	N-Me
6d-cis	4.68 sa	3.97 sa	2.47 s	50.8	68.4	44.9
6e-cis	4.73 sa	3.99 sa	2.48 s	50.9	68.3	45.1
6f-cis	4.76 sa	4.02 sa	2.48 s	51.8	67.8	45.0
6g-cis	4.72 sa	4.00 sa	2.47 s	51.4	68.3	45.1

$\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$; Disolvente CDCl_3

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las THBs muestran un ion molecular M^+ muy poco intenso, y como pico base el resultante de la rotura en α al nitrógeno con pérdida del sustituyente de la posición 2.

Es destacable mencionar que tras la purificación en cromatografía en columna de los crudos **6j** y **6k** se aisló, además de las tetrahydro-3-benzazepinas de configuración *trans* (**6j-trans** y **6k-trans**), los productos secundarios cuyos espectros de RMN parecen confirmar la presencia de un esqueleto de dihydro-3-benzazepina a las que tentativamente se le asigna las estructuras **7** y **8**, respectivamente (Figura 2.4).

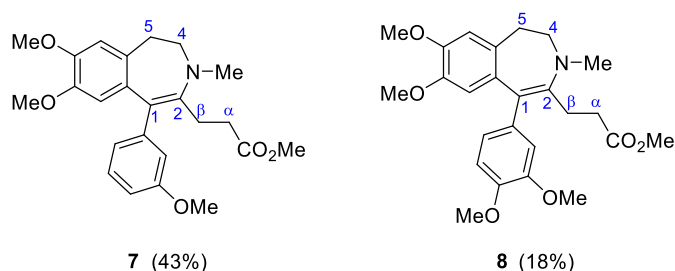


Figura 2.4: Dihidro-3-benzazepinas obtenidas como productos secundarios

La principal característica de sus espectros de ^1H -RMN, en comparación con las THBs isómeras, es la ausencia de los hidrógenos vinílicos y la presencia en ^{13}C -RMN de dos carbonos sp^2 cuaternarios a $\delta \approx 124$ -133 ppm y 142 ppm, que pueden corresponder a los carbonos C-1 y C-2. Asimismo, en la parte alifática las señales de los hidrógenos H-1 y H-2 de las THBs desaparecen, y las señales de los hidrógenos H-4 y H-5 se simplifican quedando como tripletes. Los hidrógenos H- α y H- β de la cadena alquílica en el carbono

C-2, aparecen entre $\delta \approx 2.8$ y ≈ 2.6 ppm y los carbonos a $\delta \approx 33$ y ≈ 27 ppm confirmando la ausencia del doble enlace en esta.

Por otro lado, en la purificación en cromatografía en columna del crudo **6j** se aisló también otro producto secundario isómero, cuyos espectros de RMN están de acuerdo con la siguiente estructura *cis* (**6j-cis**) (Figura 2.5).

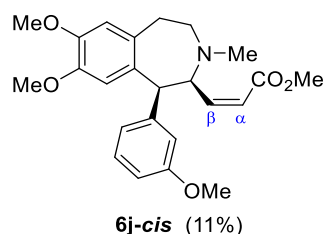


Figura 2.5: Estructura del compuesto **6j-cis**

El espectro de ^1H -RMN muestra un singlete a $\delta = 4.76$ ppm que se asigna al hidrógeno H-1 característico cuando la tetrahydro-3-benzazepina presenta configuración *cis*. El hidrógeno H-2 a $\delta = 4.94$ ppm muestra sólo el acoplamiento con el hidrógeno olefínico H- β (5.80 ppm). La configuración *cis* del doble enlace, está de acuerdo con el valor de la constante de acoplamiento $J_{\alpha,\beta} = 12.0$ Hz.

En el espectro de ^{13}C -RMN no se aprecian cambios importantes con respecto al isómero *trans*, lo cual es esperable según lo que ya se ha descrito previamente en este capítulo.

Es presumible que la obtención de este producto tras la cromatografía en columna, se deba a una isomerización del compuesto **6j-trans**; ya que es bien conocida la estereoselectividad de la transposición de Stevens y nuestro producto de partida fue la sal de tetrahydroisoquinolinio de configuración *trans* (**5j-trans**). De manera que, se puede concluir que el aislamiento de la tetrahydro-3-benzazepina **6j-cis** se debe a un proceso independiente a la reacción de transposición de Stevens.

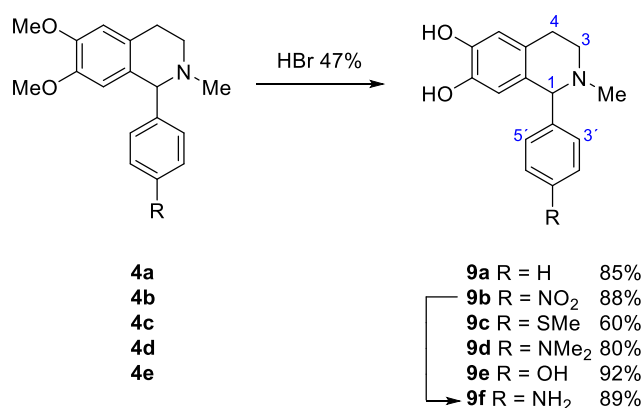
2.2.2 Desmetilación de las THIs y THBs

Es conocido que las tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro-3-benzazepinas con hidroxilos libres presentan una mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos frente a sus precursoras dimetoxiladas.¹⁹ Por ello, se ha procedido a la síntesis de nuevas THIs y THBs con grupos hidroxilos libres en el anillo aromático, a las que se les evaluará su actividad dopaminérgica.

2.2.2.1 Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas 9a-9f

La desmetilación de las tetrahydroisoquinolinas **4a-4e** se llevó a cabo utilizando como agente desmetilante el HBr al 47%, obteniéndose en todos los casos las ($\pm$)-1-aryl-6,7-dihidroxi-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas **9a-9e** con rendimientos elevados (60-92%). La desmetilación ocurre de forma cuantitativa y la disminución del rendimiento se debe al proceso de purificación, sobre todo en los derivados más polares.

Esquema 2.20: Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas **9a-9f**



Por otro lado, el compuesto **9f** se obtiene vía hidrogenación catalítica de la tetrahydroisoquinolina **9b** con muy buen rendimiento (90%).

En los espectros de RMN destaca la ausencia de las señales correspondientes a los grupos metoxilos, mientras que el resto de las señales aparecen a desplazamientos químicos similares a las tetrahydroisoquinolinas metoxiladas.

En el compuesto **9f**, la transformación del grupo NO₂ a NH₂ produce en el ¹H-RMN un apantallamiento notable de los hidrógenos del fenilo, como es de esperar al pasar de un grupo atractor de electrones a un dador, siendo muy acusado en los hidrógenos H-3' y H-5'. En el espectro de ¹³C-RMN, únicamente los carbonos C-3' y C-5' sufren el apantallamiento (+ 7 ppm aproximadamente).

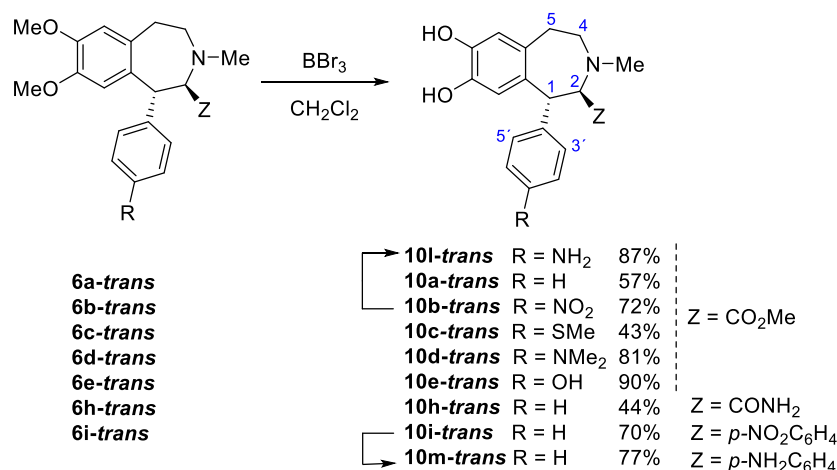
En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las THIs muestran un ion molecular M⁺ de intensidad media y como pico base en todas ellas el ion *m/z* 178 resultante de la rotura en α al nitrógeno con pérdida del arilo de la posición 1.

2.2.2.2 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas fenólicas 10a-e, 10h, 10i, 10l y 10m

La síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas hidroxiladas en las posiciones 7 y 8 se llevó a cabo, al igual que en el caso anterior, vía una reacción de *o*-desmetilación. El

empleo de HBr al 47% como agente desmetilante, dio crudos de reacción de difícil interpretación, por lo que se ha empleado BBr_3 en las condiciones descritas en bibliografía.²¹ En estas condiciones, los crudos de reacción son bastante limpios y las ($\pm$)-1-aryl-7,8-dihidroxi-*N*-metil tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas, se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (40-90%). Los rendimientos más bajos son debidos al proceso de purificación sobre todo en los derivados más polares.

Esquema 2.21: Síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas fenólicas **10a-e**, **10h**, **10i**, **10l** y **10m**



Por otro lado, el tratamiento de los nitro derivados **10b-trans** y **10i-trans** mediante hidrogenación catalítica permitió la obtención de los correspondientes amino derivados **10l-trans** y **10m-trans** con buenos rendimientos (77-87%).

Los espectros de RMN son muy similares a los de los compuestos dimetoxilados de partida pero con la ausencia de las señales correspondientes a los grupos metoxilos, mientras que el resto de las señales características del esqueleto de tetrahidro-3-benzazepina permanecen sin cambios significativos.

Asimismo, la transformación del grupo NO_2 a NH_2 produce en el ^1H -RMN un apantallamiento notable de los hidrógenos del fenilo, como es de esperar al pasar de un grupo atractor de electrones a uno dador, siendo muy acusado en los hidrógenos H-3' y H-5' (+ 1.4 ppm). En el espectro de ^{13}C -RMN, únicamente los carbonos C-3' y C-5' sufren el apantallamiento (+ 7 ppm aproximadamente).

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las THBs muestran un ion molecular $\text{M}^{+\cdot}$ muy poco intenso y como pico base el resultante de la rotura en α al nitrógeno con pérdida del sustituyente de la posición 2.

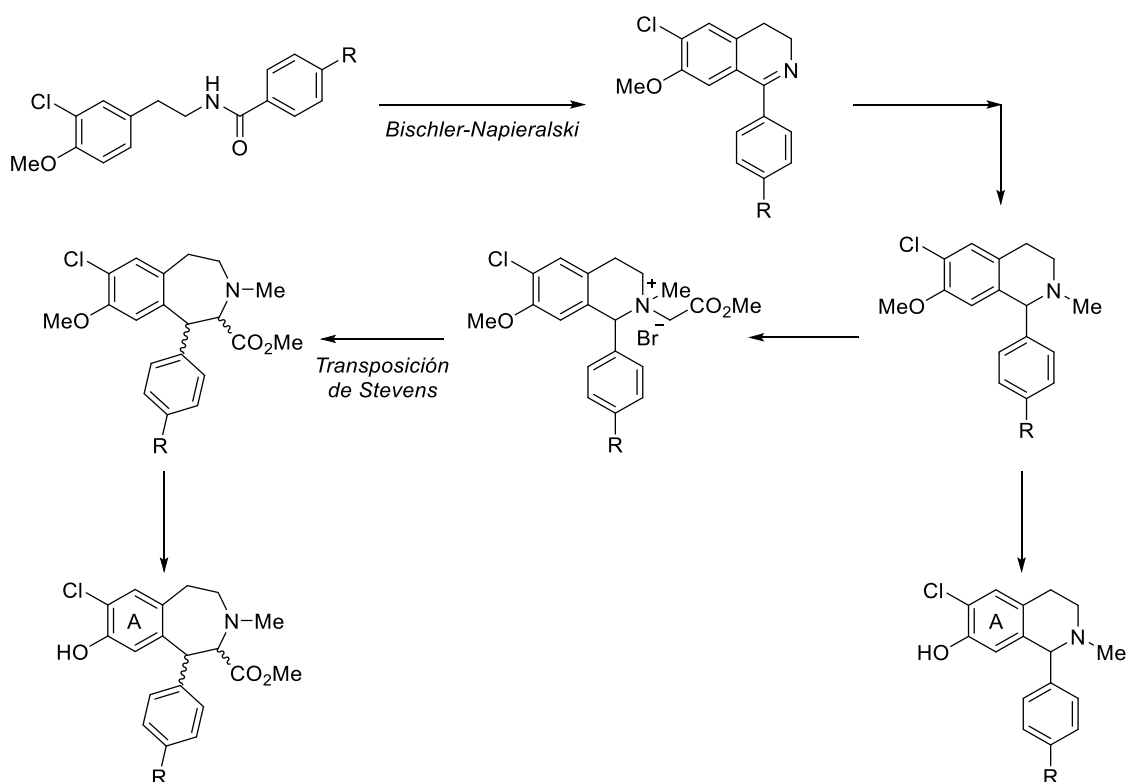
²¹ N. El Aouad, I. Berenguer, V. Romero, P. Marin, A. Serrano, S. Andujar, F. Suvire, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R.D. Enriz, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4616-4621.

2.2.3 Síntesis diastereoselectiva de tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SCH 23390

La actividad dopaminérgica de las 1-aril tetrahidro-3-benzazepinas está asociada tanto a la presencia de hidroxilos libres en las posiciones 7 y 8 como a la presencia de un halógeno en algunas de estas posiciones. Por ello, abordamos ahora la síntesis de una serie de tetrahidro-3-benzazepinas, con un átomo de cloro en la posición C-7 y un hidroxilo en el carbono C-8 como ocurre en el SCH 23390. En adición a estos sustituyentes, las tetrahidro-3-benzazepina sintetizadas presentarán un arilo en el carbono C-1 sustituido en *para* con grupos NO₂, NMe₂, SMe, OMe, y un grupo metoxicarbonilo en el carbono C-2.

La síntesis se ha llevado a cabo como se indica en el siguiente esquema, en el que la etapa clave es la transposición de Stevens sobre las sales de tetrahidroisoquinolinio. Los requisitos, características y condiciones de la transposición de Stevens ya se han comentado en el 2.1.2.

Esquema 2.22: Síntesis de 1-aril tetrahidro-3-benzazepinas



La primera etapa sintética es la formación de la amida precursora mediante condensación entre la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina y el cloruro de ácido correspondiente. Seguidamente, se realiza la síntesis de la dihidroisoquinolina vía una reacción de ciclodeshidratación conocida como la ciclación de Bischler-Napieralski. Esta

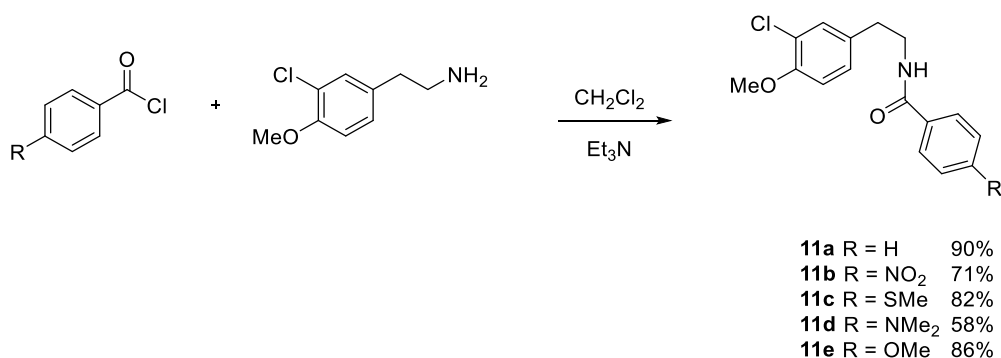
reacción sobre las benzamidas permite la formación del anillo de 3,4-dihidroisoquinolina, tras su *N*-metilación y posterior reducción se obtienen las tetrahydroisoquinolinas. El tratamiento de estas con bromoacetato de metilo da las correspondientes sales de tetrahydroisoquinolinio, que bajo las condiciones de la transposición de Stevens conduce a las THBs. Por último, la desmetilación de las THIs y THBs con hidroxilos libres en el anillo A, requisito primordial para favorecer la afinidad de tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro-3-benzazepinas por receptores dopaminérgicos, se aborda con el tratamiento de estas con HBr al 47% o BBr₃, respectivamente.

2.2.3.1 Síntesis de las benzamidas **11a-11e**

Las *N*-[(3-cloro-4-metoxifenil)etil]benzamidas se sintetizaron a partir del cloruro de ácido correspondiente y del hidrocloreuro de la 3-cloro-4-metoxifeniletilamina, con rendimientos de moderados a buenos (58-90%).

Cuando los haluros de ácido no eran comerciales, estos se han sintetizado previamente y se han usado sin posterior purificación

Esquema 2.23: Síntesis de las benzamidas **11a-11e**



La caracterización se realizó mediante espectroscopia de RMN. En el espectro de ¹H-RMN de las amidas es destacable el triplete del metileno unido al anillo aromático a $\delta \approx 2.8$ ppm, el cuadruplete del metileno unido al nitrógeno a $\delta \approx 3.6$ ppm con una $J \approx 7$ Hz, así como el singlete ancho del NH a $\delta \approx 6.1$ ppm. En ¹³C-RMN es característica una señal correspondiente al grupo carbonilo de la amida a $\delta \approx 167$ ppm. Las señales de la parte aromática están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes

Tabla 2.11: Datos más relevantes de RMN de las benzamidas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN
	NH	NCH ₂	ArCH ₂	C=O
11a	6.13 sa	3.66 c <i>J</i> = 6.9	2.84 t <i>J</i> = 6.9	167.0
11b	6.18 sa	3.68 c <i>J</i> = 6.9	2.86 t <i>J</i> = 6.9	165.5
11c	6.06 sa	3.64 c <i>J</i> = 6.9	2.83 t <i>J</i> = 6.9	166.9
11d	6.17 sa	3.60 c <i>J</i> = 6.9	2.79 t <i>J</i> = 6.9	167.4
11e	6.03 sa	3.64 c <i>J</i> = 6.8	2.83 t <i>J</i> = 6.8	167.0

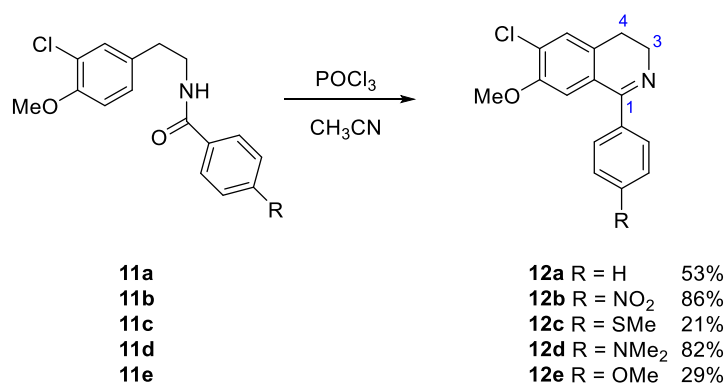
δ(ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃

Las amidas en sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, muestran un ion molecular M⁺ muy débil siendo el pico base el ion *m/z* 168 correspondiente a una β eliminación con formación del 2-cloro-3-metoxiestireno. Una excepción la constituye la benzamida **11d**, donde la carga positiva se queda en el fragmento nitrogenado y presenta los iones *m/z* 164 (88) y 148 (100) pertenecientes a la dimetilamino benzamida y al catión dimetilamino benzoilo, respectivamente.

2.2.3.2 Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas **12a-12e**

La ciclación de Bischler-Napieralski de las amidas en las condiciones descritas en la parte experimental, dió las correspondientes 1-aryl-6-cloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolinas con rendimientos del 21 al 86%. Los rendimientos superiores al 80% corresponde a los compuestos **12b** y **12d**, que se obtuvieron puros, de tal forma que, no fue necesario su purificación por cromatografía en columna.

Esquema 2.24: Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas **12a-12e**



La presencia del átomo cloro en el anillo de fenetilamina disminuye la reactividad de este anillo para la sustitución aromática electrófila y formación de la

dihidroisoquinolina. La dificultad en la ciclación, hace necesario forzar las condiciones de reacción: más cantidad de POCl_3 , necesidad de realizar una mezcla con otro agente deshidratante diferente y mayor tiempo de reacción. A la vez, los crudos de reacción no son tan limpios como los de sus homólogos con metoxilo en vez de cloro en el carbono C-6; en la mayoría de los casos se requiere una purificación posterior y por tanto los rendimientos de reacción son menores.

La caracterización de las dihidroisoquinolinas se llevó a cabo por RMN. Entre las características más significativas del espectro de ^1H -RMN se encuentra la presencia de dos tripletes a $\delta \approx 3.8$ y ≈ 2.7 ppm con $J \approx 7.3$ Hz correspondientes al sistema A_2X_2 de los hidrógenos de las posiciones 3 y 4, respectivamente.

En los espectros de ^{13}C -RMN son significativos el carbono imínico a $\delta \approx 165$ -166 ppm y las señales de los carbonos C-3 y C-4 a $\delta \approx 47$ y ≈ 25 ppm, respectivamente.

Tabla 2.12: Datos más relevantes de RMN de las dihidroisoquinolinas

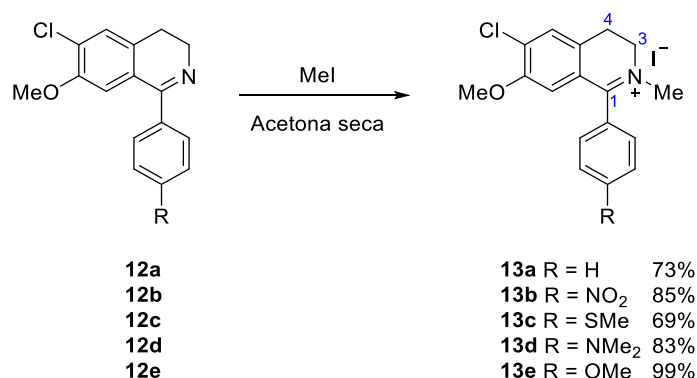
Compuesto	^1H -RMN		^{13}C -RMN		
	H-3	H-4	C-1	C-3	C-4
12a	3.81 t $J = 7.4$	2.70 t $J = 7.4$	166.3	47.6	25.0
12b	3.85 t $J = 7.4$	2.72 t $J = 7.4$	164.8	48.0	24.9
12c	3.78 t $J = 7.4$	2.67 t $J = 7.4$	165.8	47.6	25.1
12d	3.75 t $J = 7.2$	2.68 t $J = 7.2$	166.3	46.6	25.4
12e	3.76 t $J = 7.3$	2.67 t $J = 7.3$	165.7	47.4	25.1

$\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$; Disolvente CDCl_3

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las dihidroisoquinolinas muestran un ion molecular M^+ intenso en algunos casos, sin embargo, en el resto de los picos no hemos podido encontrar una buena correlación entre los distintos compuestos.

2.2.3.3 Síntesis de los yoduros de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio 13a-13e

La *N*-metilación con yoduro de metilo de las dihidroisoquinolinas proporcionó los correspondientes yoduros de 1-aril-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio como sólidos amarillos y con muy buenos rendimientos (69-99%). Estas sales precipitan del medio de reacción y se usan generalmente sin posterior purificación.

Esquema 2.25: Síntesis de los yoduros de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio **13a-13e**


La síntesis de la sal de dihidroisoquinolinio **13b**, portadora de un grupo nitro atractor de electrones, requirió condiciones de reacción más fuertes como se indica en la parte experimental, de forma análoga a lo que ocurría con la sal **3b**.

Por otro lado, la formación de la sal de dihidroisoquinolinio **13d** requirió también mayor tiempo de reacción, el crudo de reacción obtenido no es tan limpio como en el caso de las otras sales siendo necesaria su purificación en cromatografía en columna.

La confirmación de las estructuras se llevó a cabo mediante espectroscopia de RMN, destacando la presencia de un singlete entre 3.6-3.8 ppm en ¹H-RMN y otra nueva señal a δ ≈ 47-48 ppm en ¹³C-RMN correspondiente al nuevo grupo *N*-Me introducido. Asimismo, se observa el desapantallamiento de los tripletes correspondientes a los hidrógenos H-3 y H-4 debido a la cuaternización del nitrógeno, los cuales aparecen a δ ≈ 4.5 y ≈ 3.4 ppm, respectivamente. Igualmente, en el espectro de ¹³C-RMN es destacable el desapantallamiento de más de 6 ppm que experimenta el carbono C-3, resonando este entre 53-55 ppm.

 Tabla 2.13: Datos más relevantes de RMN de las sales *N*-metiladas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN		
	H-3	H-4	<i>N</i> -Me	C-3	C-4	<i>N</i> -Me
13a	4.56 t <i>J</i> = 7.9	3.46 t <i>J</i> = 7.9	3.60 s	53.5	24.8	48.0
13b*	4.44 t <i>J</i> = 8.0	3.43 t <i>J</i> = 8.0	3.63 s	53.4	24.3	46.6
13c	4.50 t <i>J</i> = 7.7	3.42 t <i>J</i> = 7.7	3.63 s	53.8	24.9	48.1
13d	4.39 t <i>J</i> = 7.4	3.25 t <i>J</i> = 7.4	3.77 s	53.6	25.4	47.7
13e	4.48 t <i>J</i> = 7.7	3.38 t <i>J</i> = 7.7	3.84 s	55.6	24.9	48.0

δ(ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃. *Disolvente CDCl₃ + TFA

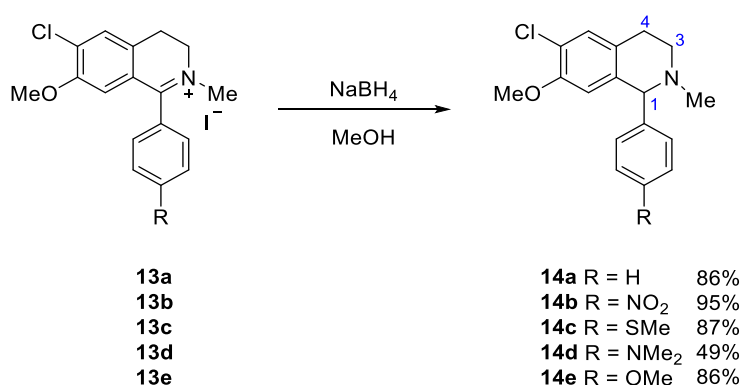
En la parte aromática, la cuaternización del nitrógeno afecta también a los hidrógenos H-5 y H-8, siendo este efecto similar en todas las sales con independencia del sustituyente arilo en el carbono C-1. El resto de las señales de los hidrógenos y carbonos están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes.

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las sales de dihidroisoquinolinio muestran un ion molecular M^+ muy poco intenso, no apreciándose en algunos casos. El pico base de los espectros es el ion m/z 208 que corresponde al fragmento de *N*-metil isoquinolinio.

2.2.3.4 Síntesis de las *N*-metil tetrahidroisoquinolinas 14a-14e

La reducción del doble enlace imínico de las sales de *N*-metil dihidroisoquinolinio con borohidruro de sodio en metanol, proporcionó las ($\pm$)-*N*-metil-1-aryl-6-cloro-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas con muy buenos rendimientos (86-95%). Una excepción la constituye el compuesto **14d** que se obtiene con un 49% de rendimiento debido al proceso de purificación.

Esquema 2.26: Síntesis de las *N*-metil tetrahidroisoquinolinas **14a-14e**



La estructura de las tetrahidroisoquinolinas se confirmó mediante espectroscopia de RMN y los datos más característicos del anillo de tetrahidroisoquinolina se muestran en las tablas siguientes.

En los espectros de ¹H-RMN (Tabla 2.14) es significativa la presencia de un singlete entre 4.1-4.3 ppm correspondiente al hidrógeno H-1 y el singlete del *N*-Me a $\delta \approx 2.2$ ppm. Destaca también la complejidad de la zona alifática entre 3.2 y 2.5 ppm, donde resuenan los hidrógenos de los carbonos C-3 y C-4. Estos hidrógenos se diferencian en sus desplazamientos químicos, pero no se resuelven en cuanto a multiplicidad, a diferencia de lo que ocurría en los derivados 6,7-dimetoxilados que se mostraban como doble doble dobletes o doble tripletes (apartado 2.2.1.4).

No obstante, algunas de estas señales están resueltas lo que nos ha permitido medir el valor de la constante de acoplamiento (J_{geminal}) entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 4, siendo $J_{4,4'}$ (≈ 16 Hz) $>$ $J_{3,3'}$ (≈ 11 Hz), valores típicos en las tetrahydroisoquinolinas y que nos permite distinguir estos hidrógenos.

Tabla 2.14: Datos más relevantes de ^1H -RMN de las tetrahydroisoquinolinas

Compuesto	^1H -RMN					
	H-1	N-Me	H-3ax	H-3eq	H-4ax	H-4eq
14a	4.18 s	2.21 s	2.57 td $J = 11.0, 4.0$	3.06 m	3.12 m	2.71 m
14b	4.32 s	2.20 s	2.59 td $J = 11.0, 3.3$	3.05 m	3.10 m	2.71 dt $J = 16.0, 3.3$
14c	4.16 s	2.21 s	2.56 m	3.06 m	3.20 m	2.70 m
14d	4.14 s	2.22 s	2.57 m	3.13-3.03 m	3.13-3.03 m	2.73 m
14e	4.13 s	2.20 s	2.56 m	3.05 m	3.11 m	2.70 dt $J = 16.7, 3.8$

$\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$; Disolvente CDCl_3

En los espectros de ^{13}C -RMN es muy significativa la señal alrededor de 70 ppm correspondiente al carbono C-1. En la Tabla 2.15 se muestran los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de tetrahydroisoquinolina mostrando una excelente correlación entre ellos.

Tabla 2.15: Datos más relevantes de ^{13}C -RMN de las tetrahydroisoquinolinas

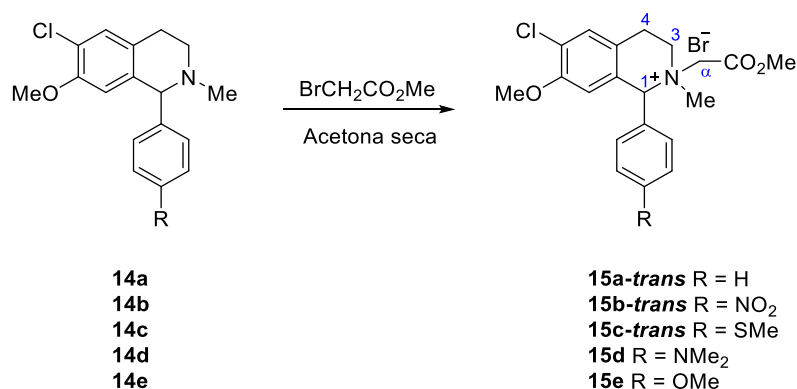
Compuesto	^{13}C -RMN			
	C-1	C-3	C-4	N-Me
14a	71.0	51.8	28.2	44.1
14b	70.2	51.6	28.2	44.1
14c	70.2	51.6	28.2	44.1
14d	70.2	51.5	28.1	43.9
14e	70.2	51.7	28.1	43.9

$\delta(\text{ppm})$; Disolvente CDCl_3

En sus espectros de masas obtenidos mediante impacto electrónico, las tetrahydroisoquinolinas muestran un ion molecular M^+ con una intensidad pequeña (10-30 %). El pico base corresponde al ion m/z 210, resultante de la rotura en α al nitrógeno con pérdida del anillo de la posición 1.

2.2.3.5 Síntesis de las sales de *N*-metil tetrahydroisoquinolinio 15a-15e

La *N*-alquilación de las tetrahydroisoquinolinas anteriores con bromoacetato de metilo, a temperatura ambiente bajo una fuerte agitación y empleando como disolvente acetona seca, dió las correspondientes sales de *N*-metil tetrahydroisoquinolinio.

Esquema 2.27: Síntesis de las sales de N-metil tetrahidroisoquinolinio **15a-15e**

El análisis por ^1H -RMN de los crudos de reacción mostraron que las sales **15a-15c** se obtenían como una única sal de configuración relativa *trans*, mientras para la sal **15e** se obtenían ambos isómeros en una relación aproximada *cis/trans* 1:10. En el caso de la sal **15d**, el crudo de reacción era más sucio, sus señales no estaban resueltas por lo que no pudimos obtener los datos de RMN. Todas las sales se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación.

La configuración relativa entre el hidrógeno H-1 y el sustituyente metoxycarbonilmetil sobre el nitrógeno, se determina por comparación con los datos de RMN descritos previamente por nosotros para las sales de configuración *trans*,^{16b} así como por los nuevos datos aportados en esta Tesis (ver apartado 2.2.1.5).

En los espectros de ^1H -RMN de las sales es característico el desplazamiento a campo bajo de los hidrógenos del anillo de tetrahidroisoquinolinio. En el caso de las sales de configuración *trans*, que son de las que disponemos de los datos completos de RMN (Tabla 2.16), es destacable el desapantallamiento del hidrógeno H-1 a $\delta \approx 7.1\text{-}7.3$ ppm frente a su valor de $\delta \approx 4.1\text{-}4.3$ ppm en sus precursores, y del N-Me que se desapantalla algo más de 1 ppm.

En estas sales, los hidrógenos de los carbonos C-3 y C-4 están bien diferenciados y bien resueltos, observándose desapantallamiento de los hidrógenos H-3, especialmente el que ocupa una disposición ecuatorial que resuenan a $\delta \approx 4.3$ ppm. Los hidrógenos H-3, consecuencia de su proximidad al nitrógeno cuaternizado, muestran mayor desplazamiento químico que los hidrógenos H-4, manteniéndose siempre $J_{4,4'} > J_{3,3'}$ ($J_{4,4'} \approx 19$ Hz y $J_{3,3'} \approx 13$ Hz).

Los nuevos hidrógenos de la posición α aparecen como dos dobletes a $\delta \approx 5.6$ ppm y a $\delta \approx 4.4$ ppm con una constante de acoplamiento geminal de 17-19 Hz.

En los espectros de ^{13}C -RMN de estos compuestos es significativo el desapantallamiento de 2 a 4 ppm, que experimentan los carbonos C-1 ($\delta \approx 71\text{-}73$ ppm)

y la señal del *N*-Me ($\delta \approx 48$ -51 ppm), provocado por la cuaternización del nitrógeno, así como la presencia de un nuevo carbono a $\delta \approx 57$ ppm correspondiente al carbono C- α .

Tabla 2.16: Datos más relevantes de RMN de las sales de tetrahydroisoquinolinio

Compuesto	¹ H-RMN							<i>N</i> -Me
	H-1	H- α	H- α'	H-3eq	H-3ax	H-4eq	H-4ax	
15a-trans	7.16 s	5.76 d <i>J</i> = 17.5	4.48 d <i>J</i> = 17.5	4.33 dd <i>J</i> = 13.5, 6.3	3.64 m	3.21 dd <i>J</i> = 18.9, 5,3	3.08 ddd <i>J</i> = 18.9, 11.5, 6.5	3.39 s
15b-trans	7.29 s	5.62 d <i>J</i> = 17.4	4.37 d <i>J</i> = 17.4	4.32 m	3.73 m	3.37 m	3.09 ddd <i>J</i> = 18.9, 12.2, 6.7	3.40 s
15c-trans	7.08 s	5.61 d <i>J</i> = 18.9	4.40 d <i>J</i> = 18.9	4.27 dd <i>J</i> = 12.8, 6.1	3.60 m	3.21 dd <i>J</i> = 18.5, 3.6	3.02 ddd <i>J</i> = 18.5, 11.7, 6.1	3.32 s
15e-trans	7.06 s	5.67 d <i>J</i> = 17.7	4.42 d <i>J</i> = 17.7	4.30 dd <i>J</i> = 14.5, 6.3	3.63 ddd <i>J</i> = 14.5, 11.6, 5.6	3.18 ddd <i>J</i> = 18.4, 5.6, 2.2	3.05 dd <i>J</i> = 18.4, 11.6, 6.3	3.36 s

δ (ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃

2.2.3.6 Síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas 16a-16e

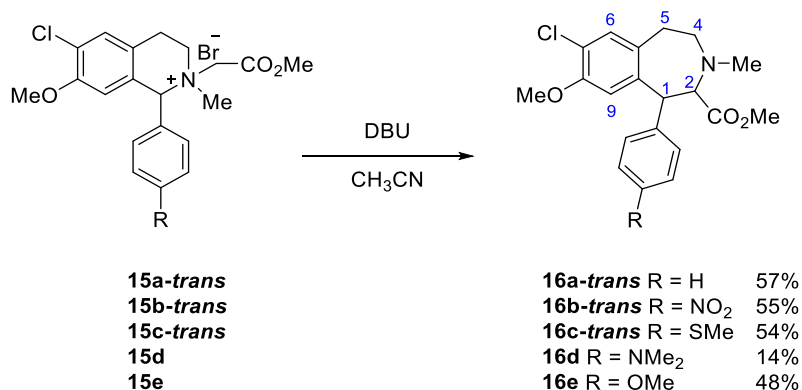
La síntesis de las ($\pm$)-1-aril-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil tetrahydro-3-benzazepinas sustituidas en posición 2 con un metoxycarbonilo, se llevó a cabo mediante la transposición de Stevens de las correspondientes sales de tetrahydroisoquinolinio.

Las características, requisitos, condiciones y ventajas de esta estrategia sintética, ha sido ya discutida en el apartado 2.1.2 de esta Tesis, por lo que aquí nos centraremos en la caracterización de tetrahydro-3-benzazepinas **16a-16e**.

La transposición de Stevens, bajo las condiciones descritas previamente, sobre las sales de tetrahydroisoquinolinio de configuración *trans* **15a-15c** da lugar a las tetrahydro-3-benzazepinas de configuración *trans* **16a-16c**, con rendimientos del 54-57% respecto a las tetrahydroisoquinolinas, y tras su purificación por cromatografía en columna.

La transposición de Stevens sobre la sal **15e**, obtenida en una relación diastereoisomérica *cis/trans* aproximada de 1:10, nos proporcionó la tetrahydro-3-benzazepina **16e** en la misma relación diastereoisomérica que la sal de partida. Los isómeros se aislaron posteriormente mediante cromatografía en columna obteniéndose el isómero **16e-trans** en un 44% y el **16e-cis** en un 4%.

En el caso de la sal **15d**, de la que no disponíamos datos concretos de RMN, tras la transposición de Stevens y purificación por cromatografía en columna, se obtienen las tetrahydro-3-benzazepina isómeras **16d-trans** en un 13% y **16d-cis** en un 1%. Dado la estereoselectividad de la transposición de Stevens, es de suponer que esta misma relación diastereoisomérica era la que existía en la sal de partida **15d**.

Esquema 2.28: Síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas **16a-16e**

La confirmación estructural de las tetrahidro-3-benzazepinas se realizó basándonos en los datos espectroscópicos previamente descritos para compuestos similares así como los aportados y discutidos en esta Tesis en el apartado 2.2.1.6.

En sus espectros de ¹H-RMN, las señales de los hidrógenos H-1 y H-2 son determinantes para la asignación de la estereoquímica relativa entre estos hidrógenos, ya que el caso de las THBs de configuración *trans* estos hidrógenos aparecen como dobletes con una constante de 6-7 Hz, mientras que en las THBs *cis* los hidrógenos H-1 y H-2 aparecen como singletes anchos. Asimismo, y como ya se ha comentado, en todas las THBs que poseen sustituyentes arilo en la posición 1, el hidrógeno H-1 aparece siempre más desapantallado que el hidrógeno H-2.

En los casos en que se dispone de los dos estereoisómeros de una misma THB, para el hidrógeno H-1 se cumple que $\delta\text{H-1}_{cis} > \delta\text{H-1}_{trans}$, mientras que el efecto contrario ocurre con el hidrógeno H-2, donde se cumple $\delta\text{H-2}_{trans} > \delta\text{H-2}_{cis}$.

Otras señales destacables en la zona alifática, son las correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos de las posiciones 4 y 5 que dan complejidad a la zona de 3.2 a 2.5 ppm. En el caso de los isómeros *cis* estos cuatro hidrógenos están bien resueltos, a diferencia de los isómeros *trans* en los que sólo se resuelven los hidrógenos H-4. De todas formas se ha podido determinar el valor de las constantes de acoplamiento geminal, cumpliéndose siempre $J_{5,5'} > J_{4,4'}$ ($J_{5,5'} \approx 14$ Hz y $J_{4,4'} \approx 12$ Hz).

El desplazamiento químico de los N-Me a $\delta \approx 2.5$ ppm no difiere entre los estereoisómeros.

En la zona aromática destacan los dos singletes de los hidrógenos H-6 ($\delta \approx 7.1$ ppm) y H-9 en un rango entre 6.3-6.5 ppm en función de la configuración *trans* o *cis*. En los isómeros *cis* el hidrógeno H-9 se apantalla de 0.2 a 0.3 ppm respecto al isómero *trans*.

Los hidrógenos del sustituyente arilo en el carbono C-1, aparecen en todos los casos muy bien resueltos y correlacionan muy bien con los compuestos anteriormente descritos.

Tabla 2.17: Datos más relevantes de RMN de las *trans*-tetrahydro-3-benzazepinas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN		
	H-1	H-2	N-Me	C-1	C-2	N-Me
16a-<i>trans</i>	4.66 d <i>J</i> = 7.0	4.16 d <i>J</i> = 7.0	2.50 s	51.0	67.4	45.6
16b-<i>trans</i>	4.67 d <i>J</i> = 5.8	4.27 d <i>J</i> = 5.8	2.54 s	52.1	66.2	45.9
16c-<i>trans</i>	4.59 d <i>J</i> = 6.9	4.11 d <i>J</i> = 6.9	2.45 s	51.2	67.3	45.6
16d-<i>trans</i>	4.56 d <i>J</i> = 7.5	4.04 d <i>J</i> = 7.5	2.46 s	50.7	68.1	45.5
16e-<i>trans</i>	4.59 d <i>J</i> = 7.0	4.07 d <i>J</i> = 7.0	2.47 s	50.8	67.8	45.6

δ(ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃

En ¹³C-RMN, los desplazamientos químicos de los carbonos C-1 (δ ≈ 51 ppm), C-2 (δ ≈ 67 ppm) y N-Me (δ ≈ 45 ppm), correlacionan muy bien con los de otras tetrahydro-3-benzazepinas sustituidas con arilos en el carbono C-1 y con un metoxycarbonilo en el carbono C-2. La diferencia entre benzazepinas de configuración *trans* y *cis* no es apreciable en los espectros de ¹³C-RMN.

Tabla 2.18: Datos más relevantes de RMN de las *cis*-tetrahydro-3-benzazepinas

Compuesto	¹ H-RMN			¹³ C-RMN		
	H-1	H-2	N-Me	C-1	C-2	N-Me
16d-<i>cis</i>	4.71 sa	4.02 sa	2.50 s	51.1	68.4	45.5
16e-<i>cis</i>	4.76 sa	4.03 sa	2.50 s	51.1	68.2	45.1

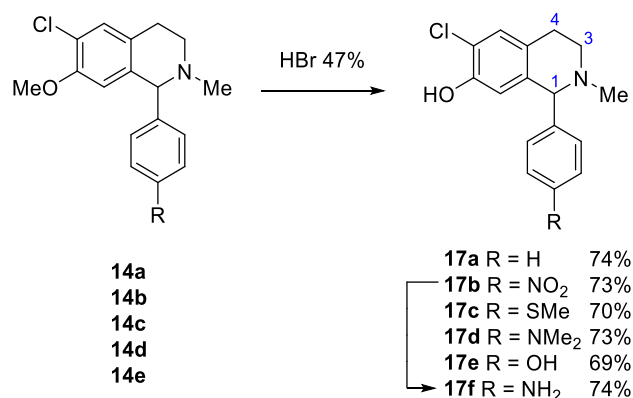
δ(ppm) *J*(Hz); Disolvente CDCl₃

2.2.4 Desmetilación de las THIs y THBs

Dado que la presencia de un hidroxilo libre en el anillo A de las tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro-3-benzazepinas es un requisito para la unión a los receptores dopaminérgicos, se han sintetizado las THIs y THBs fenólicas, a las que se evaluará su actividad dopaminérgica.

2.2.4.1 Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas 17a-17f

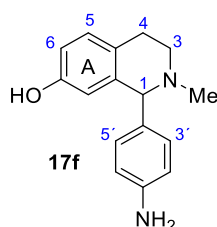
La desmetilación de las tetrahydroisoquinolinas **14a-14e** se llevó a cabo utilizando como agente desmetilante el HBr al 47%, obteniéndose en todos los casos las (±)-1-aryl-6-cloro-7-hidroxi-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas **17a-17e** con rendimientos elevados (69-74%).

Esquema 2.29: Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas fenólicas **17a-17f**

En los espectros de RMN destaca la ausencia de las señales correspondientes a los grupos metoxilos, mientras que el resto de las señales aparecen a desplazamientos químicos similares a las tetrahydroisoquinolinas metoxiladas.

En general, en los espectros de masas mediante impacto electrónico, las tetrahydroisoquinolinas muestran un ion molecular M^+ poco intenso y como pico base el ion m/z 196 correspondiente a la rotura en α al nitrógeno con pérdida del arilo de la posición 1.

La reducción del grupo NO₂ a NH₂ se realiza mediante hidrogenación catalítica, pero cuando la tetrahydroisoquinolina **17b** se somete a este proceso, no solo ocurre la reducción del grupo nitro sino también la pérdida del cloro en el carbono C-6, obteniéndose el compuesto **17f**.

Figura 2.6: Estructura del compuesto **17f**

Este comportamiento ha sido recientemente descrito en bibliografía²² donde la hidrogenación catalítica con Pd/C a presión atmosférica de fenilos con un grupo nitro y un átomo de cloro en el anillo aromático proporciona derivados de anilina.

La estructura de este compuesto se confirmó por espectroscopia de RMN y espectrometría de masas. En el espectro de ¹H-RMN se aprecia los tres hidrógenos

²² a) J. Zhang, L. Wang, Y. Shao, Y. Wang, B.C. Gates, F. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9747-9751.
 b) L. Li, H. Zhao, J. Wang, R. Wang, *ACS Nano* **2014**, 8, 5352-5364.

aromáticos del anillo A con la multiplicidad acorde con el modelo de sustitución y en el espectro de ^{13}C -RMN se aprecia la señal del carbono C-6 (ahora un CH) a $\delta = 115.7$ ppm.

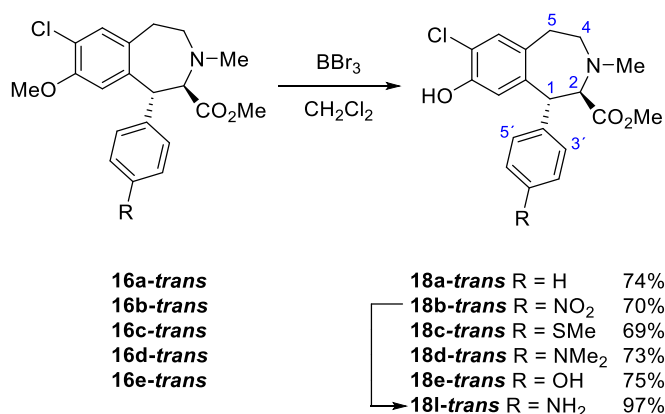
La transformación del grupo NO_2 en NH_2 , produce un apantallamiento de los hidrógenos de ese anillo, así como de los carbonos en *orto* al NH_2 , como ya se ha comentado anteriormente para casos similares.

Por otro lado, el análisis por espectrometría de masas confirmó la estructura del compuesto **17f**; la masa exacta coincidía con la estructura planteada, y su espectro de masa mediante impacto electrónico muestran un ion molecular M^+ m/z 254 (24%) y como pico base el ion m/z 162, resultante de la rotura en α al nitrógeno con pérdida del sustituyente *p*-aminofenilo.

2.2.4.2 Síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas fenólicas **18a-18e**

La síntesis de las ($\pm$)-1-aryl-7-cloro-8-hidroxi-*N*-metil tetrahidro-3-benzazepinas se preparan a partir de los compuestos metoxilados por desmetilación con BBr_3 de forma similar a la descrita en el apartado 2.2.2.2 con buenos rendimientos (69-75%).

Esquema 2.30: Síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas fenólicas **18a-18e**



El nitro compuesto **18b-trans** tras hidrogenación catalítica proporcionó el amino derivado **18l-trans** con buen rendimiento (97%).

Los espectros de RMN son muy similares a los de los compuestos metoxilados de partida pero con la ausencia de las señales correspondientes a los grupos metoxilos.

Los hidrógenos H-1 y H-2 presentan un desplazamiento químico de ≈ 4.6 y ≈ 4.1 ppm, respectivamente y aparecen como dobletes con J alrededor de 7 Hz como corresponde a una configuración relativa *trans*.

Los hidrógenos H-4, aparecen generalmente bien resueltos, especialmente el hidrógeno H-4 pseudoecuatorial (H-4') y con $J_{4,4'} \approx 12\text{Hz}$. Por el contrario los hidrógenos H-5 no se resuelven.

La transformación del grupo NO_2 a NH_2 , produce un apantallamiento de los hidrógenos de ese anillo así como de los carbonos en *orto* al NH_2 , como ya se ha comentado anteriormente para casos similares.

CAPÍTULO 3

HACIA LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL SCH 39166



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3 HACIA LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL SCH 39166

3.1 Antecedentes

3.1.1 Aproximaciones a la síntesis del SCH 39166

3.1.2 Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación

3.1.2.1 Estudio de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts

3.1.2.2 Estudio de la ciclación intramolecular de Heck

3.1.2.3 Estudio de la ciclación de Parham

3.2 Resultados y discusión

3.2.1 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas análogas del SCH 39166

3.2.1.1 Estudio de la ciclación de Friedel-Crafts en la síntesis de análogos del SCH 39166

3.2.2 Estudio conformacional de las tetrahidro-3-benzazepinas **6f-trans**, **26-trans**, **29-trans** y el producto de eliminación **7**

3.2.2.1 Modelizado de la tetrahidro-3-benzazepina **6f-trans**

3.2.2.2 Modelizado de la tetrahidro-3-benzazepina **26-trans**

3.2.2.3 Modelizado de la tetrahidro-3-benzazepina **29-trans**

3.2.2.4 Modelizado del producto de eliminación **7**

Este capítulo se ha centrado en la aplicación de la reacción de Friedel-Crafts como metodología sintética para la obtención de análogos del SCH 39166. Las diferentes condiciones de reacción empleadas y los resultados obtenidos de ellas se describen a continuación.

3.1 Antecedentes

La síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas (THBs) con conformación restringida análogas del SCH 39166 ha suscitado gran interés debido a su alta afinidad y selectividad como antagonista de los receptores dopaminérgicos tipo D₁.

De tal manera que se han propuesto tres aproximaciones sintéticas para la obtención del SCH 39166, resumidas en la siguiente figura, basadas todas ellas en una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.

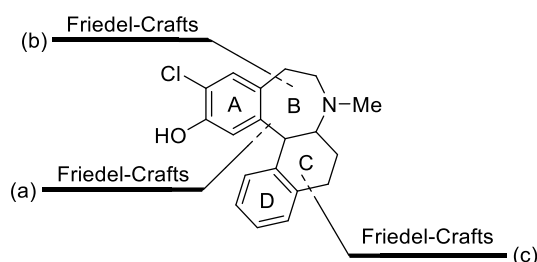


Figura 3.1: Estrategias para la síntesis del SCH 39166

De estas aproximaciones, las estrategias basadas en las desconexiones a) y b) se caracterizan por la formación del anillo B en la última etapa sintética. Sin embargo, en la desconexión c) el anillo C es el que se forma en la última etapa. A continuación, estas desconexiones van a ser analizadas de forma general centrándonos en las basadas en la desconexión c).

3.1.1 Aproximaciones a la síntesis del SCH 39166

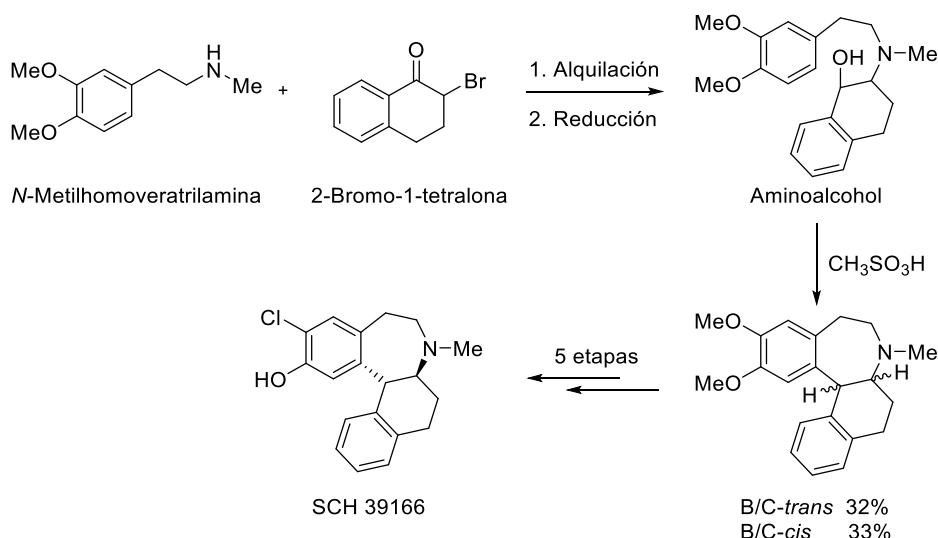
A continuación, se analizan las diferentes aproximaciones sintéticas que se han indicado anteriormente.

Síntesis basada en la desconexión (a)

Berger y *col.*¹ describieron la primera síntesis total del SCH 39166 basada en la desconexión a), mediante una ciclación intramolecular de un aminoalcohol como se indica en el Esquema 3.1. Este se obtuvo a partir de la *N*-alquilación de la *N*-metilhomoveratrilamina con 2-bromo-1-tetralona seguida de la reducción de la cetona resultante al alcohol y posterior ciclación de este.

¹ J.G. Berger, W.K. Chang, J.W. Clader, D. Hou, R.E. Chipkin, A.T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1913-1921.

Esquema 3.1: Primera síntesis total del SCH 39166 basada en la desconexión a)



Esta reacción de ciclación presenta como principal inconveniente la falta de estereoselectividad, ya que se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros B/C-*trans* y B/C-*cis* en una relación 1:1. Además, para obtener la correcta sustitución en el anillo A del SCH 39166, se precisa de un incremento en cinco etapas de la ruta sintética.

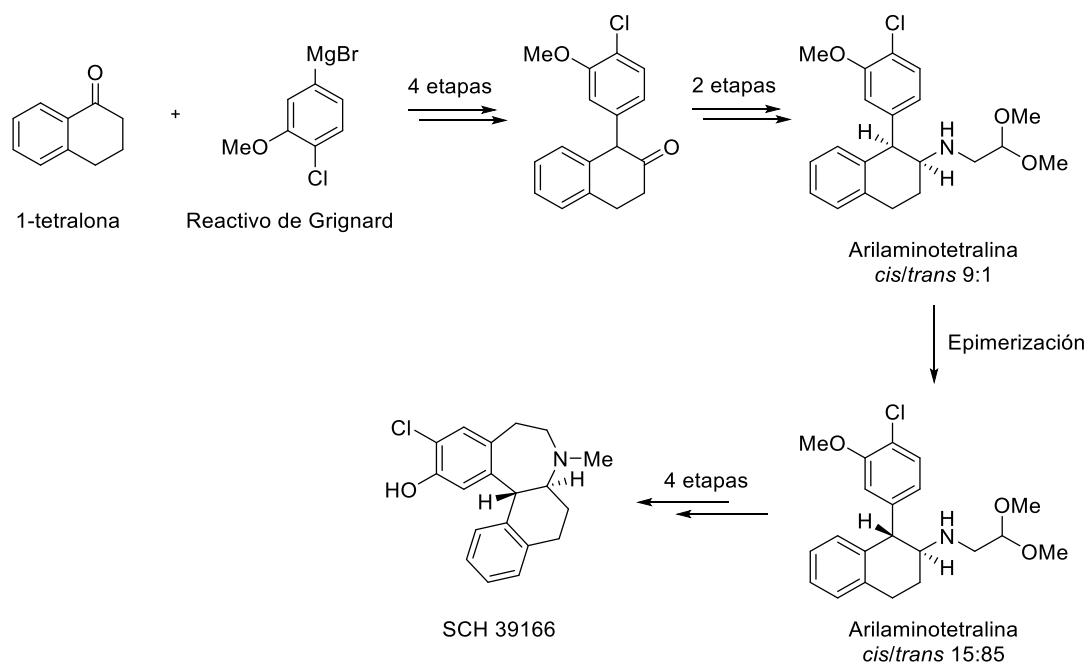
Síntesis basada en la desconexión (b)

Berger y *col.*² también realizaron la primera síntesis del SCH 39166 basada en la desconexión b). La estrategia sintética que llevaron a cabo consistía en una acilación de Friedel-Crafts de una arilaminotetralina (Esquema 3.2). Esta es previamente sintetizada mediante una arilación con un reactivo de Grignard de la 1-tetralona y posterior aminación reductiva de la cetona. Sin embargo, la reducción de la cetona no es selectiva, proporcionando una mezcla de diastereoisómeros en una relación *cis/trans* 9:1. Posteriormente, es necesario una etapa de epimerización debido a que la estereoquímica del producto obtenido no coincide con la que es activo biológicamente,³ obteniéndose así la arilaminotetralina como una mezcla de isómeros en una proporción *cis/trans* 15:85.

² J. Berger, W.K. Chang, E.H. Gold, J.W. Clader, *European Patent Application* 230270, **1987**.

³ a) J. Zhang, B. Xiong, X. Zhen, A. Zhang, *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 272-294. b) R. Feneck, *Drugs* **2007**, 67, 2023-2044. c) J.L. Neumeyer, N.S. Kula, J. Bergman, R.J. Baldessarini, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 474, 137-140.

Esquema 3.2: Primera síntesis total del SCH 39166 basada en la desconexión b)



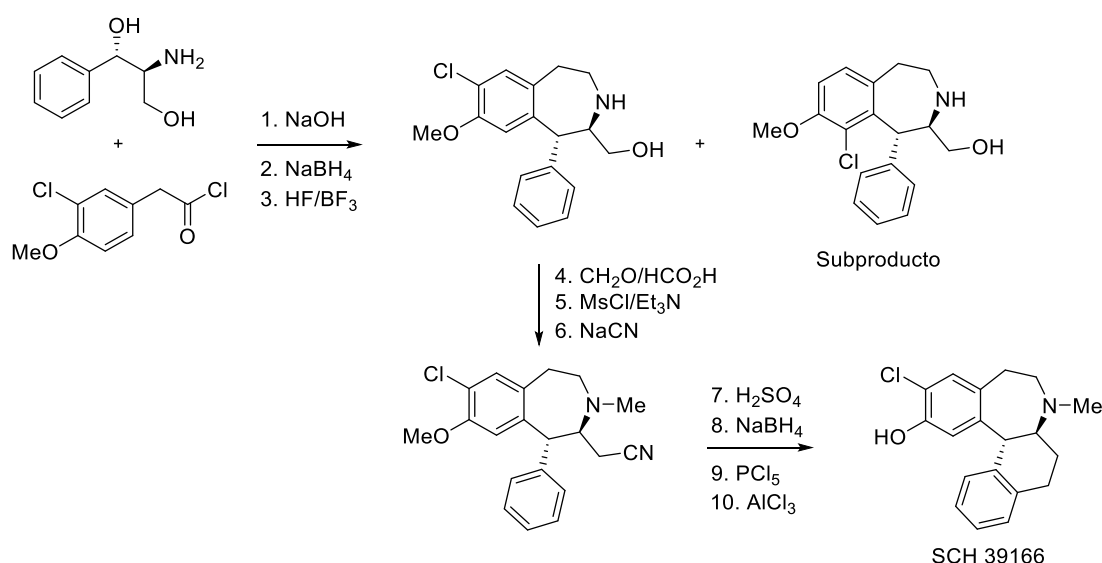
Existen otras estrategias sintéticas basadas en la *desconexión b)* que han sido empleadas para la obtención del SCH 39166, sin embargo, un análisis en profundidad de estas excede los límites de esta memoria.

Síntesis basada en la desconexión (c)

Wu y *col.*⁴ llevaron a cabo la síntesis del SCH 39166 a partir de una tetrahydro-3-benzazepina previamente sintetizada de manera regioselectiva mediante el empleo de un aminoalcohol quiral de partida (Esquema 3.3). La transformación del grupo hidroxilo en un grupo nitrilo con elongación de la cadena y ciclación del anillo C, conlleva muchas etapas y muy bajos rendimientos de reacción.

⁴ G. Wu, Y. Wong, M. Steinman, W. Tormos, D.P. Schumacher, G.M. Love, B. Shutts, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 359-364.

Esquema 3.3: Síntesis del SCH 39166 basada en la desconexión c)



En la última década, se han obtenido análogos del SCH 39166 para mejorar sus propiedades farmacológicas y que no sean degradados rápidamente en el organismo. Para ello, se han introducido diferentes sustituyentes en el anillo A y D, pero siempre empleando como precursor el SCH 39166.^{5,6}

Wu y *col.*⁵ describieron la síntesis de análogos del SCH 39166 introduciendo modificaciones en el anillo A (Esquema 3.4). Estas modificaciones estaban basadas en la sustitución del grupo hidroxilo catecólico por anillos heterocíclicos, lo cual había sido descrito previamente como una buena opción para disminuir la alta biodegradabilidad del SCH 39166 en el organismo. Este hecho es debido a que en ausencia de un grupo hidroxilo se produce un retraso en la inactivación del compuesto por glucuronidación, manteniéndolo más tiempo en el organismo, de tal manera que prolonga su actividad.⁷

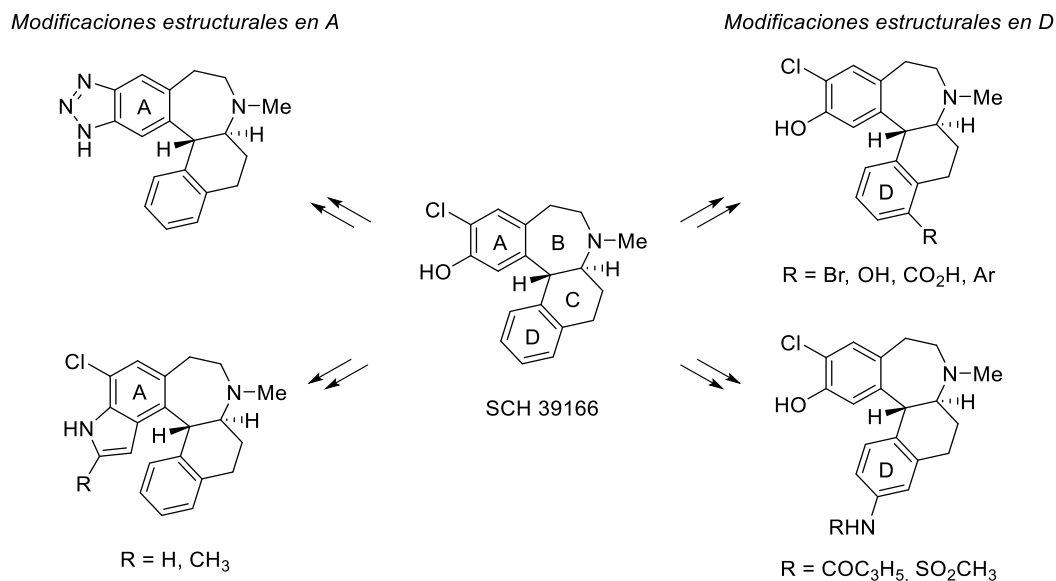
De igual forma, Quiang y *col.*^{6b} sintetizaron compuestos análogos del SCH 39166 introduciendo modificaciones en el anillo D (Esquema 3.4), para mejorar la baja biodisponibilidad oral del compuesto.

⁵ W. Wu, D.A. Burnett, R. Spring, W.J. Greenlee, M. Smith, L. Favreau, A. Fawzi, H. Zhang, J.E. Lachowicz, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 680-693.

⁶ a) T.K. Sasikumar, D.A. Burnett, W.J. Greenlee, M. Smith, A. Fawzi, H. Zhang, J.E. Lachowicz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 832-835. b) L. Qiang, T.K. Sasikumar, D.A. Burnett, J. Su, H. Tang, Y. Ye, R.D. Mazzola, Z. Zhu, B.A. McKittrick, W. J. Greenlee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 836-840.

⁷ a) R.E. Mewshaw, R.L. Zhao, X.J. Shi, K. Marquis, J.A. Brennan, H. Mazandarani, J. Coupet, T.H. Andree, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 271-274. b) J.L. Wright, T.F. Gregory, S.R. Kesten, P.A. Boxer, K.A. Serpa, L.T. Meltzer, L.D. Wise, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3408-3419.

Esquema 3.4: Modificaciones estructurales del SCH 39166



3.1.2 Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación

En nuestro laboratorio se ha estudiado la síntesis de análogos del SCH 39166, empleando diferentes metodologías para la formación del anillo C. En todas ellas se ha partido de las correspondientes tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas sintetizadas vía la transposición de Stevens. De tal forma que sería posible la obtención de una gran variedad de THBs tetracíclicas con un excelente control regio- y diastereoselectivo, lo cual es de gran interés para la síntesis del derivado restringido conformationalmente.

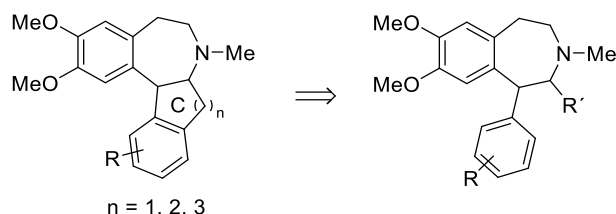
La síntesis de los análogos del SCH 39166 se abordó vía:

- Ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.
- Ciclación intramolecular de Heck.
- Reacción de Parham.

3.1.2.1 Estudio de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts

En primer lugar, se abordó la síntesis del correspondiente análogo del SCH 39166 vía ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. En esta etapa se estudió la ciclación sobre tetrahydro-3-benzazepinas convenientemente funcionalizadas en las posiciones 1 y 2 del esqueleto de la benzazepina. Con ello se pretendía evaluar la tendencia a la formación del derivado tetracíclico en función del tamaño del anillo formado (5, 6 o 7 miembros). Como se indica en el esquema siguiente, el tamaño del anillo C, dependerá de la naturaleza del grupo R'.

Esquema 3.5: Aproximaciones sintéticas para la obtención del análogo del SCH 39166 a partir de una tetrahidro-3-benzazepina



Aproximación sintética al anillo C de cinco miembros

La síntesis del análogo del SCH 39166 con un anillo C de 5 miembros se planteó como se indica en el Esquema 3.6, y tomando como modelo la tetrahidro-3-benzazepina 7,8-dimetoxilada con un fenilo en la posición 1 y un grupo éster en la posición 2. La transformación del éster en cloruro de ácido y posterior tratamiento de este bajo las condiciones de ciclación clásicas de Friedel Crafts,⁸ así como introduciendo variantes en dichas condiciones de reacción (temperatura, disolventes y catalizadores), no proporcionó en ningún caso el producto de ciclación.

Posteriormente, se emplearon otras condiciones de acilación de Friedel-Crafts como las descritas por Kangani⁹ o por Nishimoto¹⁰ que tampoco permitieron la obtención del producto ciclado.

Esquema 3.6: Aproximación sintética al anillo C de cinco miembros



Aproximaciones sintéticas al anillo C de seis miembros

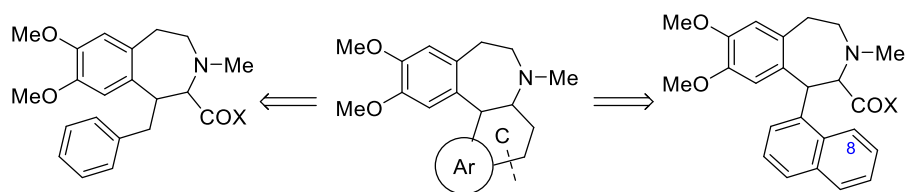
La síntesis del derivado tetracíclico con un anillo C de 6 miembros se planteó en base al análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 3.7, ya que tanto la 1-naftil como la 1-bencil tetrahidro-3-benzazepinas habían sido sintetizadas por el grupo y que aportarían el átomo de carbono adicional necesario para la formación del ciclo de seis miembros.

⁸ L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, USA, **2005**, p. 176-177.

⁹ C.O. Kangani, B.W. Day, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2645-2648.

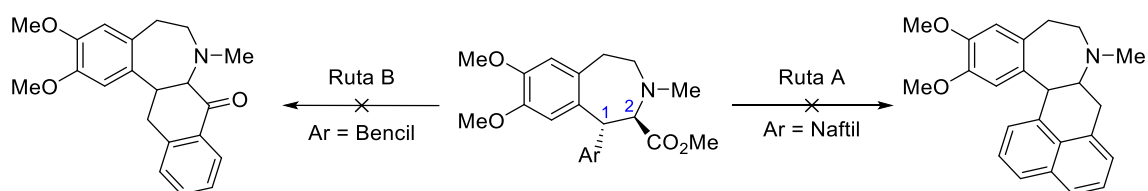
¹⁰ Y. Nishimoto, S.A. Babu, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9465-9468.

Esquema 3.7: Análisis retrosintético para la obtención del análogo del SCH 39166 con un anillo C de 6 miembros



Inicialmente, se evaluó la formación del derivado del SCH 39166 con un anillo C de seis miembros empleando la 1-naftil-3-benzazepina como producto de partida, en la que el cierre del anillo se haría a través de la posición 8 del naftaleno. La síntesis se abordó con las condiciones clásicas de ciclación de Friedel-Crafts⁸ previa formación del cloruro de ácido, no observándose en ningún caso el producto deseado (Ruta A del Esquema 3.8).

Esquema 3.8: Aproximaciones sintéticas al anillo C de seis miembros



Este hecho hace suponer que la disposición *trans* de los sustituyentes en los carbonos C-1 y C-2 podría ser una dificultad para el proceso de ciclación.

Para solventar este problema, se propuso el empleo de la 1-bencil-3-benzazepina sustituida en la posición 2 con un éster metílico. De esta manera, el sustituyente en la posición 1 al presentar menos impedimento de giro, podía facilitar el acercamiento con el carbonilo de la posición 2. Sin embargo, el tratamiento de este derivado tras la hidrólisis del éster y posterior formación del haluro de ácido con cloruro de aluminio o pentóxido de fósforo (Ruta B del Esquema 3.8) tampoco dio lugar al producto de ciclación deseado.

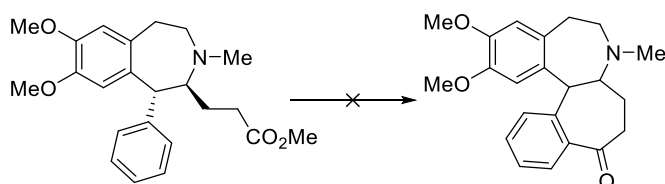
Aproximaciones sintéticas al anillo C de siete miembros

Para la formación del anillo de siete miembros se eligió como producto de partida, la tetrahidro-3-benzazepina con un sustituyente metoxycarbonilvinil en el carbono C-2.

Tras la reducción del doble enlace por hidrogenación catalítica del metoxycarbonilvinil derivado y posterior hidrólisis básica del éster metílico se obtuvo el ácido que se utilizaría como producto de partida. El tratamiento de este bajo las mismas

condiciones de acilación de Friedel-Crafts antes indicadas, dio un crudo complejo en el que no se identificó el producto de ciclación deseado. De igual forma, el tratamiento del ácido con pentóxido de fósforo¹¹ tampoco dio lugar al producto de ciclación.

Esquema 3.9: Aproximación sintética al anillo C de siete miembros



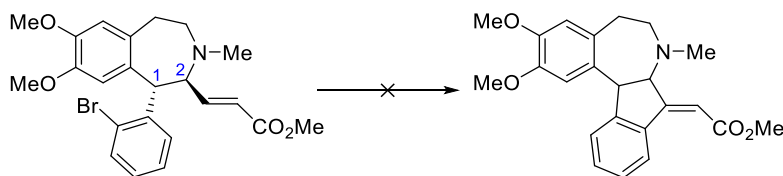
La ausencia de producto de ciclación bajo las condiciones de Friedel-Crafts llevó a utilizar otros métodos alternativos de ciclación.

3.1.2.2 Estudio de la ciclación intramolecular de Heck

La reacción de Heck¹² se llevó a cabo con el derivado bromado que se muestra en el Esquema 3.10. En primer lugar, se intentó la ciclación intramolecular de Heck empleando $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ como catalizador, Et_3N como base y CH_3CN como disolvente, pero bajo estas condiciones se obtuvo un crudo complejo de difícil interpretación debido a la degradación del producto de partida.

Por otro lado, la modificación del catalizador de Pd ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) y las condiciones de reacción (AcONa como base y DMF como disolvente), tampoco permitió la obtención del producto tetracíclico deseado, si no que proporcionó un crudo complejo.

Esquema 3.10: Aproximación sintética para la formación del derivado del SCH 39166 mediante la ciclación intramolecular de Heck



¹¹ B. Tewes, B. Frehland, D. Schepmann, K. Schmidtke, T. Winckler, B. Wünsch, *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 687-695.

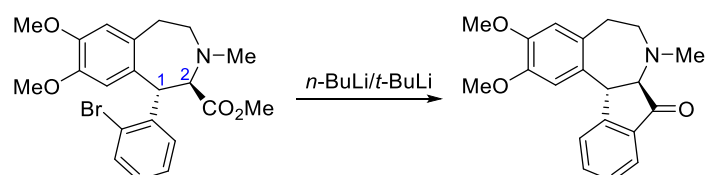
¹² a) K.C. Majumdar, S. Samanta, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4866-4869. b) Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Academic Press, USA, **2005**, p. 196-197. c) A.B. Dounay, L.E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963.

3.1.2.3 Estudio de la ciclación de Parham

Finalmente, se intentó la ciclación vía la reacción de Parham,¹³ basada en la ciclación intramolecular de un arillitio como intermedio y un derivado de ácido como electrófilo interno.

El tratamiento de la tetrahydro-3-benzazepina bromada con *n*-butil litio en THF y bajo las condiciones de reacción descritas en bibliografía,¹⁴ dio lugar a trazas del producto ciclado. Sin embargo, el empleo de una mezcla de *n*-butil litio y *tert*-butil litio,¹⁵ proporcionó la THB tetracíclica que se observa en el Esquema 3.11 con un rendimiento del 32%.

Esquema 3.11: Aproximación sintética para la formación del derivado del SCH 39166 vía la ciclación de Parham



Aunque el rendimiento no fue muy bueno, pensamos que la configuración *trans* de la tetrahydro-3-benzazepina de partida no es un impedimento importante para la ciclación.

3.2 Resultados y discusión

3.2.1 Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas tetracíclicas análogas del SCH 39166

En este capítulo, nos planteamos la síntesis de análogos del SCH 39166 utilizando algunas de las tetrahydro-3-benzazepinas (THBs) previamente sintetizadas como precursoras.

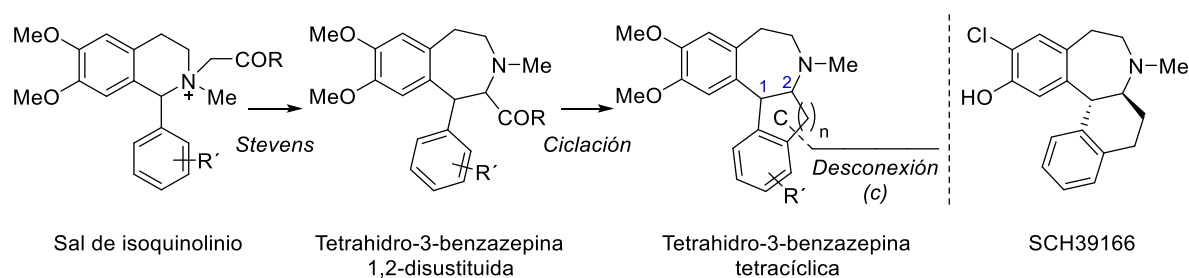
Como se indica en el siguiente esquema, la formación del anillo C se llevará a cabo en la última etapa de la ruta sintética, basada en la desconexión c) según se describe en el apartado 3.1.1.

¹³ a) M.N. Abdullah, S. Arrasate, E. Lete, N. Sotomayor, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1323-1332. b) J. Ruiz, A. Ardeo, R. Ignacio, N. Sotomayor, E. Lete, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3311-3324.

¹⁴ L. Ollero, L. Castedo, D. Dominguez, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4445-4456.

¹⁵ C.R. Hurt, R. Lin, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 225-233.

Esquema 3.12: Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas



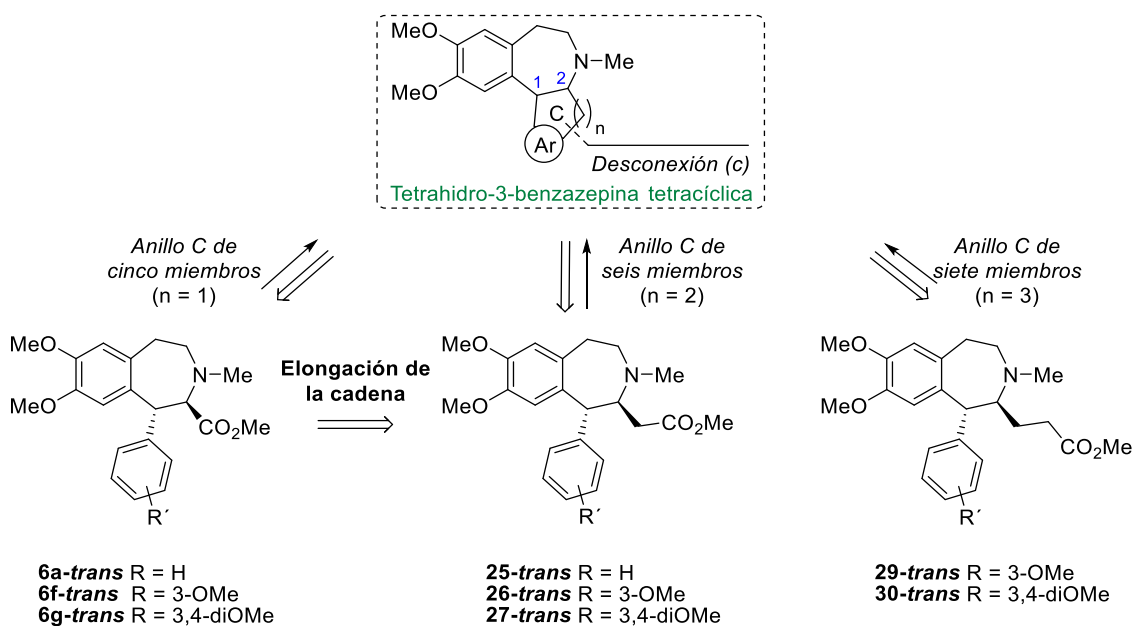
Entre las distintas estrategias sintéticas descritas para la formación del anillo C, nos centraremos en la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.

3.2.1.1 Estudio de la ciclación de Friedel-Crafts en la síntesis de análogos del SCH 39166

El elevado número de 1-aryl tetrahidro-3-benzazepinas descritas en el capítulo anterior, pueden ser punto de partida para la síntesis de derivados tetracíclicos análogos del SCH 39166.

En función de la naturaleza del sustituyente en el carbono C-2 se podrá controlar el tamaño del anillo C, tal como se muestra en el Esquema 3.13 y donde se indican en cada caso las THBs precursoras.

Esquema 3.13: Aproximaciones a la síntesis de análogos del SCH 39166 basadas en una ciclación de Friedel-Crafts



La primera aproximación sintética está basada en la obtención de las tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas con un anillo C de cinco miembros. Es la aproximación más directa pues los precursores son las THBs **6a-trans**, **6f-trans** y **6g-trans** ya descritas.

La síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas con anillo C de seis miembros se abordó a partir de las THBs **25-trans**, **26-trans** y **27-trans**, que se prepararon a partir de las THBs **6a-trans**, **6f-trans** y **6g-trans** mediante elongación de la cadena del sustituyente de la posición 2, como se describe en este capítulo.

Asimismo, la síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas con un anillo C de siete miembros, se abordó a partir de los derivados **29-trans** y **30-trans**, obtenidos por hidrogenación catalítica del doble enlace de las THBs **6j-trans** y **6k-trans**, que se describe también en este capítulo.

Aproximación a la síntesis del anillo C de cinco miembros

Con el objetivo de obtener las tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas con un anillo C de cinco miembros, comenzamos el estudio de la ciclación con el derivado **6a-trans**, llevando a cabo la hidrólisis básica del grupo,¹⁶ seguida de la formación del cloruro de ácido y tratamiento de este con tricloruro de aluminio bajo las condiciones de reacción descritas en la literatura¹⁷ (Esquema 3.14). Bajo estas condiciones se obtuvo un crudo de reacción complejo, con un ¹H-RMN de difícil interpretación y en el que no se detectó la presencia de la THB tetracíclica. Si bien la sal potásica, resultante de la hidrólisis del éster, se caracterizó por ¹H-RMN, la posterior ciclación del cloruro de ácido resultó infructuosa. Resultados negativos se obtuvieron también con otras condiciones de acilación de Friedel-Crafts.¹⁸

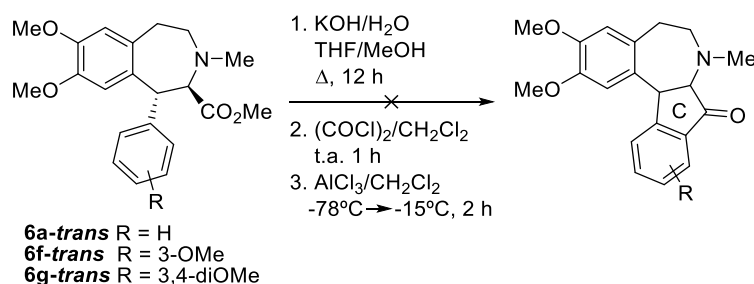
La ausencia del producto de ciclación puede ser debida a la falta de activación del anillo aromático o bien a la tensión del anillo final de 5 miembros. Para solventar el primer problema, se ha aplicado la misma secuencia de reacciones a las THBs **6f-trans** y **6g-trans**, con grupos metoxilos en el fenilo de la posición 1 que activan el anillo para la acilación de Friedel-Crafts. Al igual que en el caso anterior, las sales potásicas se aislaron y caracterizaron por ¹H-RMN, pero el resto de la secuencia sintética condujo a crudos de reacción complejos.

¹⁶ C. Liu, T. Luo, E.S. Feura, C. Zhang, N.L. Rosi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10508-10511.

¹⁷ K. Negash, D.E. Nichols, V.J. Watts, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2140-2147.

¹⁸ K.G. Pinney, J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3125-3133.

Esquema 3.14: Reacción de Friedel-Crafts de las tetrahydro-3-benzazepinas **6a-trans**, **6f-trans** y **6g-trans** con AlCl_3

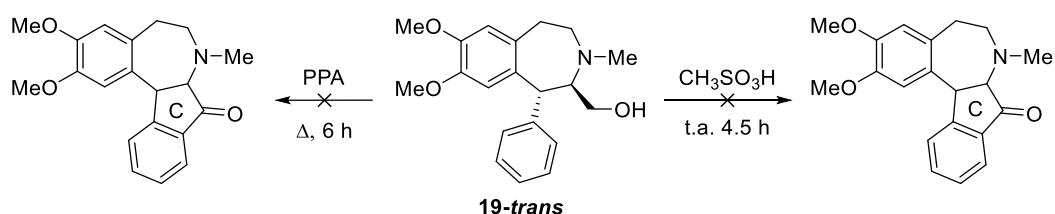


La formación del anillo central C, también se ha intentado mediante una alquilación de Friedel-Crafts a partir del alcohol derivado de la THB **6a-trans**. Así, la reducción del éster metílico con hidruro de litio y aluminio proporcionó el alcohol **19-trans** con un rendimiento del 87% y que fue caracterizado por RMN. (Esquema 3.15).

De su espectro de ^1H -RMN destacamos el doblete del metileno del grupo hidroximetilo a $\delta = 3.45$ ppm así como el doblete del hidrógeno H-1 a $\delta = 4.04$ ppm y el doble triplete del hidrógeno H-2 a $\delta = 3.56$ ppm. El valor de la $J_{1,2} = 6.0$ Hz está de acuerdo con la configuración relativa *trans* que presentan estos hidrógenos. En ^{13}C -RMN, es destacable la presencia de una señal nueva a $\delta = 60.5$ ppm perteneciente al metileno unido al alcohol.

La alquilación de Friedel-Crafts con el alcohol **19-trans** se ha llevado a cabo con distintos agentes activantes, pero con resultados no satisfactorios. Así, con el ácido polifosfórico¹⁹ lo que se obtuvo fue un crudo complejo en el que no fue posible identificar el producto ciclado, y con el ácido metano sulfónico²⁰ se recuperó el producto de partida (Esquema 3.15).

Esquema 3.15: Condiciones de alquilación de Friedel-Crafts aplicadas a la tetrahydro-3-benzazepina **19-trans**



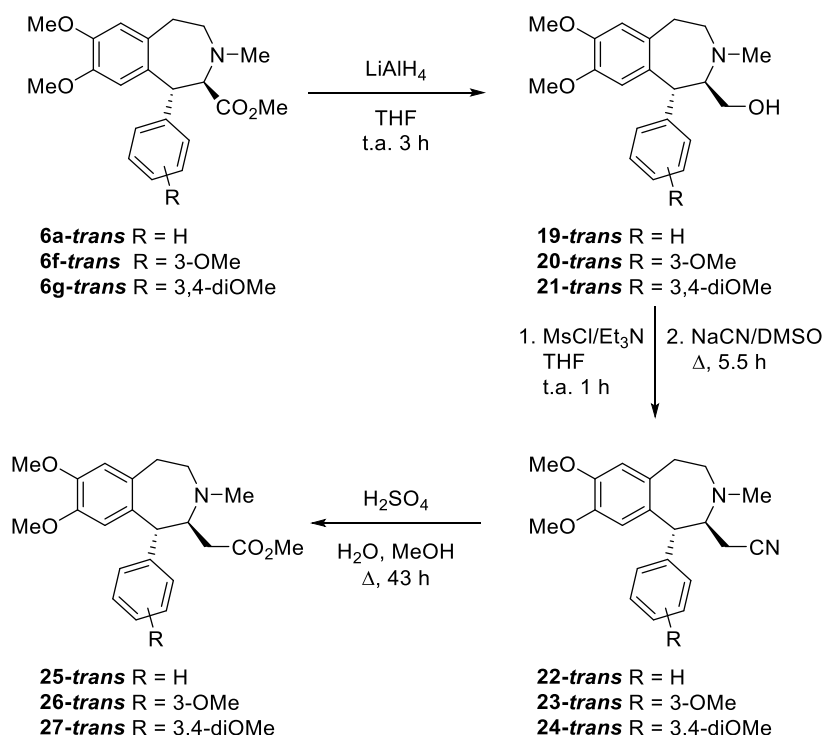
¹⁹ D.L. Minor, S.D. Wyrick, P.S. Charifson, V.J. Watts, D.E. Nichols, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4317-4328.

²⁰ J.G. Berger, W. Chang, J.W. Clader, D. Hou, R.E. Chipkin, A.T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1913-1921.

Aproximación a la síntesis del anillo C de seis miembros

Para abordar la síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas tetracíclicas con un anillo C de seis miembros a partir de las THBs **6a-trans**, **6f-trans** y **6g-trans**, fue necesario realizar una serie de transformaciones de grupos funcionales en el sustituyente de la posición 2 según la metodología descrita en bibliografía.⁴ La secuencia sintética que se llevó a cabo se muestra en el Esquema 3.16.

Esquema 3.16: Transformaciones de grupos funcionales sobre las tetrahidro-3-benzazepinas **6a-trans**, **6f-trans** y **6g-trans**



La estructura de los compuestos obtenidos se confirmó por RMN de protón y de carbono.

En los espectros de los alcoholes **20-trans** y **21-trans**, de forma similar a la anteriormente descrito para **19-trans**, es destacable la señal del nuevo metileno centrada a $\delta \approx 3.5$ ppm en ^1H -RMN y a $\delta \approx 60.5$ ppm en ^{13}C -RMN. Asimismo, los hidrógenos H-1 ($\delta \approx 4.0$ ppm) y H-2 ($\delta \approx 3.6$ ppm) mantienen el valor de la $J_{1,2} \approx 6.0$ Hz, de acuerdo con la configuración relativa *trans* entre ellos. Los hidrógenos de los carbonos C-4 y C-5 están muy bien resueltos, mostrando cuatro señales como doble dobletes o doble tripletes entre 3.3 y 2.5 ppm.

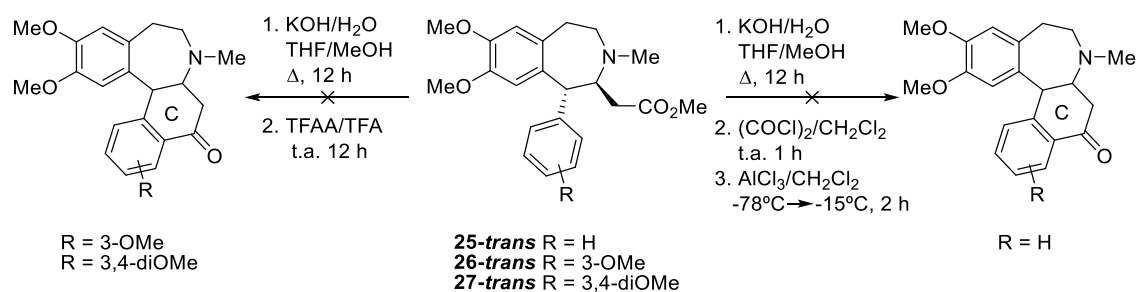
En el caso de los ciano derivados **22-trans**, **23-trans** y **24-trans** los hidrógenos del metileno α al CN se diferencian bien, mostrando dos señales como doble dobletes a $\delta \approx 2.5$ y $\delta \approx 2.2$ ppm con constante de acoplamiento geminal de 16.4 Hz. El carácter

diasterotópico de estos hidrógenos se manifiesta también en la multiplicidad de los hidrógenos H-2 que aparecen como doble doble dobletes centrados a $\delta \approx 4.0$ ppm. Los hidrógenos H-1 se desapantallan con respecto a los compuestos anteriores, resonando a $\delta \approx 4.3$ -4.4 ppm como dobletes con $J_{1,2} \approx 5.0$ -5.2 Hz, de acuerdo también con la configuración relativa *trans* entre ellos. Los hidrógenos de los carbonos C-4 y C-5 están muy bien resueltos, mostrando cuatro señales como doble doble dobletes entre 2.9 y 2.4 ppm. En el espectro de ^{13}C -RMN es característica la presencia de dos señales del sustituyente cianometil a $\delta \approx 119$ y ≈ 13 ppm.

En los espectros de ^1H -RMN de los ésteres **25-trans**, **26-trans** y **27-trans** es destacable las señales de los hidrógenos del metileno en α al grupo éster, como dos doble dobletes a $\delta \approx 2.6$ y ≈ 2.2 ppm con constante de acoplamiento geminal de ≈ 15.0 Hz, así como una señal del metoxilo del éster a $\delta \approx 3.6$ ppm. En estos derivados los hidrógenos del anillo de tetrahydro-3-benzazepina aparecen poco resueltos, no obstante muestran buena correlación entre ellos y en los caso que se ha podido medir la $J_{1,2}$ muestra un valor de ≈ 5.0 Hz. En ^{13}C -RMN el metileno en α resuena a $\delta \approx 30$ ppm y las señales del éster a $\delta \approx 174$ y ≈ 56 ppm.

Tras la obtención de las tetrahydro-3-benzazepinas **25-trans**, **26-trans** y **27-trans** se procedió a realizar la ciclación de Friedel-Crafts. En primer lugar, se eligió la THB **25-trans** que tras una hidrólisis básica del éster metílico¹⁶ se trató con cloruro de oxalilo y posteriormente con tricloruro de aluminio¹⁷ a baja temperatura (Esquema 3.17). El resultado obtenido no fue alentador ya que no se aisló el producto de ciclación deseado. La variación en las condiciones de reacción tampoco permitió la identificación del producto tetracíclico en los crudos de reacción.

Esquema 3.17: Reacción de Friedel-Crafts de las tetrahydro-3-benzazepinas **25-trans**, **26-trans** y **27-trans**



A continuación, se estudió la ciclación de **26-trans** y **27-trans**, ya que presentan metoxilos en el fenilo de la posición 1 que activan este anillo para la ciclación intramolecular. En este caso, se propuso llevar a cabo la ciclación de Friedel-Crafts

empleando una mezcla de anhídrido y ácido trifluoroacético (TFAA/TFA) sobre un ácido, de acuerdo con las condiciones de reacción recientemente descritas²¹ (Esquema 3.17).

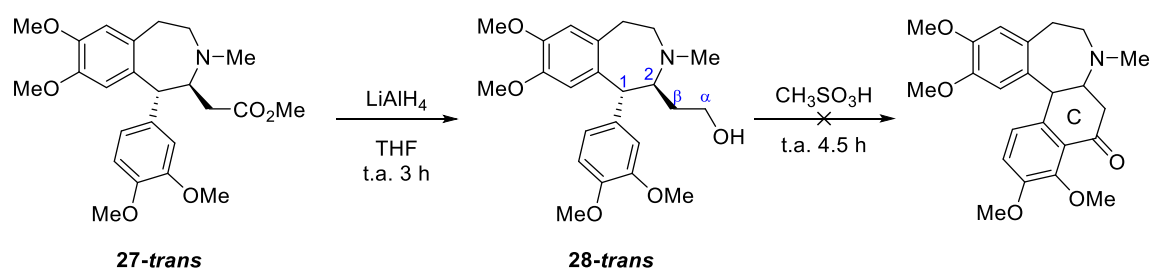
La hidrólisis básica del grupo éster de la THB **26-trans**, dio la correspondiente sal potásica, que una vez caracterizada por RMN y transformada en ácido, se trató con TFAA/TFA. En el crudo de reacción fue posible identificar un producto diferente del producto de partida pero que no coincidía con el producto de ciclación deseado. Este producto presentaba una estructura abierta muy característica por la multiplicidad apreciada en los hidrógenos de la zona aromática del espectro de ¹H-RMN.

Un tratamiento análogo a la THB **27-trans** proporcionó un crudo de difícil interpretación en el que no se detectó benzazepina tetracíclica.

En el caso del derivado dimetoxilado en el fenilo se estudió también la alquilación de Friedel-Crafts. Para ello, la THB **27-trans** se redujo con hidruro de litio y aluminio para obtener el alcohol **28-trans** con un 96% de rendimiento (Esquema 3.18). En su espectro de ¹H-RMN destacamos las señales de los metilenos del sustituyente en el carbono C-2, a $\delta = 3.70$ ppm los dos hidrógenos H- β y a $\delta = 1.92$ y 1.42 ppm cada uno de los hidrógenos H- α . Los hidrógenos H-1 y H-2, a $\delta = 3.96$ y 3.70 ppm respectivamente, mantienen la $J_{1,2}$ de 6.5 Hz característica de la configuración relativa *trans* entre ellos. Los hidrógenos de los carbonos C-4 y C-5 están muy bien resueltos, mostrando cuatro señales como doble doblete o doble tripletes entre 3.1 y 2.5 ppm. En ¹³C-RMN los carbonos C- α y C- β respecto al hidroxilo se observan a $\delta = 63.3$ y 31.0 ppm respectivamente.

El tratamiento del compuesto **28-trans** con el ácido metanosulfónico bajo las condiciones previamente descritas²⁰ (Esquema 3.18), dio un crudo de reacción complejo en el que no se pudo apreciar producto de ciclación.

Esquema 3.18: Reacción de alquilación de Friedel-Crafts aplicada a la tetrahydro-3-benzazepina **28-trans**



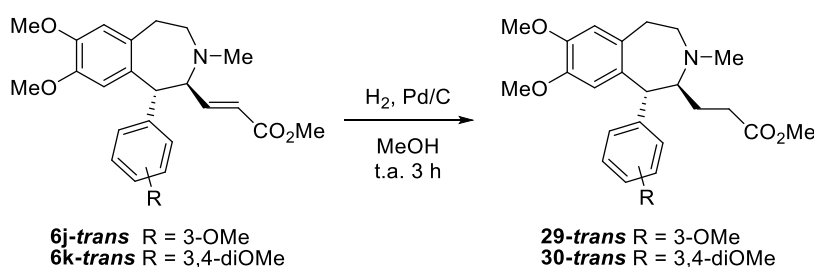
²¹ G. Liu, B. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 859-872.

A pesar de disponer de las tetrahydro-3-benzazepinas con sustituyentes dadores y del mayor tamaño del anillo C deseado, todos los intentos de ciclación no han proporcionado los resultados esperados. No obstante, y no con mucha esperanza, estudiamos la ciclación hacia el anillo de 7 miembros como ya nos habíamos propuesto.

Aproximación a la síntesis del anillo C de siete miembros

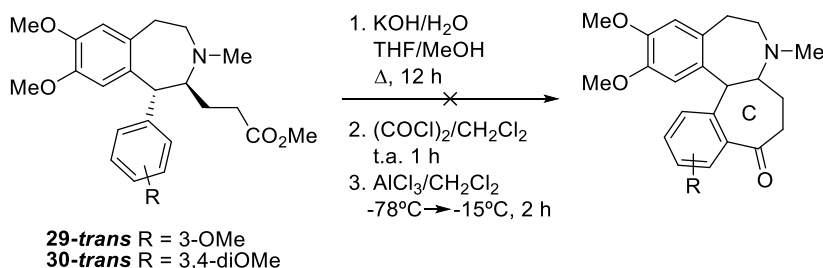
La síntesis de análogos del SCH 39166 con un anillo C de siete miembros, se estudió empleando la acilación de Friedel-Crafts y a partir de los ésteres **29-trans** y **30-trans**. La hidrogenación catalítica del enlace vinílico de las THBs **6j-trans** y **6k-trans**, proporcionó los compuestos **29-trans** y **30-trans** en rendimientos casi cuantitativos y sin necesidad de una posterior purificación (Esquema 3.19). Los compuestos se caracterizaron por espectroscopia de RMN, que confirman la reducción del doble enlace por la presencia de cuatro hidrógenos alifáticos ($\delta \approx 3.2\text{-}1.7$ ppm) y dos carbonos alrededor de 32 y 24 ppm.

Esquema 3.19: Hidrogenación catalítica de las tetrahydro-3-benzazepinas **6j-trans** y **6k-trans**



La hidrólisis básica del éster metílico,¹⁶ el tratamiento con cloruro de oxalilo y posteriormente con tricloruro de aluminio¹⁷ a baja temperatura, dio un crudo complejo en el que no fue posible aislar el producto ciclado (Esquema 3.20).

Esquema 3.20: Reacción de Friedel-Crafts de las tetrahydro-3-benzazepinas **29-trans** y **30-trans** con AlCl_3

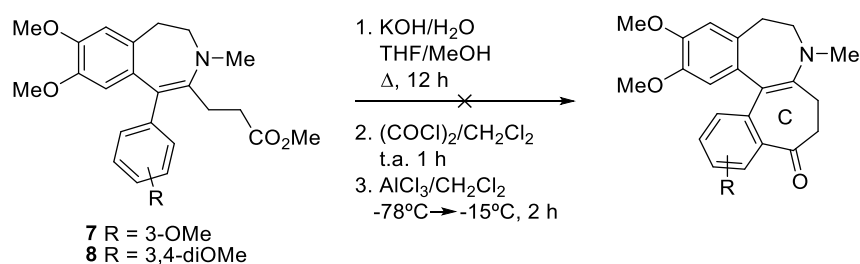


Resultados similares se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo a mayor temperatura (temperatura ambiente y reflujo).

Tras los infructuosos resultados obtenidos en los diversos intentos de ciclación para obtener productos tetracíclicos con un anillo C de seis y siete miembros, abordamos la acilación de Friedel-Crafts sobre las dihidrobenzazepinas **7** y **8**.

En ellas, la presencia de un doble enlace en la posición 1 y 2 del esqueleto de la benzazepina, elimina la dificultad que podría implicar la configuración *trans* de las THBs anteriores. Sin embargo, siguiendo con ellas la misma secuencia sintética que en los casos anteriores, los resultados fueron también negativos (Esquema 3.21).

Esquema 3.21: Reacción de Friedel-Crafts de las dihidro-3-benzazepinas **7** y **8** con AlCl_3



El empleo de temperaturas de reacción más altas (temperatura ambiente o reflujo) proporcionó resultados similares.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede concluir que el tamaño del anillo C, la falta de activación del fenilo de la posición 1 y la disposición espacial de los sustituyentes en las posiciones 1 y 2, no son los únicos factores que influyen en la ciclación intramolecular para la obtención de las tetrahydro-3-benzazepinas tetracíclicas. Realmente, los productos resultantes de la hidrólisis de los ésteres han sido bien caracterizados, pero no tenemos evidencia de la formación de los haluros de ácidos correspondientes, que serían los que deben dar la reacción de acilación de Friedel-Crafts.

3.2.2 Estudio conformacional de las tetrahydro-3-benzazepinas 6f-*trans*, 26-*trans*, 29-*trans* y el producto de eliminación 7

El estudio conformacional de las tetrahydro-3-benzazepinas arriba indicadas, que han sido los productos de partida para estudiar la ciclación hacia los derivados tetracíclicos (apartado 3.2.1.1), se ha llevado a cabo empleando el programa *Gaussian* 9,²² que permite la realización de distintos tipos de cálculos computacionales. Las moléculas se han optimizado inicialmente utilizando la mecánica molecular²³ y posteriormente se han usado cálculos semiempíricos (PM6).²⁴ El posterior estudio de las conformaciones obtenidas más estables permite determinar diversos parámetros estructurales como distancias y ángulos de enlace. En particular, la medida del ángulo de torsión $\phi(\text{H1-C1-C2-H2})$ en las distintas THBs hace posible el cálculo de la constante de acoplamiento por la ecuación de Karplus²⁵ o la de Altona.²⁶ La comparación entre la constante de acoplamiento calculada y la experimental, obtenida mediante la interpretación del espectro de ^1H -RMN, permite correlacionar los datos experimentales con la estructura tridimensional de las moléculas.

Existen distintas conformaciones que pueden adoptar las tetrahydro-3-benzazepinas dependiendo de los sustituyentes que presenten. Las conformaciones más estables se muestran en la siguiente figura:²⁷



Figura 3.2: Principales conformaciones para el anillo nitrogenado de las tetrahydro-3-benzazepinas

²² Gaussian 09: Revision **A.1**, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

²³ TINKER 8: J.A. Rackers, M.L. Laury, C. Lu, Z. Wang, L. Lagardère, J.P. Piquemal, P. Ren, J.W. Ponder, "A Modular Software Package for Molecular Design and Simulation", *J. Chem. Theory Comput.* **2018**, *14*, 5273-5289.

²⁴ PM6: J.J. P. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods. V. Modification of NDDO approximations and application to 70 elements," *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173-213.

²⁵ M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15. b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.

²⁶ L.A. Donders, F.A.A.M. de Leeuw, C. Altona, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 556-563.

²⁷ P. Trigo-Mouriño, M.C. de la Fuente, R.R. Gil, V.M. Sánchez-Pedregal, A. Navarro-Vázquez, *Chem.: Eur. J.* **2013**, *19*, 14989-14997.

Las THBs sin sustitución presentan como conformación de menor energía la de “silla corona” pudiendo ser también ésta la conformación preferente para las tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas en función del impedimento estérico de los sustituyentes.

3.2.2.1 Modelizado de la tetrahydro-3-benzazepina 6f-trans

En primer lugar, se lleva a cabo el estudio conformacional de la tetrahydro-3-benzazepina **6f-trans**, que se empleó como producto de partida para la formación del derivado tetracíclico con un anillo C de cinco miembros. Para ella se han encontrado dos conformaciones de menor energía y en ambas el anillo de tetrahydro-3-benzazepina presenta una conformación de “silla corona”, diferenciándose entre sí las dos conformaciones por la disposición de los sustituyentes en las posiciones 1 y 2.

En la conformación I estos sustituyentes ocupan una disposición ecuatorial y el átomo de nitrógeno se encuentra encima del plano que forman los carbonos C-1, C-2, C-4 y C-5. En la conformación II estos sustituyentes ocupan una disposición axial quedando el átomo de nitrógeno debajo del plano antes referido.

En la figura y tabla siguientes se indican las conformaciones más estables y las medidas de ángulos, distancias y energía que hemos considerado más representativas.

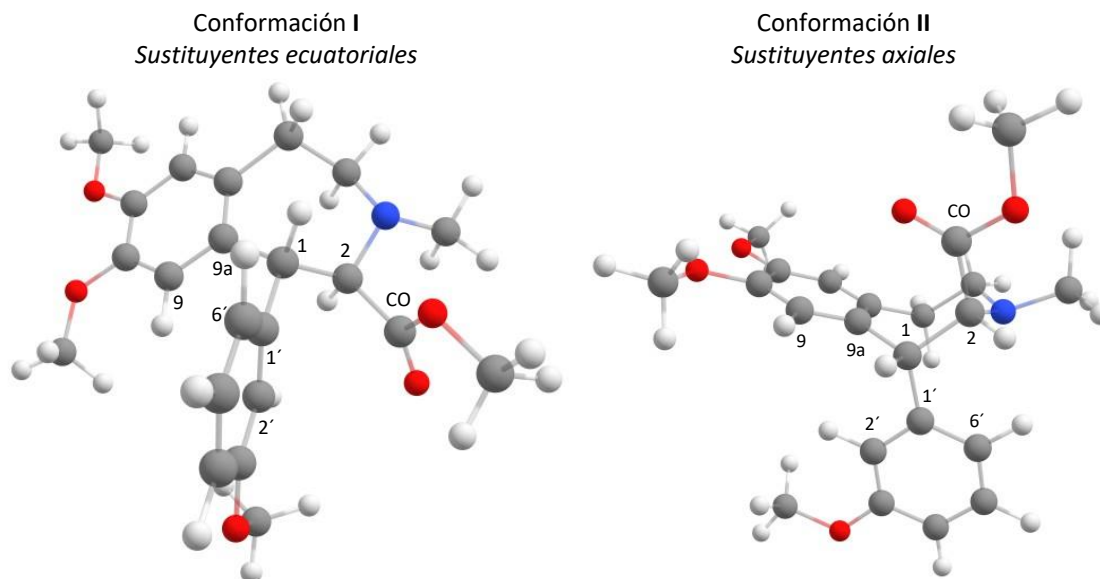


Figura 3.3: Conformaciones más estables obtenidas para la tetrahydro-3-benzazepina **6f-trans**

Tabla 3.1: Datos más relevantes para cada una de las conformaciones

	Conformación I	Conformación II
$\phi(\text{H1-H2})/J_{1,2}$	155°/9.2 Hz	51°/5.2 Hz
$\phi(\text{C9-C9a-C1-C1}')$	-15°	109°
$\phi(\text{C9a-C1-C1}'-\text{C6}')$	-100°	-145°
$r(\text{H1-H2})$	3.1 Å	2.3 Å
$r(\text{CO-C2}')$	2.9 Å	5.0 Å
$r(\text{CO-C6}')$	3.7 Å	4.5 Å
E(MM3)	36.64 Kcal / mol	37.21 Kcal / mol

La medida del ángulo de torsión $\phi(\text{H1-C1-C2-H2})$ y la consecuente aplicación de la ecuación Altona, nos da información sobre el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$.

La disposición espacial del fenilo de la posición 1 con respecto al anillo A, viene determinada por los ángulos de torsión $\phi(\text{C9-C9a-C1-C1}')$ y $\phi(\text{C9a-C1-C1}'-\text{C6}')$.

La distancia de enlace entre los centros reactivos CO y C-6' o entre CO y C-2' nos va a indicar la posibilidad o no de ciclación.

En el caso de la conformación I, el cálculo de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ da un valor de aproximadamente 9.2 Hz, mientras que en la conformación II el valor es de 5.2 Hz. El valor experimental encontrado para este compuesto es de 6.5 Hz, bastante más próximo al valor de la conformación II por lo que cabe pensar que, aunque ambas estructuras se encuentren en un equilibrio conformacional, la conformación II sea la preferente a pesar de ser menos favorecida energéticamente. (Queremos resaltar aquí que estos cálculos se han llevado a cabo para la molécula aislada y no tienen en cuenta la influencia del disolvente sobre el equilibrio conformacional).

La disposición espacial del fenilo de la posición 1 con respecto al anillo A, difiere entre ambas conformaciones como se observa en la figura y viene determinada por los ángulos de torsión $\phi(\text{C9-C9a-C1-C1}')$ y $\phi(\text{C9a-C1-C1}'-\text{C6}')$.

Teniendo en cuenta que el compuesto **6f-trans** era el producto de partida para la formación del derivado tetracíclico vía una acilación de Friedel-Crafts, conocer la distancia entre los centros reactivos es un factor importante.

Si se analiza la distancia entre el grupo carbonilo, que debe actuar como electrófilo una vez esté transformado en el haluro de ácido, y los carbonos C-2' o C-6' con los que debe formar el nuevo enlace, encontramos unos valores de 2.9 y 3.7 Å en la conformación I y de 4.5 y 5.0 Å en la conformación II, valores estos últimos suficientemente grandes para que la ciclación intramolecular no tenga lugar.

No se ha realizado la modelización para el haluro de ácido que sería el reactivo atacante y tampoco se ha tenido en cuenta la coordinación del ácido de Lewis con el

carbonilo, que ejercería un gran efecto estérico pudiendo estabilizar más aún la conformación II.

3.2.2.2 Modelizado de la tetrahidro-3-benzazepina **26-trans**

De forma análoga, se lleva a cabo el estudio conformacional de la tetrahidro-3-benzazepina **26-trans**, que se empleó como producto de partida para la formación del derivado tetracíclico con un anillo C de seis miembros.

Las dos conformaciones de menor energía encontradas, presentan para el anillo de tetrahydrobenzazepina una conformación de “silla corona”, diferenciándose entre sí las dos conformaciones por la disposición de los sustituyentes en las posiciones 1 y 2.

En la conformación I estos sustituyentes ocupan una disposición ecuatorial y el átomo de nitrógeno se encuentra encima del plano que forman los carbonos C-1, C-2, C-4 y C-5. En la conformación II estos sustituyentes ocupan una disposición axial quedando el átomo de nitrógeno debajo del plano antes referido.

En la Figura 3.4 indicamos las conformaciones más estables y en la Tabla 3.2 se muestran las medidas de ángulos, distancias y energía que hemos considerado más representativas.

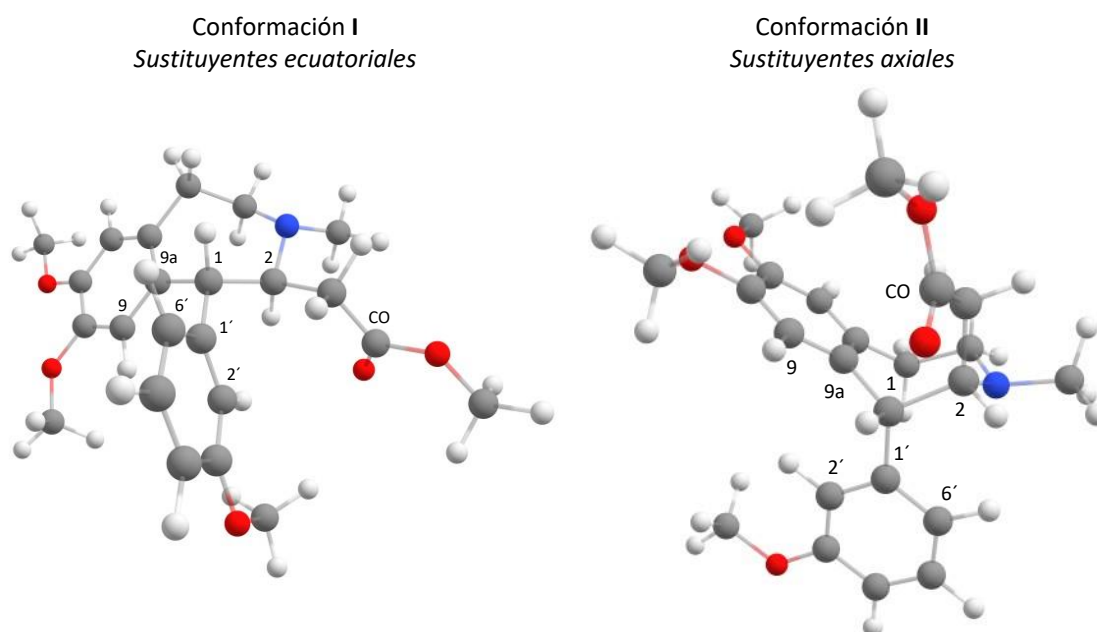


Figura 3.4: Conformaciones más estables obtenidas para la tetrahidro-3-benzazepina **26-trans**

Tabla 3.2: Datos más relevantes para cada una de las conformaciones

	Conformación I	Conformación II
$\phi(\text{H1-H2})/J_{1,2}$	-167°/10.8 Hz	47°/5.7 Hz
$\phi(\text{C9-C9a-C1-C1}')$	-15°	113°
$\phi(\text{C9a-C1-C1}'-\text{C6}')$	-95°	-149°
$r(\text{H1-H2})$	3.1 Å	2.3 Å
$r(\text{CO-C2}')$	3.5 Å	5.5 Å
$r(\text{CO-C6}')$	4.7 Å	5.2 Å
E(MM3)	43.63 Kcal / mol	38.70 Kcal / mol

La medida del ángulo diedro entre los hidrógenos H-1 y H-2 y la aplicación de la ecuación Altona, nos da información sobre el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$.

En el caso de la conformación I, la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ tiene un valor de aproximadamente 10.8 Hz, mientras que en la conformación II el valor es de 5.7 Hz.

En este compuesto no se ha podido determinar el valor experimental de la $J_{1,2}$ debido al solapamiento de las señales de los dos hidrógenos. Sin embargo, teniendo en cuenta que en todas las *trans*-1-aril tetrahydrobenzazepinas sintetizadas por nuestro grupo de investigación, el valor de $J_{1,2}$ está en el rango de 5-7 Hz, en este rango debe estar la constante de acoplamiento en el compuesto **26-trans** y la conformación II debe ser la preferente, que en este caso es la más favorecida energéticamente.

La disposición espacial del fenilo de la posición 1 con respecto al anillo A difiere entre ambas conformaciones y viene determinada por los ángulos de torsión $\phi(\text{C9-C9a-C1-C1}')$ y $\phi(\text{C9a-C1-C1}'-\text{C6}')$.

Si se analiza la distancia entre el grupo carbonilo y los carbonos C-2' o C-6' con los que debe formar el nuevo enlace, encontramos unos valores de 3.5 y 4.7 Å en la conformación I y de 5.5 y 5.2 Å en la conformación II, valores estos últimos suficientemente grandes para que la ciclación intramolecular no tenga lugar.

No se ha realizado la modelización para el haluro de ácido que sería el reactivo atacante y tampoco se ha tenido en cuenta la coordinación del ácido de Lewis con el carbonilo, que ejercería un gran efecto estérico pudiendo estabilizar más aún la conformación II.

3.2.2.3 Modelizado de la tetrahydro-3-benzazepina **29-trans**

En el estudio conformacional de la tetrahydro-3-benzazepina **29-trans**, que fue el producto de partida para la formación del derivado tetracíclico con un anillo C de siete miembros, se han encontrado dos conformaciones de menor energía y de nuevo en ambas el anillo de tetrahydro-3-benzazepina presenta una conformación de “silla corona”, en la que los sustituyentes pueden adoptar posiciones ecuatoriales o axiales.

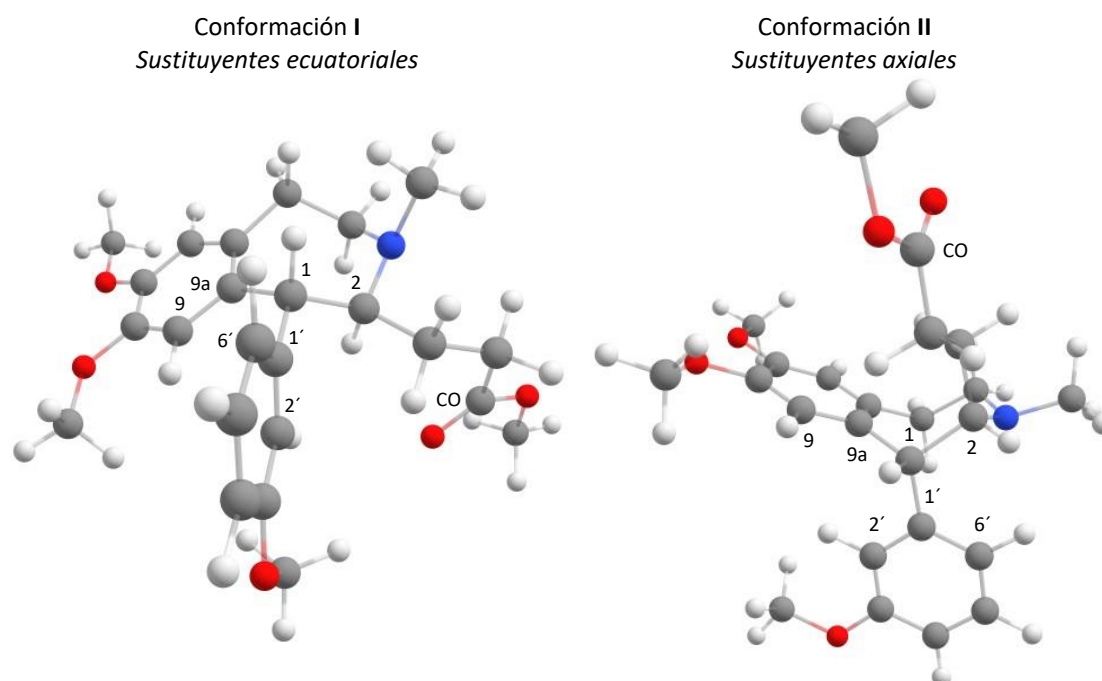


Figura 3.5: Conformaciones más estables obtenidas para la tetrahidro-3-benzazepina **29-trans**

Como se muestra en la Figura 3.5, en la conformación I estos sustituyentes ocupan una disposición ecuatorial y el átomo de nitrógeno se encuentra encima del plano que forman los carbonos C-1, C-2, C-4 y C-5. En la conformación II estos sustituyentes ocupan una disposición axial quedando el átomo de nitrógeno debajo del plano antes referido.

Tabla 3.3: Datos más relevantes para cada una de las conformaciones

	Conformación I	Conformación II
$\phi(\text{H1-H2})/J_{1,2}$	-159°/9.8 Hz	48°/5.2 Hz
$\phi(\text{C9-C9a-C1-C1'})$	-4°	111°
$\phi(\text{C9a-C1-C1'-C6'})$	-107°	149°
$r(\text{H1-H2})$	3.1 Å	2.3 Å
$r(\text{CO-C2'})$	4.6 Å	6.9 Å
$r(\text{CO-C6'})$	5.9 Å	6.6 Å
E(MM3)	44.83 Kcal / mol	40.69 Kcal / mol

La medida del ángulo diedro entre los hidrógenos H-1 y H-2 y la aplicación de la ecuación Altona, nos da información sobre el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$. En el caso de la conformación I, la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ tiene un valor de aproximadamente 9.7 Hz, mientras que en la conformación II el valor es de 5.2 Hz (Tabla 3.3). El valor experimental encontrado es 5.6 Hz, muy próximo al valor de la conformación II por lo que cabe pensar que esta conformación sea la preferente, que en este caso además es la más favorecida energéticamente

La disposición espacial del fenilo de la posición 1 con respecto al anillo A difiere entre ambas conformaciones y viene determinada por los ángulos de torsión $\phi(\text{C9-C9a-C1-C1}')$ y $\phi(\text{C9a-C1-C1}'-\text{C6}')$.

Si se analiza la distancia entre el grupo carbonilo y los carbonos C-2' o C-6' con los que debe formar el nuevo enlace, encontramos unos valores de 3.1 y 5.9 Å en la conformación I y de 6.9 y 6.6 Å en la conformación II, valores altos en ambos casos pero especialmente en la conformación II y que explicarían que la ciclación intramolecular no tenga lugar.

3.2.2.4 Modelizado del producto de eliminación 7

El estudio conformacional mediante mecánica molecular del compuesto **7**, nos da como conformación más estable la representada a continuación.

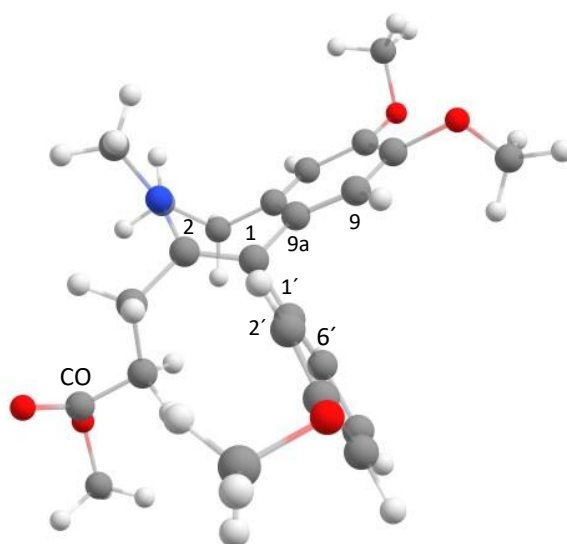


Figura 3.6: Conformación más estable obtenida por mecánica molecular para el producto de eliminación **7**

El compuesto **7** fue empleado como producto de partida para llevar a cabo la acilación de Friedel-Crafts, a fin de obtener el derivado tetracíclico con un anillo C de siete miembros.

Si se analiza la distancia entre el grupo carbonilo y los carbonos C-2' o C-6' con los que debe formar el nuevo enlace, encontramos unos valores de 5.1 y 5.0 Å valores suficientemente altos que explicarían que la ciclación intramolecular no tenga lugar.

Como resumen de los estudios conformacionales realizados y con las limitaciones de los cálculos, en los que no se ha tenido en cuenta el efecto del disolvente o el efecto estérico del ácido de Lewis coordinado al carbonilo, la gran distancia entre los centros reactivos implicados en la ciclación intramolecular podría justificar que no ocurra la ciclación.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CAPÍTULO 4

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA

4.1 Antecedentes

4.1.1 Actividad farmacológica de 1-aril tetrahydro-3-benzazepinas

4.1.1.1 Antagonista a los receptores NMDA

4.1.1.2 Actividad anticancerígena

4.1.1.3 Actividad antiobesidad

4.1.1.4 Actividad dopaminérgica

4.1.2 Actividad farmacológica de 1-aril tetrahydroisoquinolinas

4.1.2.1 Actividad inhibidora de la glicoproteína P

4.1.2.2 Tratamiento de enfermedades pulmonares

4.1.2.3 Actividad dopaminérgica

4.2 Resultados y discusión

4.2.1 Evaluación de la actividad dopaminérgica

4.2.1.1 Resultados obtenidos en los ensayos de competición

En este capítulo se va a realizar un breve análisis de la actividad farmacológica que se le atribuyen a las tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro-3-benzazepinas, haciendo un mayor hincapié en la actividad dopaminérgica. Además, serán discutido los resultados obtenidos en los ensayos de evaluación de la actividad dopaminérgica para las moléculas sintetizadas en el Capítulo 2.

4.1 Antecedentes

Las tetrahydroisoquinolinas (THIs) y tetrahydro-3-benzazepinas (THBs) son compuestos que muestran una gran variedad de actividades biológicas debido a que presentan en su esqueleto una subestructura de fenetilamina común en un gran número de compuestos con propiedades farmacológicas. La actividad más comúnmente estudiada para este tipo de núcleos es la dopaminérgica. A continuación, se va a analizar de manera independiente la actividad farmacológica atribuida a las THIs y THBs.

4.1.1 Actividad farmacológica de 1-aril tetrahydro-3-benzazepinas

El núcleo de tetrahydro-3-benzazepina está presente en una amplia cantidad de productos naturales y farmacéuticos. Las THBs pertenecen a una clase de compuestos importante en el descubrimiento de nuevos fármacos debido a la actividad biológica asociada a este esqueleto, tales como propiedades analgésicas, antihipertensivas o anticancerosas, así como actividad dopaminérgica o antidopaminérgica¹ y antiVIH. Como consecuencia de su interés biológico, los derivados de las tetrahydro-3-benzazepinas, especialmente las 1-aril sustituidas han sido sintetizadas por diferentes vías y su actividad farmacológica ha sido evaluada a lo largo de los últimos años.²

A continuación, se hará un recorrido por las distintas actividades farmacológicas estudiadas en la última década asociadas a este tipo de moléculas.

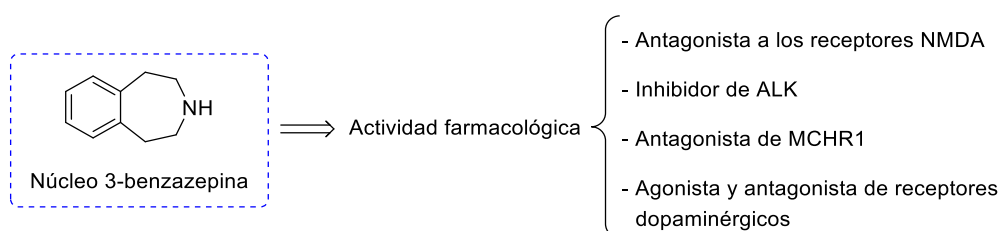


Figura 4.1: Resumen de las diferentes actividades farmacológicas asociadas al núcleo de tetrahydro-3-benzazepina

4.1.1.1 Antagonista a los receptores NMDA

Los receptores de glutamato son los receptores de los neurotransmisores en humanos más importantes. Estos están divididos en receptores metabotrópicos que se encuentran asociados a proteínas G e ionotrópicos que forman canales iónicos y permiten el paso de ciertos iones a través de la membrana plasmática. Estos últimos clasificados a su vez en tres subtipos: *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), ácido 2-amino-3-(3-

¹ A. Gini, J. Bamberger, J. Luis-Barrera, M. Zurro, R. Mas-Ballesré, J. Alemán, O. García, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 4049-4056.

² H. Damsen, M. Niggemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 36, 7880-7883.

hidroxi-5-metilisoxazol-4-il) propionico (AMPA) y kainato (ácido kaínico o ácido (2-carboxi-4-isopropenil-3-pirrolidinil)acético monohidrato). Los receptores NMDA intervienen en un número elevado de importantes procesos fisiológicos y patofisiológicos del sistema nervioso central de mamíferos. Estos receptores se clasifican en tres tipos: GluN1(a-h), GluN2(A-D) y GluN3(A-B).³

La sobreestimulación de los receptores de NMDA se produce por un exceso de S-glutamato, lo cual origina un incremento en el flujo de iones Ca^{+2} provocando la excitotoxicidad, lo que conlleva un daño y destrucción de las neuronas. La presencia de antagonistas de los receptores de NMDA selectivos de GluN2B es interesante porque restringe la expresión de esta subunidad en algunas regiones del sistema nervioso central. De esta manera, se podría usar en el tratamiento de patologías disminuyendo los efectos negativos.⁴

Dey y col.⁵ evaluaron mediante ensayos de radioligando el comportamiento de *cis*-1-hidroxi-2-metil tetrahidro-3-benzazepinas con diferentes modificaciones en el átomo de nitrógeno como se indica en el la Figura 4.2. Tras los ensayos de competición concluyeron que la presencia de una cadena hidrocarbonada de mayor extensión conduce a un aumento en la afinidad por GluN2B. Por otro lado, analizaron el efecto de la presencia de un grupo hidróxilo en el anillo aromático, obteniéndose en este caso de nuevo un aumento de la afinidad. Teniendo este grupo una alta relevancia en la interacción con los receptores. Por el contrario, la presencia de un grupo metilo en el anillo de azequina proporcionó una disminución de la actividad.

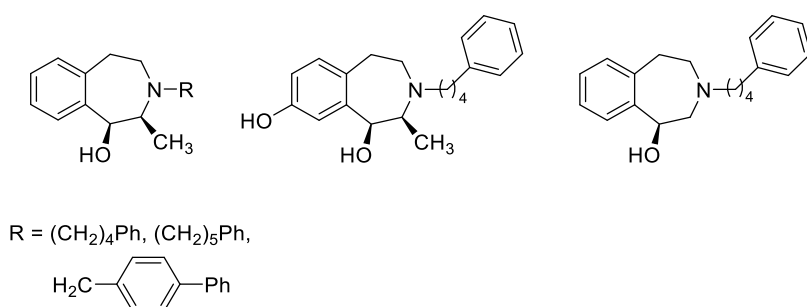


Figura 4.2: Estructuras de las moléculas testadas en los ensayos de competición con el radioligando [^3H]-ifenprodil

³ a) F. Boergel, M. Szermerski, J.A. Schreiber, L. Temme, N. Strutz-Seeböhm, K. Lehmkuhl, D. Schepmann, S.M. Ametamey, G. Seeböhm, T.J. Schmidt, *ChemMedChem* **2018**, 13, 1580-1587. b) S. Rath, D. Schepmann, B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5365-5372.

⁴ S. Dey, L. Temme, J.A. Schreiber, D. Schepmann, B. Frehland, K. Lehmkuhl, N. Strutz-Seeböhm, G. Seeböhm, B. Wünsch, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 552-664.

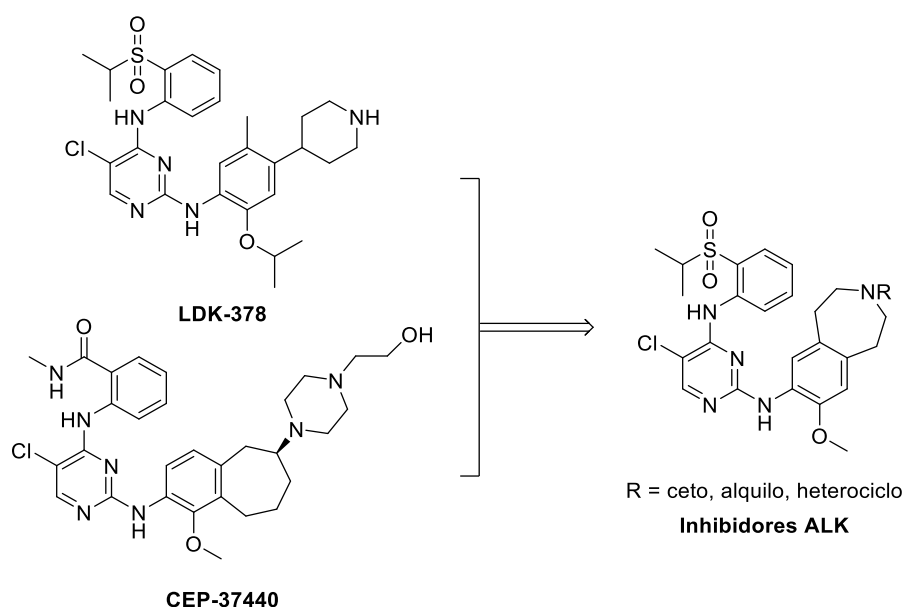
⁵ S. Dey, D. Schepmann, B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 501-508.

4.1.1.2 Actividad anticancerígena

Khang y *col.*⁶ analizaron las tetrahidro-3-benzazepinas que se aprecian en el Esquema 4.1 como inhibidoras de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). La ALK es una proteína que pertenece al receptor de tirosina quinasa (RTK). Los genes ligados a ALK son oncógenos y responsables de muchos cánceres como el linfoma de células grandes anaplásico entre otros.

Los primeros medicamentos que se emplearon como tratamiento de este tipo de cánceres fueron Certinib (LDK-378) y CEP-37440 (Esquema 4.1); de manera que para diseñar nuevos inhibidores de ALK sintetizaron nuevas moléculas que combinaban ambas estructuras.

Esquema 4.1: Aproximación de síntesis para inhibidores de ALK



Las *nor* tetrahidobenzazepinas evaluadas (Figura 4.3) mostraron muy buena actividad inhibidora ALK, siendo las que no presentan sustitución en el anillo de siete miembros las que exhibieron un valor de IC₅₀ menor en comparación con las que presentaban un grupo carbonilo o un átomo de oxígeno en el anillo de azepina.

⁶ G.A. Kang, M. Lee, D. Song, H.K. Lee, S. Ahn, C.H. Park, C.O. Lee, C.S. Yun, H. Jung, P. Kim, J.D. Ha, S.Y. Cho, H.R. Kim, J.Y. Hwang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 3992-3998.

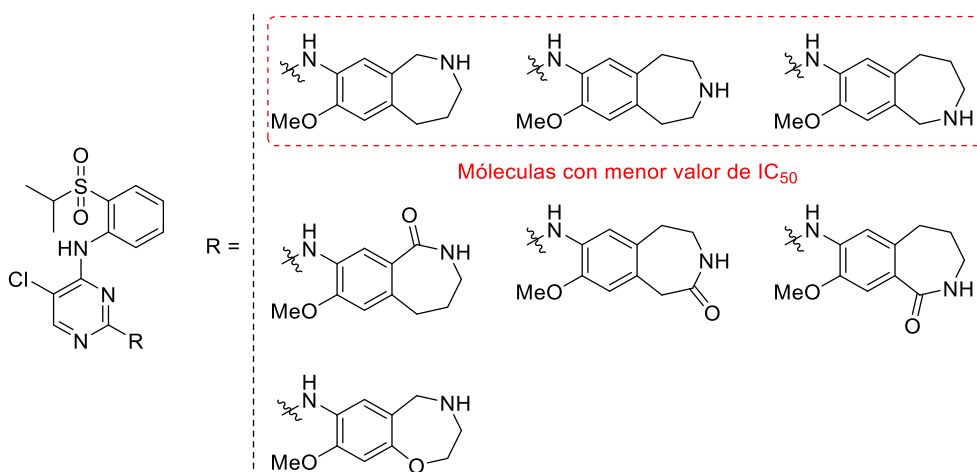


Figura 4.3: Estructuras de las nor tetrahydrobenzazepinas testadas en los ensayos de competición

Posteriormente, tras la evaluación de las THBs *N*-sustituidas (Figura 4.4) se pudo concluir que éstas presentaban alta actividad anti-ALK y que dicha actividad era independiente de los sustituyentes que presentaran en el nitrógeno.

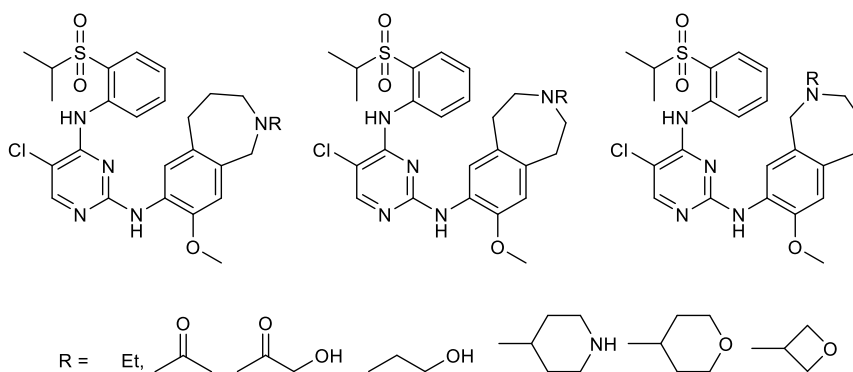


Figura 4.4: Estructuras de las benzazepinas *N*-sustituidas testadas en los ensayos de competición

4.1.1.3 Actividad antiobesidad

Entre las actividades farmacológicas que se le atribuyen al núcleo de tetrahydro-3-benzazepina se encuentra la de agente antiobesidad.⁷ La hormona controladora de la melanina (MCH) tiene un papel importante en la regulación de la alimentación. Esta hormona se identifica como ligando del receptor 1 (MCHR1). Los antagonistas de MCHR1 suprimen la ingesta de comida, previniendo el aumento de peso y reduciendo a su vez, el peso en ratones obesos. Kasai y *col.*⁷ llevaron a cabo un estudio de actividad antagonista y afinidad mediante ensayos de competición de una serie de THBs como agentes antiobesidad. Tras los estudios realizados la molécula con la que se obtuvo

⁷ S. Kasai, M. Kamaura, M. Kamata, K. Aso, H. Ogino, Y. Nakano, K. Watanabe, T. Kaisho, M. Tawada, Y. Nagisa, S. Takekawa, K. Kato, N. Suzuki, Y. Ishihara, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6261-6273.

mejores resultados es la representada en la Figura 4.5, la cual se encuentra sustituida con un átomo de cloro en posición 4 del fenilo terminal, posteriormente se introdujeron diferentes modificaciones estructurales las cuales se muestran en la siguiente figura.

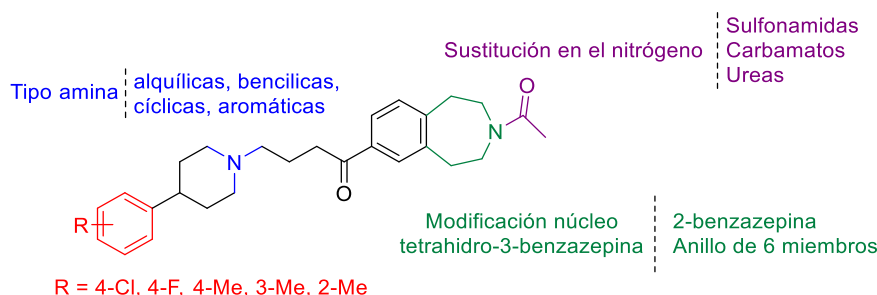


Figura 4.5: Estructura con mayor actividad antagonista y modificaciones estructurales introducidas

Tanto las modificaciones de R como la sustitución del nitrógeno de la piperidina proporcionaron bajos resultados de afinidad. Sin embargo, las modificaciones introducidas en el átomo de nitrógeno del anillo de la benzazepina mejoraron la afinidad, siendo las moléculas que presentaban los sustituyentes con menor longitud de cadena las que mostraron una considerable actividad antagonista. Por último, las modificaciones en el núcleo de tetrahydro-3-benzazepina les permitió confirmar que las moléculas que presentaban el benceno fusionado a anillos de seis y siete miembros con un átomo de nitrógeno son las que mostraron mayor actividad.

4.1.1.4 Actividad dopaminérgica

La dopamina es un neurotransmisor importante presente en el Sistema Nervioso Central que regula varias funciones biológicas como la coordinación, la motivación, la emoción, el aprendizaje y la memoria.

Según su farmacología, los receptores dopaminérgicos se pueden clasificar en dos familias de receptores acoplados a la proteína G: los receptores tipo D₁ en los que se incluyen los subtipos de receptores D₁ y D₅, que activan la enzima adenil ciclasa; y los receptores tipo D₂, que contiene a los subtipos D₂, D₃ y D₄, que inhiben a la enzima anteriormente mencionada.⁸

⁸ a) K. Negash, D.E. Nichols, V.J. Watts, R.B. Mailman, *Med. Chem.* **1997**, *40*, 2140-2147. b) R.M. Huff, *Cell. Signal.* **1996**, *8*, 453-459.

El núcleo de 1-aryl tetrahydro-3-benzazepina ha sido ampliamente estudiado como agonista o antagonista de los receptores dopaminérgicos.⁹ Se ha descrito que estos compuestos muestran actividad contra diversas enfermedades neurológicas como son el Parkinson¹⁰ y el Alzheimer.¹¹

El descubrimiento del SCH 23390,¹² uno de los primeros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₁, y de la tetrahydro-3-benzazepina restringida con un puente de etileno, SCH 39166,¹³ representó un gran avance en los estudios de receptores dopaminérgicos (Figura 4.6).

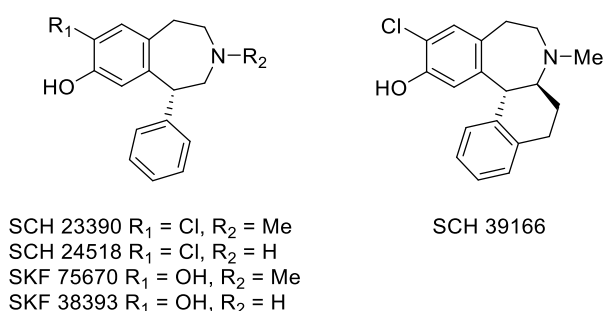


Figura 4.6: Estructuras de tetrahydro-3-benzazepinas activas

El SCH 39166, también conocido como *ecopipam*, mejora la farmacología general del SCH 23390, manteniendo una afinidad y una selectividad como antagonista D₁/D₅ similar; no obstante, ambos presentan como inconveniente que tienen una baja biodisponibilidad oral.¹⁴ Sin embargo, estos dos compuestos son empleados como referencia para el diseño y síntesis de nuevos ligandos dopaminérgicos como posibles nuevos fármacos, de tal manera que se han desarrollado una gran variedad de análogos (Figura 4.6), como son SCH 24518,¹⁵ SKF 75670¹⁶ y SKF 38393.¹⁷

⁹ a) J. Crecente-Campo, M.P. Vazquez-Tato, J.A. Seijas, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2655-2659. b) S.M. Husain, M.T. Heim, D. Schepmann, B. Wuensch, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1383-1392. c) J. Zhang, B. Xiong, X. Zhen, A. Zhang, *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 272-294. d) A. Zhang, J.L. Neumeyer, R.J. Baldessarini, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 274-302.

¹⁰ K.K. Gnanalingham, A.J. Hunter, P. Jenner, C.D. Marsden, *Psychopharmacology* **1995**, 117, 403-412.

¹¹ A.D. Medhurst, A.R. Atkins, I.J. Beresford, K. Brackenborough, M.A. Briggs, A.R. Calver, J. Cilia, J.E. Cluderay, B. Crook, J.B.J. Davis, *Pharmacol. Exp. Therap.* **2007**, 321, 1032-1045.

¹² J.A. Bourne, *CNS Drug Review* **2001**, 7, 399-414.

¹³ J.G. Berger, W.K. Chang, J.W. Clader, D. Hou, R.E. Chipkin, A.T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1913-1921.

¹⁴ A. Barnett, R.D. McQuade, C. Tedford, *Neurochem. Int.* **1992**, 20, 119S-122S.

¹⁵ P.S. Charifson, S.D. Wyrick, A.J. Hoffman, R.M.A. Simmons, J.P. Bowen, D.L. McDougald, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1998**, 31, 1941-1946.

¹⁶ S.D. Gleason, J.M. Witkin, *Psychopharmacology* **2006**, 186, 25-31.

¹⁷ J. Zhang, X. Chen, L. Yu, X. Zhen, A. Zhang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9425-9431.

En base a los datos de actividad descritos para este tipo de compuestos se puede establecer una relación estructura-actividad (SAR),^{9c,d,18} basada en una serie de modificaciones estructurales que modulan la selectividad y mejoran la afinidad de los compuestos frente a los receptores dopaminérgicos. Estas son la presencia de una subestructura tipo catecol en el anillo A de la tetrahydro-3-benzazepina, la correcta sustitución del nitrógeno y/o del carbono C-6 de la THB, además de la presencia de un grupo fenilo en la posición 1 (Figura 4.7).

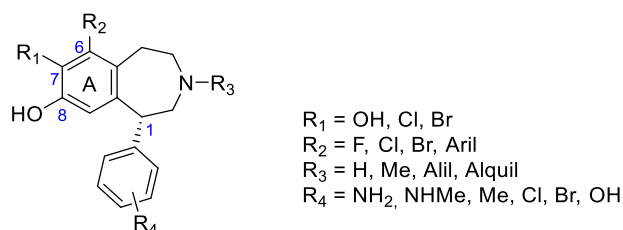


Figura 4.7: Requisitos estructurales para aumentar la actividad de tetrahydro-3-benzazepinas

Por ejemplo, el SCH 24518 no presenta un grupo metilo en el átomo de nitrógeno de la azepina, siendo el equivalente *nor* del SCH 23390,¹⁹ provoca un aumento en la afinidad por el receptor D_2 en comparación con el prototipo SCH 23390. Un comportamiento similar se aprecia en un compuesto derivado sustituido en el fenilo de la posición 1 con un átomo de bromo.²⁰ Sin embargo, la sustitución de un átomo de cloro por uno de bromo en el carbono C-7, proporciona una mejora en la afinidad por los receptores D_1 .²¹ En el caso de la SKF 38393 (Figura 4.6), la ausencia del grupo metilo en el nitrógeno del anillo de la benzazepina provoca una disminución de la actividad frente a ambos receptores.²²

¹⁸ J.L. Neumeyer, N.S. Kula, J. Bergman, R.J. Baldessarini, *Eur. J. Pharm.* **2003**, 474, 137-140.

¹⁹ P.S. Charifson, S.D. Wyrick, A.J. Hoffman, R.M.A. Simmons, J.P. Bowen, D.L. McDougald, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1941-1946.

²⁰ G. Tamagnan, R.M. Baldwin, N.S. Kula, R.J. Baldessarini, R.B. Innis, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 10, 1113-1115.

²¹ V. Bakthavachalam, N. Baidur, B.K. Madras, J.L. Neumeyer, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3235-3241.

²² a) J.L. Conroy, R.B. Free, D.R. Sibley, *ACS Chem. Neurosci.* **2015**, 6, 681-692. b) P.H. Andersen, J.A. Jansen, *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 188, 335-347.

4.1.2 Actividad farmacológica de 1-aryl tetrahydroisoquinolinas

El principal interés de las 1-aryl tetrahydroisoquinolinas reside en la actividad biológica asociada a su estructura. Están involucradas en enfermedades autoinmunes,²³ desordenes neurodegenerativos,²⁴ diabetes,²⁵ depresión²⁶ entre otras.

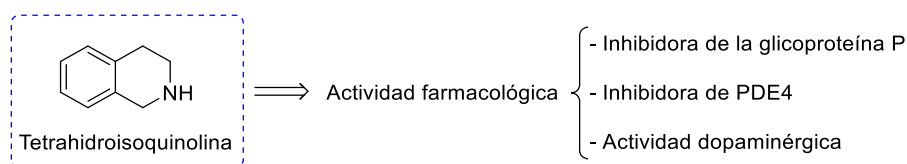


Figura 4.8: Resumen de las diferentes actividades farmacológicas asociadas a las tetrahydroisoquinolinas

4.1.2.1 Actividad inhibidora de la glicoproteína P

El cáncer es una enfermedad que está suscitando un gran interés en el ámbito de la medicina, los grupos de investigación han centrado sus investigaciones en la obtención de compuestos que sean activos para ser usados en el tratamiento contra el cáncer.²⁷

El principal problema que se encuentran los especialistas al tratar pacientes enfermos de cáncer es la resistencia de los tumores a los tratamientos habituales como son la quimioterapia y radioterapia.²⁸ De tal forma que, se ha planteado la síntesis y evaluación de la actividad de nuevas moléculas como posibles fármacos, entre ellas se encuentran las tetrahydroisoquinolinas.

²³ M. Kono, T. Oda, M. Tawada, T. Imada, Y. Banno, N. Taya, T. Kawamoto, H. Tokuhara, Y. Tomata, N. Ishii, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 470-482.

²⁴ F. Crestey, A.A. Jensen, C. Soerensen, C.B. Magnus, J.T. Andreasen, G.H.J. Peters, J.L. Kristensen, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1719-1729.

²⁵ K. Morishita, Y. Shoji, M. Fukui, Y. Ito, T. Kitao, S. Ozawa, S. Hirono, H. Shirahase, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 1131-1152.

²⁶ E. Mozdzen, A. Wasik, I. Romanska, J. Michaluk, L. Antkiewicz-Michaluk, *Pharmacological Reports* **2017**, *69*, 566-574.

²⁷ a) J. Shao, K. Zhu, D. Du, Y. Zhang, H. Tao, Z. Chen, H. Jiang, K. Chen, C. Luo, W. Duan, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 317-333. b) S.M. Devine, C. Yong, D. Amenuvegbe, L. Aurelio, D. Muthiah, C. Pouton, R. Callaghan, B. Capuano, P.J. Scammells, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8444-8456. c) Y. Sun, G. Wang, Y. Yang, F. Jin, Y. Wang, X. Xie, R.H. Mach, Y. Huang, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *147*, 227-237.

²⁸ a) C. Riganti, M. Contino, S. Guglielmo, M.G. Perrone, I.C. Salaroglio, V. Milosevic, R. Giampietro, F. Leonetti, B. Rolando, L. Lazzarato, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 974-986. b) Y. Gao, W. Shi, J. Cui, C. Liu, X. Bi, Z. Li, W. Huang, G. Wang, H. Qian, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2420-2427. c) X. Sun, M. Liu, L. Gao, Y. Mao, D. Zhao, J. Zhuang, L. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 719-728.

Rullo y *col.*²⁹ sintetizaron THIs análogos del MC18 (Figura 4.9.), el cual es un potente inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). La P-gp está relacionada con la resistencia a múltiples fármacos, entre ellos los empleados en el tratamiento de tumores.

Los principales análogos que se sintetizaron para este fin, se basaban en la unión de una tetrahidroisoquinolina, ya que su núcleo está presente en varios inhibidores selectivos de la glicoproteína P, con una cumarina, que también ha sido empleada en varios estudios de ligandos de la glicoproteína P.^{29,30} La unión entre ambos esqueletos se llevaba a cabo mediante un espaciador en el cual se introdujeron diferentes modificaciones. Las modificaciones introducidas fueron cadenas de polimetilenos y de *orto*-, *meta*- y *para*-fenilos (Figura 4.9).

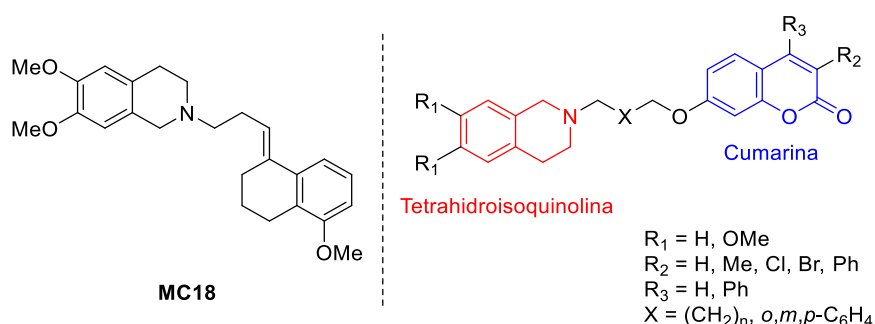


Figura 4.9: Estructuras de las moléculas testadas como inhibidores de la P-gp

Tras los ensayos de actividad, se pudo concluir que los compuestos con un mayor número de metilenos como espaciadores de ambos heterociclos presentaban más actividad, mientras que la introducción de un fenilo en el espaciador proporcionaba una pérdida de inhibición por la P-gp. Por otro lado, comparando la capacidad de inhibición de los isómeros *orto*-, *meta*- y *para*-fenilen, el isómero *meta* era el único que mostraba actividad. No obstante, la sustitución de un grupo metilo en la posición 3 del anillo de cumarina por un átomo de cloro ocasionaba una disminución de la actividad.

4.1.2.2 Tratamiento de enfermedades pulmonares

En los últimos años, se han detectado una gran cantidad de enfermedades pulmonares como asma, bronquitis y enfisema entre otras, que afectan a un gran número de personas.³¹ Como caso particular, la enfermedad pulmonar obstructiva

²⁹ M. Rullo, M. Niso, L. Pisani, A. Carrieri, N.A. Colabufo, S. Cellamare, C.D. Altomare, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 433-444.

³⁰ A.R. Quesada, M.D. García-Gravalos, J.L. Fernández-Puentes, *Br. J. Canc.* **1996**, *74*, 677-682.

³¹ F. Paiva, K.D. Laercia, A.M. Larissa, A.F. Alves, F.C. Leite, L.A. de Araujo Silva, G.C. Vieira, L.C. Rodrigues, M.R. Piuvezam, *Inflammation* **2018**, *41*, 2116-2128.

crónica (COPD) es una enfermedad de alta mortalidad en todo el mundo que es esperado que se convierta en la tercera causa de muerte en el mundo.

El monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) es un mensajero secundario que inhibe la quimiotaxis de las células inflamatorias provocando efectos antiinflamatorios. Los niveles intracelulares están controlados por las enzimas fosfodiesterasa (PDE) que está formada por 4 genes (PDE4A, B, C y D). El PDE4 es responsable de la degradación del cAMP; por tanto, inhibidores de PDE4 aumentan la concentración a nivel intracelular de este último produciendo efectos antiinflamatorios. Por ello, se está intentando obtener inhibidores de PDE4 que presenten un anillo de benceno y oxígenos dietílicos catecólicos.

Liao y *col.*³² sintetizaron una serie de derivados de 7-ciclopentiloxi-6-metoxi tetrahidroisoquinolinas sustituidas en el nitrógeno y evaluaron su actividad farmacológica frente a los receptores PDE4 (Figura 4.10). La síntesis y evaluación de estas estructuras fueron propuestas en base a estudios previos^{32,33} llevados a cabo por los autores donde se demostró que la presencia de un carbonilo de amida favorecía la bioactividad, mientras que el efecto de los sustituyentes en las posiciones *meta* y *para* del fenilo con respecto a la actividad inhibidora de PDE4 no quedaba claro.

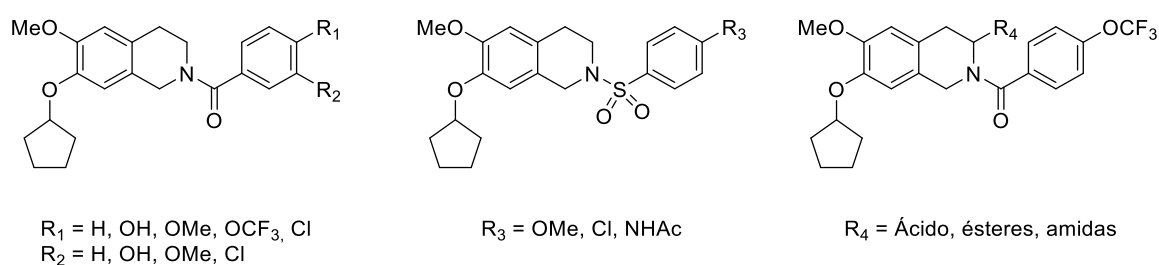


Figura 4.10: Estructuras de las moléculas testadas como inhibidores de PDE4

Tras los estudios, se observó que la presencia de sustitución en la posición *para* del anillo de fenilo, más concretamente la sustitución de un grupo trifluorometoxi proporcionaba una elevada capacidad inhibidora. Sin embargo, la sustitución del grupo amida por una sulfonamida no alteraba los valores de actividad obtenidos aunque sí provocaba un aumento de la selectividad por PDE4B frente a PDE4D. Por otro lado, el

³² Y. Liao, Y. Guo, S. Li, L. Wang, Y. Tang, T. Li, W. Chen, G. Zhong, G. Song, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1188-1193.

³³ a) G. Song, D. Zhao, D. Hu, Y. Li, H. Jin, Z. Cui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 4610-4614. b) P. Srivani, D. Usharani, E.D. Jemmis, G.N. Sastry, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, 14, 3854-3872. c) H. Wang, M. Peng, Y. Chen, J. Geng, H. Robinson, M.D. Houslay, J. Cai, H. Ke, *Biochem J.* **2007**, 408, 193-201. d) Z. Fang, Y. Song, P. Zhan, Q. Zhang, X. Liu, *Future Med. Chem.* **2014**, 6, 885-901.

aumento de la cadena alquílica unida al grupo COOH ocasionaba una disminución de la actividad.

4.1.2.3 Actividad dopaminérgica

Las tetrahydroisoquinolinas 1-sustituidas pueden considerarse análogas de las tetrahydro-3-benzazepinas con el anillo que contiene el átomo de nitrógeno contraído, de aquí que hayan sido evaluadas por su capacidad para inhibir el transporte de la dopamina y por mostrar afinidad por los receptores dopaminérgicos.³⁴

En base a los estudios de actividad realizados *in vitro*, los compuestos activos con esqueleto de tetrahydroisoquinolina deben presentar en su estructura dos características principales^{34b,35} que se indican en la Figura 4.11.

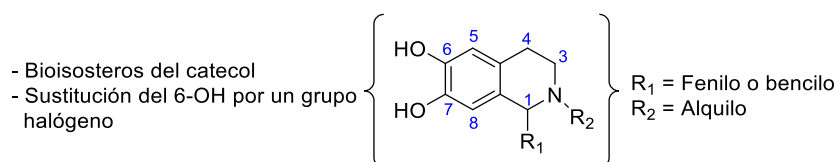


Figura 4.11: Características estructurales de las tetrahydroisoquinolinas activas

1.- *Subestructura tipo catecol* en las posiciones C-6 y C-7 o bien la sustitución de un hidroxilo en el carbono C-6 por un grupo electrón atrayente.

2.- *Sustituyente hidrofóbico* en la posición 1 de la isoquinolina. La presencia del sustituyente hidrofóbico y la sustitución del átomo de nitrógeno por diferentes cadenas alquílicas permiten la modulación de la afinidad y selectividad por los receptores dopaminérgicos.

Algunos ejemplos de tetrahydroisoquinolinas que han sido testadas frente a receptores dopaminérgicos se muestran en la Figura 4.12:

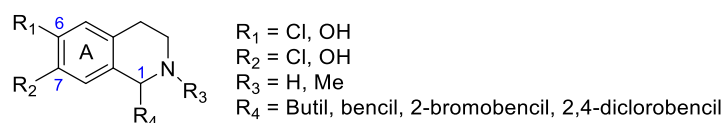


Figura 4.12: Estructura de algunas tetrahydroisoquinolinas evaluadas frente a receptores dopaminérgicos

³⁴ a) N. El Aouad, I. Berenguer, Inmaculada; V. Romero, P. Marin, A. Serrano, S. Andujar, F. Suvire, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R. Enriz, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4616-4621. b) I. Berenguer, N. El Aouad, S. Andujar, V. Romero, F. Suvire, T. Freret, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R.D. Enriz, M. Boulouard, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4968-4980.

³⁵ a) F.D. Suvire, I. Andreu, A. Bermejo, M.A. Zamora, D. Cortes, R.D. Enriz, *J. Mol. Struct. (Tetrahedron)* **2003**, *666-667*, 109-116. b) F.D. Suvire, N. Cabedo, A. Chagraoui, M.A. Zamora, D. Cortes, R.D. Enriz, *J. Mol. Struct. (Tetrahedron)* **2003**, *666-667*, 455-467.

Los resultados obtenidos de los estudios de actividad frente a los receptores dopaminérgicos de los compuestos reflejados en la Figura 4.12, permiten establecer una relación estructura-actividad³⁴ que se enuncia a continuación.

- En general, las tetrahydroisoquinolinas con un grupo metilo unido al nitrógeno (*N*-Me) mejoran la afinidad por los receptores D₁ en comparativa con sus equivalentes *nor* (*N*-H).
- Algunas *nor* tetrahydroisoquinolinas (*N*-H) muestran una mayor afinidad por los receptores D₂ que sus homólogos correspondientes con amina terciaria (*N*-Me). Este hecho se evidencia en las 1-butil y 1-bencil tetrahydroisoquinolinas.
- Las tetrahydroisoquinolinas que presentan como sustitución 6-Cl y 7-OH poseen una afinidad por los receptores dopaminérgicos de 5-15 veces mayor que sus correspondientes homólogos 6-Cl y 7-OMe.
- La presencia del 2-bromobencil provoca un aumento de la afinidad en 10 veces en comparación con el 2,4-diclorobencil.

4.2 Resultados y discusión

4.2.1 Evaluación de la actividad dopaminérgica

Es bien conocido que las 1-aril tetrahydroisoquinolinas^{34,36} y las tetrahydro-3-benzazepinas^{9b,c,17,18} con el grupo o grupos hidroxilos protegidos en el anillo A muestran una afinidad más baja por los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ que sus correspondientes derivados de catecol. Por ello, se ha postulado que el fragmento catecólico o al menos un hidroxilo en el anillo A es una característica esencial para la unión efectiva de los compuestos a los receptores de la dopamina.

Por este motivo de todos los compuestos sintetizados en esta Tesis, se han elegido los representados en la Figura 4.13 para la evaluación de la actividad dopaminérgica.

³⁶ I. Andreu, D. Cortes, P. Protais, B.K. Cassels, A. Chagraoui, N. Cabedo, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 889-895.

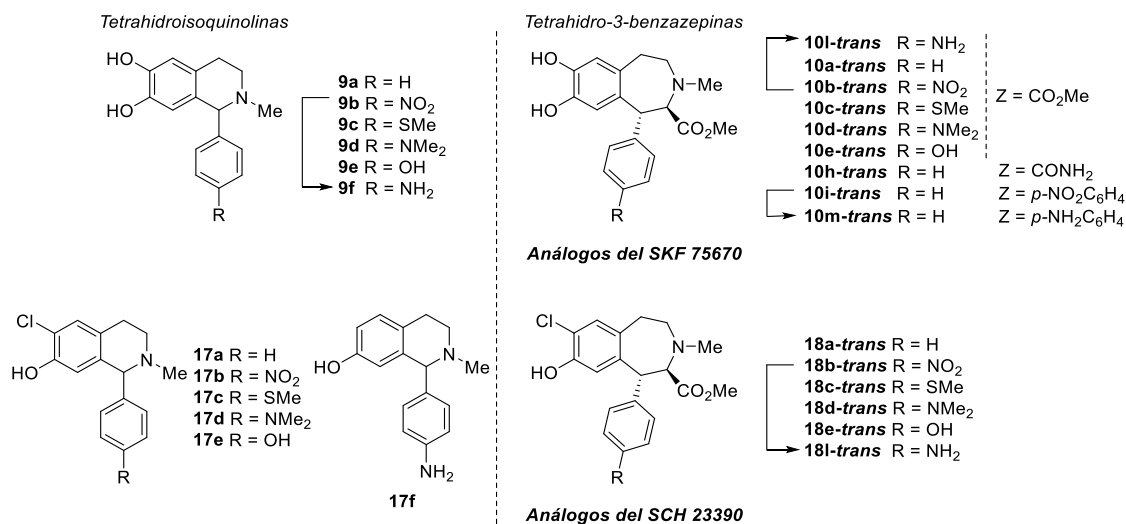


Figura 4.13: Compuestos sintetizados que se han evaluados frente a receptores dopaminérgicos

Ánalogos del SKF 75670

Las 1-aril-6,7-dihidroxi-*N*-metil tetrahidroisoquinolinas **9a-f** y las *trans*-1-aril-7,8-dihidroxi *N*-metil tetrahidro-3-benzazepinas **10a-e**, **10h-i** y **10l-m**, se analizaron por su capacidad para desplazar los radioligandos selectivos de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ (Figura 4.14). El estudio se realizó in vitro en membranas del cuerpo estriado de rata usando [³H]-SCH 23390 y [³H]-racloprida como radioligandos selectivos para los receptores D₁ y D₂, respectivamente. Las afinidades de estos compuestos hacia los receptores se determinaron mediante estudios de competición de unión a dichos receptores.

Ánalogos del SCH 23390

En el caso de las 1-aril-6-cloro-7-hidroxi-*N*-metil tetrahidroisoquinolinas **17a-f** y las *trans*-1-aril-7-cloro-8-hidroxi-*N*-metil tetrahidro-3-benzazepinas **18a-e** y **18l**, el estudio se realizó utilizando membranas de la línea celular CHO-K₁ D₁ y membranas de la línea celular CHO-D₂#S20 para los receptores D₁ y D₂, respectivamente. Los radioligandos que se utilizaron fueron [³H]-SCH 23390 para el receptor D₁ y [³H]-espiperona para el receptor D₂, los cuales permitieron la valoración del grado de afinidad mediante los ensayos de competición.

4.2.1.1 Resultados obtenidos en los ensayos de competición

Ánalogos del SKF 75670

En primer lugar, se realizó una selección (a una concentración de 10⁻⁶M) según la metodología desarrollada en la parte experimental, para determinar la capacidad que tienen los compuestos **9a-f** y **10a-e-trans**, **10h-i-trans** y **10l-m-trans** de desplazar el

radioligando [^3H]-SCH 23390 y [^3H]-racloprida selectivo del receptor dopaminérgico D_1 y D_2 , respectivamente.

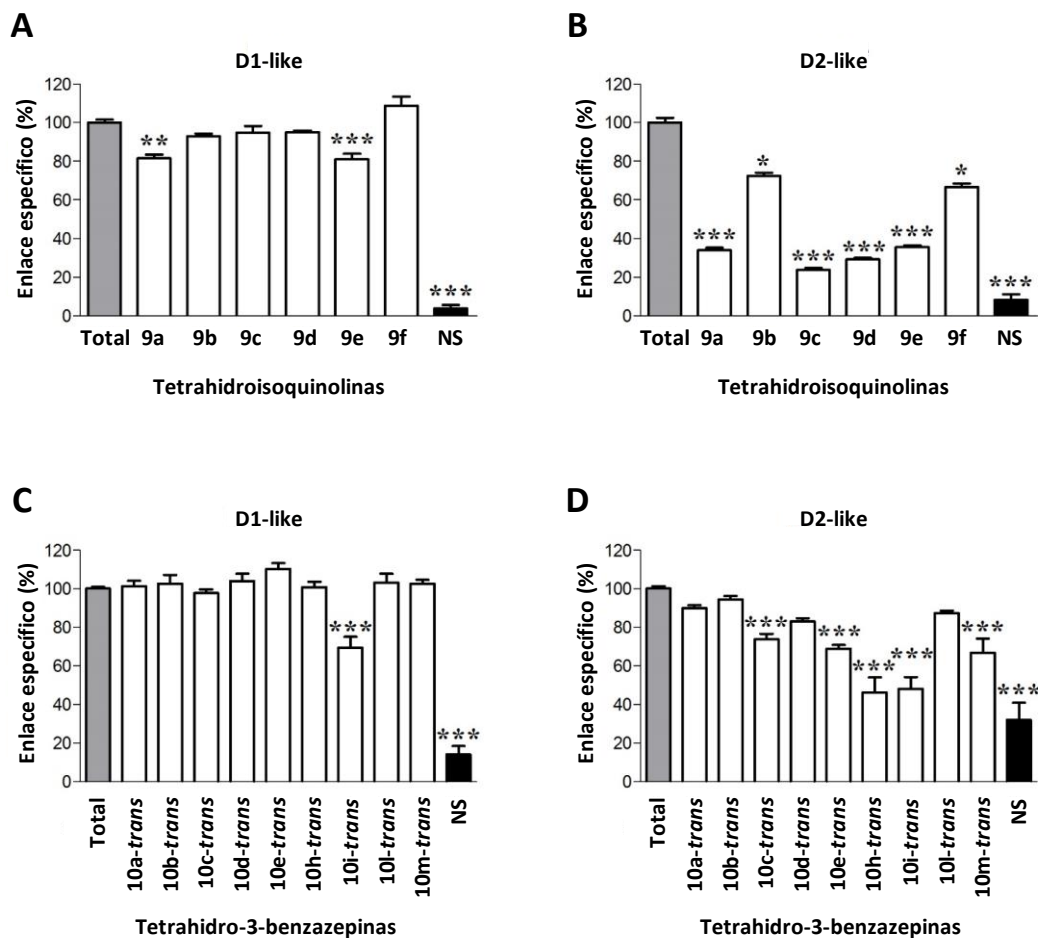


Figura 4.14: Ensayo de selección para identificar las tetrahydroisoquinolinas y los compuestos derivados de tetrahydro-3-benzazepina con afinidad potencial por receptores tipo D_1 y tipo D_2 usando [^3H]-SCH 23390 (1 nM) y [^3H]-racloprida (1 nM), respectivamente. Los datos mostrados son valores medios de tres experimentos independientes, cada uno realizado en duplicados $\pm$ SEM, y se expresan como porcentajes de unión total (barras grises). La unión no específica (barras negras) se determinó en presencia de SCH 23390 (50 nM) o Butaclamol (50 nM). Las diferencias se establecieron mediante un ANOVA de una vía seguido de una prueba post hoc de Bonferroni t. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ frente a la unión total.

Las tetrahydroisoquinolinas **9a-f**, mostraron una baja afinidad por el receptor D_1 como se puede ver en la Figura 4.14 A. Sin embargo, los compuestos **9a**, **9c**, **9d** y **9e** desplazaron más del 50% del radioligando para el receptor D_2 , mostrando así una mejor afinidad por dicho receptor (Figura 4.14 B).

Teniendo en cuenta estos resultados, se llevaron a cabo experimentos de competición para los compuestos **9a**, **9c-e** (Figura 4.15), empleando un rango de concentraciones de 0.1 mM a 0.1 nM para determinar su afinidad y selectividad por los

receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 . En la Tabla 4.1 se muestran las afinidades de unión para los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 .

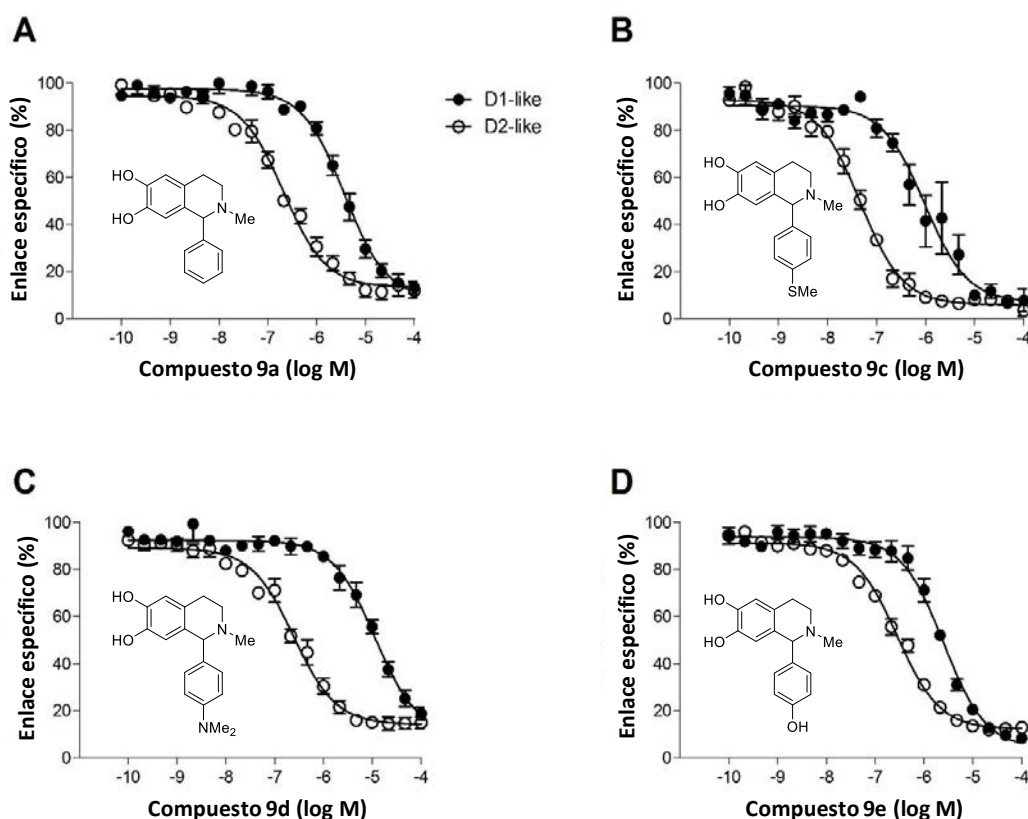


Figura 4.15: Ensayos de unión de las tetrahydroisoquinolinas a los receptores dopaminérgicos. Curvas de inhibición de la competencia de las tetrahydroisoquinolinas **9a** (A), **9c** (B), **9d** (C) y **9e** (D) frente al antagonista del receptor tipo D_1 [3H]-SCH 23390 (●) y el antagonista del receptor tipo D_2 [3H]-racloprida (○) en la preparación de la membrana estriatal de rata.

Tabla 4.1: Valores de afinidad (K_i , pK_i) y selectividad (relación $K_i D_1/K_i D_2$) de las tetrahydroisoquinolinas **9a**, **9c-e**, determinados en experimentos de unión a receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 ^a

Compuesto	D_1		D_2		K_i ratio D_1/D_2
	K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i	
9a ³⁷	370 ± 82	-	290 ± 36^b	-	-
9a	476 ± 136	6.48 ± 0.15	148 ± 32	6.83 ± 0.09	3.2
9c	181 ± 52	6.78 ± 0.14	31 ± 2.9	7.50 ± 0.02	5.8
9d	1953 ± 618	5.73 ± 0.14	173 ± 53	6.79 ± 0.13	11.7
9e	416 ± 62	6.38 ± 0.07	178 ± 24	6.74 ± 0.096	2.3

^a Los radioligandos específicos son [3H]-SCH 23390 y [3H]-racloprida para los receptores de dopamina D_1 y D_2 , respectivamente. ^b El radioligando específico es [3H]-espiperona para D_2 .

³⁷ D.L. Minor, S.D. Wyrick, P.S. Charifson, V.J. Watts, D.E. Nichols, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4317-4328.

En general, todas las tetrahydroisoquinolinas probadas mostraron una afinidad mayor por el receptor D₂. El racémico **9a** en nuestro ensayo mostró valores de K_i de 476 ± 136 nM para D₁ y 148 ± 32 nM para D₂, lo cual concuerda con los resultados reportados en la literatura donde la afinidad para el receptor D₂ es mayor que para el receptor D₁ (K_i 370 ± 82 nM para D₁ y 290 ± 36 nM para D₂, respectivamente).³⁷

Con estos resultados y comparando con el compuesto **9a**, la presencia de sustituyentes dimetilamino o hidroxilo en el grupo arilo de la posición 1 no mejoró la afinidad por el receptor D₂, ya que los compuestos **9d** y **9e** mostraron un valor K_i de 173 y 178 nM respectivamente, estadísticamente similar al del compuesto **9a** (148 nM). Centrándonos en el compuesto **9d**, aunque la afinidad por el receptor D₂ no mejoró sustancialmente, sí se observó un aumento de selectividad hacia el receptor D₂ (Tabla 4.1).

El compuesto **9c**, con un sustituyente metiltio en el fenilo, mostró una mayor afinidad para ambos receptores y especialmente para el receptor D₂ con un valor de K_i de 31 ± 2.9 nM. Este incremento de la afinidad hace que la tetrahydroisoquinolina **9c**, sea la 1-aryl-6,7-dihidroxi-N-metil tetrahydroisoquinolina más activa y selectiva para el receptor D₂ descrita hasta la fecha, con una mejora de 4.8 veces en comparación con la tetrahydroisoquinolina modelo **9a**.

En las *tetrahydro-3-benzazepinas*, se ha observado en los ensayos realizados que la presencia de un sustituyente en el carbono C-2 no aporta variación positiva en la actividad frente al receptor D₁ (Figura 4.14 C).

La introducción de un sustituyente como el CO₂Me (compuesto **10a-e-trans**, **10l-trans**) implicó una ausencia de actividad tanto para los receptores dopaminérgicos D₁ como D₂. Por el contrario, los sustituyentes CONH₂ (**10h-trans**) y *p*-NO₂C₆H₄ (**10i-trans**) parecieron mejorar la actividad para el receptor dopaminérgico D₂, ya que fueron capaces de desplazar el radioligando más del 50% para este receptor (Figura 4.14 D). Por ello con las tetrahydro-3-benzazepinas **10h-trans** y **10i-trans** se llevaron a cabo los experimentos de evaluación competitiva mostradas en la Figura 4.16 y Tabla 4.2.

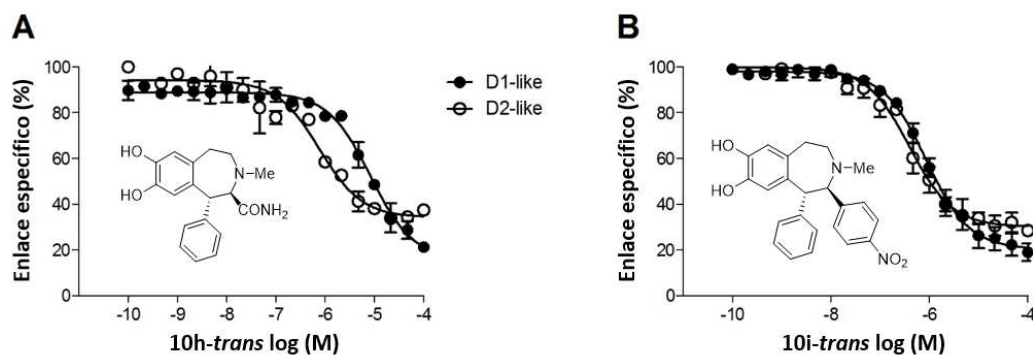


Figura 4.16: Ensayos de unión de las tetrahydro-3-benzazepinas a los receptores dopaminérgicos. Curvas de inhibición competitiva de las tetrahydro-3-benzazepinas **10h-trans** (A) y **10i-trans** (B) en comparación con el antagonista del receptor tipo D_1 [3H]-SCH 23390 (●) y el antagonista del receptor tipo D_2 [3H]-racloprida (○) en la preparación de la membrana estriatal de la rata.

Tabla 4.2: Valores de afinidad (K_i , pK_i) y selectividad (relación $K_i D_1/K_i D_2$) de las trans-tetrahydro-3-benzazepinas **10h-trans** y **10i-trans**, determinados en experimentos de unión a receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 ^a

Compuesto	D_1		D_2		Ki ratio D_1/D_2
	K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i	
SKF 75670 ^{22b}	1.9	-	1130 ^b	-	-
10h-trans	1438 ± 304	5.84 ± 0.09	394 ± 93	6.41 ± 0.10	3.6
10i-trans	168 ± 45	6.80 ± 0.13	348 ± 210	6.55 ± 0.30	0.5

^a Los radioligandos específicos son [3H]-SCH 23390 y [3H]-racloprida para los receptores de dopamina D_1 y D_2 , respectivamente. ^b El radioligando específico es [3H]-espiroperidol para D_2 .

Como se muestra en la Tabla 4.2, ambas tetrahydro-3-benzazepinas **10h-trans** y **10i-trans** mostraron una mejor afinidad para D_2 (394 y 348 nM respectivamente) en comparación con los datos descritos en la bibliografía para el SKF 75670 ($K_i D_2$ 1130 nM).^{22b} Sin embargo, con respecto a la selectividad entre ambos receptores, **10h-trans** mostró una mejor actividad para D_2 que para D_1 , un comportamiento que difiere al que se ha descrito previamente para las tetrahydro-3-benzazepinas.³⁸

Ánalogos del SCH 23390

Inicialmente, se realizaron los ensayos de competición de unión a los receptores de los compuestos **17a-f** y **18a-e** y **18-l-trans** a una concentración fija ($10^{-6}M$), determinándose la capacidad que tienen estos compuestos de desplazar el radioligando selectivo para cada receptor dopaminérgico, como se indica en la siguiente figura.

³⁸ L. Qiang, T.K. Sasikumar, D.A. Burnett, J. Su, H. Tang, Y. Ye, R.D. Mazzola, Z. Zhu, B.A. McKittrick, W.J. Greenlee, *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2010**, 20, 836-840.

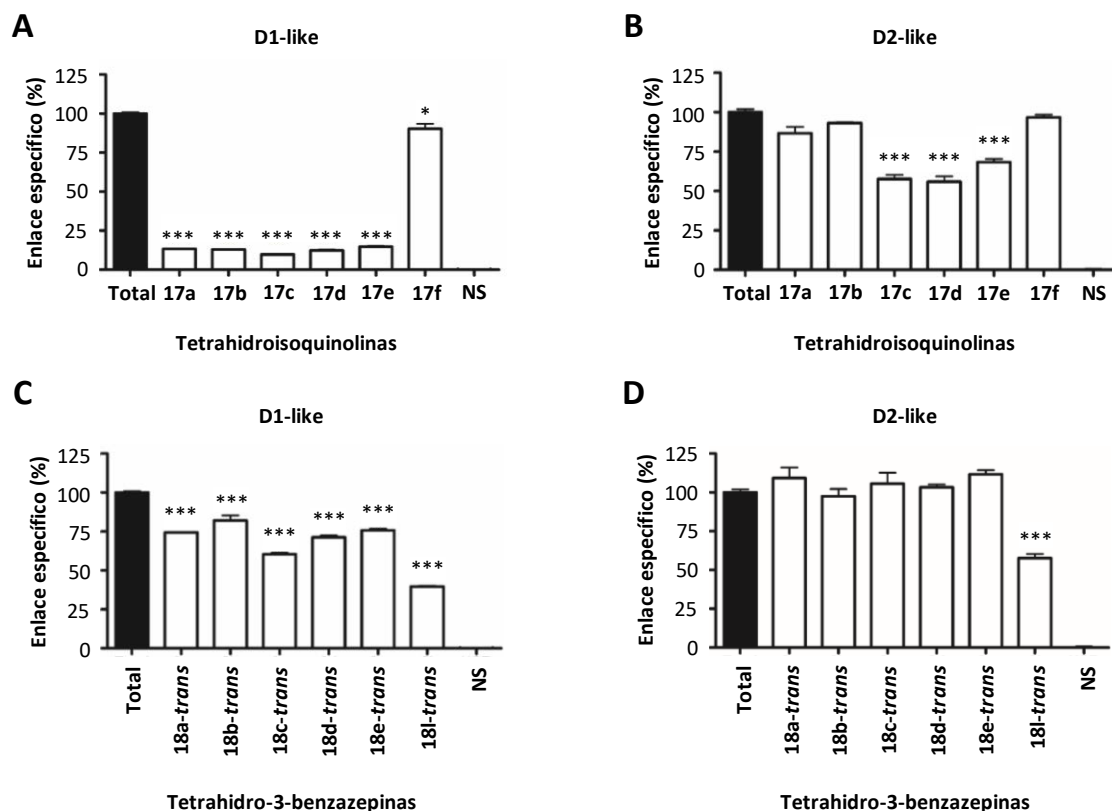


Figura 4.17: Ensayo de selección para identificar las tetrahydroisoquinolinas y los compuestos derivados de tetrahydro-3-benzazepina con afinidad potencial por receptores tipo D_1 y tipo D_2 usando $[^3H]$ -SCH 23390 (0.7 nM) y $[^3H]$ -spiperona (0.15 nM), respectivamente. Los datos mostrados son valores medios de tres experimentos independientes, cada uno realizado en duplicados $\pm$ SEM, y se expresan como porcentajes de unión total (barras negras). La unión no específica (barras NS) se determinó en presencia de Sulpiridina (10 μ M) o Butaclamol (1 μ M). Las diferencias se establecieron mediante un ANOVA de una vía seguido de una prueba post hoc de Bonferroni t. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ frente a la unión total.

Como se aprecia en la Figura 4.17 A, las tetrahydroisoquinolinas **17a-e**, mostraron una afinidad similar y muy buena para el receptor D_1 , desplazando más del 80% del radioligando. Para el receptor D_2 (Figura 4.17 B), las tetrahydroisoquinolinas **17c-e** son las que presentaron mejor actividad frente a este receptor, desplazando alrededor del 50% del radioligando.

En base a los resultados obtenidos en la selección inicial, se llevaron a cabo los experimentos de competición para los compuestos **17a-e** (en el rango de 10^{-4} M a 10^{-10} M). En la Figura 4.18 se representan las curvas de desplazamiento de la unión específica de los compuestos mencionados a $[^3H]$ -SCH 23390 y $[^3H]$ -spiperona.

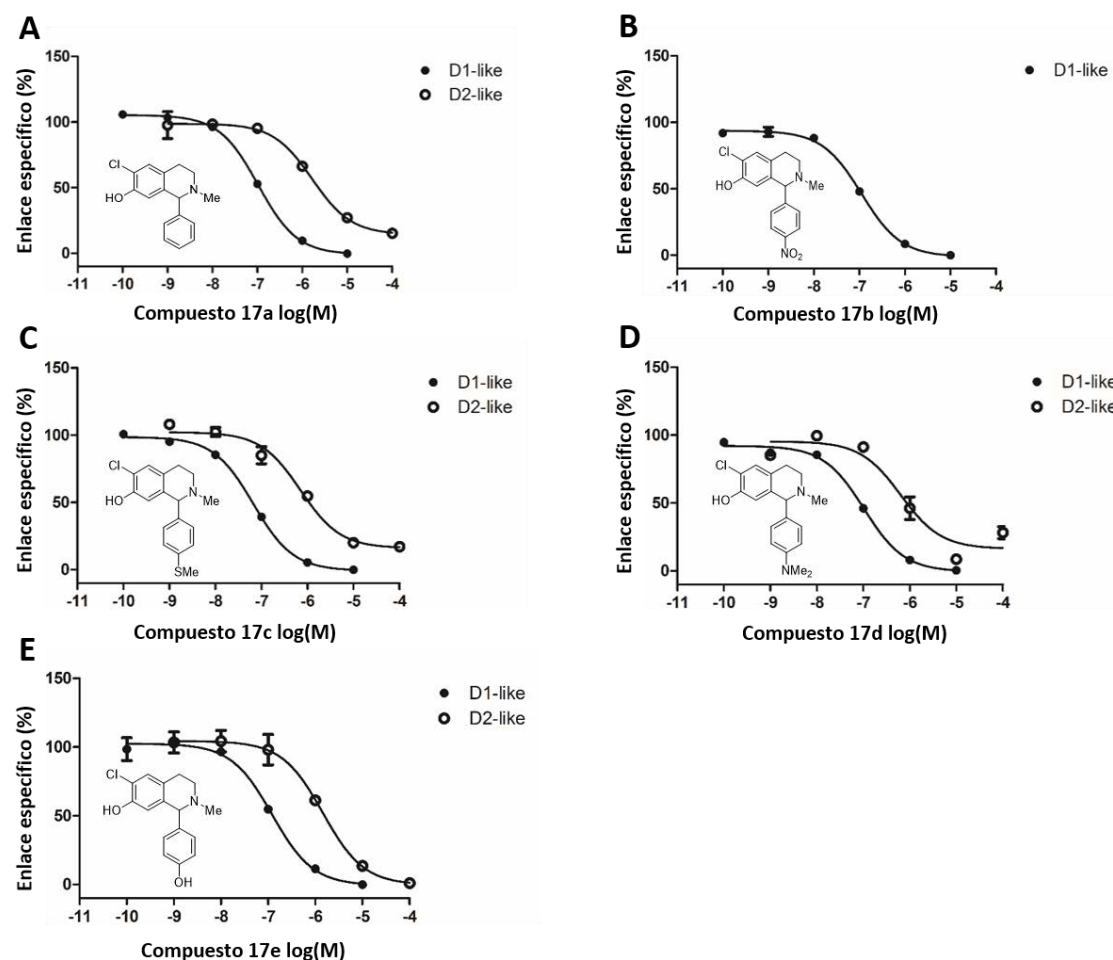


Figura 4.18: Ensayos de unión de las tetrahydroisoquinolinas a los receptores dopaminérgicos. Curvas de inhibición de la competencia de las tetrahydroisoquinolinas **17a** (A), **17b** (B), **17c** (C), **17d** (D) y **17e** (E) frente al antagonista del receptor tipo D₁ [³H]-SCH 23390 (●) y el antagonista del receptor tipo D₂ [³H]-espiperona (○).

Las afinidades de unión para los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ de los compuestos estudiados se resumen en la Tabla 4.3.

En los ensayos de competición, las tetrahydroisoquinolinas testadas mostraron afinidad tanto para los receptores D₁ como para los receptores D₂, siendo en todos los casos ésta mayor para el receptor D₁.

El compuesto **17a** mostró experimentalmente valores de pK_i de 7.57 ± 0.03 nM para D₁ y 6.12 ± 0.09 nM para D₂, muy similares a los descritos en la bibliografía, con valores de pK_i 7.40 ± 0.18 nM para el receptor D₁ y de pK_i 6.30 ± 0.19 nM para el receptor D₂.^{34b}

La comparación de los datos de actividad obtenidos del compuesto **17a** con el resto de tetrahydroisoquinolinas evaluadas permite establecer una relación estructura-actividad.

Tabla 4.3: Valores de afinidad (K_i , pK_i) y selectividad (relación $K_i D_2/K_i D_1$) de las tetrahydroisoquinolinas **17a-e**, determinados en experimentos de unión a receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 ^a

Compuesto	D_1		D_2		K_i ratio D_2/D_1
	K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i	
17a ^{34b}	-	7.40 ± 0.18	-	$6.30^b \pm 0.19$	-
17a	27.0 ± 1.96	7.57 ± 0.03	765.8 ± 172.3	6.12 ± 0.09	28.4
17b	29.0 ± 2.31	7.54 ± 0.03	-	-	-
17c	17.4 ± 1.3	7.76 ± 0.03	371.5 ± 88.3	6.43 ± 0.10	21.9
17d	26.9 ± 2.5	7.57 ± 0.04	556.9 ± 196.7	6.25 ± 0.15	20.6
17e	31.6 ± 4.9	7.50 ± 0.07	885.8 ± 221.4	6.05 ± 0.1072	27.7

^a Los radioligandos específicos son [³H]-SCH 23390 y [³H]-espiperona para los receptores de dopamina D_1 y D_2 , respectivamente. ^b El radioligando específico es [³H]-racloprida para D_2 .

Los compuestos **17b** y **17d**, los cuales presentan un sustituyente nitro y dimetilamino en el fenilo de la posición 1 respectivamente, mostraron en el ensayo un comportamiento similar frente a los receptores D_1 . Los valores de K_i que se obtuvieron para dichos compuestos fueron de 29.0 nM para la tetrahydroisoquinolina **17b** y de 26.9 nM para la **17d**, siendo ambos valores muy próximos al valor de K_i de 27.0 nM correspondiente a la tetrahydroisoquinolina **17a**. En relación con la afinidad por el receptor D_2 , el compuesto **17b** no presentó afinidad por dicho receptor, mientras que el compuesto **17d** incrementa dicha afinidad.

En el compuesto **17c**, con un grupo metiltio en el fenilo de la posición 1, la afinidad por ambos receptores aumenta, mostrando los mejores resultados de las tetrahydroisoquinolinas evaluadas.

Por el contrario, en el compuesto **17e**, con un grupo hidroxilo en el fenilo de la posición 1, la afinidad por ambos receptores disminuye, aunque mantiene una selectividad D_2/D_1 similar al compuesto **17a**.

En las *tetrahydro-3-benzazepinas* con un sustituyente COOMe en la posición 2 (**18a-e-trans** y **18l-trans**) los resultados en relación con el desplazamiento del radioligando (Figura 4.17 C y D), no fueron especialmente buenos para el receptor D_2 . Sin embargo, algunas de ellas, como las que tenían un sustituyente metiltio (**18c-trans**) o amino (**18l-trans**) presentaron la capacidad de desplazar más del 50% del radioligando para el receptor dopaminérgico D_1 (Figura 4.17 C). Estos compuestos son los que se analizaron en los ensayos de competición cuyos resultados se muestran en la Figura 4.19 y Tabla 4.4.

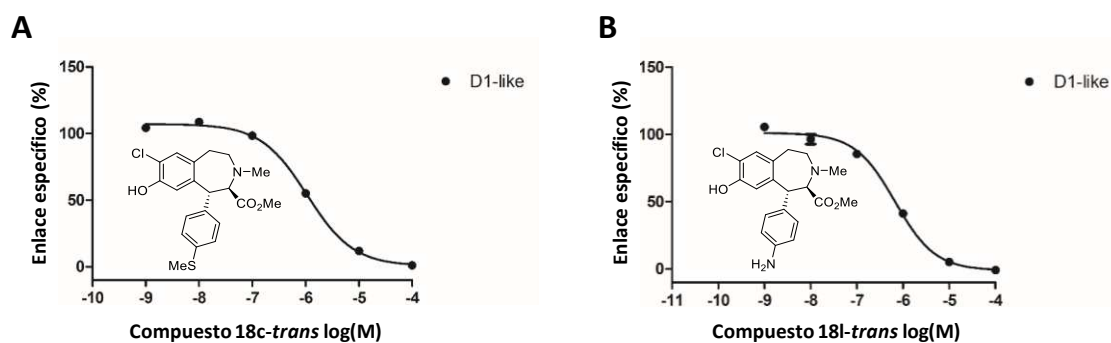


Figura 4.19: Ensayos de unión de las tetrahidro-3-benzazepinas a los receptores dopaminérgicos. Curvas de inhibición competitiva de las tetrahidro-3-benzazepinas **18c-trans** (A) y **18l-trans** (B) en comparación con el antagonista del receptor tipo D_1 [3H] SCH 23390 (●).

Tabla 4.4: Valores de afinidad (K_i , pK_i) y selectividad (relación K_iD_1/K_iD_2) de las trans-tetrahidro-3-benzazepinas **18c-trans** y **18l-trans**, determinados en experimentos de unión a receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 ^a

Compuesto	D_1		D_2	
	K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i
SCH 23390 ³⁹	0.3	-	760	-
18c-trans	278.5 ± 19.4	6.56 ± 0.03	-	-
18l-trans	175.3 ± 22.9	6.76 ± 0.06	-	-

^a Los radioligandos específicos son [3H]-SCH 23390 y [3H]-espiperona para los receptores de dopamina D_1 y D_2 , respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 4.4, las tetrahidro-3-benzazepinas **18c-trans** y **18l-trans** mostraron una menor afinidad para el receptor D_1 (278.5 y 175.3 nM respectivamente) en comparación con el SCH 23390 (0.3 nM).³⁹ Además, estas benzazepinas no presentaron afinidad por el receptor D_2 a diferencia del SCH 23390 que mostraba un valor de K_i de 760 nM.³⁹

Comparativa de los datos de actividad de análogos del SKF 75670 frente a análogos del SCH 23390

Las tetrahidroisoquinolinas análogas al SKF 75670 (**9a-f**) testadas en los ensayos de competición mostraron afinidad por los receptores D_2 con unos valores de K_i en un rango de 30-300 nM, además de presentar una afinidad menor por los receptores D_1 (K_i 180-1950 nM). Una excepción lo constituyen las tetrahidroisoquinolinas **9b** y **9f** que no presentaron afinidad para ninguno de los receptores dopaminérgicos ya que no fueron capaces de desplazar el 50% del radioligando.

³⁹ W.K. Chang, M. Peters, V.P. Fevig, J.A. Kozlowski, G. Zhou, D.B. Lowe, H. Guzik, R.D. McQuade, R. Duffy, V.L. Coffin, J.G. Berger, *Bioorg. Med. Chem. Letters* **1992**, 2, 399-402.

Sin embargo, los resultados obtenidos de los ensayos de competición de las *tetrahidroisoquinolinas* análogas del SCH 23390 (**17a-f**) mostraron una alta afinidad por el receptor D₁ con unos valores de K_i en el rango de 17-32 nM, además de presentar también afinidad por el receptor D₂ pero en menor medida (K_i 370-885 nM). La tetrahidroisoquinolina **17f** constituye una excepción a estos resultados.

En base a estos resultados, se puede establecer que la presencia de un átomo de Cl en el anillo A del núcleo de tetrahidroisoquinolina influye positivamente en la afinidad de los compuestos por los receptores de dopamina, especialmente para los receptores D₁.

En las dos series de las tetrahidroisoquinolinas estudiadas, los mejores resultados se obtienen con las que presentan un sustituyente metiltio en el fenilo de la posición 1.

Por otro lado, las *tetrahidro-3-benzazepinas* análogas del SKF 75670 y sustituidas con un grupo COOMe en el carbono C-2, resultaron inactivas frente a los dos receptores. Sólo las sustituidas con grupos CONH₂ (**10h-trans**) y *p*-NO₂C₆H₄ (**10i-trans**), mostraron afinidad por los receptores D₂ con un valor de K_i alrededor de 350 nM. Por el contrario, la evaluación de la *tetrahidro-3-benzazepinas* análogas del SCH 23390, resultaron activas las **18c-trans** y **18l-trans** que presentaron una elevada afinidad por los receptores D₁ con unos valores de K_i comprendidos entre 180 y 280 nM, a pesar de tener un sustituyente COOMe en el carbono C-2. Frente a los receptores D₂ resultaron inactivas.

De igual forma, se aprecia nuevamente una fuerte influencia positiva del átomo de Cl en el anillo A de las tetrahidro-3-benzazepinas, originando compuestos más activos y con una mayor afinidad a los receptores D₁.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CAPÍTULO 5

PARTE EXPERIMENTAL



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Técnicas experimentales

5.2 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SKF 75670

5.2.1 Síntesis de los cloruros de ácido

5.2.2 Síntesis de N-[(3,4-dimetoxifenil)etil]benzamidas

5.2.3 Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas

5.2.4 Síntesis de sales de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio

5.2.5 Síntesis de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

5.2.6 Síntesis de sales de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

5.2.7 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas

5.2.8 Síntesis de 6,7-dihidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

5.2.9 Síntesis de 7,8-dihidroxi-N-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas

5.2.10 Síntesis de amino derivados a partir de nitro derivados

5.3 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SCH 23390

5.3.1 Síntesis de N-[(3-cloro-4-metoxifenil)etil]benzamidas

5.3.2 Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas

5.3.3 Síntesis de sales de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio

5.3.4 Síntesis de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

5.3.5 Síntesis de sales de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

5.3.6 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas

5.3.7 Síntesis de 6-cloro-7-hidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

5.3.8 Síntesis de 7-cloro-8-hidroxi-N-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas

5.3.9 Síntesis de amino derivados a partir de nitro derivados

5.4 Hacia la síntesis de análogos del SCH 39166

5.4.1 Síntesis de 7,8-dimetoxi-N-metil-2-hidroximetil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas

5.4.2 Síntesis de 2-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetonitrilo

5.4.3 Síntesis de 2-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetato de metilo

5.4.4 Síntesis de la (±)-trans-7,8-dimetoxi-N-metil-2-(2-hidroxietil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (**28-trans**)

5.4.5 Síntesis de 3-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-aril-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)propanoato de metilo

5.5 Ensayos farmacológicos in vitro

5.5.1 Animales

5.5.2 Ensayos de unión

5.1 Técnicas experimentales

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se registraron a 400 MHz en aparatos Bruker ARX-400 Avance o Bruker 400 Plus Avance III. La frecuencia de trabajo en el instrumento para espectros de ^{13}C fue de 100.6 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos de señales (δ) están expresados en ppm, empleando como referencia interna los valores de desplazamientos químicos de los disolventes referidos al TMS. Los valores de las constantes de acoplamiento están expresados en Hz y en cada caso se indica la multiplicidad de las señales como: s, sa, d, da, dd, ddd, dt, t, td, c, m. Con objeto de facilitar la elucidación de los espectros se empleó allí donde fue necesario técnicas bidimensionales como HMQC.

Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico se han obtenido en un espectrómetro de masas (DSQ Thermo Scientific), por inyección directa de la muestra (DIP o DEP). Los espectros de masas de alta resolución se han realizado en un espectrómetro (QExactive tipo Orbitrap).

La filtración y lavado de los filtros en los ensayos de competición se ha realizado en un recolector de células (Brandel). El contenido de radioactividad de dichos filtros se ha obtenido en un espectrometro de centelleo líquido (Beckman LS 6500).

Todo este equipamiento científico se encuentra en los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Málaga.

Las cromatografías en capa fina (CCF) han sido realizadas en cromatoplas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL 818333). Las cromatografías en capa fina preparativa se han llevado a cabo sobre placas preparadas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck TA1543047 831). Los productos se han visualizado con luz UV (254 nm) o revelándolos con yodo. Mientras que las cromatografías en columna a presión se han realizado con gel de sílice 60 (40-63 microns, Panreac 176448.0914).

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp en tubos capilares abiertos y están sin corregir.

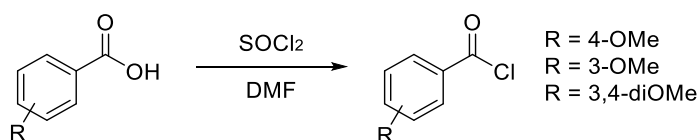
La evaporación de los disolventes se ha efectuado a temperaturas inferiores a 50 °C, a presión reducida (10 a 25 mm de Hg). Cuando se ha tenido que emplear los disolventes anhidros o con elevado grado de pureza, se han seguido los procedimientos habituales descritos en bibliografía.

Los ensayos biológicos de los compuestos sintetizados en esta Tesis se han realizado tanto en la Instalación Radiactiva de los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Málaga como en la Plataforma de Screening de Fármacos USEF en el Centro de Investigación CIMUS de la Universidad de Santiago de Compostela.

5.2 Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SKF 75670

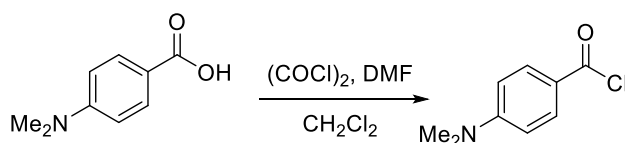
5.2.1 Síntesis de los cloruros de ácido

Síntesis del cloruro de 3-metoxi, 4-metoxi y de 3,4-dimetoxibenzoilo

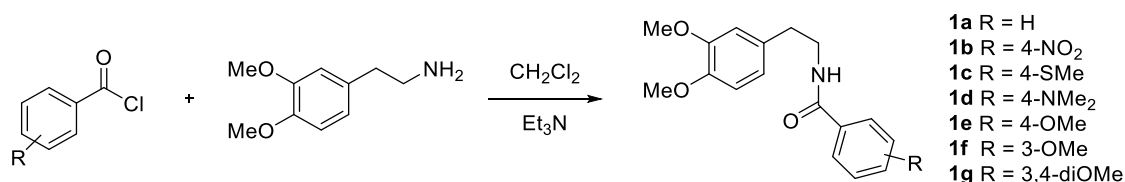


En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón se adiciona el derivado de ácido benzoico (20 mmol) y la *N,N*-dimetilformamida (60 μL). A continuación, a temperatura ambiente y bajo fuerte agitación se adiciona el cloruro de tionilo (21.6 ml, 296 mmol) durante un período de 10 minutos y el crudo de reacción se lleva a reflujo durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de reacción, se elimina el cloruro de tionilo a vacío obteniéndose el correspondiente cloruro de benzoílo.

Síntesis del cloruro de 4-dimetilaminobenzoilo



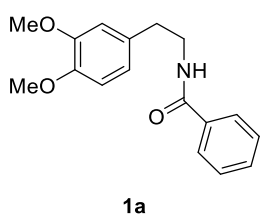
En un matraz bajo atmósfera de argón se adiciona una disolución del derivado de ácido benzoico (2.7g, 16 mmol) en CH_2Cl_2 (330 ml) y la *N,N*-dimetilformamida (60 μL). A continuación, a temperatura ambiente y bajo fuerte agitación se adiciona una disolución de cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2.4 ml, 28 mmol) durante un período de 10 minutos y el crudo de reacción se mantiene en agitación durante 10 min. Transcurrido el tiempo de reacción, se elimina el cloruro de oxalilo a vacío obteniéndose el correspondiente cloruro de benzoílo.

5.2.2 Síntesis de *N*-[(3,4-dimetoxifenil)etil]benzamidás**Procedimiento general**

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón se disuelve el derivado de cloruro de benzoilo (13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (21.7 ml) y Et₃N (5.8 ml) bajo fuerte agitación a 0 °C. A continuación, se adiciona 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (2.5 ml, 15 mmol) durante un periodo de 10 minutos y la reacción se deja a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida (24 horas). Finalizada la reacción, el crudo de reacción se disuelve en CHCl₃ (100 ml) y se lava con una disolución de ácido clorhídrico (2.0%, 80 ml). Seguidamente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 80 ml) y agua (80 ml), se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose la correspondiente benzamida.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)benzamida (1a)¹**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (4.3 ml, 25.3 mmol) y el cloruro de benzoilo (3.0 g, 22 mmol) se obtiene la benzamida **1a** (6.3 g, 99%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 139-141 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, Ph), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ph), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, Ph), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5'), 6.75 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.0 Hz, H-6'), 6.75 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 6.08 (sa, 1H, -NH), 3.85, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.69 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂NH), 2.87 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂Ar).

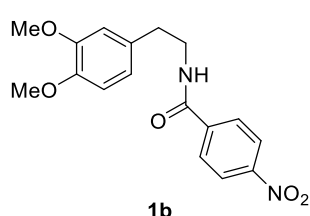
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.5 (CO), 149.1, 147.7 (C-3', C-4'), 134.7, 131.4 (C-1, C-1'), 131.4, 128.5, 126.7 (CH Ph), 120.6 (C-6'), 112.0, 111.4 (C-2', C-5'), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 41.2 (CH₂NH), 35.2 (CH₂Ar).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₂₀NO₃ 286.1438, encontrado 286.1436.

¹ Z. Liu, X. Zhang, J. Li, F. Li, C. Li, X. Jia, J. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4052–4055.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(nitro)benzamida (**1b**)²**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (5.6 ml, 33.4 mmol) y el cloruro de 4-nitrobenzoilo (5.4 g, 29 mmol) se obtiene la benzamida **1b** (6.6 g, 70%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 134-136 °C.



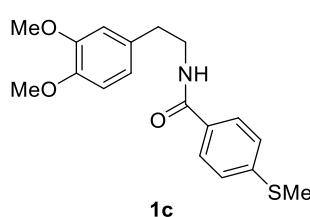
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.22 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-3, H-5), 7.82 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-2, H-6), 6.80 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-6'), 6.75-6.72 (m, 2H, H-2', H-5'), 6.24 (sa, 1H, -NH), 3.84, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.70 (c, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂NH), 2.87 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.4 (CO), 149.5, 149.2, 147.9 (C-3', C-4', C-4), 140.2 (C-1), 130.9 (C-1'), 127.9 (C-2, C-6), 123.7 (C-3, C-5), 120.6 (C-6'), 111.9, 111.5 (C-2', C-5'), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 41.4 (CH₂NH), 34.9 (CH₂Ar).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₉N₂O₅ 331.1289, encontrado 331.1289.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(metiltio)benzamida (**1c**)**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (1.9 ml, 11.5 mmol) y el cloruro de 4-metiltiobenzoilo (2.0 g, 10 mmol) se obtiene la benzamida **1c** (3.4 g, 82%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 139-141 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2, H-6), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3, H-5), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.74 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-6'), 6.73 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 6.04 (sa, 1H, -NH), 3.85, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.66 (c, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂NH), 2.85 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂Ar), 2.48 (s, 3H, S-Me).

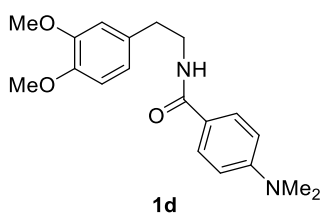
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.8 (CO), 149.1, 147.8 (C-3', C-4'), 143.4 (C-4), 131.4, 130.7 (C-1, C-1'), 127.2 (C-2, C-6), 125.5 (C-3, C-5), 120.7 (C-6'), 112.0, 111.5 (C-2', C-5'), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 41.2 (CH₂NH), 35.2 (CH₂Ar), 15.0 (S-Me).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₂NO₃S 332.1315, encontrado 332.1314.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(*N,N*-dimetilamino)benzamida (**1d**)**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (3.5 ml, 20.5 mmol) y el cloruro de 4-*N,N*-dimetilamino benzoilo (3.3 g, 17.8 mmol) se obtiene la benzamida **1d** (5.0 g, 84%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 115-117 °C.

² U.M.V. Basavanag, A. Dos Santos, L. El Kaim, R. Gamez-Montano, L. Grimaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7194–7197.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2, H-6), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.9 Hz, H-6'), 6.74 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H-2'), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3, H-5), 5.96 (sa, 1H, -NH), 3.85, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.65 (c, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂NH), 2.99 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.85 (t,

2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂Ar).

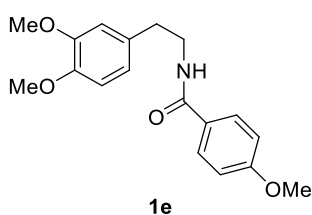
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.3 (CO), 152.4, 149.0, 147.6 (C-3', C-4', C-4), 131.8 (C-1'), 128.2 (C-2, C-6), 121.4 (C-1), 125.5 (C-3, C-5), 120.7 (C-6'), 112.1, 111.4 (C-2', C-5'), 55.9 (2 x OMe), 41.1 (CH₂NH), 40.1 (*N*-Me₂), 35.4 (CH₂Ar).

EM *m/z* (%): 328 (M⁺, 9), 165 (12), 164 (100), 148 (80), 120 (5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₅N₂O₃ 329.1860 encontrado 329.1861.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(metoxi)benzamida (1e)³**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (3.8 ml, 22.7 mmol) y el cloruro de 4-metoxi benzoilo (3.3 g, 19.7 mmol) se obtiene la benzamida **1e** (5.3 g, 85%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 106-108 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2, H-6), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3, H-5), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-6'), 6.73 (s, 1H, H-2'), 6.04 (sa, 1H, -NH), 3.85, 3.81 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.66 (c, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂NH), 2.85 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.9 (CO), 162.1 (C-4), 149.1, 147.7 (C-3', C-4'), 131.5, 126.9 (C-1, C-1'), 128.5 (C-2, C-6), 120.7 (C-6'), 113.7 (C-3, C-5), 112.0, 111.4 (C-2', C-5'), 55.9, 55.8, 55.4 (3 x OMe), 41.2 (CH₂NH), 35.3 (CH₂Ar).

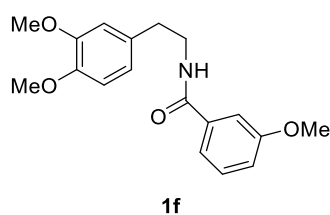
EM *m/z* (%): 315 (M⁺, 7), 165 (13), 164 (100), 151 (13), 149 (16), 135 (45), 107 (8).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₂NO₄ 316.1543, encontrado 316.1544.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3-(metoxi)benzamida (1f)**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (12.8 ml, 75.6 mmol) y el cloruro de benzoilo (11.2 g, 65.7 mmol) se obtiene la benzamida **1f** (17.7 g, 85%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 93-95 °C.

³ M. Chaitanya, D. Yadagari, P. Anbarasan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4960-4963.



1f

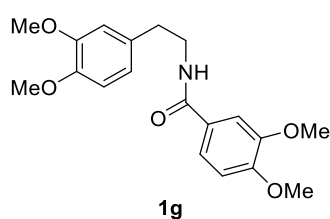
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.29 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.5 Hz, H-2), 7.26 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-5), 7.16 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 1.5, 1.0 Hz, H-6), 6.98 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 2.7, 1.0 Hz, H-4), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5'), 6.74 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.9 Hz, H-6'), 6.72 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H-2'), 6.24 (sa, 1H, -NH), 3.83, 3.81, 3.79 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.65 (c, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂NH), 2.84 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.3 (CO), 159.9 (C-3), 149.2, 147.8 (C-3', C-4'), 136.2 (C-1'), 131.4 (C-1), 129.5 (C-5), 120.7 (C-6'), 118.4 (C-6), 117.6 (C-4), 112.3 (C-2'), 112.1 (C-2), 111.5 (C-5'), 55.9, 55.8, 55.4 (3 x OMe), 41.3 (CH₂NH), 35.2 (CH₂Ar).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₂NO₄ 316.1543 encontrado 316.1546.

***N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-(dimetoxi)benzamida (1g)⁴**

A partir de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (10.7 ml, 63.1 mmol) y el cloruro de benzoilo (11.0 g, 54.9 mmol) se obtiene la benzamida **1g** (16.4 g, 87%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 152-154 °C.



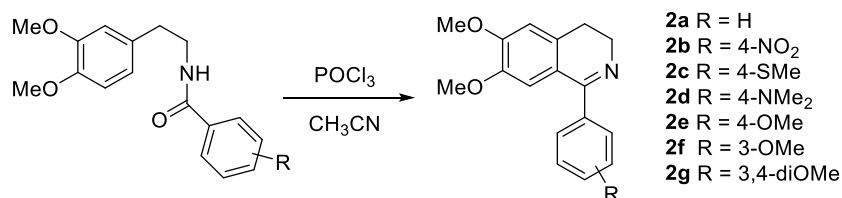
1g

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2), 7.13 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.0 Hz, H-6), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5), 6.74 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.9 Hz, H-6'), 6.72 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H-2'), 6.12 (sa, 1H, -NH), 3.88, 3.87, 3.84, 3.81 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.65 (c, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂NH), 2.85 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.0 (CO), 151.7, 149.1, 149.0, 147.7 (C-3, C-3', C-4, C-4'), 131.5, (C-1'), 127.3 (C-1), 120.7 (C-6'), 119.0 (C-6), 112.1, 110.6 (C-5, C-5'), 111.4 (C-2'), 110.3 (C-2), 56.1, 56.0, 55.9, 55.8 (4 x OMe), 41.2 (CH₂NH), 35.3 (CH₂Ar).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₄NO₅ 346.1649 encontrado 346.1653.

5.2.3 Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas



Procedimiento general

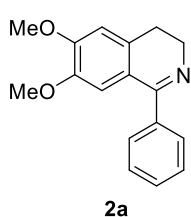
En un matraz de dos bocas y bajo atmósfera de argón se introduce una disolución de la correspondiente *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)benzamida (20 mmol) en CH₃CN (65 ml).

⁴ Z. Ruiheng, X. Zhangli, D. Wei, L. Shiling, S. Xiaoxin, L. Xia, *Chin. J. Chem.* **2014**, 32, 1039-1048.

A continuación, se adiciona POCl_3 (3.7 ml, 40 mmol) durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo hasta la completa desaparición del producto de partida (1-3 horas). Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se disuelve en CH_2Cl_2 (50 ml), se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 40 ml), NaOH (5%, 2 x 40 ml) y agua. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro. Seguidamente el disolvente se elimina a vacío, obteniéndose la correspondiente dihidroisoquinolina.

6,7-Dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (**2a**)⁵

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)benzamida **1a** (5.7 g, 20 mmol) se obtiene la isoquinolina **2a** (5.3 g, 99%) como un sólido amarillo pálido amorfo de p.f 192-195 °C.



¹H-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, Ph), 7.55-7.46 (m, 3H, Ph), 6.82, 6.81 (2 x s, 1H cada, H-5, H-8), 3.95, 3.71 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.89 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 2.86 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 166.8 (C-1), 151.0, 146.9 (C-6, C-7), 138.3 (CPh), 132.5 (C-4a), 129.4, 128.7, 128.0 (CH Ph), 121.1 (C-8a), 111.5,

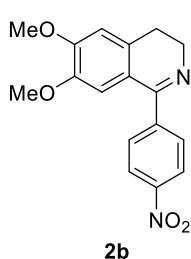
110.1 (C-5, C-8), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 47.0 (C-3), 25.7 (C-4).

EM m/z (%): 268 (14), 267 (M^+ , 64), 266 (M-1, 100), 236 (17).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 267.1259, encontrado 267.1266.

6,7-Dimetoxi-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (**2b**)⁶

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(nitro)benzamida **1b** (2.6 g, 7.8 mmol) se obtiene la isoquinolina **2b** (2.2 g, 88%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 153-155 °C.



¹H-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.37 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3', H-5'), 7.85 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-2', H-6'), 6.87 (s, 1H, H-5), 6.67 (s, 1H, H-8), 4.00, 3.72 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.97 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-3), 2.79 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 165.4 (C-1), 151.8, 148.5 (C-6, C-7), 147.5 (C-4'), 144.8 (C-1'), 132.7 (C-4a), 129.8 (C-2', C-6'), 123.5 (C-3', C-5'), 120.5

(C-8a), 110.9, 110.6 (C-5, C-8), 56.2, 56.1 (2 x OMe), 47.6 (C-3), 25.8 (C-4).

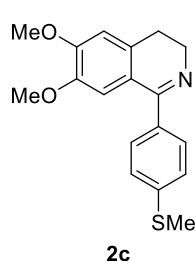
EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ 313.1183, encontrado 313.1183.

⁵ M. Valpuesta, M. Ariza, A. Díaz, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 23, 4393-4401.

⁶ S. Hati, S. Sen, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 9, 1277-1280.

6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (2c)

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(metiltio)benzamida **1c** (3.3 g, 10 mmol) se obtiene la isoquinolina **2c** (2.3 g, 74%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 122-125 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.77, 6.75 (dos s, 1H cada, H-5, H-8), 3.91, 3.71 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.76 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4), 2.50 (s, 3H, S-Me).

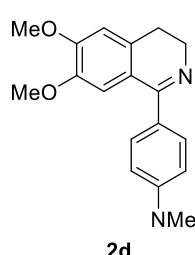
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.1 (C-1), 151.0, 147.1 (C-6, C-7), 140.3 (C-4'), 135.5 (C-1'), 132.7 (C-4a), 129.2 (C-2', C-6'), 125.7 (C-3', C-5'), 121.3 (C-8a), 111.5, 110.3 (C-5, C-8), 56.1, 55.9 (2 x OMe), 47.4 (C-3), 25.9 (C-4), 15.4 (S-Me).

EM *m/z* (%): 314 (20), 313 (M⁺, 82), 312 (100), 282 (18), 266 (26).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₀NO₂S 314.1209, encontrado 314.1210.

6,7-Dimetoxi-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (2d)⁷

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(*N,N*-dimetilamino)benzamida **1d** (4.9 g, 14.9 mmol) se obtiene la isoquinolina **2d** (2.7 g, 58%) como un sólido rojo amorfo de p.f. 150-152 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.92 (s, 1H, H-5), 6.74 (s, 1H, H-8), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 3.91, 3.73 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.72 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3), 2.98 (s, 6H, *N*-Me₂) 2.67 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-4).

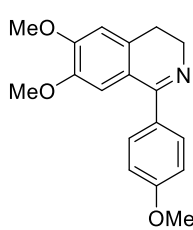
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.4 (C-1), 151.4, 150.8, 146.9 (C-4', C-6, C-7), 133.0 (C-4a), 130.3 (C-2', C-6'), 125.8 (C-1'), 121.5 (C-8a), 111.4 (C-3', C-5'), 112.2, 110.2 (C-5, C-8), 56.1 (2 x OMe), 46.7 (C-3), 40.2 (*N*-Me₂), 26.2 (C-4).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₃N₂O₂ 311.1754, encontrado 311.1751.

6,7-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolina (2e)³

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-4-(metoxi)benzamida **1e** (4.4 g, 13.9 mmol) se obtiene la isoquinolina **2e** (2.6 g, 63%) como un aceite naranja.

⁷ K. Neuvonen, F. Fulop, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10670-10678.

**2e**

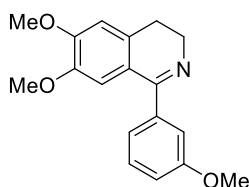
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.54 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.91 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.81 (s, 1H, H-5), 6.74 (s, 1H, H-8), 3.91, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.74 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.68 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 166.1 (C-1), 160.6 (C-4'), 150.9, 146.9 (C-6, C-7), 132.7 (C-4a), 131.1 (C-1'), 130.2 (C-2', C-6'), 121.4 (C-8a), 113.4 (C-3', C-5'), 111.7, 110.2 (C-5, C-8), 56.0 (2 x OMe), 55.2 (OMe), 47.1 (C-3), 25.9 (C-4).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 298.1438, encontrado 298.1435.

6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolina (**2f**)⁶

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3-(metoxi)benzamida **1f** (17.6 g, 55.8 mmol) se obtiene la isoquinolina **2f** (15.8 g, 95%) como un aceite naranja.

**2f**

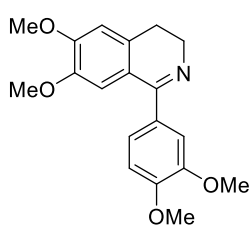
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.31 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5'), 7.17 (dd, 1H, $J = 2.6, 1.4$ Hz, H-2'), 7.13 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.4$ Hz, H-6'), 6.98 (ddd, 1H, $J = 7.9, 2.6, 1.0$ Hz, H-4'), 6.80 (s, 1H, H-5), 6.76 (s, 1H, H-8), 3.93, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.79 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.72 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 165.5 (C-1), 159.6 (C-3'), 150.9, 147.1 (C-6, C-7), 140.5 (C-1'), 132.6 (C-4a), 129.0 (C-5'), 121.6 (C-8a), 121.3 (C-6'), 115.7 (C-4'), 113.6 (C-2'), 111.7 (C-5), 110.3 (C-8), 56.2, 56.0, 55.3 (3 x OMe), 47.6 (C-3), 26.0 (C-4).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 298.1438, encontrado 298.1440.

6,7-Dimetoxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolina (**2g**)⁸

A partir de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-(dimetoxi)benzamida **1g** (16.3 g, 47.2 mmol) se obtiene la isoquinolina **2g** (13.9 g, 90%) como un aceite naranja.

**2g**

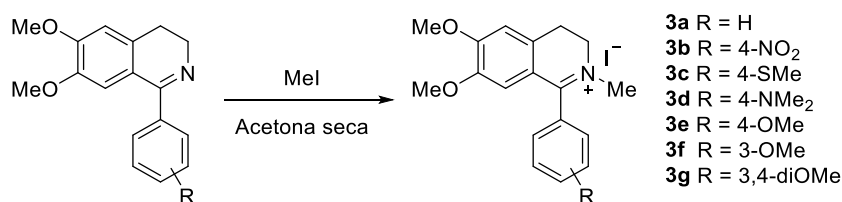
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.23 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz, H-6'), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 6.85 (s, 1H, H-5), 6.76 (s, 1H, H-8), 3.93, 3.91, 3.90 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.76 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-3), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.71 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 165.9 (C-1), 150.7, 149.9, 148.5, 146.8 (C-3', C-4', C-7, C-8), 132.6, 131.5 (C-1', C-4a), 121.7 (C-6'), 121.3 (C-8a), 111.6 (C-2'), 111.5 (C-5), 110.2 (C-5'), 110.1 (C-8), 56.0, 55.9, 55.8, 55.7 (4 x OMe), 47.3 (C-3), 25.9 (C-4).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ 328.1543, encontrado 328.1544.

⁸ G. Feng, Y. Ji, H. Liu, L. Shi, Y. Zhou, *Tetrahedron Letters* **2016**, 57, 747-749.

5.2.4 Síntesis de sales de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio

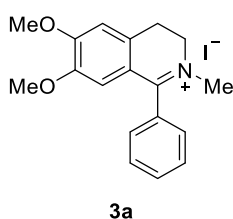


Procedimiento general

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón se introduce una disolución de la correspondiente 6,7-dimetoxi-1-aryl-3,4-dihidroisoquinolina (8 mmol) en acetona seca (45 ml). A continuación, se adiciona yoduro de metilo (3.5 ml, 56 mmol) y seguidamente se lleva la reacción a ebullición y se mantiene a esa temperatura hasta la completa desaparición del producto de partida (1-4 horas). Finalizada la reacción, se filtra a vacío obteniéndose la correspondiente sal de dihidroisoquinolinio.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolinio (**3a**)⁵

A partir de la dihidroisoquinolina **2a** (4.8 g, 18 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **3a** (5.0 g, 69%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 183-185 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.69-7.58 (m, 5H, Ph), 6.97 (s, 1H cada, H-5), 6.33 (s, 1H cada, H-8), 4.47 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3), 3.99, 3.70 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.54 (s, 3H, *N*-Me), 3.51 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.7 (C-1), 156.3, 147.6 (C-6, C-7), 133.6 (CPh), 131.6 (C-8a), 129.2, 128.8, 128.4 (CH Ph), 119.2 (C-4a), 114.9,

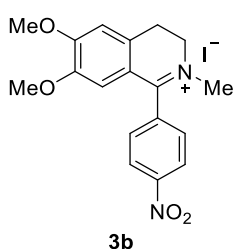
110.8 (C-5, C-8), 56.7, 55.6 (2 x OMe), 52.5 (C-3), 46.6(*N*-Me), 25.4 (C-4).

EM *m/z* (%): 282 (M⁺, 4), 281 (8), 267 (78), 266 (100), 208 (22), 206 (20), 204 (20), 127 (24).

EM alta resolución: calculado para C₁₈H₂₀NO₂ 282.1494, encontrado 282.1501.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (**3b**)

A una disolución de la dihidroisoquinolina **2b** (4.4 g, 14 mmol) en CH₃CN (75 ml) se le adiciona lentamente CH₃I (8.2 ml, 131 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 42 horas bajo atmosfera de argón. Transcurrido este tiempo, el sólido amarillo formado se filtra y la disolución se concentra para obtener la sal de isoquinolinio **3b** (5.3 g, 83%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 202-204 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 8.51 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.82 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.95 (s, 1H, H-5), 6.28 (s, 1H, H-8), 4.33 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3), 4.03, 3.60 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.56 (s, 3H, *N*-Me), 3.41 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-4).

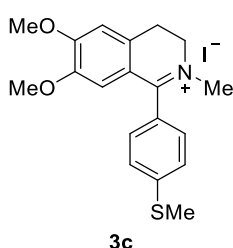
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 171.9 (C-1), 158.0 (C-4'), 149.9, 148.5 (C-6, C-7), 135.3, 134.6 (C-1', C-8a), 130.0 (C-2', C-6'), 124.8 (C-3', C-5'), 118.8, 115.0, 111.3 (C-4a, C-5, C-8), 56.9, 56.3 (2 x OMe), 53.0 (C-3), 46.4 (*N*-Me), 25.7 (C-4).

EM m/z (%): 327 (M^+ , 2), 326 (4), 312 (5), 311 (6), 204 (10), 142 (100), 127 (22).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 327.1339, encontrado 327.1339.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(4-metiltiofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (**3c**)

A partir de la dihidroisoquinolina **2c** (2.5 g, 8 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **3c** (3.3 g, 90%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 176-179 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.59 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'), 7.42 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 6.87 (s, 1H, H-5), 6.45 (s, 1H, H-8), 4.45 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3), 4.00, 3.77 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.62 (s, 3H, *N*-Me), 3.42 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 2.55 (s, 3H, S-Me).

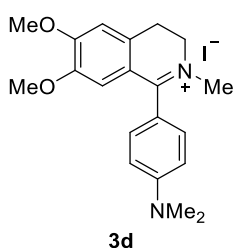
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 172.9 (C-1), 156.8 (C-4'), 148.2, 145.4 (C-6, C-7), 134.2 (C-8a), 129.8 (C-2', C-6'), 125.5 (C-3', C-5'), 125.2, 119.8 (C-1', C-4a), 115.6, 111.1 (C-5, C-8), 56.9, 56.2 (2 x OMe), 53.1 (C-3), 47.1 (*N*-Me), 25.9 (C-4), 14.7 (S-Me).

EM m/z (%): 328 (M^+ , 4), 327 (8), 314 (18), 313 (48), 312 (68), 206 (12), 204 (38), 142 (100), 127 (21).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ 328.1366, encontrado 328.1368.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (**3d**)

A partir de la dihidroisoquinolina **2d** (2.6 g, 8.4 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **3d** (2.7 g, 70%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 194-197 °C.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.46 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-2', H-6'), 6.89 (s, 1H, H-5), 6.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3', H-5'), 6.60 (s, 1H, H-8), 4.34 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-3), 4.00, 3.86 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.66 (s, 3H, *N*-Me), 3.34 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-4), 3.10 (s, 6H, *N*-Me₂).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 172.3 (C-1), 156.1 (C-4'), 152.9, 148.0 (C-6, C-7), 134.5 (C-8a), 132.8 (C-2', C-6'), 120.4 (C-4a), 116.6 (C-1'),

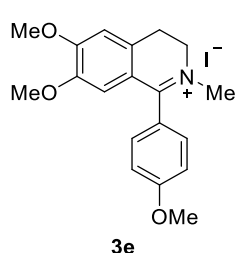
115.1, 110.8 (C-5, C-8), 110.9 (C-3', C-5'), 56.8, 56.3 (2 x OMe), 53.1 (C-3), 47.1 (N-Me), 40.1 (N-Me₂), 26.4 (C-4).

EM m/z (%): 325 (M⁺, 6), 324 (11), 311 (11), 310 (50), 309 (70), 251 (11), 206 (13), 204 (36), 142 (100), 127 (22).

EM alta resolución: calculado para C₂₀H₂₅N₂O₂ 325.1911, encontrado 325.1911.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (3e)

A partir de la dihidroisoquinolina **2e** (2.4 g, 8 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **3e** (3.0 g, 85%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 180-183 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 6.95 (s, 1H, H-5), 6.43 (s, 1H, H-8), 4.43 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-3), 3.99, 3.90, 3.77 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.60 (s, 3H, N-Me), 3.44 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-4).

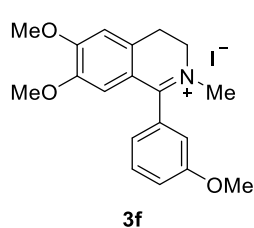
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.2 (C-1), 162.6 (C-4'), 156.7, 148.2 (C-6, C-7), 134.2 (C-8a), 131.7 (C-2', C-6'), 121.3, 120.1 (C-1', C-4a), 115.1 (C-3', C-5'), 114.6, 110.9 (C-5, C-8), 56.9, 56.2, 55.7 (3 x OMe), 53.1 (C-3), 47.1 (N-Me), 26.0 (C-4).

EM m/z (%): 312 (M⁺, 5), 311 (18), 298 (17), 297 (75), 296 (100), 268 (15), 251 (19), 238 (29), 206 (13), 204 (30), 142 (78), 127 (17).

EM alta resolución: calculado para C₁₉H₂₂NO₃ 312.1594, encontrado 312.1595.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(3-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (3f)

A partir de la dihidroisoquinolina **2f** (15.7 g, 52.8 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **3f** (20.5 g, 88%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 180-182 °C.



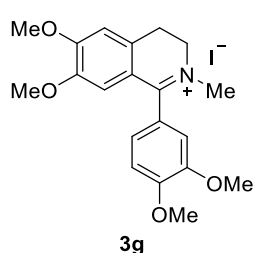
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.5, 7.5 Hz, H-5'), 7.41 (dd, 1H, *J* = 2.6, 1.5 Hz, H-2'), 7.12 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 2.6, 1.0 Hz, H-6'), 7.09 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 1.5, 1.0 Hz, H-4'), 6.97 (s, 1H, H-5), 6.40 (s, 1H, H-8), 4.54 (m, 1H, H-3), 4.36 (m, 1H, H-3'), 3.98, 3.87 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.69 (s, 3H, N-Me), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.53 (m, 1H, H-4), 3.46 (m, 1H, H-4').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.1 (C-1), 160.0 (C-3'), 156.9, 148.1 (C-6, C-7), 133.9, 130.9 (C-1', C-8a), 130.4 (C-5'), 120.2 (C-4a), 119.5, 118.4 (C-4', C6'), 115.4 (C-8), 113.7 (C-2'), 111.1 (C-5), 57.0, 56.4, 56.1 (3 x OMe), 52.9 (C-3), 47.0 (N-Me), 25.8 (C-4).

EM alta resolución: calculado para C₁₉H₂₂NO₃ 312.1594, encontrado 312.1596.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (3g)

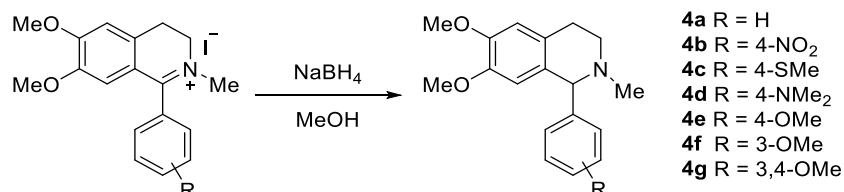
A partir de la dihidroisoquinolina **2g** (13.8 g, 42.2 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **3g** (15.0 g, 76%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 221-223 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.0 Hz, H-6'), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5'), 6.94 (s, 1H, H-5), 6.47 (s, 1H, H-8), 4.57 (m, 1H, H-3), 4.27 (m, 1H, H-3'), 3.99, 3.96, 3.95 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.76 (s, 3H, *N*-Me), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.47 (m, 1H, H-4), 3.40 (m, 1H, H-4').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.2 (C-1), 156.7, 151.9, 149.5, 148.2 (C-3', C-4', C-6, C-7), 134.0, 121.7, 120.0 (C-1', C-4a, C-8a), 122.4 (C-6'), 115.8 (C-8), 113.1 (C-2'), 110.9 (C-5'), 110.8 (C-5), 57.4, 56.9, 56.2, 56.1 (4 x OMe), 53.0 (C-3), 47.2 (*N*-Me), 25.9 (C-4)

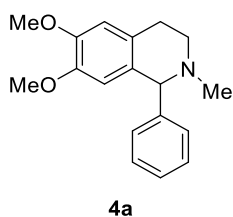
EM alta resolución: calculado para C₂₀H₂₄NO₄ 342.1700, encontrado 342.1702.

5.2.5 Síntesis de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas**Procedimiento general**

En un matraz de fondo redondo se introduce una disolución del correspondiente yoduro (2.6 mmol) en MeOH (80 ml) y a continuación se adiciona en pequeñas porciones borohidruro de sodio (113 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente y bajo fuerte agitación hasta la completa desaparición del producto de partida (30 minutos - 2 horas). Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el crudo de reacción en CH₂Cl₂ (80 ml). La solución se lava con agua y se seca con MgSO₄ anhidro. Seguidamente, el disolvente se elimina a vacío, obteniéndose la correspondiente tetrahidroisoquinolina.

(±)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4a)⁵

A partir del yoduro **3a** (2.0 g, 4.9 mmol) se obtiene la isoquinolina **4a** (1.4 g, 99%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 77-79 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.30-7.21 (m, 5H, Ph), 6.58 (s, 1H, H-5), 6.08 (s, 1H, H-8), 4.16 (s, 1H, H-1), 3.82, 3.54 (2 x s, 3H cada, 2 x OMe), 3.15 (ddd, 1H, *J* = 15.8, 11.0, 5.4 Hz, H-4ax), 3.07 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.4, 3.5 Hz, H-3eq), 2.72 (dt, 1H, *J* = 15.8, 3.5 Hz, H-4eq), 2.59 (td, 1H, *J* = 11.0, 3.5 Hz, H-3ax), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

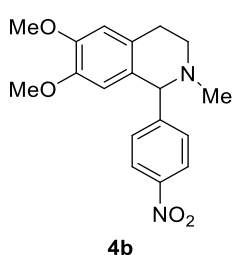
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.2, 146.9 (C-6, C-7), 143.7 (CPh), 130.2, 126.4 (C-4a, C-8a), 129.4, 128.1, 127.2 (CH Ph), 111.3, 110.5 (C-5, C-8), 70.9 (C-1), 55.6, 55.5 (2 x OMe), 52.1 (C-3), 44.2 (*N*-Me), 28.9 (C-4).

EM *m/z* (%): 284 (4), 283 (*M*⁺, 20), 282 (18), 207 (24), 206 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₂NO₂ 283.1572, encontrado 283.1574.

(±)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**4b**)

A partir del yoduro **3b** (900 mg, 2 mmol) se obtiene la isoquinolina **4b** (520 mg, 80%) como un sólido amarillo amorfo. P.f. descompone.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.16 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.61 (s, 1H, H-5), 5.99 (s, 1H, H-8), 4.30 (s, 1H, H-1), 3.83, 3.56 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.16 (ddd, 1H, *J* = 15.9, 11.0, 5.4 Hz, H-4ax), 3.06 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.4, 3.4 Hz, H-3eq), 2.73 (dt, 1H, *J* = 15.9, 3.4 Hz, H-4eq), 2.62 (td, 1H, *J* = 11.0, 3.4 Hz, H-3ax), 2.21 (s, 3H, *N*-Me).

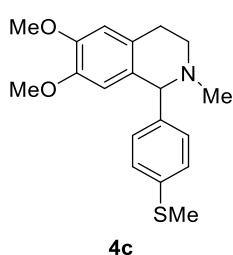
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 151.9 (C-4'), 147.9, 147.3 (C-6, C-7), 130.2 (C-2', C-6'), 129.9, 128.6, 126.7 (C-1', C-4a, C-8a), 123.5 (C-3', C-5'), 111.0 (C-5, C-8), 70.1 (C-1), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 51.8 (C-3), 44.2 (*N*-Me), 28.8 (C-4).

EM *m/z* (%): 328 (*M*⁺, 10), 327 (8), 207 (15), 206 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₁N₂O₄ 329.1496, encontrado 329.1494.

(±)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**4c**)

A partir del yoduro **3c** (3.2 g, 7 mmol) se obtiene la isoquinolina **4c** (1.8 g, 78%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 81-84 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.08 (s, 1H, H-8), 4.12 (s, 1H, H-1), 3.81, 3.55 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.12 (ddd, 1H, *J* = 15.7, 11.0, 5.4 Hz, H-4ax), 3.04 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.4, 3.5 Hz, H-3eq), 2.70 (dt, 1H, *J* = 15.7, 3.5 Hz, H-4eq), 2.56 (td, 1H, *J* = 11.0, 3.5 Hz, H-3ax), 2.44 (s, 3H, S-Me), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

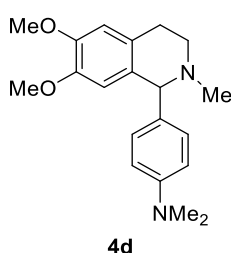
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 147.4, 147.0 (C-6, C-7), 140.7 (C-4'), 137.1 (C-1'), 130.1, 126.5 (C-4a, C-8a), 129.9 (C-2', C-6'), 126.4 (C-3', C-5'), 111.5, 110.8 (C-5, C-8), 70.4 (C-1), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 51.9 (C-3), 44.1 (N-Me), 28.8 (C-4), 15.7 (S-Me).

EM m/z (%): 330 (3), 329 (M^+ , 15), 328 (9), 207 (12), 206 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ 330.1522, encontrado 330.1522.

($\pm$)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4d)

A partir del yoduro **3d** (2.3 g, 5 mmol) se obtiene la isoquinolina **4d** (1.3 g, 78%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 97-99 °C.



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.65 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.16 (s, 1H, H-8), 4.15 (s, 1H, H-1), 3.82, 3.57 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.18-3.06 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.91 (s, 6H, N-Me₂), 2.74 (dt, 1H, J = 15.8, 3.2 Hz, H-4eq), 2.60 (td, 1H, J = 10.2, 3.2 Hz, H-3ax), 2.22 (s, 3H, N-Me).

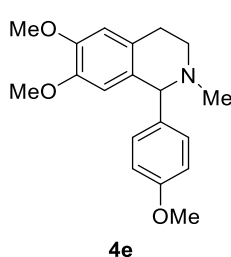
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 149.8 (C-4'), 147.3, 147.0 (C-6, C-7), 131.4, 131.1, 126.5 (C-1', C-4a, C-8a), 130.2 (C-2', C-6'), 112.3 (C-3', C-5'), 111.7, 110.7 (C-5, C-8), 70.3 (C-1), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 52.0 (C-3), 44.2 (N-Me), 40.6 (N-Me₂), 28.9 (C-4).

EM m/z (%): 327 (6), 326 (M^+ , 31), 325 (22), 207 (12), 206 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ 327.2067, encontrado 327.2066.

($\pm$)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4e)⁹

A partir del yoduro **3e** (870 mg, 2 mmol) se obtiene la isoquinolina **4e** (580 mg, 94%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 96-97 °C.



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.82 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.09 (s, 1H, H-8), 4.10 (s, 1H, H-1), 3.82, 3.78, 3.56 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.17-3.04 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.71 (dt, 1H, J = 15.9, 3.5 Hz, H-4eq), 2.56 (td, 1H, J = 10.7, 3.5 Hz, H-3ax), 2.20 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 159.0 (C-4'), 147.6, 147.2 (C-6, C-7), 134.8 (C-1'), 130.7 (C-2', C-6'), 130.6, 126.3 (C-4a, C-8a), 113.7 (C-3', C-5'), 111.5, 110.8 (C-5, C-8), 70.0 (C-1), 55.8 (2 x OMe), 55.2 (OMe), 51.8 (C-3), 43.8 (N-Me), 28.5 (C-4).

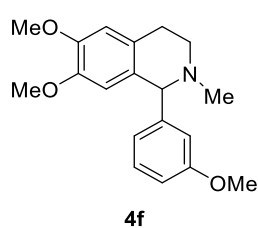
EM m/z (%): 314 (4), 313 (M^+ , 25), 312 (20), 207 (14), 206 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 314.1751, encontrado 314.1749.

⁹ M. Kaur, E. Sharma, A. Singh, K.N. Singh, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 24, 4159-4170.

(±)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4f)⁹

A partir del yoduro **3f** (16.1 g, 36.7 mmol) se obtiene la isoquinolina **4f** (11.3 g, 98%) como un aceite naranja.



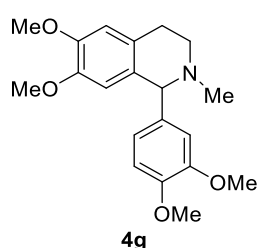
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-5'), 6.84 (dt, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, H-6'), 6.80-6.77 (m, 2H, H-2', H-4'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-8), 4.14 (s, 1H, H-1), 3.82, 3.75, 3.56 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.15 (ddd, 1H, *J* = 15.8, 10.2, 5.5 Hz, H-4ax), 3.07 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.5, 2.9 Hz, H-3eq), 2.71 (dt, 1H, *J* = 15.8, 2.9 Hz, H-4eq), 2.58 (td, 1H, *J* = 11.0, 4.0 Hz, H-3ax), 2.23 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 159.5 (C-3'), 147.4, 147.0 (C-6, C-7), 145.9 (C-1'), 130.1, 126.4 (C-4a, C-8a), 129.1 (C-5'), 122.0 (C-6'), 114.9 (C-2'), 112.7 (C-4'), 111.3 (C-8), 110.4 (C-5), 71.0 (C-1), 55.8, 55.7, 55.1 (3 x OMe), 52.2 (C-3), 44.3 (*N*-Me), 28.9 (C-4).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₄NO₃ 314.1751, encontrado 314.1752.

(±)-6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4g)⁹

A partir del yoduro **3g** (1.3 g, 2.8 mmol) se obtiene la isoquinolina **4g** (940 mg, 99%) como un aceite naranja.

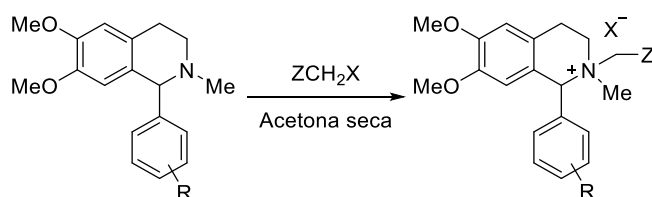


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.81 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.8 Hz, H-6'), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.72 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.10 (s, 1H, H-8), 4.07 (s, 1H, H-1), 3.86, 3.82, 3.78, 3.55 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.17 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 11.0, 5.5 Hz, H-4ax), 3.08 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.5, 4.0 Hz, H-3eq), 2.70 (dt, 1H, *J* = 16.0, 4.0 Hz, H-4eq), 2.58 (td, 1H, *J* = 11.0, 4.0 Hz, H-3ax), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.8, 148.0, 147.1, 146.7 (C-3', C-4', C-6, C-7), 136.0 (C-1'), 130.3, 126.2 (C-4a, C-8a), 121.8, (C-6'), 111.5 (C-2'), 111.1 (C-8), 110.4 (C-5), 110.0 (C-5'), 70.8 (C-1), 55.6, 55.5, 55.4, 55.3 (4 x OMe), 52.3 (C-3), 44.1 (*N*-Me), 28.7 (C-4).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₆NO₄ 344.1856, encontrado 344.1856.

5.2.6 Síntesis de sales de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio



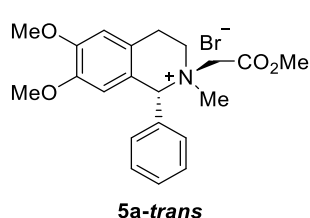
5a-trans R = H	Z = CO ₂ Me
5b-trans R = 4-NO ₂	
5c-trans R = 4-SMe	Z = CONH ₂
5d R = 4-NMe ₂	
5e R = 4-OMe	Z = <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄
5f R = 3-OMe	
5g R = 3,4-diOMe	Z = CH=CHCO ₂ Me
5h-trans R = H	
5i-trans R = H	
5j-trans R = 3-OMe	
5k-trans R = 3,4-diOMe	

Procedimiento general

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón se introduce una disolución de la correspondiente tetrahydroisoquinolina (2 mmol) en acetona seca (25 ml). A continuación, se adiciona el correspondiente haloderivado (2.4 mmol). Después la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida (24 horas). Una vez finalizada la reacción, el disolvente se elimina a vacío para dar un crudo de reacción sin posterior purificación.

Bromuro de (±)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio (5a-*trans*)⁵

A partir de la isoquinolina **4a** (560 mg, 2 mmol) y bromoacetato de metilo (0.22 ml, 2.4 mmol) se aísla la sal de isoquinolinio **5a-*trans*** (810 mg, 94%) como un sólido amarillo amorfo de p.f 131-133 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.42-7.36 (m, 5H, Ph), 6.93 (s, 1H, H-1), 6.68 (s, 1H, H-5), 6.32 (s, 1H, H-8), 5.64 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-α), 4.62 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-α'), 4.36 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 5.7, 2.0 Hz, H-3eq), 3.85, 3.76 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.64 (s, 3H, COOMe), 3.67 (m, 1H, H-3ax), 3.36 (s, 3H, *N*-Me), 3.20 (ddd, 1H, *J* = 18.5, 5.7, 2.0 Hz, H-4eq), 3.10 (ddd, 1H, *J* = 18.5, 11.5, 5.7 Hz, H-4ax).

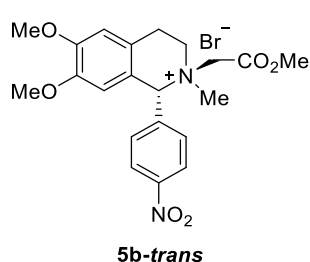
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.2 (CO), 149.2, 148.6 (C-6, C-7), 131.6 (CPh), 130.5, 128.7 (CH Ph), 120.8, 120.1 (C-4a, C-8a), 110.7, 110.1 (C-5, C-8), 73.7 (C-1), 57.1 (C-α), 55.7, 55.6 (2 x OMe), 52.8 (COOMe), 51.8 (C-3), 47.8 (*N*-Me), 23.3 (C-4).

EM *m/z* (%): 297 (15), 296 (72), 283 (28), 282 (67), 268 (66), 206 (100).

EM alta resolución: calculado para C₂₁H₂₆NO₄ 356.1862, encontrado 356.1855.

Bromuro de (±)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio (5b-*trans*)

A partir de la isoquinolina **4b** (680 mg, 2.1 mmol) y bromoacetato de metilo (0.23 ml, 2.5 mmol), tras mantener un reflujo en CH₃CN durante 168 horas se obtiene la sal de isoquinolinio **5b-*trans***. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó la única presencia del isómero *trans*, el crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

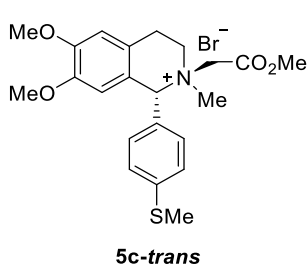


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.28 (s, 1H, H-1), 6.73 (s, 1H, H-5), 6.31 (s, 1H, H-8), 5.78 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H-α), 4.49 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H-α'), 4.37 (m, 1H, H-3eq), 3.86, 3.78 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.64 (s, 3H, COOMe), 3.57 (m, 1H, H-3ax), 3.30 (s, 3H, *N*-Me), 3.17-2.96 (m, 2H, H-4eq, H-4ax).

¹³C-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 165.2 (CO), 149.3 (C-4'), 138.6, 138.3 (C-6, C-7), 124.7, 124.4 (C-4a, C-8a), 118.7 (C-1'), 115.9 (C-2', C-6'), 113.0 (C-3', C-5'), 110.9, 110.2 (C-5, C-8), 73.1 (C-1), 58.3 (C- α), 56.0 (2 x OMe), 53.7, 53.6 (COOMe, C-3), 47.6 (N-Me), 23.5 (C-4).

Bromuro de ($\pm$)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5c-*trans*)

A partir de la isoquinolina **4c** (800 mg, 2.4 mmol) y bromoacetato de metilo (0.26 ml, 2.9 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **5c-*trans***. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó la única presencia del isómero *trans*, el crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.



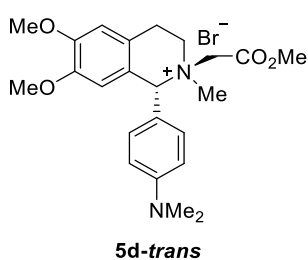
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.20-7.14 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.88 (s, 1H, H-1), 6.66 (s, 1H, H-5), 6.32 (s, 1H, H-8), 5.60 (d, 1H, J = 17.5 Hz, H- α), 4.56 (d, 1H, J = 17.5 Hz, H- α'), 4.31 (ddd, 1H, J = 12.7, 5.8, 2.0 Hz, H-3eq), 3.84, 3.75 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.65 (s, 3H, COOMe), 3.60 (m, 1H, H-3ax), 3.35 (s, 3H, N-Me), 3.17 (ddd, 1H, J = 18.5, 5.6, 2.0 Hz, H-4eq), 3.10 (ddd, 1H, J = 18.5, 11.5, 5.8 Hz, H-4ax), 2.43 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.6 (CO), 149.6, 149.0 (C-6, C-7), 142.9 (C-4'), 127.8 (C-1'), 125.6, 125.5 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 121.1, 120.2 (C-4a, C-8a), 111.1, 110.3 (C-5, C-8), 73.7 (C-1), 57.2 (C- α), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 53.1 (COOMe), 51.9 (C-3), 48.0 (N-Me), 23.6 (C-4), 14.6 (S-Me).

Bromuro de ($\pm$)-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5d)

A partir de la isoquinolina **4d** (310 mg, 0.9 mmol) y bromoacetato de metilo (0.1 ml, 1.2 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **5d**. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó una mezcla de estereoisómeros **5d** en una relación *cis/trans* de 1:20. El crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

Isómero 5d-*trans*



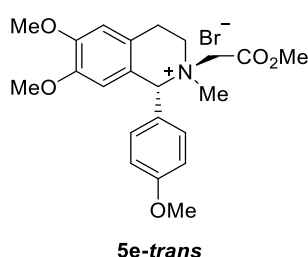
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.66-6.53 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-1), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.26 (s, 1H, H-8), 5.35 (d, 1H, J = 17.5 Hz, H- α), 4.56 (d, 1H, J = 17.5 Hz, H- α'), 4.23 (m, 1H, H-3eq), 3.81, 3.79 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.65 (m, 1H, H-3ax), 3.60 (s, 3H, COOMe), 3.31 (s, 3H, N-Me), 3.16-3.04 (m, 2H, H-4eq, H-4ax), 2.90 (s, 6H, N-Me₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.2 (CO), 151.0, 148.9 (C-6, C-7), 148.3 (C-4'), 133.8 (C-2', C-6'), 121.7 (C-1'), 120.2, 117.3 (C-4a, C-8a), 111.1 (C-3', C-5'), 110.8, 110.0 (C-5, C-8), 74.6 (C-1), 56.8 (Cα), 55.6, 55.5 (2 x OMe), 52.7 (COOMe), 51.3 (C-3), 47.5 (N-Me), 40.0 (N-Me₂), 23.5 (C-4).

Bromuro de (±)-6,7-dimetoxi-N-metil-N-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5e)

A partir de la isoquinolina **4e** (950 mg, 3 mmol) y bromoacetato de metilo (0.3 ml, 3.5 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **5e**. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó una mezcla de estereoisómeros **5e** en una relación *cis/trans* de 1:5. El crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

Isómero 5e-trans



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.90-6.68 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.81 (s, 1H, H-1), 6.66 (s, 1H, H-5), 6.31 (s, 1H, H-8), 5.52 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H-α), 4.55 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H-α'), 4.28 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 5.7, 1.4 Hz, H-3eq), 3.83, 3.76, 3.74 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.63 (s, 3H, COOMe), 3.56 (m, 1H, H-3ax), 3.31 (s, 3H, N-Me), 3.16 (ddd, 1H, *J* = 18.3, 5.1, 1.4 Hz, H-4eq),

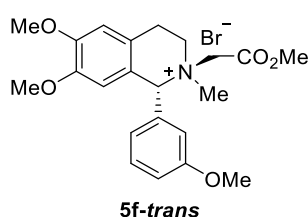
3.07 (ddd, 1H, *J* = 18.3, 11.5, 5.7 Hz, H-4ax).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.7 (CO), 161.4 (C-4'), 149.7, 149.2 (C-6, C-7), 133.5 (C-2', C-6'), 123.6, 121.7 (C-4a, C-8a), 123.4 (C-1'), 114.5 (C-3', C-5'), 111.2, 110.4 (C-5, C-8), 73.8 (C-1), 57.2 (Cα), 56.1 (2 x OMe), 55.4 (OMe), 52.5 (COOMe), 52.1 (C-3), 47.9 (N-Me), 23.7 (C-4).

Bromuro de (±)-6,7-dimetoxi-N-metil-N-(metoxycarbonilmetil)-1-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5f)

A partir de la isoquinolina **4f** (8.3 mg, 26.5 mmol) y bromoacetato de metilo (2.9 ml, 31.8 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **5f**. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó una mezcla de estereoisómeros **5f** en una relación *cis/trans* de 1:13. El crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

Isómero 5f-trans



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.30-7.28 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.95 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.5 Hz, H-4'), 6.84 (s, 1H, H-1), 6.66 (s, 1H, H-5), 6.33 (s, 1H, H-8), 5.61 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-α), 4.57 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-α'), 4.33 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.6 Hz, H-3eq), 3.85, 3.76, 3.75 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.71 (m, 1H, H-3ax),

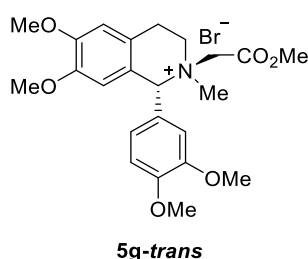
3.66 (s, 3H, COOMe), 3.39 (s, 3H, *N*-Me), 3.17 (ddd, 1H, $J = 18.6, 5.6, 2.7$ Hz, H-4eq), 3.10 (m, 1H, H-4ax).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.6 (CO), 159.7 (C-3'), 149.6, 149.0 (C-6, C-7), 133.5, 130.0 (C-1', C-2', C-5', C-6', C-4a), 121.2 (C-8a), 120.0 (C-4'), 111.0 (C-8), 110.2 (C-5), 73.8 (C-1), 57.2 (C- α), 56.0, 55.9 (3 x OMe), 53.0 (COOMe), 51.9 (C-3), 48.3 (*N*-Me), 23.6 (C-4).

Bromuro de ($\pm$)-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5g)

A partir de la isoquinolina **4g** (930 mg, 2.7 mmol) y bromoacetato de metilo (0.3 ml, 3.1 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **5g**. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó una mezcla de estereoisómeros **5g** en una relación *cis/trans* de 1:8. El crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

Isómero 5g-trans

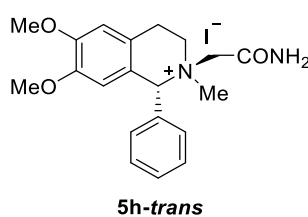


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.77 (s, 1H, H-1), 6.72 (m, 1H, H-6'), 6.64 (s, 1H, H-5), 6.58-6.53 (m, 2H, H-2', H-5'), 6.29 (s, 1H, H-8), 5.53 (m, 1H, H- α), 4.37 (m, 1H, H- α'), 4.17 (m, 1H, H-3eq), 3.95 (m, 1H, H-3ax), 3.76, 3.71, 3.69, 3.61 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.33 (s, 3H, *N*-Me), 3.17 (m, 1H, H-4eq), 3.13 (m, 1H, H-4ax).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.5 (CO), 165.7, 165.4 (C-3', C-4'), 149.5, 149.0, 148.9 (C-1', C-4a, C-6, C-7), 121.6 (C-6'), 119.1 (C-8a), 111.1 (C-2', C-5'), 110.8 (C-8), 110.1 (C-5), 74.3 (C-1), 56.0 (C- α), 55.9, 55.8, 55.7 (4 x OMe), 53.0 (COOMe), 52.9 (C-3), 25.4 (*N*-Me), 23.6 (C-4).

Yoduro de ($\pm$)-trans-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(carbamoilmetil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5h-trans)⁵

A partir de la isoquinolina **4a** (560 mg, 2 mmol) y 2-cloroacetamida (215 mg, 2.3 mmol) en presencia de NaI (345 mg, 2.3 mmol) se aísla la sal de isoquinolinio **5h-trans** (870 mg, 94%) como un sólido blanco amorfo p.f. 195-196 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (s, 1H, NH), 7.52-7.42 (m, 5H, Ph), 6.72 (s, 1H, H-5), 6.52 (s, 1H, H-1), 6.29 (s, 1H, H-8), 6.18 (s, 1H, NH), 4.90 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, H- α), 4.75 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, H- α'), 4.19 (ddd, $J = 12.9, 6.8, 3.0$ Hz H-3eq), 3.89, 3.67 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.70 (m, 1H, H-3ax), 3.44 (ddd, $J = 18.1, 10.9, 6.8$ Hz H-4ax), 3.22 (ddd, $J = 18.1, 5.5, 3.0$ Hz H-4eq), 3.15 (s, 3H, *N*-Me).

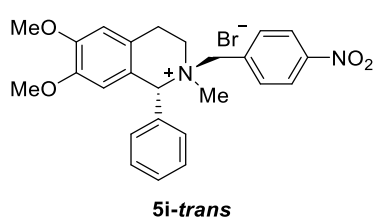
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 165.4 (CO), 149.7, 149.0 (C-6, C-7), 132.0 (CPh), 131.0, 129.3 (CH Ph), 120.9, 120.6 (C-4a, C-8a), 110.9, 110.5 (C-5, C-8), 74.3 (C-1), 59.1 (C- α), 56.0, 55.9 (2 x OMe), 54.3 (C-3), 48.4 (N-Me), 23.6 (C-4).

EM m/z (%): 341 (M^+ , 1), 340 (2), 283 (27), 282 (43), 268 (100), 206 (98), 127 (15).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 341.1865, encontrado 341.1869.

Bromuro de ($\pm$)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(4-nitrobencil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5i-trans**)⁵**

A partir de la isoquinolina **4a** (560 mg, 2 mmol) y cloruro de 4-nitrobencilo (520 mg, 2.4 mmol) se aísla la sal de isoquinolinio **5i-trans** (930 mg, 94%) como un sólido amarillo amorfo p.f. 198-200 °C.



^1H -RMN ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 7.87 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 7.44-7.36 (m, 5H, Ph), 6.79 (s, 1H, H-5), 6.34 (s, 1H, H-8), 6.10 (s, 1H, H-1), 5.39 (d, 1H, J = 12.9 Hz, H- α), 5.00 (d, 1H, J = 12.9 Hz, H- α'), 4.04 (m, 1H, H-3), 3.87, 3.67 (dos s, 3H cada, 2

x OMe), 3.55-3.46 (m, 2H, H-3', H-4), 3.28 (m, 1H, H-4'), 2.91 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 149.8, 149.1, 149.0 (C-4', C-6, C-7), 134.4 (C-2', C-6'), 134.0 (C-1'), 132.0 (CPh), 130.9, 129.2 (CH Ph), 124.1 (C-3', C-5'), 121.2, 120.4 (C-4a C-8a), 110.7, 110.6 (C-5, C-8), 73.5 (C-1), 61.9 (C- α), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 52.7 (C-3), 46.9 (N-Me), 23.5 (C-4).

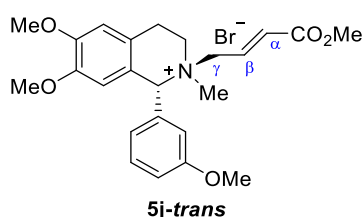
EM m/z (%): 283 (9), 206 (100), 136 (25).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 419.1971, encontrado 419.1968.

Bromuro de ($\pm$)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-[(*trans*)-3-metoxycarbonil-2-propen-1-il]-1-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5j-trans**)**

A partir de la isoquinolina **4f** (3.6 g, 11.5 mmol) y *trans*-4-bromobut-2-enoato de metilo (1.6 ml, 13.8 mmol) se aísla la sal de isoquinolinio **5j-trans** (4.6 g, 81%) como un aceite amarillo.

Isómero 5j-trans



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.30-7.26 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 6.95 (ddd, 1H, J = 15.2, 8.2, 6.8 Hz, H- β), 6.94 (s, 1H, H-2'), 6.69 (s, 1H, H-5), 6.53 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H- α), 6.53 (s, 1H, H-1), 6.35 (s, 1H, H-8), 5.33 (dd, 1H, J = 13.9, 8.2 Hz, H- γ), 4.51 (dd, 1H, J = 13.9, 6.8 Hz, H- γ'), 3.86, 3.85, 3.66 (tres

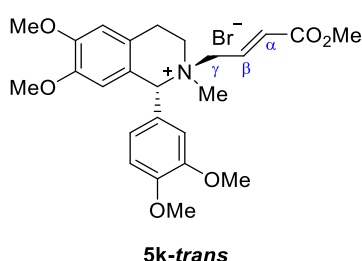
s, 3H cada, 3 x OMe), 3.82 (m, 1H, H-3eq), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.68 (m, 1H, H-3ax), 3.24-3.21 (m, 2H, H-4eq, H-4ax), 3.15 (s, 3H, N-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 164.8 (CO), 159.8 (C-3'), 149.7, 149.0 (C-6, C-7), 134.0 (C-α), 132.7 (C-2'), 131.9 (C-β), 130.1 (C-1'), 121.5 (C-4a, C-8a), 119.8 (C-4', C-5', C-6'), 111.1 (C-8), 110.2 (C-5), 73.4 (C-1), 60.0 (C-γ), 56.1, 56.0, 55.8 (3 x OMe), 52.2 (COOMe), 52.1 (C-3), 48.0 (N-Me), 23.5 (C-4).

Bromuro de (±)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-[(*trans*)-3-metoxycarbonil-2-propen-1-il]-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (5k-*trans*)

A partir de la isoquinolina **4g** (2.8 g, 8.2 mmol) y *trans*-4-bromobut-2-enoato de metilo (1.2 ml, 9.8 mmol) se aísla la sal de isoquinolinio **5k-*trans*** (4.0 g, 94%) como un sólido blanco amorfo p.f. 164-166 °C.

Isómero 5k-*trans*

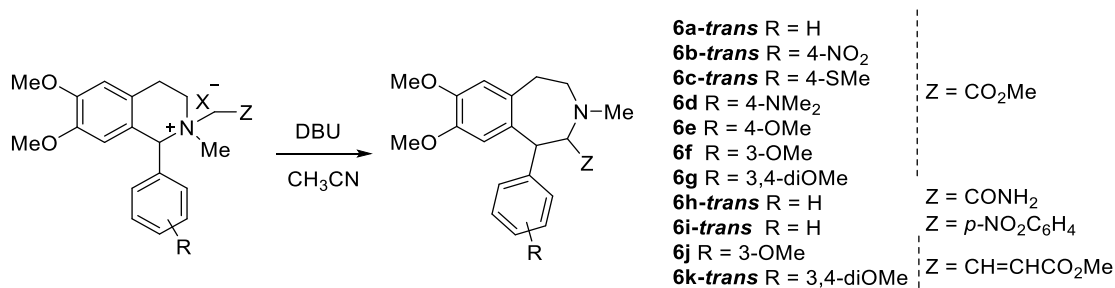


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.91 (dt, 1H, *J* = 15.3, 7.6 Hz, H-β), 6.71 (m, 1H, H-1), 6.66 (s, 1H, H-5), 6.52-6.50 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.45 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-α), 6.30 (s, 1H, H-8), 5.21 (m, 1H, H-γ), 4.36 (m, 1H, H-γ'), 4.05-3.95 (m, 2H, H-3), 3.81, 3.78, 3.66, 3.60 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.66 (s, 3H, COOMe), 3.20-3.16 (m, 2H, H-4), 3.08

(s, 3H, N-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 164.7 (CO), 149.4, 148.9, 148.8 (C-3', C-4', C-6, C-7), 132.5 (C-α), 132.0 (C-β), 123.5 (C-1', C-4a, C-8a), 111.0 (C-8), 110.9 (C-2', C-5', C-6'), 110.1 (C-5), 73.7 (C-1), 59.8 (C-γ), 56.7 (C-3), 55.9, 55.8, 55.7 (4 x OMe), 52.1 (N-Me), 51.9 (COOMe), 23.4 (C-4).

5.2.7 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas



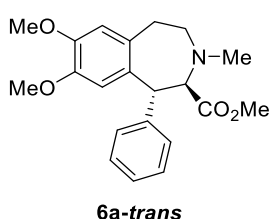
Procedimiento general

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón se disuelve la correspondiente sal (2 mmol) en CH₃CN (90 ml) bajo fuerte agitación. A continuación, se

adiciona DBU (0.4 ml, 2.7 mmol) durante un periodo de 10 minutos y la reacción se deja a temperatura ambiente hasta comprobar por CCF la completa desaparición del producto de partida (1 hora). Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el aceite resultante se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose la correspondiente benzazepina.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6a-*trans*)⁵

A partir de la sal **5a-*trans*** (180 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **6a-*trans*** (140 mg, 95%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 6:4) como un sólido blanco amorfo de p.f. 122-124 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.17 (m, 5H, Ph), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.51 (s, 1H, H-9), 4.60 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-1), 4.16 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 3.85, 3.73 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.25 (dd, 1H, *J* = 13.4 Hz, 8.3 Hz, H-4), 2.80-2.63 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.50 (s, 3H, *N*-Me).

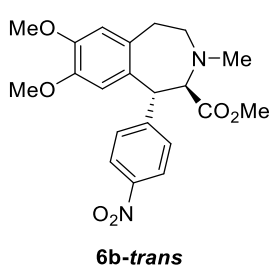
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.5 (CO), 147.5, 146.8 (C-7, C-8), 140.4 (CPh), 133.4, 131.0 (C-5a, C-9a), 128.2, 128.1, 126.3 (CH Ph), 114.1, 113.0 (C-6, C-9), 67.4 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 51.6 (COOMe), 50.9 (C-1), 50.3 (C-4), 45.7 (*N*-Me), 34.4 (C-5).

EM *m/z* (%): 355 (M⁺, 5), 297 (22), 296 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₆NO₄ 356.1862, encontrado 356.1872.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6b-*trans*)

A partir de la sal **5b-*trans*** (990 mg, 2 mmol) se obtiene la benzazepina **6b-*trans*** (330 mg, 40%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 2:8) como un sólido rojo amorfo de p.f. 130-133 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.58 (s, 1H, H-9), 4.62 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H-1), 4.27 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H-2), 3.86, 3.81 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.31 (td, 1H, *J* = 10.9, 2.2 Hz, H-4), 2.69-2.62 (m, 2H, H-4', H-5), 2.56 (s, 3H, *N*-Me), 2.46 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 6.0, 2.2 Hz, H-5').

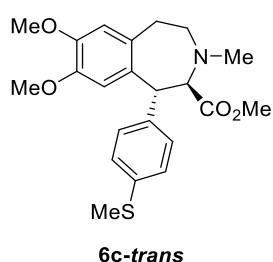
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.6 (CO), 148.7, 148.2, 147.1, 146.3 (C-1', C-4', C-7, C-8), 133.8, 129.5 (C-5a, C-9a), 128.7 (C-2', C-6'), 123.3 (C-3', C-5'), 114.7, 113.6 (C-6, C-9), 66.4 (C-2), 56.2, 55.8 (2 x OMe), 51.9 (COOMe), 51.0, 50.3 (C-1, C-4), 46.0 (*N*-Me), 34.8 (C-5).

EM m/z (%): 400 (M^+ , 8), 342 (20), 341 (100), 284 (8).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}N_2O_6$ 401.1707, encontrado 401.1704.

(±)-trans-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6c-trans)

A partir de la sal **5c-trans** (960 mg, 2 mmol) se obtiene la benzazepina **6c-trans** (460 mg, 57%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 1:1) como un sólido blanco amorfo de p.f. 144-147 °C.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.17 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-2', H-6'), 7.09 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-3', H-5'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.50 (s, 1H, H-9), 4.55 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-1), 4.13 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-2), 3.85, 3.75 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.26 (m, 1H, H-4), 2.78-2.62 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.50 (s, 3H, S-Me), 2.44 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 172.2 (CO), 147.5, 146.8 (C-7, C-8), 137.3, 135.9, 133.3, 130.7 (C-1', C-4', C-5a, C-9a), 128.5 (C-2', C-6'), 126.4 (C-3', C-5'), 114.1, 113.1 (C-6, C-9), 67.2 (C-2), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 51.1, 50.8 (C-4, COOMe), 50.2 (C-1), 45.6 (N-Me), 34.3 (C-5), 15.7 (S-Me).

EM m/z (%): 402 (5), 401 (M^+ , 11), 343 (25), 342 (100), 285 (18).

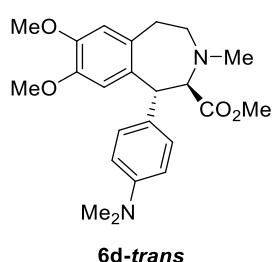
EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{22}H_{28}NO_4S$ 402.1734, encontrado 402.1735.

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6d)

A partir de una mezcla de estereoisómeros **5d** (*cis/trans* 1:20) (200 mg, 0.4 mmol) se obtiene una mezcla de isómeros **6d** (84 mg, 50 %) en una relación *cis/trans* 1:20. La separación de estos isómeros se lleva a cabo mediante cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 3:7), obteniéndose los diastereoisómeros puros **6d-trans** (80 mg, 48%) y **6d-cis** (4 mg, 2%).

Isómero 6d-trans

Aceite naranja.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.04 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-2', H-6'), 6.67 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-3', H-5'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.52 (s, 1H, H-9), 4.52 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-1), 4.05 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-2), 3.84, 3.72 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.52 (s, 3H, COOMe), 3.22 (ddd, 1H, $J = 11.5, 7.5, 3.8$ Hz, H-4), 2.91 (s, 6H, N-Me₂), 2.86-2.71 (m, 2H, H-

5, H-5'), 2.68 (ddd, 1H, $J = 11.5, 6.8, 5.0$ Hz, H-4'), 2.46 (s, 3H, *N*-Me).

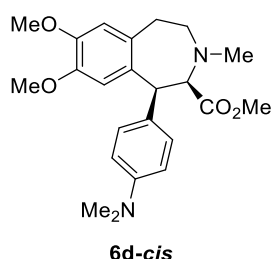
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 172.7 (CO), 149.2 (C-4'), 147.4, 146.9 (C-7, C-8), 133.1, 131.9, 128.0 (C-1', C-5a, C-9a), 128.9 (C-2', C-6'), 113.9, 112.9 (C-6, C-9), 112.6 (C-3', C-5'), 68.2 (C-2), 56.0, 55.8 (2 x OMe), 50.8 (COOMe), 50.6 (C-4), 50.4 (C-1), 45.6 (*N*-Me), 40.6 (*N*-Me₂), 34.2 (C-5).

EM m/z (%): 399 (8), 398 (M^+ , 26), 340 (26), 339 (100), 282 (48).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ 399.2278, encontrado 399.2275.

Isómero 6d-cis

Aceite amarillo.



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.21 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-2', H-6'), 6.72 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3', H-5'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.29 (s, 1H, H-9), 4.68 (sa, 1H, H-1), 3.97 (sa, 1H, H-2), 3.83, 3.57 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.52 (s, 3H, COOMe), 3.29 (dd, 1H, $J = 12.8, 11.6$ Hz, H-4), 3.09 (ddd, 1H, $J = 14.3, 11.6, 1.9$ Hz, H-5), 2.93 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.82 (ddd, 1H, $J = 12.8, 6.0, 1.9$ Hz, H-4'), 2.72 (dd, 1H, $J = 14.3,$

6.0 Hz, H-5'), 2.47 (s, 3H, *N*-Me).

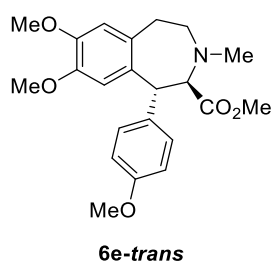
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 171.0 (CO), 149.2 (C-4'), 146.9, 146.8 (C-7, C-8), 133.8, 132.7, 129.0 (C-1', C-5a, C-9a), 129.7 (C-2', C-6'), 112.9, 112.4 (C-6, C-9), 112.5 (C-3', C-5'), 68.4 (C-2), 56.0, 55.8 (2 x OMe), 51.2, 50.8 (C-1, C-4, COOMe), 44.9 (*N*-Me), 40.6 (*N*-Me₂), 34.9 (C-5).

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6e)

A partir de una mezcla de estereoisómeros **5e** (*cis/trans* 1:5) (900 mg, 1.9 mmol) se obtiene una mezcla de isómeros **6e** (390 mg, 52 %) en una relación *cis/trans* 1:5. La separación de estos isómeros se lleva a cabo mediante cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 4:6), obteniéndose los diastereoisómeros puros **6e-trans** (325 mg, 44%) y **6e-cis** (65 mg, 8%).

Isómero 6e-trans

Sólido blanco amorfo de p.f. 114-117 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.50 (s, 1H, H-9), 4.54 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-1), 4.08 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 3.84, 3.77, 3.73 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.54 (s, 3H, COOMe), 3.24 (m, 1H, H-4), 2.81-2.64 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.48 (s, 3H, *N*-Me).

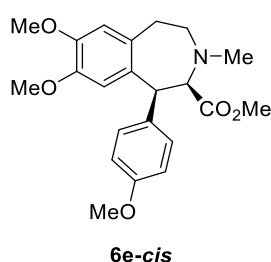
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.6 (CO), 158.1 (C-4'), 147.6, 146.9 (C-7, C-8), 133.3, 132.4, 131.5 (C-1', C-5a, C-9a), 129.3 (C-2', C-6'), 114.0, 113.1 (C-6, C-9), 113.7 (C-3', C-5'), 68.0 (C-2), 56.1, 55.9, 55.2 (3 x OMe), 50.9 (COOMe), 50.8, 50.4 (C-1, C-4), 45.7 (*N*-Me), 34.3 (C-5).

EM *m/z* (%): 385 (M⁺, 6), 327 (22), 326 (100), 269 (18).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₂₈NO₅ 386.1962, encontrado 386.1958.

Isómero 6e-cis

Aceite incoloro.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.29 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.20 (s, 1H, H-9), 4.73 (sa, 1H, H-1), 3.99 (sa, 1H, H-2), 3.83, 3.80, 3.56 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.52 (s, 3H, COOMe), 3.29 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 11.6, 1.6 Hz, H-5), 3.11 (t, 1H, *J* = 11.6 Hz, H-4), 2.82 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 5.9, 1.6 Hz, H-4'), 2.73 (dd, 1H, *J* = 13.9, 5.9 Hz, H-5'), 2.48 (s, 3H, *N*-Me).

N-Me).

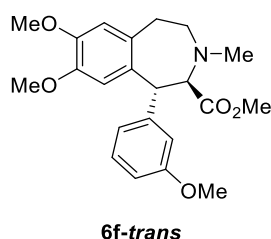
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 171.3 (CO), 158.1 (C-4'), 147.0, 146.8 (C-7, C-8), 133.8, 133.6, 132.9 (C-1', C-5a, C-9a), 130.1 (C-2', C-6'), 113.7 (C-3', C-5'), 112.8, 112.5 (C-6, C-9), 68.3 (C-2), 56.0, 55.9, 55.2 (3 x OMe), 51.3, 51.1, 50.9 (C-1, C-4, COOMe), 45.1 (*N*-Me), 35.2 (C-5).

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(3-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6f)

A partir de una mezcla de estereoisómeros **5f** (*cis/trans* 1:13) (12.1 g, 26.9 mmol) se obtiene una mezcla de isómeros **6f** (6.4 g, 64 %) en una relación *cis/trans* 1:13. La separación de estos isómeros se lleva a cabo mediante cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 2:8), obteniéndose los diastereoisómeros puros **6f-trans** (6.0 g, 60%) y **6f-cis** (460 mg, 5%).

Isómero 6f-trans

Sólido blanco amorfo de p.f. 121-123 °C.



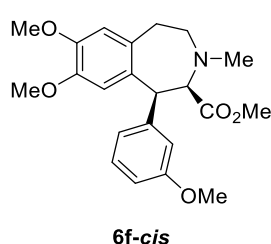
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-5'), 6.78 (dt, 1H, *J* = 7.8, 0.8 Hz, H-6'), 6.75 (dd, 1H, *J* = 7.8, 2.5 Hz, H-4'), 6.76 (m, 1H, H-2'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.51 (s, 1H, H-9), 4.57 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 4.16 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-2), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 6H, 2 x OMe), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.25 (m, 1H, H-4), 2.80 (m, 1H, H-5), 2.70-2.62 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.50 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.4 (CO), 159.6 (C-3'), 147.6, 146.9 (C-7, C-8), 142.1 (C-1'), 133.4, 130.8 (C-5a, C-9a), 129.1 (C-5'), 120.5 (C-6'), 114.5 (C-9), 114.1 (C-6), 113.1 (C-2'), 111.2 (C-4'), 67.4 (C-2), 56.0, 55.8, 55.1 (3 x OMe), 51.6 (C-1), 50.9 (COOMe), 50.3 (C-4), 45.8 (*N*-Me), 34.4 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₂₈NO₅ 386.1962, encontrado 386.1966.

Isómero 6f-cis

Aceite incoloro.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (t, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H-5'), 6.95 (sa, 1H, H-2'), 6.93 (da, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-6'), 6.79 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 2.3, 0.8 Hz, H-4'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.19 (s, 1H, H-9), 4.76 (s, 1H, H-1), 4.02 (s, 1H, H-2), 3.82, 3.76, 3.55 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.52 (s, 3H, COOMe), 3.30 (ddd, 1H, *J* = 14.6, 12.2, 2.0 Hz, H-5), 3.11 (t, 1H, *J* = 12.2 Hz, H-4), 2.83 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 5.7, 2.0 Hz, H-4'), 2.73 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.7 Hz, H-5'), 2.48 (s, 3H, *N*-Me).

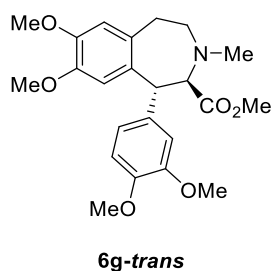
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 171.0 (CO), 159.5 (C-3'), 146.9, 146.7 (C-7, C-8), 143.1 (C-1'), 133.0, 132.8 (C-5a, C-9a), 129.2 (C-5'), 121.4 (C-6'), 114.8 (C-2'), 112.5 (C-9), 112.3 (C-6), 111.9 (C-4'), 67.8 (C-2), 55.8, 55.7, 55.1 (3 x OMe), 51.8 (C-1), 51.1 (C-4), 50.8 (COOMe), 45.0 (*N*-Me), 35.1 (C-5).

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6g)

A partir de una mezcla de estereoisómeros **5g** (*cis/trans* 1:8) (6.8 g, 13.7 mmol) se obtiene una mezcla de isómeros **6g** (4.5 g, 79 %) en una relación *cis/trans* 1:8. La separación de estos isómeros se lleva a cabo mediante cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 2:8), obteniéndose los diastereoisómeros puros **6g-trans** (4.0 g, 70%) y **6g-cis** (500 mg, 9%).

Isómero 6g-trans

Aceite incoloro.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.79 (dd, 1H, *J* = 7.0, 2.0 Hz, H-6'), 6.74 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 6.73 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.48 (s, 1H, H-9), 4.55 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-1), 4.04 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-2), 3.83 (s, 6H, 2 x OMe), 3.77, 3.70 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.52 (s, 3H, COOMe), 3.21 (ddd, *J* = 11.9, 6.4, 5.3 Hz, H-4), 2.79-2.76 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.67 (dt, 1H, *J* = 11.9, 6.0 Hz, H-4'),

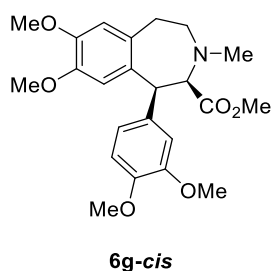
2.46 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.4 (CO), 148.6, 147.5, 147.4, 146.8 (C-3', C-4', C-7, C-8), 133.0, 132.7, 131.2 (C-1', C-5a, C-9a), 120.4 (C-2'), 113.5 (C-9), 112.8 (C-6), 111.9 (C-5'), 110.8 (C-6'), 68.0 (C-2), 55.9, 55.8, 55.7, 55.5 (4 x OMe), 50.9, 50.8 (C-1, COOMe), 50.2 (C-4), 45.6 (*N*-Me), 34.0 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₃H₃₀NO₆ 416.2068, encontrado 416.2069.

Isómero 6g-cis

Aceite incoloro.



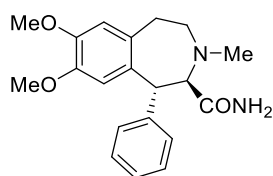
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.95 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.1 Hz, H-6'), 6.93 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-2'), 6.83 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.20 (s, 1H, H-9), 4.72 (sa, 1H, H-1), 4.00 (sa, 1H, H-2), 3.87, 3.82, 3.80, 3.55 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.50 (s, 3H, COOMe), 3.30 (ddd, 1H, *J* = 14.4, 11.9, 2.0 Hz, H-5), 3.10 (t, 1H, *J* = 11.9 Hz, H-4), 2.83 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 5.7, 2.0 Hz, H-4'), 2.73 (dd, 1H, *J* =

14.4, 5.7 Hz, H-5'), 2.47 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 171.5 (CO), 148.6, 147.5, 147.0, 146.8 (C-3', C-4', C-7, C-8), 134.2, 133.3, 132.7 (C-1', C-5a, C-9a), 121.0 (C-6'), 112.6 (C-9), 112.4 (C-2'), 112.3 (C-6), 110.9 (C-5'), 68.3 (C-2), 55.9, 55.8, 55.7, 55.6 (4 x OMe), 51.4 (C-1), 51.1 (C-4), 50.1 (COOMe), 45.1 (*N*-Me), 35.2 (C-5).

(±)-trans-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-carbamoil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6h-trans)⁵

A partir de la sal **5h-trans** (60 mg, 0.1 mmol) se obtiene la benzazepina **6h-trans** (38 mg, 85%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 6:4) como un sólido amarillo amorfo pálido de p.f. 195-197 °C.

**6h-trans**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.28-7.16 (m, 5H, Ph), 6.90 (sa, 1H, NH), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.57 (s, 1H, H-9), 5.43 (sa, 1H, NH), 4.92 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H-1), 4.01 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H-2), 3.85, 3.73 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.05-2.95 (m, 3H, H-4, H-4', H-5), 2.81 (ddd, 1H, $J = 15.0$ Hz, 11.3 Hz, 5.4 Hz, H-5'), 2.27 (s, 3H, N-Me).

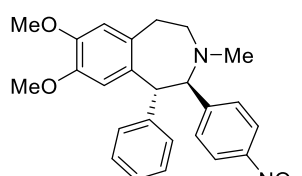
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 175.2 (CO), 147.4, 147.1 (C-7, C-8), 142.6 (CPh), 132.4, 129.9 (C-5a, C-9a), 128.3, 128.2, 126.1 (CH Ph), 115.2, 112.9 (C-6, C-9), 71.0 (C-2), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 51.0 (C-4), 50.8 (C-1), 45.4 (N-Me), 33.2 (C-5).

EM m/z (%): 340 (M^+ , 1), 297 (22), 296 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 341.1865, encontrado 341.1862.

($\pm$)-trans-7,8-Dimetoxi-N-metil-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6i-trans)⁵

A partir de la sal **5i-trans** (490 mg, 0.9 mmol) se obtiene la benzazepina **6i-trans** (330 mg, 81%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, cloroformo) como un sólido amarillo amorfo pálido de p.f. 194-196 °C.

**6i-trans**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.03 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, H-3', H-5'), 7.26 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, H-2', H-6'), 7.24-7.13 (m, 5H, Ph), 6.74 (s, 1H, H-6), 6.36 (s, 1H, H-9), 4.49 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-1), 4.40 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 3.89, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.10-2.88 (m, 3H, H-4, H-5, H-5'), 2.72 (ddd, 1H, $J = 11.9$ Hz, 8.0 Hz, 5.1

Hz, H-4'), 2.13 (s, 3H, N-Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 148.3, 147.5, 147.0, 146.7 (C-1', C-4', C-7, C-8), 140.9 (CPh), 132.2, 131.7 (C-5a, C-9a), 129.8 (C-2', C-6'), 128.8, 128.3, 126.5 (CH Ph), 122.9 (C-3', C-5'), 113.8, 112.8 (C-6, C-9), 70.3 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 54.4 (C-1), 50.6 (C-4), 45.2 (N-Me), 34.0 (C-5).

EM m/z (%): 419 (15), 418 (M^+ , 57), 362 (25), 328 (19), 327 (100).

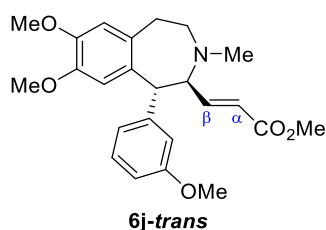
EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 419.1971, encontrado 419.1978.

($\pm$)-trans-7,8-Dimetoxi-N-metil-2-[(trans)-metoxycarbonilvinil]-1-(3-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6j-trans)

A partir de la sal **5j-trans** (1.8 g, 3.6 mmol) se obtiene los diastereoisómeros puros **6j-trans** (390 mg, 26%) y **6j-cis** (170 mg, 11%), además del producto de eliminación **7** (650 mg, 43%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 2:8).

Isómero 6j-trans

Aceite amarillo.



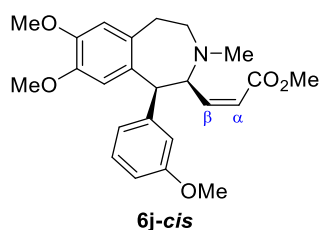
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5'), 6.83 (dd, 1H, *J* = 15.9, 8.8 Hz, H-β), 6.76 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-6'), 6.72-6.70 (m, 2H, H-2', H-4'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.50 (s, 1H, H-9), 5.91 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-α), 4.03 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H-1), 4.02 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.6 Hz, H-2), 3.86, 3.76, 3.72 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.67 (s, 3H, COOMe), 2.89 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 10.4, 3.0 Hz, H-5), 2.76 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 10.4, 2.0 Hz, H-4), 2.65-2.52 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.31 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.9 (CO), 159.4 (C-3'), 147.4, 146.9 (C-7, C-8), 145.1 (C-β), 142.5 (C-1'), 133.0, 130.6 (C-5a, C-9a), 128.9 (C-5'), 123.6 (C-α), 120.2 (C-6'), 114.8 (C-9), 114.5, 110.6 (C-2', C-4'), 113.4 (C-6), 65.6 (C-2), 55.8, 55.7, 54.8 (3 x OMe), 54.7 (C-1), 51.3 (COOMe), 49.6 (C-4), 45.3 (*N*-Me), 35.0 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₀NO₅ 412.2119, encontrado 412.2119.

Isómero 6j-cis

Aceite amarillo.

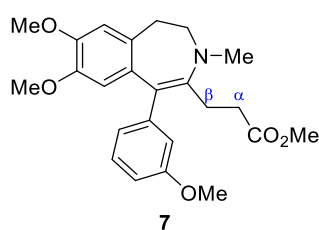


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.85 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H-2'), 6.83 (m, 1H, H-6'), 6.76 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.0, 1.6 Hz, H-4'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.11 (s, 1H, H-9), 6.02 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H-α), 5.80 (dd, 1H, *J* = 12.0, 10.9 Hz, H-β), 4.94 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H-2), 4.76 (s, 1H, H-1), 3.83, 3.71 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.65 (s, 3H, COOMe), 3.51 (s, 3H cada, OMe), 3.37 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 7.2 Hz, H-5), 2.72-2.64 (m, 3H, H-4, H-4', H-5'), 2.33 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.1 (CO), 159.6 (C-3'), 147.1, 147.0 (C-7, C-8), 143.9 (C-1'), 143.6 (C-β), 133.2, 132.3 (C-5a, C-9a), 129.2 (C-5'), 123.4 (C-α), 121.3 (C-6'), 114.2 (C-2'), 112.9 (C-6), 112.8 (C-9), 112.4 (C-4'), 60.0 (C-2), 55.9, 55.8, 55.0 (3 x OMe), 53.2 (C-1), 51.3 (COOMe), 50.1 (C-4), 44.1 (*N*-Me), 35.8 (C-5).

Producto eliminación 7

Aceite amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-5'), 6.76 (dd, 1H, *J* = 7.9, 2.6 Hz, H-6'), 6.69 (dt, 1H, *J* = 7.9, 1.4 Hz, H-4'), 6.67 (s, 1H, H-6), 6.65 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.5 Hz, H-2'), 6.22 (s, 1H, H-9), 3.83, 3.75, 3.54 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.56-3.54 (m, 3H, H-4, H-4', H-5), 3.55 (s, 3H, COOMe), 2.84 (t, 2H,

$J = 6.9$ Hz, H- α), 2.65 (s, 3H, *N*-Me), 2.64 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H- β), 2.33 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5').

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 173.0 (CO), 159.3 (C-3'), 146.8, 146.7 (C-7, C-8), 144.5 (C-1'), 142.4 (C-2), 133.3, 133.1 (C-5a, C-9a), 129.0 (C-5'), 124.9 (C-4'), 123.4 (C-1), 116.5 (C-2'), 112.9 (C-9), 111.6 (C-6'), 110.7 (C-6), 65.4 (C-4), 55.8, 55.6, 55.1 (3 x OMe), 51.5 (COOMe), 39.8 (*N*-Me), 34.0 (C-5), 33.5 (C- α), 27.4 (C- β).

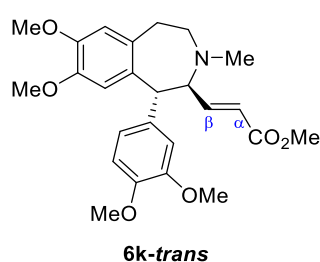
EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ 412.2119, encontrado 412.2121.

($\pm$)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-[(*trans*)-metoxycarbonilvinil]-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (6*k-trans*)

A partir de la sal **5*k-trans*** (2.5 g, 48 mmol) se obtiene la benzazepina **6*k-trans*** (1.2 g, 57%) y el producto de eliminación **8** (380 mg, 18%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 2:8).

Isómero 6*k-trans*

Sólido blanco amorfo de p.f. 44-46 °C.



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6.84 (dd, 1H, $J = 15.7, 9.3$ Hz, H- β), 6.78 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 6.71 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.7$ Hz, H-6'), 6.68 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-2'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.50 (s, 1H, H-9), 5.90 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H- α), 4.08 (m, 1H, H-1), 4.02 (m, 1H, H-2), 3.86, 3.83, 3.76, 3.74 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.67 (s, 3H, COOMe), 2.90 (m, 1H, H-5), 2.82 (m, 1H, H-4),

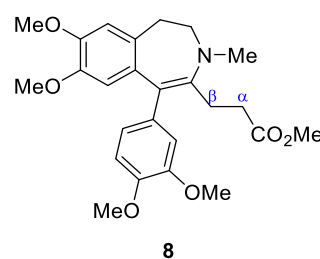
2.74-2.61 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.35 (s, 3H, *N*-Me).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 166.0 (CO), 148.7, 148.6, 147.5, 147.4 (C-3', C-4', C-7, C-8), 144.6 (C- β), 133.0, 132.5, 130.9 (C-1', C-5a, C-9a), 124.1 (C- α), 120.3 (C-6'), 114.5 (C-9), 113.3 (C-6), 111.8 (C-2'), 110.9 (C-5'), 66.2 (C-2), 55.9, 55.8, 55.7, 55.6 (4 x OMe), 54.1 (C-1), 51.4 (COOMe), 49.8 (C-4), 45.2 (*N*-Me), 34.4 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ 442.2224, encontrado 442.2224.

Producto de eliminación 8

Aceite naranja.

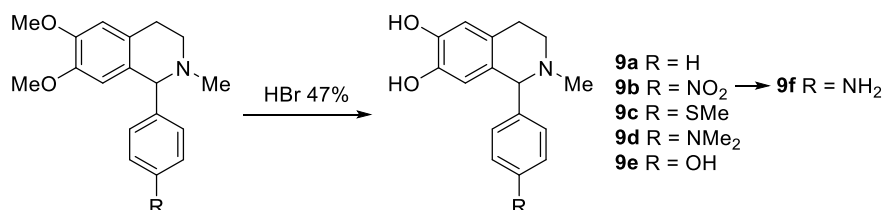


^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6.78 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-6'), 6.58 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 6.21 (s, 1H, H-9), 3.84, 3.82, 3.78 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.54-3.52 (m, 2H, H-4), 3.54 (s, 3H, COOMe), 3.52 (s, 3H, OMe), 2.82-2.80 (m, 2H, H- α), 2.65-2.62 (m, 2H, H- β), 2.64 (s, 3H, *N*-Me), 2.36-2.34 (m, 2H, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.9 (CO), 148.4, 147.4, 146.7 (C-3', C-4', C-7, C-8), 142.5, 142.3 (C-1', C-2), 135.6, 133.4 (C-5a, C-9a), 132.9 (C-1), 123.1 (C-6'), 113.9 (C-2'), 112.9 (C-9), 110.7 (C-5', C-6), 65.2 (C-4), 55.8, 55.7, 55.6, 55.5 (4 x OMe), 51.4 (COOMe), 39.8 (N-Me), 33.9 (C-5), 33.4 (C-α), 27.4 (C-β).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₅H₃₂NO₆ 442.2224, encontrado 442.2225.

5.2.8 Síntesis de 6,7-dihidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

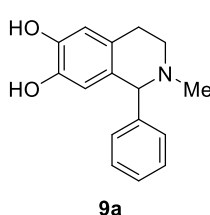


Procedimiento general

Una disolución de la correspondiente tetrahidroisoquinolina (0.2 mmol) en HBr 47% (2 ml, 43 mmol) se calienta a 100 °C hasta la completa desaparición del producto de partida (2 horas). Finalizada la reacción, el crudo de reacción se basifica con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 ml) hasta pH 8 y se extrae con CH₂Cl₂ (10 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose la correspondiente tetrahidroisoquinolina desmetilada.

(±)-6,7-Dihidroxi-N-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**9a**)¹⁰

A partir de la isoquinolina **4a** (560 mg, 2 mmol) se obtiene la isoquinolina **9a** (430 mg, 85%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 105-108 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (m, 3H, Ph), 7.12 (m, 2H, Ph), 6.40 (s, 1H, H-5), 5.95 (s, 1H, H-8), 5.69 (sa, 2H, 2 x OH), 4.21 (s, 1H, H-1), 2.97-2.87 (m, 2H, H-3, H-4), 2.63-2.51 (m, 2H, H-3', H-4'), 2.11 (s, 3H, N-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 143.6, 142.8 (C-6, C-7), 141.0 (C-1'), 130.0 (C-2', C-6'), 128.7, 125.3 (C-4a, C-8a), 128.3 (C-3', C-5'), 127.8 (C-4'), 114.9, 114.5 (C-5, C-8), 70.2 (C-1), 51.2 (C-3), 43.5 (N-Me), 27.6 (C-4).

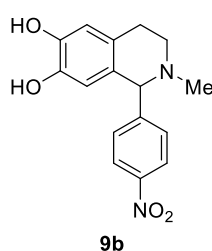
EM m/z (%): 256 (6), 255 (M⁺, 13), 254 (9), 179 (12), 178 (100), 177 (7).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₈NO₂ 256.1332, encontrado 256.1332.

¹⁰ D.L. Minor, S.D. Charifson, V.J. Watts, D.E. Nichols, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4317-4328.

(±)-6,7-Dihidroxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina (9b)

A partir de la isoquinolina **4b** (670 mg, 2 mmol) se obtiene la isoquinolina **9b** (540 mg, 88%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 120-123 °C.



¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.10 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.54 (s, 1H, H-5), 5.93 (s, 1H, H-8), 4.26 (s, 1H, H-1), 3.09-2.98 (m, 2H, H-3, H-4), 2.67-2.53 (m, 2H, H-3', H-4'), 2.17 (s, 3H, *N*-Me).

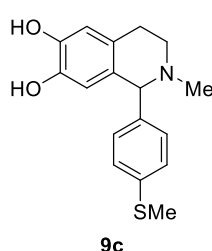
¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 150.9 (C-4'), 147.2 (C-1'), 143.4, 142.7 (C-6, C-7), 130.4 (C-2', C-6'), 127.9, 125.8 (C-4a, C-8a), 123.4 (C-3', C-5'), 114.6 (C-5, C-8), 69.9 (C-1), 51.7 (C-3), 43.9 (*N*-Me), 29.6 (C-4).

EM *m/z* (%): 300 (M⁺, 10), 299 (7), 179 (16), 178 (100)

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₇N₂O₄ 301.1183, encontrado 301.1183.

(±)-6,7-Dihidroxi-*N*-metil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (9c)

A partir de la isoquinolina **4c** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la isoquinolina **9c** (55 mg, 60%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 174-177 °C.



¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-2', H-6'), 7.18 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.01 (s, 1H, H-8), 4.34 (s, 1H, H-1), 3.17-3.05 (m, 2H, H-3, H-4), 2.76-2.61 (m, 2H, H-3', H-4'), 2.47 (s, 3H, S-Me), 2.30 (s, 3H, *N*-Me).

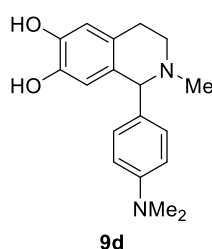
¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 145.4, 144.7 (C-6, C-7), 140.5, 139.8 (C-1', C-4'), 131.7 (C-2', C-6'), 129.8, 126.2 (C-4a, C-8a), 127.5 (C-3', C-5'), 116.1, 115.6 (C-5, C-8), 71.7 (C-1), 53.3 (C-3), 44.2 (*N*-Me), 28.8 (C-4), 15.8 (S-Me).

EM *m/z* (%): 302 (10), 301 (M⁺, 27), 300 (15), 179 (33), 178 (100), 177 (9).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₂₀NO₂S 302.1209, encontrado 302.1209.

(±)-6,7-Dihidroxi-*N*-metil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (9d)

A partir de la isoquinolina **4d** (50 mg, 0.15 mmol) se obtiene la isoquinolina **9d** (40 mg, 80%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 200-203 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.99 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.59 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.46 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 4.27 (s, 1H, H-1), 3.20 (m, 1H, H-3), 2.89 (s, 6H, *N*-Me₂), 3.03-2.82 (m, 3H, H-3', H-4, H-4'), 2.21 (s, 3H, *N*-Me).

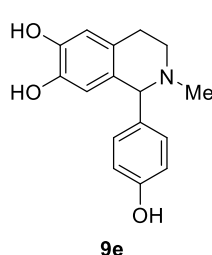
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 150.5, (C-4'), 145.2, 144.3 (C-6, C-7), 133.8, 125.3 (C-4a, C-8a), 131.3 (C-2', C-6'), 123.0 (C-1'), 114.8, 114.7 (C-5, C-8), 112.1 (C-3', C-5'), 68.5 (C-1), 49.6 (C-3), 41.8 (*N*-Me), 40.3 (*N*-Me₂), 25.9 (C-4).

EM m/z (%): 299 (10), 298 (M^+ , 46), 297 (26), 254 (18), 179 (14), 178 (100), 177 (27).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_2$ 299.1754, encontrado 299.1751.

(±)-6,7-Dihidroxi-*N*-metil-1-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (9e)

Una disolución de la isoquinolina **4e** (250 mg, 0.8 mmol) en HBr 47% (8 ml) se calienta a 100 °C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se concentra a vacío, se disuelve en metanol, se agita con $NaHCO_3$, se filtra y se concentra para dar la isoquinolina **9e** (200 mg, 92%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 232-235 °C.



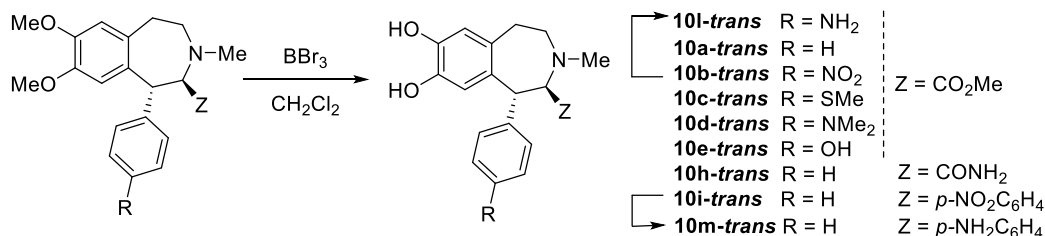
1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 7.18 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.87 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 6.66 (s, 1H, H-5), 6.10 (s, 1H, H-8), 5.34 (s, 1H, H-1), 3.70 (ddd, 1H, $J = 12.2, 5.6, 4.5$ Hz, H-3eq), 3.48 (ddd, 1H, $J = 12.2, 10.2, 4.5$ Hz, H-3ax), 3.24 (m, 1H, H-4ax), 3.00 (dt, 1H, $J = 17.3, 4.5$ Hz, H-4eq), 2.82 (s, 3H, *N*-Me).

^{13}C -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 160.0 (C-4'), 146.8, 145.6 (C-6, C-7), 132.7 (C-2', C-6'), 124.3 (C-1'), 123.8, 123.5 (C-4a, C-8a), 116.9 (C-3', C-5'), 115.8, 115.6 (C-5, C-8), 70.5 (C-1), 52.3 (C-3), 41.6 (*N*-Me), 25.5 (C-4).

EM m/z (%): 272 (31), 271 (M^+ , 45), 270 (23), 179 (68), 178 (100), 177 (13).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{16}H_{18}NO_3$ 272.1281, encontrado 272.1281.

5.2.9 Síntesis de 7,8-dihidroxi-*N*-metil-1,2,4,5-tetrahido-3-benzazepinas



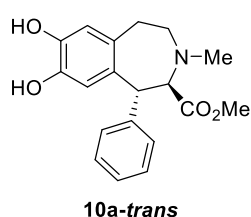
Procedimiento general

Una disolución de la correspondiente benzazepina (0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se enfría a -78 °C. A esta mezcla, se le adiciona una disolución de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (0.8 ml, 4.6 mmol). Transcurridos 15 minutos, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Finalizada la reacción se añade MeOH y la mezcla se agita durante 30 minutos. El disolvente se elimina a vacío y el residuo obtenido se basifica con NH_4OH al 25% a pH 11, y seguidamente se neutraliza con HCl al 37% a pH 7-8. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secan con $MgSO_4$ anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de

reacción se purifica por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol 9:1 o 8:2), obteniéndose la correspondiente benzazepina desmetilada.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-metoxicarbonil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10a-*trans*)

A partir de la benzazepina **6a-*trans*** (95 mg, 0.27 mmol) se obtiene la benzazepina **10a-*trans*** (50 mg, 57%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 119-122 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.32-7.20 (m, 5H, Ph), 6.53 (s, 1H, H-6), 6.28 (s, 1H, H-9), 4.55 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-1), 4.04 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.54 (s, 3H, COOMe), 3.20 (m, 1H, H-4), 2.86 (m, 1H, H-5), 2.72-2.65 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.42 (s, 3H, *N*-Me).

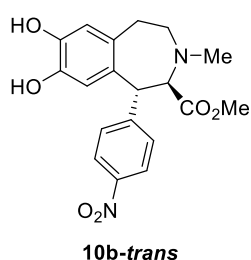
¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 172.0 (CO), 143.0, 142.4 (C-7, C-8), 139.5 (CPh), 131.3, 130.0 (C-5a, C-9a), 128.4, 128.3, 126.6 (CH Ph), 117.1, 116.7 (C-6, C-9), 67.8 (C-2), 51.2 (COOMe), 50.7, 50.1 (C-1, C-4), 45.1 (*N*-Me), 32.8 (C-5).

EM *m/z* (%): 327 (M⁺, 3), 269 (20), 268 (100), 178 (12).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₂NO₄ 328.1543, encontrado 328.1543.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10b-*trans*)

A partir de la benzazepina **6b-*trans*** (120 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **10b-*trans*** (80 mg, 72 %) como un sólido naranja amorfo de p.f. 103-105 °C.



¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.10 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.58, 6.52 (dos s, 1H cada, H-6, H-9), 4.55 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-1), 4.20 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-2), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.26 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 9.8, 3.1 Hz, H-4), 2.66-2.42 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.52 (s, 3H, *N*-Me).

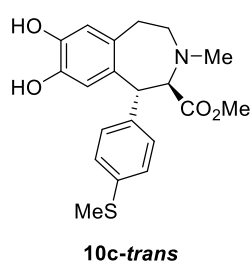
¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 172.2 (CO), 148.9, 146.2, 143.2, 142.3 (C-1', C-4', C-7, C-8), 133.2, 129.4 (C-5a, C-9a), 128.9 (C-2', C-6'), 123.2 (C-3', C-5'), 117.9, 117.1 (C-6, C-9), 66.7 (C-2), 51.5, 51.1, 50.5 (C-1, C-4, COOMe), 45.8 (*N*-Me), 34.2 (C-5).

EM *m/z* (%): 372 (M⁺, 5), 314 (29), 313 (100), 267 (12), 178 (9), 176 (14).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₁N₂O₆ 373.1394, encontrado 373.1393.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10c-*trans*)

A partir de la benzazepina **6c-*trans*** (100 mg, 0.25 mmol) se obtiene la benzazepina **10c-*trans*** (40 mg, 43 %) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 114-117 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-6), 6.34 (s, 1H, H-9), 4.49 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 4.05 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-2), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.22 (m, 1H, H-4), 2.82 (m, 1H, H-5), 2.74-2.66 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.45 (s, 3H, S-Me), 2.44 (s, 3H, *N*-Me).

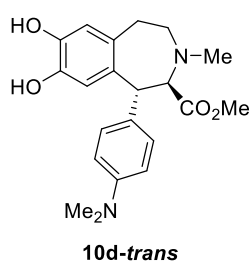
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.3 (CO), 142.7, 142.3 (C-7, C-8), 136.6, 136.5 (C-1', C-4'), 131.4, 130.5 (C-5a, C-9a), 129.1 (C-2', C-6'), 126.5 (C-3', C-5'), 116.9, 116.8 (C-6, C-9), 67.8 (C-2), 51.3 (COOMe), 50.3, 49.9 (C-1, C-4), 45.0 (*N*-Me), 32.7 (C-5), 15.7 (S-Me).

EM *m/z* (%): 373 (M⁺, 7), 315 (27), 314 (100), 257 (9), 178 (14), 176 (14).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₄NO₄S 374.1421, encontrado 374.1421.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10d-*trans*)

A partir de la benzazepina **6d-*trans*** (20 mg, 0.05 mmol) se obtiene la benzazepina **10d-*trans*** (15 mg, 81 %) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 125-128 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.07 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 6.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 6.61 (s, 1H, H-6), 6.39 (s, 1H, H-9), 4.44 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 4.03 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-2), 3.51 (s, 3H, COOMe), 3.26 (m, 1H, H-4), 2.88 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.83-2.70 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.46 (s, 3H, *N*-Me).

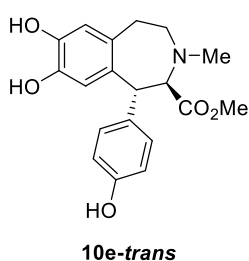
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.2 (CO), 149.4 (C-4'), 142.7, 142.3 (C-7, C-8), 131.2, 131.1, 127.4 (C-1', C-5a, C-9a), 129.3 (C-2', C-6'), 116.7, 116.5 (C-6, C-9), 112.8 (C-3', C-5'), 68.4 (C-2), 51.3 (COOMe), 50.6, 49.6 (C-1, C-4), 45.1 (*N*-Me), 40.7 (*N*-Me₂), 29.6 (C-5).

EM *m/z* (%): 371 (7), 370 (M⁺, 30), 312 (26), 311 (100), 254 (34), 178 (13), 176 (16).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄ 317.1965, encontrado 317.1966.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-hidroxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10e-*trans*)

Una disolución de la benzazepina **6e-*trans*** (100 mg, 0.3 mmol) y tribromuro de boro (1.2 ml, 7 mmol) en diclorometano (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se termina por la adición de metanol y el disolvente se elimina a vacío. El crudo se disuelve en metanol, se agita con K₂CO₃, se filtra y se concentra para dar la benzazepina **10e-*trans*** (80 mg, 90%) como un sólido marrón pálido amorfo p.f. 209-212 °C.



¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7.05 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-2', H-6'), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3', H-5'), 6.70 (s, 1H, H-6), 6.49 (s, 1H, H-9), 4.82 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-1), 4.65 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-2), 3.59 (s, 3H, COOMe), 2.98-2.84 (m, 4H, H-4, H-4', H-5, H-5'), 2.68 (s, 3H, *N*-Me).

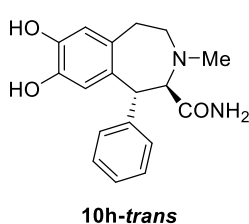
¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 171.0 (CO), 157.7 (C-4'), 145.7, 145.1 (C-7, C-8), 131.5, 130.6, 129.7 (C-1', C-5a, C-9a), 130.6 (C-2', C-6'), 119.3, 118.4 (C-6, C-9), 116.8 (C-3', C-5'), 69.5 (C-2), 53.6 (C-1), 52.9, 51.3 (C-4, COOMe), 45.8 (*N*-Me), 32.9 (C-5).

EM *m/z* (%): 343 (M⁺, 2), 285 (43), 284 (68), 283 (43), 228 (25), 227 (32), 179 (22), 178 (100), 177 (26).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₂NO₅ 344.1493, encontrado 344.1493.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-carbamoil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10h-*trans*)

A partir de la benzazepina **6h-*trans*** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **10h-*trans*** (40 mg, 44%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 200-202 °C.



¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7.31-7.18 (m, 5H, Ph), 6.58 (s, 1H, H-6), 6.30 (s, 1H, H-9), 4.63 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-1), 3.83 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.13 (m, 1H, H-4), 3.00 (m, 1H, H-5), 2.78-2.68 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.33 (s, 3H, *N*-Me).

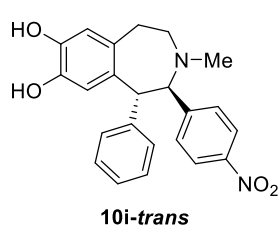
¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 176.8 (CO), 144.8, 144.4 (C-7, C-8), 142.7 (CPh), 132.4, 131.9 (C-5a, C-9a), 130.4, 129.5, 127.7 (CH Ph), 118.4, 117.6 (C-6, C-9), 70.5 (C-2), 52.2 (C-4), 51.7 (C-1), 45.2 (*N*-Me), 33.6 (C-5).

EM *m/z* (%): 312 (M⁺, 2), 270 (25), 269 (79), 268 (100), 178 (15).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₁N₂O₃ 313.1547, encontrado 313.1547.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10i-*trans*)

A partir de la benzazepina **6i-*trans*** (200 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **10i-*trans*** (130 mg, 70 %) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 140-143 °C.



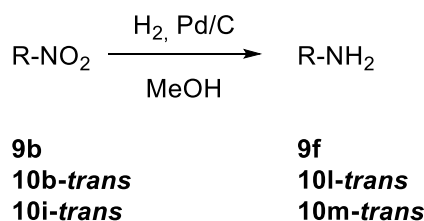
¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.04 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.22-7.11 (m, 5H, Ph), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-9), 4.49 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-1), 4.32 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-2), 3.15 (m, 1H, H-4), 2.93-2.85 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.70 (m, 1H, H-4') 2.13 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 147.4, 146.9, 142.4, 140.4 (C-1', C-4', C-7, C-8), 140.3 (CPh), 131.4, 130.8 (C-5a, C-9a), 130.0 (C-2', C-6'), 129.1, 128.3, 126.6 (CH Ph), 123.1 (C-3', C-5'), 116.8, 116.5 (C-6, C-9), 70.4 (C-2), 53.6 (C-1), 50.8 (C-4), 44.8 (*N*-Me), 32.8 (C-5).

EM *m/z* (%): 391 (20), 390 (M⁺, 80), 300 (21), 299 (100), 268 (7), 211 (37), 178 (64), 177 (33), 165 (45).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₃H₂₃N₂O₄ 391.1652, encontrado 391.1652

5.2.10 Síntesis de amino derivados a partir de nitro derivados

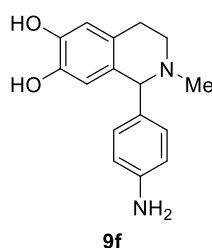


Procedimiento general

Una mezcla del correspondiente nitroderivado (0.3 mmol) y Pd/C (approx. 3 mg) en MeOH (20 ml) se satura con H₂ y agita a temperatura ambiente durante 3 horas bajo atmósfera de H₂. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se filtra sobre celita y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el correspondiente amino derivado.

(±)-6,7-Dihidroxi-*N*-metil-1-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (9f)

A partir de la isoquinolina **9b** (100 mg, 0.33 mmol) se obtiene la isoquinolina **9f** (80 mg, 89%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 190-192 °C.



¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 6.96 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.69 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.52 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 4.16 (s, 1H, H-1), 3.12-3.00 (m, 2H, H-3, H-4), 2.72-2.60 (m, 2H, H-3', H-4'), 2.22 (s, 3H, *N*-Me).

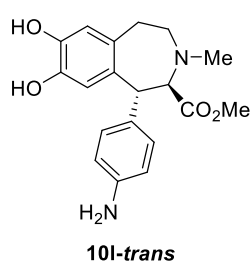
¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 148.5, 145.2, 144.6 (C-4', C-6, C-7), 132.4, 130.4, 126.1 (C-1', C-4a, C-8a), 132.0 (C-2', C-6'), 116.4 (C-3', C-5'), 115.5 (C-5, C-8), 71.7 (C-1), 53.2 (C-3), 44.1 (*N*-Me), 28.8 (C-4).

EM *m/z* (%): 271 (7), 270 (M⁺, 27), 269 (18), 179 (19), 178 (100), 177 (15).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₉N₂O₂ 271.1441, encontrado 271.1443.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-metoxicarbonil-1-(4-aminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10l-*trans*)

A partir de la benzazepina **10b-*trans*** (50 mg, 0.13 mmol) se obtiene la benzazepina **10l-*trans*** (40 mg, 87%) como un sólido marrón pálido amorfo. P.f. descompone.



¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 6.95 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 6.59 (s, 1H H-6), 6.45 (s, 1H H-9), 4.50 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-1), 4.37 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-2), 3.56 (s, 3H, COOMe), 3.48-3.37 (m, 2H, H-4, H-5), 2.84-2.71 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.58 (s, 3H, *N*-Me).

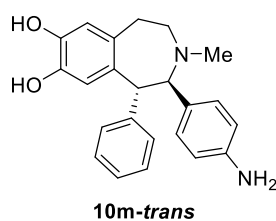
¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 170.4 (CO), 147.1 (C-4'), 145.6, 145.0 (C-7, C-8), 132.5, 131.6, 130.4 (C-1', C-5a, C-9a), 130.2 (C-2', C-6'), 119.2, 118.2 (C-6, C-9), 117.0 (C-3', C-5'), 69.5 (C-2), 53.3 (C-1), 52.6 (C-4), 51.4 (COOMe), 45.7 (*N*-Me), 33.1 (C-5).

EM *m/z* (%): 343 (3), 342 (M⁺, 10), 284 (32), 283 (100), 240 (14), 226 (20), 178 (11), 176 (9).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₃N₂O₄ 343.1652, encontrado 343.1652.

(±)-*trans*-7,8-Dihidroxi-*N*-metil-2-(4-aminofenil)-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10m-*trans*)

A partir de la benzazepina **10i-*trans*** (70 mg, 0.18 mmol) se obtiene la benzazepina **10m-*trans*** (50 mg, 77%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 170-173 °C.



^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 7.26-7.13 (m, 5H, Ph), 7.08 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.75 (s, 1H, H-6), 6.63 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.35 (s, 1H, H-9), 4.72 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-1), 4.47 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-2), 3.27 (m, 1H, H-5), 3.20 (dt, 1H, J = 11.8, 4.8 Hz, H-4), 3.06 (m, 1H, H-5'), 2.94 (td, 1H, J = 11.8, 4.8 Hz, H-4'), 2.25 (s,

3H, *N*-Me).

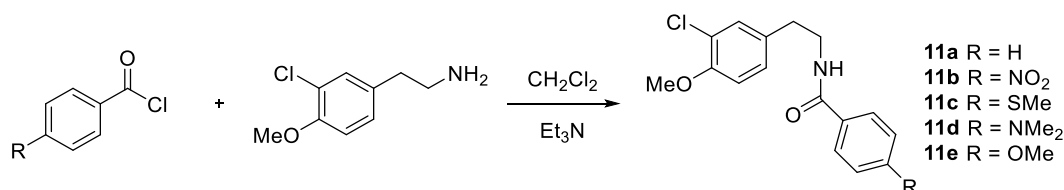
^{13}C -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 149.5 (C-4'), 145.6, 145.5 (C-7, C-8), 141.8 (CPh), 132.3, 130.4, 127.8 (CH Ph), 131.9, 131.2 (C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6'), 129.4 (C-1'), 118.5, 118.0 (C-6, C-9), 116.2 (C-3', C-5'), 72.1 (C-2), 54.6 (C-1), 52.5 (C-4), 44.5 (*N*-Me), 32.2 (C-5).

EM m/z (%): 269 (7), 268 (11), 254 (16), 253 (22), 211 (9), 195 (28), 179 (26), 178 (100), 177 (13).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 361.1911, encontrado 361.1906.

5.3 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas análogas del SCH 23390

5.3.1 Síntesis de *N*-[(3-cloro-4-metoxifenil)etil]benzamidás

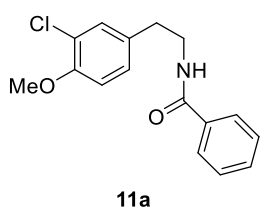


Procedimiento general

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón se disuelve el hidrocloreto de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)etilamina (1.8 g, 8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (33 ml) y se adiciona Et_3N (1.3 ml) bajo fuerte agitación a 0 °C. A continuación, se adiciona el derivado de cloruro de benzoílo (8 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 seco (10 ml) durante un periodo de 10 minutos y la reacción se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalizada la reacción, el crudo de reacción se disuelve en CHCl_3 (100 ml) y se lava con una disolución de ácido clorhídrico (2.0%, 80 ml). Seguidamente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (80 ml), una disolución saturada de NaOH (80 ml) y agua (80 ml), se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose la correspondiente benzamida.

***N*-(3-cloro-4-metoxifeniletil)benzamida (11a)⁵**

A partir del hidrocloreto de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)etilamina (2.3 g, 10.3 mmol) y el cloruro de benzoilo (1.2 ml, 10.3 mmol) fue obtenida la benzamida **11a** (2.7 g, 90%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 119-121 °C.



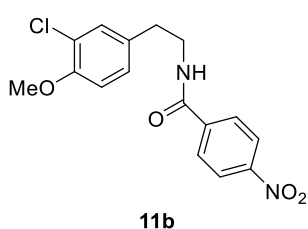
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, Ph), 7.49-7.38 (m, 3H, Ph), 7.23 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-2'), 7.07 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.2, H-6'), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.13 (sa, 1H, -NH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.66 (c, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂NH), 2.84 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.4 (CO), 153.7 (C-4'), 134.6, 131.9 (C-1, C-1'), 131.5 (C-2'), 130.5 (C-6'), 128.6, 128.0, 126.8 (CH Ph), 122.5 (C-3'), 112.3 (C-5'), 56.2 (OMe), 41.1 (CH₂NH), 34.6 (CH₂Ar).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₇ClNO₂ 290.0942, encontrado 290.0941.

***N*-(3-cloro-4-metoxifeniletil)-4-(nitro)benzamida (11b)**

A partir del hidrocloreto de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)etilamina (2.5 g, 11.3 mmol) y el cloruro de 4-nitrobenzoilo (2.1 g, 11.3 mmol) se obtiene la benzamida **11b** (2.7 g, 71%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 108-110 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (d, 2H, *J* = 9.5 Hz, H-3, H-5), 7.83 (d, 2H, *J* = 9.5 Hz, H-2, H-6), 7.23 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-2'), 7.07 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.1, H-6'), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5'), 6.18 (sa, 1H, -NH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.68 (c, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂NH), 2.86 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂Ar).

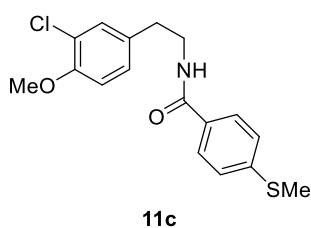
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.5 (CO), 153.9 (C-4'), 149.6 (C-4), 139.1 (C-1), 131.1 (C-1'), 130.5 (C-2'), 128.0 (C-2, C-6), 127.9 (C-6'), 123.9 (C-3, C-5), 122.7 (C-3'), 112.4 (C-5'), 56.2 (OMe), 41.4 (CH₂NH), 34.4 (CH₂Ar).

EM *m/z* (%): 334 (M⁺, 1), 170 (32), 168 (100), 157 (10), 155 (34), 150 (22).

EM alta resolución: [MNa]⁺ calculado para C₁₆H₁₅ClN₂O₄Na 357.0613, encontrado 357.0619.

***N*-(3-cloro-4-metoxifeniletil)-4-(metiltio)benzamida (11c)**

A partir del hidrocloreto de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)etilamina (1.8 g, 8.1 mmol) y el cloruro de 4-metiltiobenzoilo (1.5 g, 8.1 mmol) se obtiene la benzamida **11c** (2.2 g, 82%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 142-144 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3, H-5), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2, H-6), 7.22 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-2'), 7.07 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.2, H-6'), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.06 (sa, 1H, -NH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.64 (c, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂NH), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂Ar), 2.48 (s, 3H, S-Me).

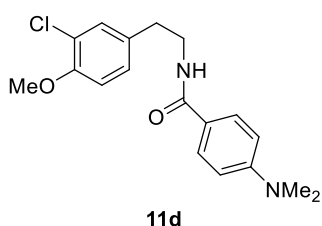
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.9 (CO), 153.7 (C-4'), 143.4 (C-4), 132.0 (C-1'), 130.7 (C-1), 130.5 (C-2'), 128.0 (C-6'), 127.2 (C-2, C-6), 125.5 (C-3, C-5), 122.5 (C-3'), 112.3 (C-5'), 56.2 (OMe), 41.1 (CH₂NH), 34.6 (CH₂Ar), 15.0 (S-Me).

EM *m/z* (%): 170 (30), 168 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₉ClNO₂S 336.0820, encontrado 336.0823.

***N*-(3-cloro-4-metoxifeniletil)-4-(*N,N*-dimetilamino)benzamida (11d)**

A partir del hidrocloruro de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)etilamina (4.0 g, 18.2 mmol) y el cloruro de benzoilo (3.3 g, 18.2 mmol) fue obtenida la benzamida **11d** (3.5 g, 58%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 138-140 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-2, H-6), 7.20 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-2'), 7.04 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.1, H-6'), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.61 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-3, H-5), 6.17 (sa, 1H, -NH), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.60 (c, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂NH), 2.97 (s, 3H, NMe₂), 2.79 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂Ar).

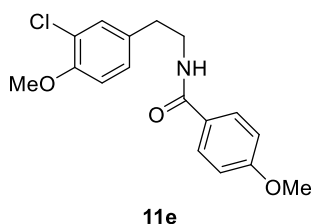
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.4 (CO), 153.6 (C-4'), 152.4 (C-4), 132.4 (C-1'), 130.5 (C-2'), 128.3 (C-2, C-6), 128.0 (C-6'), 122.3 (C-3'), 121.2 (C-1), 112.2 (C-5'), 111.0 (C-3, C-5), 56.1 (OMe), 40.9 (CH₂NH), 40.1 (NMe₂), 34.8 (CH₂Ar).

EM *m/z* (%): 334 (M+2, 2), 332 (M⁺, 14), 297 (2), 164 (88), 148 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₂ClN₂O₂ 333.1364, encontrado 333.1368.

***N*-(3-cloro-4-metoxifeniletil)-4-(metoxi)benzamida (11e)**

A partir del hidrocloruro de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)etilamina (3.9 g, 17.7 mmol) y el cloruro de benzoilo (3.0 g, 17.7 mmol) fue obtenida la benzamida **11e** (4.9 g, 86%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 109-111 °C.



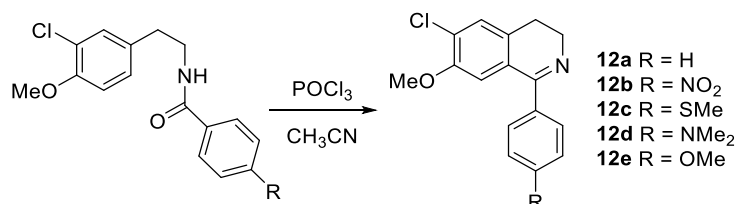
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.65 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2, H-6), 7.23 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-2'), 7.07 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.2, H-6'), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3, H-5), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.03 (sa, 1H, -NH), 3.87, 3.82 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.64 (c, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂NH), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.0 (CO), 162.2 (C-4), 153.7 (C-4'), 132.1 (C-1'), 130.5 (C-2'), 128.6 (C-2, C-6), 128.0 (C-6'), 126.8 (C-1), 122.4 (C-3'), 113.8 (C-3, C-5), 112.3 (C-5'), 56.2, 55.4 (2 x OMe), 41.1 (CH₂NH), 34.6 (CH₂Ar).

EM *m/z* (%): 319 (M⁺, 5), 170 (30), 168 (100), 135 (85), 107 (10).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₉ClNO₃ 320.1048, encontrado 320.1054.

5.3.2 Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas

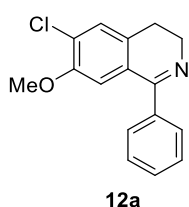


Procedimiento general

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón se introduce una disolución de la correspondiente *N*-(3-cloro-4-metoxifeniletíl)benzamida (9 mmol) en CH₃CN (100 ml). A continuación, se adiciona POCl₃ (4.2 ml, 45 mmol) durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se disuelve en CH₂Cl₂ (50 ml), se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 40 ml), NaOH (5%, 2 x 40 ml) y agua. La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro. Seguidamente, el disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica en cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol), obteniéndose la correspondiente dihidroisoquinolina.

6-Cloro-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (**12a**)⁵

A partir de la *N*-(3-cloro-4-metoxifeniletíl)benzamida **11a** (2.6 g, 9 mmol) se obtiene la isoquinolina **12a** (1.3 g, 53%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol 9.6:0.4) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 55-57 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.60-7.39 (m, 5H, Ph), 7.27 (s, 1H, H-5), 6.82 (s, 1H, H-8), 3.81 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4).

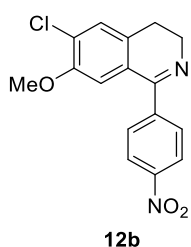
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.3 (C-1), 153.4 (C-7), 138.4, 131.8 (C-1', C-8a), 129.5, 128.9, 128.6, 128.2 (C-5, CH Ph), 127.7, 124.6 (C-4a, C-6), 111.8 (C-8), 56.2 (OMe), 47.6 (C-3), 25.0 (C-4).

EM *m/z* (%): 273 (M+2, 34), 271 (M⁺, 100), 236 (20), 194 (3).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₅ClNO 272.0837, encontrado 272.0835.

6-Cloro-7-metoxi-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (12b)

A partir de la *N*-(3-cloro-4-metoxifeniletíl)-4-(nitro)benzamida **11b** (2.7 g, 8.1 mmol) se obtiene la isoquinolina **12b** (2.2 g, 86%), tras 48 horas de reacción como un sólido naranja amorfo de p.f. 151-153 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.28 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 7.30 (s, 1H, H-5), 6.66 (s, 1H, H-8), 3.85 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4).

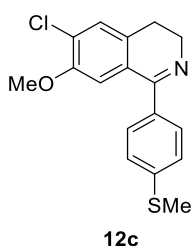
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 164.8 (C-1), 153.7 (C-7), 148.5 (C-4'), 144.7 (C-1'), 131.7, 126.9 (C-4a, C-8a), 129.7 (C-2', C-6'), 129.4 (C-5), 125.6 (C-6), 123.5 (C-3', C-5'), 111.0 (C-8), 56.4 (OMe), 48.0 (C-3), 24.9 (C-4).

EM *m/z* (%): 303 (M+2, 35), 301 (M⁺, 100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₄ClN₂O₃ 317.0688, encontrado 317.0685.

6-Cloro-7-metoxi-1-(4-metiltiofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (12c)

A una disolución de la *N*-(3-cloro-4-metoxifeniletíl)-4-(metiltio)benzamida **11c** (2.1 g, 6.3 mmol) en CH₃CN (70 ml) se le adiciona lentamente POCl₃ (7.4 ml, 79.1 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 72 horas bajo atmosfera de argón. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (4 x 20 ml), NaOH (5%, 2 x 20 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica en cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol 9.5:0.5) obteniéndose la isoquinolina **12c** (420 mg, 21%) como un aceite rojo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.27 (s, 1H, H-5), 6.82 (s, 1H, H-8), 3.78 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.67 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4), 2.51 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.8 (C-1), 153.5 (C-7), 146.7 (C-4'), 135.1, 132.1, 127.7 (C-1', C-4a, C-8a), 129.1 (C-2', C-6'), 129.0 (C-5), 125.7 (C-3', C-5'), 124.8 (C-6), 111.8 (C-8), 56.4 (OMe), 47.6 (C-3), 25.1 (C-4), 15.3 (S-Me).

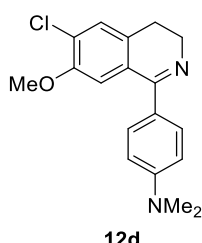
EM *m/z* (%): 317 (M⁺, 50), 316 (100), 270 (40).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₇ClNOS 318.0714, encontrado 318.0714.

6-Cloro-7-metoxi-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (12d)

A una disolución de la *N*-(3-cloro-4-metoxifeniletíl)-4-(*N,N*-dimetilamino)benzamida **11d** (2.7 g, 8.1 mmol) en CH₃CN (130 ml) se le adiciona lentamente POCl₃ (12.7 ml, 136 mmol) y P₂O₅ (19.3 g, 136 mmol) y la mezcla de reacción

se calienta a reflujo durante 24 horas bajo atmosfera de argón. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a vacío y al crudo se le adiciona hielo, se extrae con CH_2Cl_2 (80 mL) y se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (4 x 60 ml). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío obteniéndose la isoquinolina **12d** (2.1 g, 82%) como un sólido rojo amorfo p.f. 66-68 °C.



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H-2', H-6'), 7.27 (s, 1H, H-5), 6.98 (s, 1H, H-8), 6.72 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H-3', H-5'), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.75 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-3), 3.01 (s, 6H, N-Me₂), 2.68 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-4).

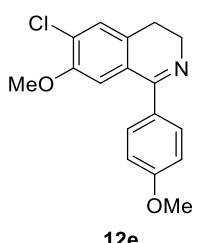
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 166.3 (C-1), 153.4 (C-7), 151.7 (C-4'), 132.5, 132.4, 127.9 (C-1', C-4a, C-8a), 130.4 (C-2', C-6'), 128.9 (C-5), 124.9 (C-6), 112.7 (C-8), 111.5 (C-3', C-5'), 56.4 (OMe), 46.6 (C-3), 40.3 (N-Me₂), 25.4 (C-4).

EM m/z (%): 168 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}$ 315.1259, encontrado 315.1265.

6-Cloro-7-metoxi-1-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolina (**12e**)

A partir de la *N*-(3-cloro-4-metoxifeniletil)-4-(metoxi)benzamida **11e** (2 g, 6.3 mmol) se obtiene la isoquinolina **12e** (550 mg, 29%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol 9.5:0.5) como un aceite amarillo.



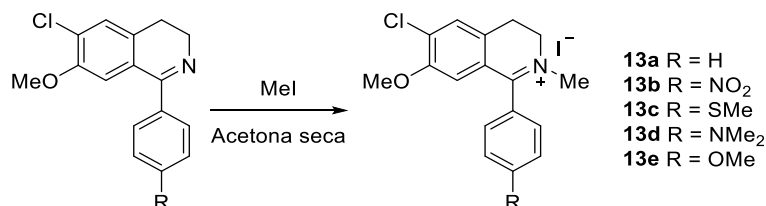
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-2', H-6'), 7.26 (s, 1H, H-5), 6.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-3', H-5'), 6.86 (s, 1H, H-8), 3.84, 3.74 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.76 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3), 2.67 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-4).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 165.7 (C-1), 160.7 (C-4'), 153.4 (C-7), 132.1, 131.0, 127.9 (C-1', C-4a, C-8a), 130.1 (C-2', C-6'), 128.9 (C-5), 124.5 (C-6), 113.6 (C-3', C-5'), 111.9 (C-8), 56.3, 55.3 (2 x OMe), 47.4 (C-3), 25.1 (C-4).

EM m/z (%): 303 (M+2, 20), 301 (M⁺, 60), 300 (90), 270 (30), 168 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ 302.0942, encontrado 302.0942.

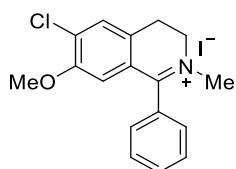
5.3.3 Síntesis de sales de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio



Las sales de dihidroisoquinolinio se obtuvieron según el *procedimiento general* descrito en el apartado 5.2.4.

Yoduro de 6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolinio (13a)⁵

A partir de la dihidroisoquinolina **12a** (870 mg, 3.2 mmol) se obtiene la sal **13a** (960 mg, 73%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 166-168 °C.



13a

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2', H-6'), 7.70-7.61 (m, 3H, Ph), 7.41 (s, 1H, H-5), 6.45 (s, 1H, H-8), 4.56 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.60 (s, 3H, *N*-Me), 3.46 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, H-4).

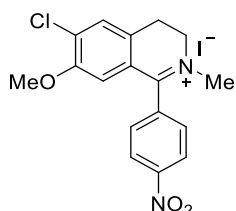
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 174.1 (C-1), 154.3 (C-7), 132.5 (C-1'), 132.2 (C-5), 130.5, 130.4 (C-6, C-8a), 129.8, 129.2, 129.0 (CH Ph), 126.6 (C-4a), 116.0 (C-8), 56.1 (OMe), 53.5 (C-3), 48.0 (*N*-Me), 24.8 (C-4).

EM *m/z* (%): 270 (50), 255 (1), 208 (30).

EM alta resolución: calculado para C₁₇H₁₇ClNO 286.0993, encontrado 286.0989.

Yoduro de 6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (13b)

A partir de la dihidroisoquinolina **12b** (490 mg, 1.5 mmol) y MeI (1.4 ml, 15 mmol) se obtiene la sal **13b** (600 mg, 85%), tras 9 horas de reacción como un sólido naranja amorfo de p.f. 91-93 °C.



13b

¹H-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 8.51 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-6'), 7.48 (s, 1H, H-5), 6.36 (s, 1H, H-8), 4.44 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-3), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.63 (s, 3H, *N*-Me), 3.43 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-4).

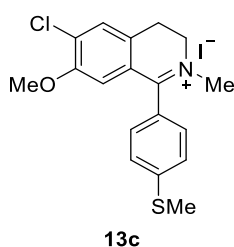
¹³C-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 173.5 (C-1), 155.2 (C-7), 150.2 (C-4'), 135.2, 134.5, 130.6 (C-1', C-4a, C-8a), 130.5 (C-5), 129.7 (C-2', C-6'), 125.3 (C-6), 124.9 (C-3', C-5'), 115.3 (C-8), 56.5 (OMe), 53.4 (C-3), 46.6 (*N*-Me), 24.3 (C-4).

EM *m/z* (%): 315 (12), 210 (44), 209 (16), 208 (100).

EM alta resolución: calculado para C₁₇H₁₆ClN₂O₃ 331.0844, encontrado 331.0849.

Yoduro de 6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-metiltiofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (13c)

A partir de la dihidroisoquinolina **12c** (400 mg, 1.3 mmol) se obtiene la sal **13c** (400 mg, 69%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 199-201 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-2', H-6'), 7.40 (s, 1H, H-5), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3', H-5'), 6.51 (s, 1H, H-8), 4.50 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-3), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.63 (s, 3H, *N*-Me), 3.42 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-4), 2.54 (s, 3H, S-Me).

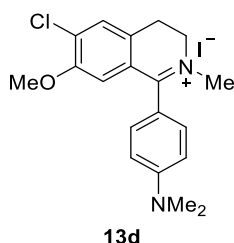
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.9 (C-1), 154.5 (C-7), 146.1 (C-4'), 132.6, 130.8, 126.8 (C-1', C-4a, C-8a), 130.1 (C-2', C-6'), 129.9 (C-5), 125.4 (C-3', C-5'), 124.5 (C-6), 116.3 (C-8), 56.4 (OMe), 53.8 (C-3), 48.1 (*N*-Me), 24.9 (C-4), 14.7 (S-Me).

EM *m/z* (%): 168 (100).

EM alta resolución: calculado para C₁₈H₁₉ClNOS 332.0870, encontrado 332.0875.

Yoduro de 6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (**13d**)

A partir de la dihidroisoquinolina **12d** (2.0 g, 6.4 mmol) se obtiene la sal **13d** (2.0 g, 83%), tras 4 horas de reacción y purificación en cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9:1) como un sólido rojo amorfo de p.f. 92-94 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 7.39 (s, 1H, H-5), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 6.72 (s, 1H, H-8), 4.39 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 3.77 (s, 3H, *N*-Me), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.25 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4), 3.13 (s, 6H, *N*-Me₂).

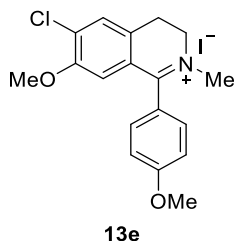
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.2 (C-1), 154.3, 153.3 (C-4', C-7), 133.5 (C-2', C-6'), 131.7 (C-4a), 129.8 (C-5), 127.3 (C-8a), 117.3 (C-8), 114.2 (C-6), 111.7 (C-1'), 111.0 (C-3', C-5'), 56.6 (OMe), 53.6 (C-3), 47.7 (*N*-Me), 40.1 (*N*-Me₂), 25.4 (C-4).

EM *m/z* (%): 329 (M⁺, 15), 210 (65), 209 (20), 208 (100), 142 (10).

EM alta resolución: calculado para C₁₉H₂₂ClN₂O 329.1415, encontrado 329.1419.

Yoduro de 6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (**13e**)

A partir de la dihidroisoquinolina **12e** (530 mg, 1.8 mmol) se obtiene la sal **13e** (760 mg, 99%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 159-161 °C.



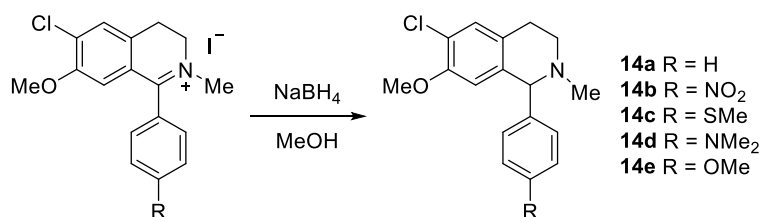
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.39 (s, 1H, H-5), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.52 (s, 1H, H-8), 4.48 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-3), 3.90, 3.63 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.84 (s, 3H, *N*-Me), 3.38 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.9 (C-1), 162.8 (C-4'), 154.2 (C-7), 132.1 (C-2', C-6'), 131.0 (C-4a), 129.8 (C-5), 127.0 (C-8a), 120.6 (C-6), 116.4 (C-8), 114.6 (C-3', C-5'), 56.3, 55.7 (2 x OMe), 55.6 (C-3), 48.0 (*N*-Me), 24.9 (C-4).

EM *m/z* (%): 316 (M⁺, 20), 315 (30), 210 (70), 208 (100).

EM alta resolución: calculado para C₁₈H₁₉ClNO₂ 316.1099, encontrado 316.1093.

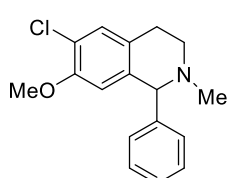
5.3.4 Síntesis de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas



Las tetrahidroisoquinolinas se obtuvieron según el **procedimiento general** descrito en el apartado 5.2.5.

(±)-6-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**14a**)⁵

A partir del yoduro **13a** (600 mg, 1.5 mmol) se obtiene la isoquinolina **14a** (360 mg, 86%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 231-233 °C.



14a

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.32-7.23 (m, 5H, Ph), 7.11 (s, 1H, H-5), 6.15 (s, 1H, H-8), 4.18 (s, 1H, H-1), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.12 (m, 1H, H-4ax), 3.06 (m, 1H, H-3eq), 2.71 (m, 1H, H-4eq), 2.57 (td, 1H, *J* = 11.0, 4.0 Hz, H-3ax), 2.21 (s, 3H, *N*-Me).

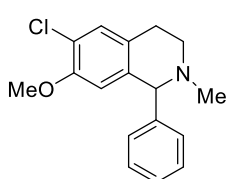
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 152.7 (C-7), 143.2 (C-1'), 138.0 (C-8a), 129.5 (C-5), 129.4, 128.3, 127.5 (CH Ph), 127.6 (C-6), 120.2 (C-4a), 112.1 (C-8), 71.0 (C-1), 55.9 (OMe), 51.8 (C-3), 44.1 (*N*-Me), 28.2 (C-4).

EM *m/z* (%): 289 (M+2, 4), 287 (M⁺, 12), 212 (10), 211 (100), 210 (9).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₉ClNO 288.1150, encontrado 288.1144.

(±)-6-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**14b**)

A partir del yoduro **13b** (1.6 g, 3.5 mmol) se obtiene la isoquinolina **14b** (1.1 g, 95%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 150-152 °C.



14b

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.17 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.34 (s, 1H, H-5), 6.05 (s, 1H, H-8), 4.32 (s, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.10 (m, 1H, H-4ax), 3.05 (m, 1H, H-3eq), 2.71 (dt, 1H, *J* = 16.0, 3.3 Hz, H-4eq), 2.59 (td, 1H, *J* = 11.0, 3.3 Hz, H-3ax), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

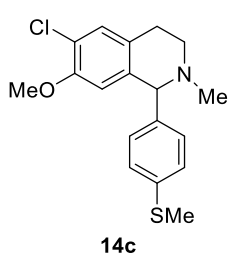
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 153.0 (C-7), 151.3 (C-1'), 147.4 (C-4'), 136.3 (C-8a), 130.2 (C-2', C-6'), 130.0 (C-5), 127.6 (C-6), 123.6 (C-3', C-5'), 121.0 (C-4a), 111.7 (C-8), 70.2 (C-1), 56.0 (OMe), 51.6 (C-3), 44.1 (*N*-Me), 28.2 (C-4).

EM *m/z* (%): 334 (M⁺, 2), 332 (M⁺, 10), 212 (30), 210 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₈ClN₂O₃ 333.1001, encontrado 333.1001.

(±)-6-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (14c)

A partir del yoduro **13c** (190 mg, 0.4 mmol) se obtiene la isoquinolina **14c** (120 mg, 87%) como un aceite naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 7.10 (s, 1H, H-5), 6.15 (s, 1H, H-8), 4.16 (s, 1H, H-1), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.20 (m, 1H, H-4ax), 3.06 (m, 1H, H-3eq), 2.70 (m, 1H, H-4eq), 2.56 (m, 1H, H-3ax), 2.46 (s, 3H, S-Me), 2.21 (s, 3H, *N*-Me).

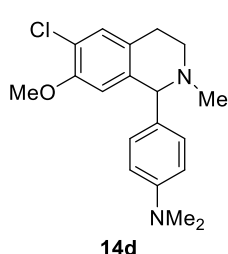
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 152.8 (C-7), 140.1, 137.8, 137.5 (C-1', C-4', C-8a), 129.9 (C-2', C-6'), 129.6 (C-5), 127.6 (C-6), 126.3 (C-3', C-5'), 120.4 (C-4a), 112.1 (C-8), 70.5 (C-1), 56.0 (OMe), 51.8 (C-3), 44.1 (*N*-Me), 28.2 (C-4), 15.7 (S-Me).

EM *m/z* (%): 333 (M⁺, 15), 212 (35), 210 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₁ClNOS 334.1027, encontrado 334.1033.

(±)-6-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (14d)

A partir del yoduro **13d** (1.4 g, 3.1 mmol) se obtiene la isoquinolina **14d** (500 mg, 49%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, acetato de etilo) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (s, 1H, H-5), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.66 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.22 (s, 1H, H-8), 4.14 (s, 1H, H-1), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.13-3.03 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.93 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.73 (m, 1H, H-4eq), 2.57 (m, 1H, H-3ax), 2.22 (s, 3H, *N*-Me).

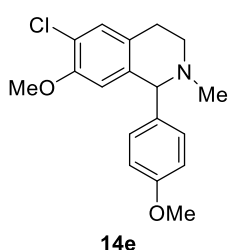
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 152.7 (C-7), 150.0 (C-4'), 138.6, 138.5 (C-1', C-8a), 130.3 (C-2', C-6'), 129.4 (C-5), 127.5 (C-6), 120.2 (C-4a), 112.3 (C-8), 112.2 (C-3', C-5'), 70.2 (C-1), 56.0 (OMe), 51.5 (C-3), 43.9 (*N*-Me), 40.6 (*N*-Me₂), 28.1 (C-4).

EM *m/z* (%): 212 (10), 211 (100), 210 (14).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₄ClN₂O 331.1572, encontrado 331.1566.

(±)-6-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-1-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (14e)

A partir del yoduro **13e** (760 mg, 1.7 mmol) se obtiene la isoquinolina **14e** (470 mg, 86%) como un aceite naranja.



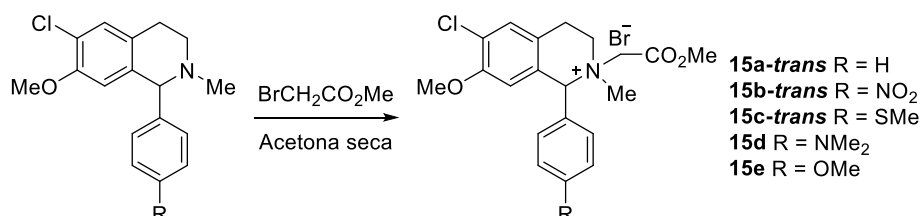
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.10 (s, 1H, H-5), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.15 (s, 1H, H-8), 4.13 (s, 1H, H-1), 3.79, 3.57 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.11 (m, 1H, H-4ax), 3.05 (m, 1H, H-3eq), 2.70 (dt, 1H, *J* = 16.7, 3.8 Hz, H-4eq), 2.56 (m, 1H, H-3ax), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 158.7 (C-4'), 152.5 (C-7), 138.3 (C-8a), 135.1 (C-1'), 130.3 (C-2', C-6'), 129.3 (C-5), 127.5 (C-6), 120.2 (C-4a), 113.5 (C-3', C-5'), 112.0 (C-8), 70.2 (C-1), 55.8, 55.0 (2 x OMe), 51.7 (C-3), 43.9 (*N*-Me), 28.1 (C-4).

EM *m/z* (%): 319 (*M*+2, 8), 317 (*M*⁺, 30), 210 (100).

EM alta resolución: [*MH*]⁺ calculado para C₁₈H₂₁ClNO₂ 318.1255, encontrado 318.1250.

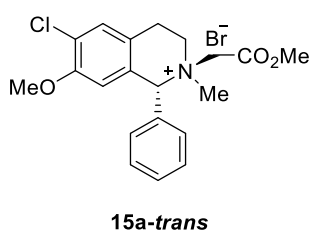
5.3.5 Síntesis de sales de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio



Las sales de tetrahidroisoquinolinio se obtuvieron según el **procedimiento general** descrito en el apartado 5.2.6.

Bromuro de (±)-*trans*-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (**15a-trans**)⁵

A partir de la isoquinolina **14a** (250 mg, 0.9 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **15a-trans**. El espectro de ¹H-NMR del crudo nos indicó la única presencia del isómero *trans*, el crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

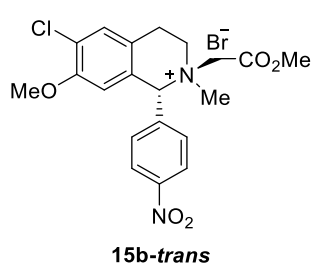


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.50-7.35 (m, 5H, Ph), 7.30 (s, 1H, H-5), 7.16 (s, 1H, H-1), 6.46 (s, 1H, H-8), 5.76 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-α), 4.48 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-α'), 4.33 (dd, 1H, *J* = 13.5, 6.3 Hz, H-3eq), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.64 (m, 1H, H-3ax), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, *N*-Me), 3.21 (dd, 1H, *J* = 18.9, 5.3 Hz, H-4eq), 3.08 (ddd, 1H, *J* = 18.9, 11.5, 6.5 Hz, H-4ax).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 164.9 (CO), 154.2 (C-7), 131.1, 130.7 (C-1', C-5), 129.7, 128.8 (CH Ph), 123.4 (C-6), 120.6, 120.5 (C-4a, C-8a), 111.7 (C-8), 73.5 (C-1), 57.2 (C-α), 55.9 (OMe), 52.9 (COOMe), 51.6 (C-3), 47.8 (*N*-Me), 22.6 (C-4)

Bromuro de ($\pm$)-*trans*-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (15b-trans**)**

A partir de la isoquinolina **14b** (200 mg, 0.6 mmol) y bromo acetato de metilo (0.1 ml, 1.4 mmol) tras 24 horas a reflujo se obtiene la sal de isoquinolinio **15b-trans**. El espectro de $^1\text{H-NMR}$ del crudo nos indicó la única presencia del isómero *trans*, el crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

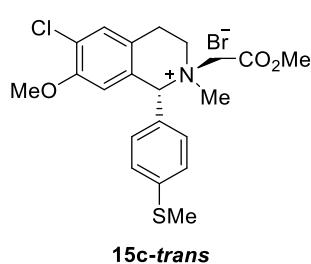


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.20, 8.18 (2d, 2H cada, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.31 (s, 1H, H-5), 7.29 (s, 1H, H-1), 6.41 (s, 1H, H-8), 5.62 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H- α), 4.37 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H- α'), 4.32 (m, 1H, H-3eq), 3.75 (s, 3H, COOMe), 3.73 (m, 1H, H-3ax), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.37 (m, 1H, H-4eq), 3.09 (ddd, 1H, $J = 18.9, 12.2, 6.7$ Hz, H-4ax), 3.40 (s, 3H, N-Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 165.0 (CO), 155.0 (C-7), 148.9 (C-4'), 138.2 (C-1'), 130.4 (C-8a), 128.0 (C-5), 124.6 (C-4a), 124.0 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 120.6 (C-6), 111.8 (C-8), 72.0 (C-1), 57.5 (C- α), 56.4 (OMe), 53.4 (C-3, COOMe), 48.8 (N-Me), 22.9 (C-4).

Bromuro de ($\pm$)-*trans*-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (15c-trans**)**

A partir de la isoquinolina **14c** (30 mg, 0.09 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **15c-trans**. El espectro de $^1\text{H-NMR}$ del crudo nos indicó la única presencia del isómero *trans*, el crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (s, 2H, H-3', H-5'), 7.16 (sa, 3H, H-2', H-6', H-5), 7.08 (s, 1H, H-1), 6.39 (s, 1H, H-8), 5.61 (d, 1H, $J = 18.9$ Hz, H- α), 4.40 (d, 1H, $J = 18.9$ Hz, H- α'), 4.27 (dd, 1H, $J = 12.8, 6.1$ Hz, H-3eq), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.60 (m, 1H, H-3ax), 3.32 (s, 3H, N-Me), 3.21 (dd, 1H, $J = 18.5, 3.6$ Hz, H-4eq), 3.02 (ddd, 1H, $J = 18.5, 11.7, 6.1$ Hz, H-4ax),

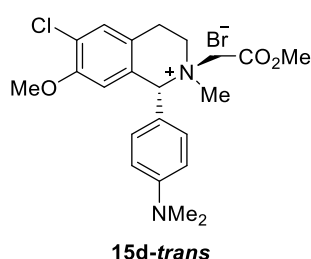
2.39 (s, 3H, S-Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 165.4 (CO), 154.7 (C-7), 143.4 (C-4'), 129.9 (C-3', C-5'), 129.2, 127.3, 123.9 (C-1', C-4a, C-8a), 125.7 (C-2', C-6', C-5), 120.6 (C-6), 112.0 (C-8), 73.5 (C-1), 57.5 (C- α), 56.3 (OMe), 53.1 (COOMe), 51.5 (C-3), 48.0 (N-Me), 23.0 (C-4), 14.6 (S-Me).

Bromuro de (±)-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (15d)

A partir de la isoquinolina **14d** (220 mg, 0.7 mmol) y bromoacetato de metilo (0.07 ml, 0.8 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **15d**. El espectro de $^1\text{H-NMR}$ del crudo nos indicó una mezcla de estereoisómeros **15d** en una relación *cis/trans* de 1:12. El crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

Isómero 15d-trans

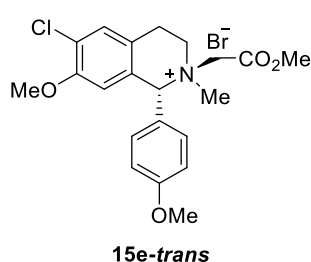


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.31-7.17 (m, 4H, H-1, H-2', H-5, H-6'), 6.87 (s, 1H, H-1), 6.47-6.39 (m, 3H, H-3', H-5', H-8), 5.49 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, H- α), 4.48 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, H- α'), 4.27 (dd, 1H, $J = 11.6, 5.3$ Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.77 (m, 1H, H-3'), 3.73 (s, 3H, COOMe), 3.30 (s, 3H, *N*-Me), 3.22-3.04 (m, 2H, H-4, H-4'), 2.98 (s, 6H, *N*-Me₂).

Bromuro de (±)-6-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(metoxycarbonilmetil)-1-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (15e)

A partir de la isoquinolina **14e** (380 mg, 1.2 mmol) y bromoacetato de metilo (0.1 ml, 1.4 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **15e**. El espectro de $^1\text{H-NMR}$ del crudo nos indicó una mezcla de estereoisómeros **15e** en una relación *cis/trans* de 1:10. El crudo fue utilizado en la próxima etapa sin posterior purificación.

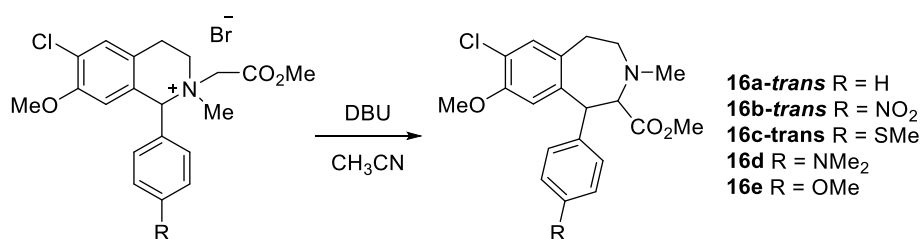
Isómero 15e-trans



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.28 (s, 1H, H-5), 7.06 (s, 1H, H-1), 7.00-6.80 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.46 (s, 1H, H-8), 5.67 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H- α), 4.42 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H- α'), 4.30 (dd, 1H, $J = 14.5, 6.3$ Hz, H-3eq), 3.80, 3.69 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.63 (ddd, 1H, $J = 14.5, 11.6, 5.6$ Hz, H-3ax), 3.36 (s, 3H, *N*-Me), 3.18 (ddd, 1H, $J = 18.4, 5.6, 2.2$ Hz, H-4eq), 3.05 (ddd, 1H, $J = 18.4, 11.6, 6.3$ Hz, H-4ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 165.8 (CO), 161.5 (C-4'), 154.9 (C-7), 150.6 (C-8a), 129.9 (C-5), 129.7 (C-4a), 123.9 (C-6), 123.2 (C-1'), 112.3 (C-2', C-3', C-5' C-6', C-8), 73.8 (C-1), 57.2 (C α), 56.4, 55.5 (2 x OMe), 53.3 (COOMe), 51.2 (C-3), 47.9 (*N*-Me), 23.1 (C-4).

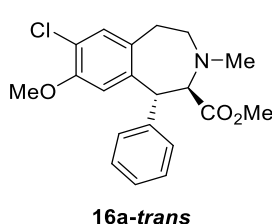
5.3.6 Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas



Las tetrahidro-3-benzazepinas se obtuvieron según el *procedimiento general* descrito en el apartado 5.2.7.

(±)-trans-7-Cloro-8-metoxi-N-metil-2-metoxycarbonil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (16a-trans)⁵

A partir de la sal **15a-trans** (320 mg, 0.7 mmol) se obtiene la benzazepina **16a-trans** (150 mg, 57%), tras purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 4:6) como un aceite amarillo.



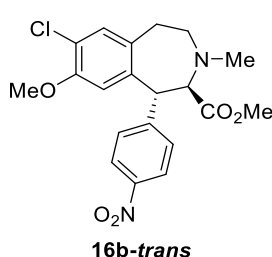
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.36-7.18 (m, 5H, Ph), 7.11 (s, 1H, H-6), 6.55 (s, 1H, H-9), 4.66 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-1), 4.16 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.20 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 6.6, 4.8 Hz, H-4), 2.74-2.60 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.50 (s, 3H, N-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.0 (CO), 153.1 (C-8), 139.5, 139.0, 134.0 (C-1', C-5a, C-9a), 128.3, 128.2, 126.6 (CH Ph), 130.7 (C-6), 120.3 (C-7), 114.2 (C-9), 67.4 (C-2), 56.1, (OMe), 51.7 (COOMe), 51.0, 50.0 (C-1, C-4), 45.6 (N-Me), 33.3 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₃ClNO₃ 360.1361, encontrado 360.1356.

(±)-trans-7-Cloro-8-metoxi-N-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (16b-trans)

A partir de la sal **15b-trans** (990 mg, 2 mmol) se obtiene la benzazepina **16b-trans** (450 mg, 55%), tras 48 horas de reacción y purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 4:6) como un aceite amarillo.



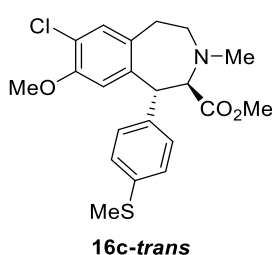
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.08 (s, 1H, H-6), 6.63 (s, 1H, H-9), 4.67 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-1), 4.27 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-2), 3.81, (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.23 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 10.0, 2.5 Hz, H-4), 2.64 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 6.1, 3.6 Hz, H-4'), 2.57-2.43 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.54 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 171.4 (CO), 153.3 (C-8), 147.8, 146.3 (C-1', C-4'), 137.5, 134.3 (C-5a, C-9a), 131.5 (C-6), 128.7 (C-2', C-6'), 123.3 (C-3', C-5'), 121.1 (C-7), 114.9 (C-9), 66.2 (C-2), 56.2, (OMe), 52.1 (C-1), 51.1 (COOMe), 50.0 (C-4), 45.9 (N-Me), 33.8 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 405.1212, encontrado 405.1210.

($\pm$)-trans-7-Cloro-8-metoxi-N-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (16c-trans)

A partir de la sal **15c-trans** (170 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **16c-trans** (80 mg, 54%), tras 48 horas de reacción y purificación en cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 4:6) como un aceite amarillo.



^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.18 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-3', H-5'), 7.10 (s, 1H, H-6), 7.09 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-2', H-6'), 6.59 (s, 1H, H-9), 4.59 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-1), 4.11 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.29 (m, 1H, H-4), 2.72-2.66 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.49 (s, 3H, S-Me), 2.45 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 172.0 (CO), 153.2 (C-8), 138.8 (C-4'), 136.6, 136.3, 133.9 (C-1', C-5a, C-9a), 130.8 (C-6), 128.6 (C-2', C-6'), 126.4 (C-3', C-5'), 120.4 (C-7), 114.2 (C-9), 67.3 (C-2), 56.2, (OMe), 51.2 (C-1), 51.0 (COOMe), 50.0 (C-4), 45.6 (N-Me), 33.3 (C-5), 15.7 (S-Me).

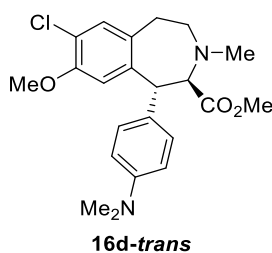
EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3\text{S}$ 406.1238, encontrado 406.1235.

($\pm$)-7-Cloro-8-metoxi-N-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (16d)

A partir de un crudo de reacción, mezcla de estereoisómeros **15d** (*cis/trans* 1:12) (230 mg, 0.5 mmol) se obtiene una mezcla de isómeros **16d** (27 mg, 14%) en la misma relación *cis/trans* 1:12. La separación de estos isómeros se lleva a cabo mediante cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 1:1), obteniéndose los diastereoisómeros puros **16d-trans** (25 mg, 13%) y **16d-cis** (2 mg, 1%).

Isómero 16d-trans

Aceite naranja.



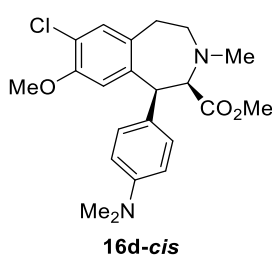
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (s, 1H, H-6), 7.05 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.69 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.55 (s, 1H, H-9), 4.56 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-1), 4.04 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 3.73, (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.17 (ddd, 1H, $J = 12.0$, 5.9, 5.3 Hz, H-4), 2.92 (s, 6H, N-Me₂), 2.81-2.77 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.68 (ddd, 1H, $J = 12.0$, 6.7, 6.2 Hz, H-4'), 2.46 (s, 3H, N-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.3 (CO), 153.2 (C-8), 149.3 (C-4'), 139.8, 133.7, 130.4 (C-1', C-5a, C-9a), 129.1 (C-2', C-6', C-6), 120.0 (C-7), 113.9 (C-9), 113.6 (C-3', C-5'), 68.1 (C-2), 56.2 (OMe), 51.0 (COOMe), 50.7 (C-1), 50.1 (C-4), 45.5 (N-Me), 40.6 (N-Me₂), 33.1 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₂₈ClN₂O₃ 403.1783, encontrado 403.1776.

Isómero 16d-cis

Aceite naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.09 (s, 1H, H-6), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.32 (s, 1H, H-9), 4.71 (sa, 1H, H-1), 4.02 (sa, 1H, H-2), 3.58, (s, 3H, OMe), 3.54 (s, 3H, COOMe), 3.29 (t, 1H, *J* = 14.9 Hz, H-5), 3.07 (m, 1H, H-4), 2.94 (s, 6H, N-Me₂), 2.86 (m, 1H, H-4'), 2.71 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.3 Hz, H-5'), 2.50 (s, 3H, N-Me).

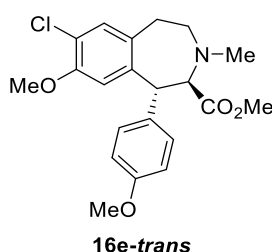
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 170.5 (CO), 153.1 (C-8), 149.4 (C-4'), 141.6, 133.4 (C-5a, C-9a), 130.1 (C-6), 129.7 (C-2', C-6'), 128.7 (C-1'), 119.5 (C-7), 113.2 (C-9), 112.6 (C-3', C-5'), 68.4 (C-2), 56.1 (OMe), 51.1, 51.0 (C-1, C-4, COOMe), 45.5 (N-Me), 40.6 (N-Me₂), 34.4 (C-5).

(±)-7-Cloro-8-metoxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (16e)

A partir de un crudo de reacción, mezcla de estereoisómeros **15e** (*cis/trans* 1:10) (500 mg, 1.2 mmol) se obtiene una mezcla de isómeros **16e** (220 mg, 48 %) en la misma relación *cis/trans* 1:10. La separación de estos isómeros se lleva a cabo mediante cromatografía en columna (silicagel, ciclohexano/acetato de etilo 4:6), obteniéndose los diastereoisómeros puros **16e-trans** (200 mg, 44%) y **16e-cis** (20 mg, 4%).

Isómero 16e-trans

Aceite naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.11 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-2', H-6'), 7.10 (s, 1H, H-6), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3', H-5'), 6.53 (s, 1H, H-9), 4.59 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-1), 4.07 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-2), 3.78, 3.73 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.54 (s, 3H, COOMe), 3.19 (ddd, 1H, *J* = 11.8, 6.2, 5.4 Hz, H-4), 2.76-2.73 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.67 (ddd, 1H, *J* = 11.8, 6.7, 5.3 Hz, H-4'), 2.47 (s, 3H, N-Me).

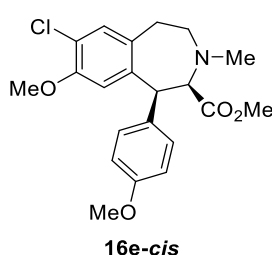
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.2 (CO), 158.2 (C-4'), 153.2 (C-8), 139.3, 133.7, 131.3 (C-1', C-5a, C-9a), 130.6 (C-6), 129.3 (C-2', C-6'), 120.2 (C-7), 113.9 (C-9), 113.7 (C-3', C-5'),

67.8 (C-2), 56.1, 55.1 (2 x OMe), 51.0 (COOMe), 50.8 (C-1), 50.1 (C-4), 45.6 (N-Me), 33.1 (C-5).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}ClNO_4$ 390.1467, encontrado 390.1462.

Isómero 16e-cis

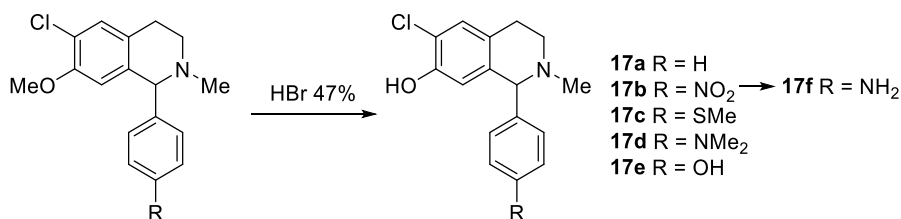
Aceite naranja.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.27 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 7.10 (s, 1H, H-6), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.22 (s, 1H, H-9), 4.76 (sa, 1H, H-1), 4.03 (sa, 1H, H-2), 3.81, 3.56 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.28 (t, 1H, $J = 14.1$ Hz, H-5), 3.06 (t, 1H, $J = 12.4$ Hz, H-4), 2.85 (dd, 1H, $J = 12.4, 5.5$ Hz, H-4'), 2.72 (dd, 1H, $J = 14.1, 5.5$ Hz, H-5'), 2.50 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 171.6 (CO), 158.3 (C-4'), 153.0 (C-8), 140.5, 131.6, 129.1 (C-1', C-5a, C-9a), 130.1 (C-6), 130.0 (C-2', C-6'), 119.5 (C-7), 113.8 (C-3', C-5'), 113.0 (C-9), 68.2 (C-2), 56.0, 55.2 (2 x OMe), 51.1 (C-1), 51.0, 50.9 (C-4, COOMe), 45.1 (N-Me), 34.4 (C-5).

5.3.7 Síntesis de 6-cloro-7-hidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

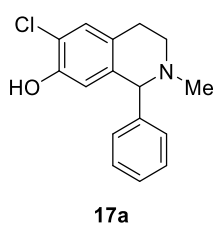


Procedimiento general

Una disolución de la correspondiente tetrahidroisoquinolina (0.2 mmol) en HBr 47% (1 ml, 21.5 mmol) se calienta a 100 °C hasta la completa desaparición del producto de partida (2 horas). Finalizada la reacción, el crudo de reacción se basifica con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 ml) hasta pH 8 y se extrae con CH₂Cl₂ (10 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose la correspondiente tetrahidroisoquinolina desmetilada.

(±)-6-Cloro-7-hidroxi-*N*-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (17a)¹¹

A partir de la isoquinolina **14a** (100 mg, 0.4 mmol) se obtiene la isoquinolina **17a** (70 mg, 74%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 145-147 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.19 (m, 5H, Ph), 7.06 (s, 1H, H-5), 6.24 (s, 1H, H-8), 4.16 (s, 1H, H-1), 3.15 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 10.5, 5.4 Hz, H-4_{ax}), 3.06 (m, 1H, H-3_{eq}), 2.73 (da, 1H, *J* = 16.0 Hz, H-4_{eq}), 2.58 (td, 1H, *J* = 10.5, 3.9 Hz, H-3_{ax}), 2.19 (s, 3H, *N*-Me).

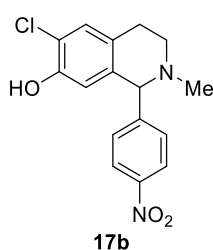
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 149.2 (C-7), 142.5 (C-1'), 138.5 (C-8a), 129.6, 128.5, 128.3 (CH Ph), 127.7 (C-5), 127.4 (C-4a), 118.2 (C-6), 116.0 (C-8), 70.9 (C-1), 51.9 (C-3), 44.0 (*N*-Me), 28.2 (C-4).

EM *m/z* (%): 275 (M+2, 4), 273 (M⁺, 10), 196 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₇ClNO 274.0993, encontrado 274.0993.

(±)-6-Cloro-7-hidroxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (17b)

A partir de la isoquinolina **14b** (200 mg, 0.6 mmol) se obtiene la isoquinolina **17b** (140 mg, 73%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 171-173 °C.



¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.14 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.07 (s, 1H, H-5), 6.13 (s, 1H, H-8), 4.27 (s, 1H, H-1), 3.13 (ddd, 1H, *J* = 15.9, 10.5, 5.2 Hz, H-4_{ax}), 3.05 (m, 1H, H-3_{eq}), 2.71 (da, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-4_{eq}), 2.59 (td, 1H, *J* = 10.5, 3.8 Hz, H-3_{ax}), 2.18 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 150.8 (C-7), 149.6, 147.4 (C-1', C-4'), 136.8 (C-8a), 130.3 (C-2', C-6'), 128.9 (C-5), 127.2 (C-4a), 123.7 (C-3', C-5'), 118.8 (C-6), 115.5 (C-8), 70.1 (C-1), 51.8 (C-3), 44.1 (*N*-Me), 28.1 (C-4).

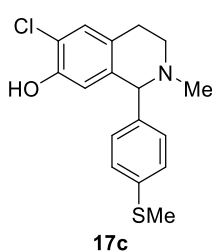
EM *m/z* (%): 320 (M+2, 2), 318 (M⁺, 10), 198 (30), 196 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₆ClN₂O₃ 319.0844, encontrado 319.0844.

(±)-6-Cloro-7-hidroxi-*N*-metil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (17c)

A partir de la isoquinolina **14c** (60 mg, 0.2 mmol) se obtiene la isoquinolina **17c** (40 mg, 70%) como un sólido marrón pálido amorfo de p.f. 139-141 °C.

¹¹ I. Berenguer, N. El Aouad, S. Andujar, V. Romero, F. Suvire, T. Freret, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R.D. Enriz, M. Boulouard, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4968-4980.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.06 (s, 1H, H-5), 6.24 (s, 1H, H-8), 4.17 (s, 1H, H-1), 3.14 (ddd, 1H, *J* = 16.4, 10.7, 5.5 Hz, H-4ax), 3.07 (m, 1H, H-3eq), 2.74 (da, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-4eq), 2.59 (m, 1H, H-3ax), 2.46 (s, 3H, S-Me), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

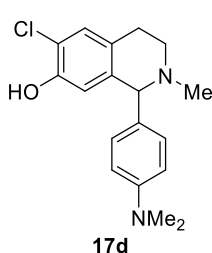
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 149.3 (C-7), 139.0, 138.0, 137.9 (C-1', C-4', C-8a), 130.1 (C-2', C-6'), 128.4 (C-5), 127.2 (C-4a), 126.6 (C-3', C-5'), 118.4 (C-6), 115.9 (C-8), 70.2 (C-1), 51.8 (C-3), 43.9 (*N*-Me), 28.0 (C-4), 15.7 (S-Me).

EM *m/z* (%): 196 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₁₉ClNOS 320.0870, encontrado 320.0871.

(±)-6-Cloro-7-hidroxi-*N*-metil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (17d)

A partir de la isoquinolina **14d** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la isoquinolina **17d** (70 mg, 73%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 203-205 °C.



¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 7.01 (s, 1H, H-5), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 6.20 (s, 1H, H-8), 4.18 (s, 1H, H-1), 3.09-2.92 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.87 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.73 (m, 1H, H-4eq), 2.59 (m, 1H, H-3ax), 2.20 (s, 3H, *N*-Me).

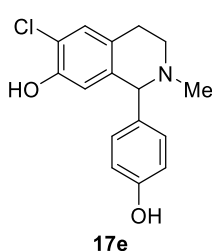
¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 150.2 (C-4'), 149.8 (C-7), 137.9 (C-8a), 130.5 (C-2', C-6'), 128.6 (C-5), 126.3 (C-1'), 118.6 (C-4a), 116.0 (C-8), 113.8 (C-6), 112.4 (C-3', C-5'), 69.8 (C-1), 51.2 (C-3), 43.4 (*N*-Me), 40.5 (*N*-Me₂), 27.4 (C-4).

EM *m/z* (%): 196 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₂ClN₂O 317.1215, encontrado 317.1418.

(±)-6-Cloro-7-hidroxi-*N*-metil-1-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (17e)

A partir de la isoquinolina **14e** (80 mg, 0.3 mmol) se obtiene la isoquinolina **17e** (50 mg, 69%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 221-224 °C.



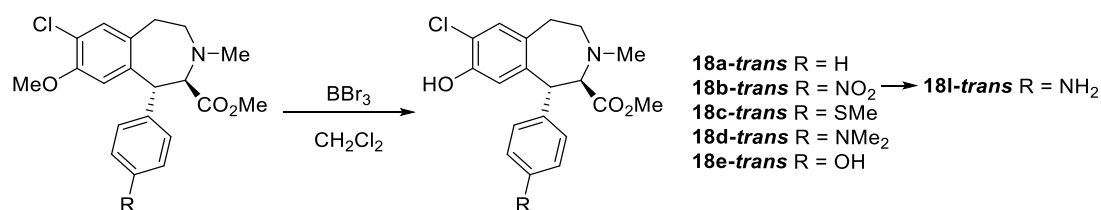
¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 7.01 (s, 1H, H-5), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.17 (s, 1H, H-8), 4.23 (s, 1H, H-1), 3.16-3.06 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.76-2.64 (m, 2H, H-3ax, H-4eq), 2.23 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 156.4 (C-4'), 149.9 (C-7), 132.1 (C-8a), 130.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-5), 128.3 (C-1'), 126.0 (C-4a), 116.0 (C-8), 115.2 (C-3', C-5'), 113.7 (C-6), 70.0 (C-1), 51.6 (C-3), 43.4 (*N*-Me), 27.3 (C-4).

EM *m/z* (%): 255 (66), 163 (100).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{16}H_{17}ClNO_2$ 290.0942, encontrado 290.0940.

5.3.8 Síntesis de 7-cloro-8-hidroxi-*N*-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas

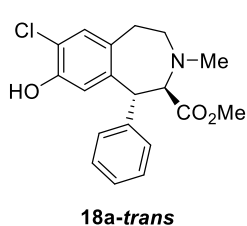


Procedimiento general

Una disolución de la correspondiente benzazepina (0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$; posteriormente, se le adiciona una disolución de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (0.4 ml, 2.3 mmol). Transcurridos 15 minutos, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La reacción se termina con la adición de MeOH y la mezcla se agita durante 30 minutos. El disolvente se elimina a vacío y el residuo obtenido se basifica con NH_4OH al 25% hasta pH 11, y seguidamente se neutraliza con HCl al 37% hasta pH 7-8. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secan con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol), obteniéndose la correspondiente benzazepina desmetilada.

(±)-*trans*-7-Cloro-8-hidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (**18a-trans**)

A partir de la benzazepina **16a-trans** (70 mg, 0.2 mmol) se obtiene la benzazepina **18a-trans** (50 mg, 74 %) como un sólido verde amorfo. P.f. descompone.



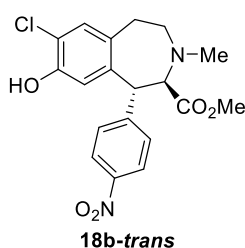
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.72-7.19 (m, 5H, Ph), 7.05 (s, 1H, H-6), 6.60 (s, 1H, H-9), 5.39 (sa, 1H, OH), 4.60 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-1), 4.10 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-2), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.19 (ddd, 1H, $J = 11.7, 7.2, 4.5$ Hz, H-4), 2.81-2.64 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.47 (s, 3H, N-Me).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 172.1 (CO), 149.6 (C-8), 140.1, 139.4, 133.9 (C-1' C-5a, C-9a), 129.1 (C-6), 128.5, 128.4 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 126.8 (C-4'), 117.8 (C-7), 117.6 (C-9), 67.6 (C-2), 51.1, 51.0 (C-1, COOMe), 50.1 (C-4), 45.5 (N-Me), 33.2 (C-5).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{19}H_{21}ClNO_3$ 346.1205, encontrado 346.1200.

(±)-*trans*-7-Cloro-8-hidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (18b-*trans*)

A partir de la benzazepina **16b-*trans*** (400 mg, 1 mmol) se obtiene la benzazepina **18b-*trans*** (270 mg, 70 %) como un aceite rojo.



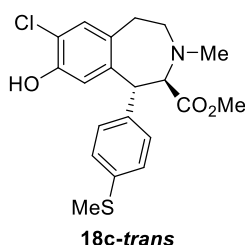
¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.09 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 7.01 (s, 1H, H-6), 6.60 (s, 1H, H-9), 4.59 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-1), 4.20 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-2), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.22 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 7.4, 5.0 Hz, H-4), 2.64 (m, 1H, H-4'), 2.53-2.50 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.50 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 171.6 (CO), 150.3 (C-8), 147.6, 146.4 (C-1', C-4'), 137.9, 133.6 (C-5a, C-9a), 130.4 (C-6), 128.9 (C-2', C-6'), 123.3 (C-3', C-5'), 118.8 (C-7), 118.6 (C-9), 66.4 (C-2), 51.5 (COOMe), 51.1 (C-1), 50.2 (C-4), 45.7 (*N*-Me), 33.6 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₀ClN₂O₅ 391.1055, encontrado 391.1052.

(±)-*trans*-7-Cloro-8-hidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-metiltiofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (18c-*trans*)

A partir de la benzazepina **16c-*trans*** (30 mg, 0.07 mmol) se obtiene la benzazepina **18c-*trans*** (20 mg, 69 %) como un aceite amarillo.



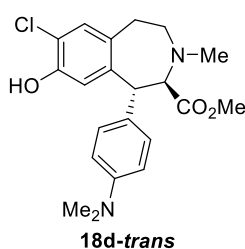
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.04 (s, 1H, H-6), 6.59 (s, 1H, H-9), 4.55 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 4.04 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-2), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.18 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 7.2, 4.4 Hz, H-4), 2.78-2.63 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.46 (s, 3H, *N*-Me), 2.45 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 171.6 (CO), 149.8, 149.7 (C-4', C-8), 137.0, 134.7, 128.8 (C-1' C-5a, C-9a), 129.3 (C-6), 129.0 (C-2', C-6'), 126.7 (C-3', C-5'), 117.7 (C-7), 114.4 (C-9), 67.5 (C-2), 51.3 (COOMe), 50.6 (C-1), 50.3 (C-4), 45.4 (*N*-Me), 29.7 (C-5), 15.8 (S-Me).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₃ClNO₃S 392.1082, encontrado 392.1075.

(±)-*trans*-7-Cloro-8-hidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (18d-*trans*)

A partir de la benzazepina **16d-*trans*** (10 mg, 0.03 mmol) se obtiene la benzazepina **18d-*trans*** (7 mg, 73 %) como un aceite amarillo.



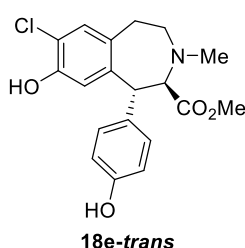
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.05 (s, 1H, H-6), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 6.60 (s, 1H, H-9), 4.53 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-1), 4.02 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-2), 3.56 (s, 3H, COOMe), 3.19 (m, 1H, H-4), 2.93 (s, 3H, *N*-Me₂), 2.87 (m, 1H, H-5), 2.79-2.71 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.47 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.0 (CO), 149.7, 149.6 (C-4', C-8), 140.6, 133.8, 129.8 (C-1', C-5a, C-9a), 129.4 (C-2', C-6', C-6), 117.7 (C-7), 117.4 (C-9), 113.0 (C-3', C-5'), 68.1 (C-2), 50.2 (C-1), 50.0 (COOMe), 45.4 (*N*-Me), 43.8 (C-4), 40.8 (*N*-Me₂), 32.7 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₆ClN₂O₃ 389.1627, encontrado 389.1619.

(±)-trans-7-Cloro-8-hidroxi-*N*-metil-2-metoxycarbonil-1-(4-hidroxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (18e-trans)

A partir de la benzazepina **16e-trans** (110 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **18e-trans** (80 mg, 75 %) como un aceite naranja.

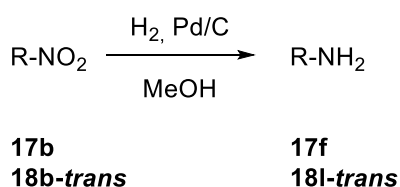


¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7.04 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 7.04 (s, 1H, H-6), 6.75 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.51 (s, 1H, H-9), 4.50 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-1), 4.06 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-2), 3.54 (s, 3H, COOMe), 3.18 (ddd, 1H, *J* = 12.1, 6.9, 4.8 Hz, H-4), 2.79-2.74 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.63 (ddd, 1H, *J* = 12.1, 7.5, 5.1 Hz, H-4'), 2.42 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 173.9 (CO), 157.4 (C-4'), 152.5 (C-8), 141.3, 134.1, 131.6 (C-1', C-5a, C-9a), 131.1 (C-6), 130.8 (C-2', C-6'), 119.4 (C-7), 119.1 (C-9), 116.3 (C-3', C-5'), 69.4 (C-2), 51.8 (C-1), 51.6 (COOMe), 51.5 (C-4), 45.7 (*N*-Me), 33.9 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₁ClNO₄ 362.1154, encontrado 362.1154.

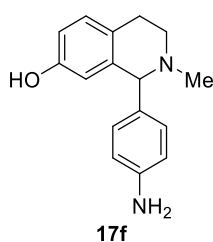
5.3.9 Síntesis de amino derivados a partir de nitro derivados



Los amino derivados se obtuvieron según el **procedimiento general** descrito en el apartado 5.2.10.

(±)-7-Hidroxi-*N*-metil-1-(4-aminofenil)-1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina (17f)

A partir de la isoquinolina **7b** (90 mg, 0.3 mmol) se obtiene la isoquinolina desclorada **17f** (60 mg, 74%) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 6.98 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-5), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.62 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.9 Hz, H-6), 6.13 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-8), 4.48 (s, 1H, H-1), 3.25 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 5.8, 4.3 Hz, H-3eq), 3.12 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 10.4, 5.8 Hz, H-4ax), 2.86 (dt, 1H, *J* = 16.9, 4.3 Hz, H-4eq), 2.82 (m, 1H, H-3ax),

2.37 (s, 3H, *N*-Me).

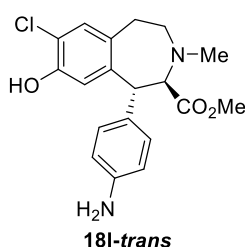
¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 156.7 (C-7), 149.3 (C-4'), 139.1, 130.4 (C-1', C4a, C-8a), 132.2 (C-2', C-6'), 125.2 (C-6), 116.3 (C-3', C-5'), 115.9 (C-5), 115.7 (C-8), 71.8 (C-1), 52.8 (C-3), 43.5 (*N*-Me), 28.0 (C-4).

EM *m/z* (%): 254 (M⁺, 24), 162 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₉N₂O 255.1492 encontrado 255.1493.

(±)-*trans*-7-Cloro-8-hidroxi-*N*-metil-2-metoxicarbonil-1-(4-aminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (18l-*trans*)

A partir de la benzazepina **18b-*trans*** (240 mg, 0.6 mmol) se obtiene la benzazepina **18l-*trans*** (220 mg, 97%) como un aceite amarillo.



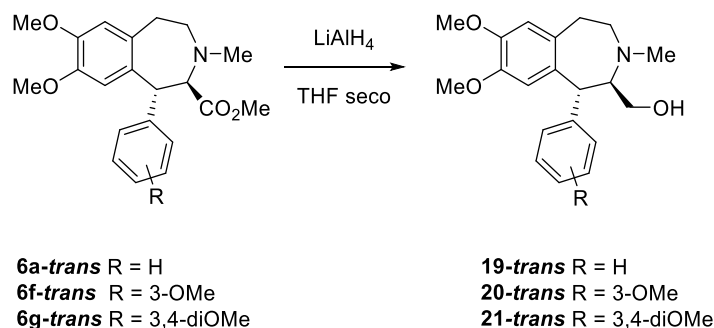
¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7.03 (s, 1H, H-6), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 6.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 6.52 (s, 1H, H-9), 4.46 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-1), 4.00 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-2), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.16 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 6.9, 4.9 Hz, H-4), 2.85-2.71 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.63 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 7.6, 5.1 Hz, H-4'), 2.40 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 174.0 (CO), 152.8 (C-8), 147.5 (C-4'), 141.5, 134.1, 130.2 (C-1', C-5a, C-9a), 131.0 (C-6), 130.6 (C-2', C-6'), 119.3 (C-7), 119.1 (C-9), 116.8 (C-3', C-5'), 69.7 (C-2), 51.7 (C-4), 51.6 (C-1, COOMe), 45.6 (*N*-Me), 33.8 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₂ClN₂O₃ 361.1314, encontrado 361.1313.

5.4 Hacia la síntesis de análogos del SCH 39166

5.4.1 Síntesis de 7,8-dimetoxi-*N*-metil-2-hidroximetil-1-*aryl*-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepinas

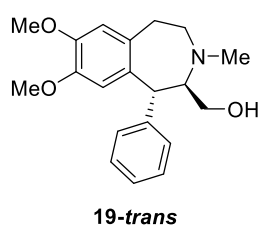


Procedimiento general

Una disolución de la correspondiente benzazepina (1 mmol) en THF seco (1.4 ml) se enfría a -78°C y se le adiciona lentamente una suspensión de LiAlH_4 (60 mg, 1.5 mmol) en THF (1 ml) a -78°C . A continuación, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 3 horas. La reacción se termina con la adición de una disolución de NaOH 5%, manteniendo la agitación durante 30 min. Transcurrido este tiempo, el crudo se extrae con acetato de etilo, se seca con MgSO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío para dar la correspondiente benzazepina.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-hidroximetil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (**19-*trans***)

A partir de la benzazepina **6a-*trans*** (500 mg, 1.4 mmol) se obtiene la benzazepina **19-*trans*** (400 mg, 87%) como un sólido blanco amorfo de p.f. $126\text{--}128^{\circ}\text{C}$.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.26–7.12 (m, 5H, Ph), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.47 (s, 1H, H-9), 4.04 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-1), 3.84, 3.70 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.56 (dt, 1H, $J = 7.4, 6.0$ Hz, H-2), 3.45 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2OH), 3.21 (ddd, 1H, $J = 14.9, 10.6, 4.0$ Hz, H-5), 3.02 (ddd, 1H, $J = 13.8, 10.6, 3.0$ Hz, H-4), 2.94 (sa, 1H, CH_2OH), 2.86 (dt, 1H, $J = 13.8, 4.0$ Hz, H-4'), 2.52 (ddd, 1H, $J = 14.9, 4.0, 3.0$ Hz, H-5'), 2.24 (s, 3H, *N*-Me).

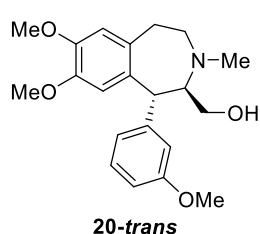
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 147.2 (C-7, C-8), 141.9 (C-1'), 132.4, 131.4 (C-5a, C-9a), 128.2, 127.9, 126.1 (CH Ph), 114.6 (C-9), 113.6 (C-6), 65.5 (C-2), 60.5 (CH_2OH), 55.7 (2 x OMe), 53.1 (C-1), 49.2 (C-4), 43.1 (*N*-Me), 33.3 (C-5).

EM m/z (%): 204 (22), 165 (100), 150 (60), 91 (60).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 328.1907, encontrado 328.1903.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-hidroxitil-1-(3-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (20-*trans*)

A partir de la benzazepina **6f-*trans*** (1.3 g, 3.4 mmol) se obtiene la benzazepina **20-*trans*** (1.0 g, 83%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 113-115 °C.



20-*trans*

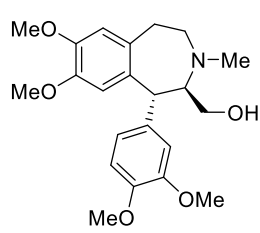
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (t, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H-5'), 6.76 (dt, 1H, *J* = 7.9, 0.8 Hz, H-6'), 6.73 (dd, 1H, *J* = 7.8, 2.3 Hz, H-4'), 6.68 (sa, 1H, H-2'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.47 (s, 1H, H-9), 3.99 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-1), 3.86, 3.74, 3.73 (tres s, 3 H cada, 3 x OMe), 3.57 (dt, 1H, *J* = 9.6, 5.9 Hz, H-2), 3.50-3.42 (m, 2H, CH₂OH), 3.28 (ddd, 1H, *J* = 14.9, 10.5, 4.3 Hz, H-5), 3.04 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 10.5, 3.0 Hz, H-4), 2.91 (dt, 1H, *J* = 13.9, 4.3 Hz, H-4'), 2.52 (ddd, 1H, *J* = 14.9, 5.1, 3.0 Hz, H-5'), 2.26 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 159.7 (C-3'), 147.3, 147.2 (C-7, C-8), 143.8 (C-1'), 132.5, 131.4 (C-5a, C-9a), 129.3 (C-5'), 120.5 (C-6'), 114.5 (C-9), 114.4 (C-2'), 113.6 (C-6), 111.0 (C-4'), 65.5 (C-2), 60.7 (CH₂OH), 55.9, 55.8, 55.1 (3 x OMe), 53.4 (C-1), 49.3 (C-4), 43.0 (*N*-Me), 33.3 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₈NO₄ 358.2013, encontrado 358.2017.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-2-hidroxitil-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (21-*trans*)

A partir de la benzazepina **6g-*trans*** (1.1 g, 2.6 mmol) se obtiene la benzazepina **21-*trans*** (970 mg, 97%) como un aceite naranja.



21-*trans*

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.75 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.71 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-2'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.62 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.1 Hz, H-6'), 6.47 (s, 1H, H-9), 3.99 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-1), 3.86, 3.82, 3.79, 3.72 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.55 (m, 1H, H-2), 3.46 (m, 2H, CH₂OH), 3.23 (ddd, 1H, *J* = 14.8, 10.3, 4.5, Hz, H-5), 3.05 (ddd, 1H, *J* = 13.8, 10.3, 3.2 Hz, H-4), 2.91 (dt, 1H, *J* = 13.8, 4.5 Hz, H-4'), 2.58

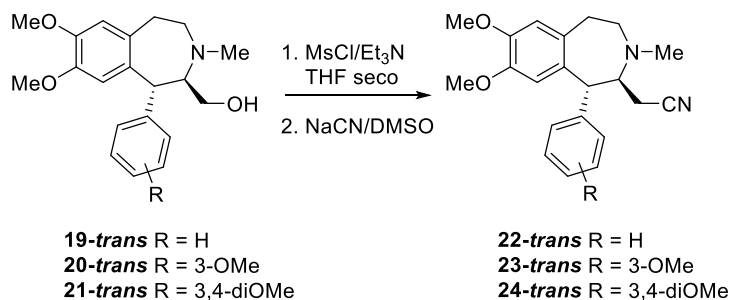
(ddd, 1H, *J* = 14.8, 4.5, 3.2 Hz, H-5'), 2.27 (s, 3H, *N*-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 149.9, 148.6, 147.2, 147.0 (C-3', C-4', C-7, C-8), 134.2, 132.2, 131.5 (C-1', C-5a, C-9a), 119.9 (C-5'), 114.3 (C-9), 113.3 (C-6), 111.3 (C-2'), 110.8 (C-6'), 65.6 (C-2), 60.3 (CH₂OH), 55.7, 55.6, 55.5, 55.4 (4 x OMe), 52.4 (C-1), 48.8 (C-4), 43.2 (*N*-Me), 30.1 (C-5).

EM *m/z* (%): 219 (9), 206 (52), 189 (26), 174 (28), 165 (54), 151 (100), 150 (24).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₃₀NO₅ 388.2119, encontrado 388.2113.

5.4.2 Síntesis de 2-(7,8-dimetoxi-*N*-metil-1-*aril*-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetonitrilo

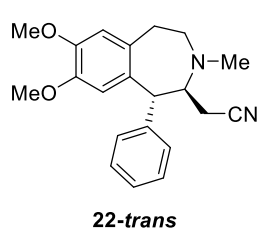


Procedimiento general

A una disolución de la correspondiente benzazepina (1 mmol) en THF seco (1.3 ml), se le adiciona Et₃N (0.2 ml, 1.2 mmol) y MsCl (0.09 ml, 1.2 mmol) a 5 °C. A continuación, la mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura y en agitación durante 1 hora. La reacción se termina con la adición de una disolución saturada de NaHCO₃ y seguidamente, se lleva hasta pH 10 con una disolución de NaOH saturada. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a vacío para dar el correspondiente mesilato. A continuación, a una disolución de NaCN (60 mg, 1.2 mmol) en DMSO (0.6 ml) a 70 °C, se le adiciona una disolución del correspondiente mesilato (1 mmol) en DMSO (0.7 ml) y tolueno (3 ml). La mezcla se mantiene a esta temperatura durante 6 horas, se enfría a 25 °C y se termina con la adición de una disolución acuosa de NaHCO₃. Seguidamente, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío para dar el correspondiente ciano derivado.

(±)-*trans*-2-(7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetonitrilo (**22-*trans***)

A partir de la benzazepina **19-*trans*** (120 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **22-*trans*** (100 mg, 74%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 181-183 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.27 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph), 7.18 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ph), 7.12 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.78 (s, 1H, H-6), 6.63 (s, 1H, H-9), 4.39 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H-1), 4.04 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 5.0, 4.1 Hz, H-2), 3.87, 3.86 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 2.81 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 11.8, 2.5, H-5), 2.61 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 5.4, 2.5 Hz, H-4), 2.53 (dd, 1H, *J* = 16.4, 4.1 Hz, H-α), 2.49 (m, 1H, H-4'), 2.43 (s, 3H, *N*-Me), 2.37 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.4 Hz, H-5'), 2.20 (dd, 1H, *J* = 16.4, 10.0 Hz, H-α').

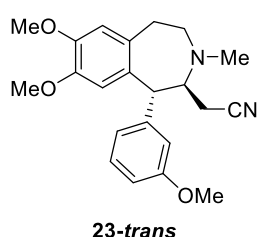
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 147.3 (C-7, C-8), 140.4 (C-1'), 133.0, 129.7 (C-5a, C-9a), 128.2, 127.6, 126.1 (CH Ph), 119.4 (CN), 115.9 (C-6), 113.9 (C-9), 61.3 (C-2), 56.0, 55.9 (2 x OMe), 53.7 (C-1), 49.1 (C-4), 45.6 (N-Me), 35.2 (C-5), 13.4 (C-α),

EM *m/z* (%): 336 (M⁺, 1), 296 (17), 204 (16), 165 (97), 150 (100), 91 (27).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₅N₂O₂ 337.1911, encontrado 337.1905.

(±)-*trans*-2-[7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-(3-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il]acetonitrilo (23-*trans*)

A partir de la benzazepina **20-*trans*** (520 mg, 1.5 mmol) se obtiene la benzazepina **23-*trans*** (490 mg, 89%) como un aceite incoloro.



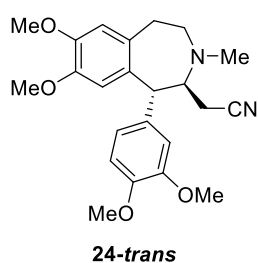
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.76 (s, 1H, H-6), 6.76-6.70 (m, 2H, H-4', H-6'), 6.67 (sa, 1H, H-2'), 6.62 (s, 1H, H-9), 4.36 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H-1), 4.01 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 5.0, 4.1 Hz, H-2), 3.86, 3.85, 3.72 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 2.85 (ddd, 1H, *J* = 14.3, 11.5, 2.6 Hz, H-5), 2.60 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 5.8, 2.6 Hz, H-4), 2.52 (dd, 1H, *J* = 16.4, 4.1 Hz, H-α), 2.47 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 11.5, 1.0 Hz, H-4'), 2.43 (s, 3H, N-Me), 2.38 (ddd, 1H, *J* = 14.3, 5.8, 1.0 Hz, H-5'), 2.19 (dd, 1H, *J* = 16.4, 9.9 Hz, H-α').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 159.5 (C-3'), 147.7, 147.2 (C-7, C-8), 142.2 (C-1'), 133.0, 129.5 (C-5a, C-9a), 129.1 (C-5'), 120.1 (C-6'), 119.4 (CN), 115.8 (C-6), 114.4 (C-2'), 113.8 (C-9), 110.6 (C-4'), 61.3 (C-2), 56.0, 55.9, 55.0 (3 x OMe), 53.7 (C-1), 49.0 (C-4), 45.6 (N-Me), 35.3 (C-5), 13.3 (C-α).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₂₇N₂O₃ 367.2016, encontrado 367.2014.

(±)-*trans*-2-[7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il]acetonitrilo (24-*trans*)

A partir de la benzazepina **21-*trans*** (300 mg, 0.8 mmol) se obtiene la benzazepina **24-*trans*** (260 mg, 82%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 62-64 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.77 (s, 1H, H-6), 6.76 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5'), 6.68 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H-2'), 6.62 (m, 1H, H-6'), 6.62 (s, 1H, H-9), 4.34 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-1), 3.98 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 5.2, 4.1 Hz, H-2), 3.87, 3.86, 3.83, 3.76 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 2.86 (ddd, 1H, *J* = 14.6, 11.5, 2.7 Hz, H-5), 2.63 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 5.9, 2.7 Hz, H-4), 2.52 (dd, 1H, *J* = 16.4, 4.1 Hz, H-α), 2.49 (m, 1H, H-4'), 2.44 (s, 3H, N-Me), 2.40 (ddd, 1H, *J* = 14.6, 5.9, 1.3 Hz, H-5'), 2.19 (dd, 1H, *J* = 16.4, 9.8 Hz, H-α').

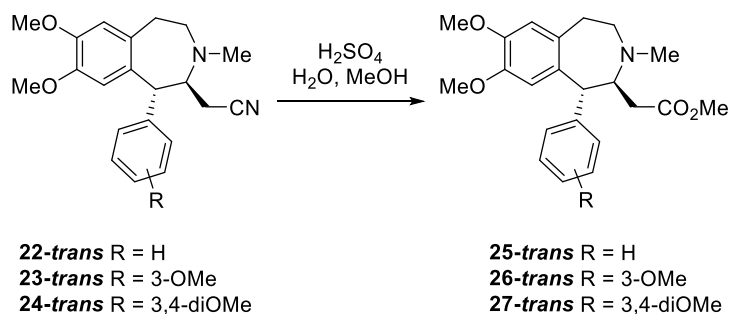
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.7, 147.8, 147.4, 147.3 (C-3', C-4', C-7, C-8), 133.0, 129.2 (C-1', C-5a, C-9a), 119.9 (C-6'), 119.5 (CN), 115.7 (C-6), 113.8 (C-9), 111.3 (C-2'), 110.9

(C-5'), 61.6 (C-2), 56.0, 55.9, 55.8, 55.7 (4 x OMe), 53.4 (C-1), 49.0 (C-4), 45.6 (N-Me), 35.3 (C-5), 13.5 (C- α).

EM m/z (%): 356 (3), 314 (12), 299 (10), 219 (73), 204 (100), 175 (30), 165 (41), 151 (16), 150 (13).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{23}H_{29}N_2O_4$ 397.2122, encontrado 397.2129.

5.4.3 Síntesis de 2-(7,8-dimetoxi-N-metil-1-*aril*-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetato de metilo

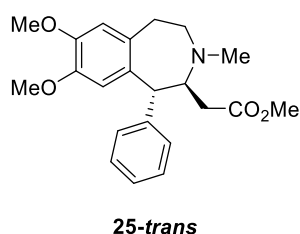


Procedimiento general

A una disolución de la correspondiente benzazepina (1 mmol) en MeOH (3.2 ml), se le adiciona H_2SO_4 (1.4 ml, 25.4 mmol) y H_2O (0.2 ml, 9.5 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se lleva hasta pH 12 con una disolución saturada de NaOH. Seguidamente, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro. El disolvente se elimina a vacío para dar la correspondiente benzazepina.

(±)-*trans*-2-(7,8-Dimetoxi-N-metil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)acetato de metilo (**25-trans**)

A partir de la benzazepina **22-trans** (230 mg, 0.7 mmol) se obtiene la benzazepina **25-trans** (150 mg, 54%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 74-76 °C.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.27-7.13 (m, 5H, Ph), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.56 (s, 1H, H-9), 4.17-4.13 (m, 2H, H-1, H-2), 3.87, 3.80 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.64 (s, 3H, COOMe), 2.88 (m, 1H, H-5), 2.61 (sa, 3H, H-4, H-4', H- α), 2.42 (m, 1H, H-5'), 2.37 (s, 3H, N-Me), 2.22 (dd, 1H, J = 14.5, 9.0 Hz, H- α').

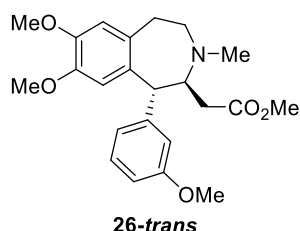
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 173.7 (CO), 147.4, 146.9 (C-7, C-8), 141.1 (C-1'), 133.3, 130.9 (C-5a, C-9a), 128.0, 127.8, 125.8 (CH Ph), 115.8 (C-9), 113.7 (C-6), 61.0 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 54.7 (C-1), 51.5 (C-4), 49.5 (COOMe), 45.3 (N-Me), 35.4 (C-5), 30.4 (C- α).

EM m/z (%): 296 (100), 280 (63), 265 (48), 165 (52), 150 (45).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{22}H_{28}NO_4$ 370.2022, encontrado 370.2018.

(±)-*trans*-2-[7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-(3-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il]acetato de metilo (26-*trans*)

A partir de la benzazepina **23-*trans*** (130 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **26-*trans*** (100 mg, 63%) como un aceite amarillo.



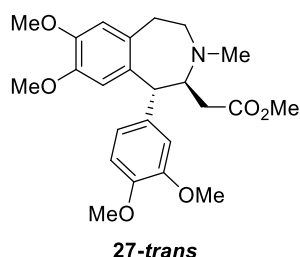
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.18 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-5'), 6.76 (da, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-6'), 6.70 (da, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 6.68 (sa, 1H, H-2'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.55 (s, 1H, H-9), 4.13-4.07 (m, 2H, H-1, H-2), 3.86, 3.80, 3.72 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.64 (s, 3H, COOMe), 2.88 (m, 1H, H-5), 2.60-2.53 (m, 3H, H-4, H-4', H- α), 2.42 (m, 1H, H-5'), 2.37 (s, 3H, *N*-Me), 2.19 (m, 1H, H- α').

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 173.8 (CO), 159.5 (C-3'), 147.5, 147.0 (C-7, C-8), 145.1 (C-1'), 144.2, 142.0 (C-5a, C-9a), 128.9 (C-5'), 120.5 (C-6'), 116.6 (C-9), 114.5 (C-4'), 112.9 (C-6), 110.6 (C-2'), 60.9 (C-2), 56.1, 56.0, 55.9 (3 x OMe), 55.8 (C-1), 51.7 (COOMe), 49.6 (C-4), 45.4 (*N*-Me), 35.2 (C-5), 29.7 (C- α).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{23}H_{30}NO_5$ 400.2119, encontrado 400.2121.

(±)-*trans*-2-[7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il]acetato de metilo (27-*trans*)

A partir de la benzazepina **24-*trans*** (190 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **27-*trans*** (140 mg, 65%) como un aceite naranja.



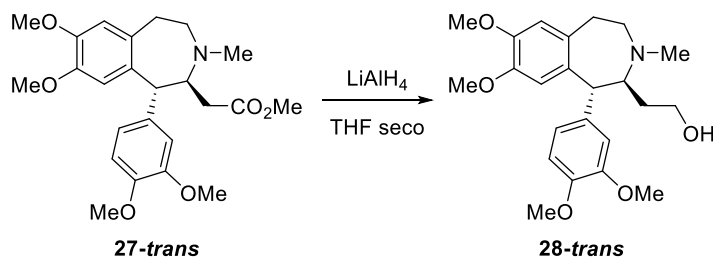
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 6.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 6.73 (s, 1H, H-6), 6.62-6.60 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.55 (s, 1H, H-9), 4.08 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-1), 4.03 (m, 1H, H-2), 3.86, 3.81, 3.79, 3.76 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.66 (s, 3H, COOMe), 2.89 (ddd, 1H, $J = 14.2, 9.5, 4.7$ Hz, H-5), 2.60-2.57 (m, 2H, H-4, H-4'), 2.54 (dd, 1H, $J = 15.3, 4.0$ Hz, H- α), 2.41 (m, 1H, H-5'), 2.37 (s, 3H, *N*-Me), 2.19 (dd, 1H, $J = 15.3, 9.8$ Hz, H- α').

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 173.8 (CO), 148.6, 147.4, 147.1, 146.9 (C-3', C-4', C-7, C-8), 134.1, 133.3, 131.3 (C-1', C-5a, C-9a), 120.1, 113.7 (C-2', C-6'), 115.7 (C-9), 111.4 (C-6), 110.8 (C-5'), 61.2 (C-2), 56.0, 55.9, 55.8, 55.7 (4 x OMe), 54.4 (C-1), 51.6 (COOMe), 49.5 (C-4), 45.4 (*N*-Me), 35.5 (C-5), 30.5 (C- α).

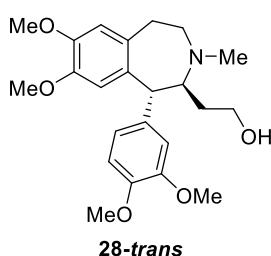
EM m/z (%): 356 (52), 340 (36), 296 (32), 294 (22), 218 (35), 206 (100), 201 (55), 177 (17), 165 (25), 151 (16), 150 (13).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{24}H_{32}NO_6$ 430.2224, encontrado 430.2217.

5.4.4 Síntesis de la (±)-*trans*-7,8-dimetoxi-*N*-metil-2-(2-hidroxietil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (**28-trans**)



Seguindo el **procedimiento general** descrito en el apartado 5.4.1. y a partir de la benzazepina **27-trans** (100 mg, 0.2 mmol) se obtiene la benzazepina **28-trans** (75 mg, 93%) como un aceite naranja.



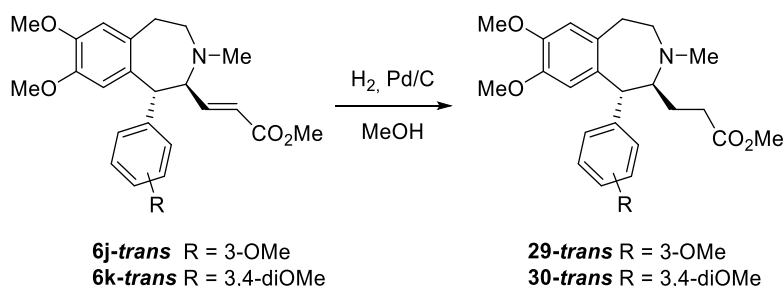
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.75 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.72 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H-2'), 6.66 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H-6'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.47 (s, 1H, H-9), 3.96 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 3.85, 3.81, 3.78, 3.72 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.75-3.70 (m, 3H, H-2, CH₂CH₂OH), 3.25 (ddd, 1H, *J* = 14.6, 10.4, 4.2 Hz, H-5), 3.10 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 10.4, 3.0 Hz, H-4), 2.89 (dt, 1H, *J* = 13.6, 4.2 Hz, H-4'), 2.56 (dt, 1H, *J* = 14.6, 4.5 Hz, H-5'), 2.22 (s, 3H, *N*-Me), 1.92 (m, 1H, CH₂aCH₂OH), 1.42 (da, 1H, *J* = 14.0 Hz, CH₂bCH₂OH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.7, 147.4, 147.3, 147.2 (C-3', C-4', C-7, C-8), 135.0, 131.9, 131.8 (C-1', C-5a, C-9a), 120.1 (C-6'), 114.5 (C-9), 113.4 (C-6), 111.6 (C-2'), 111.0 (C-5'), 65.2 (C-2), 63.3 (CH₂CH₂OH), 56.3 (C-1), 56.0, 55.9, 55.8, 55.7 (4 x OMe), 49.2 (C-4), 43.1 (*N*-Me), 33.2 (C-5), 31.0 (CH₂CH₂OH).

EM *m/z* (%): 356 (3), 340 (10), 338 (18), 309 (20), 307 (35), 291 (32), 206 (78), 191 (45), 179 (51), 165 (51), 151 (100), 150 (23).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₃H₃₂NO₅ 402.2275, encontrado 402.2268.

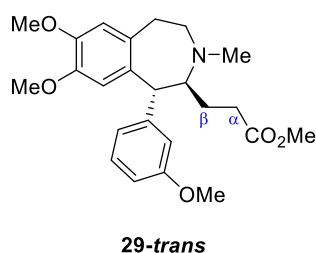
5.4.5 Síntesis de 3-(7,8-dimetoxi-*N*-metil-1-*aryl*-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)propanoato de metilo



La reducción del doble enlace se llevó a cabo por hidrogenación catalítica según el **procedimiento general** descrito en el apartado 5.2.10.

(±)-trans-3-[7,8-Dimetoxi-N-metil-1-(3-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il]propanoato de metilo (29-trans)

A partir de la benzazepina **6j-trans** (205 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **29-trans** (200 mg, 97%) como un aceite naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.74 (dt, 1H, *J* = 8.0, 0.8 Hz, H-6'), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.0, 2.5 Hz, H-4'), 6.67 (sa, 1H, H-2'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.54 (s, 1H, H-9), 4.03 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-1), 3.86, 3.76, 3.72 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.67 (s, 3H, COOMe), 3.43 (m, 1H, H-2), 2.90 (ddd, 1H, *J* = 14.4, 11.0, 3.0 Hz, H-5), 2.77 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 11.0, 1.9

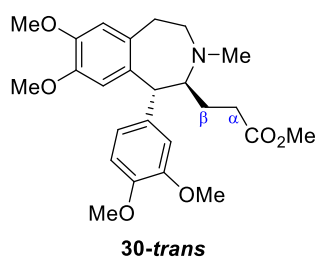
Hz, H-4), 2.60 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 5.3, 3.0 Hz, H-4'), 2.42 (ddd, 1H, *J* = 14.4, 5.3, 1.9 Hz, H-5'), 2.33 (s, 3H, *N*-Me), 2.37-2.25 (m, 2H, H-α), 1.92 (m, 1H, H-β), 1.51 (m, 1H, H-β').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.0 (CO), 159.8 (C-3'), 147.8, 147.7 (C-7, C-8), 141.7 (C-1'), 131.0, 128.4 (C-5a, C-9a), 129.6 (C-5'), 120.1, 111.2 (C-4', C-6'), 115.1 (C-2'), 114.5 (C-9), 113.6 (C-6), 65.4 (C-2), 55.8, 55.7, 55.0 (3 x OMe), 52.8 (C-1), 51.6 (COOMe), 49.7 (C-4), 44.2 (*N*-Me), 32.0 (C-α), 31.1 (C-5), 24.2 (C-β).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₂NO₅ 414.2275, encontrado 414.2267.

(±)-trans-3-[7,8-Dimetoxi-N-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il]propanoato de metilo (30-trans)

A partir de la benzazepina **6k-trans** (500 mg, 1.1 mmol) se obtiene la benzazepina **30-trans** (480 mg, 98%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 49-51 °C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.76 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, H-5'), 6.70 (s, 1H, H-2'), 6.68 (s, 1H, H-6), 6.56 (m, 1H, H-6'), 6.51 (s, 1H, H-9), 4.34 (sa, 1H, H-1), 4.13 (sa, 1H, H-2), 3.87, 3.81, 3.79, 3.76 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 3.65 (s, 3H, COOMe), 3.28-3.18 (m, 3H, H-α, H-α', H-4), 2.91 (m, 1H, H-4'), 2.70-2.55 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.52 (s, 3H, *N*-Me), 2.33 (m, 1H, H-β), 1.79 (m, 1H,

H-β').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.2 (CO), 148.7, 147.5, 147.4, 147.3 (C-3', C-4', C-7, C-8), 133.0, 131.4, 129.6 (C-1', C-5a, C-9a), 119.9 (C-6), 114.9 (C-6'), 113.4 (C-2'), 111.2 (C-5'), 110.9 (C-9), 64.7 (C-2), 55.8, 55.7, 55.6, 55.5 (4 x OMe), 52.9 (C-1), 51.4 (COOMe), 49.1 (C-4), 44.2 (*N*-Me), 32.6 (C-α), 31.3 (C-5), 23.6 (C-β).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₅H₃₄NO₆ 444.2381, encontrado 444.2383.

5.5 Ensayos farmacológicos in vitro

5.5.1 Animales

Análogos al SKF 75670

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (río Charles, Barcelona, España) (n = 5) que pesaban 200-220 g criadas en el animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad estándar (12/12 h) y temperatura ambiente constante (20 ± 2 °C) y humedad relativa ($40 \pm 5\%$). La comida y el agua estaban disponibles a voluntad. El cuidado y los procedimientos de los animales descritos en el presente estudio se realizaron de acuerdo con los protocolos aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Málaga y de conformidad con las directrices europeas sobre el uso de animales de experimentación (Directiva 2010/63/UE) y españolas (Real Decreto 53/2013).

5.5.2 Ensayos de unión

Análogos al SKF 75670

Los experimentos se realizaron en membranas estriatales. Las ratas se sacrificaron por decapitación y las muestras estriadas se diseccionaron del cerebro, se congelaron en isopentano (-40 °C) y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Cada estriado se homogeneizó en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl frío (50 mM, pH 7.4) con EDTA (1 mM) y se centrifugó a 20000 rpm durante 20 minutos a 4 °C. El sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en 10 ml de Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) y se centrifugó nuevamente. El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) que contenía NaCl (120 mM), KCl (2 mM) y $MgCl_2$ (1 mM). Las concentraciones de proteínas se determinaron de acuerdo con el método Bradford, usando suero de albumina bovina estándar.

La capacidad de cada compuesto para unirse a los receptores de D_1 o D_2 se evaluó en un experimento preliminar. Las membranas estriadas se incubaron durante 60 min a 25 °C con el antagonista D_1 [3H]-SCH 23390 (1 nM) (PerkinElmer) o el antagonista D_2 [3H]-racloprida (1 nM) (PerkinElmer) y uno de los compuestos (10^{-6} M). La unión no específica se determinó en presencia de SCH 23390 (50 mM) o Butaclamol (50 mM) (Sigma-Aldrich). La incubación se detuvo mediante filtración rápida a través de una fibra de vidrio (GF/B, Whatman) y luego se lavó tres veces con 5 ml de Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) con un recolector automático de células (Brandel). El contenido de radioactividad de los filtros se detectó mediante espectrometría de centelleo líquido (Beckman LS 6500) empleando líquido de centelleo Ultima Gold.

Los compuestos que desplazaron al menos el 50% del radioligando se usaron para los experimentos de competición. En este caso, las membranas del cuerpo estriado se incubaron de manera similar a la descrita para la selección inicial pero con un rango de concentraciones del compuesto competitivo seleccionado (10^{-4} M a 10^{-10} M). La unión no específica se determinó en presencia de SCH 23390 (50 mM) o Butaclamol (50 mM) (Sigma-Aldrich). La incubación se detuvo mediante filtración rápida a través de una fibra de vidrio (GF/B, Whatman) y luego se lavó tres veces con 5 ml de Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) con un recolector automático de células (Brandel). El contenido de radioactividad de los filtros se detectó mediante espectrometría de centelleo líquido. Los datos se analizaron por Prim (Graph Pad Software, San Diego, CA, EE. UU.), y los valores de K_i se determinaron utilizando el valor K_d para [3 H]-SCH 23390 de 0.2 nM y para [3 H]-racloprida de 1.8 nM. Los valores se expresaron como la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes realizados por duplicado.

Análogos al SCH 23390

Los experimentos se realizaron en las líneas celulares CHO-K₁D₁ para los receptores D₁ y CHO-D₂#S20 para los receptores D₂. La capacidad de cada compuesto para unirse a los receptores D₁ o D₂ se evaluó en un experimento preliminar.

Ensayo de competición para el receptor D₁

Se incubaron las membranas de la línea celular CHO-K₁D₁, con [3 H]-SCH 23390 0.7 nM (PerkinElmer) y uno de los compuestos a una concentración de 10^{-6} M durante 60 min a 27 °C. La unión no específica se determinó en presencia de Butaclamol 1 μ M (Sigma-Aldrich). Tras la incubación, se transfirieron 200 μ l a una placa de 96 pocillos pretratada con 0.5% de PEI y con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, pH = 7.4). Luego, se filtró y se lavó cuatro veces con 250 μ l de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH = 7.4), antes de agregar 30 μ l de líquido de centelleo Universol Final Measurement. La radiactividad se cuantificó por un contador de centelleo beta de microplacas (Microbeta Trilux, PerkinElmer).

Ensayo de competición para el receptor D₂

Se incubaron las membranas de la línea celular CHO-D₂#S20, con [3 H]-espiperona 0.15 nM (PerkinElmer) y uno de los compuestos a una concentración de 10^{-6} M durante 120 min a 27 °C. La unión no específica se determinó en presencia de Sulpirida 10 μ M (Sigma-Aldrich). Tras la incubación, se transfirieron 200 μ l a una placa de 96 pocillos pretratada con 0.5% de PEI y con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, pH = 7.4). Luego, se filtró y se lavó cuatro veces con 250 μ l de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0.9%, pH = 7.4), antes de agregar 30

μl de líquido de centelleo Universol Final Measurement. La radiactividad se cuantificó por un contador de centelleo beta de microplacas (Microbeta Trilux, PerkinElmer).

Los compuestos que desplazaron al menos el 50% del radioligando se analizaron en experimentos de competición. En este caso, las membranas de las líneas celulares correspondientes fueron incubadas de la misma forma que se ha explicado anteriormente, pero con diversas concentraciones del compuesto competitivo seleccionado (10^{-4} M a 10^{-10} M). La unión no específica se determinó en presencia de Sulpirida (10 μM) o Butaclamol (1 μM). Tras la incubación, se transfirieron 200 μl a una placa de 96 pocillos pretratada con 0.5% de PEI y con tampón de ensayo (descrito anteriormente). Luego, se filtró y se lavó cuatro veces con 250 μl de tampón de lavado (descrito previamente). El contenido de radioactividad se detectó mediante espectrometría de centelleo líquido. Los datos se analizaron por Prim (Graph Pad Software, San Diego, CA, EE. UU.). Los valores se expresaron como la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes realizados por duplicado.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6 CONCLUSIONES

Durante el desarrollo de los objetivos de esta Tesis Doctoral se han obtenido unos resultados que pueden ser resumidos a continuación:

1. Se han sintetizado mediante la transposición de Stevens más de treinta tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas, empleando como productos de partida las correspondientes sales de tetrahydroisoquinolinio sustituidas con un grupo electrón-atrayente.
2. Las tetrahydro-3-benzazepinas sintetizadas presentan modificaciones estructurales en el grupo arilo de la posición C-1 (nitro-, metiltio-, metoxi-, dimetilamino- o aminofenilos), en la posición C-2 (metoxicarbonilo, carboxamido, *p*-nitrofenilo) y en el anillo A (sustituyentes metoxilo, cloro e hidroxilo).
3. Como precursoras de las tetrahydro-3-benzazepinas se han sintetizado veinte nuevas tetrahydroisoquinolinas así como las correspondientes sales de tetrahydroisoquinolinio. La configuración de estas sales, en casi todas ellas *trans*, condiciona la configuración relativa entre los sustituyentes en los carbonos C-1 y C-2 en las tetrahydro-3-benzazepinas que mantienen la misma configuración *trans*.
4. Se ha estudiado la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts para la obtención de tetrahydro-3-benzazepinas tetracíclicas análogas del SCH 39166. Para ello se ha evaluado la influencia de la disposición espacial *trans* de los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 de las tetrahydro-3-benzazepinas, el tamaño del anillo C que se forma y la activación del fenilo en el carbono C-1 para que la reacción tenga lugar. Los intentos de ciclación a partir de las tetrahydro-3-benzazepinas **6a-trans**, **6f-trans** y **6g-trans**, que proporcionarían el anillo de cinco miembros, así como con las que se obtienen mediante la modificación del sustituyente metoxicarbonilo en el carbono C-2, y que darían la ciclación de anillos de seis (**25-trans**, **26-trans** y **27-trans**) y siete miembros (**7**, **8**, **29-trans** y **30-trans**), no han dado resultados satisfactorios.
5. El estudio conformacional, mediante mecánica molecular y cálculos semiempíricos (PM6), de algunas de las tetrahydro-3-benzazepinas (**6f-trans**, **26-trans**, **29-trans** y **7**) con las que se ha intentado la ciclación, revela una distancia entre los centros reactivos lo suficientemente grande para explicar que la ciclación intramolecular no haya tenido lugar.
6. Se ha evaluado la actividad frente a receptores dopaminérgicos de doce tetrahydroisoquinolinas y quince tetrahydro-3-benzazepinas hidroxiladas en el

anillo A, mostrando algunas de ellas afinidad por los receptores dopaminérgicos D₁ o D₂. Así, tres de las tetrahydroisoquinolinas dihidroxiladas en el anillo A han presentado afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂, mientras que todos los derivados con un átomo de Cl en este anillo, han mostrado una mayor afinidad por los receptores tipo D₁.

7. Las tetrahydro-3-benzazepinas dihidroxiladas en el anillo A y sustituidas en C-2 con un grupo metoxycarbonilo, fueron inactivas frente a los receptores dopaminérgicos y solo las sustituidas con un grupo carboxamido y *p*-nitrofenilo mostraron afinidad para el receptor dopaminérgico D₂.
8. Las tetrahydro-3-benzazepinas con un átomo de cloro en el anillo A y con un grupo metoxycarbonilo en el carbono C-2 fueron inactivas frente a los receptores D₂ y solo las que presentaban un sustituyente metiltiofenil o aminofenil en el carbono C-1 mostraron afinidad para el receptor dopaminérgico D₁.

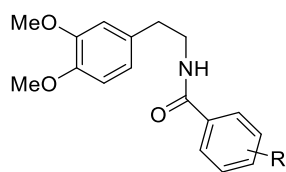
Se ha confirmado la regio- y diastereoselectividad de la transposición de Stevens en la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas, y se ha evaluado la actividad dopaminérgica de las tetrahydro-3-benzazepinas y sus precursoras, pudiéndose establecer una relación estructura-actividad.

ANEXO I

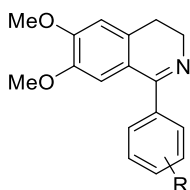
ESTRUCTURAS DE LOS COMPUESTOS DE LA TESIS



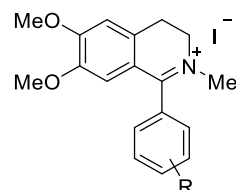
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



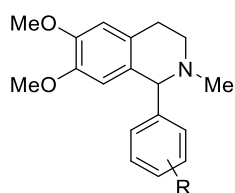
- 1a** R = H
1b R = 4-NO₂
1c R = 4-SMe
1d R = 4-NMe₂
1e R = 4-OMe
1f R = 3-OMe
1g R = 3,4-diOMe



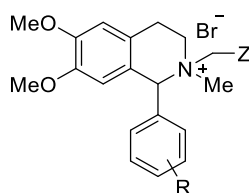
- 2a** R = H
2b R = 4-NO₂
2c R = 4-SMe
2d R = 4-NMe₂
2e R = 4-OMe
2f R = 3-OMe
2g R = 3,4-diOMe



- 3a** R = H
3b R = 4-NO₂
3c R = 4-SMe
3d R = 4-NMe₂
3e R = 4-OMe
3f R = 3-OMe
3g R = 3,4-diOMe



- 4a** R = H
4b R = 4-NO₂
4c R = 4-SMe
4d R = 4-NMe₂
4e R = 4-OMe
4f R = 3-OMe
4g R = 3,4-diOMe



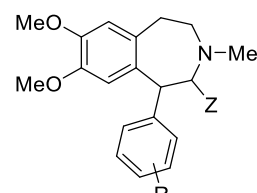
- 5a-trans** R = H
5b-trans R = 4-NO₂
5c-trans R = 4-SMe
5d R = 4-NMe₂
5e R = 4-OMe
5f R = 3-OMe
5g R = 3,4-diOMe
5h-trans R = H
5i-trans R = H
5j-trans R = 3-OMe
5k-trans R = 3,4-diOMe

Z = CO₂Me

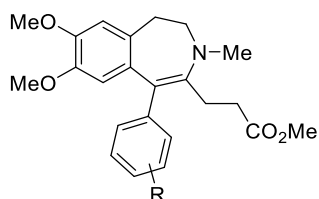
Z = CONH₂

Z = pNO₂C₆H₄

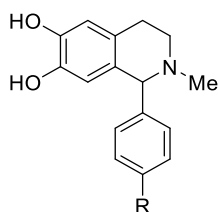
Z = CH=CHCO₂Me



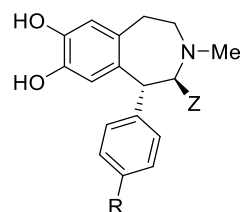
- 6a-trans** R = H
6b-trans R = 4-NO₂
6c-trans R = 4-SMe
6d R = 4-NMe₂
6e R = 4-OMe
6f R = 3-OMe
6g R = 3,4-diOMe
6h-trans R = H
6i-trans R = H
6j-trans R = 3-OMe
6k-trans R = 3,4-diOMe



- 7** R = 3-OMe
8 R = 3,4-diOMe



- 9a** R = H
9b R = NO₂
9c R = SMe
9d R = NMe₂
9e R = OH
9f R = NH₂



- 10a-trans** R = H
10b-trans R = NO₂
10c-trans R = SMe
10d-trans R = NMe₂
10e-trans R = OH
10h-trans R = H
10i-trans R = H
10l-trans R = NH₂
10m-trans R = H

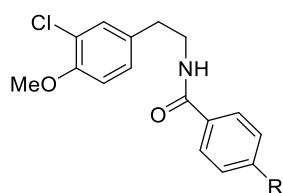
Z = CO₂Me

Z = CONH₂

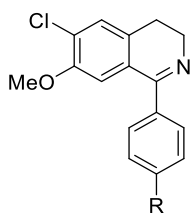
Z = pNO₂C₆H₄

Z = CO₂Me

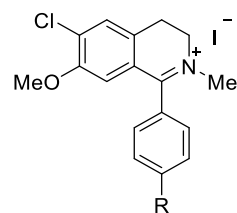
Z = pNH₂C₆H₄



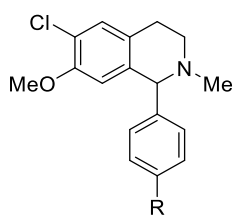
11a R = H
11b R = NO₂
11c R = SMe
11d R = NMe₂
11e R = OMe



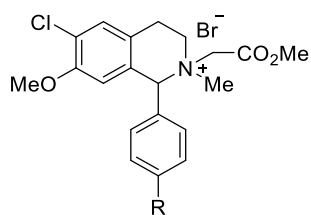
12a R = H
12b R = NO₂
12c R = SMe
12d R = NMe₂
12e R = OMe



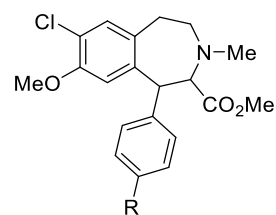
13a R = H
13b R = NO₂
13c R = SMe
13d R = NMe₂
13e R = OMe



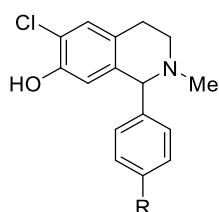
14a R = H
14b R = NO₂
14c R = SMe
14d R = NMe₂
14e R = OMe



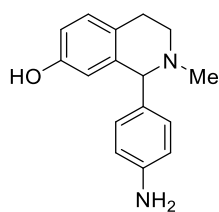
15a-trans R = H
15b-trans R = NO₂
15c-trans R = SMe
15d R = NMe₂
15e R = OMe



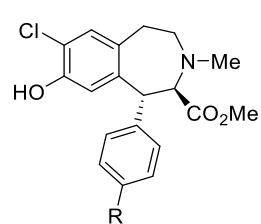
16a-trans R = H
16b-trans R = NO₂
16c-trans R = SMe
16d R = NMe₂
16e R = OMe



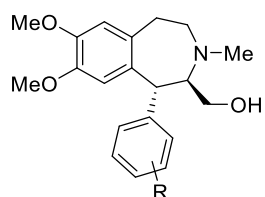
17a R = H
17b R = NO₂
17c R = SMe
17d R = NMe₂
17e R = OH



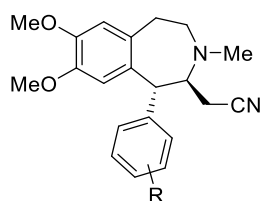
17f



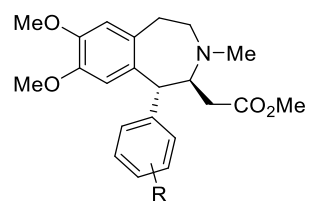
18a-trans R = H
18b-trans R = NO₂
18c-trans R = SMe
18d-trans R = NMe₂
18e-trans R = OH
18f-trans R = NH₂



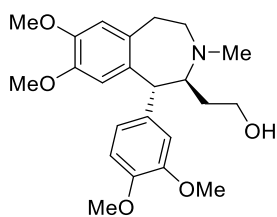
19-trans R = H
20-trans R = 3-OMe
21-trans R = 3,4-diOMe



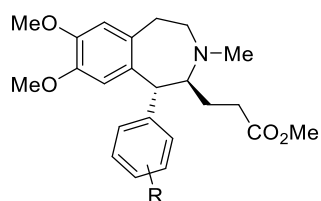
22-trans R = H
23-trans R = 3-OMe
24-trans R = 3,4-diOMe



25-trans R = H
26-trans R = 3-OMe
27-trans R = 3,4-diOMe



28-trans



29-trans R = 3-OMe
30-trans R = 3,4-diOMe



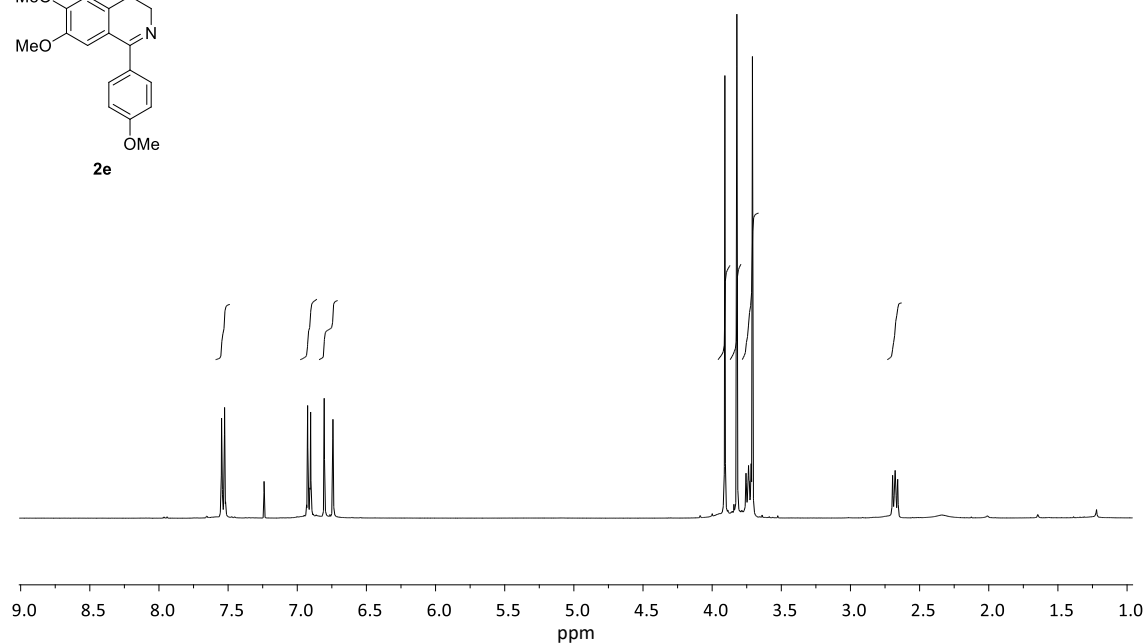
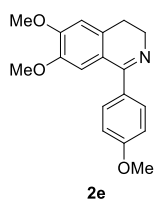
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANEXO II

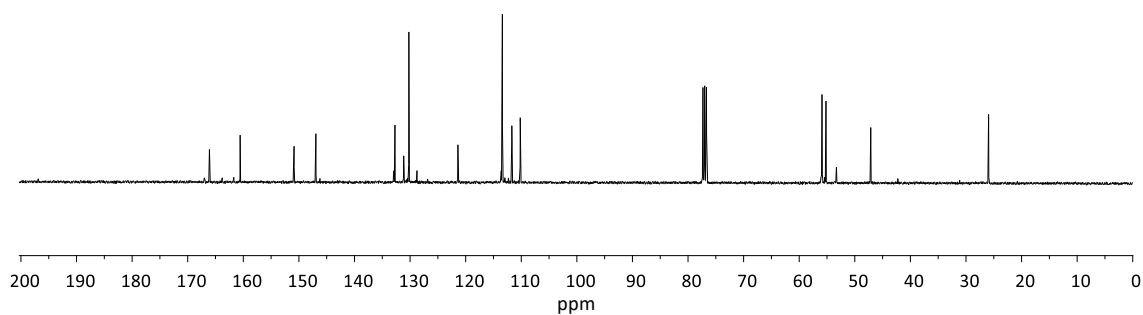
SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN



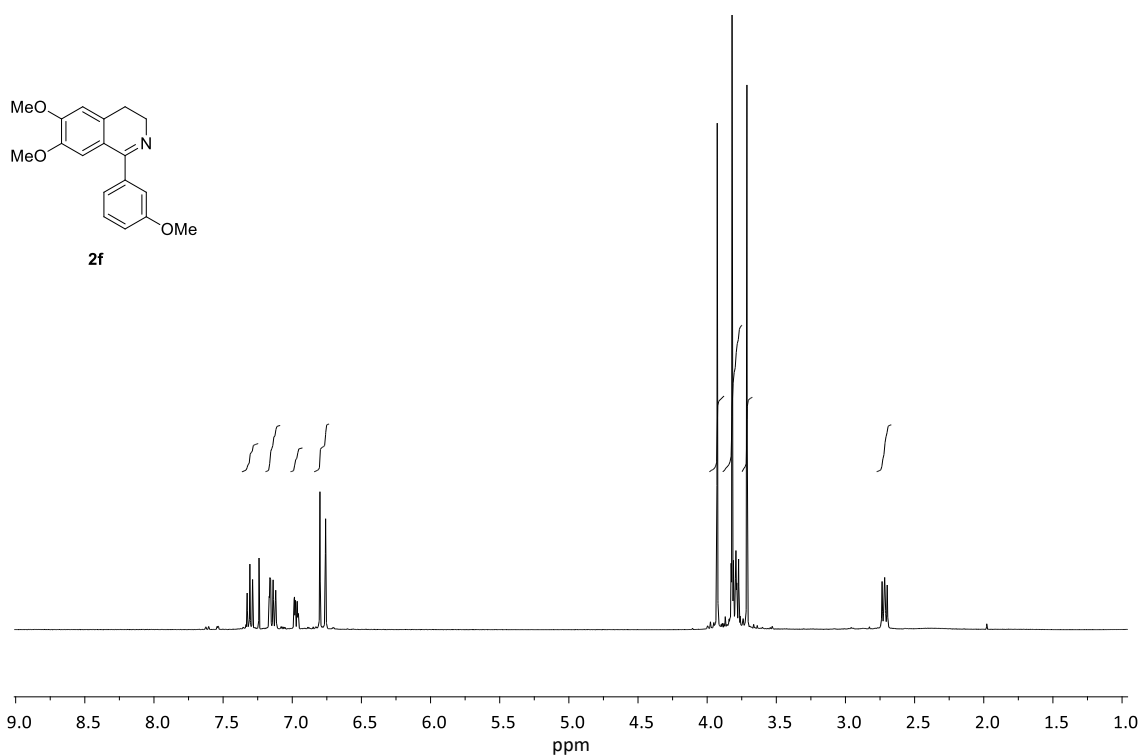
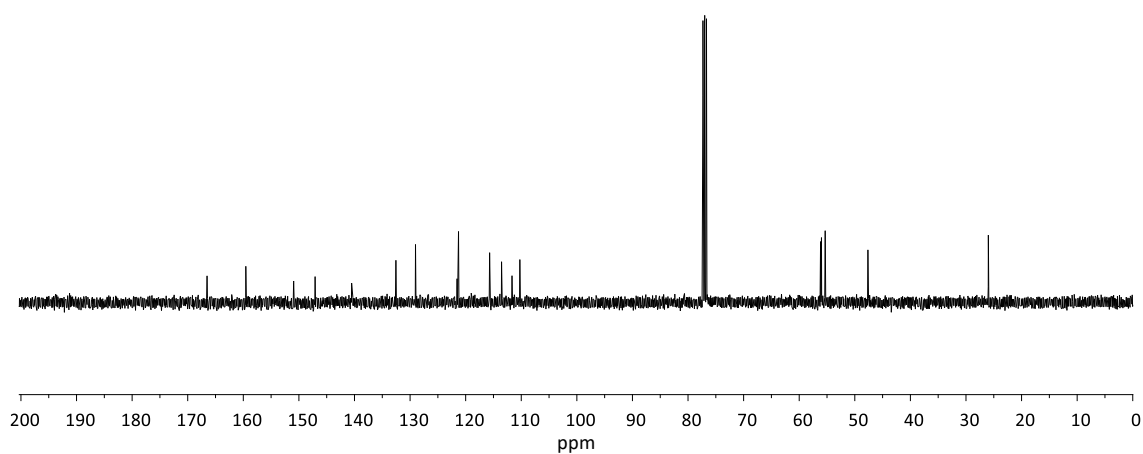
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

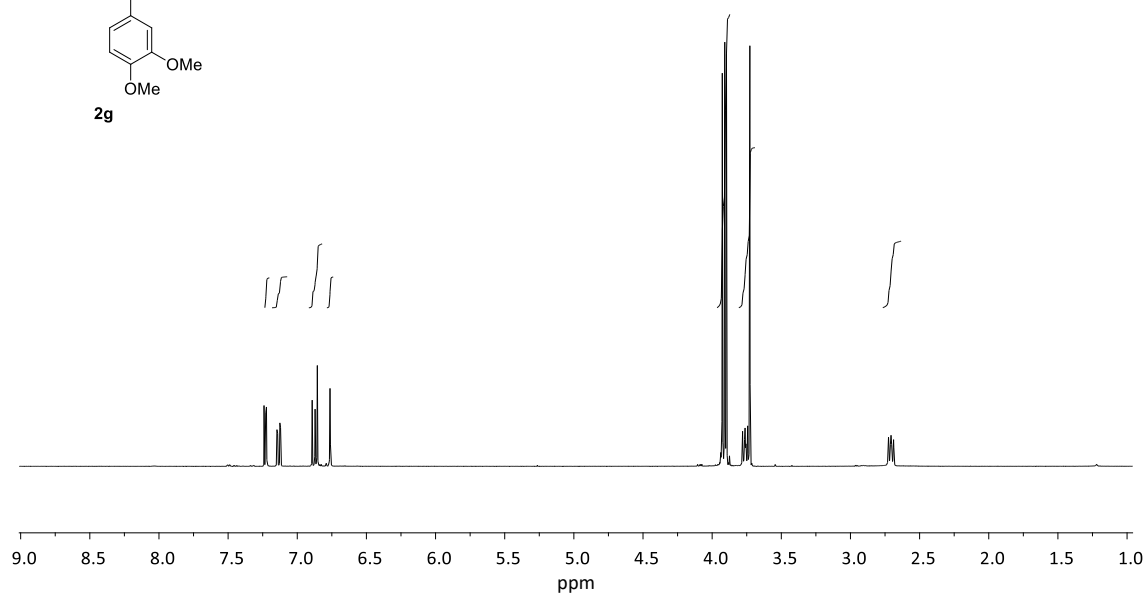
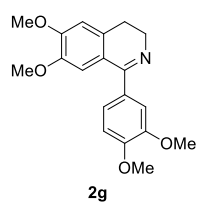


Espectro 1: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2e**

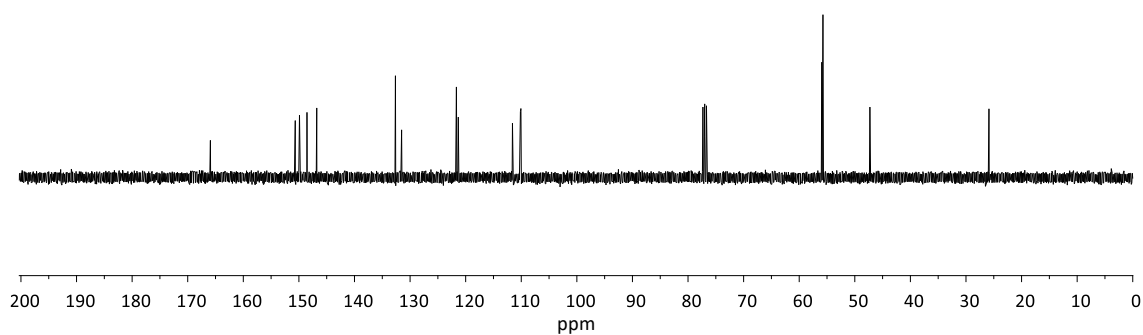


Espectro 2: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **2e**

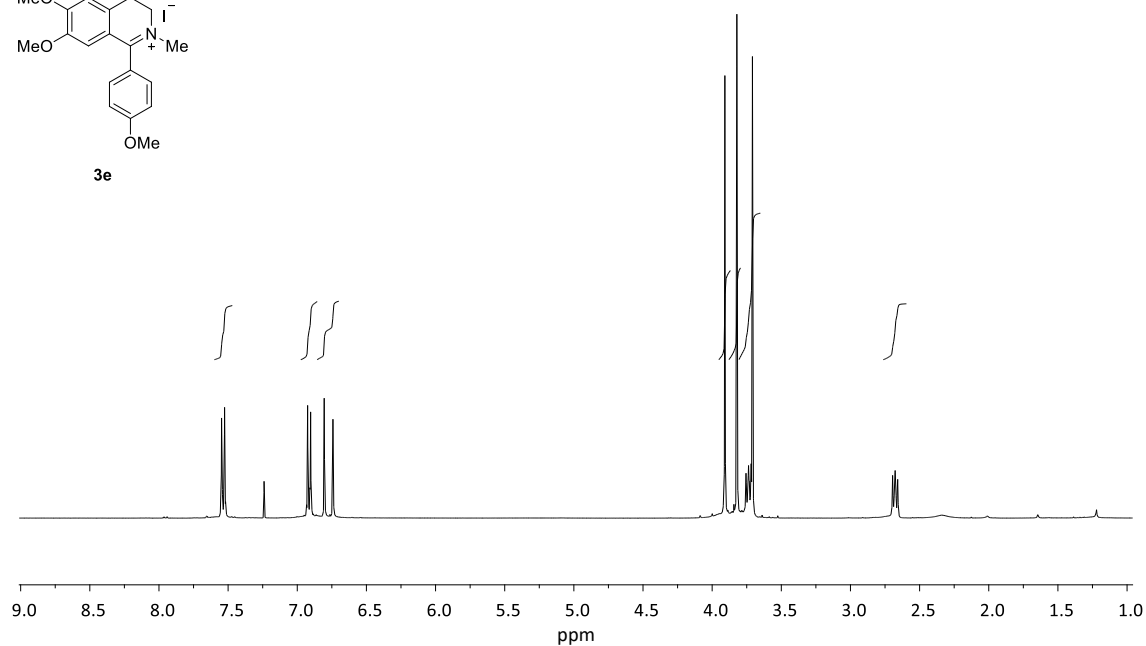
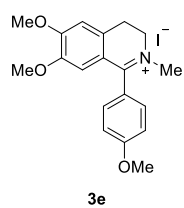
Espectro 3: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2f**Espectro 4: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **2f**



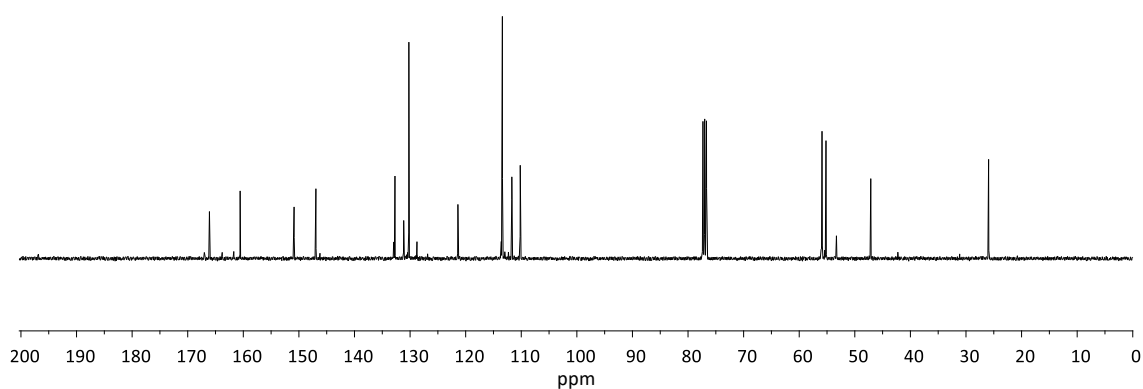
Espectro 5: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2g**



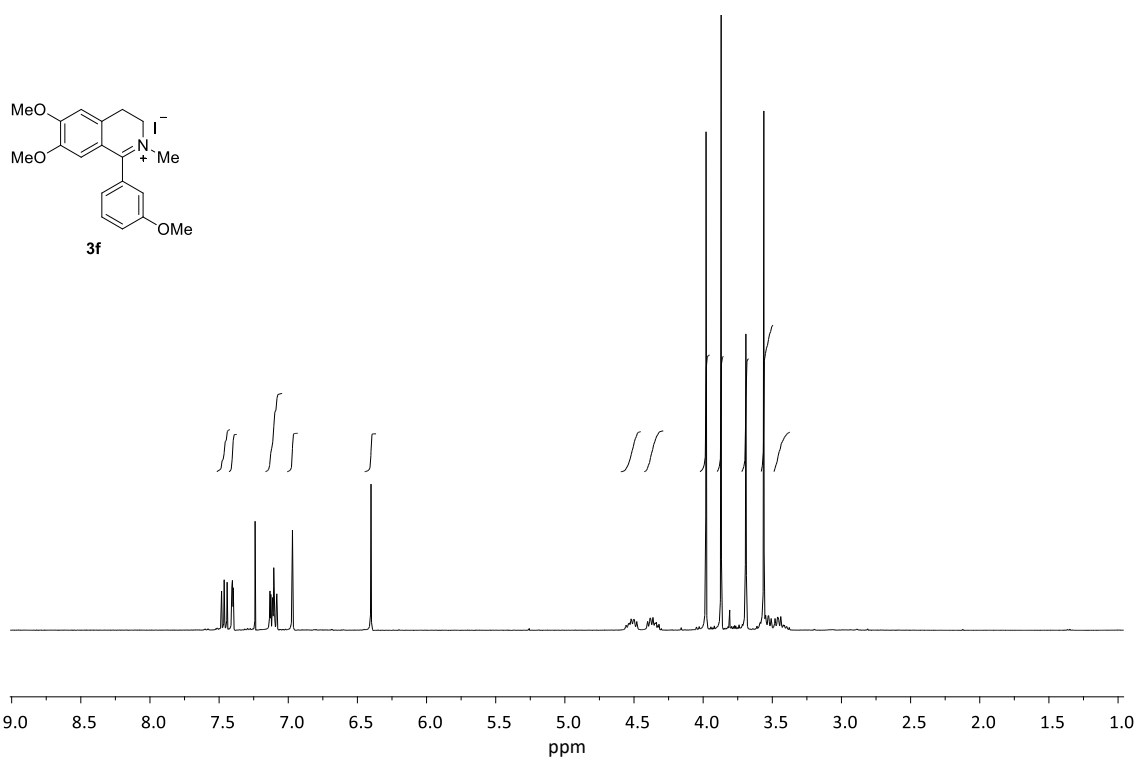
Espectro 6: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **2g**



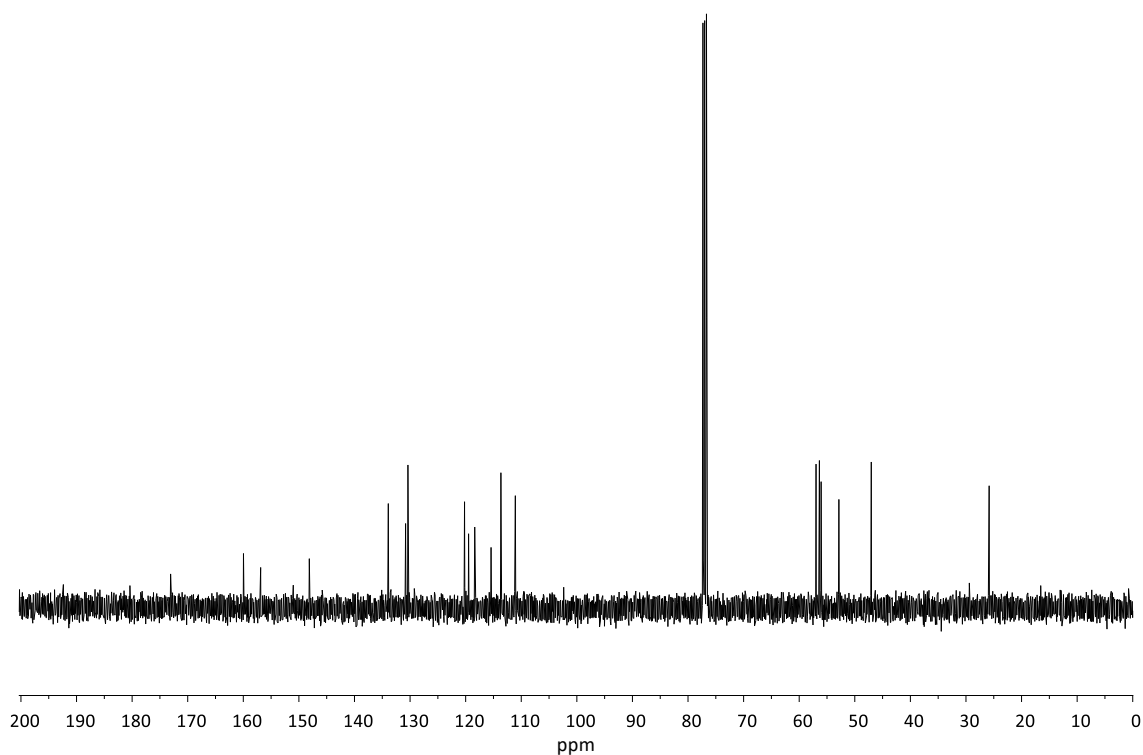
Espectro 7: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **3e**



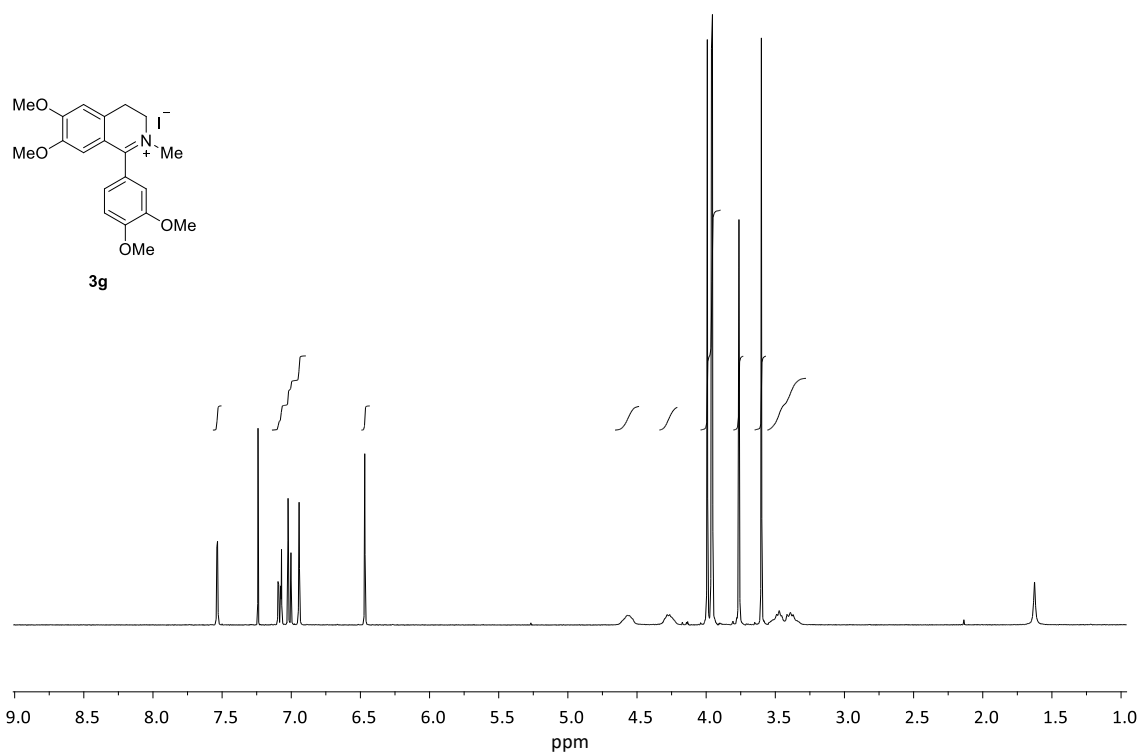
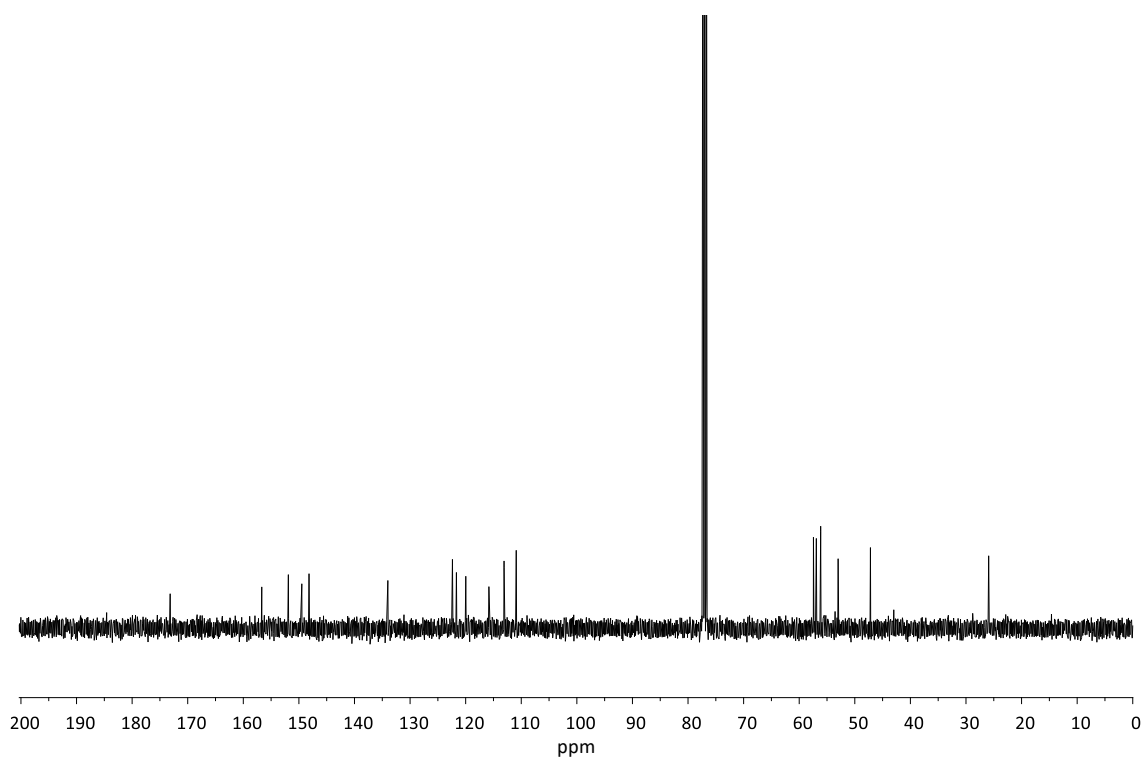
Espectro 8: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **3e**

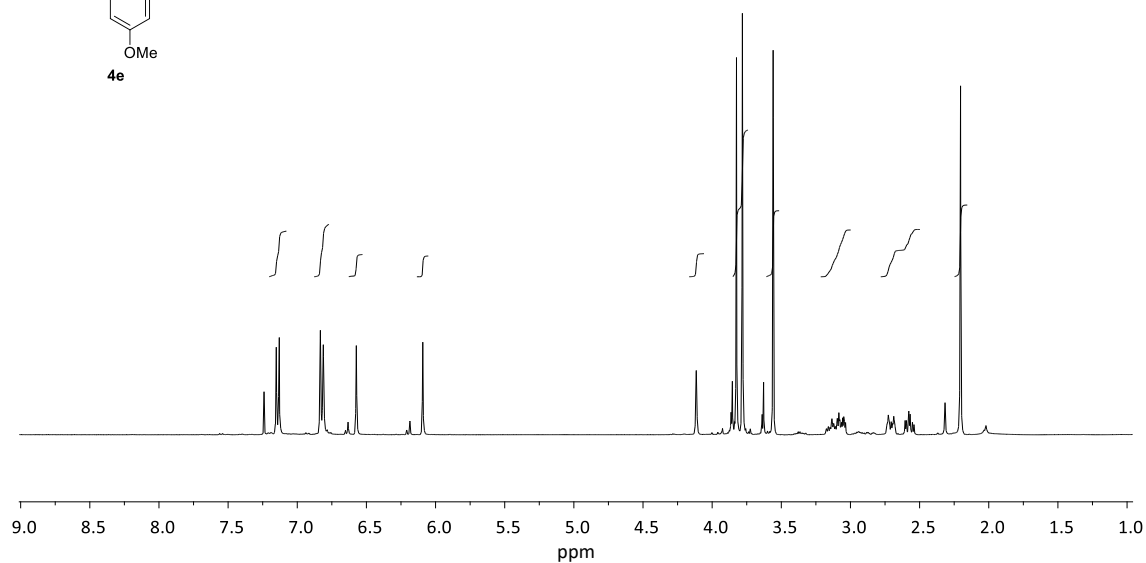
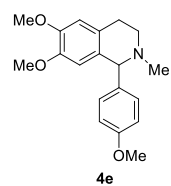


Espectro 9: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3f**

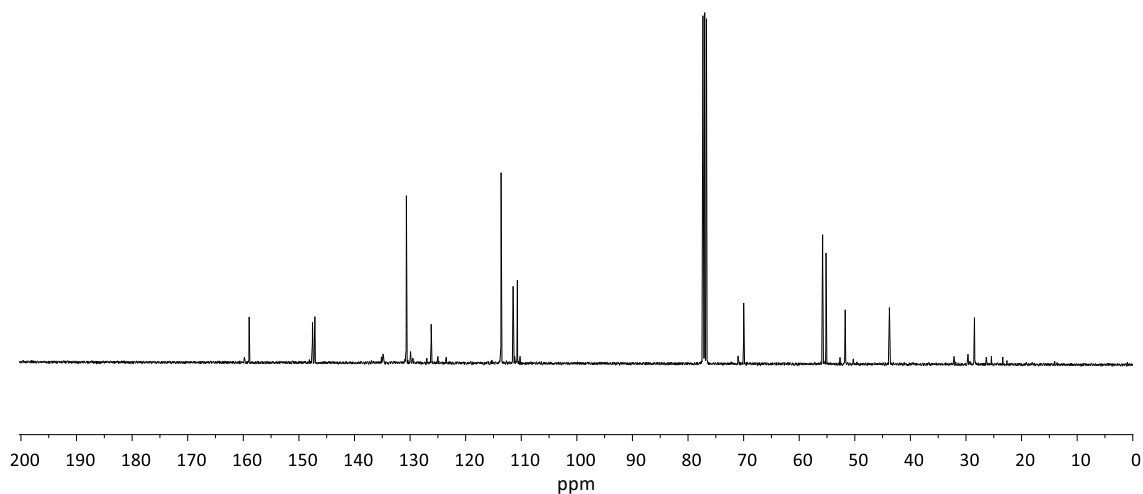


Espectro 10: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **3f**

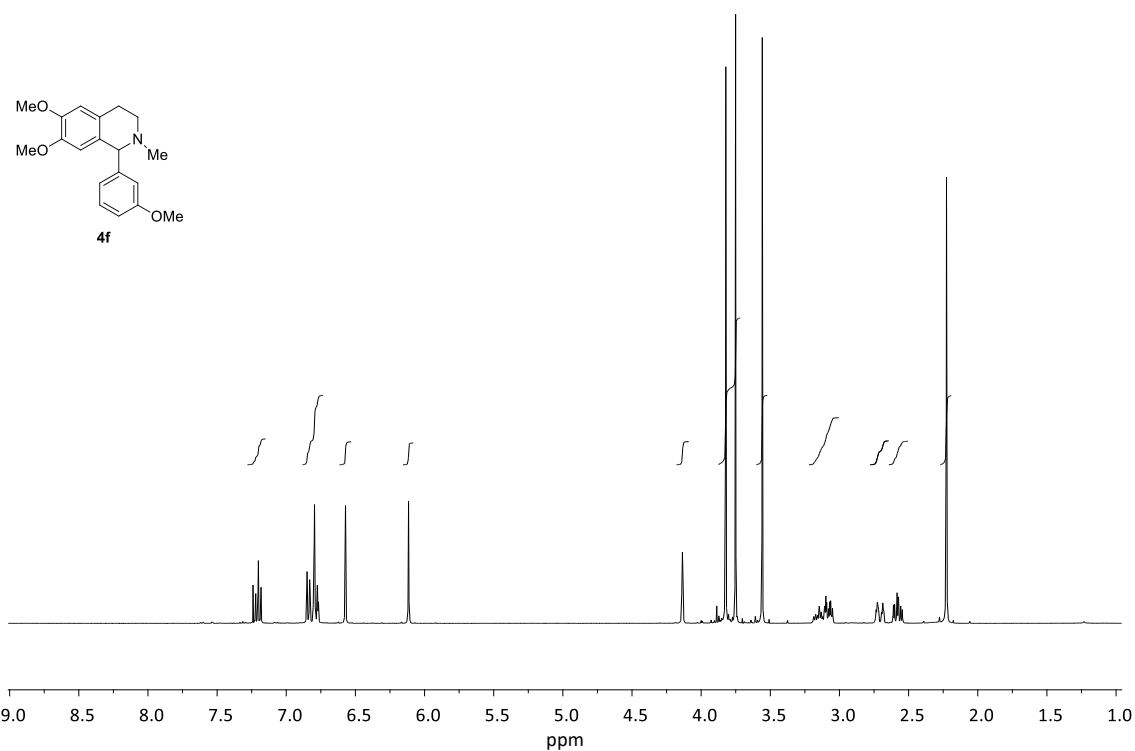
Espectro 11: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3g**Espectro 12: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **3g**



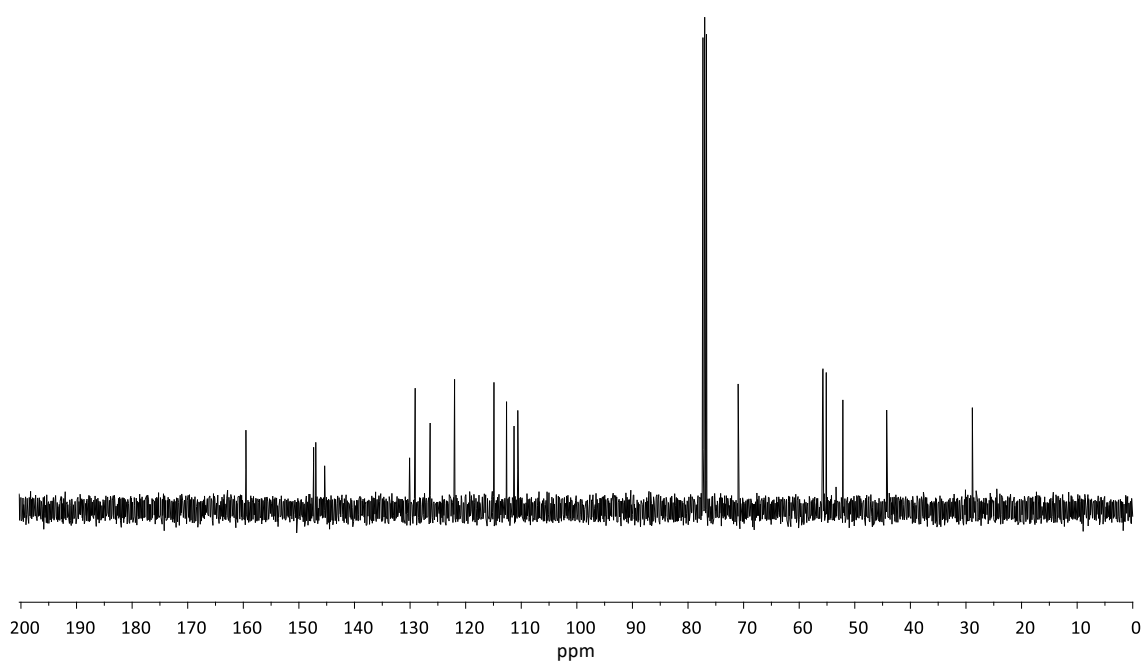
Espectro 13: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto 4e



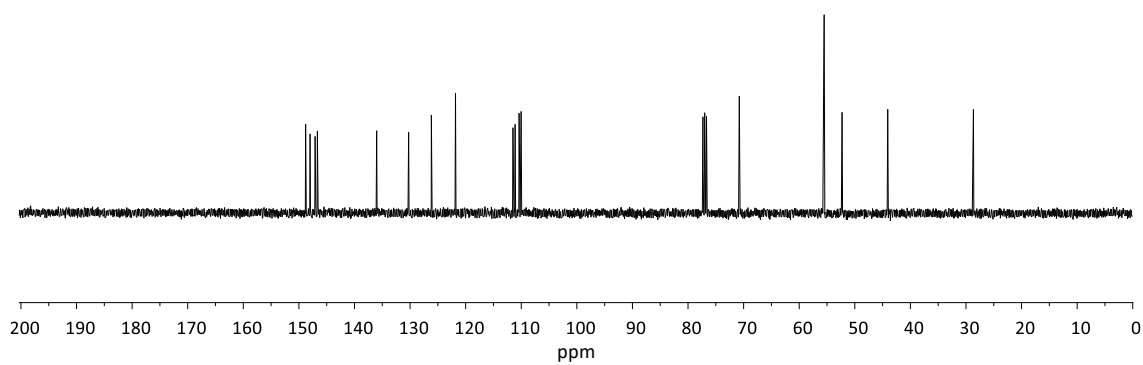
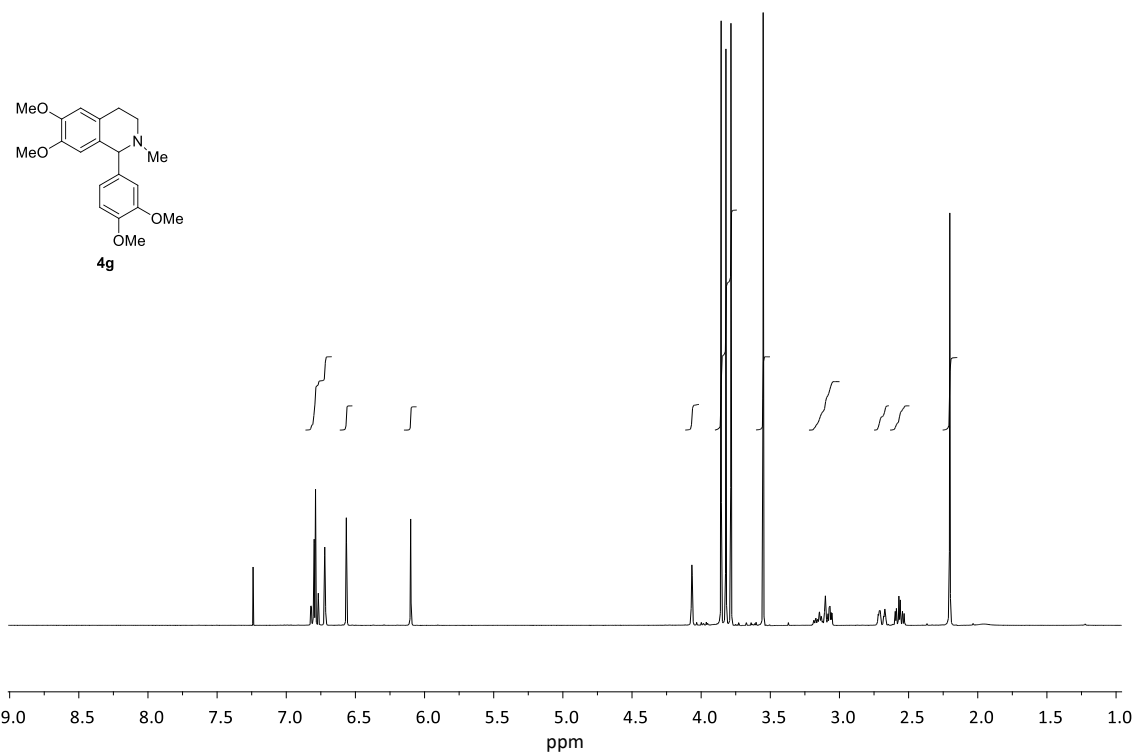
Espectro 14: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto 4e

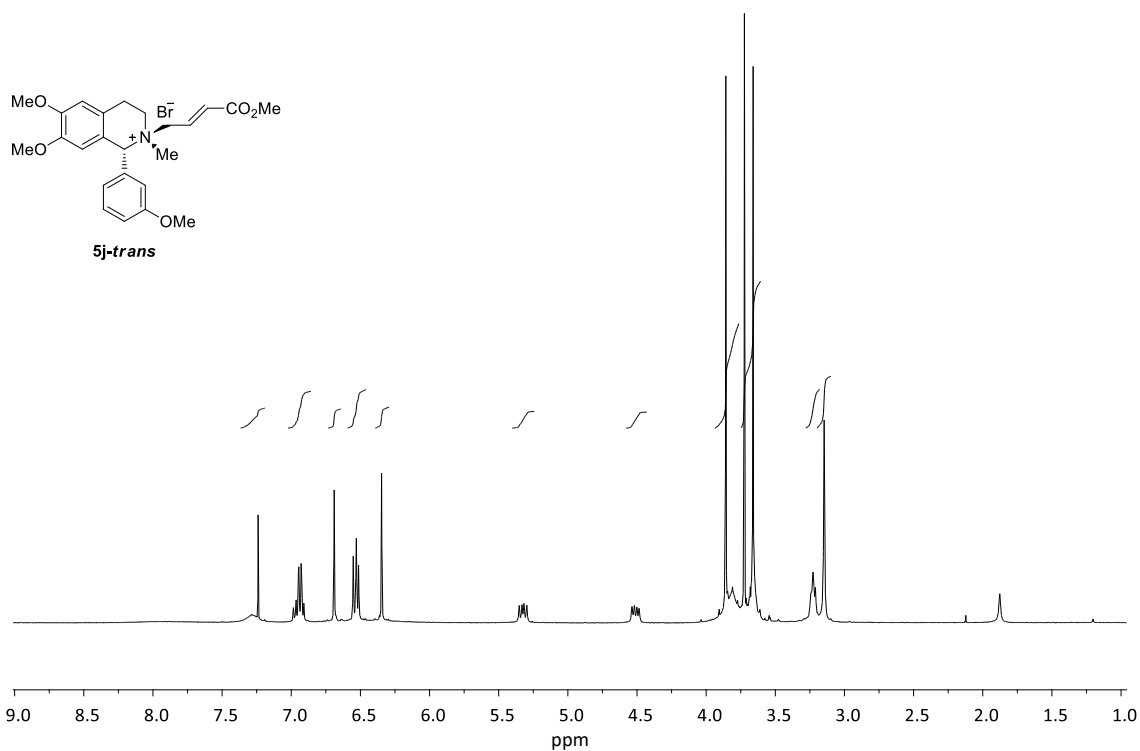


Espectro 15: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **4f**

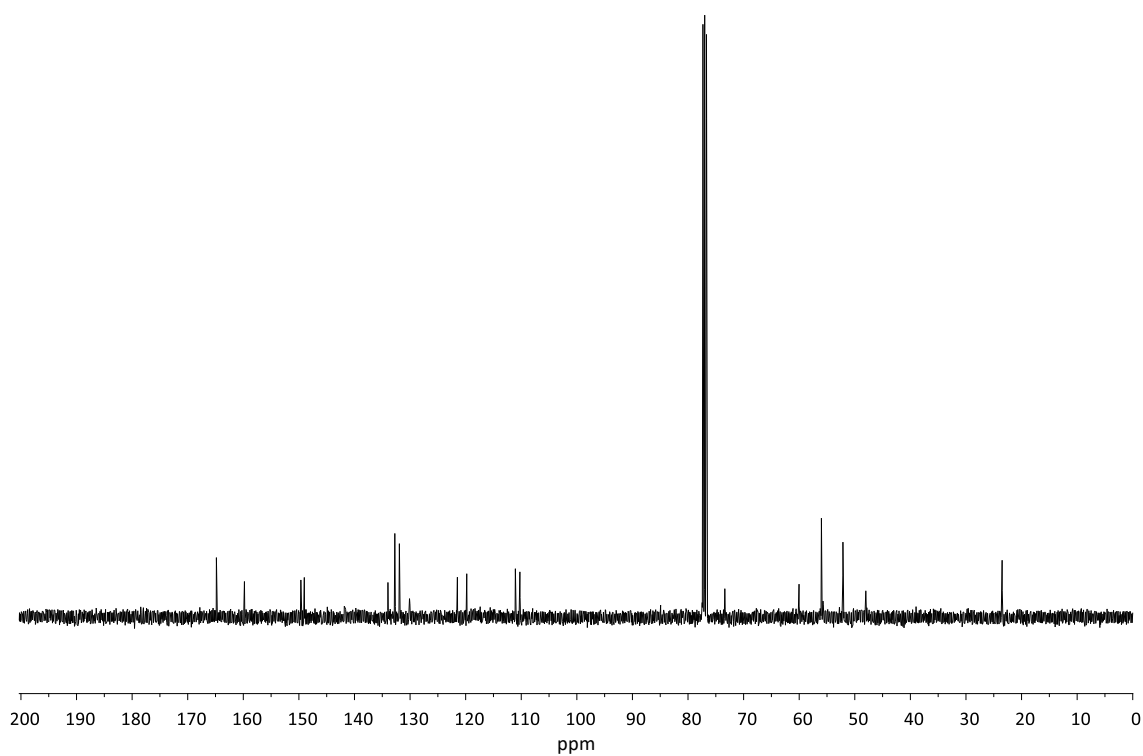


Espectro 16: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **4f**

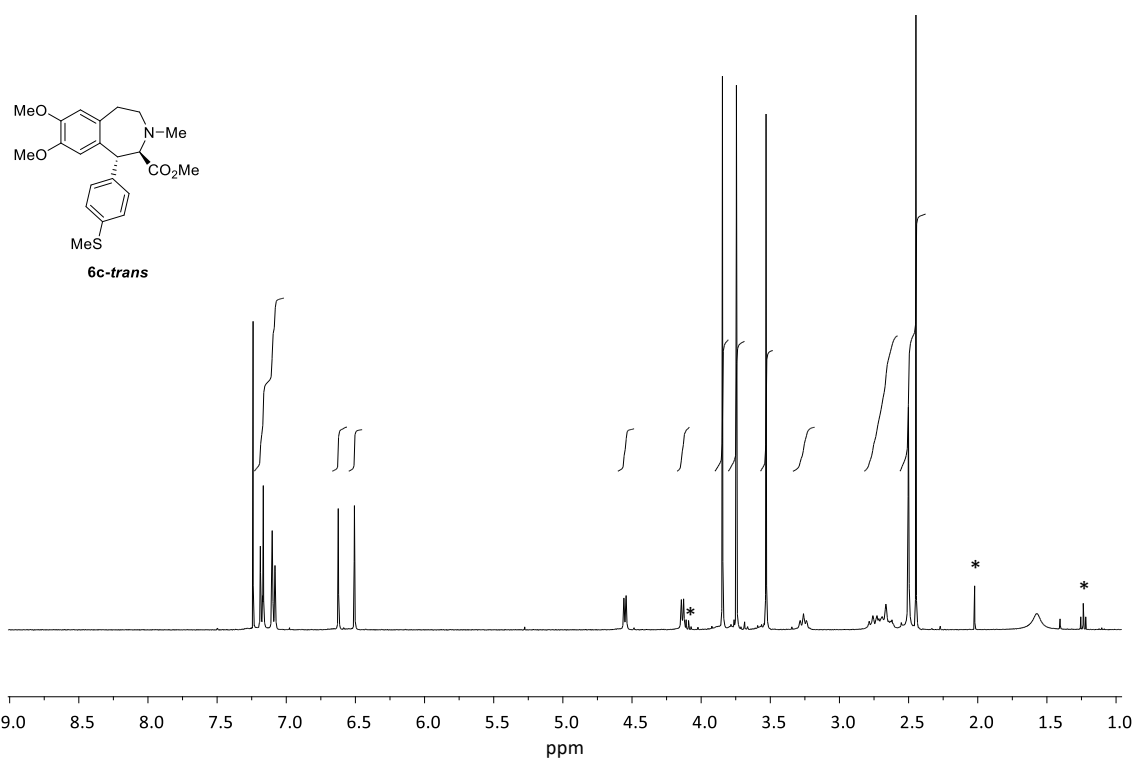




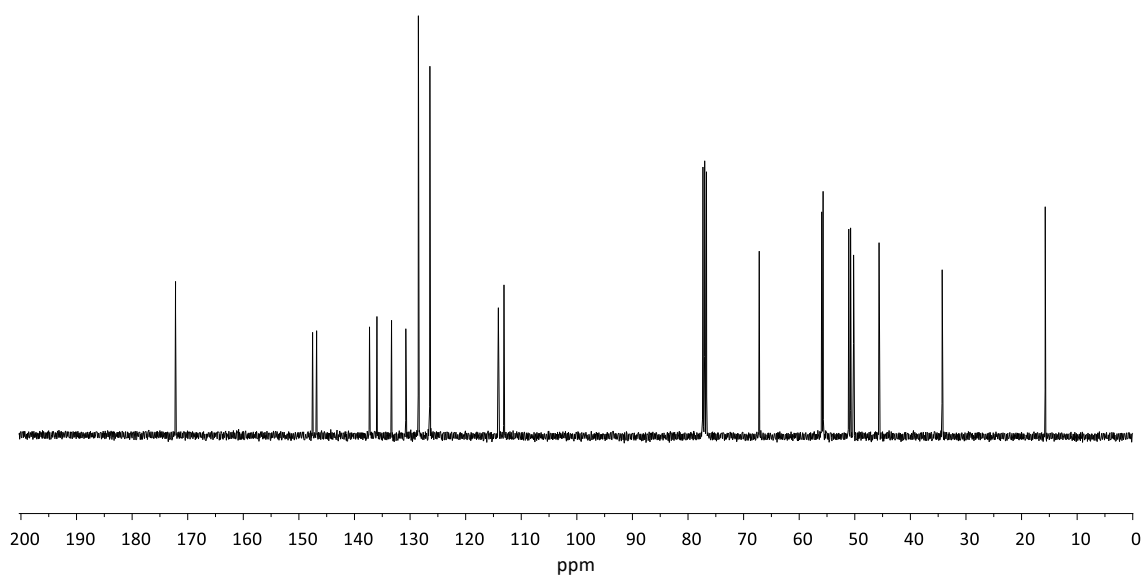
Espectro 19: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **5j-trans**



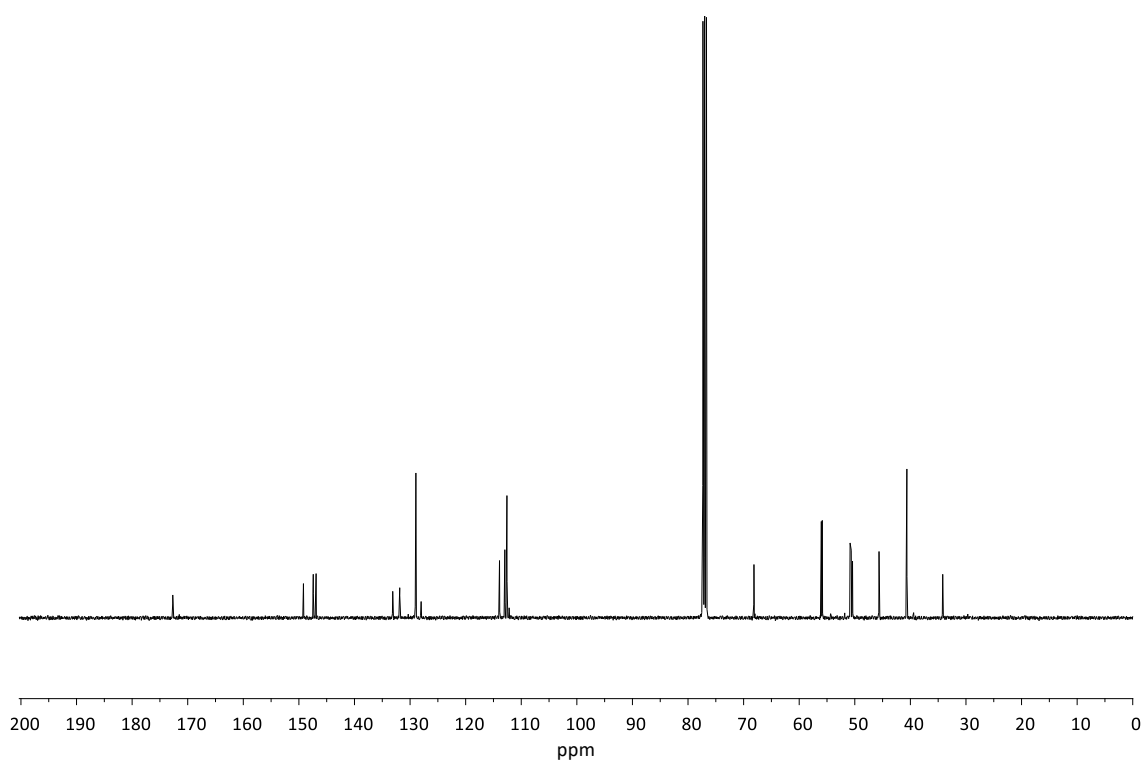
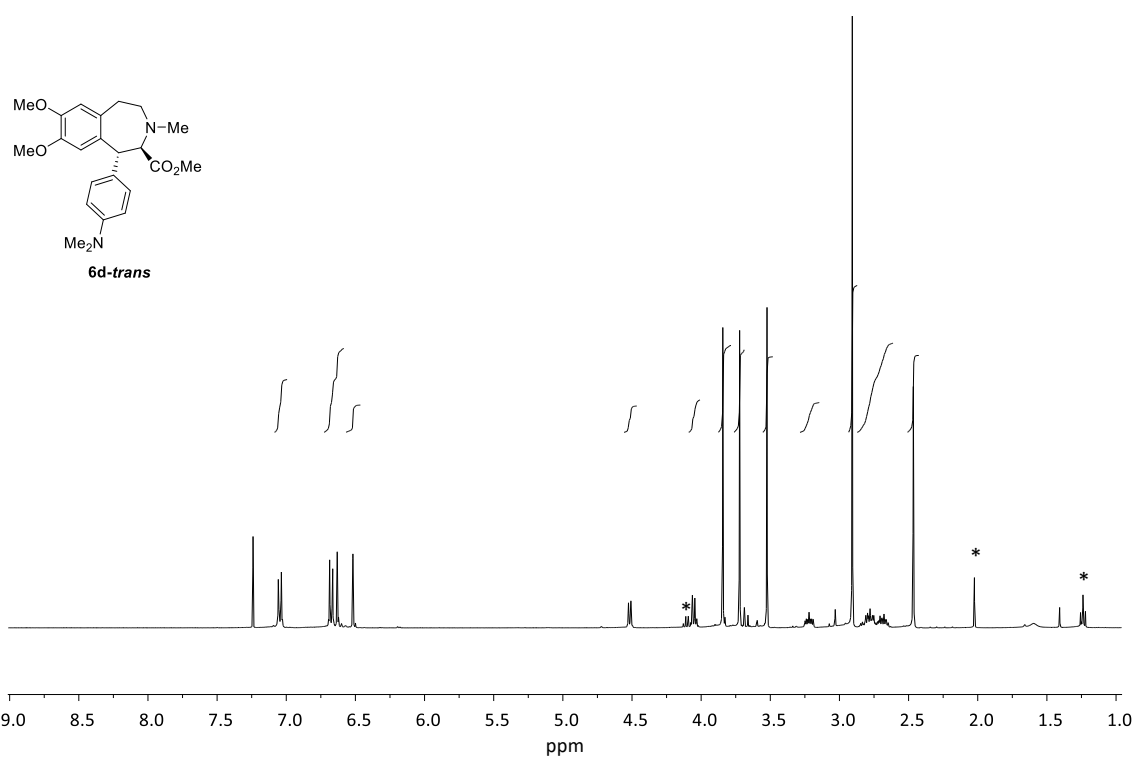
Espectro 20: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5j-trans**

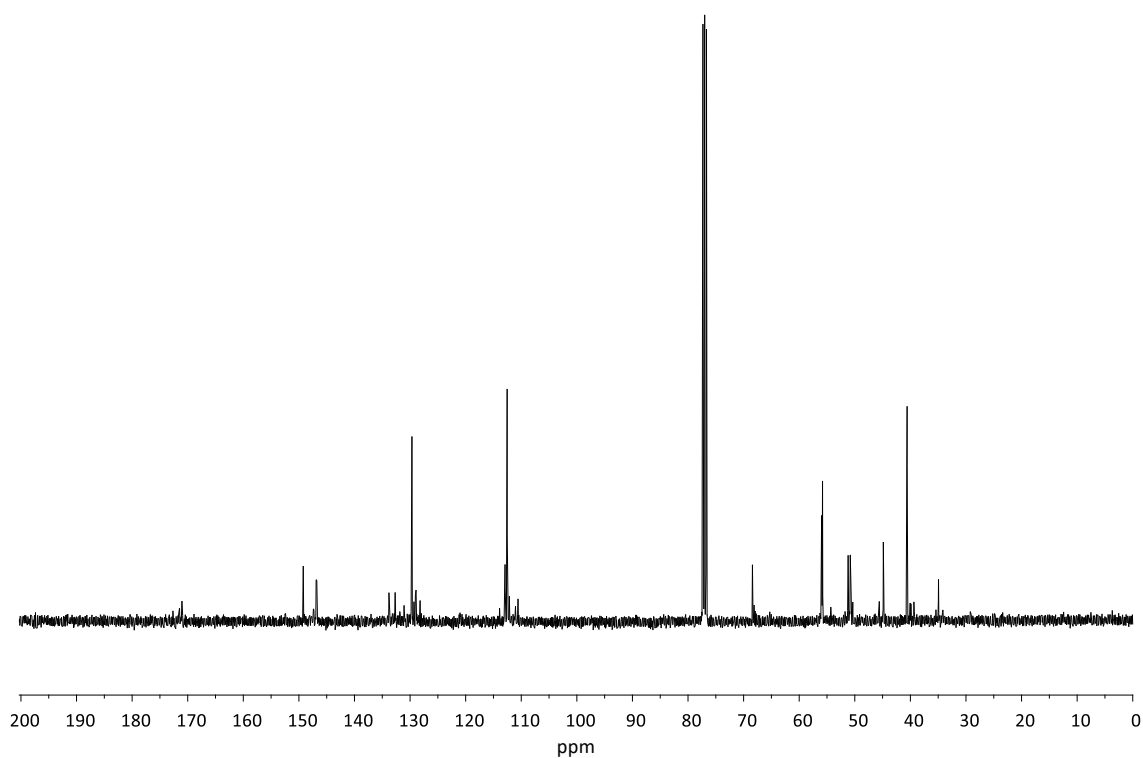
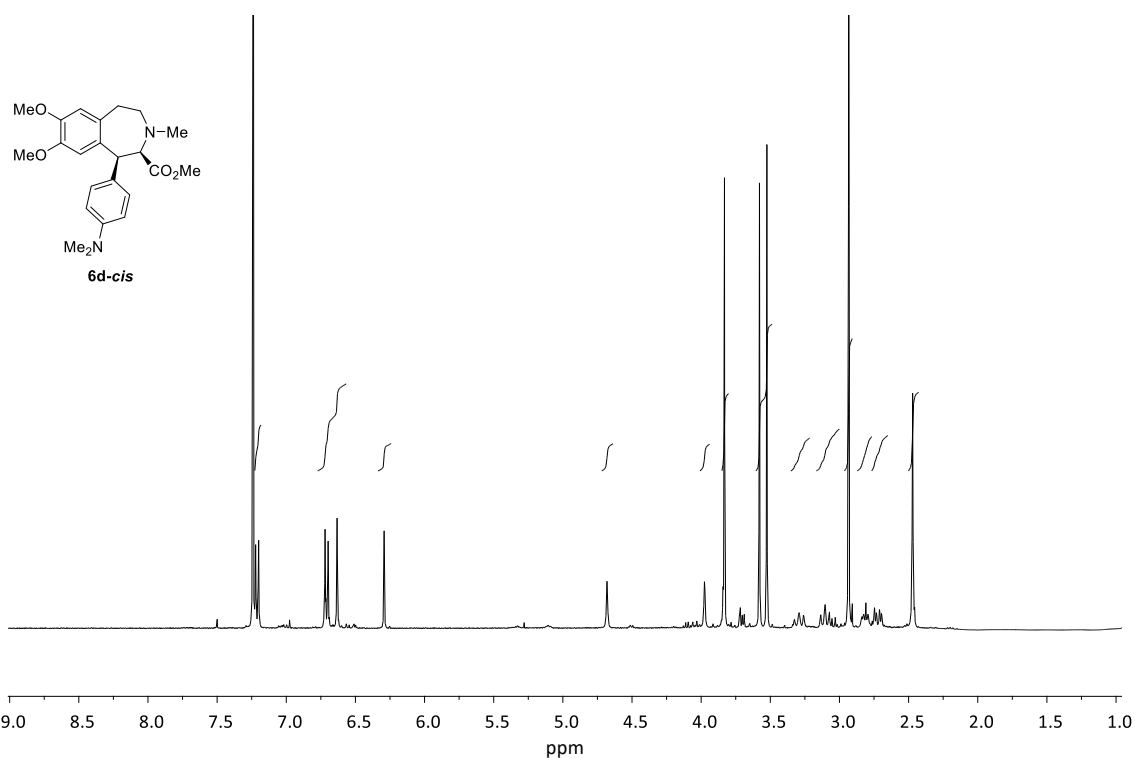


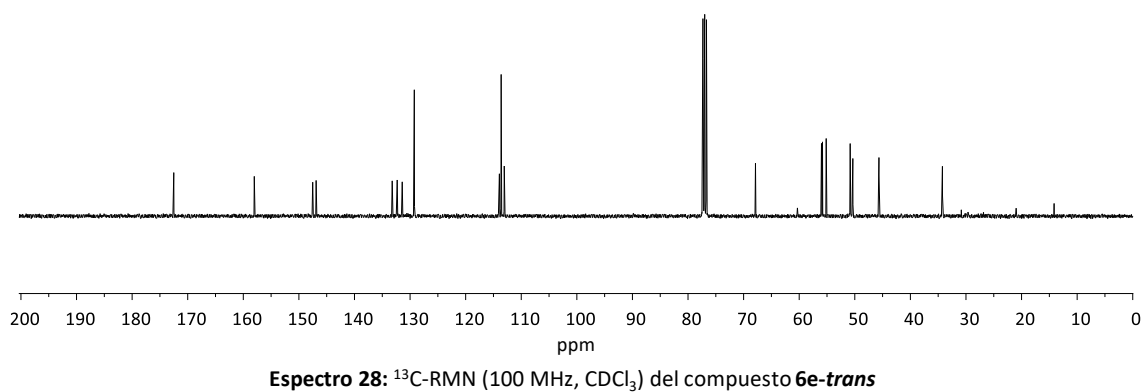
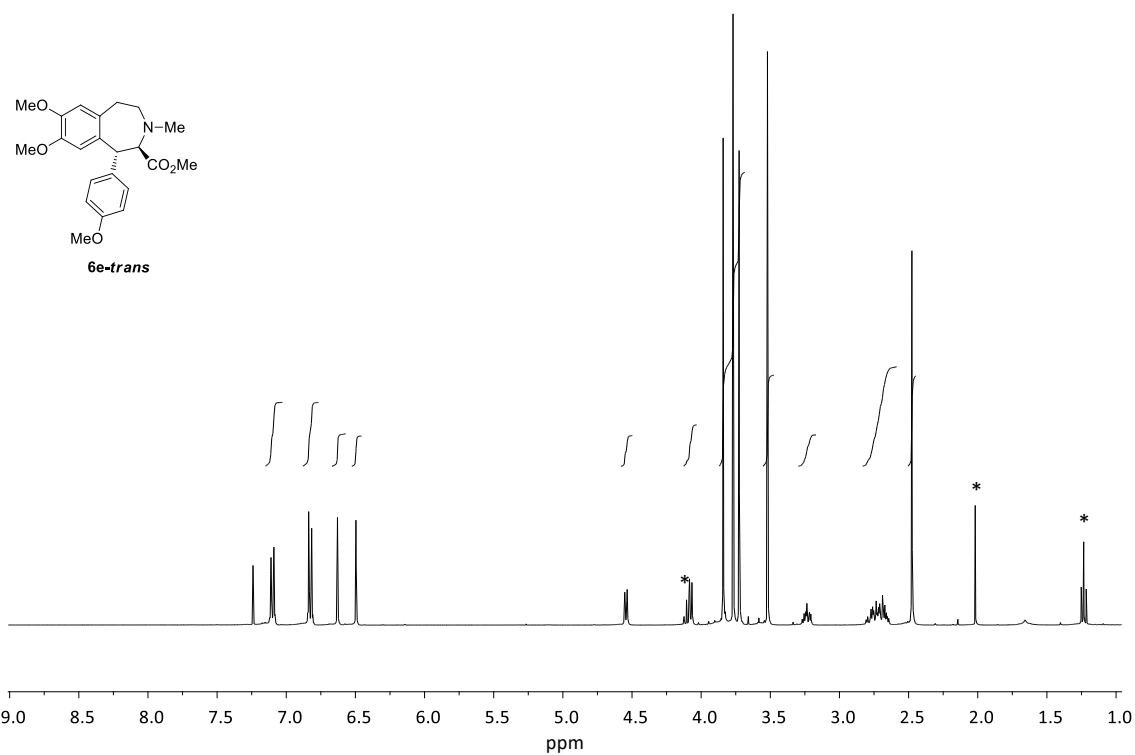
Espectro 21: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6c-trans**

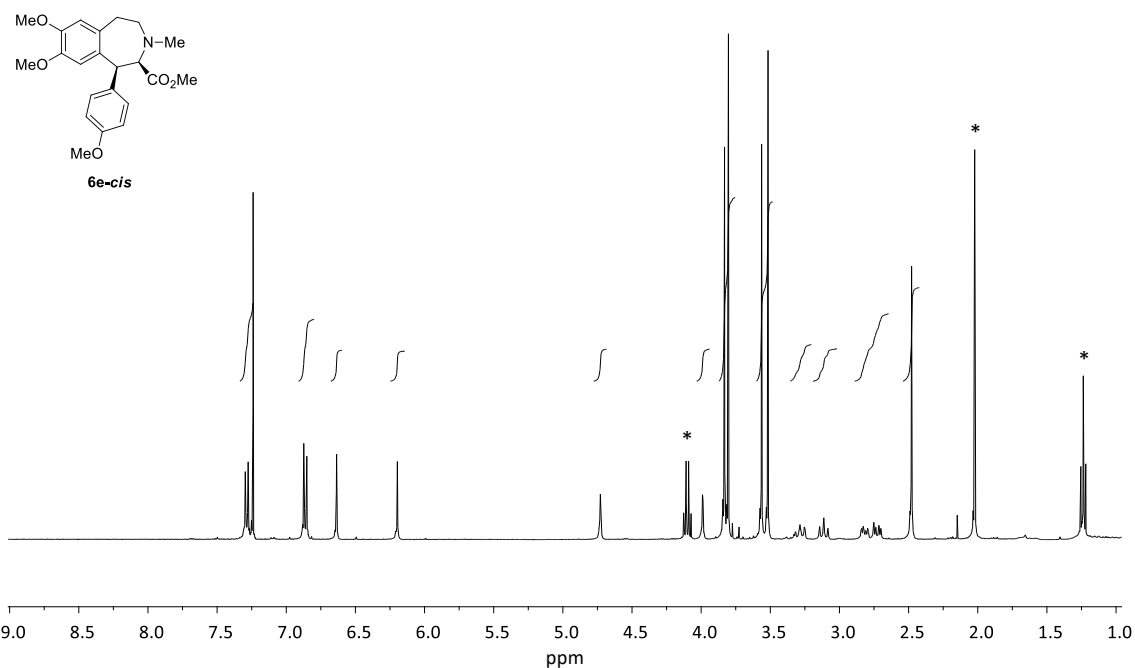


Espectro 22: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6c-trans**

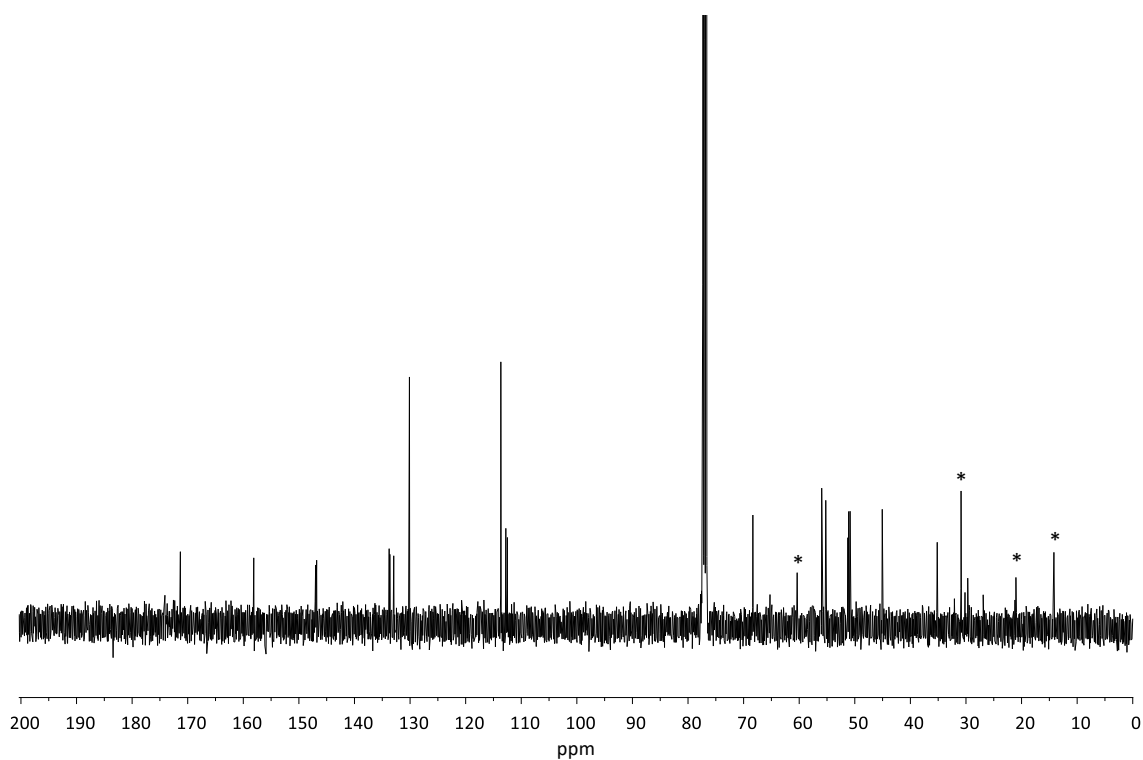




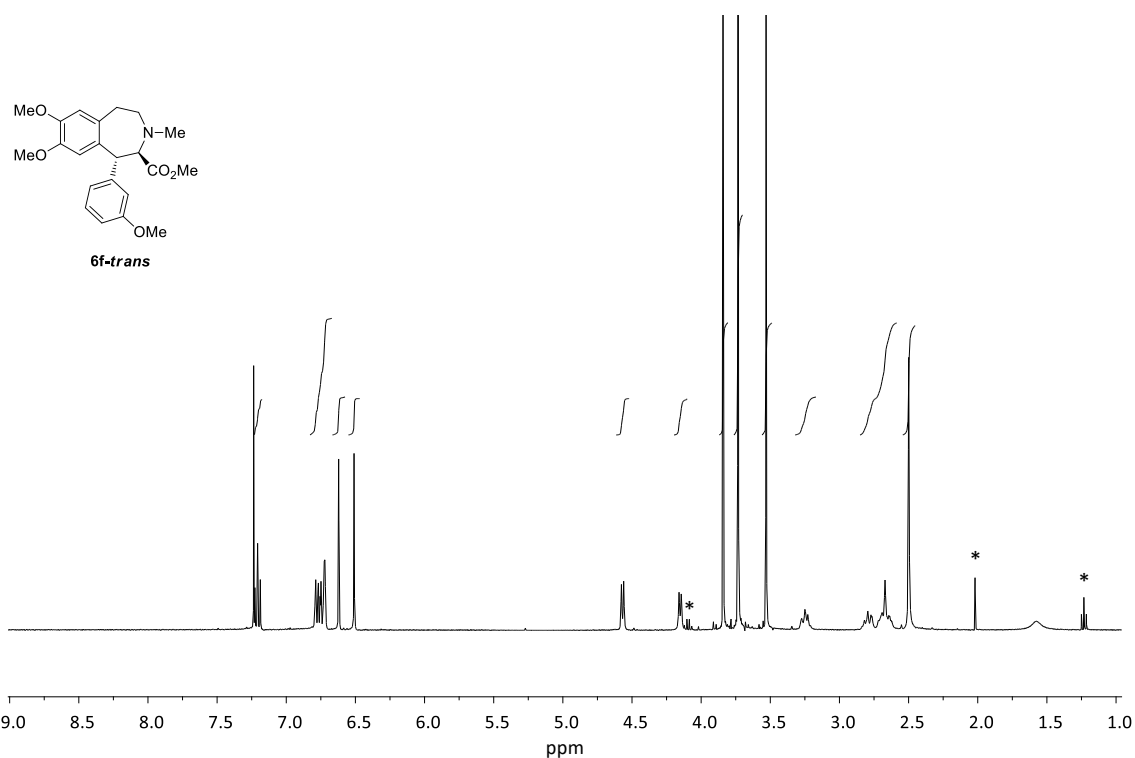




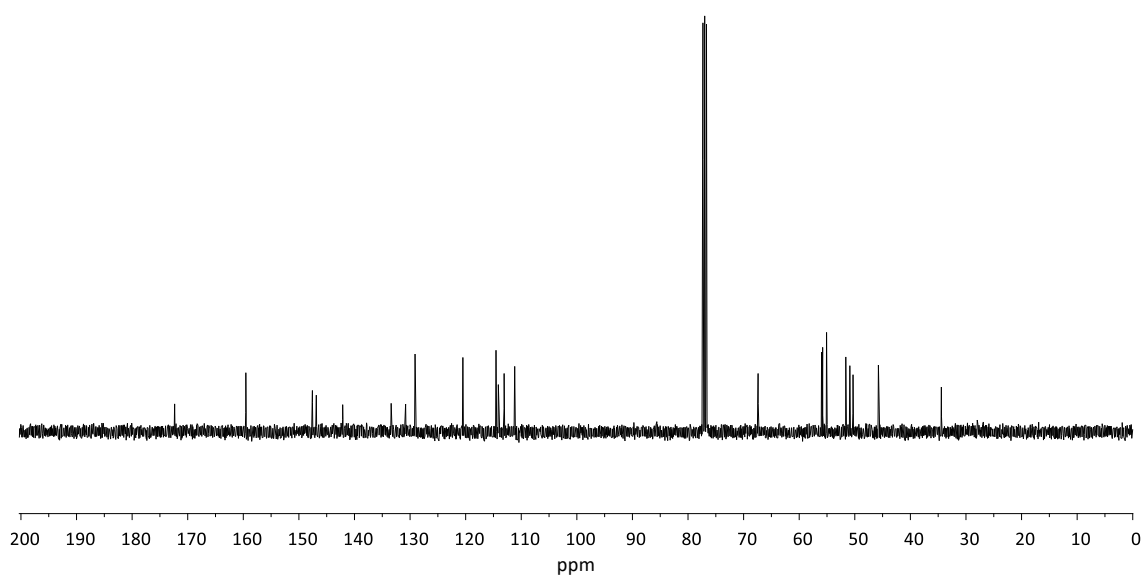
Espectro 29: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6e-cis**



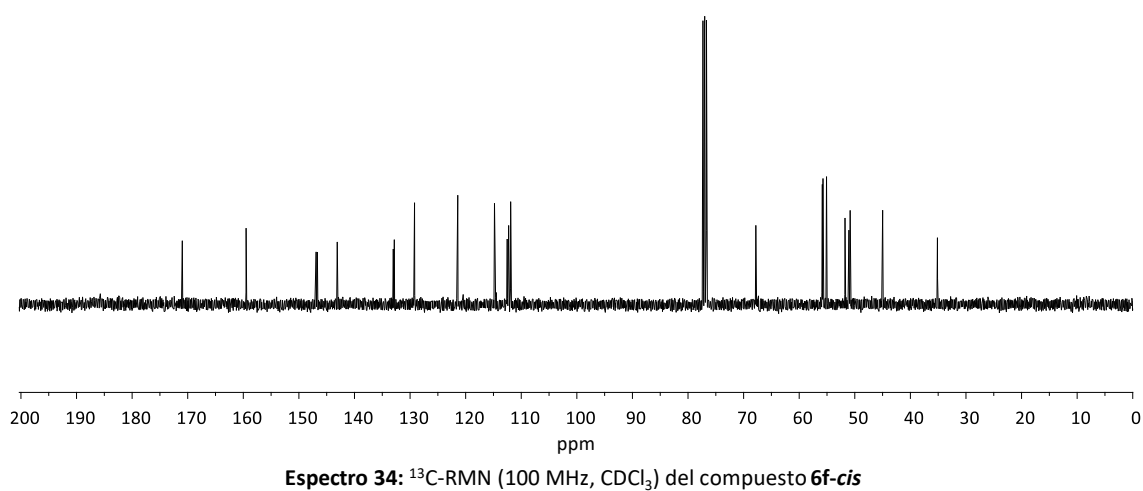
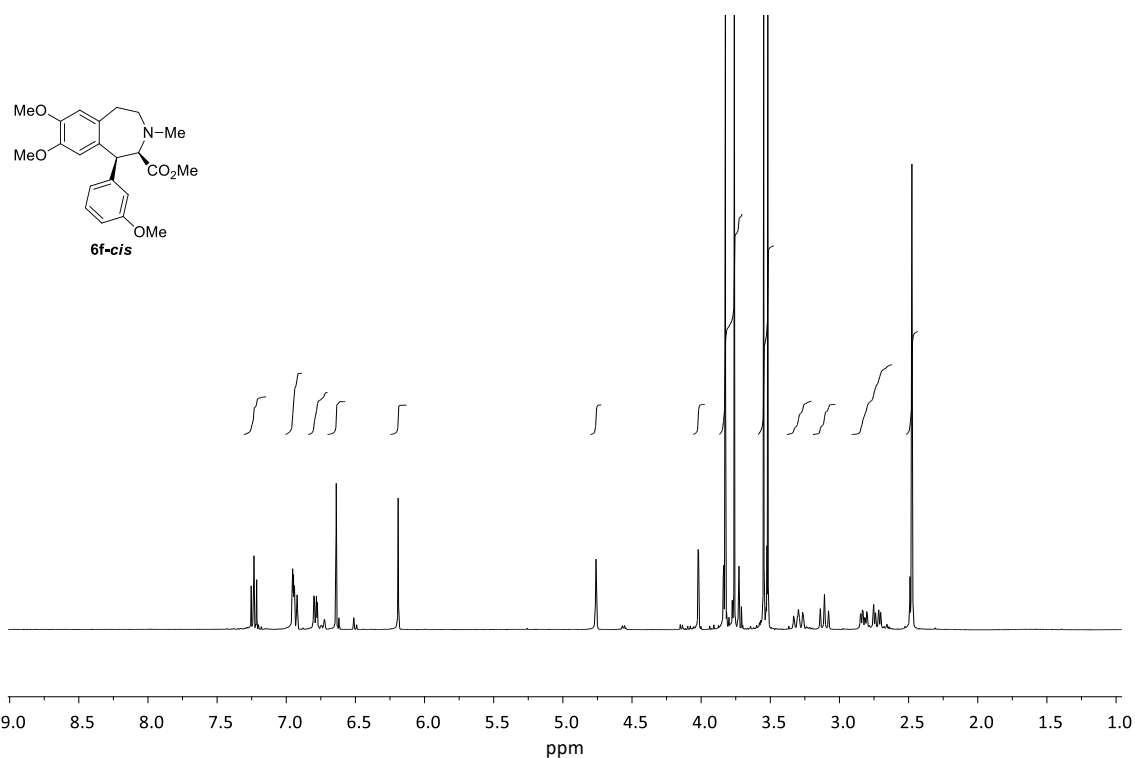
Espectro 30: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6e-cis**

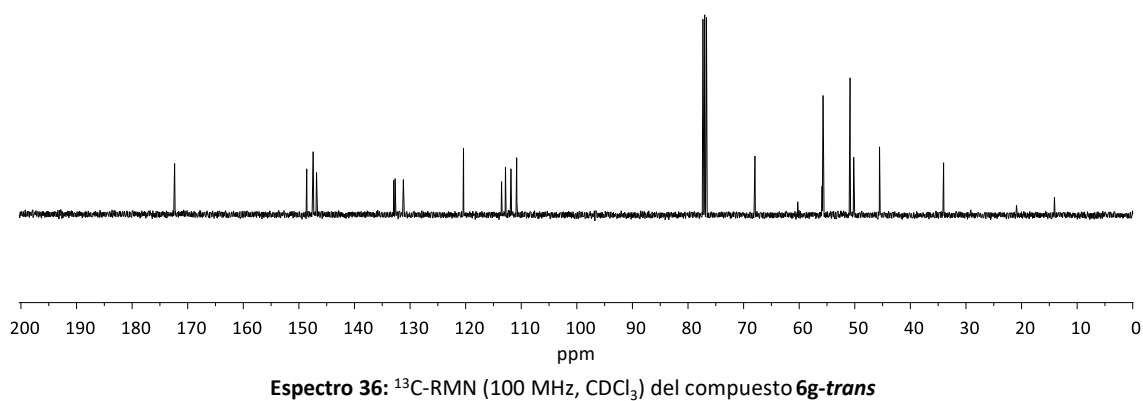
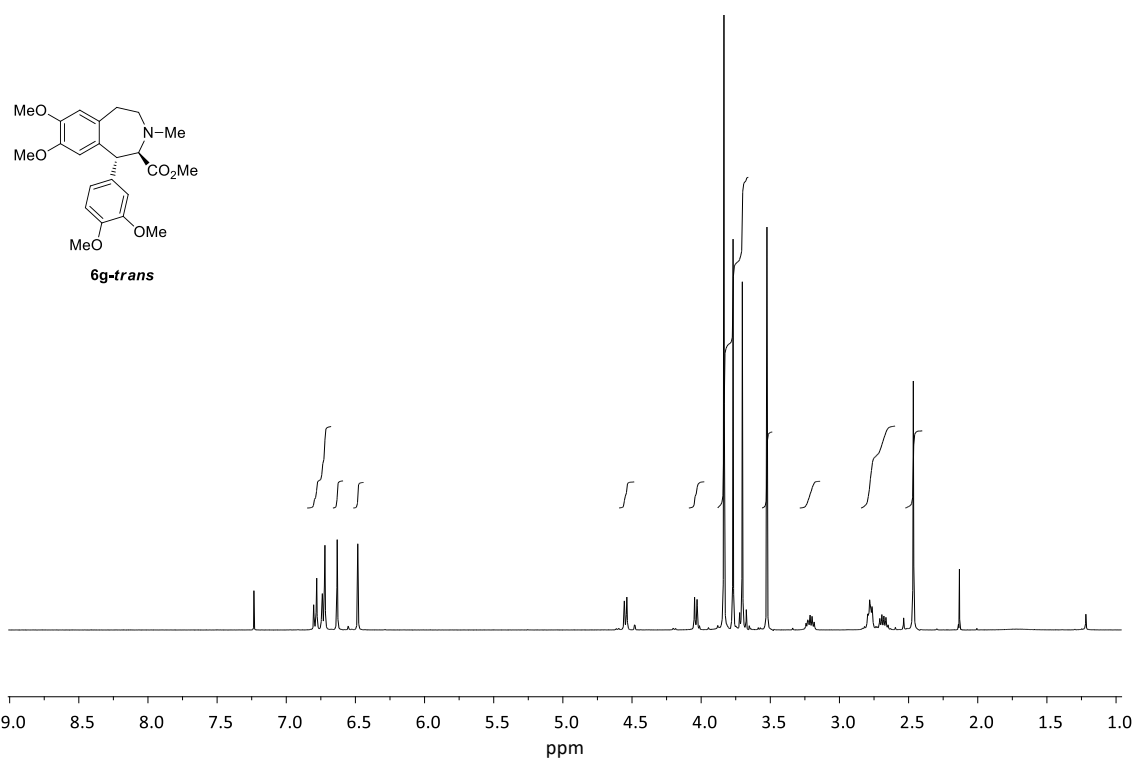


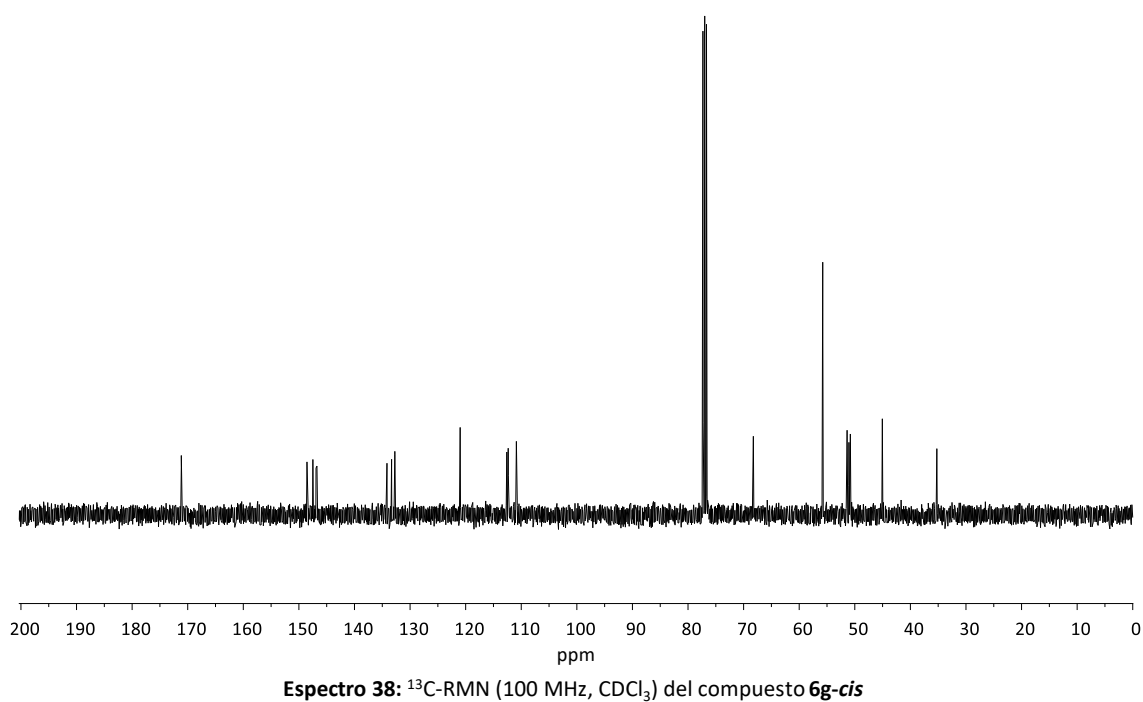
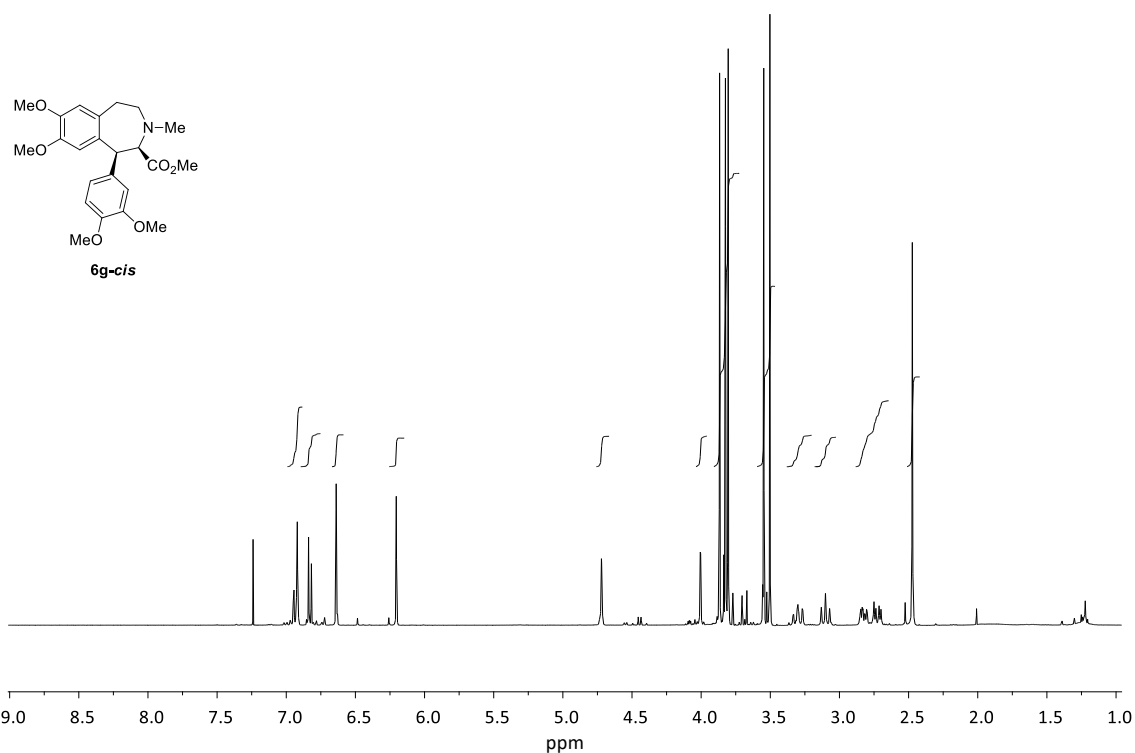
Espectro 31: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6f-trans**

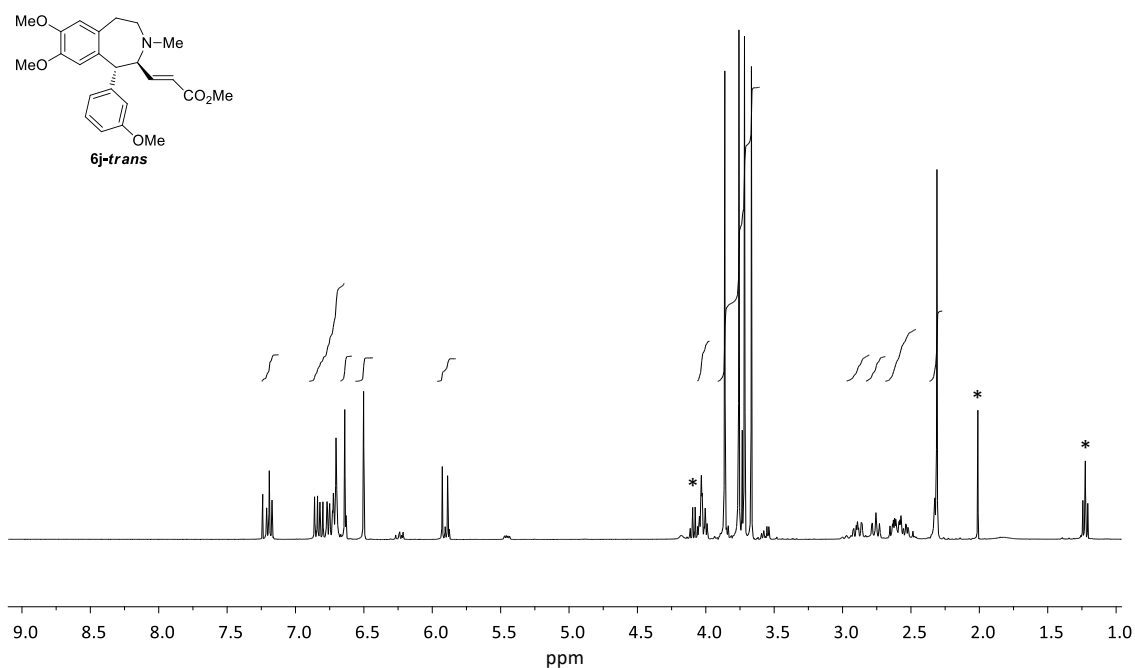
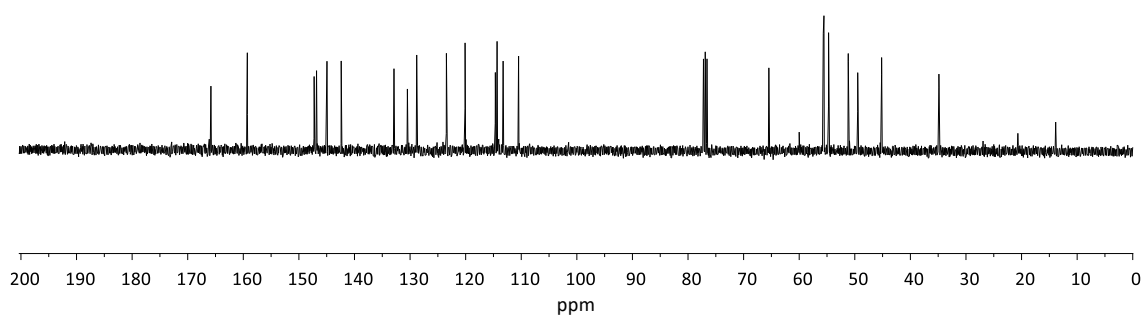


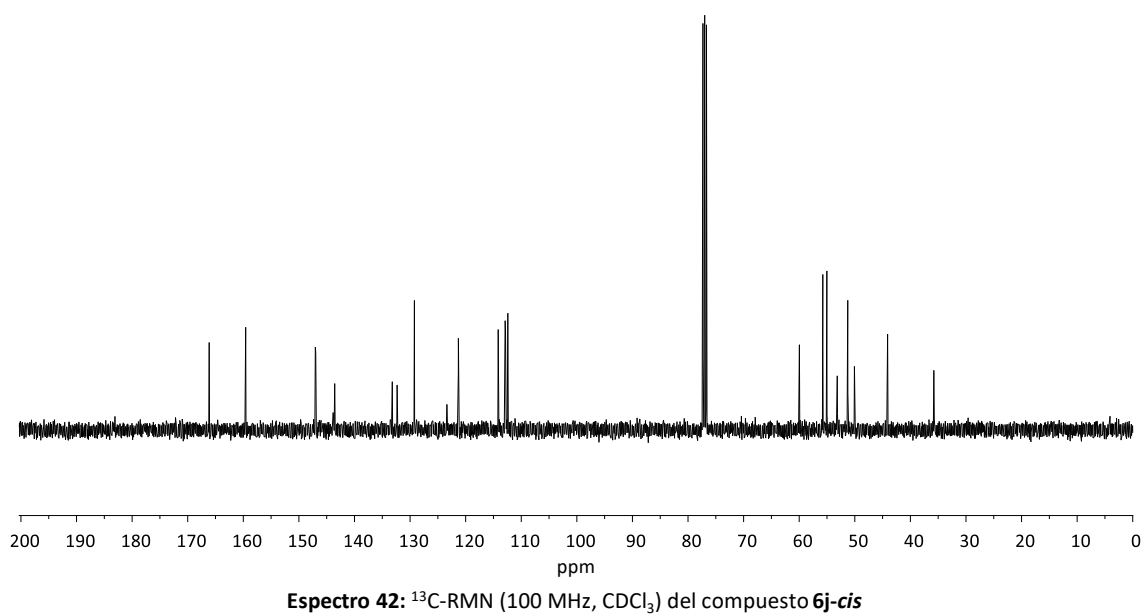
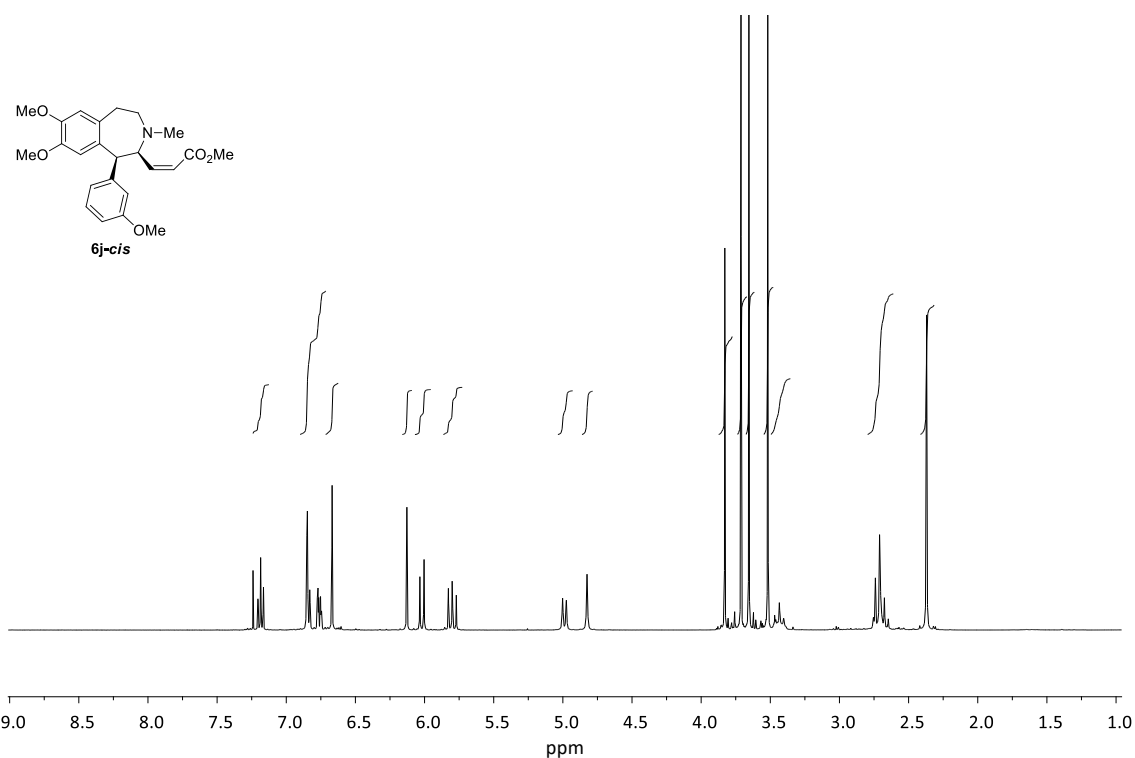
Espectro 32: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6f-trans**

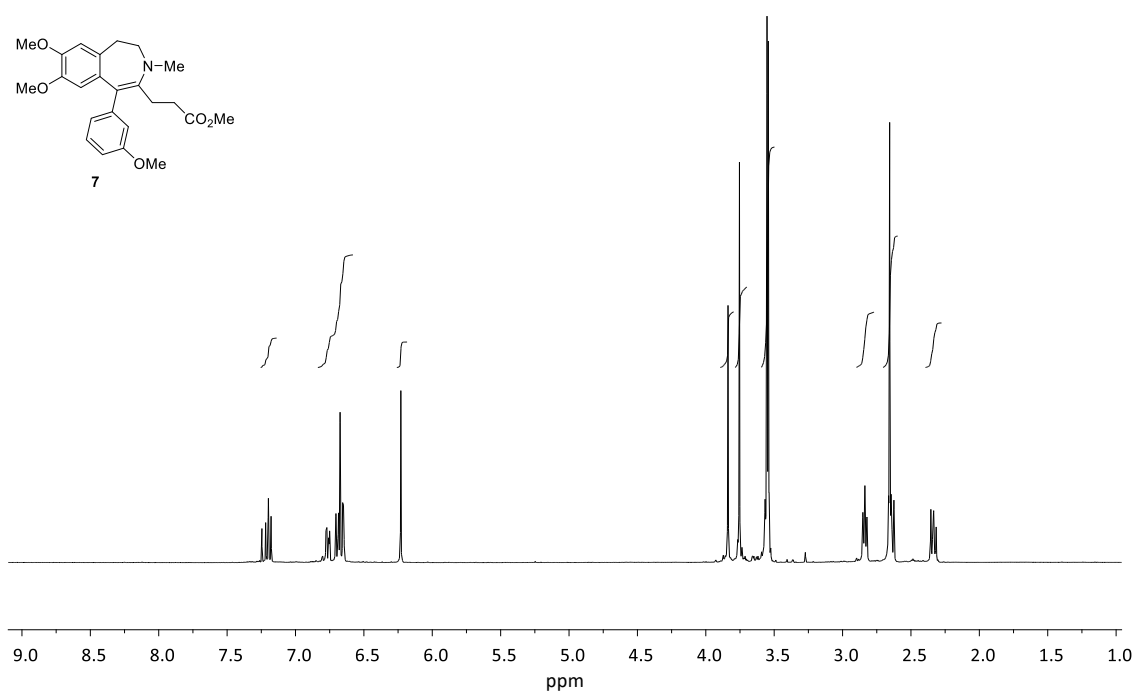
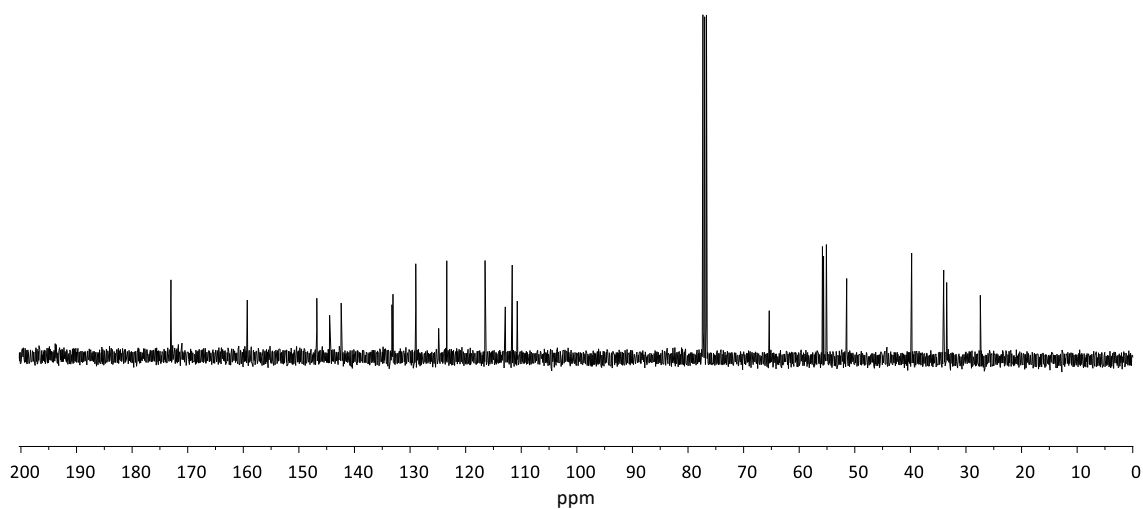


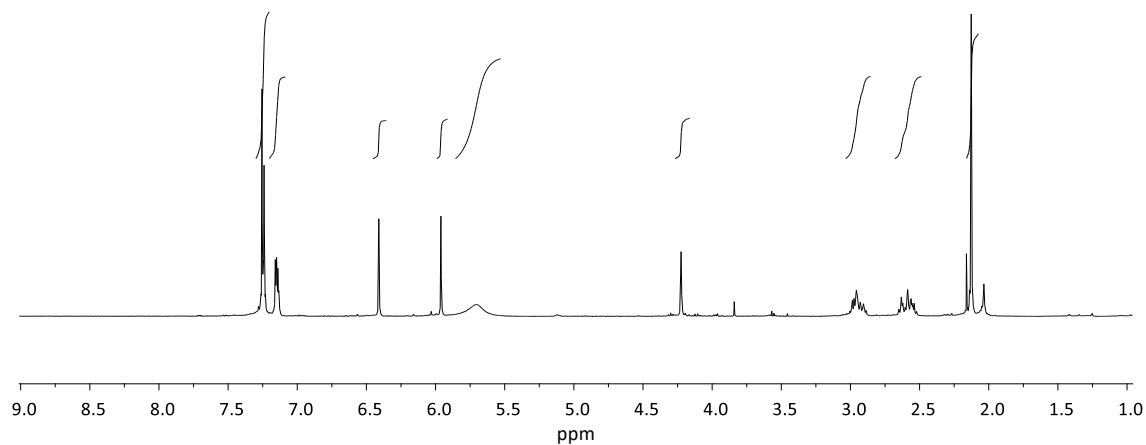
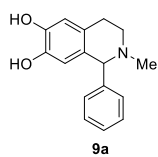




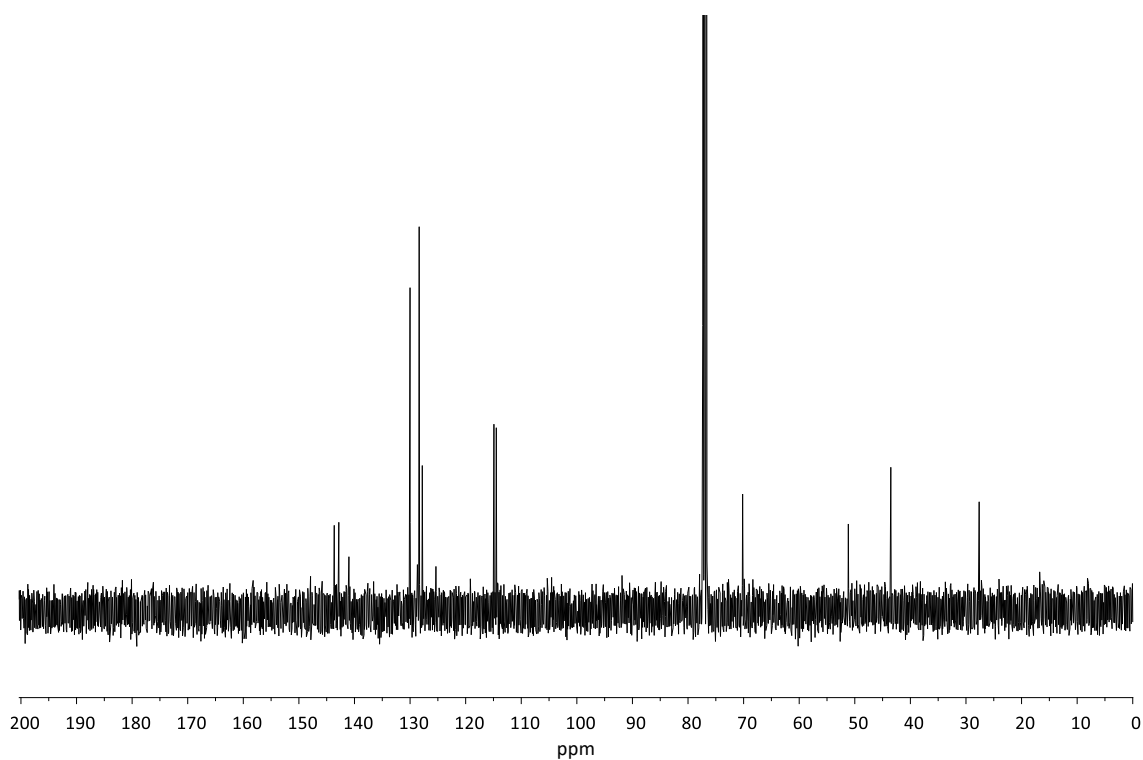
Espectro 39: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6j-trans**Espectro 40: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6j-trans**



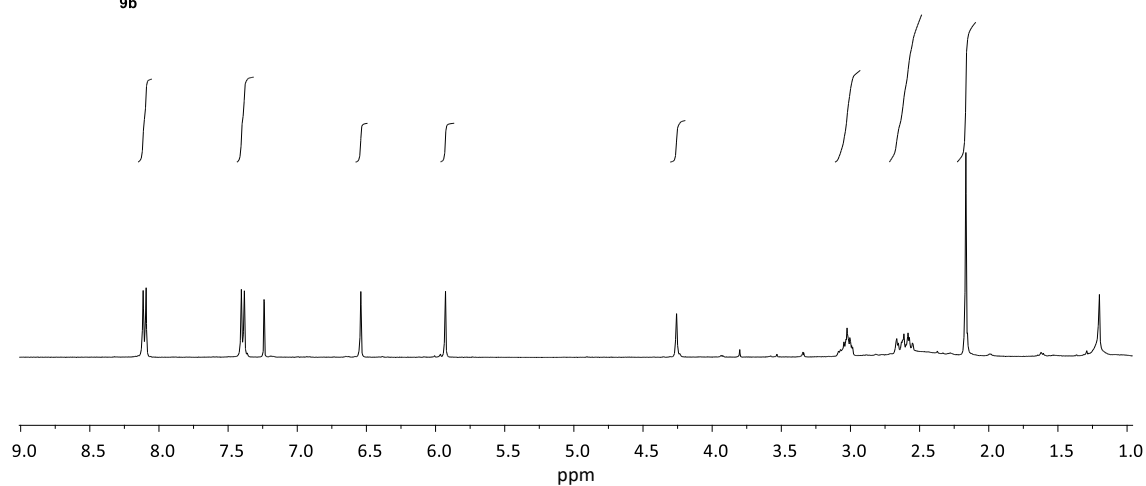
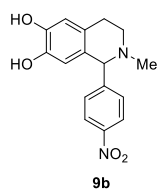
Espectro 43: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **7**Espectro 44: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **7**



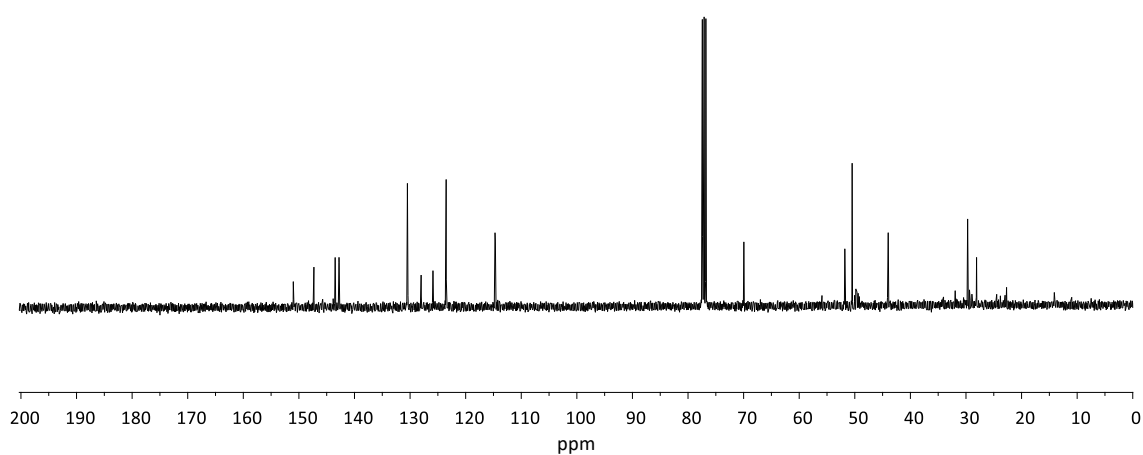
Espectro 45: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto 9a



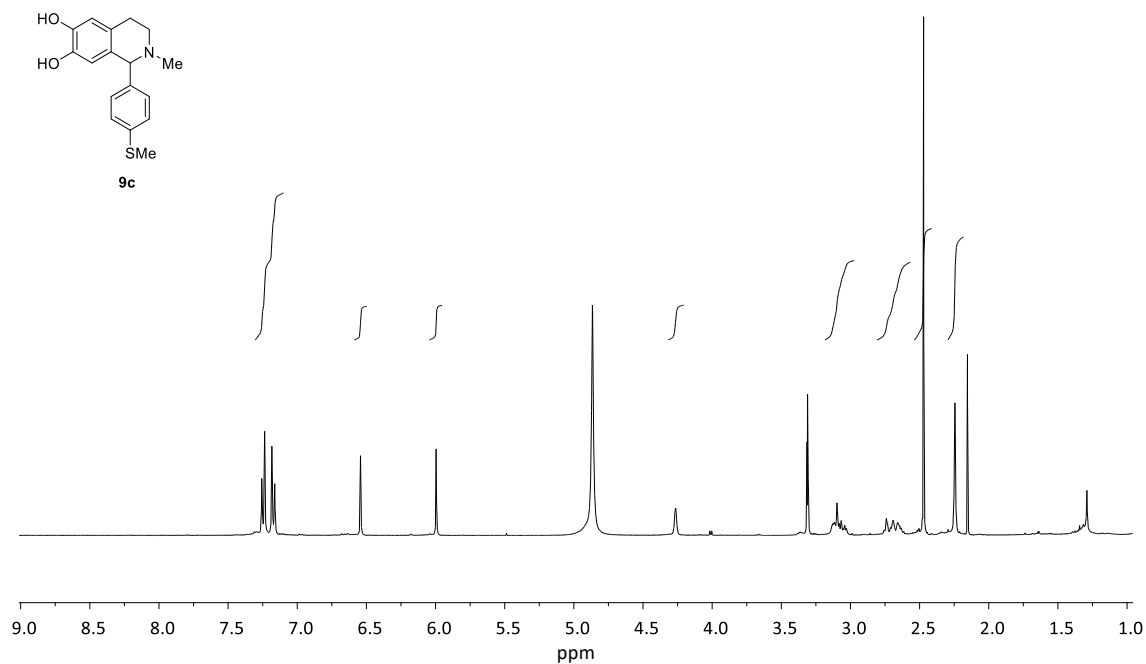
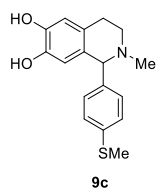
Espectro 46: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto 9a



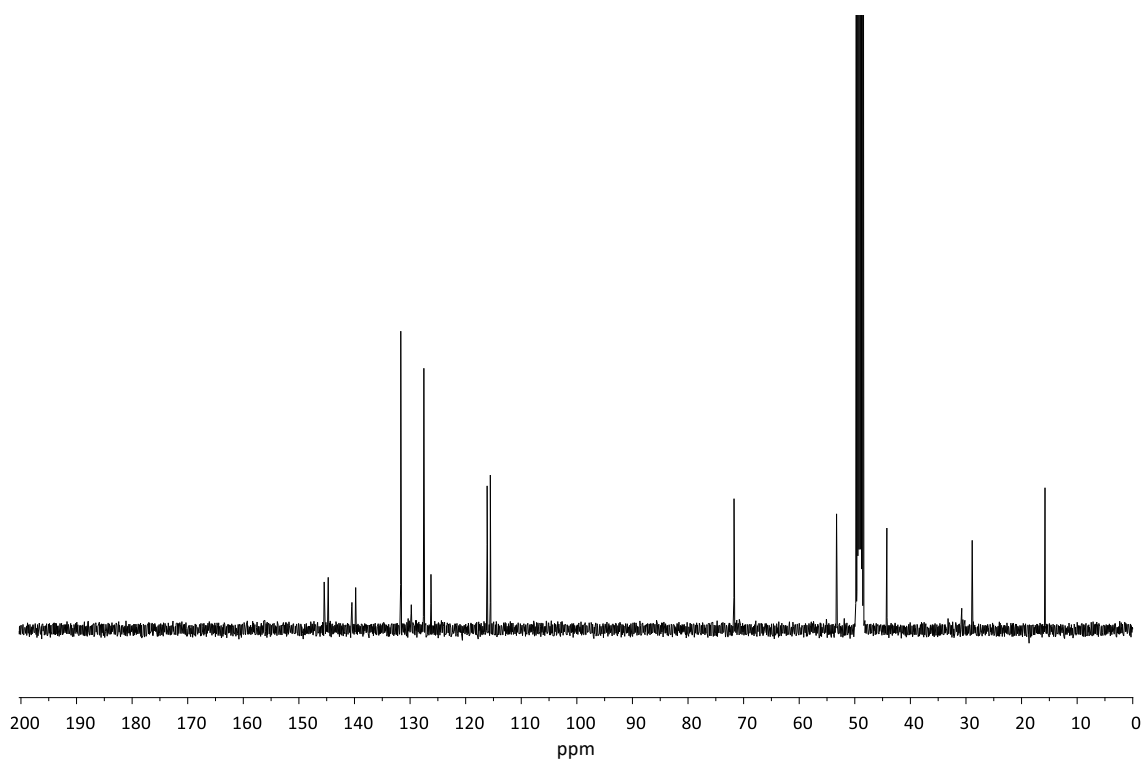
Espectro 47: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **9b**



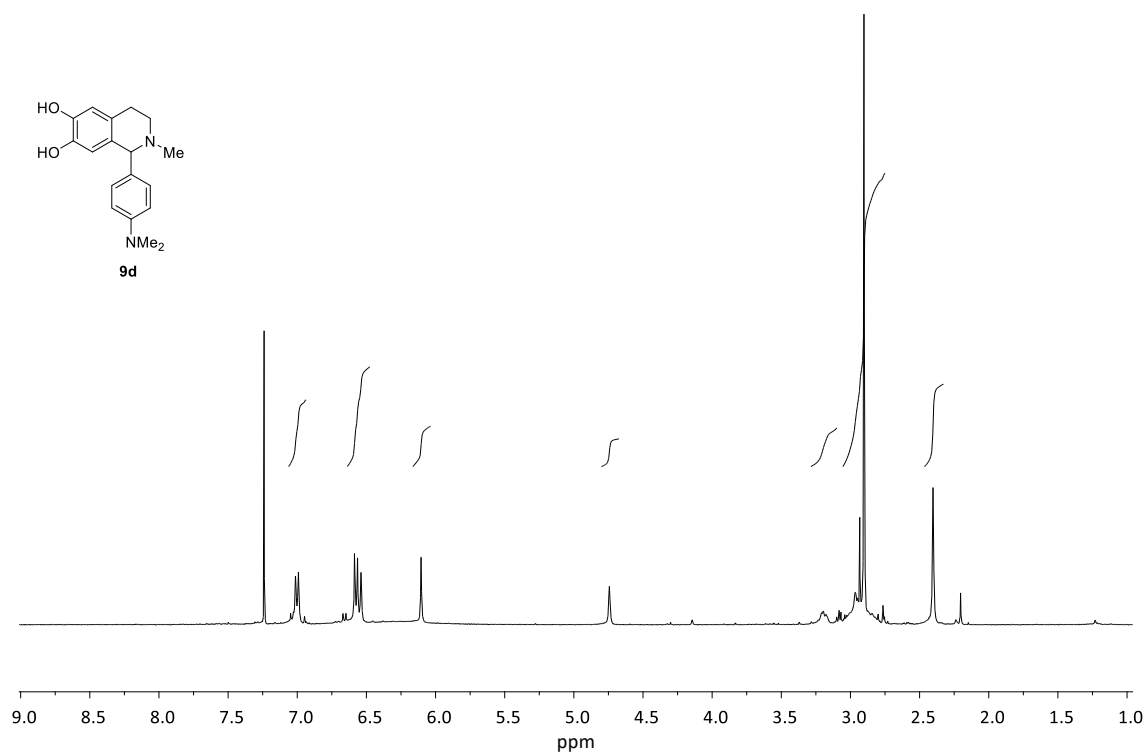
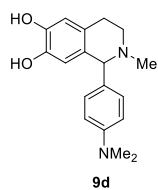
Espectro 48: ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **9b**



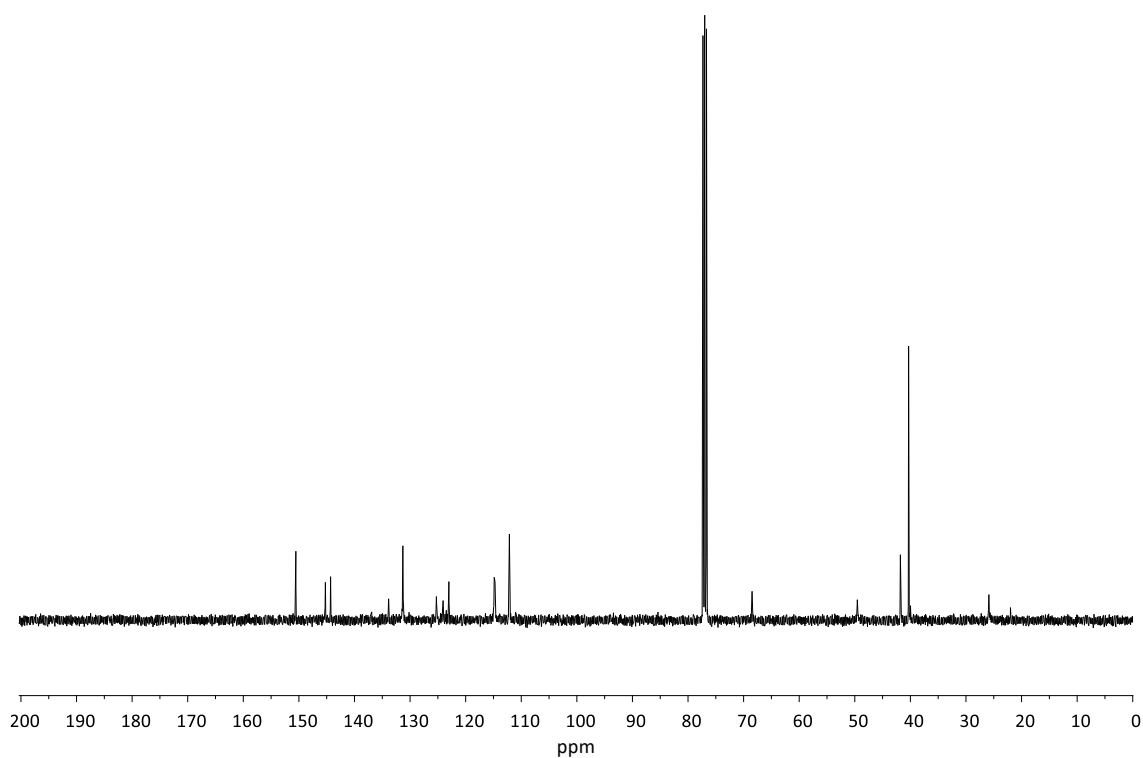
Espectro 49: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) del compuesto 9c



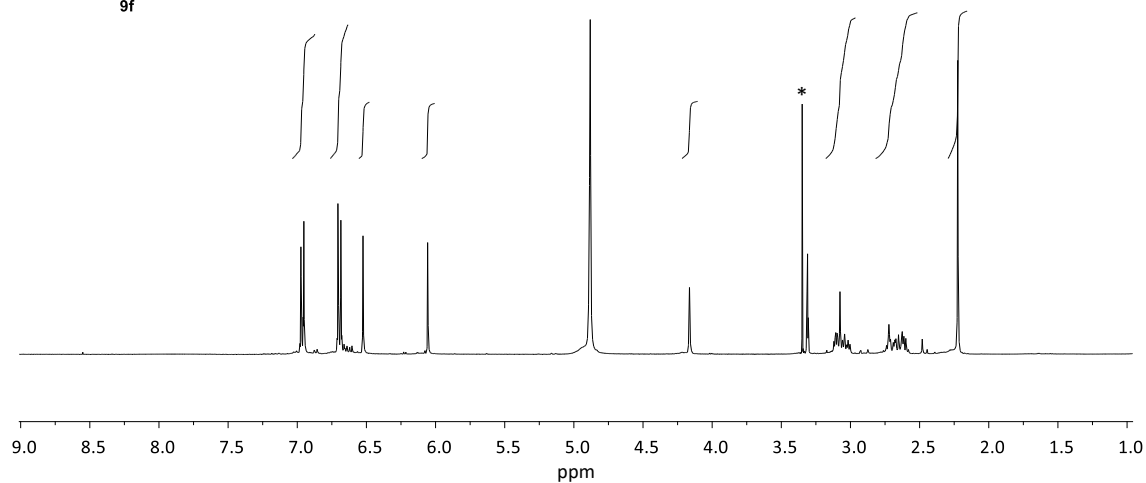
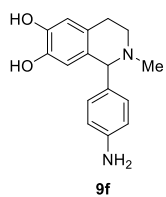
Espectro 50: ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) del compuesto 9c



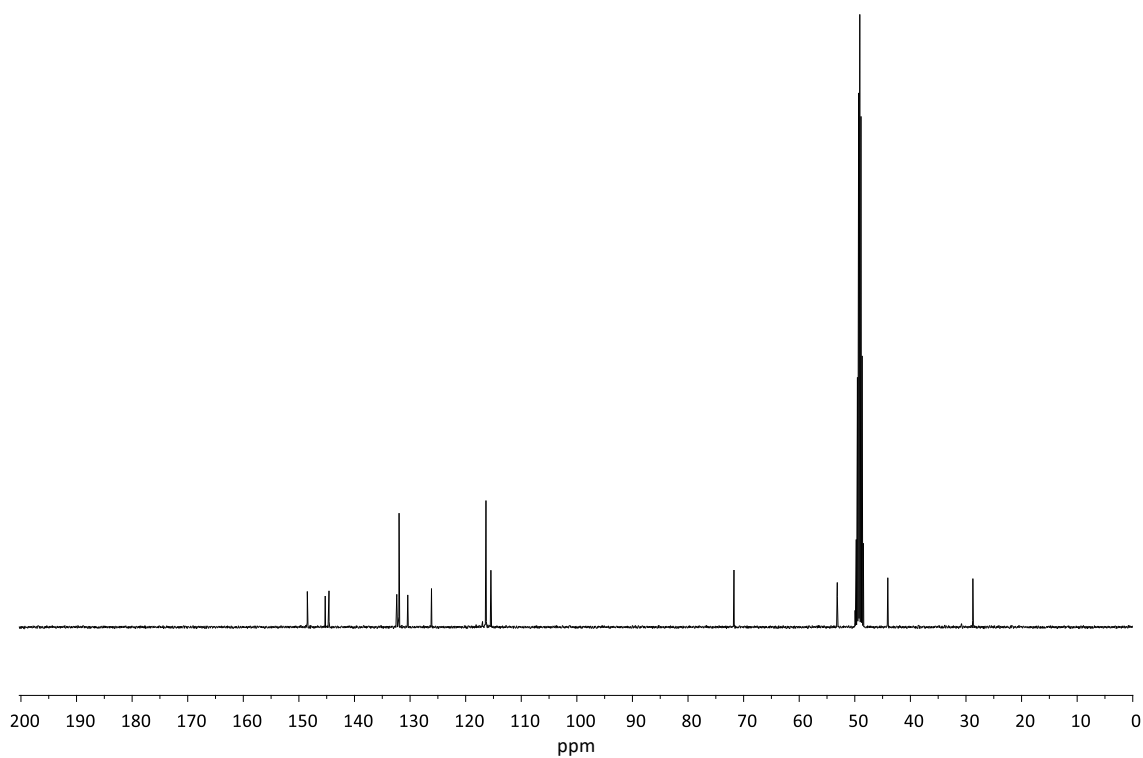
Espectro 51: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **9d**



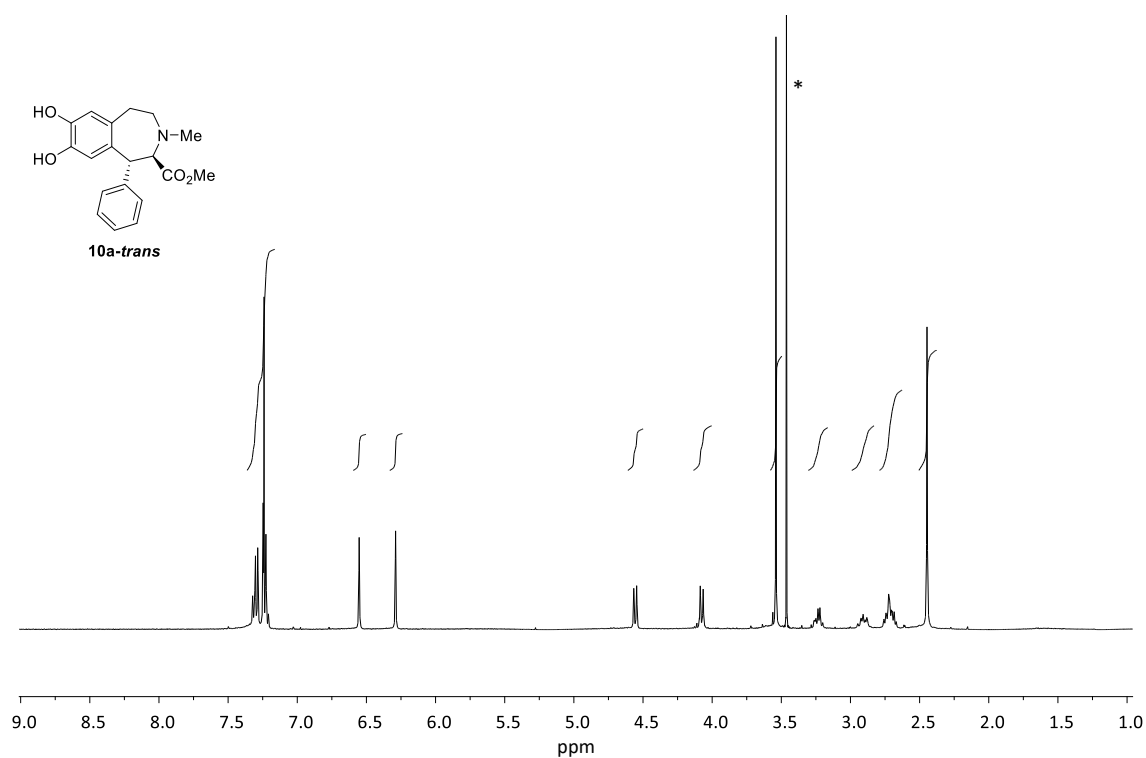
Espectro 52: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **9d**



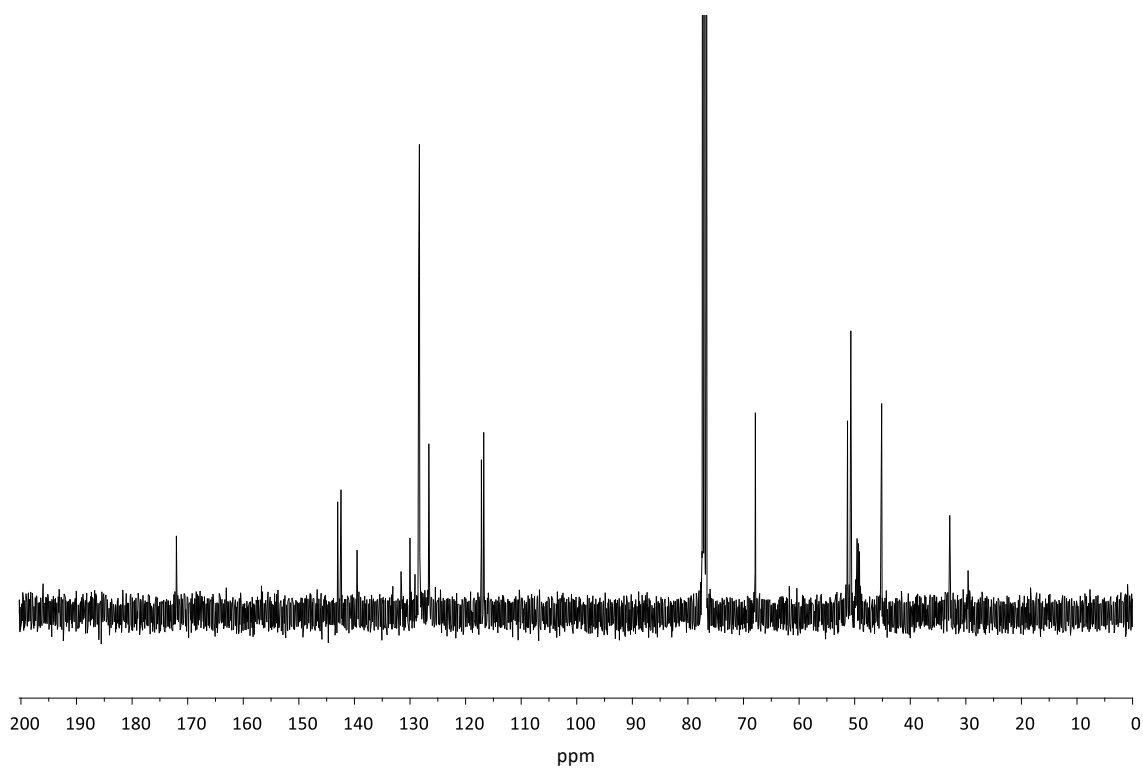
Espectro 53: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) del compuesto **9f**



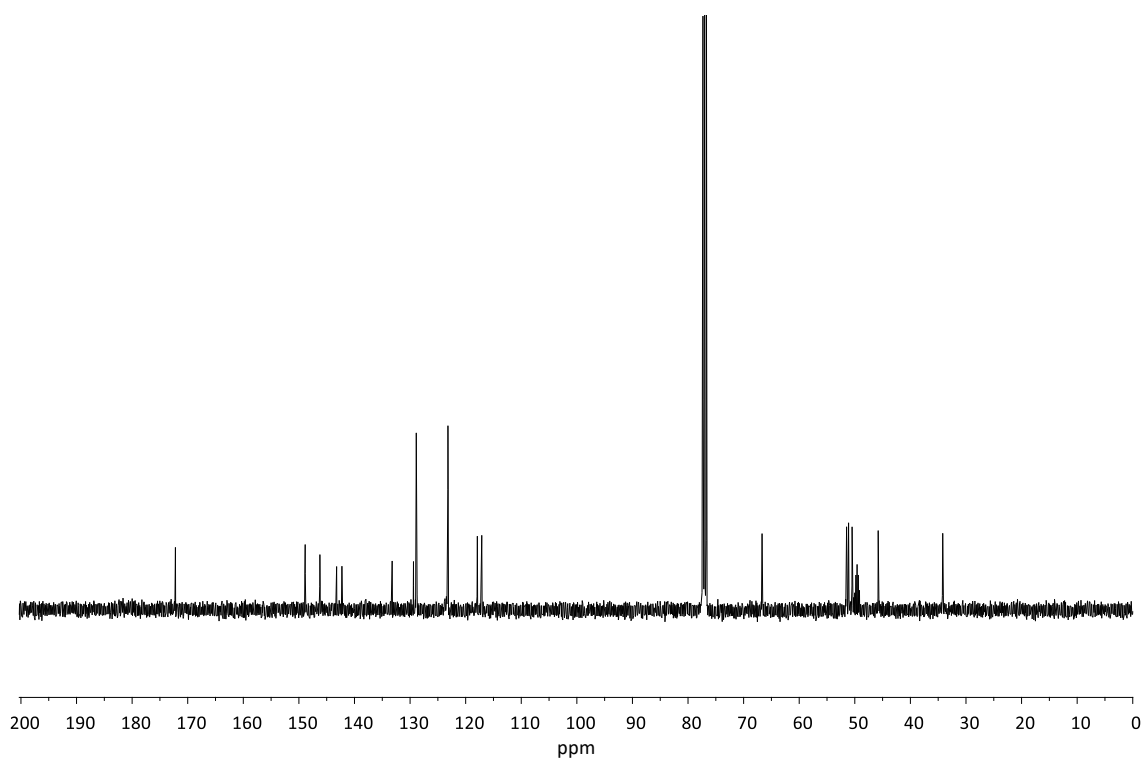
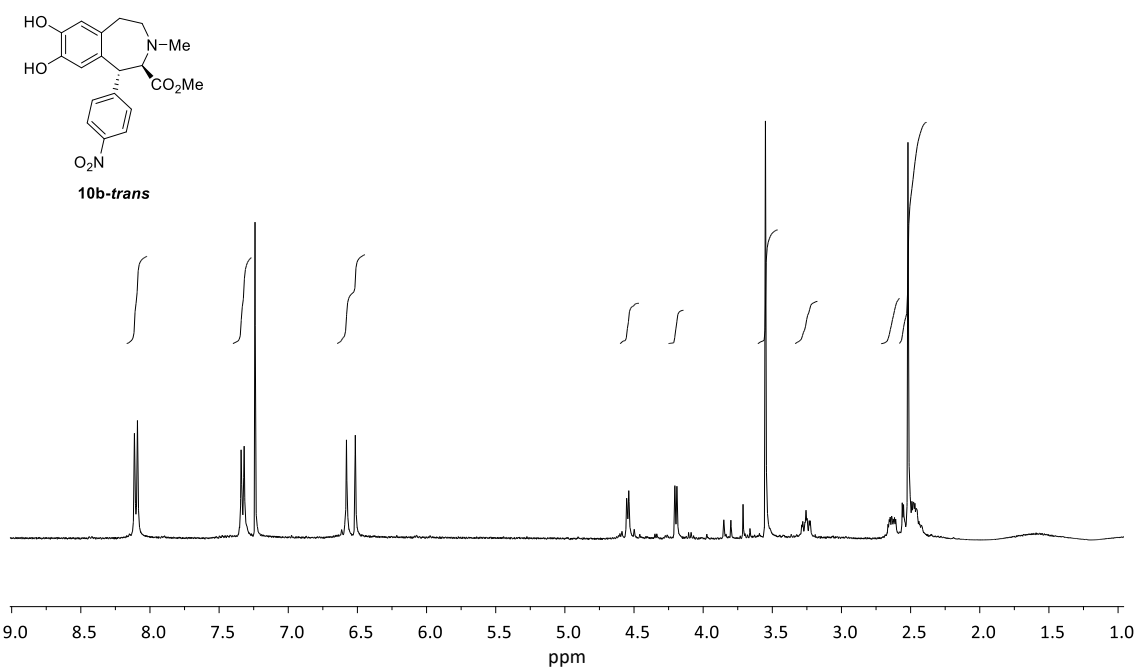
Espectro 54: ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) del compuesto **9f**

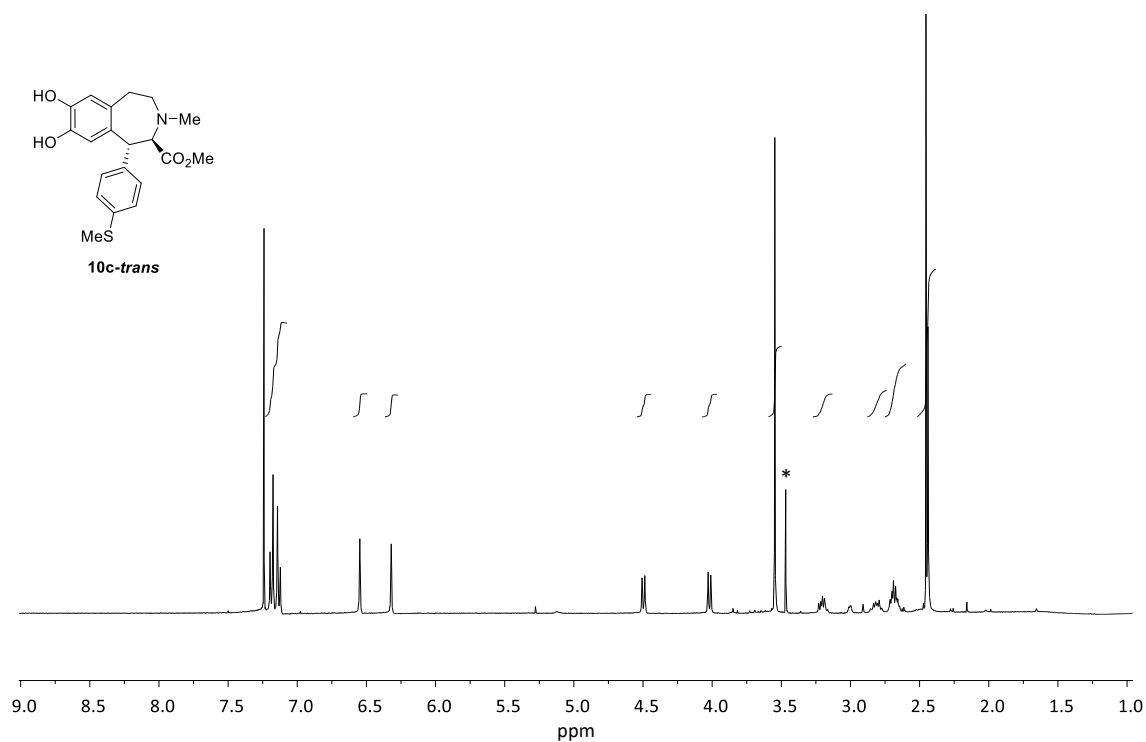
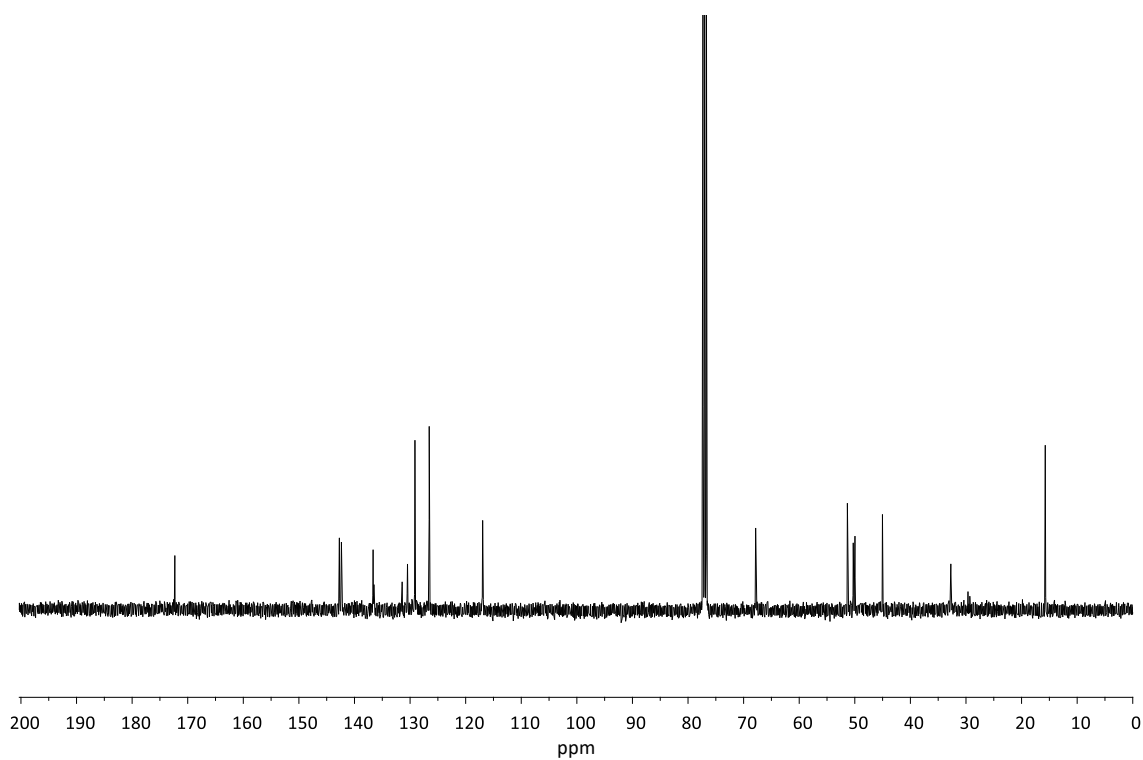


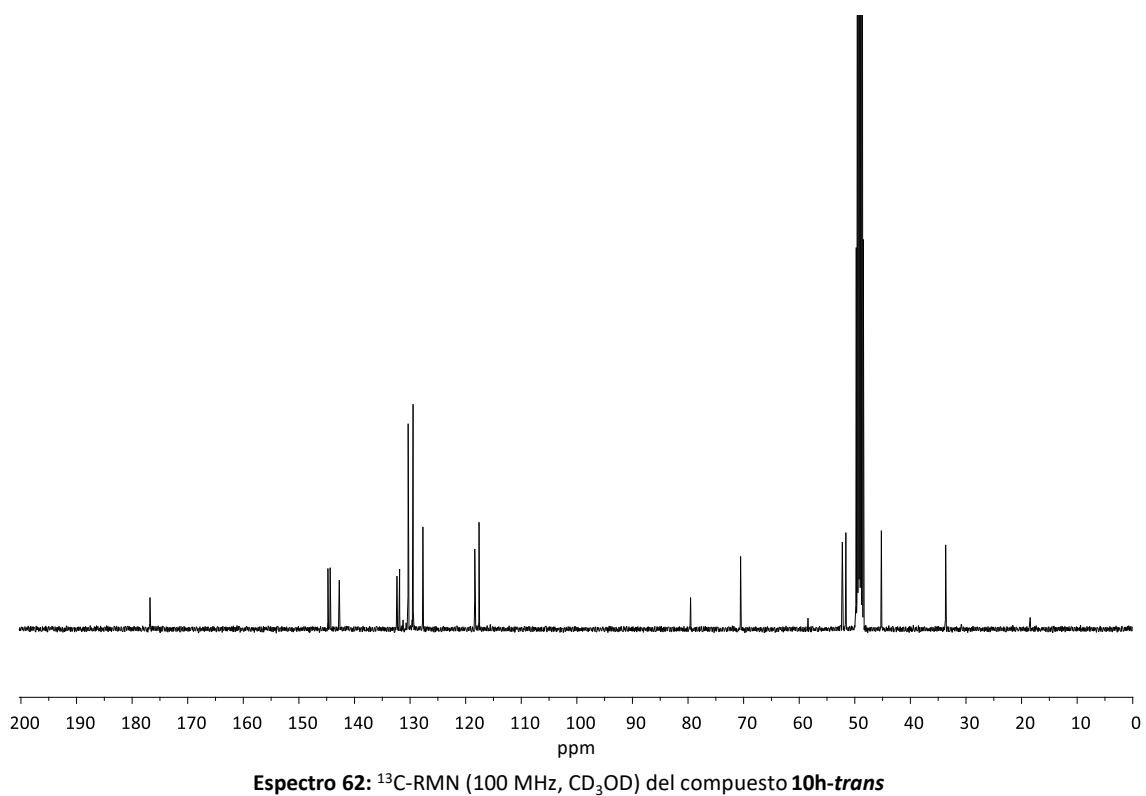
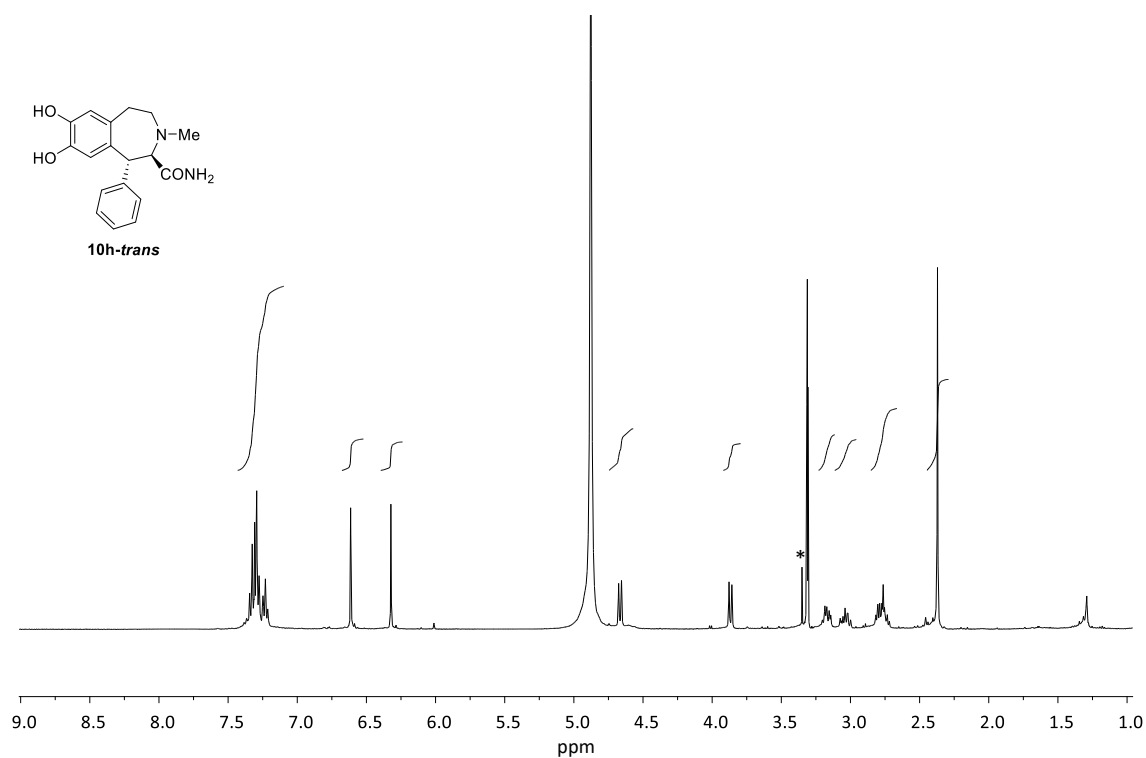
Espectro 55: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **10a-trans**

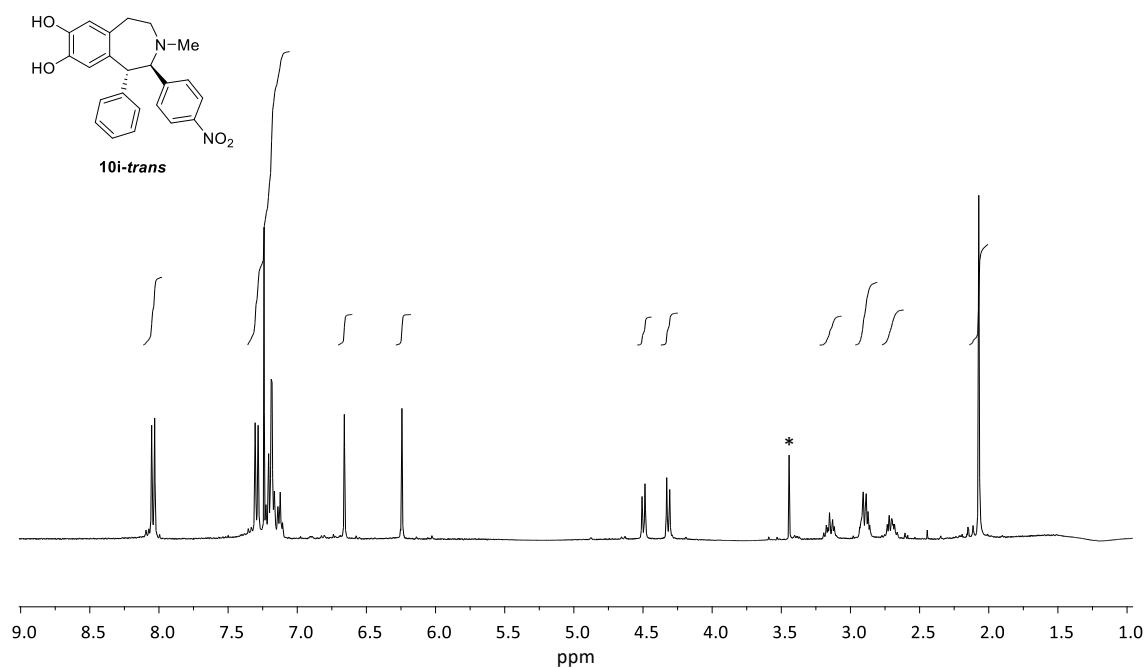


Espectro 56: ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **10a-trans**

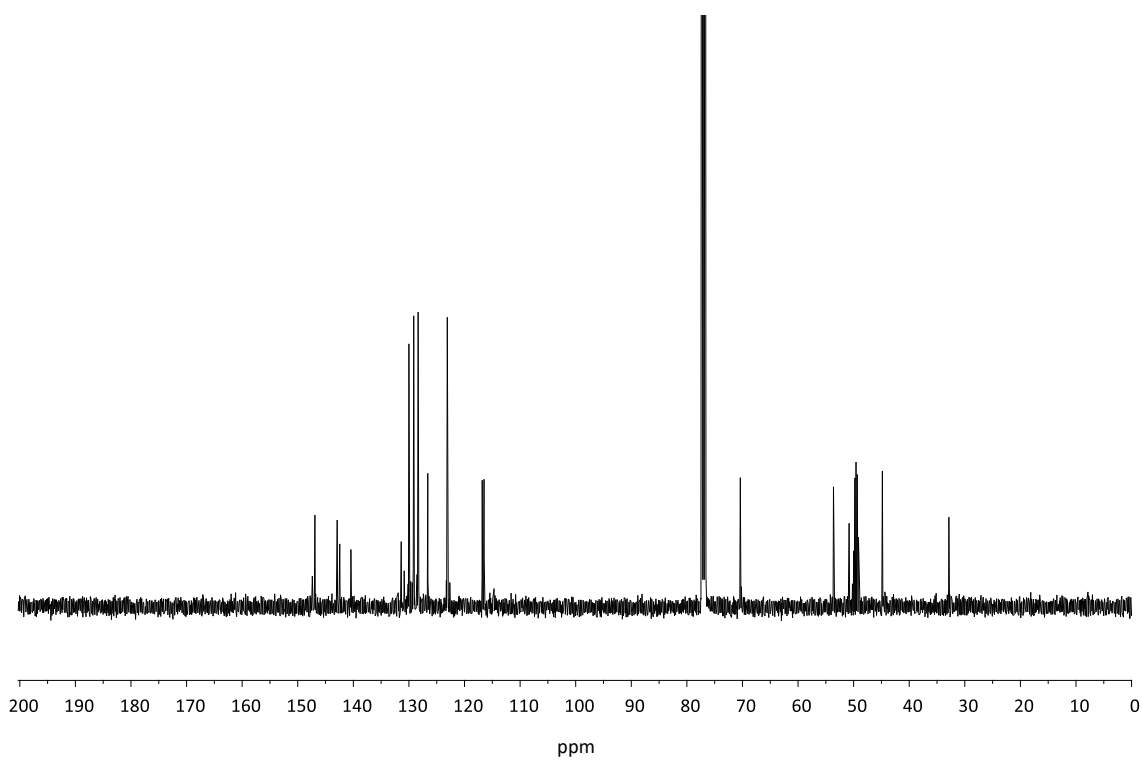


Espectro 59: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **10c-trans**Espectro 60: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **10c-trans**

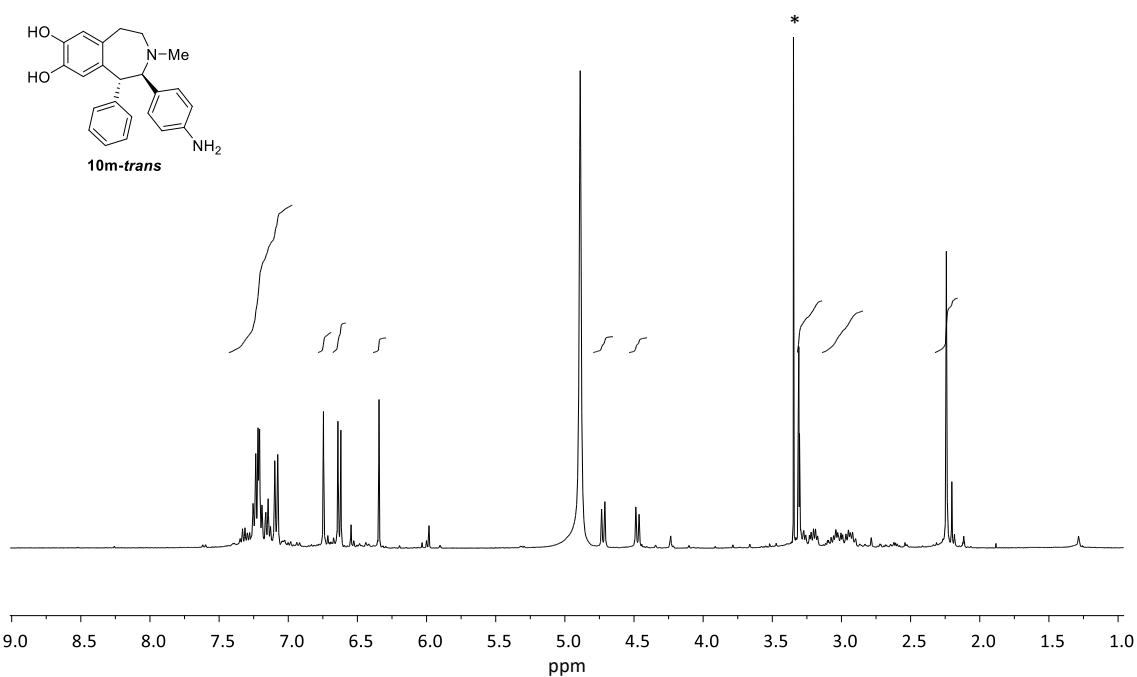




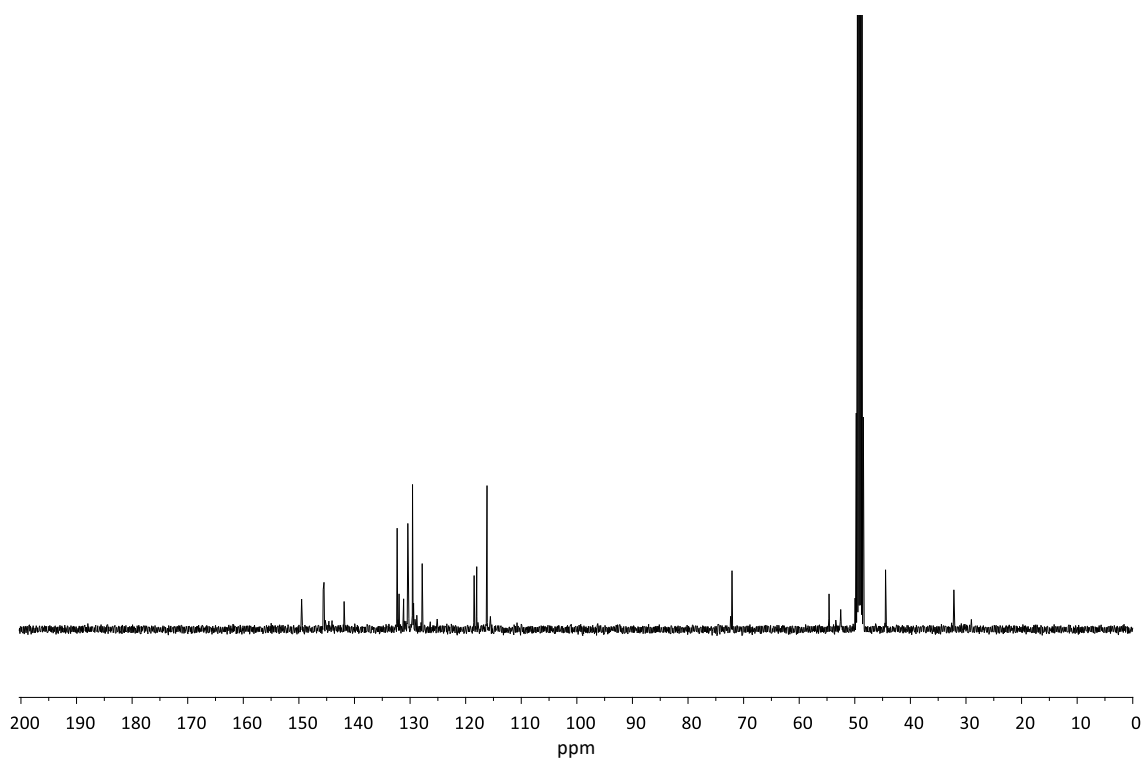
Espectro 63: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **10i-trans**



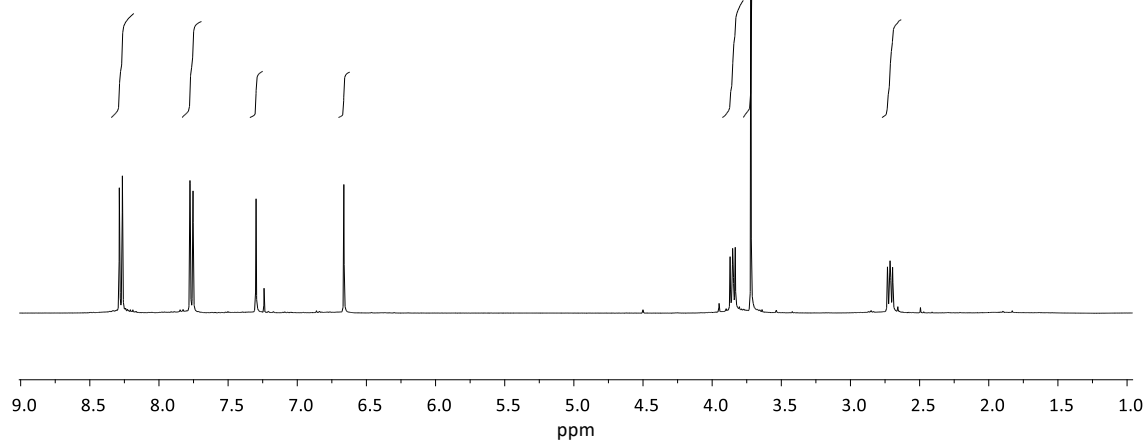
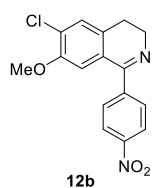
Espectro 64: ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **10i-trans**



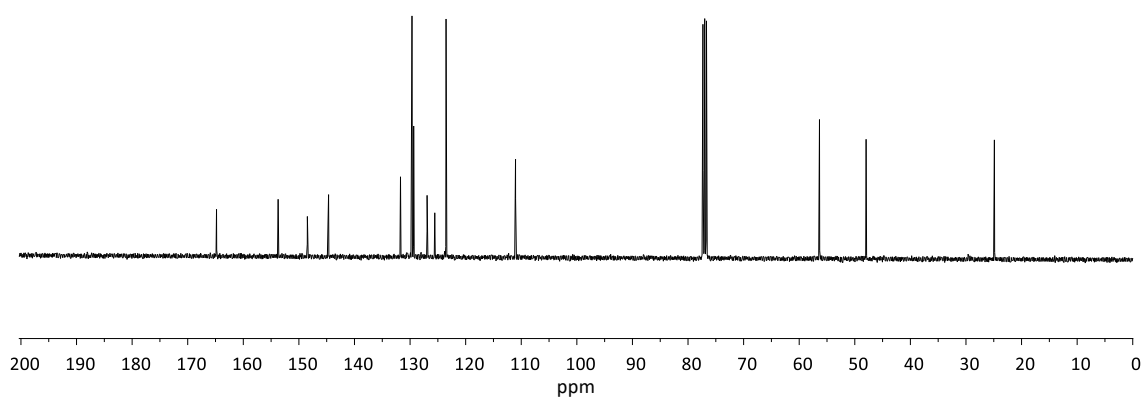
Espectro 65: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) del compuesto **10m-trans**



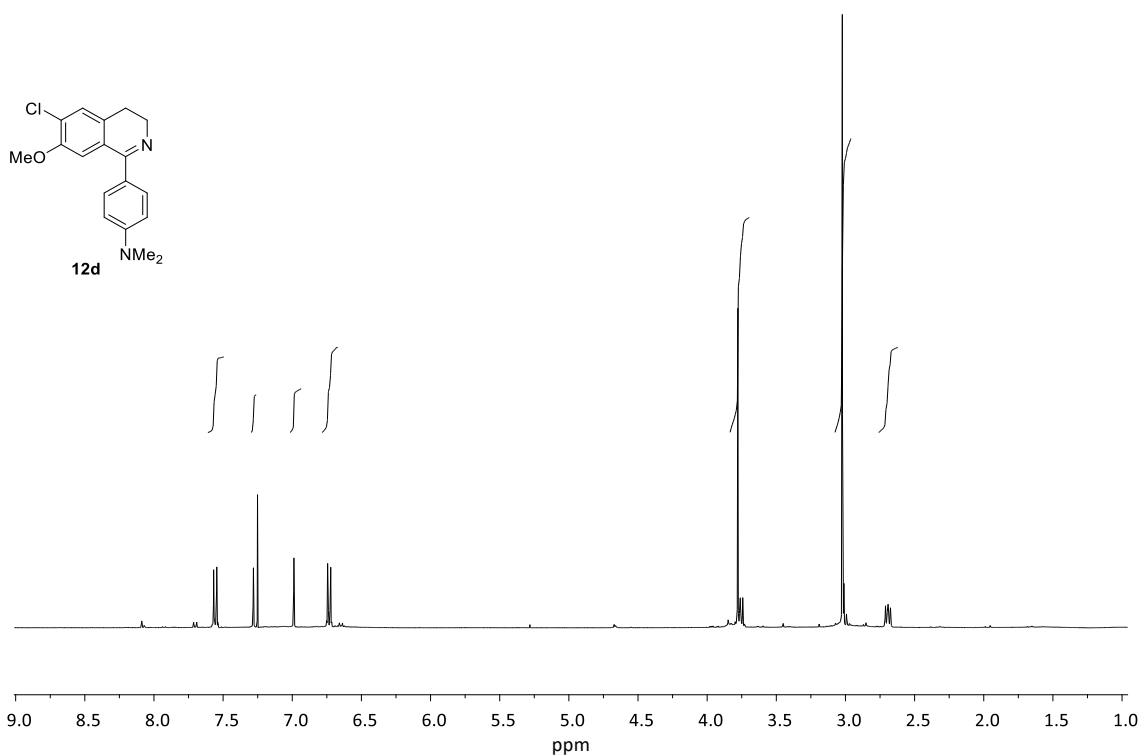
Espectro 66: ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) del compuesto **10m-trans**



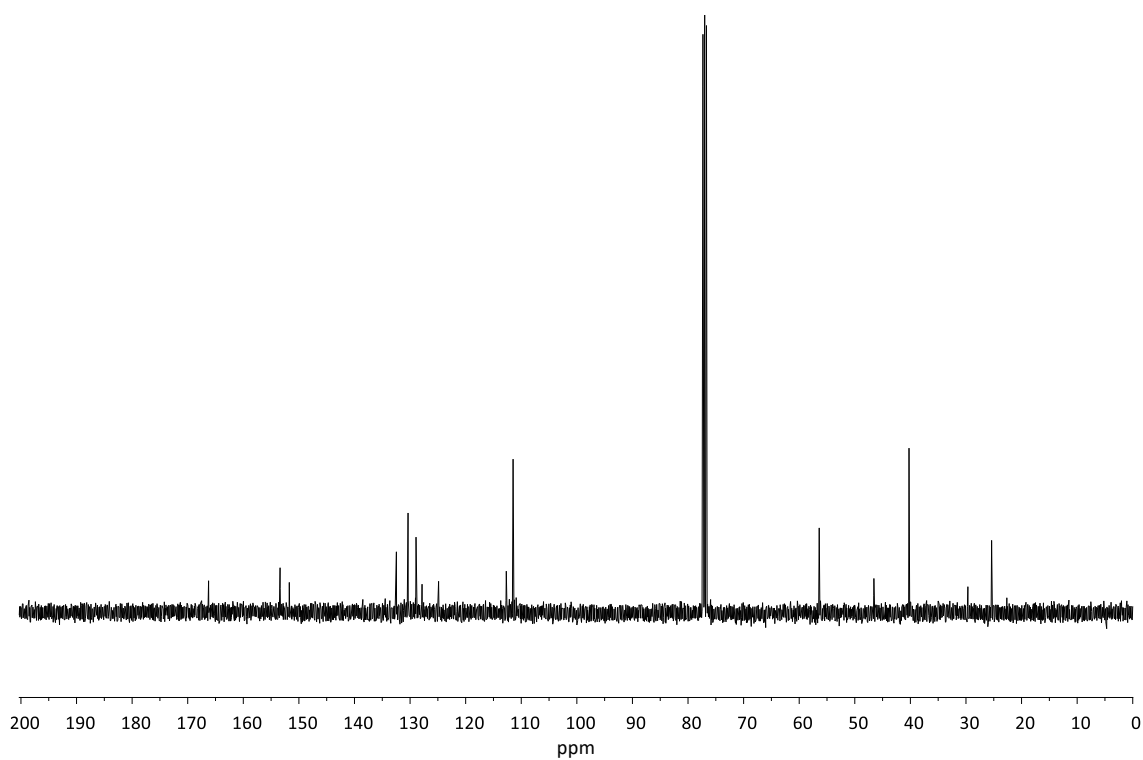
Espectro 67: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **12b**



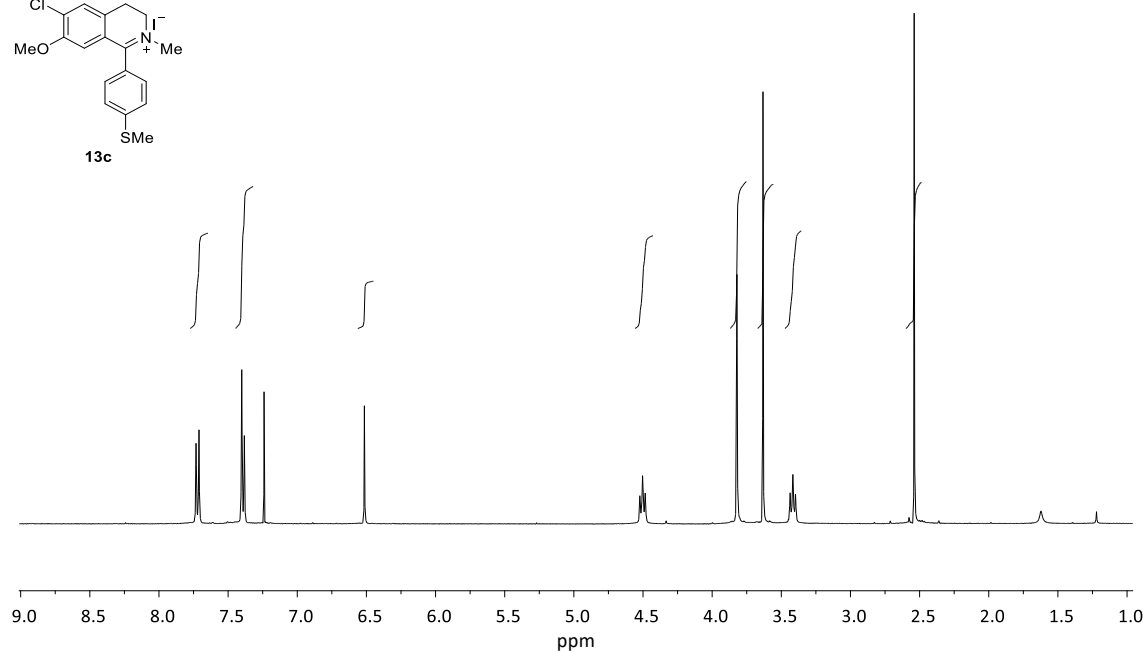
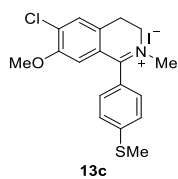
Espectro 68: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **12b**



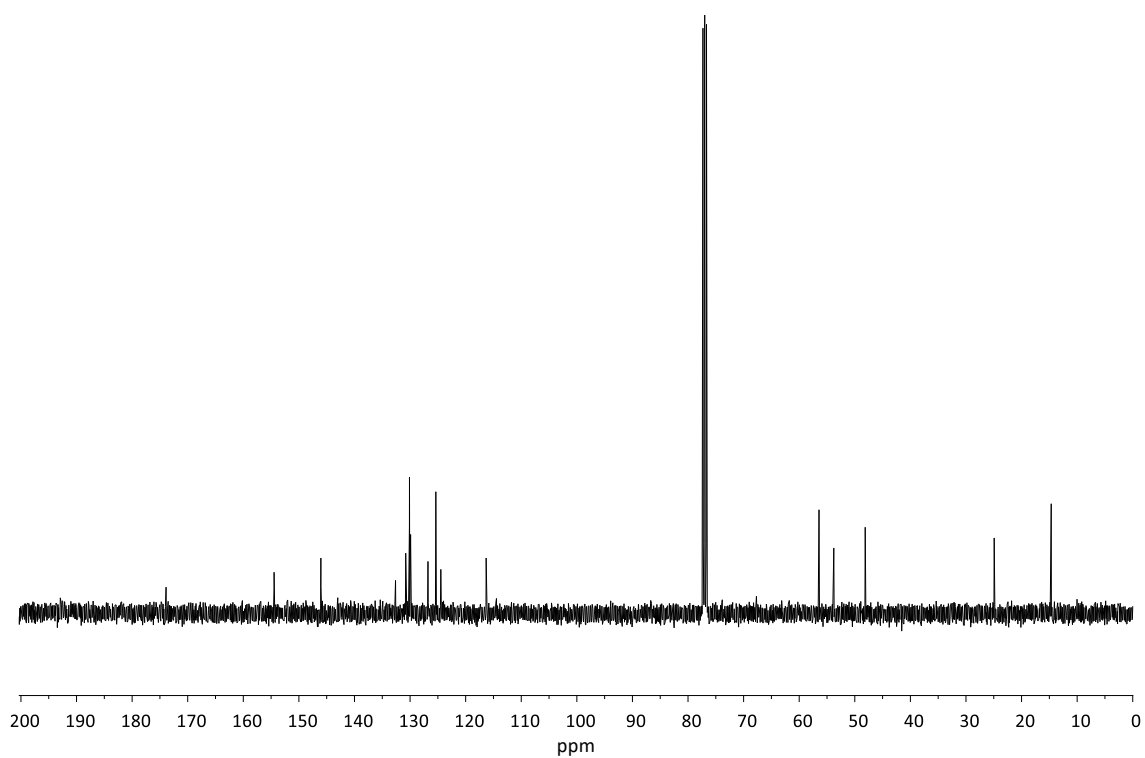
Espectro 69: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **12d**



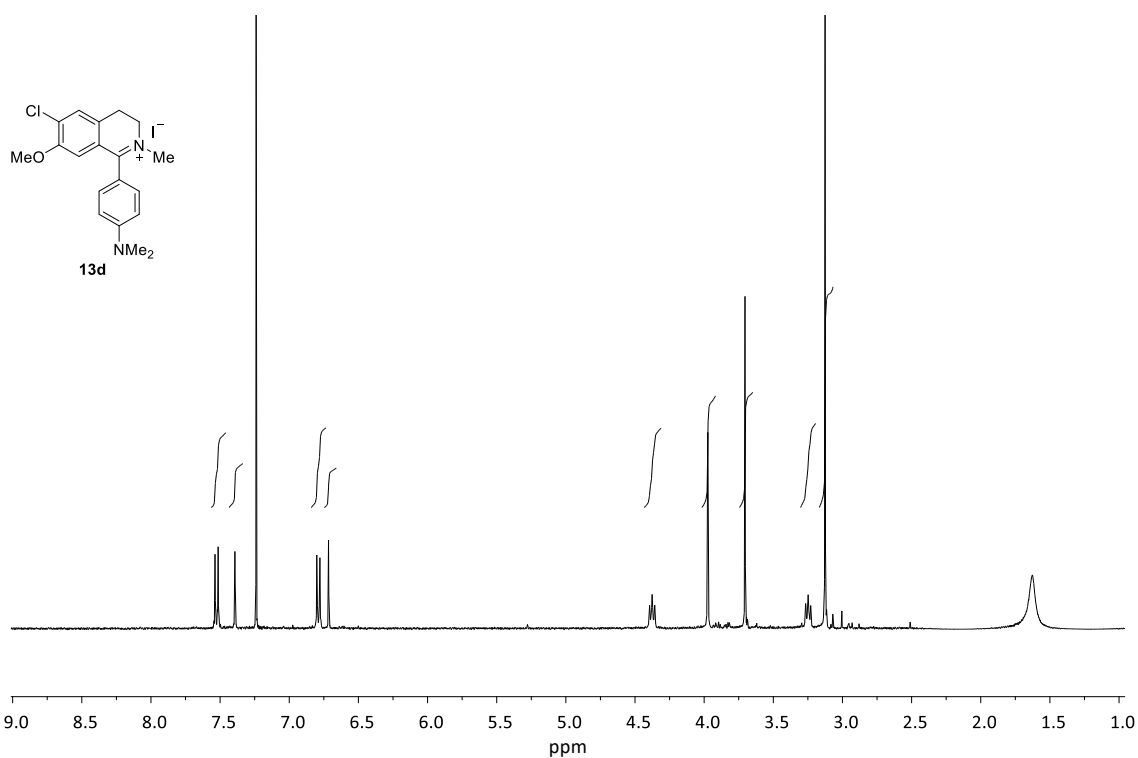
Espectro 70: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **12d**



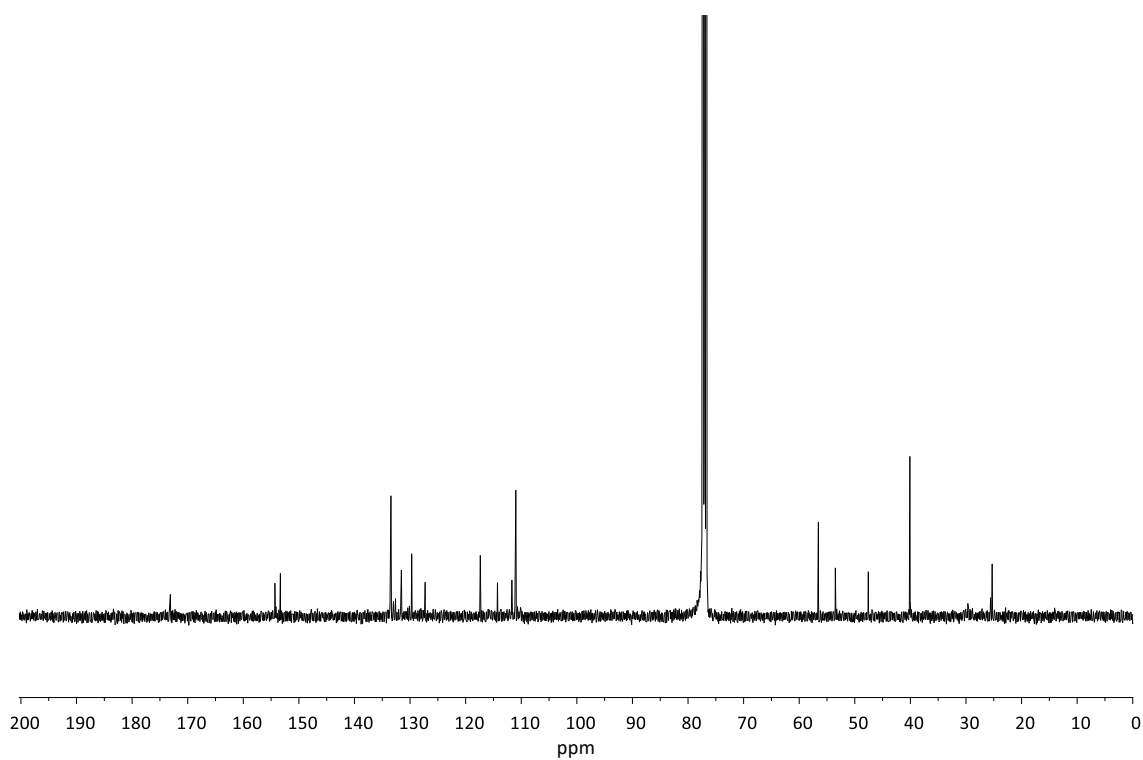
Espectro 71: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **13c**



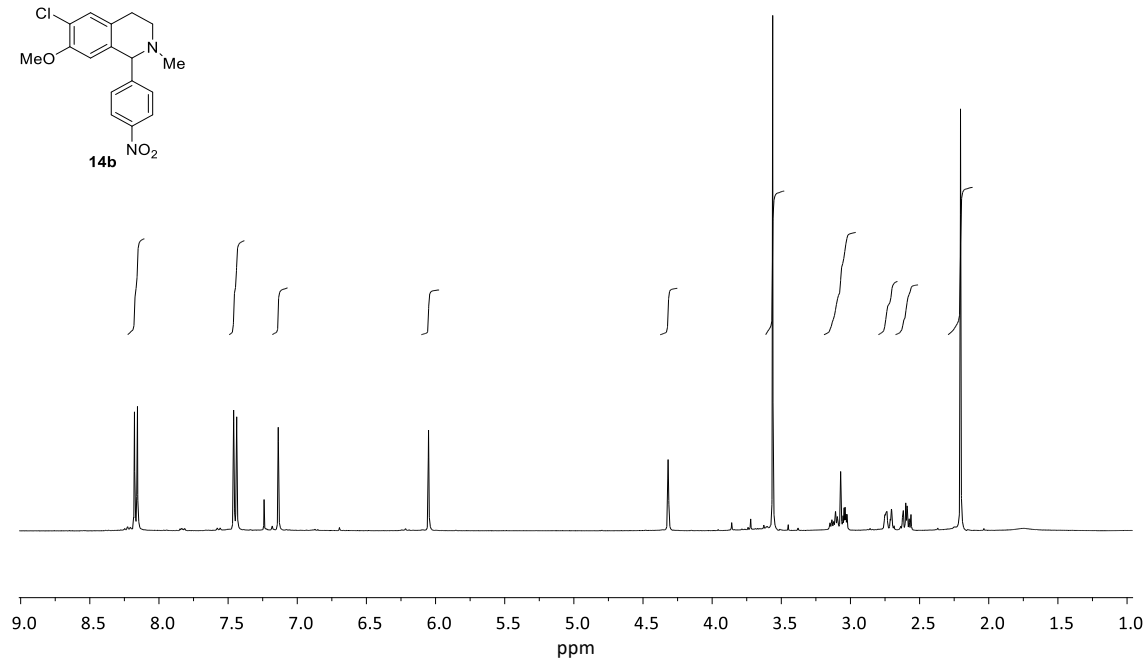
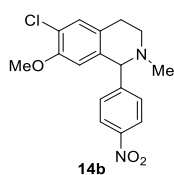
Espectro 72: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **13c**



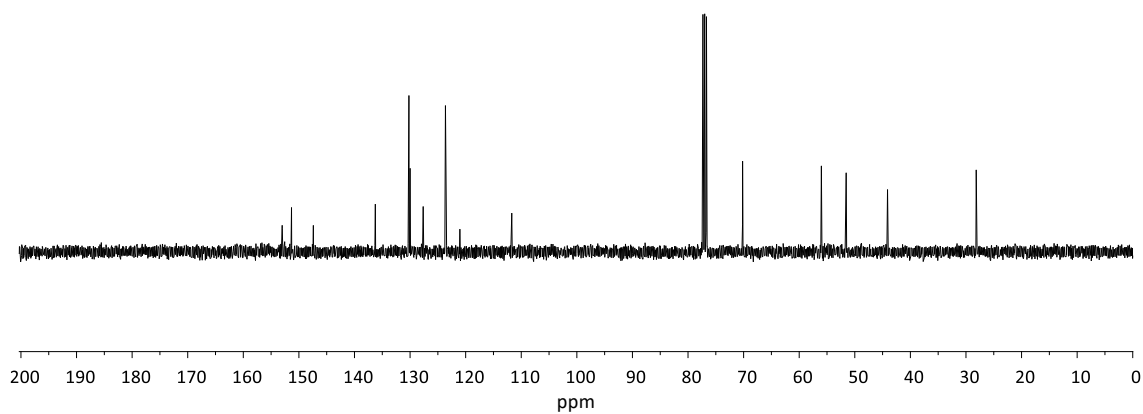
Espectro 73: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **13d**



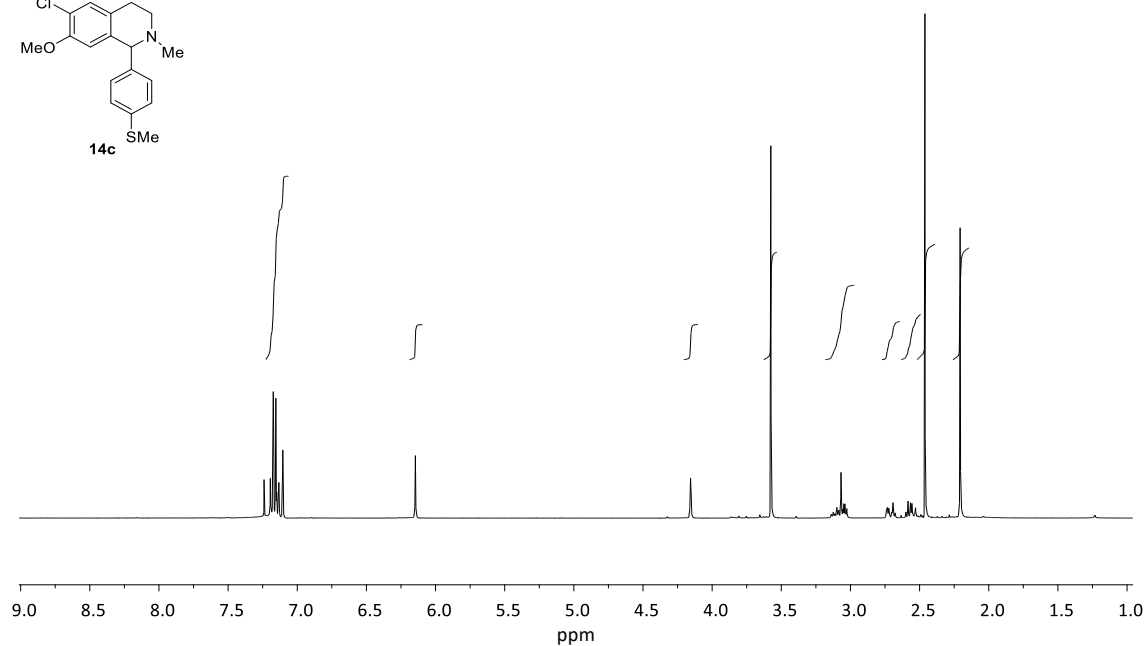
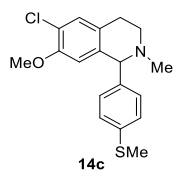
Espectro 74: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **13d**



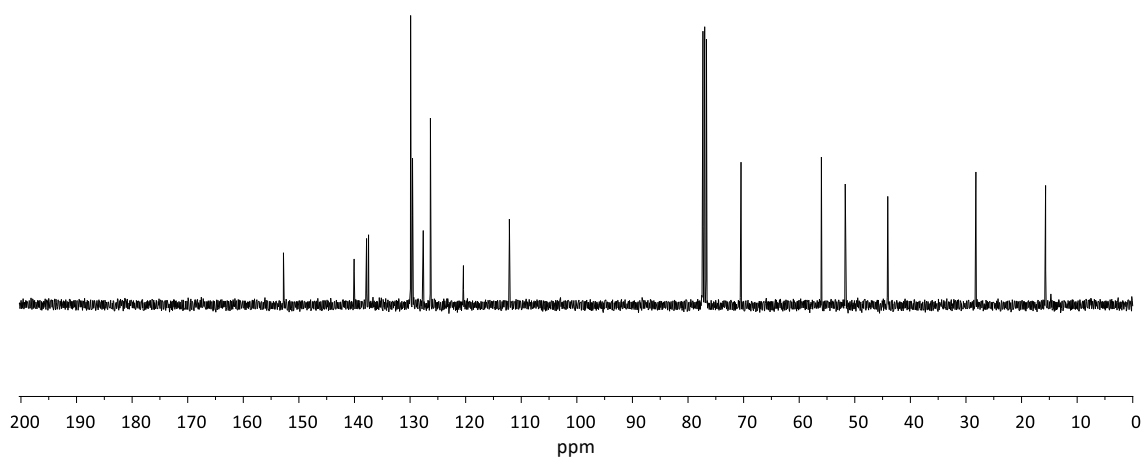
Espectro 75: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **14b**



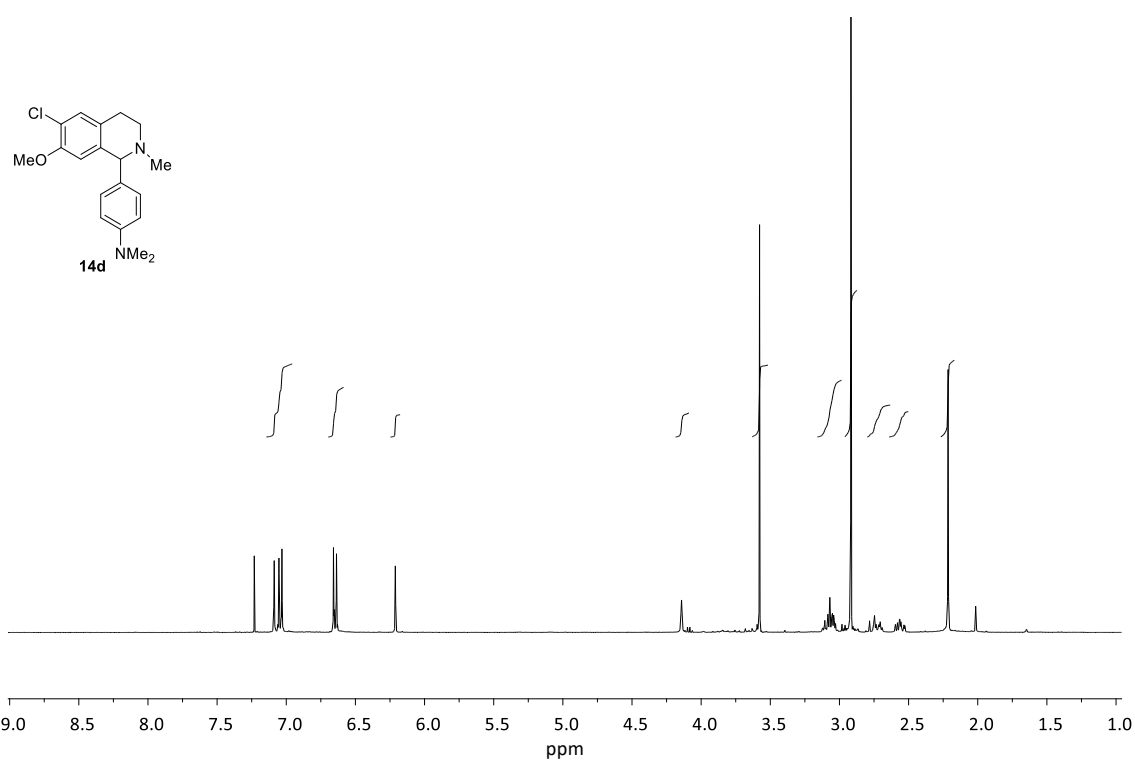
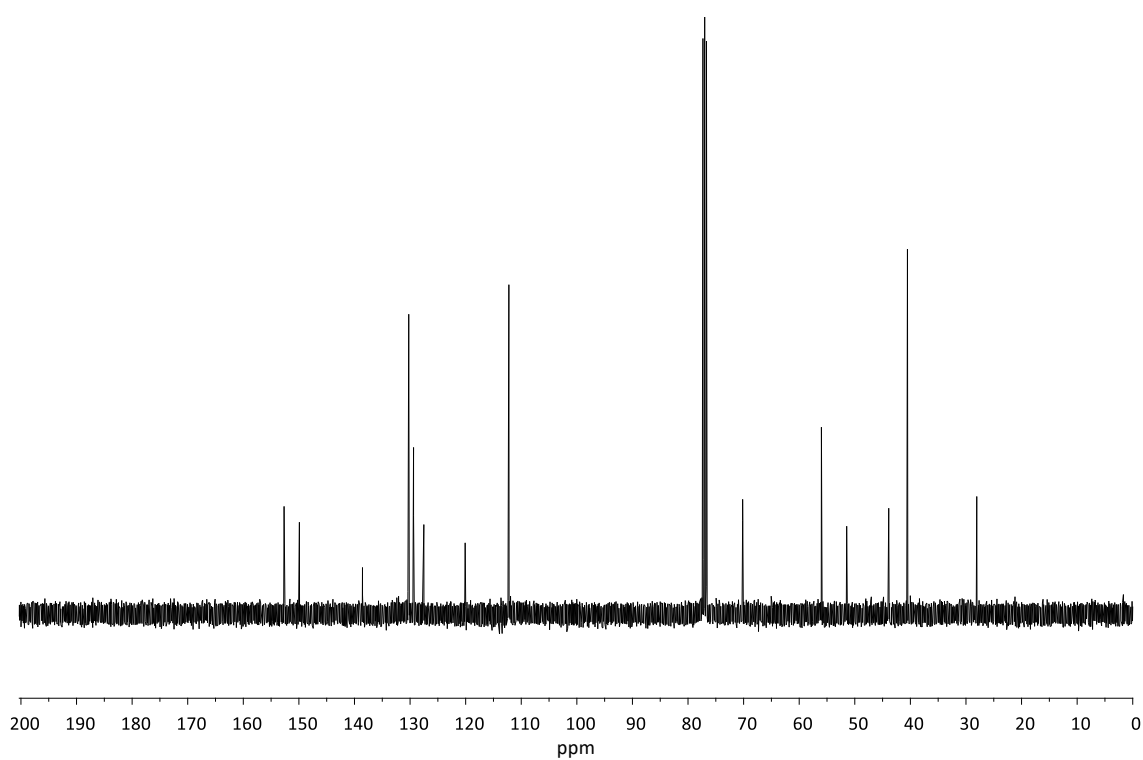
Espectro 76: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **14b**

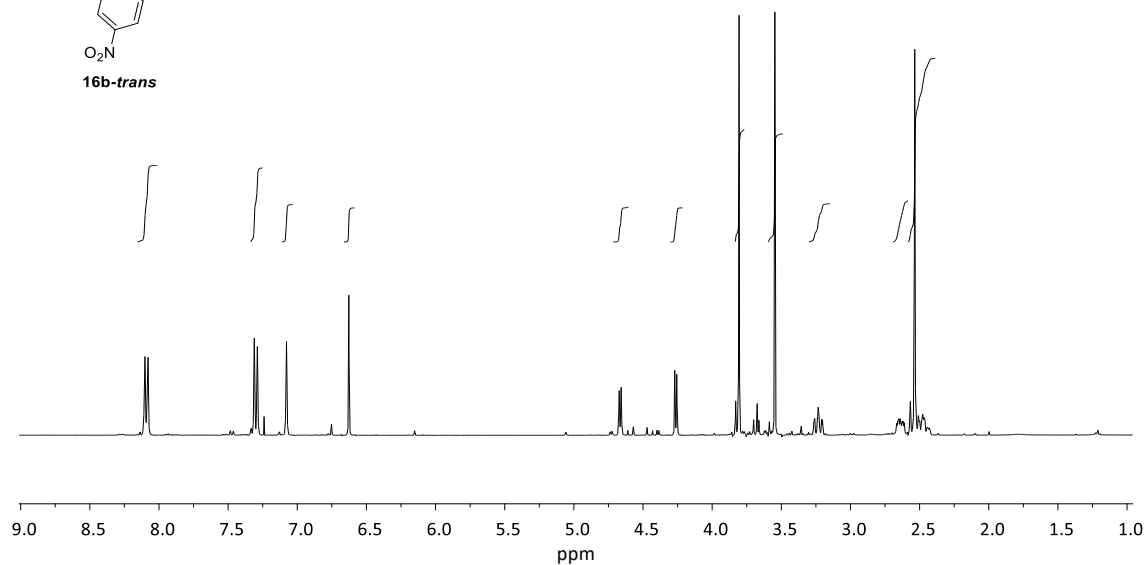
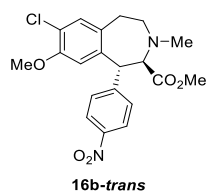


Espectro 77: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **14c**

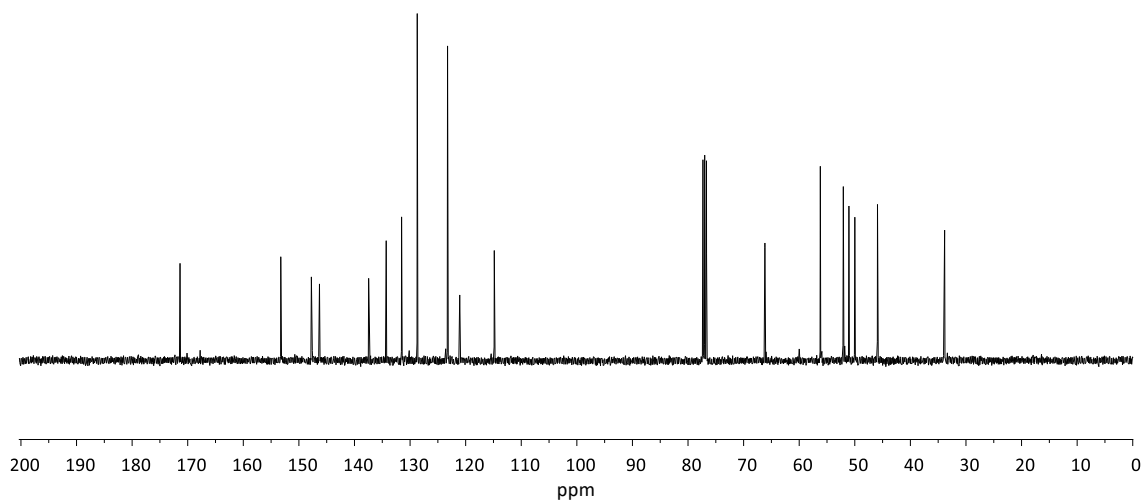


Espectro 78: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **14c**

Espectro 79: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **14d**Espectro 80: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **14d**



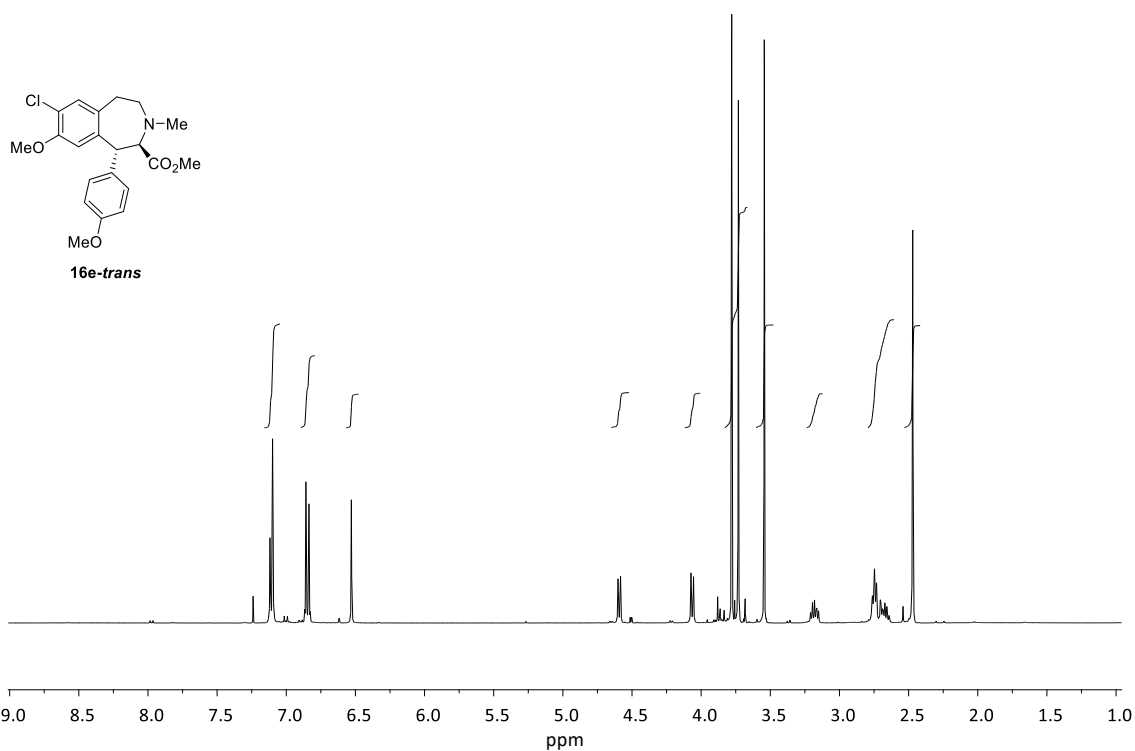
Espectro 81: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **16b-trans**



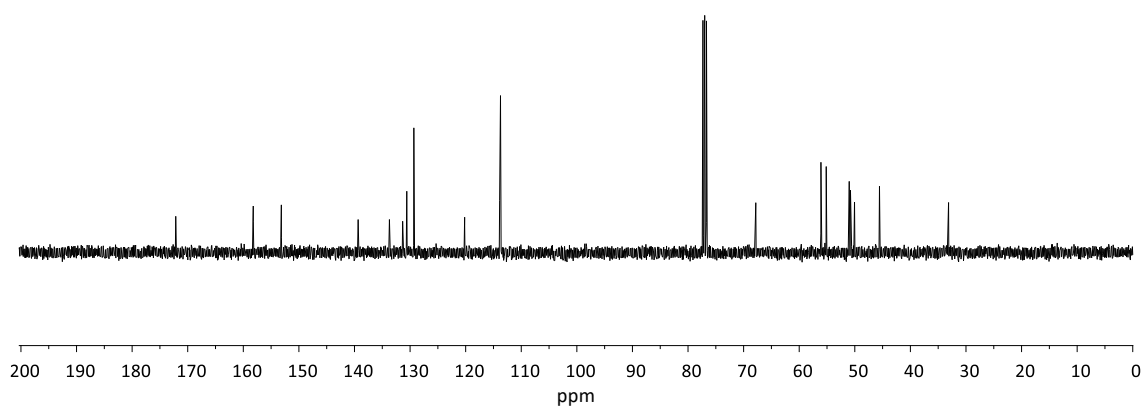
Espectro 82: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **16b-trans**



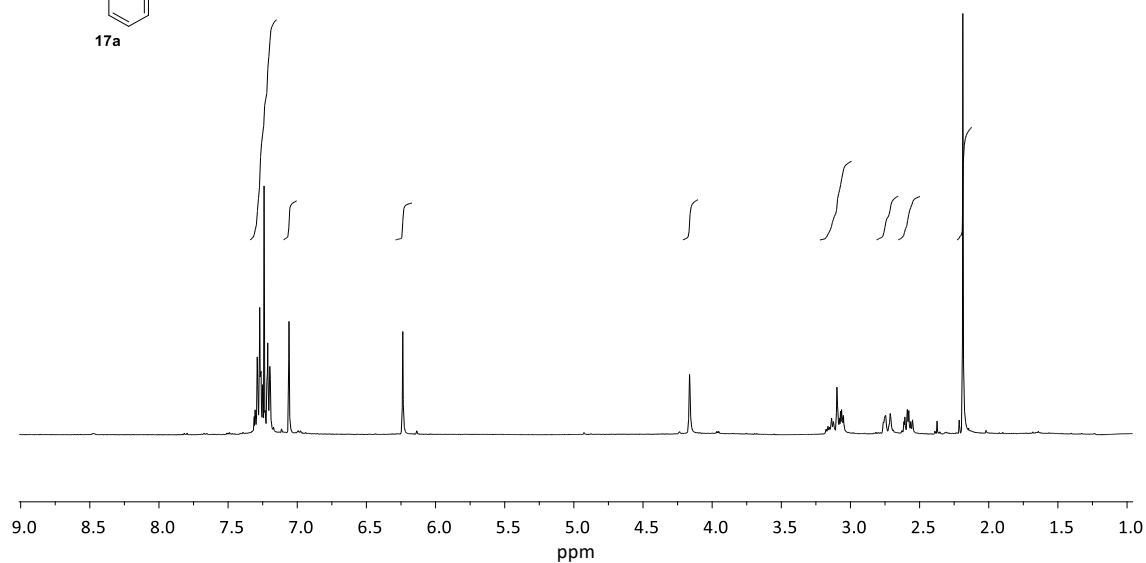
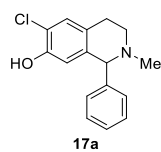
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



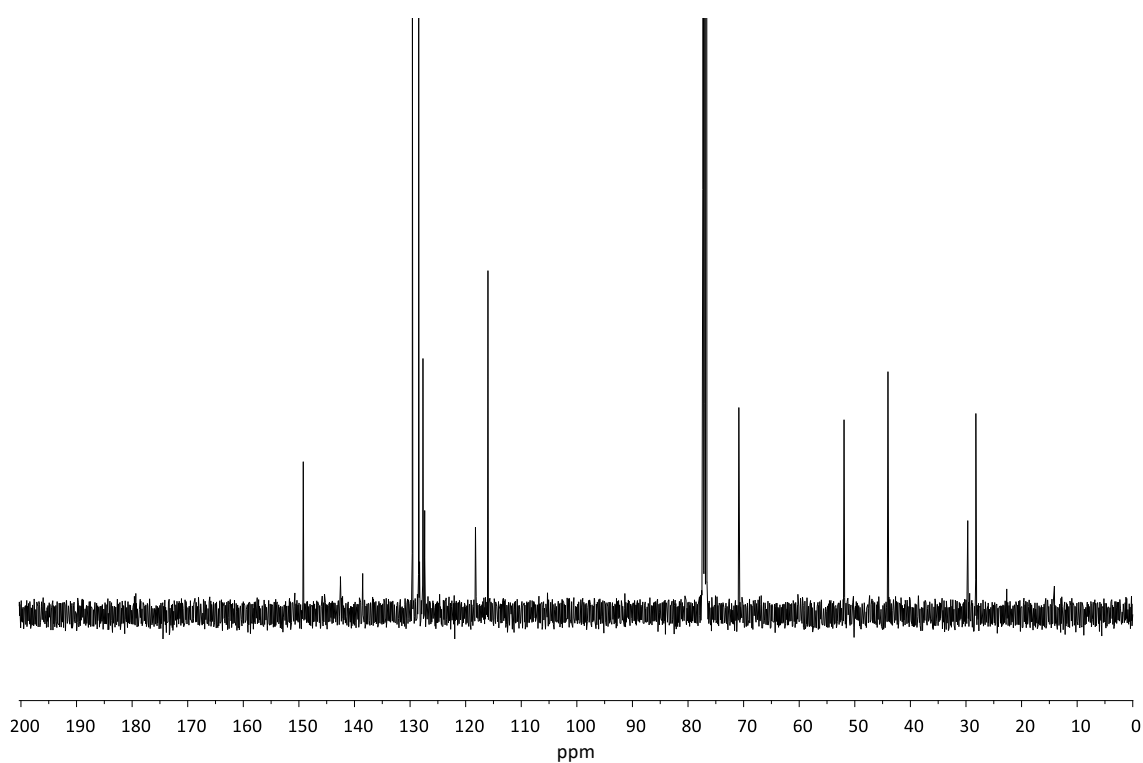
Espectro 85: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **16e-trans**



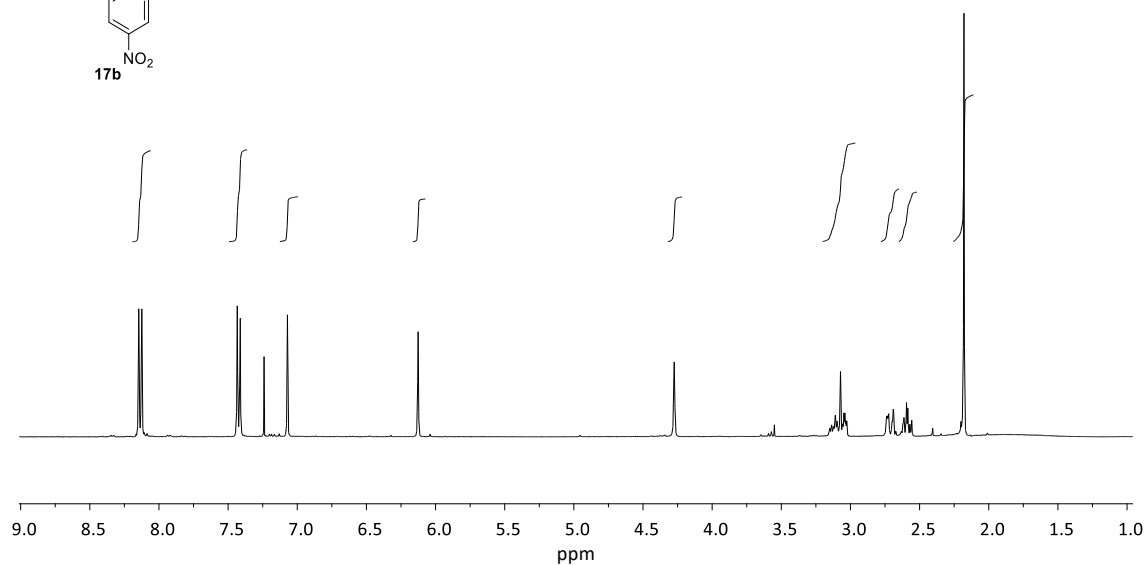
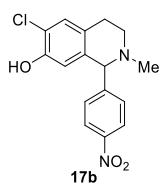
Espectro 86: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **16e-trans**



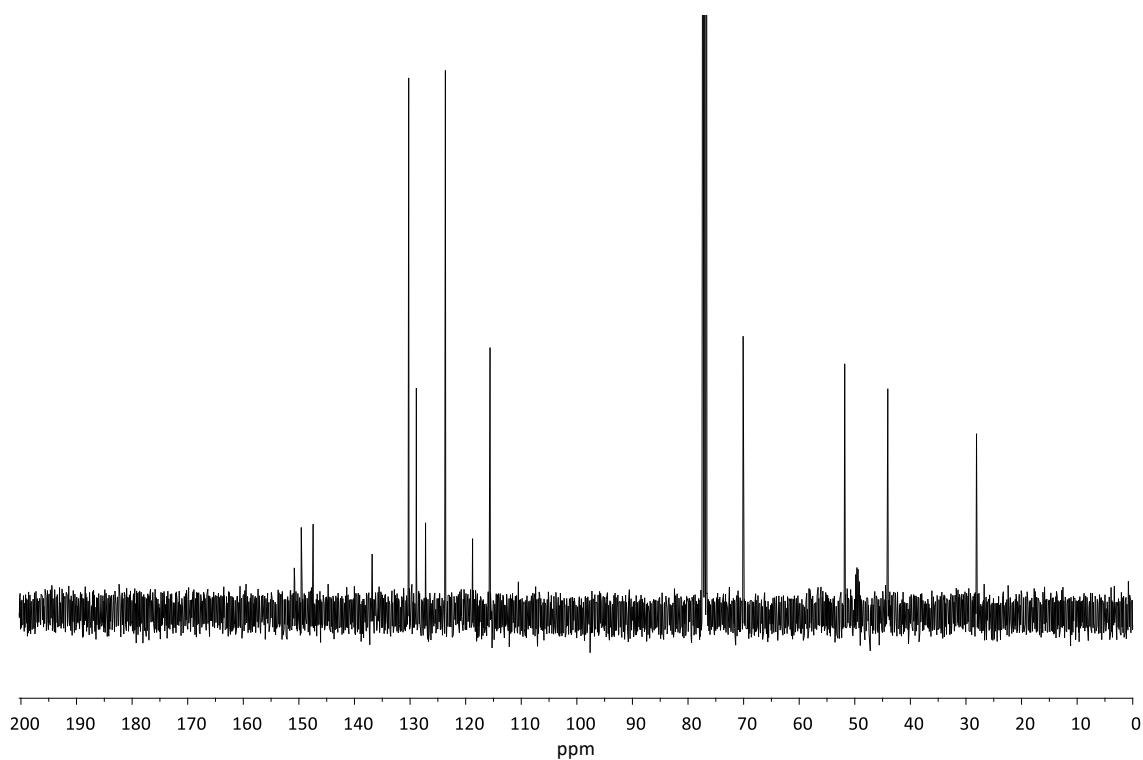
Espectro 87: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **17a**



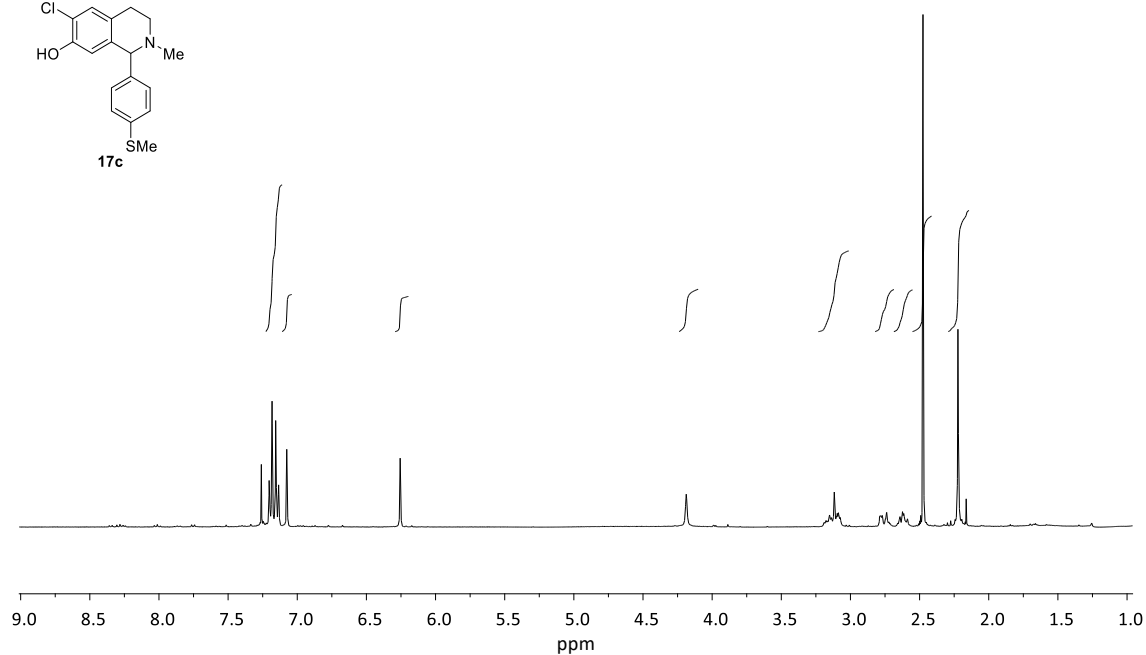
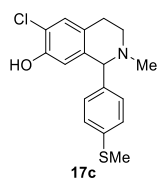
Espectro 88: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **17a**



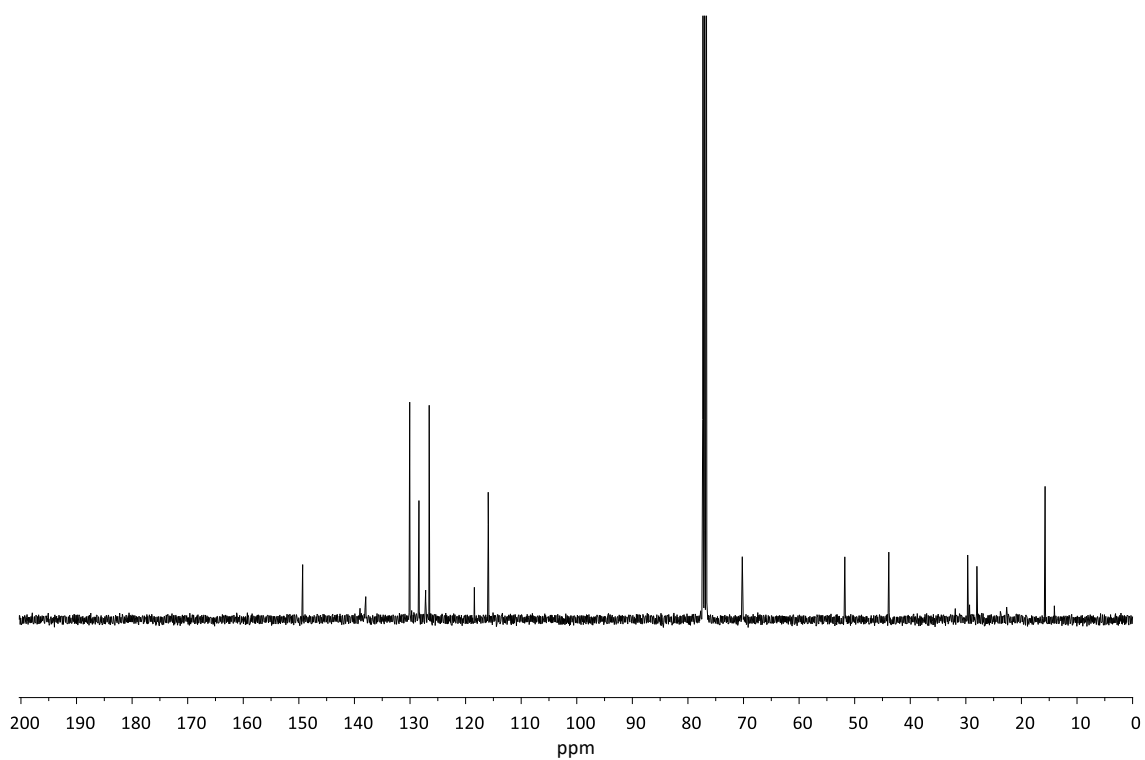
Espectro 89: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **17b**



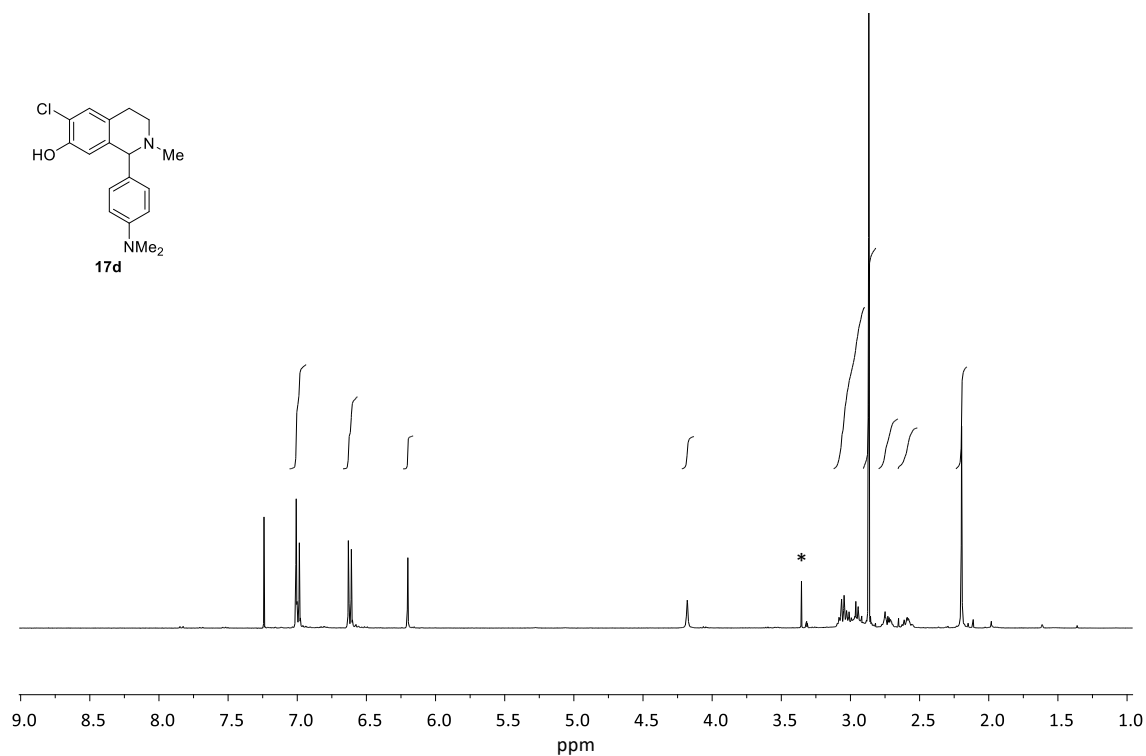
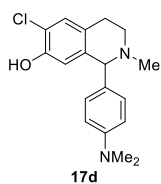
Espectro 90: ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **17b**



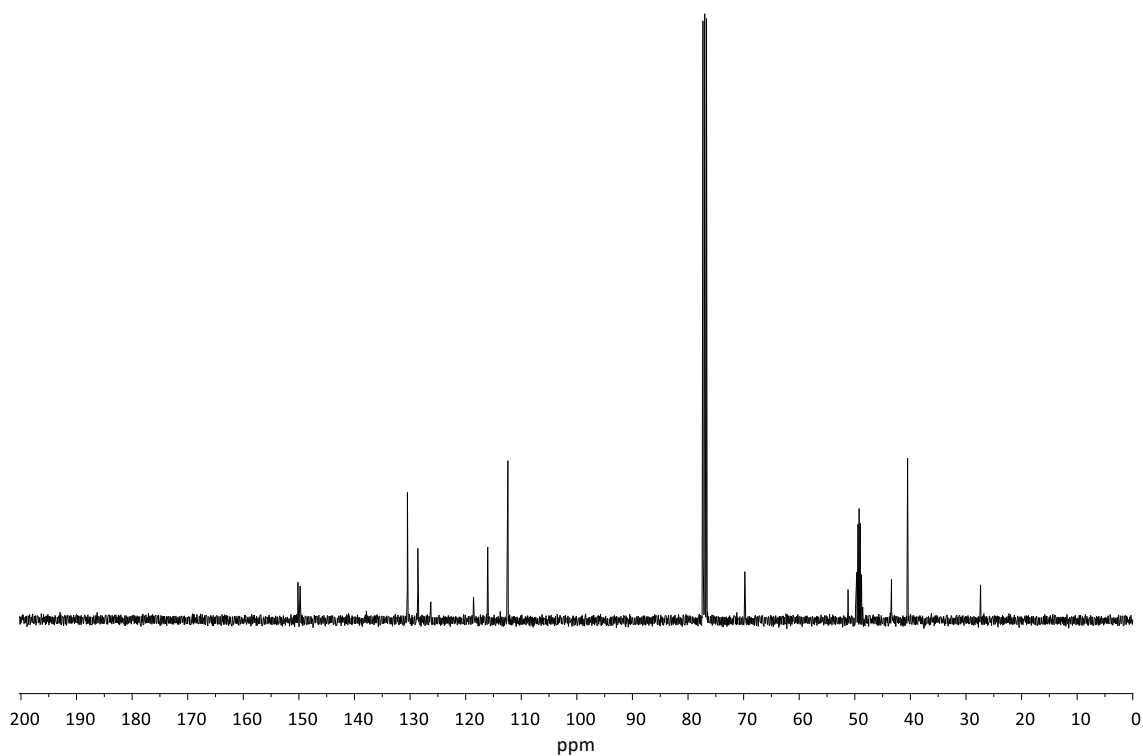
Espectro 91: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **17c**



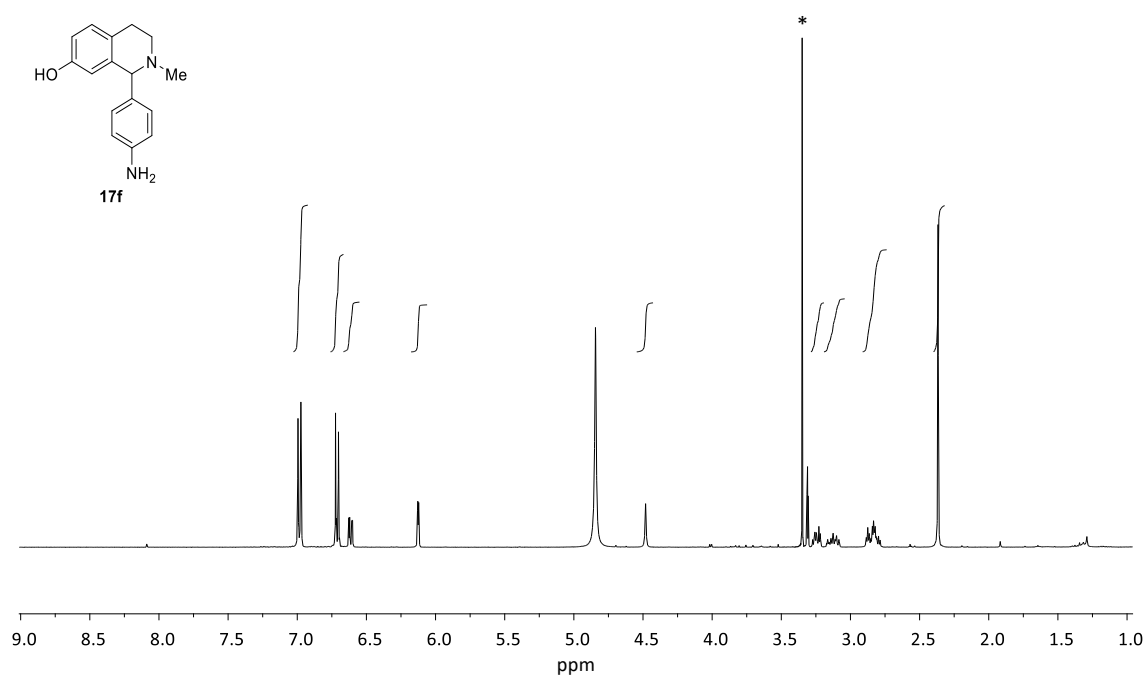
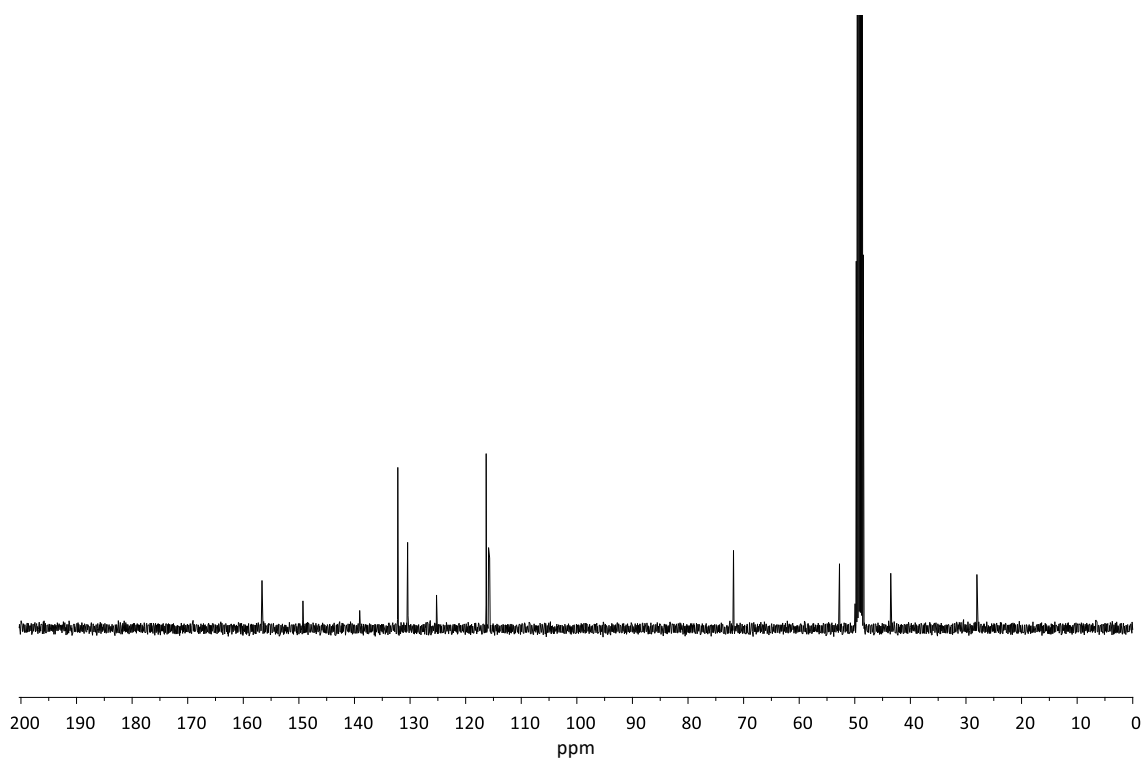
Espectro 92: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **17c**

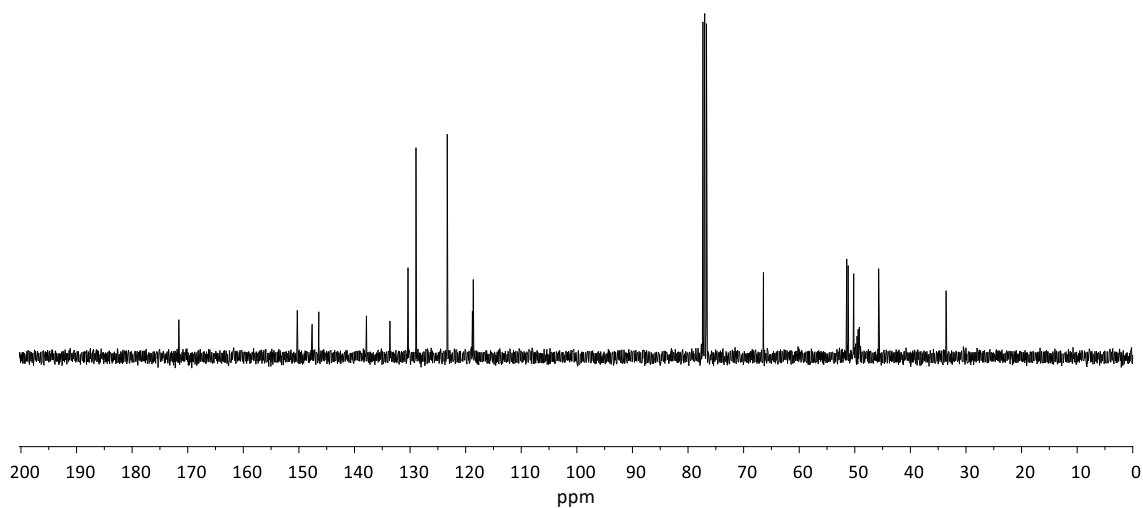
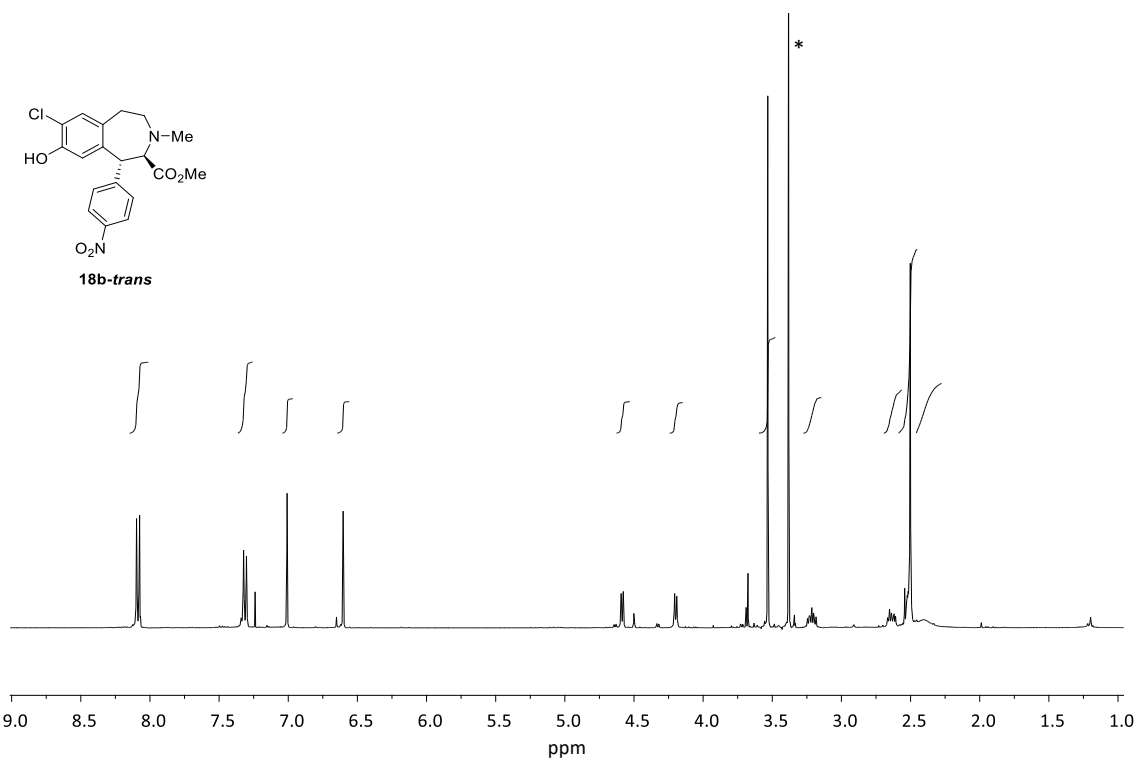


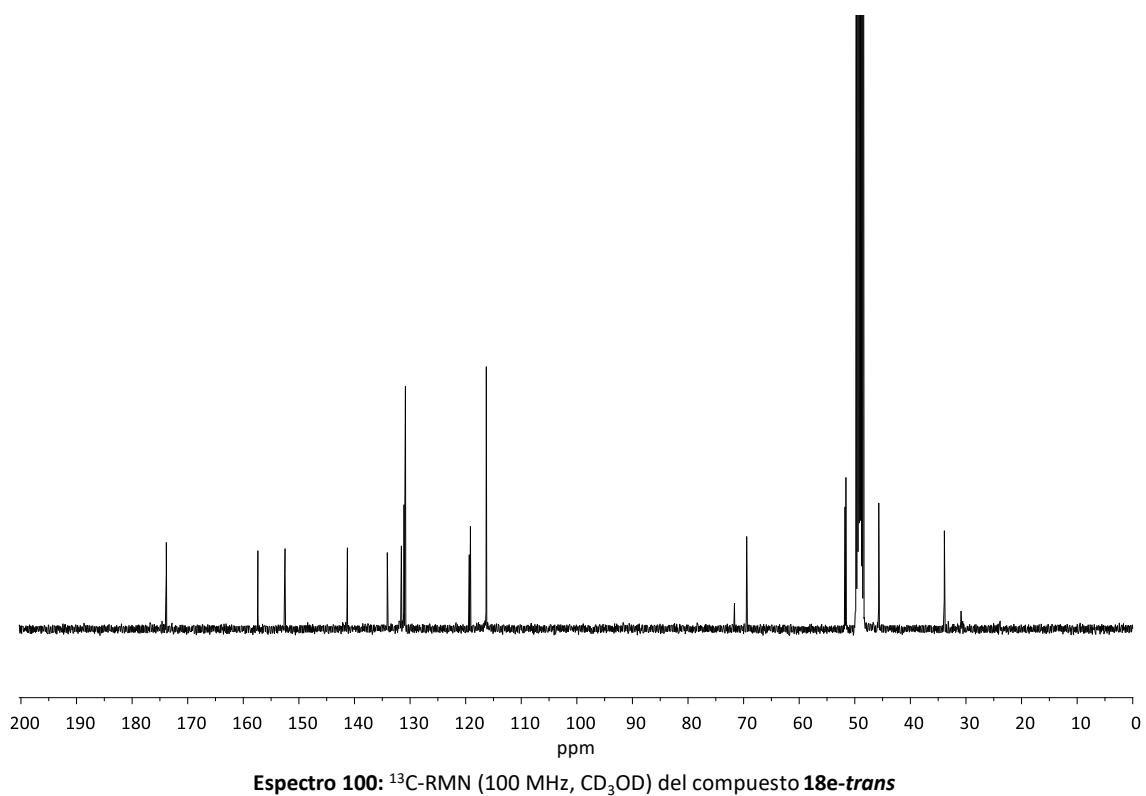
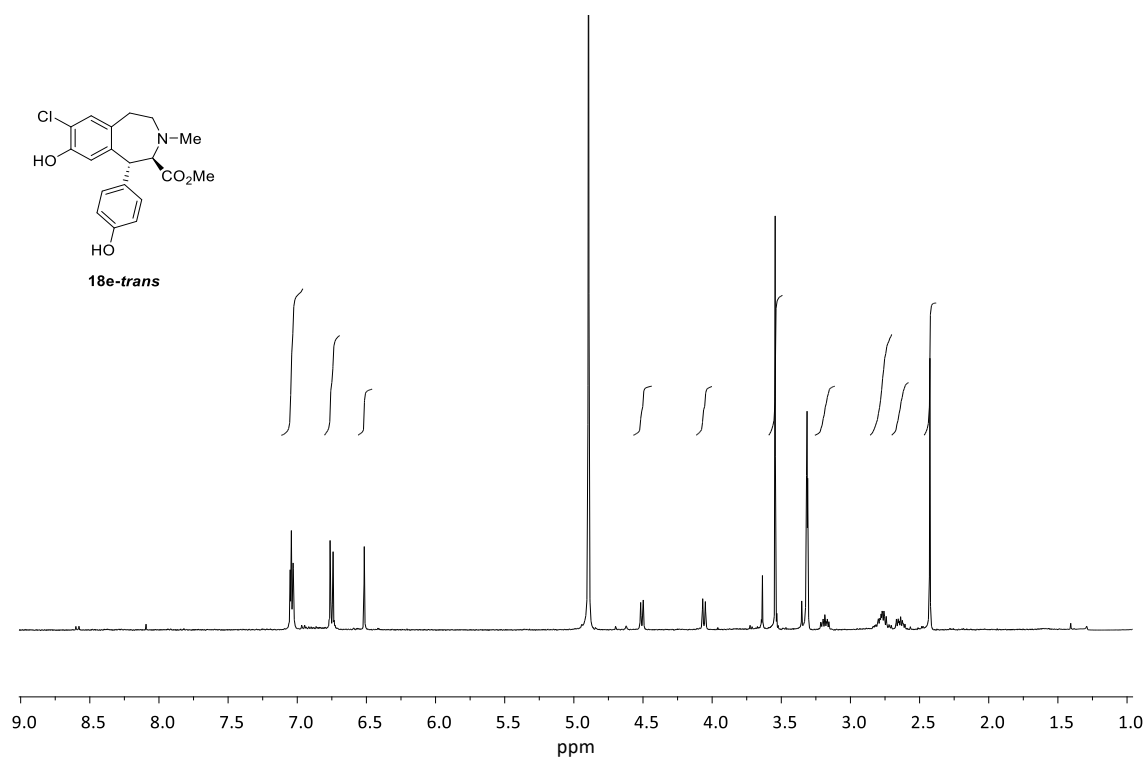
Espectro 93: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **17d**

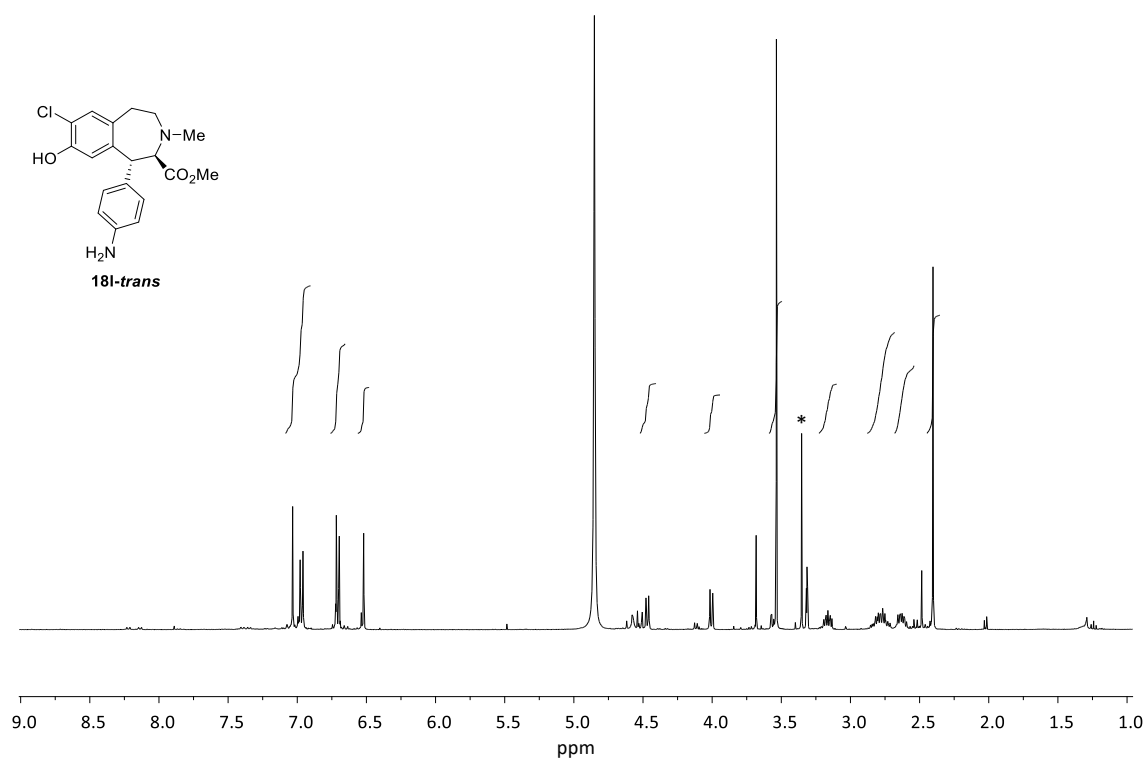


Espectro 94: ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **17d**

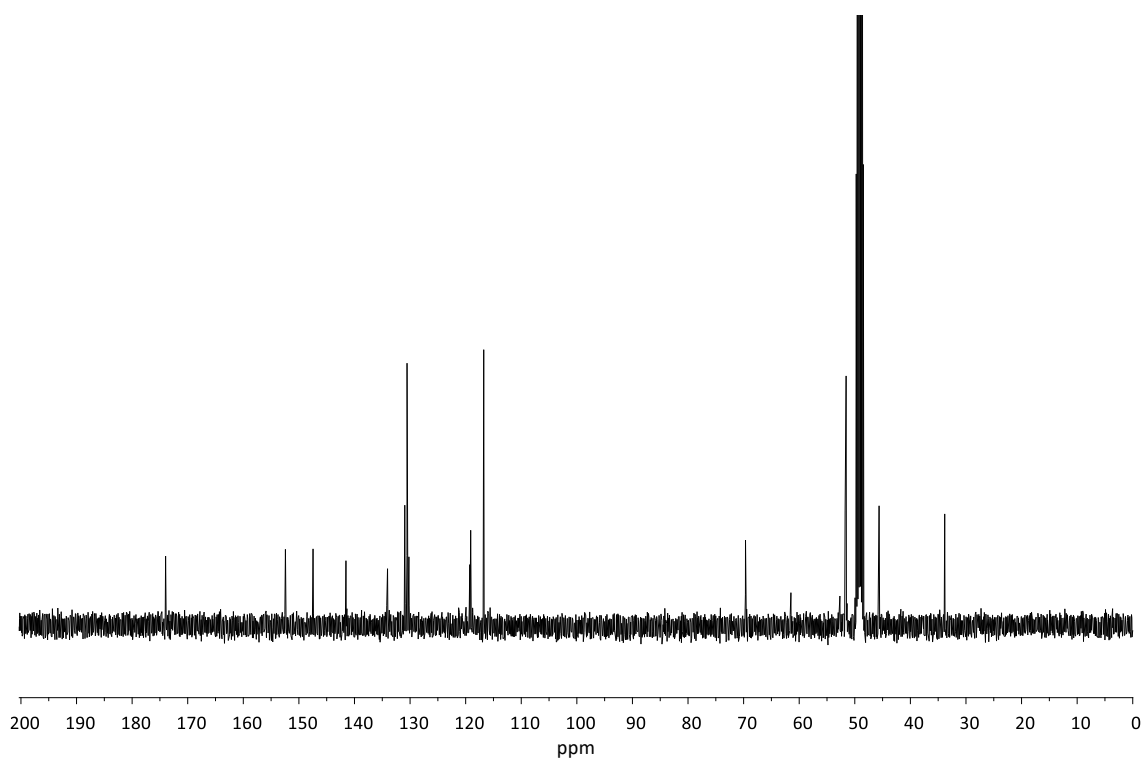
Espectro 95: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) del compuesto **17f**Espectro 96: ¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD) del compuesto **17f**



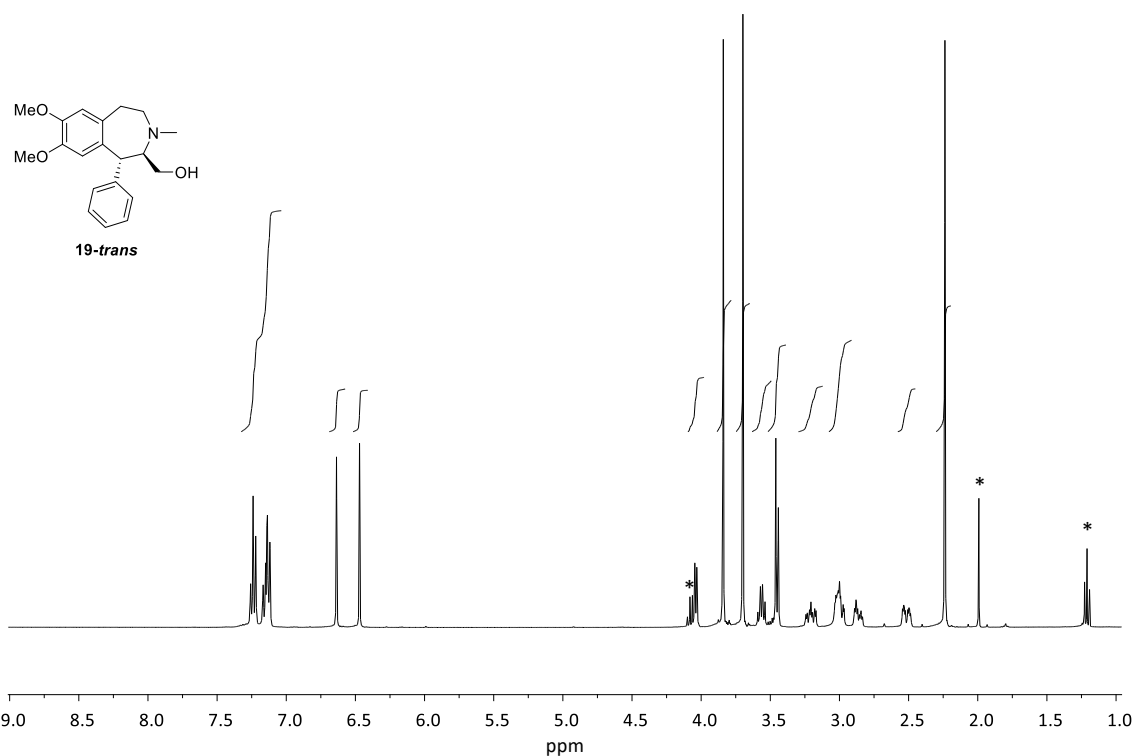




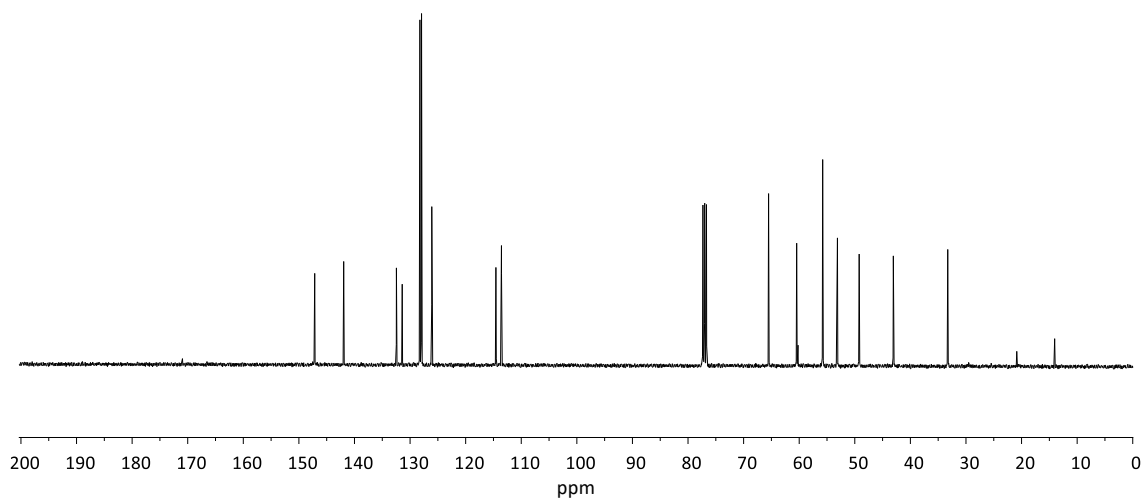
Espectro 101: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) del compuesto **18l-trans**



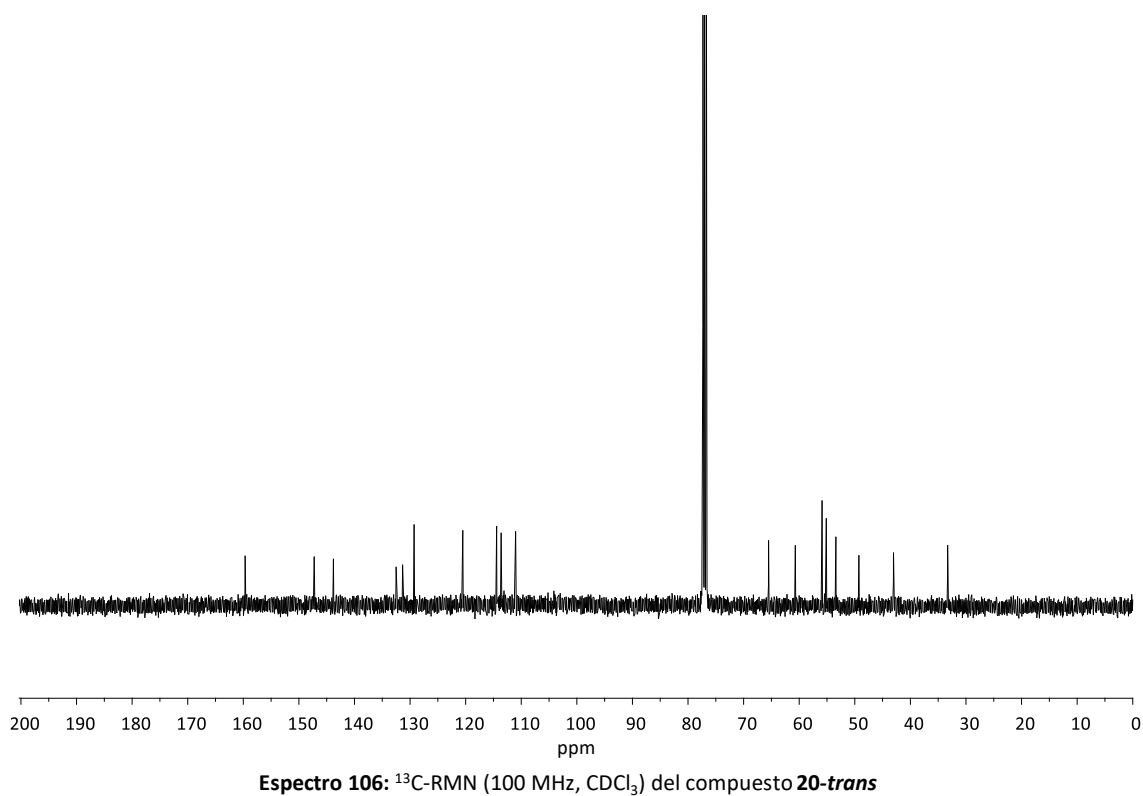
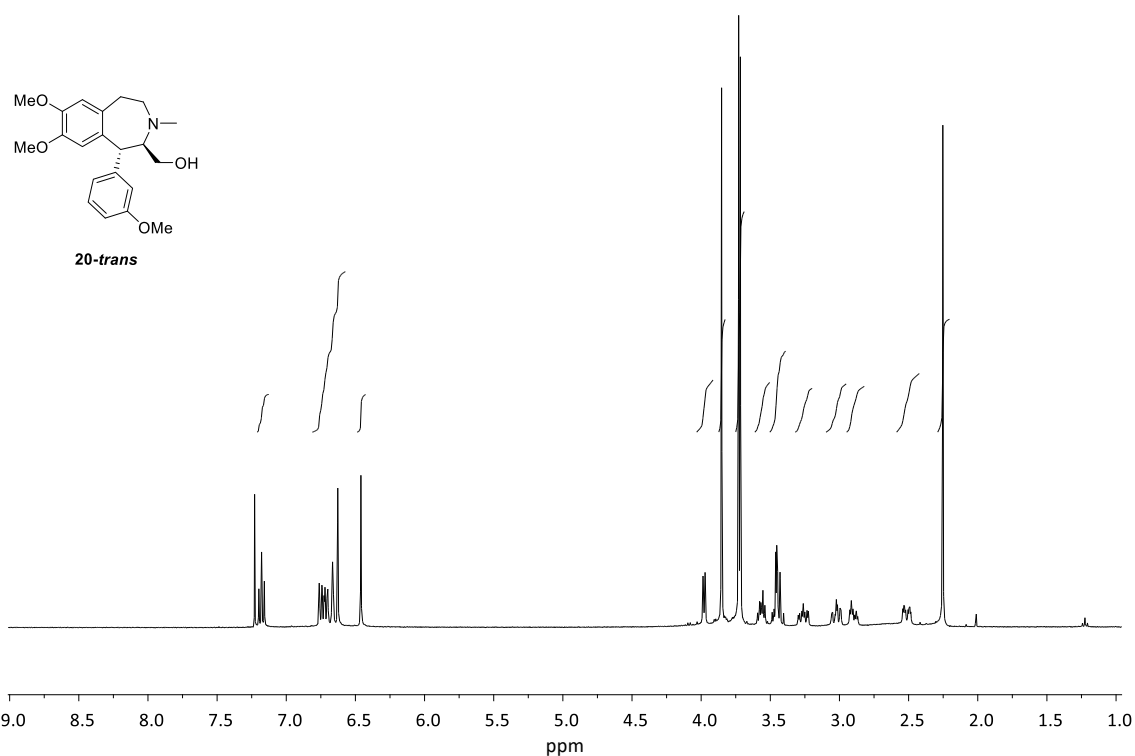
Espectro 102: ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) del compuesto **18l-trans**

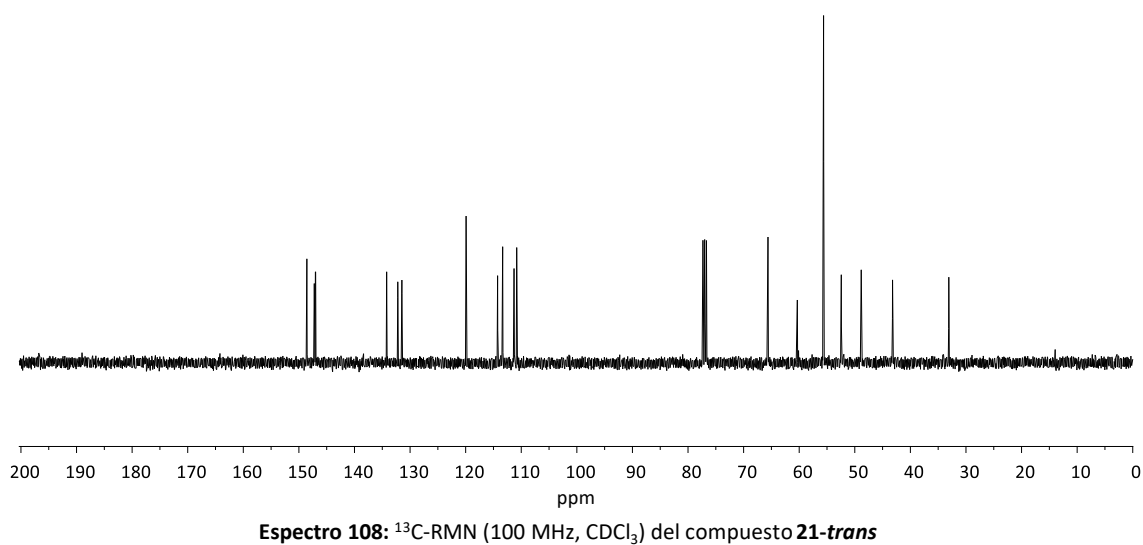
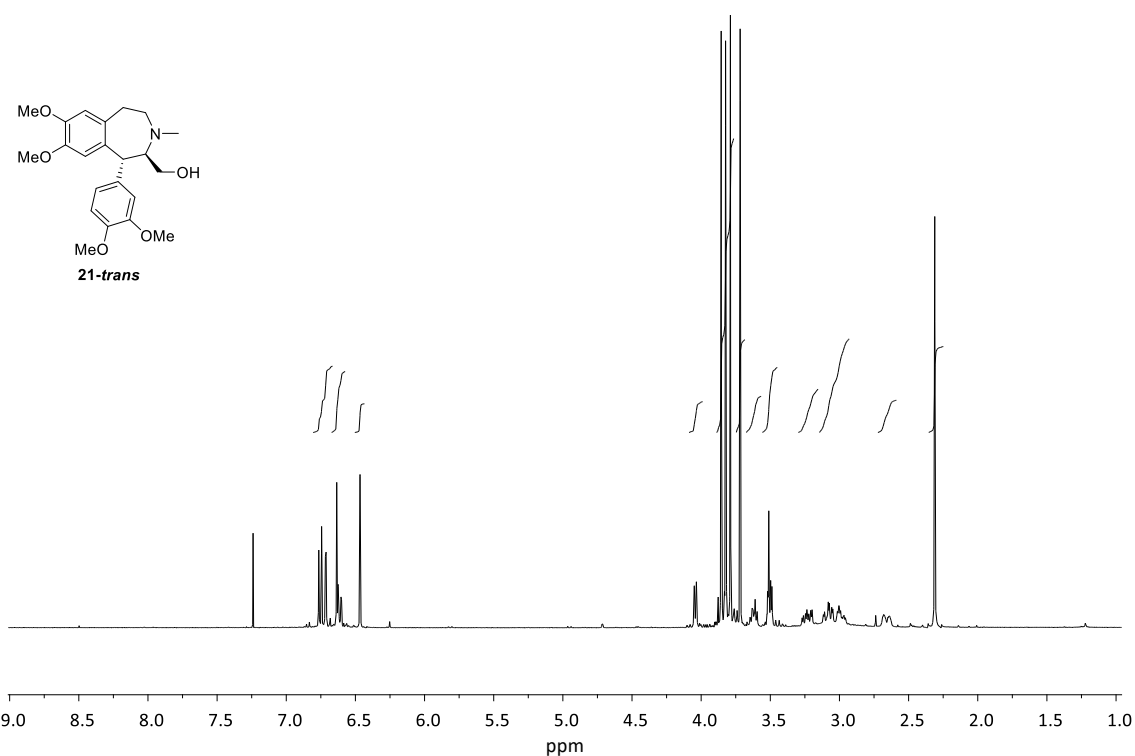


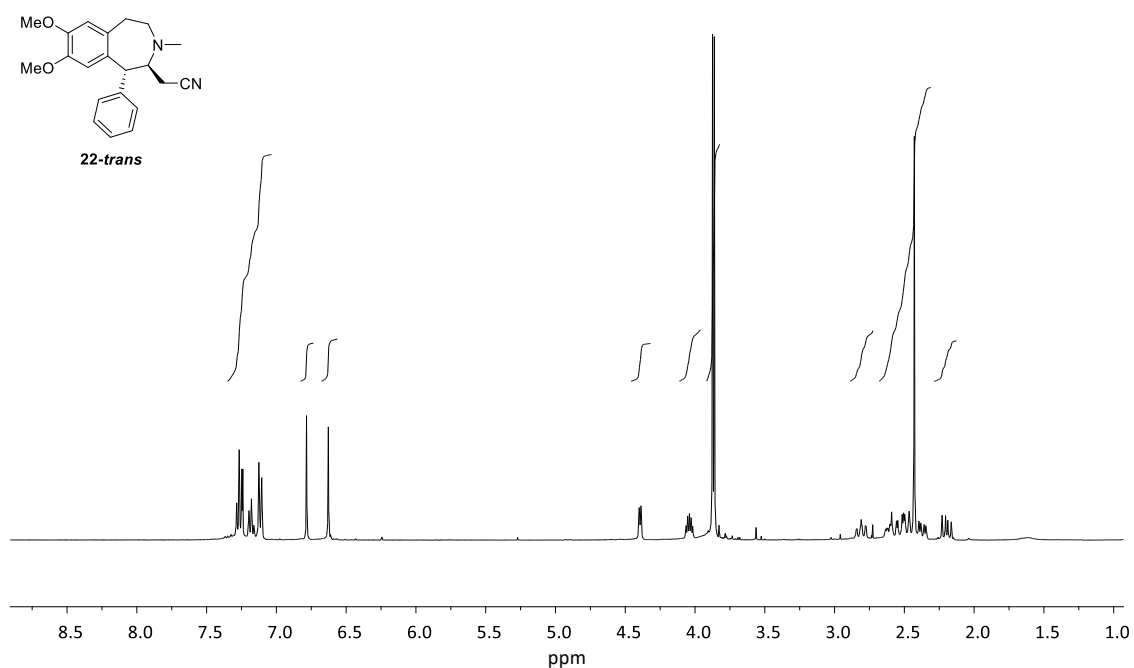
Espectro 103: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **19-trans**



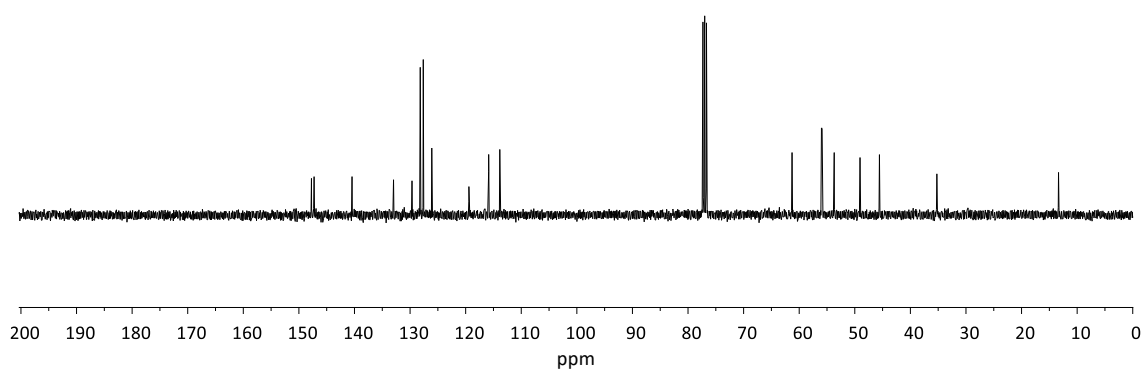
Espectro 104: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **19-trans**



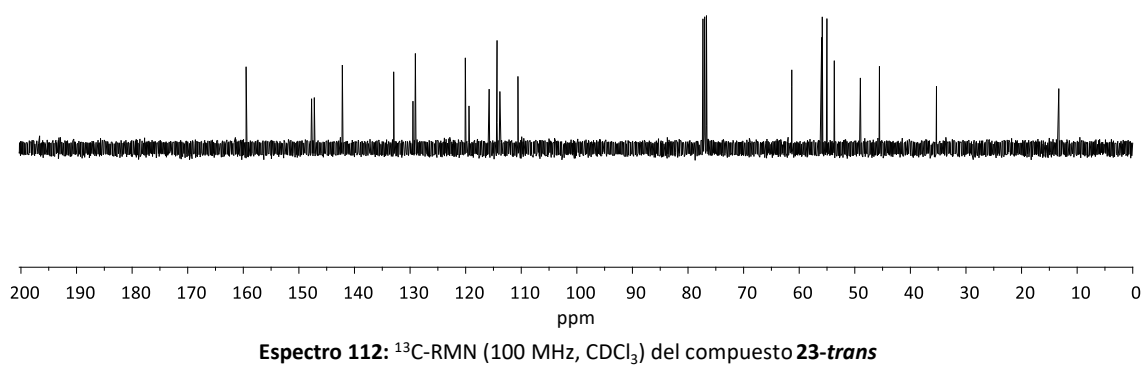
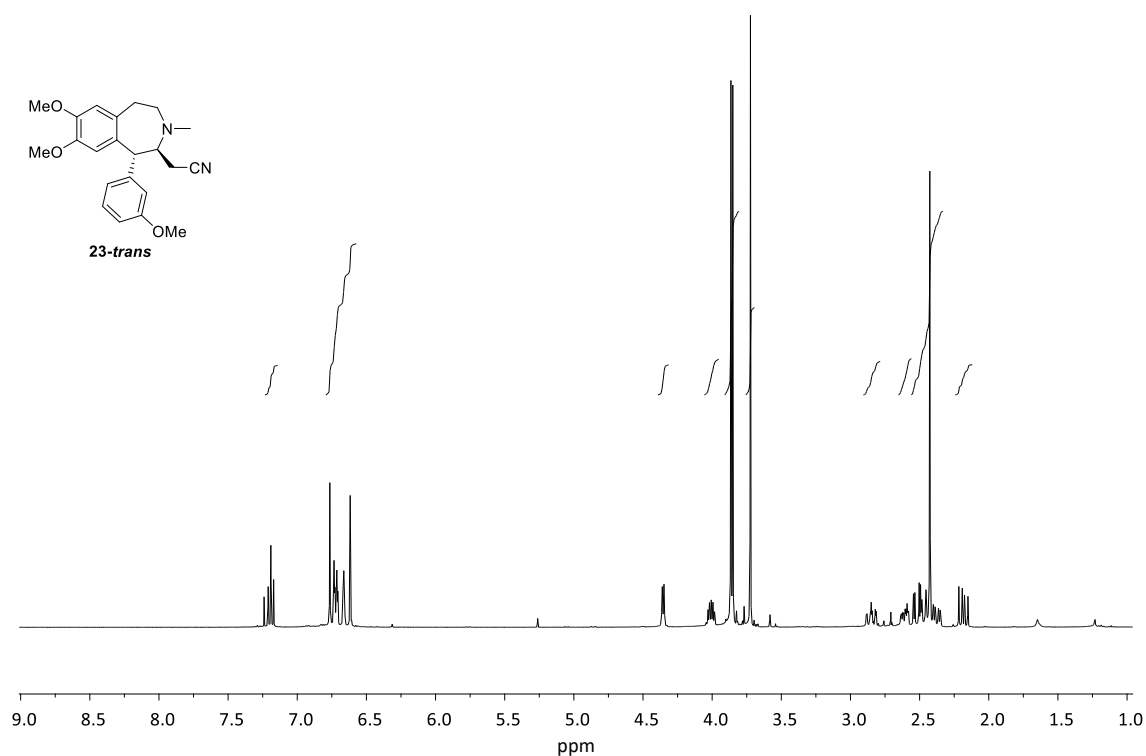


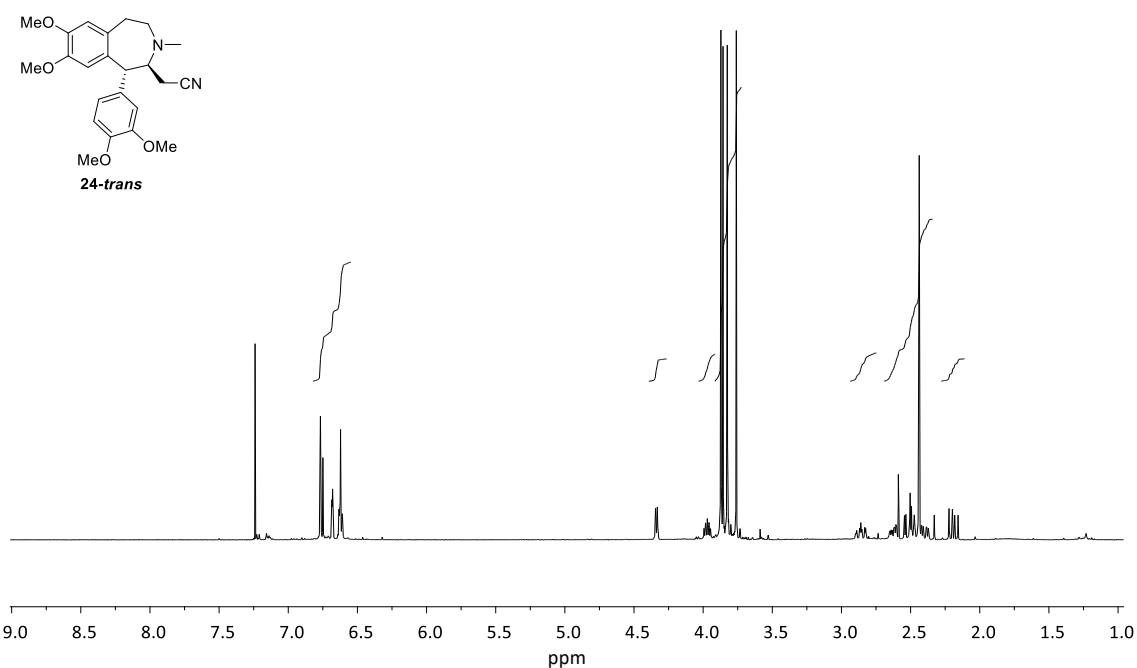


Espectro 109: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **22-trans**

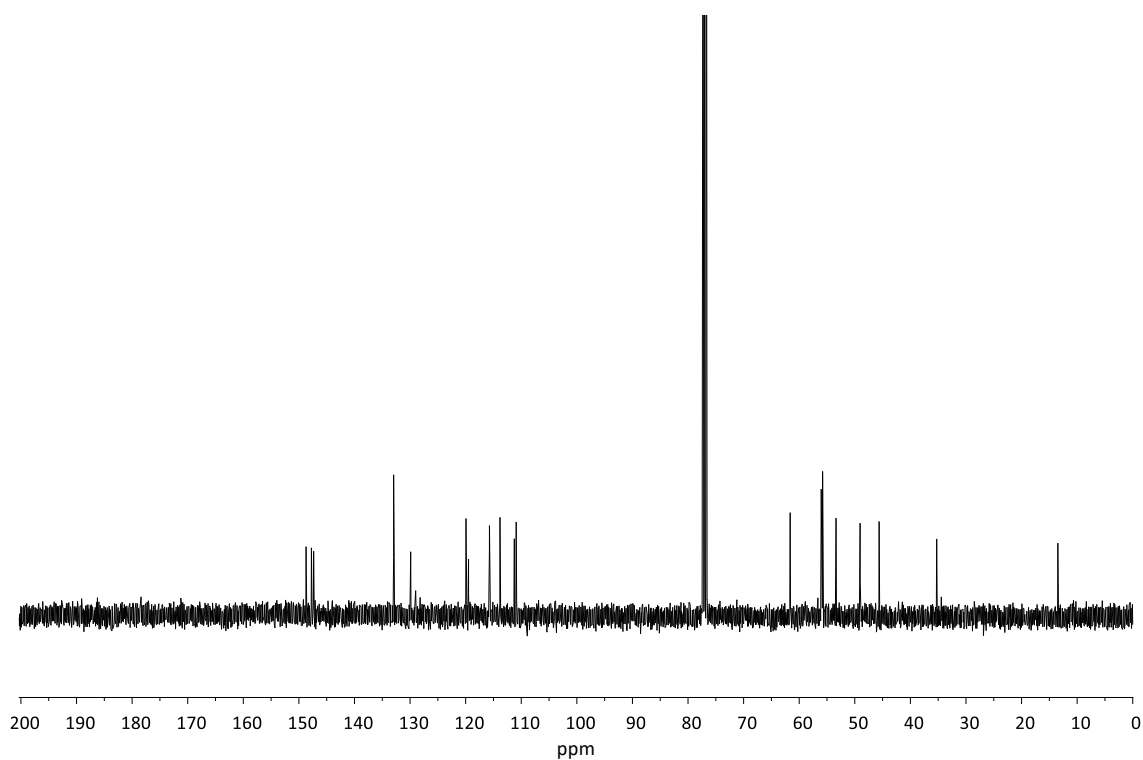


Espectro 110: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **22-trans**

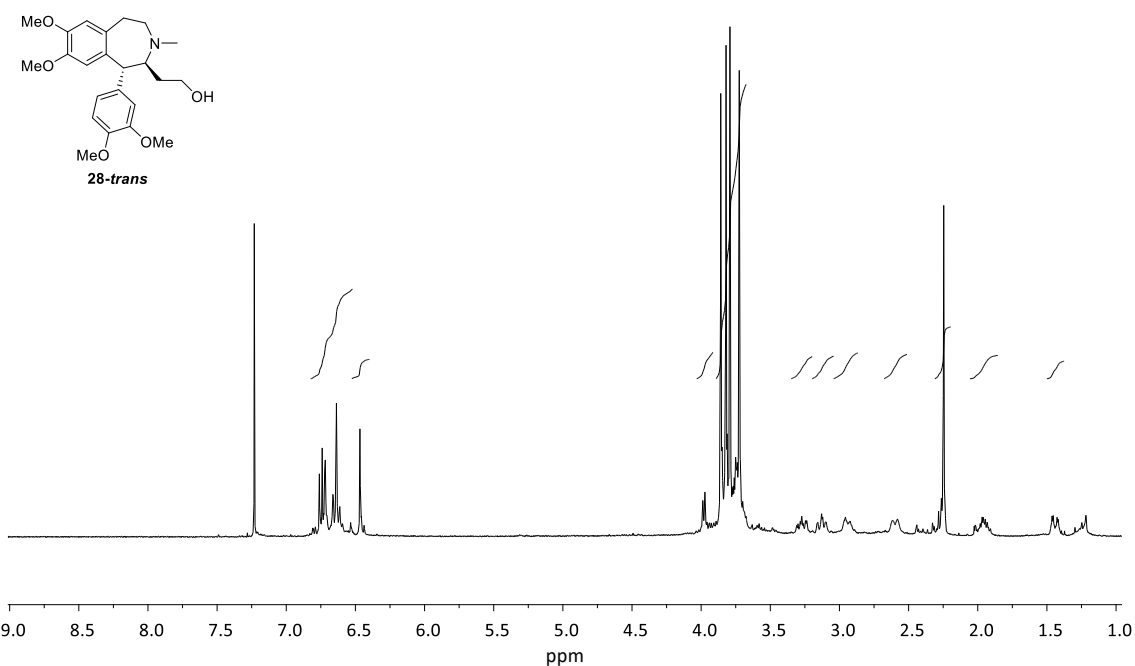




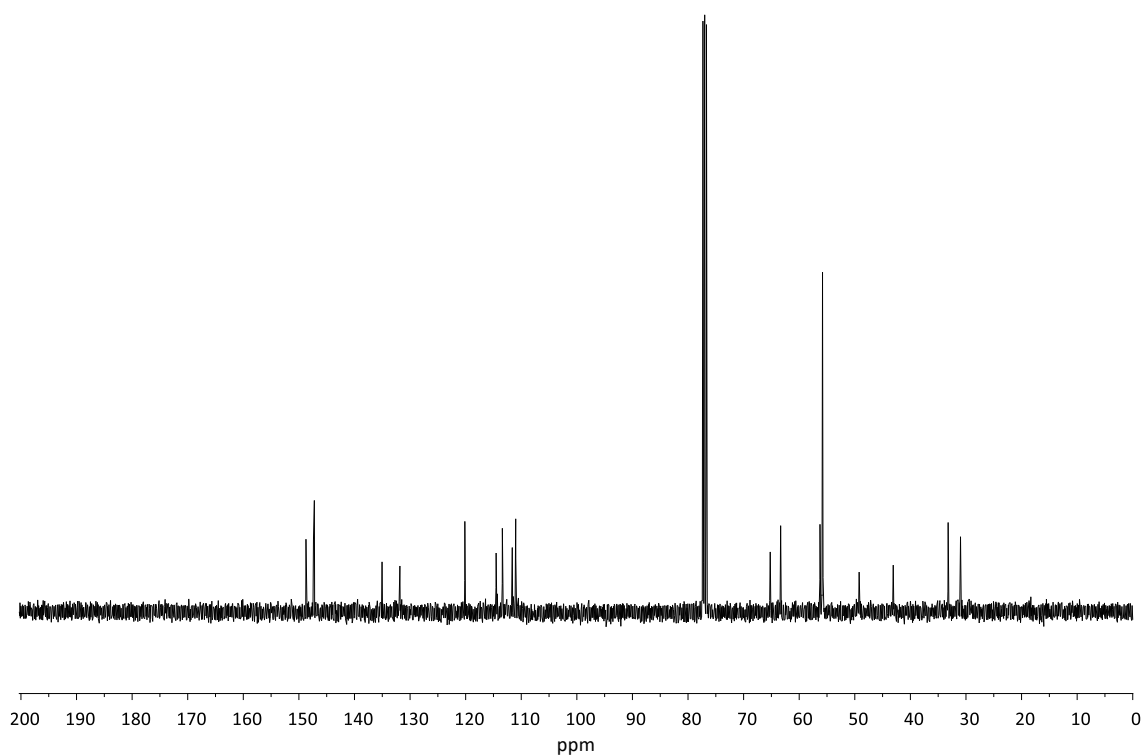
Espectro 113: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **24-trans**



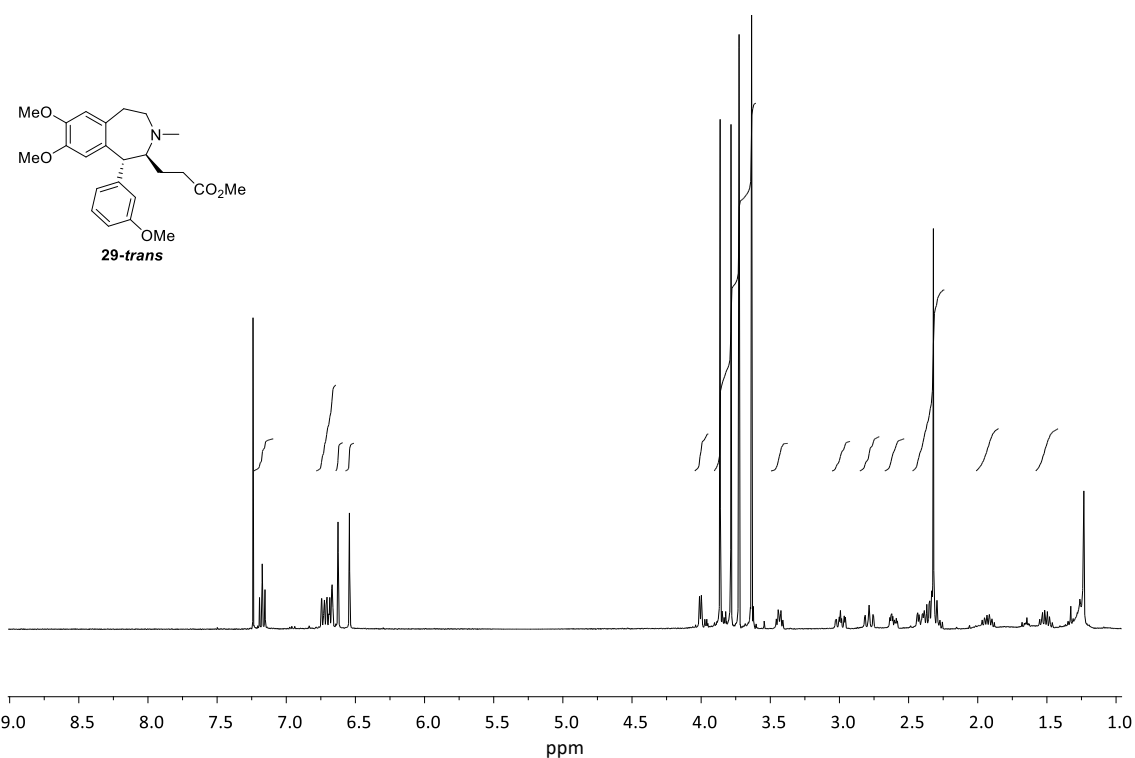
Espectro 114: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **24-trans**



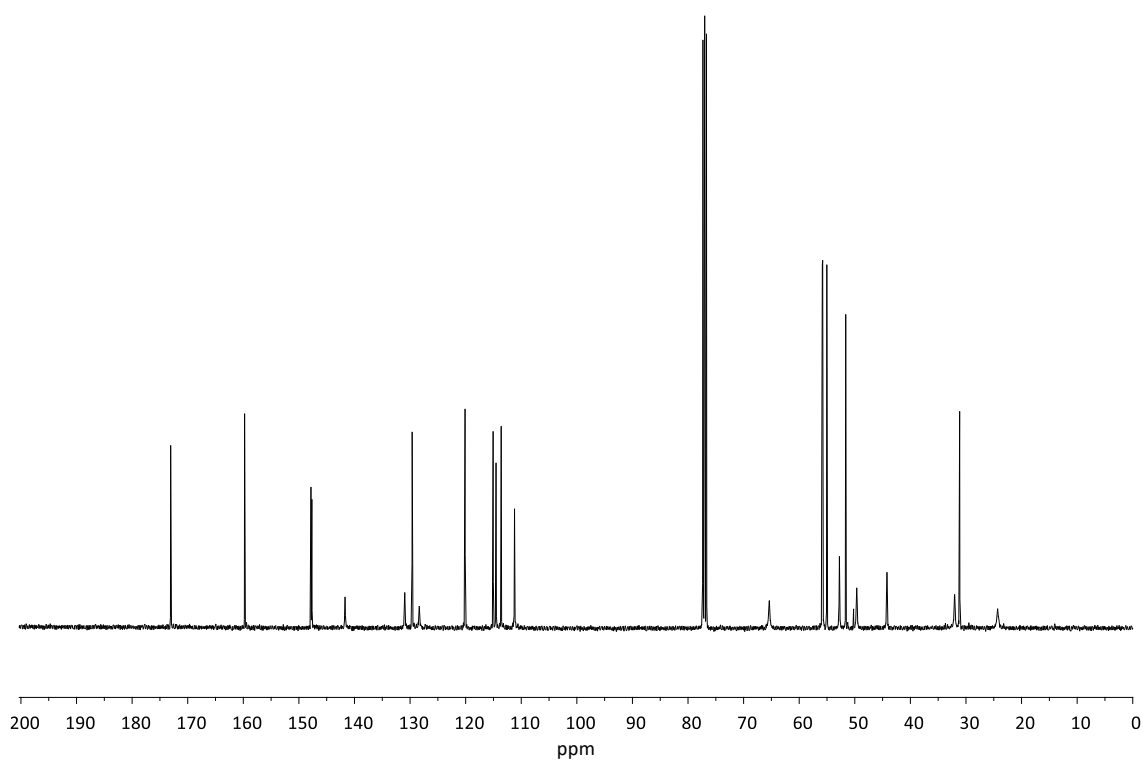
Espectro 115: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **28-trans**



Espectro 116: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **28-trans**



Espectro 117: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **29-trans**



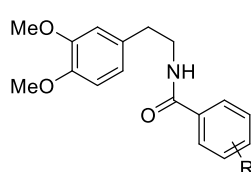
Espectro 118: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **29-trans**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



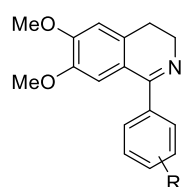
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las benzamidas (1a-1g)

R= H **1a**
 R= 4-NO₂ **1b**
 R= 4-SMe **1c**
 R= 4-NMe₂ **1d**
 R= 4-OMe **1e**
 R= 3-OMe **1f**
 R= 3,4-diOMe **1g**

^1H -RMN	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
H-2	7.67 (d, J = 7.3 Hz)	7.82 (d, J = 9.0 Hz)	7.58 (d, J = 8.5 Hz)	7.58 (d, J = 8.6 Hz)	7.64 (d, J = 8.9 Hz)	7.29 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz)	7.36 (d, J = 2.0 Hz)
H-3	7.39 (t, J = 7.3 Hz)	8.22 (d, J = 9.0 Hz)	7.21 (d, J = 8.5 Hz)	6.62 (d, J = 8.6 Hz)	6.87 (d, J = 8.9 Hz)	6.87 (d, J = 8.9 Hz)	-
H-4	7.47 (t, J = 7.3 Hz)	-	-	-	-	6.98 (ddd, J = 7.9, 2.7, 1.0 Hz)	-
H-5	7.39 (t, J = 7.3 Hz)	8.22 (d, J = 9.0 Hz)	7.21 (d, J = 8.5 Hz)	6.62 (d, J = 8.6 Hz)	6.87 (d, J = 8.9 Hz)	7.26 (t, J = 7.9 Hz)	6.74 (d, J = 8.4 Hz)
H-6	7.67 (d, J = 7.3 Hz)	7.82 (d, J = 9.0 Hz)	7.58 (d, J = 8.5 Hz)	7.58 (d, J = 8.6 Hz)	7.64 (d, J = 8.9 Hz)	7.16 (ddd, J = 7.9, 1.5, 1.0 Hz)	7.13 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz)
H-2'	6.75 (d, J = 2.0 Hz)	6.75-6.72 (m, 2H)	6.73 (d, J = 1.8 Hz)	6.74 (d, J = 1.9 Hz)	6.73	6.72 (d, J = 1.9 Hz)	6.72 (d, J = 1.9 Hz)
H-5'	6.82 (d, J = 8.1 Hz)		6.81 (d, J = 8.0 Hz)	6.81 (d, J = 8.0 Hz)	6.80 (d, J = 8.0 Hz)	6.79 (d, J = 8.1 Hz)	6.80 (d, J = 8.0 Hz)
H-6'	6.75 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz)	6.80 (d, J = 7.8 Hz)	6.74 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz)	6.76 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz)	6.74 (d, J = 8.0, Hz)	6.74 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz)	6.74 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz)
NH	6.08	6.24	6.04	5.96	6.04	6.24	6.12
CH₂-NH	3.69 (c, J = 7.2 Hz)	3.70 (c, J = 6.8 Hz)	3.66 (c, J = 6.7 Hz)	3.65 (c, J = 6.5 Hz)	3.66 (c, J = 6.8 Hz)	3.65 (c, J = 6.8 Hz)	3.65 (c, J = 6.8 Hz)
CH₂-Ar	2.87 (t, J = 7.2 Hz)	2.87 (t, J = 6.8 Hz)	2.85 (t, J = 6.7 Hz)	2.85 (t, J = 6.5 Hz)	2.85 (t, J = 6.8 Hz)	2.84 (t, J = 6.8 Hz)	2.85 (t, J = 6.8 Hz)
OMe	3.85, 3.82	3.84, 3.82	3.85, 3.82	3.85, 3.82	3.85, 3.81	3.83, 3.81, 3.79	3.88, 3.87, 3.84, 3.81
Adicional	-	-	2.48-S-Me	2.99-N-Me ₂	-	-	-

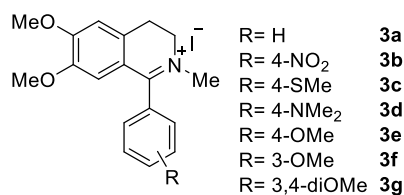
^{13}C -RMN	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
CO	167.5	165.4	166.8	167.3	166.9	167.3	167.0
C-4'	149.1, 147.7	149.5, 149.2, 147.9	149.1, 147.8	152.4, 149.0, 147.6	149.1, 147.7	149.2, 147.8	151.7, 149.1, 149.0, 147.7
C-3'							
C-1'	134.7, 131.4	130.9	131.4, 130.7	131.8	131.5, 126.9	136.2	131.5
C-1		140.2		121.4		131.4	127.3
C-2	131.4, 128.5, 126.7	127.9	127.2	128.2	128.5	112.1	110.3
C-3		123.7	125.5	125.5	113.7	159.9	151.7, 149.1, 149.0, 147.7
C-4		149.5, 149.2, 147.9	143.4	152.4, 149.0, 147.6	162.1	117.6	
C-5		123.7	125.5	125.5	113.7	159.9	112.1, 110.6
C-6	120.6	127.9	127.2	128.2	128.5	112.1	119.0
C-6'		120.6	120.7	120.7	120.7	120.7	120.7
C-2'	112.0, 111.4	111.9, 111.5	112.0, 111.5	112.1, 111.4	112.0, 111.4	112.3	111.4
C-5'						111.5	112.1, 110.6
CH₂-NH	41.2	41.4	41.2	41.1	41.2	41.3	41.2
CH₂-Ar	35.2	34.9	35.2	35.4	35.3	35.2	35.3
OMe	55.9, 55.8	55.9, 55.8	55.9, 55.8	55.9	55.9, 55.8, 55.4	55.9, 55.8, 55.4	56.1, 56.0, 55.9, 55.8
Adicional	-	-	15.0-S-Me	40.1-N-Me ₂	-	-	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las 3,4-dihidroisoquinolinas (2a-2g)

R= H **2a**
 R= 4-NO₂ **2b**
 R= 4-SMe **2c**
 R= 4-NMe₂ **2d**
 R= 4-OMe **2e**
 R= 3-OMe **2f**
 R= 3,4-diOMe **2g**

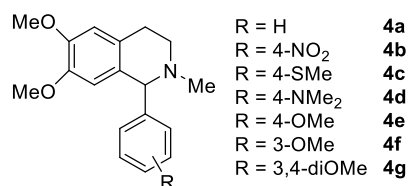
^1H -RMN	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g
H-2'	7.68 (d, J = 7.0 Hz)	7.85 (d, J = 8.8 Hz)	7.52 (d, J = 8.5 Hz)	7.53 (d, J = 8.8 Hz)	7.54 (d, J = 8.7 Hz)	7.17 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz)	7.23 (d, J = 2.0 Hz)
H-3'	7.55-7.46 (m, 3H)	8.37 (d, J = 8.8 Hz)	7.26 (d, J = 8.5 Hz)	6.71 (d, J = 8.8 Hz)	6.91 (d, J = 8.7 Hz)	-	-
H-4'		-	-	-	-	6.98 (ddd, J = 7.9, 2.6, 1.0 Hz)	-
H-5'		8.37 (d, J = 8.8 Hz)	7.26 (d, J = 8.5 Hz)	6.71 (d, J = 8.8 Hz)	6.91 (d, J = 8.7 Hz)	7.31 (t, J = 7.9 Hz)	6.88 (d, J = 8.4 Hz)
H-6'	7.68 (d, J = 7.0 Hz)	7.85 (d, J = 8.8 Hz)	7.52 (d, J = 8.5 Hz)	7.53 (d, J = 8.8 Hz)	7.54 (d, J = 8.7 Hz)	7.13 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz)	7.14 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz)
H-5	6.82, 6.81	6.87	6.77, 6.75	6.92	6.81	6.80	6.85
H-8		6.67		6.74	6.74	6.76	6.76
H-3	3.89 (t, J = 7.5 Hz)	3.97 (t, J = 7.7 Hz)	3.76 (t, J = 7.4 Hz)	3.72 (t, J = 7.3 Hz)	3.74 (t, J = 7.3 Hz)	3.79 (t, J = 7.5 Hz)	3.76 (t, J = 7.4 Hz)
H-4	2.86 (t, J = 7.5 Hz)	2.79 (t, J = 7.7 Hz)	2.70 (t, J = 7.4 Hz)	2.67 (t, J = 7.3 Hz)	2.68 (t, J = 7.3 Hz)	2.72 (t, J = 7.5 Hz)	2.71 (t, J = 7.4 Hz)
OMe	3.95, 3.71	4.00, 3.72	3.91, 3.71	3.91, 3.73	3.91, 3.82, 3.71	3.93, 3.82, 3.71	3.93, 3.91, 3.90, 3.73
Adicional	-	-	2.50-S-Me	2.98-N-Me ₂	-	-	-

^{13}C -RMN	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g
C-1	166.8	165.4	166.1	166.4	166.1	165.6	165.9
C-6, C-7	151.0, 146.9	151.8, 148.5	151.0, 147.1	151.4, 150.8, 146.9	150.9, 146.9	150.9, 147.1	150.7, 149.9, 148.5, 146.8
C-1'	138.3	144.8	135.5	125.8	131.1	140.5	132.6
C-4a	132.5	132.7	132.7	133.0	132.7	132.6	131.5
C-2'	129.4, 128.7, 128.0	129.8	129.2	130.3	130.2	113.6	111.6
C-3'		123.5	125.7	111.4	113.4	159.6	150.7, 149.9, 148.5, 146.8
C-4'		147.5	140.3	151.4, 150.8, 146.9	160.6	115.7	110.2
C-5'		123.5	125.7	111.4	113.4	129.0	121.7
C-6'		129.8	129.2	130.3	130.2	121.3	121.3
C-8a	121.1	120.5	121.3	121.5	121.4	121.6	121.3
C-5	111.5, 110.1	110.9	111.5, 110.3	112.2	111.7, 110.2	111.7	111.5
C-8		110.6		110.2		110.3	110.1
C-3		47.0		46.7		47.6	47.3
C-4	25.7	25.8	25.9	26.2	25.9	26.0	25.9
OMe	55.9, 55.8	56.2, 56.1	56.1, 55.9	56.1	56.0, 55.2	56.2, 56.0, 55.3	56.0, 55.9, 55.8, 55.7
Adicional	-	-	15.4-S-Me	40.2-N-Me ₂	-	-	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los yoduros de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio (3a-3g)

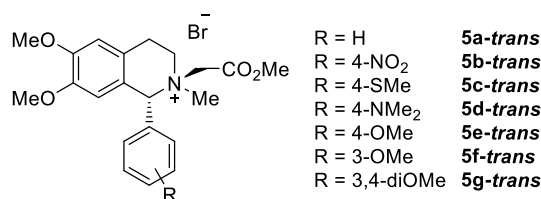
^1H -RMN	3a	3b (CDCl_3 +TFA)	3c	3d	3e	3f	3g
H-2'	7.69-7.58 (m, 5H)	7.82 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.59 (d, $J = 8.4$ Hz)	7.46 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.64 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.41 (dd, $J = 2.6$, 1.5 Hz)	7.54 (d, $J = 2.0$ Hz)
H-3'		8.51 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.42 (d, $J = 8.4$ Hz)	6.77 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.09 (d, $J = 8.2$ Hz)	-	-
H-4'		-	-	-	-	7.09 (ddd, $J = 7.5$, 1.5, 1.0 Hz)	-
H-5'		8.51 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.42 (d, $J = 8.4$ Hz)	6.77 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.09 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.46 (dd, $J = 8.5$, 7.5 Hz)	7.01 (d, $J = 8.3$ Hz)
H-6'		7.82 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.59 (d, $J = 8.4$ Hz)	7.46 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.64 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.12 (ddd, $J = 8.5$, 2.6, 1.0 Hz)	7.09 (d, $J = 8.3$, 2.0 Hz)
H-5	6.97	6.95	6.87	6.89	6.95	6.97	6.94
H-8	6.33	6.28	6.45	6.60	6.43	6.40	6.47
H-3	4.47 (t, $J = 8.1$ Hz)	4.33 (t, $J = 8.3$ Hz)	4.45 (t, $J = 8.0$ Hz)	4.34 (t, $J = 7.8$ Hz)	4.43 (t, $J = 7.5$ Hz)	4.54 (m, 1H) 4.36 (m, 1H)	4.57 (m, 1H) 4.27 (m, 1H)
H-4	3.51 (t, $J = 8.1$ Hz)	3.41 (t, $J = 8.3$ Hz)	3.42 (t, $J = 8.0$ Hz)	3.34 (t, $J = 7.8$ Hz)	3.44 (t, $J = 7.5$ Hz)	3.53 (m, 1H) 3.46 (m, 1H)	3.47 (m, 1H) 3.40 (m, 1H)
OMe	3.99, 3.70	4.03, 3.60	4.00, 3.77	4.00, 3.86	3.99, 3.90, 3.77	3.98, 3.87, 3.56	3.99, 3.96, 3.95, 3.60
N-Me	3.54	3.56	3.62	3.66	3.60	3.69	3.76
Adicional	-	-	2.55-S-Me	3.10-N-Me ₂	-	-	-

¹³ C-RMN	3a	3b (CDCl ₃ +TFA)	3c	3d	3e	3f	3g
C-1	172.7	171.9	172.9	172.3	173.2	173.1	173.2
C-6, C-7	156.3, 147.6	149.9, 148.5	148.2, 145.4	152.9, 148.0	156.7, 148.2	156.9, 148.1	156.7, 151.9, 149.5, 148.2
C-1'	133.6	135.3, 134.6	125.2, 119.8	116.6	121.3, 120.1	133.9, 130.9	134.0, 121.7,
C-8a	131.6		134.2	134.5	134.2		120.0
C-2'	129.2, 128.8, 128.4		129.8	132.8	131.7	113.7	113.1
C-3'			124.8	125.5	110.9	115.1	156.7, 151.9,
C-4'			158.0	156.8	156.1	162.6	149.5, 148.2
C-5'			124.8	125.5	110.9	115.1	110.9
C-6'			130.0	129.8	132.8	131.7	119.5, 118.4
C-4a	119.2	118.8, 115.0, 111.3	125.2, 119.8	120.4	121.3, 120.1	120.2	134.0, 121.7, 120.0
C-5	114.9, 110.8		115.6, 111.1	115.1, 110.8	114.6, 110.9	111.1	110.8
C-8						115.4	115.8
C-3	52.3	53.0	53.1	53.1	53.1	52.9	53.0
C-4	25.4	25.7	25.9	26.4	26.0	25.8	25.9
OMe	55.7, 55.6	56.9, 56.3	56.9, 56.2	56.8, 56.3	56.9, 56.2, 55.7	57.0, 56.4, 56.1	57.4, 56.9, 56.2, 56.1
N-Me	46.6	46.4	47.1	47.1	47.1	47.0	47.2
Adicional	-	-	14.7-S-Me	40.1-N-Me ₂	-	-	-

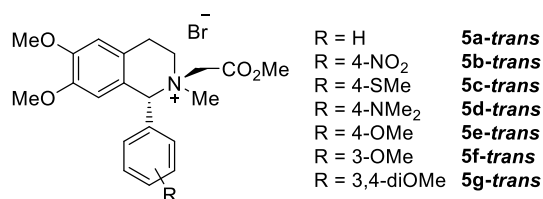
Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las N-metil tetrahidroisoquinolinas (4a-4g)

^1H -RMN	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
H-2'	7.30-7.21 (m, 5H)	7.41 (d, J = 8.9 Hz)	7.17 (d, J = 8.8 Hz)	7.07 (d, J = 8.7 Hz)	7.14 (d, J = 8.6 Hz)	6.80-6.77 (m, 2H)	6.72 (d, J = 1.8 Hz)
H-3'		8.16 (d, J = 8.9 Hz)	7.14 (d, J = 8.8 Hz)	6.65 (d, J = 8.7 Hz)	6.82 (d, J = 8.6 Hz)	-	-
H-4'		-	-	-	-	6.80-6.77 (m, 2H)	-
H-5'		8.16 (d, J = 8.9 Hz)	7.14 (d, J = 8.8 Hz)	6.65 (d, J = 8.7 Hz)	6.82 (d, J = 8.6 Hz)	7.20 (t, J = 7.7 Hz)	6.78 (d, J = 8.2 Hz)
H-6'		7.41 (d, J = 8.9 Hz)	7.17 (d, J = 8.8 Hz)	7.07 (d, J = 8.7 Hz)	7.14 (d, J = 8.6 Hz)	6.84 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz)	6.81 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz)
H-5	6.58	6.61	6.57	6.57	6.57	6.57	6.57
H-8	6.08	5.99	6.08	6.16	6.09	6.12	6.10
H-1	4.16	4.30	4.12	4.15	4.10	4.14	4.07
H-4ax	3.15 (ddd, J = 15.8, 11.0, 5.4 Hz)	3.16 (ddd, J = 15.9, 11.0, 5.4 Hz)	3.12 (ddd, J = 15.7, 11.0, 5.4 Hz)	3.18-3.06 (m, 2H)	3.17-3.04 (m, 2H)	3.15 (ddd, J = 15.8, 10.2, 5.5 Hz)	3.17 (ddd, J = 16.0, 11.0, 5.5 Hz)
H-3eq	3.07 (ddd, J = 11.0, 5.4, 3.5 Hz)	3.06 (ddd, J = 11.0, 5.4, 3.4 Hz)	3.06 (ddd, J = 11.0, 5.4, 3.5 Hz)			3.07 (ddd, J = 11.0, 5.5, 2.9 Hz)	3.08 (ddd, J = 11.0, 5.5, 4.0 Hz)
H-4eq	2.72 (dt, J = 15.8, 3.5 Hz)	2.73 (dt, J = 15.9, 3.4 Hz)	2.70 (dt, J = 15.7, 3.5 Hz)	2.72 (dt, J = 15.8, 3.2 Hz)	2.71 (dt, J = 15.9, 3.5 Hz)	2.71 (dt, J = 15.8, 2.9 Hz)	2.70 (dt, J = 16.0, 4.0 Hz)
H-3ax	2.59 (td, J = 11.0, 3.5 Hz)	2.62 (td, J = 11.0, 3.4 Hz)	2.56 (td, J = 11.0, 3.5 Hz)	2.60 (td, J = 10.2, 3.2 Hz)	2.56 (td, J = 10.7, 3.5 Hz)	2.58 (td, J = 11.0, 4.0 Hz)	2.58 (td, J = 11.0, 4.0 Hz)
OMe	3.82, 3.54	3.83, 3.56	3.81, 3.55	3.82, 3.57	3.82, 3.78, 3.56	3.82, 3.75, 3.56	3.86, 3.82, 3.78, 3.55
N-Me	2.20	2.21	2.20	2.22	-	2.23	2.20
Adicional	-	-	2.44-S-Me	2.91-N-Me ₂	-	-	-

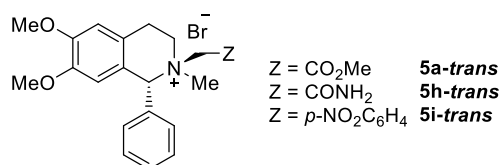
^{13}C -RMN	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
C-6, C-7	147.2, 146.9	147.9, 147.3	147.4, 147.0	147.3, 147.0	147.6, 147.2	147.4, 147.0	148.8, 148.0, 147.1, 146.7
C-1'	143.7	129.9, 128.6, 126.7	137.1	131.4, 131.1, 126.5	134.8	145.9	136.0
C-4a, C8a	130.2, 126.4		130.1, 126.5		130.6, 126.3	130.1, 126.4	130.3, 126.2
C-2'	129.4, 128.1, 127.2	130.2	129.9	130.2	130.7	114.9	111.5
C-3'		123.5	126.4	112.3	113.7	159.5	148.8, 148.0,
C-4'		151.9	140.7	149.8	159.0	112.7	147.1, 146.7
C-5'		123.5	126.4	112.3	113.7	129.1	110.0
C-6'		130.2	129.9	130.2	130.7	122.0	121.8
C-5	111.3, 110.5	111.0	111.5, 110.8	111.7, 110.7	111.5, 110.8	110.4	110.4
C-8						111.3	111.1
C-1	70.9	70.1	70.4	70.3	70.0	71.0	70.8
C-3	52.1	51.8	51.9	52.0	51.8	52.2	52.3
C-4	28.9	28.8	28.8	28.9	28.5	28.9	28.7
OMe	55.6, 55.5	55.9, 55.8	55.8, 55.7	55.9, 55.8	55.8, 55.2	55.8, 55.7, 55.1	55.6, 55.5, 55.4, 55.3
N-Me	44.2	44.2	44.1	44.2	43.8	44.3	44.1
Adicional	-	-	15.7-S-Me	40.6-N-Me ₂	-	-	-

Tabla de ^1H -RMN de las sales de *N*-metil tetrahidroisquinolinio (5a-5g)

^1H -RMN	5a-trans	5b-trans (CDCl ₃ +TFA)	5c-trans	5d-trans	5e-trans	5f-trans	5g-trans
H-2'		7.47 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.20-7.14 (m, 4H)	6.66-6.53 (m, 4H)	6.90-6.68 (m, 4H)	7.30-7.28 (m, 3H)	6.58-6.53 (m, 2H)
H-3'		8.11 (d, $J = 8.8$ Hz)				-	-
H-4'	7.42-7.36 (m, 5H)	-	-	-	-	6.95 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz)	-
H-5'		8.11 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.20-7.14 (m, 4H)	6.66-6.53 (m, 4H)	6.90-6.68 (m, 4H)	7.30-7.28 (m, 3H)	6.58-6.53 (m, 2H)
H-6'		7.47 (d, $J = 8.8$ Hz)					6.72 (m, 1H)
H-1	6.93	7.28	6.88	6.65	6.81	6.84	6.77
H-5	6.68	6.73	6.66	6.60	6.66	6.66	6.64
H-8	6.32	6.31	6.32	6.26	6.31	6.33	6.29
H- α	5.64 (d, $J = 17.5$ Hz)	5.78 (d, $J = 17.0$ Hz)	5.60 (d, $J = 17.5$ Hz)	5.35 (d, $J = 17.5$ Hz)	5.52 (d, $J = 17.7$ Hz)	5.61 (d, $J = 17.5$ Hz)	5.53 (m, 1H)
H- α'	4.62 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.49 (d, $J = 17.0$ Hz)	4.56 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.56 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.55 (d, $J = 17.7$ Hz)	4.57 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.37 (m, 1H)
H-3eq	4.36 (ddd, $J = 12.8$, 5.7, 2.0 Hz)	4.37 (m, 1H)	4.31 (ddd, $J = 12.7$, 5.8, 2.0 Hz)	4.23 (m, 1H)	4.28 (ddd, $J = 13.0$, 5.7, 1.4 Hz)	4.33 (dd, $J = 13.6$, 5.6 Hz)	4.17 (m, 1H)
H-3ax	3.67 (m, 1H)	3.57 (m, 1H)	3.60 (m, 1H)	3.65 (m, 1H)	3.56 (m, 1H)	3.71 (m, 1H)	3.95 (m, 1H)
H-4eq	3.20 (ddd, $J = 18.5$, 5.7, 2.0 Hz)		3.17 (ddd, $J = 18.5$, 5.6, 2.0 Hz)		3.16 (ddd, $J = 18.3$, 5.1, 1.4 Hz)	3.17 (ddd, $J = 18.6$, 5.6, 2.7 Hz)	3.17 (m, 1H)
H-4ax	3.10 (ddd, $J = 18.5$, 11.5, 5.7 Hz)	3.17-2.96 (m, 2H)	3.10 (ddd, $J = 18.5$, 11.5, 5.8 Hz)	3.16-3.04 (m, 2H)	3.07 (ddd, $J = 18.3$, 11.5, 5.7 Hz)	3.10 (m, 1H)	3.13 (m, 1H)
OMe	3.85, 3.76	3.86, 3.78	3.84, 3.75	3.81, 3.79	3.83, 3.76, 3.74	3.85, 3.76, 3.75	3.76, 3.71, 3.69, 3.61
COOMe	3.64	3.64	3.65	3.60	3.63	3.66	3.69
N-Me	3.36	3.30	3.35	3.31	3.31	3.39	3.33
Adicional	-	-	2.43-S-Me	2.90-N-Me ₂	-	-	-

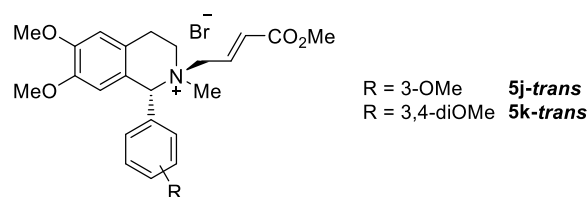
Tabla de ^{13}C -RMN de las sales de N-metil tetrahidroisquinolinio (5a-5g)

¹³ C-RMN	5a-trans	5b-trans (CDCl ₃ +TFA)	5c-trans	5d-trans	5e-trans	5f-trans	5g-trans
CO	165.2	165.2	165.6	165.2	165.7	165.6	167.5
C-6, C-7	149.2, 148.6	138.6, 138.3	149.6, 149.0	151.0, 148.9	149.7, 149.2	149.6, 149.0	149.5, 149.0, 148.9
C-2'	130.5, 128.7	115.9	125.6, 125.5	133.8	133.5	133.5, 130.0	111.1
C-3'		113.0		111.1	114.5	159.7	165.7, 165.4
C-4'		149.3	142.9	148.3	161.4	120.0	
C-5'		113.0	125.6, 125.5	111.1	114.5	133.5, 130.0	111.1
C-6'		115.9		133.8	133.5		121.6
C-1'	131.6	118.7	127.8	121.7	123.4		149.5, 149.0, 148.9
C-4a	120.8,	124.7, 124.4	121.1, 120.2	120.2, 117.3	123.6, 121.7		119.1
C-8a	120.1				121.2	110.1	
C-5	110.7,	110.9, 110.2	111.1, 110.3	110.8, 110.0	111.2, 110.4	110.2	110.1
C-8	110.1					111.0	110.8
C-1	73.7	73.1	73.1	74.6	73.8	73.8	74.3
C-α	57.1	58.3	57.2	56.8	57.2	57.2	56.0
C-3	51.8	53.7, 53.6	51.9	51.3	52.1	51.9	52.9
C-4	23.3	23.5	23.6	23.5	23.7	23.6	23.6
OMe	55.7, 55.6	56.0	55.9, 55.8	55.6, 55.5	56.1, 55.4	56.0, 55.9	55.9, 55.8, 55.7
COOMe	52.8	53.7, 53.6	53.1	52.7	52.5	53.0	53.0
NMe	47.8	47.6	48.0	47.5	47.9	48.3	25.4
Adiciona I	-	-	14.6-S-Me	40.0-N-Me ₂	-	-	-

Tablas de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de las sales de *N*-metil tetrahidroisquinolinio (5a, 5h-i)

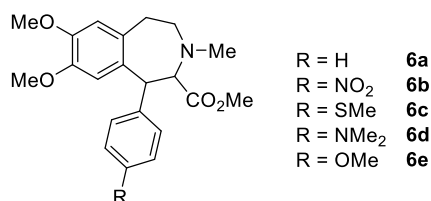
^1H -RMN	5a-trans	5h-trans	5i-trans ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)
H-3'	-	-	8.26 (d, $J = 8.6$ Hz)
H-2'	-	-	7.87 (d, $J = 8.6$ Hz)
Ph	7.42-7.36 (m, 5H)	7.52-7.42 (m, 5H)	7.44-7.36 (m, 5H)
H-1	6.93	6.52	6.79
H-5	6.68	6.72	6.10
H-8	6.32	6.29	6.34
H- α	5.64 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.90 (d, $J = 14.3$ Hz)	5.39 (d, $J = 12.9$ Hz)
H- α'	4.62 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.75 (d, $J = 14.3$ Hz)	5.00 (d, $J = 12.9$ Hz)
H-3eq	4.36 (ddd, $J = 12.8, 5.7, 2.0$ Hz)	4.19 (ddd, $J = 12.9, 6.8, 3.0$ Hz)	4.04 (m, 1H)
H-3ax	3.67 (m, 1H)	3.70 (m, 1H)	3.55-3.46 (m, 2H)
H-4eq	3.20 (ddd, $J = 18.5, 5.7, 2.0$ Hz)	3.22 (ddd, $J = 18.1, 5.5, 3.0$ Hz)	3.28 (m, 1H)
H-4ax	3.10 (ddd, $J = 18.5, 11.5, 5.7$ Hz)	3.44 (ddd, $J = 18.1, 10.9, 6.8$ Hz)	3.55-3.46 (m, 2H)
OMe	3.85, 3.76	3.89, 3.67	3.87, 3.67
COOMe	3.64	-	-
N-Me	3.36	3.15	2.91

^{13}C -RMN	5a-trans	5h-trans	5i-trans ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)
CO	165.2	165.4	-
C-1'	-	-	134.0
C-2'	-	-	134.4
C-3'	-	-	124.1
C-4'	-	-	149.8, 149.1, 149.0
C-6, C-7	149.2, 148.6	149.7, 149.0	132.0
CPh	131.6	132.0	130.9, 129.2
CH Ph	130.5, 128.7	131.0, 129.3	121.2, 120.4
C-4a, C-8a	120.8, 120.1	120.9, 120.6	110.7, 110.6
C-5, C-8	110.7, 110.1	110.9, 110.5	73.5
C-1	73.7	74.3	61.9
C- α	57.1	59.1	52.7
C-3	51.8	54.3	23.5
C-4	23.3	23.6	55.9, 55.8
OMe	55.7, 55.6	56.0, 55.9	-
COOMe	52.8	-	-
N-Me	47.8	48.4	46.9

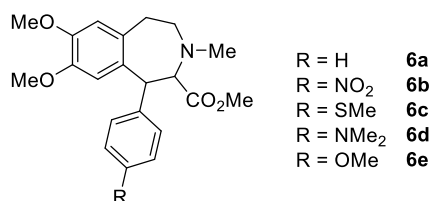
Tablas de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de las sales de *N*-metil tetrahidroisquinolinio (5j y 5k)

^1H -RMN	5j-trans	5k-trans
H-2'	6.94	6.52-6.50 (m, 3H)
H-4'	7.30-7.26 (m, 4H)	-
H-5'		6.52-6.50
H-6'		(m, 3H)
H-1	6.53	6.71 (m, 1H)
H-5	6.68	6.66
H-8	6.35	6.30
H- α	6.53 (d, J = 15.2 Hz)	6.45 (d, J = 15.3 Hz)
H- β	6.95 (ddd, J = 15.2, 8.2, 6.8 Hz)	6.91 (dt, J = 15.3, 7.6 Hz)
H- γ	5.33 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz)	5.21 (m, 1H)
H- γ'	4.51 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz)	4.36 (m, 1H)
H-3eq	3.82 (m, 1H)	4.05-3.95 (m, 2H)
H-3ax	3.68 (m, 1H)	
H-4eq	3.24-3.21	3.20-3.16
H-4ax	(m, 2H)	
OMe	3.86, 3.85, 3.66	3.81, 3.78, 3.66, 3.60
COOMe	3.72	3.66
N-Me	3.15	3.08

^{13}C -RMN	5j-trans	5k-trans
CO	164.8	164.7
C-3'	159.8	149.4, 148.9, 148.8
C-6, C-7	149.7, 149.0	
C-4a, C-8a	121.5	123.5
C-1'	130.1	123.5
C-2'	132.7	110.9
C-4'	119.8	149.4, 148.9, 148.8
C-5'		110.9
C-6'		
C-8	111.1	111.0
C-5	110.2	110.1
C- α	134.0	132.5
C- β	131.9	132.0
C- γ	60.0	59.8
C-1	73.4	73.7
C-3	52.1	56.7
C-4	23.5	23.4
OMe	56.1, 56.0, 55.8	55.9, 55.8, 55.7
COOMe	52.2	51.9
N-Me	48.0	52.1

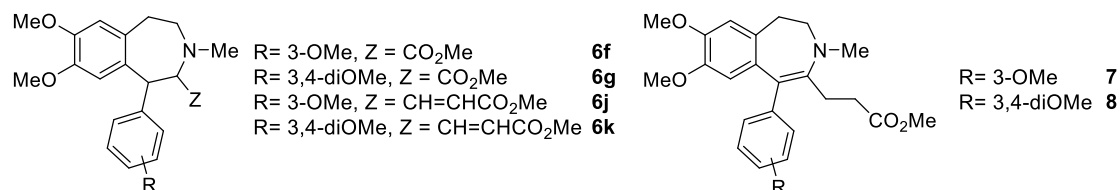
Tabla de ^1H -RMN de las tetrahidro-3-benzazepinas (6a-6e)

^1H -RMN	6a-trans	6b-trans	6c-trans	6d-trans	6d-cis	6e-trans	6e-cis
H-2'	7.31-7.17 (m, 5H)	7.32 (d, J = 8.9 Hz)	7.17 (d, J = 8.2 Hz)	7.04 (d, J = 8.9 Hz)	7.21 (d, J = 8.8 Hz)	7.10 (d, J = 8.9 Hz)	7.29 (d, J = 8.9 Hz)
H-3'		8.12 (d, J = 8.9 Hz)	7.09 (d, J = 8.2 Hz)	6.67 (d, J = 8.9 Hz)	6.72 (d, J = 8.8 Hz)	6.83 (d, J = 8.9 Hz)	6.86 (d, J = 8.9 Hz)
H-6	6.64	6.62	6.62	6.63	6.63	6.63	6.64
H-9	6.51	6.58	6.50	6.52	6.29	6.50	6.20
H-1	4.60 (d, J = 7.0 Hz)	4.62 (d, J = 5.6 Hz)	4.55 (d, J = 6.5 Hz)	4.52 (d, J = 7.0 Hz)	4.68 sa	4.54 (d, J = 7.0 Hz)	4.73 sa
H-2	4.16 (d, J = 7.0 Hz)	4.27 (d, J = 5.6 Hz)	4.13 (d, J = 6.5 Hz)	4.05 (d, J = 7.0 Hz)	3.97 sa	4.08 (d, J = 7.0 Hz)	3.99 sa
H-4	3.25 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz)	3.31 (td, J = 10.9, 2.2 Hz)	3.26 (m, 1H)	3.22 (ddd, J = 11.5, 7.5, 3.8 Hz)	3.29 (dd, J = 12.8, 11.6 Hz)	3.24 (m, 1H)	3.11 (t, J = 11.6 Hz)
H-4'	2.80-2.63 (m, 3H)	2.69-2.62 (m, 2H)	2.78-2.62 (m, 3H)	2.68 (ddd, J = 11.5, 6.8, 5.0 Hz)	2.82 (ddd, J = 12.8, 6.0, 1.9 Hz)	2.81-2.64 (m, 3H)	2.82 (ddd, J = 11.6, 5.9, 1.6 Hz)
H-5				2.86-2.71 (m, 2H)	3.09 (ddd, J = 14.3, 11.6, 1.9 Hz)		3.29 (ddd, J = 13.9, 11.6, 1.6 Hz)
H-5'		2.46 (ddd, J = 14.7, 6.0, 2.2 Hz)			2.72 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz)		2.73 (dd, J = 13.9, 5.9 Hz)
OMe	3.85, 3.73	3.86, 3.81	3.85, 3.75	3.84, 3.72	3.83, 3.57	3.84, 3.77, 3.73	3.83, 3.80, 3.56
COOMe	3.53	3.55	3.53	3.52	3.52	3.54	3.52
N-Me	2.50	2.56	2.44	2.46	2.47	2.48	2.48
Adicional	-	-	2.50-S-Me	2.91-N-Me ₂	2.93-N-Me ₂	-	-

Tabla de ^{13}C -RMN de las tetrahydro-3-benzazepinas (6a-6e)

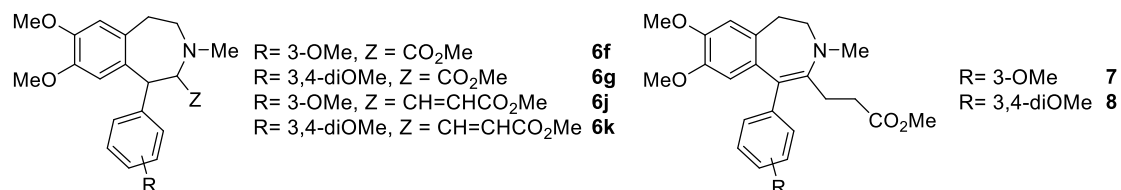
^{13}C -RMN	6a-trans	6b-trans	6c-trans	6d-trans	6d-cis	6e-trans	6e-cis
CO	172.5	172.6	172.2	172.7	171.0	172.6	171.3
C-7, C-8	147.5, 146.8	148.7, 148.2, 146.3, 147.1	147.5, 146.8	147.4, 146.9	146.9, 146.8	147.6, 146.9	147.0, 146.8
C-4'	128.2, 128.1, 126.3		137.3, 135.9, 133.3, 130.7	149.2	149.2	158.1	158.1
C-1'	140.4		137.3, 135.9, 133.3, 130.7	133.1, 131.9, 128.0	133.8, 132.7, 129.0	133.3, 132.4, 131.5	133.8, 133.6, 132.9
C-5a, C-9a	133.4, 131.0	133.8, 129.5	133.3, 130.7	128.9	129.7	129.3	130.1
C-2'	128.2,	128.7	128.5	128.9	129.7	129.3	130.1
C-3'	128.1, 126.3	123.3	126.4	112.6	112.5	113.7	113.7
C-6, C-9	114.1, 113.0	114.7, 113.6	114.1, 113.1	113.9, 112.9	112.9, 112.4	114.0, 113.1	112.8, 112.5
C-2	67.4	66.4	67.2	68.2	68.4	68.0	68.3
C-1	50.9	51.0, 50.3	50.2	50.4	51.2, 50.8	50.8, 50.4	51.3, 51.1,
C-4	50.3		51.1, 50.8	50.6			50.9
C-5	34.4	34.8	34.3	34.2	34.9	34.3	35.2
OMe	55.9, 55.8	56.2, 55.8	55.9, 55.7	56.0, 55.8	56.0, 55.8	56.1, 55.9, 55.2	56.0, 55.9, 55.2
COOMe	51.6	51.9	51.1, 50.8	50.8	51.2, 50.8	50.9	51.3, 51.1, 50.9
N-Me	45.7	46.0	45.6	45.6	44.9	45.7	45.1
Adicional	-	-	15.7-S-Me	40.6-N-Me ₂	40.6-N-Me ₂	-	-

Tabla de ^1H -RMN de las tetrahidro-3-benzazepinas (6f-g y 6j-k) y las dihidro-3-benzazepinas (7 y 8)

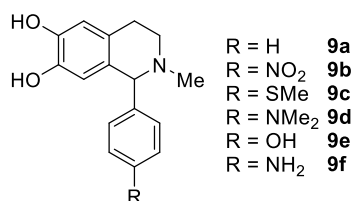


¹ H-RMN	6f-trans	6f-cis	6g-trans	6g-cis	6j-trans	6j-cis	6k-trans	7	8
H-2'	6.76 (m, 1H)	6.95 sa	6.74 (d, J = 2.0 Hz)	6.93 (d, J = 2.1 Hz)	6.72-6.70 (m, 2H)	6.85 (d, J = 1.6 Hz)	6.68 (d, J = 1.7 Hz)	6.65 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz)	6.58 (d, J = 1.9 Hz)
H-4'	6.75 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz)	6.79 (ddd, J = 8.1, 2.3, 0.8 Hz)	-	-		6.76 (ddd, J = 8.2, 2.0, 1.6 Hz)	-	6.69 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz)	-
H-5'	7.21 (t, J = 7.8 Hz)	7.23 (t, J = 8.1 Hz)	6.73 (d, J = 7.0 Hz)	6.83 (d, J = 8.2 Hz)	7.19 (t, J = 7.5 Hz)	7.18 (t, J = 8.2 Hz)	6.78 (d, J = 8.2 Hz)	7.19 (t, J = 7.9 Hz)	6.78 (d, J = 8.2 Hz)
H-6'	6.78 (dt, J = 7.8, 0.8 Hz)	6.93 (da, J = 8.1 Hz)	6.79 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz)	6.95 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz)	6.76 (d, J = 7.5 Hz)	6.83 (m, 1H)	6.71 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz)	6.76 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz)	6.64 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz)
H-6	6.62	6.64	6.63	6.64	6.64	6.66	6.65	6.67	6.65
H-9	6.51	6.19	6.48	6.20	6.50	6.11	6.50	6.22	6.21
H-1	4.57 (d, J = 6.5 Hz)	4.76	4.55 (d, J = 7.2 Hz)	4.72 sa	4.05-3.99 (m, 2H)	4.76 s	4.08 (m, 1H)	-	-
H-2	4.16 (d, J = 6.5 Hz)	4.02	4.04 (d, J = 7.2 Hz)	4.00 sa		4.94 (d, J = 10.9 Hz)	4.02 (m, 1H)	-	-
H-α	-	-	-	-	5.91 (d, J = 15.9 Hz)	6.02 (d, J = 12.0 Hz)	5.90 (d, J = 15.7 Hz)	2.84 (t, J = 6.9 Hz)	2.82-2.80 (m, 2H)
H-β	-	-	-	-	6.83 (dd, J = 15.9, 8.8 Hz)	5.80 (dd, J = 12.0, 10.9 Hz)	6.84 (dd, J = 15.7, 9.3 Hz)	2.64 (t, J = 6.9 Hz)	2.65-2.62 (m, 2H)
H-4	3.25 (m, 1H)	3.11 (t, J = 12.2 Hz)	3.21 (ddd, J = 11.9, 6.4, 5.3 Hz)	3.10 (t, J = 11.9 Hz)	2.76 (ddd, J = 12.2, 10.4, 2.0 Hz)	2.72-2.64 (m, 3H)	2.82 (m, 1H)	3.56-3.54 (m, 3H)	3.54-3.52 (m, 2H)
H-5	2.80 (m, 1H)	3.30 (ddd, J = 14.6, 12.2, 2.0 Hz)	2.79-2.76 (m, 2H)	3.30 (ddd, J = 14.4, 11.9, 2.0 Hz)	2.89 (ddd, J = 13.3, 10.4, 3.0 Hz)	3.37 (ddd, J = 14.7, 7.2 Hz)	2.90 (m, 1H)		2.36-2.34 (m, 2H)
H-4'	2.70-2.62 (m, 2H)	2.83 (ddd, J = 12.2, 5.7, 2.0 Hz)	2.67 (dt, J = 11.9, 6.0 Hz)	2.83 (ddd, J = 11.9, 5.7, 2.0 Hz)	2.65-2.52 (m, 2H)	2.72-2.64 (m, 3H)	2.74-2.61 (m, 2H)		3.54-3.52 (m, 2H)
H-5'		2.73 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz)	2.79-2.76 (m, 2H)	2.73 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz)				2.33 (t, J = 7.9 Hz)	2.36-2.34 (m, 2H)
OMe	3.85, 3.74	3.82, 3.76, 3.55	3.83, 3.73, 3.70	3.87, 3.82, 3.80, 3.55	3.86, 3.76, 3.72	3.83, 3.71, 3.51	3.86, 3.83, 3.76, 3.74	3.83, 3.75, 3.54	3.84, 3.82, 3.78, 3.52
COOMe	3.53	3.52	3.52	3.50	3.67	3.65	3.67	3.55	3.54
N-Me	2.50	2.48	2.46	2.47	2.31	2.33	2.35	2.65	2.64

Tabla de ^{13}C -RMN de las tetrahidro-3-benzazepinas (6f-g y 6j-k) y las dihidro-3-benzazepinas (7 y 8)

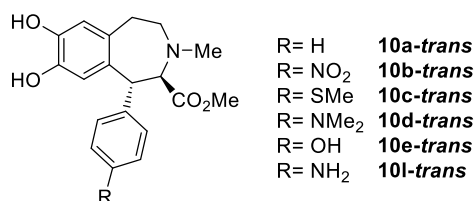


^{13}C -RMN	6f-trans	6f-cis	6g-trans	6g-cis	6j-trans	6j-cis	6k-trans	7	8
CO	172.4	171.0	172.4	171.5	165.9	166.1	166.0	173.0	172.9
C-3'	159.6	159.5			159.4	159.6		159.3	
C4'	111.2	111.9	148.6, 147.5, 147.4,	148.6, 147.5, 147.0,	114.5, 110.6	112.4	148.7, 148.6, 147.5,	124.9	148.4, 147.4,
C-7, C-8	147.6, 146.9	146.9, 146.7	146.8	146.8	147.4, 146.9	147.1, 147.0	147.4	146.8, 146.7	146.7
C-1'	142.1	143.1	133.0, 132.7,	134.2, 133.3,	142.5	143.9	133.0, 132.5,	144.5	142.5, 142.3
C-5a, C-9a	133.4, 130.8	133.0, 132.8	131.2	132.7	133.0, 130.6	133.2, 132.3	130.9	133.3, 133.1	135.6, 133.4
C-5'	129.1	129.2	111.9	110.9	128.9	129.2	110.9	129.0	110.7
C-6'	120.5	121.4	110.8	121.0	120.2	121.3	120.3	111.6	123.1
C-9	114.5	112.5	113.5	112.6	114.8	112.8	114.5	112.9	112.9
C-6	114.1	112.3	112.8	112.3	113.4	112.9	113.3	110.7	110.7
C-2'	113.1	114.8	120.4	112.4	114.5, 110.6	114.2	111.8	116.5	113.9
C-2	67.4	67.8	68.0	68.3	65.6	60.0	66.2	142.4	142.5, 142.3
C-1	51.6	51.8	50.9, 50.8	51.4	54.7	53.2	54.1	123.4	132.9
C- α	-	-	-	-	123.6	123.4	124.1	33.5	33.4
C- β	-	-	-	-	145.1	143.6	144.6	27.4	27.4
C-4	50.3	51.1	50.2	51.1	49.6	50.1	49.8	65.4	65.2
C-5	34.4	35.1	34.0	35.2	35.0	35.8	34.4	34.0	33.9
OMe	56.0, 55.8, 55.1	55.8, 55.7, 55.1	55.9, 55.8, 55.7, 55.5	55.9, 55.8, 55.7, 55.6	55.8, 55.7, 54.8	55.9, 55.8, 55.0	55.9, 55.8, 55.7, 55.6	55.8, 55.6, 55.1	55.8, 55.7, 55.6, 55.5
COOMe	50.9	50.8	50.9, 50.8	50.1	51.3	51.3	51.4	51.5	51.4
N-Me	45.8	45.0	45.6	45.1	45.3	44.1	45.2	39.8	39.8

Tablas de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de las tetrahidroisoquinolinas fenólicas (9a-9f)

^1H -RMN	9a	9b (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	9c (CD ₃ OD)	9d	9e (CD ₃ OD)	9f (CD ₃ OD)
H-2'	7.23 (m, 3H)	7.39 (d, J = 8.6 Hz)	7.26 (d, J = 7.7 Hz)	6.99 (d, J = 8.6 Hz)	7.18 (d, J = 8.5 Hz)	6.96 (d, J = 8.5 Hz)
H-3'	7.12 (m, 2H)	8.10 (d, J = 8.6 Hz)	7.18 (d, J = 7.7 Hz)	6.59 (d, J = 8.6 Hz)	6.87 (d, J = 8.5 Hz)	6.69 (d, J = 8.5 Hz)
H-5	6.40	6.54	6.56	6.46	6.66	6.52
H-8	5.95	5.93	6.01	6.06	6.10	6.06
H-1	4.21	4.26	4.34	4.27	5.34	4.16
H-3eq	2.97-2.87 (m, 2H)	3.09-2.98 (m, 2H)	3.17-3.05 (m, 2H)	3.20 (m, 1H)	3.70 (ddd, J = 12.2, 5.6, 4.5 Hz)	3.12-3.00 (m, 2H)
H-3ax	2.63-2.51 (m, 2H)	2.67-2.53 (m, 2H)	2.76-2.61 (m, 2H)	3.03-2.82 (m, 3H)	3.48 (ddd, J = 12.2, 10.2, 4.5 Hz)	2.72-2.60 (m, 2H)
H-4ax	2.97-2.87 (m, 2H)	3.09-2.98 (m, 2H)	3.17-3.05 (m, 2H)		3.24 (m, 1H)	3.12-3.00 (m, 2H)
H-4eq	2.63-2.51 (m, 2H)	2.67-2.53 (m, 2H)	2.76-2.61 (m, 2H)		3.00 (dt, J = 17.3, 4.5 Hz)	2.72-2.60 (m, 2H)
N-Me	2.11	2.17	2.30	2.21	2.82	2.22
Adicional	-	-	2.47-S-Me	2.89-N-Me ₂	-	-

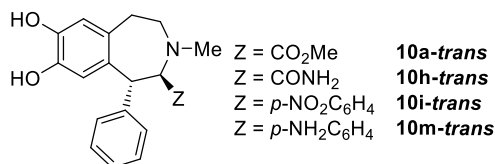
^{13}C -RMN	9a	9b (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	9c (CD ₃ OD)	9d	9e (CD ₃ OD)	9f (CD ₃ OD)
C-6, C-7	143.6, 142.8	143.4, 142.7	145.4, 144.7	145.2, 144.3	146.8, 145.6	148.5, 145.2, 144.6
C-1'	141.0	147.2	140.5, 139.8	123.0	124.3	132.4, 130.4, 126.1
C-2'	130.0	130.4	131.7	131.3	132.7	132.0
C-4a, C-8a	128.7, 125.3	127.9, 125.8	129.8, 126.2	133.8, 125.3	123.8, 123.5	132.4, 130.4, 126.1
C-3'	128.3	123.4	127.5	112.1	116.9	116.4
C-4'	127.8	150.9	140.5, 139.8	150.5	160.0	148.5, 145.2, 144.6
C-5, C-8	114.9, 114.5	114.6	116.1, 115.6	114.8, 114.7	115.8, 115.6	115.5
C-1	70.2	69.9	71.7	68.5	70.5	71.7
C-3	51.2	51.7	53.3	49.6	52.3	53.2
C-4	27.6	29.6	28.8	25.9	25.5	28.8
N-Me	43.5	43.9	44.2	41.8	41.6	44.1
Adicional	-	-	15.8-S-Me	40.3-N-Me ₂	-	-

Tablas de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de las tetrahidro-3-benzazepinas fenólicas (10a-e, 10l)

¹ H-RMN	10a-trans (CDCl ₃)	10b-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	10c-trans (CDCl ₃)	10d-trans (CDCl ₃)	10e-trans (CD ₃ OD)	10l-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)
H-2'	7.32-7.20 (m, 5H)	7.32 (d, J = 8.8 Hz)	7.17 (d, J = 8.5 Hz)	7.07 (d, J = 8.3 Hz)	7.05 (d, J = 8.1 Hz)	6.95 (d, J = 8.2 Hz)
H-3'		8.10 (d, J = 8.8 Hz)	7.13 (d, J = 8.5 Hz)	6.67 (d, J = 8.3 Hz)	6.81 (d, J = 8.1 Hz)	6.71 (d, J = 8.2 Hz)
H-6	6.53	6.58, 6.52	6.57	6.61	6.70	6.59
H-9	6.28		6.34	6.39	6.49	6.45
H-1	4.55 (d, J = 8.0 Hz)	4.55 (d, J = 5.9 Hz)	4.49 (d, J = 7.8 Hz)	4.44 (d, J = 7.8 Hz)	4.82 (d, J = 5.9 Hz)	4.50 (d, J = 7.2 Hz)
H-2	4.04 (d, J = 8.0 Hz)	4.20 (d, J = 5.9 Hz)	4.05 (d, J = 7.8 Hz)	4.03 (d, J = 7.8 Hz)	4.65 (d, J = 5.9 Hz)	4.37 (d, J = 7.2 Hz)
H-4	3.20 (m, 1H)	3.26 (ddd, J = 12.5, 9.8, 3.1 Hz)	3.22 (m, 1H)	3.26 (m, 1H)	2.98-2.84 (m, 4H)	3.48-3.37 (m, 2H)
H-5	2.86 (m, 1H)	2.66-2.42 (m, 3H)	2.82 (m, 1H)	2.83-2.70 (m, 3H)		
H-4'	2.72-2.65		2.74-2.66			
H-5'	(m, 2H)		(m, 2H)			
COOMe	3.54	3.55	3.53	3.51	3.59	3.56
N-Me	2.42	2.52	2.44	2.46	2.68	2.58
Adicional	-	-	2.45-S-Me	2.88-N-Me ₂	-	-

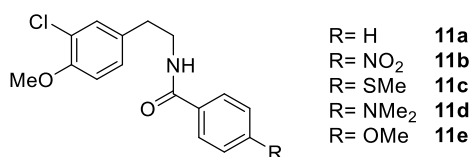
^{13}C -RMN	10a-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	10b-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	10c-trans (CDCl ₃)	10d-trans (CDCl ₃)	10e-trans (CD ₃ OD)	10l-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)
CO	172.0	172.2	172.3	172.2	171.0	170.4
C-7, C-8	143.0, 142.4	148.9, 146.2,	142.7, 142.3	142.7, 142.3	145.7, 145.1	145.6, 145.0
C-1'	139.5	143.2, 142.3	136.6, 136.5	131.2, 131.1,	131.5, 130.6,	132.5, 131.6,
C-5a, C-9a	131.3, 130.0	133.2, 129.4	131.4, 130.5	127.4	129.7	130.4
C-2'	128.4, 128.3, 126.6	128.9	129.1	129.3	130.6	130.2
C-3'		123.2	126.5	112.8	116.8	117.0
C-4'		148.9, 146.2, 143.2, 142.3	136.6, 136.5	149.4	157.7	147.1
C-6, C-9	117.1, 116.7	117.9, 117.1	116.9, 116.8	116.7, 116.5	119.3, 118.4	119.2, 118.2
C-2	67.8	66.7	67.8	68.4	69.5	69.5
C-1	50.7, 50.1	51.5, 51.1,	50.3, 49.9	50.6, 49.6	53.6	53.3
C-4		50.5			52.9, 51.3	52.6
C-5	32.8	34.2	32.7	29.6	32.9	33.1
COOMe	51.2	51.5, 51.1, 50.5	51.3	51.3	52.9, 51.3	51.4
N-Me	45.1	45.8	45.0	45.1	45.8	45.7
Adicional	-	-	15.7-S-Me	40.7-N-Me ₂	-	-

Tablas de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de las 1-fenil tetrahidro-3-benzazepinas fenólicas (10a, 10h-i, 10-m)



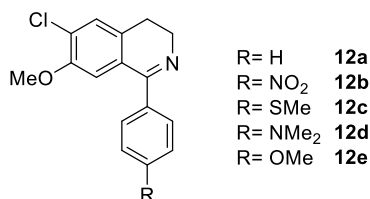
^1H -RMN	10a-trans (CDCl_3)	10h-trans (CD_3OD)	10i-trans ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$)	10m-trans (CD_3OD)
Ph	7.32-7.20 (m, 5H)	7.31-7.18 (m, 5H)	7.22-7.11 (m, 5H)	7.26-7.13 (m, 5H)
H-3'	-	-	8.04 (d, $J = 8.5$ Hz)	6.63 (d, $J = 8.5$ Hz)
H-2'	-	-	7.29 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.08 (d, $J = 8.5$ Hz)
H-6	6.53	6.58	6.66	6.75
H-9	6.28	6.30	6.24	6.35
H-1	4.55 (d, $J = 8.0$ Hz)	4.63 (d, $J = 8.0$ Hz)	4.49 (d, $J = 8.6$ Hz)	4.72 (d, $J = 9.5$ Hz)
H-2	4.04 (d, $J = 8.0$ Hz)	3.83 (d, $J = 8.0$ Hz)	4.32 (d, $J = 8.6$ Hz)	4.47 (d, $J = 9.5$ Hz)
H-4	3.20 (m, 1H)	3.13 (m, 1H)	3.15 (m, 1H)	3.20 (dt, $J = 11.8$, 4.8 Hz)
H-5	2.86 (m, 1H)	3.00 (m, 1H)	2.93-2.85 (m, 2H)	3.27 (m, 1H)
H-4'	2.72-2.65 (m, 2H)	2.78-2.68 (m, 2H)	2.70 (m, 1H)	2.94 (td, $J =$ 11.8, 4.8 Hz)
H-5'			2.93-2.85 (m, 2H)	3.06 (m, 1H)
COOMe	3.54	-	-	-
N-Me	2.42	2.33	2.13	2.25

^{13}C -RMN	10a-trans (CDCl_3)	10h-trans (CD_3OD)	10i-trans ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$)	10m-trans (CD_3OD)
CO	172.0	176.8	-	-
C-7, C-8	143.0, 142.4	144.8, 144.4	147.4, 146.9, 142.4, 140.4	145.6, 145.5
CPh	139.5	142.7	140.3	141.8
C-5a, C-9a	131.3, 130.0	132.4, 131.9	131.4, 130.8	131.9, 131.2
CH Ph	128.4, 128.3, 126.6	130.4, 129.5, 127.7	129.1, 128.3, 126.6	132.3, 130.4, 127.8
C-1'	-	-	147.4, 146.9, 142.4, 140.4	129.4
C-2'	-	-	130.0	129.5
C-3'	-	-	123.1	116.2
C-4'	-	-	147.4, 146.9, 142.4, 140.4	149.5
C-6, C-9	117.1, 116.7	118.4, 117.6	116.8, 116.5	118.5, 118.0
C-2	67.8	70.5	70.4	72.1
C-1		51.7	53.6	54.6
C-4	50.7, 50.1	52.4	50.8	52.5
C-5	32.8	33.6	32.8	32.2
COOMe	51.2	-	-	-
N-Me	45.1	45.2	44.8	44.5

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las benzamidas (11a-11e)

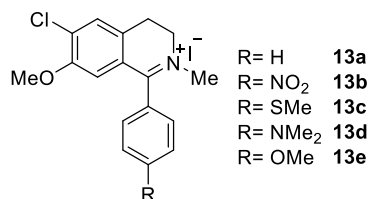
^1H -RMN	11a	11b	11c	11d	11e
H-2	7.68 (d, J = 7.0 Hz)	7.83 (d, J = 9.5 Hz)	7.22 (d, J = 8.7 Hz)	7.60 (d, J = 9.0 Hz)	7.65 (d, J = 8.9 Hz)
H-3	7.49-7.38 (m, 3H)	8.25 (d, J = 9.5 Hz)	7.59 (d, J = 8.7 Hz)	6.61 (d, J = 9.0 Hz)	6.89 (d, J = 8.9 Hz)
H-2'	7.23 (d, J = 2.2 Hz)	7.23 (d, J = 2.1 Hz)	7.22 (d, J = 2.2 Hz)	7.20 (d, J = 2.1 Hz)	7.23 (d, J = 2.2 Hz)
H-5'	6.86 (d, J = 8.4 Hz)	6.87 (d, J = 8.3 Hz)	6.86 (d, J = 8.4 Hz)	6.82 (d, J = 8.4 Hz)	6.86 (d, J = 8.4 Hz)
H-6'	7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz)	7.07 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz)	7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz)	7.04 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz)	7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz)
NH	6.13 (sa, 1H)	6.18 (sa, 1H)	6.06 (sa, 1H)	6.17 (sa, 1H)	6.03 (sa, 1H)
CH ₂ -NH	3.66 (c, J = 6.9 Hz)	3.68 (c, J = 6.9 Hz)	3.64 (c, J = 6.9 Hz)	3.60 (c, J = 6.9 Hz)	3.64 (c, J = 6.8 Hz)
CH ₂ -Ar	2.84 (t, J = 6.9 Hz)	2.86 (t, J = 6.9 Hz)	2.83 (t, J = 6.9 Hz)	2.79 (t, J = 6.9 Hz)	2.83 (t, J = 6.8 Hz)
OMe	3.87	3.87	3.87	3.84	3.87, 3.82
Adicional	-	-	2.48-S-Me	2.97-N-Me ₂	-

^{13}C -RMN	11a	11b	11c	11d	11e
CO	167.4	165.5	166.9	167.4	167.0
C-4'	153.7	153.9	153.7	153.6	153.7
C-1'	134.6, 131.9	131.1	132.0	132.4	132.1
C-1		139.1	130.7	121.2	126.8
C-4	128.6, 128.0, 126.8	149.6	143.4	152.4	162.2
C-2'	131.5	130.5	130.5	130.5	130.5
C-6'	130.6	127.9	128.0	128.0	128.0
C-2	128.6, 128.0, 126.8	128.0	127.2	128.3	128.6
C-3		123.9	125.5	111.0	113.8
C-3'	122.5	122.7	122.5	122.3	122.4
C-5'	112.3	112.4	112.3	112.2	112.3
CH ₂ -NH	41.1	41.4	41.1	40.9	41.1
CH ₂ -Ar	34.6	34.4	34.6	34.8	34.6
OMe	56.2	56.2	56.2	56.1	56.2, 55.4
Adicional	-	-	15.0-S-Me	40.1-N-Me ₂	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las 3,4-dihidroisoquinolinas (12a-12e)

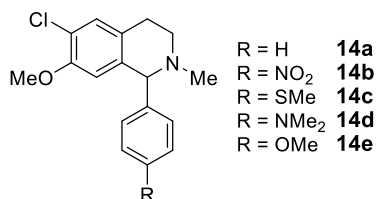
^1H -RMN	12a	12b	12c	12d	12e
H-2'	7.60-7.39 (m, 5H)	7.77 (d, $J = 8.9$ Hz)	7.52 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.55 (d, $J = 9.0$ Hz)	7.55 (d, $J = 8.9$ Hz)
H-3'		8.28 (d, $J = 8.9$ Hz)	7.27 (d, $J = 8.5$ Hz)	6.72 (d, $J = 9.0$ Hz)	6.94 (d, $J = 8.9$ Hz)
H-5	7.27	7.30	7.27	7.27	7.26
H-8	6.82	6.66	6.82	6.98	6.86
H-3	3.81 (t, $J = 7.4$ Hz)	3.85 (t, $J = 7.4$ Hz)	3.78 (t, $J = 7.4$ Hz)	3.75 (t, $J = 7.2$ Hz)	3.76 (t, $J = 7.3$ Hz)
H-4	2.70 (t, $J = 7.4$ Hz)	2.72 (t, $J = 7.4$ Hz)	2.67 (t, $J = 7.4$ Hz)	2.68 (t, $J = 7.2$ Hz)	2.67 (t, $J = 7.3$ Hz)
OMe	3.72	3.72	3.74	3.77	3.84, 3.74
Adicional	-	-	S-Me – 2.51	N-Me ₂ – 3.01	-

^{13}C -RMN	12a	12b	12c	12d	12e
C-1	166.3	164.8	165.8	166.3	165.7
C-7	153.4	153.7	153.5	153.4	153.4
C-1'	138.4, 131.8	144.7	135.1, 132.1, 127.7	132.5, 132.4, 127.9	132.1, 131.0, 127.9
C-8a		131.7, 126.9			
C-4a	127.7, 124.6				
C-6		125.6	124.8	124.9	124.5
C-4'		148.5	146.7	151.7	160.7
C-2'	129.5,	129.7	129.1	130.4	130.1
C-3'	128.9, 128.6,	123.5	125.7	111.5	113.6
C-5	128.2	129.4	129.0	128.9	128.9
C-8	111.8	111.0	111.8	112.7	111.9
C-3	47.6	48.0	47.6	46.6	47.4
C-4	25.0	24.9	25.1	25.4	25.1
OMe	56.2	56.4	56.4	56.4	56.3, 55.3
Adicional	-	-	15.3-S-Me	40.3-N-Me ₂	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los yoduros de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio (13a-13e)

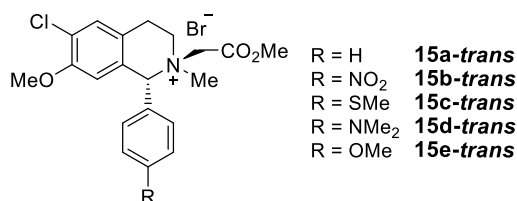
^1H -RMN	13a	13b (CDCl ₃ +TFA)	13c	13d	13e
H-2'	7.81 (d, J = 6.6 Hz)	7.98 (d, J = 8.7 Hz)	7.72 (d, J = 8.1 Hz)	7.53 (d, J = 8.9 Hz)	7.72 (d, J = 8.8 Hz)
H-3'	7.70-7.61 (m, 3H)	8.51 (d, J = 8.7 Hz)	7.39 (d, J = 8.1 Hz)	6.79 (d, J = 8.9 Hz)	7.09 (d, J = 8.8 Hz)
H-5	7.41	7.48	7.40	7.39	7.39
H-8	6.45	6.36	6.51	6.72	6.52
H-3	4.56 (t, J = 7.9 Hz)	4.44 (t, J = 8.0 Hz)	4.50 (t, J = 7.7 Hz)	4.39 (t, J = 7.4 Hz)	4.48 (t, J = 7.7 Hz)
H-4	3.46 (t, J = 7.9 Hz)	3.43 (t, J = 8.0 Hz)	3.42 (t, J = 7.7 Hz)	3.25 (t, J = 7.4 Hz)	3.38 (t, J = 7.7 Hz)
OMe	3.80	3.68	3.82	3.70	3.90, 3.63
N-Me	3.60	3.63	3.63	3.77	3.84
Adicional	-	-	2.54-S-Me	3.13-N-Me ₂	-

^{13}C -RMN	13a	13b (CDCl ₃ +TFA)	13c	13d	13e
C-1	174.1	173.5	173.9	173.2	173.9
C-7	154.3	155.2	154.5	154.3, 153.3	154.2
C-1'	132.5	135.2, 134.5, 130.6	132.6, 130.8, 126.8	111.7	
C-5	132.2	130.5	129.9	129.8	129.8
C-8a	130.5, 130.4	135.2, 134.5, 130.6	132.6, 130.8, 126.8	127.3	127.0
C-6		125.3	124.5	114.2	120.6
C-4a	126.6	135.2, 134.5, 130.6	132.6, 130.8, 126.8	131.7	131.0
C-4'	129.8, 129.2, 129.0	150.2	146.1	154.3, 153.3	162.8
C-2'		129.7	130.1	133.5	132.1
C-3'		124.9	125.4	111.0	114.6
C-8	116.0	115.3	116.3	117.3	116.4
C-3	53.5	53.4	53.8	53.6	55.6
C-4	24.8	24.3	24.9	25.4	24.9
OMe	56.1	56.5	56.4	56.6	56.3, 55.7
N-Me	48.0	46.6	48.1	47.7	48.0
Adicional	-	-	14.7-S-Me	40.1-N-Me ₂	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las *N*-metil tetrahidroisoquinolinas (14a-14e)

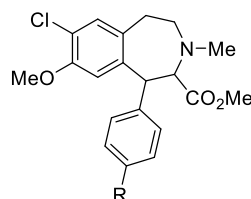
^1H -RMN	14a	14b	14c	14d	14e
H-2'	7.32-7.23 (m, 5H)	7.45 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.14 (d, $J = 8.6$ Hz)	7.05 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.13 (d, $J = 8.8$ Hz)
H-3'		8.17 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.18 (d, $J = 8.6$ Hz)	6.66 (d, $J = 8.8$ Hz)	6.83 (d, $J = 8.8$ Hz)
H-5	7.11	7.34	7.10	7.10	7.10
H-8	6.15	6.05	6.15	6.22	6.15
H-1	4.18	4.32	4.16	4.14	4.13
H-4ax	3.12 (m, 1H)	3.10 (m, 1H)	3.20 (m, 1H)	3.13-3.03 (m, 2H)	3.11 (m, 1H)
H-3eq	3.06 (m, 1H)	3.05 (m, 1H)	3.06 (m, 1H)		3.05 (m, 1H)
H-4eq	2.71 (m, 1H)	2.71 (dt, $J = 16.0, 3.3$ Hz)	2.70 (m, 1H)	2.73 (m, 1H)	2.70 (dt, $J = 16.7, 3.8$)
H-3ax	2.57 (td, $J = 11.0, 4.0$ Hz)	2.59 (td, $J = 11.0, 3.3$ Hz)	2.56 (m, 1H)	2.57 (m, 1H)	2.56 (m, 1H)
OMe	3.54	3.56	3.58	3.59	3.79, 3.57
N-Me	2.21	2.20	2.21	2.22	2.20
Adicional	-	-	2.46-S-Me	2.93-N-Me ₂	-

^{13}C -RMN	14a	14b	14c	14d	14e
C-7	152.7	153.0	152.8	152.7	152.5
C-1'	143.2	151.3	140.1, 137.8, 137.5	138.6, 138.5	135.1
C-8a	138.0	136.3			138.3
C-4'	129.4, 128.3, 127.5	147.4		150.0	158.7
C-2'		130.2	129.9	130.3	130.3
C-3'		123.6	126.3	112.2	113.5
C-5	129.5	130.0	129.6	129.4	129.3
C-6	127.6	127.6	127.6	127.5	127.5
C-4a	120.2	121.0	120.4	120.2	120.2
C-8	112.1	111.7	112.1	112.3	112.0
C-1	71.0	70.2	70.5	70.2	70.2
C-3	51.8	51.6	51.8	51.5	51.7
C-4	28.2	28.2	28.2	28.1	28.1
OMe	55.9	56.0	56.0	56.0	55.8, 55.0
N-Me	44.1	44.1	44.1	43.9	43.9
Adicional	-	-	15.7-S-Me	40.6-N-Me ₂	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las sales de *N*-metil tetrahidroisoquinolinio (15a-15e)

^1H -RMN	15a-trans	15b-trans	15c-trans	15d-trans	15e-trans
H-2'	7.50-7.35 (m, 5H)	8.20, 8.18 (2d, 2H cada, $J = 8.7$ Hz)	7.16 (sa, 3H)	7.31-7.17 (m, 4H)	7.00-6.80 (m, 4H)
H3'			7.25 (s, 2H)	6.47-6.39 (m, 3H)	
H-5	7.30	7.31	7.16 (sa, 3H)	7.31-7.17 (m, 4H)	7.28
H-1	7.16	7.29	7.08		7.06
H-8	6.46	6.41	6.39	6.47-6.39 (m, 3H)	6.46
H- α	5.76 (d, $J = 17.5$ Hz)	5.62 (d, $J = 17.4$ Hz)	5.61 (d, $J = 18.9$ Hz)	5.49 (d, $J = 18.0$ Hz)	5.67 (d, $J = 17.7$ Hz)
H- α'	4.48 (d, $J = 17.5$ Hz)	4.37 (d, $J = 17.4$ Hz)	4.40 (d, $J = 18.9$ Hz)	4.48 (d, $J = 18.0$ Hz)	4.42 (d, $J = 17.7$ Hz)
H-3eq	4.33 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz)	4.32 (m, 1H)	4.27 (dd, $J = 12.8, 6.1$ Hz)	4.27 (dd, $J = 11.6, 5.3$ Hz)	4.30 (dd, $J = 14.5, 6.3$ Hz)
H-3ax	3.64 (m, 1H)	3.73 (m, 1H)	3.60 (m, 1H)	3.77 (m, 1H)	3.63 (ddd, $J = 14.5, 11.6, 5.6$ Hz)
H-4eq	3.21 (dd, $J = 18.9, 5.3$ Hz)	3.37 (m, 1H)	3.21 (dd, $J = 18.5, 3.6$ Hz)	3.22-3.04 (m, 2H)	3.18 (ddd, $J = 18.4, 5.6, 2.2$ Hz)
H-4ax	3.08 (ddd, $J = 18.9, 11.5, 6.5$ Hz)	3.09 (ddd, $J = 18.9, 12.2, 6.7$ Hz)	3.02 (ddd, $J = 18.5, 11.7, 6.1$ Hz)		3.05 (ddd, $J = 18.4, 11.6, 6.3$ Hz)
OMe	3.68	3.63	3.63	3.80	3.80, 3.69
COOMe	3.77	3.75	3.72	3.73	3.77
N-Me	3.39	3.30	3.32	3.30	3.36
Adicional	-	-	2.39-S-Me	2.98-N-Me ₂	-

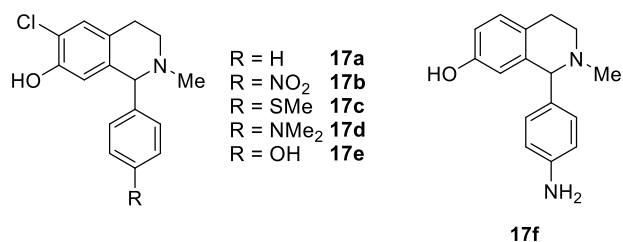
^{13}C -RMN	15a-trans	15b-trans	15c-trans	15e-trans
CO	164.9	165.0	165.4	165.8
C-7	154.2	155.0	154.7	154.9
C-1'	131.1, 130.7	138.2	129.2, 127.3, 123.9	123.2
C-5		128.0		129.9
C-4'	129.7, 128.8	148.9	143.4	161.5
C-2'		124.0	125.7	112.3
C-3'			129.9	
C-6	123.4	120.6	120.6	123.9
C-4a	120.6, 120.5	124.6	129.2, 127.3, 123.9	129.7
C-8a		130.4		150.6
C-8	111.7	111.8	112.0	112.3
C-1	73.5	72.0	73.5	73.8
C- α	57.2	57.5	57.5	57.2
C-3	51.6	53.4	51.5	51.2
C-4	22.6	22.9	23.0	23.1
OMe	55.9	56.4	56.3	56.4, 55.5
COOMe	52.9	53.4	53.1	53.3
N-Me	47.8	48.8	48.0	47.9
Adicional	-	-	14.6-S-Me	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las tetrahydro-3-benzazepinas (16a-16e)

R = H **16a**
 R = NO₂ **16b**
 R = SMe **16c**
 R = NMe₂ **16d**
 R = OMe **16e**

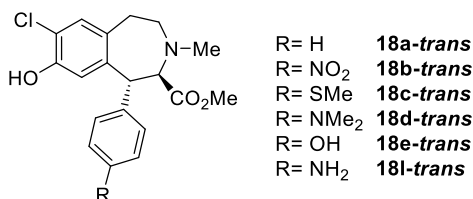
¹ H-RMN	16a-trans	16b-trans	16c-trans	16d-trans	16d-cis	16e-trans	16e-cis
H-2'	7.36-7.18 (m, 5H)	7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	7.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)	7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	7.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)
H-3'		8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	6.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)	6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	6.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)
H-6	7.11	7.08	7.10	7.10	7.09	7.10	7.10
H-9	6.55	6.63	6.59	6.55	6.32	6.53	6.22
H-1	4.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	4.67 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz)	4.59 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz)	4.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz)	4.71 sa	4.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz)	4.76 sa
H-2	4.16 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	4.27 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz)	4.11 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz)	4.04 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz)	4.02 sa	4.07 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz)	4.03 sa
H-4	3.20 (ddd, <i>J</i> = 11.4, 6.6, 4.8 Hz)	3.23 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 10.0, 2.5 Hz)	3.29 (m, 1H)	3.17 (ddd, <i>J</i> = 12.0, 5.9, 5.3 Hz)	3.07 (m, 1H)	3.19 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 6.2, 5.4 Hz)	3.06 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz)
H-4'	2.74-2.60 (m,3H)	2.64 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 6.1, 3.6 Hz)	2.72-2.66 (m, 3H)	2.68 (ddd, <i>J</i> = 12.0, 6.7, 6.2 Hz)	2.86 (m, 1H)	2.67 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 6.7, 5.3 Hz)	2.85 (dd, <i>J</i> = 12.4, 5.5 Hz)
H-5		2.57-2.43 (m, 2H)		2.81-2.77 (m, 2H)	3.29 (t, <i>J</i> = 14.9 Hz)	2.76-2.73 (m, 2H)	3.28 (t, <i>J</i> = 14.1 Hz)
H-5'					2.71 (dd, <i>J</i> = 14.9, 5.3 Hz)		2.72 (dd, <i>J</i> = 14.1, 5.5 Hz)
OMe	3.74	3.81	3.75	3.73	3.58	3.78, 3.73	3.81, 3.56
COOMe	3.55	3.55	3.55	3.55	3.54	3.54	3.53
N-Me	2.50	2.54	2.45	2.46	2.50	2.47	2.50
Adicional	-	-	2.49-S-Me	2.92-N-Me ₂	2.94-N-Me ₂	-	-

^{13}C -RMN	16a-trans	16b-trans	16c-trans	16d-trans	16d-cis	16e-trans	16e-cis
CO	172.0	171.4	172.0	172.3	170.5	172.2	171.6
C-8	153.1	153.3	153.2	153.2	153.1	153.2	153.0
C-1'	139.5, 139.0, 134.0	147.8, 146.3	136.6, 136.3, 133.9	139.8, 133.7, 130.4	128.7	139.3, 133.7, 131.5	140.5, 131.6, 129.1
C-5a		137.5, 134.3			133.4, 141.6		
C-9a							
C-2'	128.3, 128.2, 126.6	128.7	128.6	129.1	129.7	129.3	130.0
C-3'		123.3	126.4	113.6	112.6	113.7	113.8
C-4'		147.8, 146.3	138.8	149.3	149.4	158.2	158.3
C-6	130.7	131.6	130.8	129.1	130.1	130.6	130.1
C-7	120.3	121.1	120.4	120.0	119.5	120.2	119.5
C-9	114.2	114.9	114.2	113.9	113.2	113.9	113.0
C-2	67.4	66.2	67.3	68.1	68.4	67.8	68.2
C-1	51.0, 50.0	52.1	51.2	50.7	51.1, 51.0	50.8	51.1
C-4		50.0	50.0	50.1		50.1	51.0, 50.9
C-5							
C-5	33.3	33.8	33.3	33.1	34.4	33.1	34.4
OMe	56.1	56.2	56.2	56.2	56.1	56.1, 55.1	56.0, 55.2
N-Me	45.6	45.9	45.6	45.5	45.5	45.6	45.1
COOMe	51.7	51.1	51.0	51.0	51.1, 51.0	51.0	51.0, 50.9
Adicional	-	-	15.7-S-Me	40.6-N-Me ₂	40.6-N-Me ₂	-	-

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las tetrahidroisoquinolinas fenólicas (17a-17f)

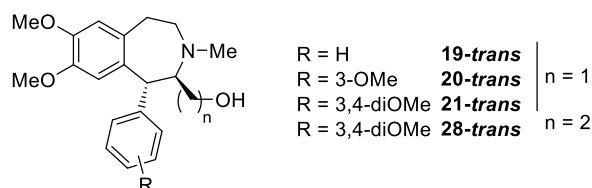
^1H -RMN	17a ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17b ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17c (CDCl_3)	17d ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17e ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17f (CD_3OD)
H-2'	7.31-7.19 (m, 5H)	7.42 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.17 (d, $J = 8.5$ Hz)	6.99 (d, $J = 8.9$ Hz)	6.99 (d, $J = 8.6$ Hz)	6.98 (d, $J = 8.5$ Hz)
H-3'		8.14 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.13 (d, $J = 8.5$ Hz)	6.92 (d, $J = 8.9$ Hz)	6.71 (d, $J = 8.6$ Hz)	6.71 (d, $J = 8.5$ Hz)
H-5	7.06	7.07	7.06	7.01	7.01	6.97 (d, $J = 8.6$ Hz)
H-6	-	-	-	-	-	6.62 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz)
H-8	6.24	6.13	6.24	6.20	6.17	6.13 (d, $J = 2.9$ Hz)
H-1	4.16	4.27	4.17	4.18	4.23	4.48
H-4ax	3.15 (ddd, $J = 16.0, 10.5, 5.4$ Hz)	3.13 (ddd, $J = 15.9, 10.5, 5.2$ Hz)	3.14 (ddd, $J = 16.4, 10.7, 5.5$ Hz)	3.09-2.92 (m, 2H)	3.16-3.06 (m, 2H)	3.12 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 5.8$ Hz)
H-3eq	3.06 (m, 1H)	3.05 (m, 1H)	3.07 (m, 1H)			3.25 (ddd, $J = 12.0, 5.8, 4.3$ Hz)
H-4eq	2.73 (da, $J = 16.0$ Hz)	2.71 (da, $J = 15.9$ Hz)	2.74 (da, $J = 16.4$ Hz)	2.73 (m, 1H)	2.76-2.64 (m, 2H)	2.86 (dt, $J = 16.9, 4.3$ Hz)
H-3ax	2.58 (td, $J = 10.5, 3.9$ Hz)	2.59 (td, $J = 10.5, 3.8$ Hz)	2.59 (m, 1H)	2.59 (m, 1H)		2.82 (m, 1H)
N-Me	2.19	2.18	2.20	2.20	2.23	2.37
Adicional	-	-	2.46-S-Me	2.87-N-Me ₂	-	-

^{13}C -RMN	17a ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17b ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17c (CDCl_3)	17d ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17e ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)	17f (CD_3OD)
C-7	149.2	150.8	149.3	149.8	149.9	156.7
C-1'	142.5	149.6, 147.4	139.0, 138.0, 137.9	126.3	128.3	139.1, 130.4
C-8a	138.5	136.8		137.9	132.1	
C-4'	129.6, 128.5, 128.3	149.6, 147.4	130.3	150.2	156.4	149.3
C-2'		130.3	130.1	130.5	130.9	132.2
C-3'		123.7	126.6	112.4	115.2	116.3
C-5	127.7	128.9	128.4	128.6	128.7	115.9
C-4a	127.4	127.2	127.2	118.6	126.0	139.1, 130.4
C-6	118.2	118.8	118.4	113.8	113.7	125.2
C-8	116.0	115.5	115.9	116.0	116.0	115.7
C-1	70.9	70.1	70.2	69.8	70.0	71.8
C-3	51.9	51.8	51.8	51.2	51.6	52.8
C-4	28.2	28.1	28.0	27.4	27.3	28.0
N-Me	44.0	44.1	43.9	43.4	43.4	43.5
Adicional	-	-	15.7-S-Me	40.5-N-Me ₂	-	-

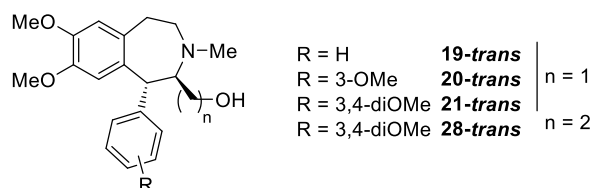
Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las tetrahydro-3-benzazepinas fenólicas (18a-e, 18l)

^1H -RMN	18a-trans (CDCl ₃)	18b-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	18c-trans (CDCl ₃)	18d-trans (CDCl ₃)	18e-trans (CD ₃ OD)	18l-trans (CD ₃ OD)
H-2'	7.72-7.19 (m, 5H)	7.31 (d, J = 8.6 Hz)	7.11 (d, J = 8.4 Hz)	7.08 (d, J = 8.4 Hz)	7.04 (d, J = 8.6 Hz)	6.96 (d, J = 8.4 Hz)
H-3'		8.09 (d, J = 8.6 Hz)	7.19 (d, J = 8.4 Hz)	6.72 (d, J = 8.4 Hz)	6.75 (d, J = 8.6 Hz)	6.70 (d, J = 8.4 Hz)
H-6	7.05	7.01	7.04	7.05	7.04	7.03
H-9	6.60	6.60	6.59	6.60	6.51	6.52
H-1	4.60 (d, J = 7.2 Hz)	4.59 (d, J = 6.1 Hz)	4.55 (d, J = 7.4 Hz)	4.53 (d, J = 8.6 Hz)	4.50 (d, J = 7.7 Hz)	4.46 (d, J = 7.9 Hz)
H-2	4.10 (d, J = 7.2 Hz)	4.20 (d, J = 6.1 Hz)	4.04 (d, J = 7.4 Hz)	4.02 (d, J = 8.6 Hz)	4.06 (d, J = 7.7 Hz)	4.00 (d, J = 7.9 Hz)
H-4	3.19 (ddd, J = 11.7, 7.2, 4.5 Hz)	3.22 (ddd, J = 12.4, 7.4, 5.0 Hz)	3.18 (ddd, J = 11.6, 7.2, 4.4 Hz)	3.19 (m, 1H)	3.18 (ddd, J = 12.1, 6.9, 4.8 Hz)	3.16 (ddd, J = 12.2, 6.9, 4.9 Hz)
H-4'	2.81-2.64 (m, 3H)	2.64 (m, 1H)	2.78-2.63 (m, 3H)	2.79-2.71 (m, 2H)	2.63 (ddd, J = 12.1, 7.5, 5.1 Hz)	2.63 (ddd, J = 12.2, 7.6, 5.1 Hz)
H-5		2.53-2.50 (m, 2H)		2.87 (m, 1H)	2.79-2.74 (m, 2H)	2.85-2.71 (m, 2H)
H-5'				2.79-2.71 (m, 2H)		
COOMe	3.55	3.53	3.55	3.56	3.54	3.53
N-Me	2.47	2.50	2.46	2.47	2.42	2.40
Adicional	-	-	2.45-S-Me	2.93-N-Me ₂	-	-

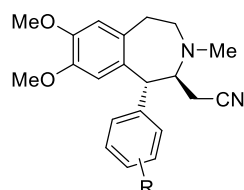
^{13}C -RMN	18a-trans (CDCl ₃)	18b-trans (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	18c-trans (CDCl ₃)	18d-trans (CDCl ₃)	18e-trans (CD ₃ OD)	18l-trans (CD ₃ OD)
CO	172.1	171.6	171.6	172.0	173.9	174.0
C-8	149.6	150.3	149.8, 149.7	149.7, 149.6	152.5	152.8
C-1'	140.1, 139.4, 133.9	147.6	137.0, 134.7, 128.8,	140.6, 133.8, 129.8	141.3, 134.1, 131.6	141.5, 134.1, 130.2
C-5a		137.9, 133.6				
C-9a						
C-6	129.1	130.4	129.3	129.4	131.1	131.0
C-2'	128.5, 128.4	128.9	129.0		130.8	130.6
C-3'		123.3	126.7	113.0	116.3	116.8
C-4'	126.8	146.4	149.8, 149.7	149.7, 149.6	157.4	147.5
C-7	117.8	118.8	117.7	117.7	119.4	119.3
C-9	117.6	118.6	114.4	117.4	119.1	119.1
C-2	67.6	66.4	67.5	68.1	69.4	69.7
C-1	51.1, 51.0	51.1	50.6	50.2	51.8	51.6
C-4	50.1	50.2	50.3	43.8	51.5	51.7
C-5	33.2	33.6	29.7	32.7	33.9	33.8
N-Me	45.5	45.7	45.4	45.4	45.7	45.6
COOMe	51.1, 51.0	51.5	51.3	50.0	51.6	51.6
Adicional	-	-	15.8-S-Me	40.8-N-Me ₂	-	-

Tabla de ^1H -RMN de los alcoholes (19-21 y 28)

^1H -RMN	19-trans	20-trans	21-trans	28-trans
H-2'	7.26-7.12 (m, 5H)	6.68 sa	6.71 (d, $J = 2.1$ Hz)	6.72 (d, $J = 1.9$ Hz)
H-3'		-	-	-
H-4'		6.73 (dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz)	-	-
H-5'		7.19 (t, $J = 7.9$ Hz)	6.75 (d, $J = 8.4$ Hz)	6.75 (d, $J = 8.4$ Hz)
H-6'		6.76 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz)	6.62 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz)	6.66 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz)
H-6	6.64	6.64	6.64	6.63
H-9	6.47	6.47	6.47	6.47
H-1	4.04 (d, $J = 6.0$ Hz)	3.99 (d, $J = 5.9$ Hz)	3.99 (d, $J = 6.0$ Hz)	3.99 (d, $J = 6.5$ Hz)
H-2	3.56 (dt, $J = 7.4, 6.0$ Hz)	3.57 (dt, $J = 9.6, 5.9$ Hz)	3.55 (m, 1H)	3.75-3.70 (m, 3H)
H- α	3.45 (d, $J = 7.4$ Hz)	3.50-3.42 (m, 2H)	3.46 (m, 2H)	
H-5	3.21 (ddd, $J = 14.9, 10.6, 4.0$ Hz)	3.28 (ddd, $J = 14.9, 10.5, 4.3$ Hz)	3.23 (ddd, $J = 14.8, 10.3, 4.5$ Hz)	3.25 (ddd, $J = 14.6, 10.4, 4.2$ Hz)
H-4	3.02 (ddd, $J = 13.8, 10.6, 3.0$ Hz)	3.04 (ddd, $J = 13.9, 10.5, 3.0$ Hz)	3.05 (ddd, $J = 13.8, 10.3, 3.2$ Hz)	3.10 (ddd, $J = 13.6, 10.4, 3.0$ Hz)
H-4'	2.86 (dt, $J = 13.8, 4.0$ Hz)	2.91 (dt, $J = 13.9, 4.3$ Hz)	2.91 (dt, $J = 13.8, 4.5$ Hz)	2.89 (dt, $J = 13.6, 4.2$ Hz)
H-5'	2.52 (ddd, $J = 14.9, 4.0, 3.0$ Hz)	2.52 (ddd, $J = 14.9, 5.1, 3.0$ Hz)	2.58 (ddd, $J = 14.8, 4.5, 3.2$ Hz)	2.56 (dt, $J = 14.6, 4.5$ Hz)
H- β	-	-	-	1.92 (m, 1H)
H- β'	-	-	-	1.42 (da, $J = 14.0$ Hz)
OMe	3.84, 3.70	3.86, 3.74, 3.73	3.86, 3.82, 3.79, 3.72	3.85, 3.81, 3.78, 3.72
N-Me	2.24	2.26	2.27	2.22

Tabla de ^{13}C -RMN de los alcoholes (19-21 y 28)

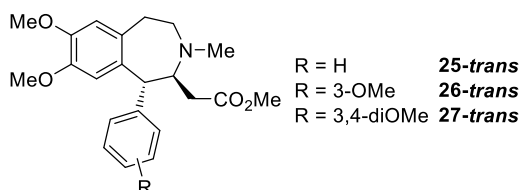
^{13}C -RMN	19-trans	20-trans	21-trans	28-trans
C-7, C-8	147.2	147.3, 147.2	149.9, 148.6, 147.2, 147.0	148.7, 147.4, 147.3, 147.2
C-1'	141.9	143.8	134.2, 132.2, 131.5	135.0, 131.9, 131.8
C-5a	132.4, 131.4	132.5, 131.4		
C-9a				
C-2'	128.2, 127.9, 126.1	114.4	111.3	111.6
C-3'		159.7	149.9, 148.6, 147.2,	148.7, 147.4, 147.3,
C-4'		111.0	147.0	147.2
C-5'		129.3	119.9	111.0
C-6'		120.5	110.8	120.1
C-9	114.6	114.5	114.3	114.5
C-6	113.6	113.6	113.3	113.4
C-2	65.5	65.5	65.6	65.2
C-α	60.5	60.7	60.3	63.3
C-1	53.1	53.4	52.4	56.3
C-4	49.2	49.3	48.8	49.2
C-5	33.3	33.3	30.1	33.2
C-β	-	-	-	31.0
OMe	55.7	55.9, 55.8, 55.1	55.7, 55.6, 55.5, 55.4	56.0, 55.9, 55.8, 55.7
N-Me	43.1	43.0	43.2	43.1

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los ciano derivados (22-24)

R = H **22-trans**
 R = 3-OMe **23-trans**
 R = 3,4-diOMe **24-trans**

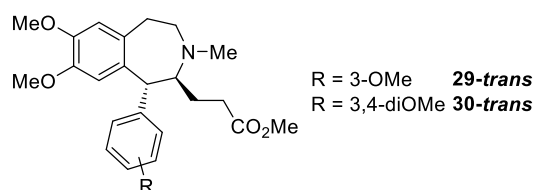
^1H -RMN	22-trans	23-trans	24-trans
H-2'	7.12 (d, $J = 7.5$ Hz)	6.67 sa	6.68 (d, $J = 1.7$ Hz)
H-3'	7.27 (t, $J = 7.5$ Hz)	-	-
H-4'	7.18 (t, $J = 7.5$ Hz)	6.76-6.70 (m, 2H)	-
H-5'	7.27 (t, $J = 7.5$ Hz)	7.19 (t, $J = 8.0$ Hz)	6.76 (d, $J = 7.2$ Hz)
H-6'	7.12 (d, $J = 7.5$ Hz)	6.76-6.70 (m, 2H)	6.62 (m, 1H)
H-6	6.78	6.76	6.77
H-9	6.63	6.62	6.62
H-1	4.39 (d, $J = 5.0$ Hz)	4.36 (d, $J = 5.0$ Hz)	4.34 (d, $J = 5.2$ Hz)
H-2	4.04 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 4.1$ Hz)	4.01 (ddd, $J = 9.9, 5.0, 4.1$ Hz)	3.98 (ddd, $J = 9.8, 5.2, 4.1$ Hz)
H-5	2.81 (ddd, $J = 14.7, 11.8, 2.5$ Hz)	2.85 (ddd, $J = 14.3, 11.5, 2.6$ Hz)	2.86 (ddd, $J = 14.6, 11.5, 2.7$ Hz)
H-4	2.61 (ddd, $J = 13.0, 5.4, 2.5$ Hz)	2.60 (ddd, $J = 12.9, 5.8, 2.6$ Hz)	2.63 (ddd, $J = 12.9, 5.9, 2.7$ Hz)
H-4'	2.49 (m, 1H)	2.47 (d, $J = 12.9, 11.5, 1.0$ Hz)	2.49 (m, 1H)
H-5'	2.37 (dd, $J = 14.7, 5.4$ Hz)	2.38 (ddd, $J = 14.3, 5.8, 1.0$ Hz)	2.40 (ddd, $J = 14.6, 5.9, 1.3$ Hz)
H- α	2.53 (dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz)	2.52 (dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz)	2.52 (dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz)
H- α'	2.20 (dd, $J = 16.4, 10.0$ Hz)	2.19 (dd, $J = 16.4, 9.9$ Hz)	2.19 (dd, $J = 16.4, 9.8$ Hz)
OMe	3.87, 3.86	3.86, 3.85, 3.72	3.87, 3.86, 3.83, 3.76
N-Me	2.43	2.43	2.44

^{13}C -RMN	22-trans	23-trans	24-trans
C-7, C-8	147.7, 147.3	147.7, 147.2	148.7, 147.8, 147.4, 147.3
C-1'	140.4	142.2	
C-5a	128.2, 127.6, 126.1	133.0, 129.5	133.0, 129.9
C-9a			
C-2'		114.4	111.3
C-3'		159.5	148.7, 147.8, 147.4, 147.3
C-4'		110.6	
C-5'		129.1	
C-6'		120.1	
CN	119.4	119.4	119.5
C-6	115.9	115.8	115.7
C-9	113.9	113.8	113.8
C-2	61.3	61.3	61.6
C-1	53.7	53.7	53.4
C-4	49.1	49.0	49.0
C-5	35.2	35.3	35.3
C- α	13.4	13.3	13.5
OMe	56.0, 55.9	56.0, 55.9, 55.0	56.0, 55.9, 55.8, 55.7
N-Me	45.6	45.6	45.6

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los ésteres (25-27)

^1H -RMN	25-trans	26-trans	27-trans
H-2'	7.27-7.13 (m, 5H)	6.68	6.62-6.60
H-3'		sa	(m, 2H)
H-4'		-	-
H-5'		6.70 (da, $J = 7.4$ Hz)	-
H-6'		7.18 (t, $J = 7.4$ Hz)	6.74 (d, $J = 8.4$ Hz)
H-6	6.63	6.76 (da, $J = 7.4$ Hz)	6.62-6.60 (m, 2H)
H-9	6.56	6.62	6.73
H-1	4.17-4.13 (m, 2H)	6.55	6.55
H-2		4.13-4.07 (m, 2H)	4.08 (d, $J = 4.9$ Hz)
H-5	2.88 (m, 1H)	4.03 (m, 1H)	2.89 (ddd, $J = 14.2, 9.5, 4.7$ Hz)
H-4	2.61	2.88 (m, 1H)	2.60-2.57
H-4'	(sa, 3H)	2.60-2.53 (m, 3H)	(m, 2H)
H-5'	2.42 (m, 1H)	2.42 (m, 1H)	2.41 (m, 1H)
H- α	2.61 (sa, 3H)	2.60-2.53 (m, 3H)	2.54 (dd, $J = 15.3, 4.0$ Hz)
H- α'	2.22 (dd, $J = 14.5, 9.0$ Hz)	2.19 (m, 1H)	2.19 (dd, $J = 15.3, 8.5$ Hz)
OMe	3.87, 3.80	3.86, 3.80, 3.72	3.86, 3.81, 3.79, 3.76
COOMe	3.64	3.64	3.66
N-Me	2.37	2.37	2.37

¹³ C-RMN	25-trans	26-trans	27-trans
CO	173.7	173.8	173.8
C-7, C-8	147.4, 146.9	147.5, 147.0	148.6, 147.4, 147.1, 146.9
C-1'	141.1	145.1	134.1, 133.3, 131.3
C-5a	133.3, 130.9	144.2, 142.0	
C-9a			
C-2'	128.0, 127.8, 125.8	110.6	120.1, 113.7
C-3'		159.5	148.6, 147.4, 147.1, 146.9
C-4'		114.5	
C-5'		128.9	
C-6'		120.5	120.1, 113.7
C-9	115.8	116.6	115.7
C-6	113.7	112.9	111.4
C-2	61.0	60.9	61.2
C-1	54.7	55.8	54.4
C-4	51.5	49.6	49.5
C-5	35.4	35.2	35.5
C-α	30.4	29.7	30.5
OMe	55.9, 55.8	56.1, 56.0, 55.9	56.0, 55.9, 55.8, 55.7
COOMe	49.5	51.7	51.6
N-Me	45.3	45.4	45.4

Tablas de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los ésteres (29 y 30)

^1H -RMN	29-trans	30-trans
H-2'	6.58 (m, 1H)	6.70 (s, 1H)
H-4'	6.70-6.68 (m, 2H)	-
H-5'	7.17 (t, $J = 8.0$ Hz)	6.76 (d, $J = 8.3$ Hz)
H-6'	6.70-6.68 (m, 2H)	6.56 (m, 1H)
H-6	6.63	6.68
H-9	6.49	6.51
H-1	4.24 (m, 1H)	4.34 sa
H-2	3.93 (m, 1H)	4.13 sa
H-4	3.05-3.03 (m, 2H)	3.28-3.18 (m, 3H)
H-4'		2.91 (m, 1H)
H-5	2.56-2.47 (m, 2H)	2.70-2.55 (m, 2H)
H-5'		
H- α	3.14 (dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz)	3.28-3.18 (m, 3H)
H- α'	2.74 (m, 1H)	
H- β	2.18 (m, 1H)	2.33 (m, 1H)
H- β'	1.67 (m, 1H)	1.79 (m, 1H)
OMe	3.82, 3.72, 3.68	3.87 3.81, 3.79, 3.76
COOMe	3.60	3.65
N-Me	2.44	2.52

^{13}C -RMN	29-trans	30-trans
CO	173.0	173.2
C-3'	159.8	148.7, 147.5, 147.4,
C-7, C-8	147.8, 147.7	147.3
C-1'	141.7	
C-5a	131.0, 128.4	133.0, 131.4, 129.6
C-9a		
C-5'	129.6	111.2
C-4'	120.1, 111.2	148.7, 147.5, 147.4,
C-2'	115.1	147.3
C-6'	120.1, 111.2	113.4
C-9	114.5	114.9
C-6	113.6	110.9
C-2	65.4	119.9
C-1	52.8	64.7
C-4	49.7	52.9
C- α	32.0	49.1
C-5	31.1	32.6
C- β	24.2	31.3
OMe	55.8, 55.7, 55.0	23.6
COOMe	51.6	55.8, 55.7, 55.6, 55.5
N-Me	44.2	51.4
		44.2



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA