

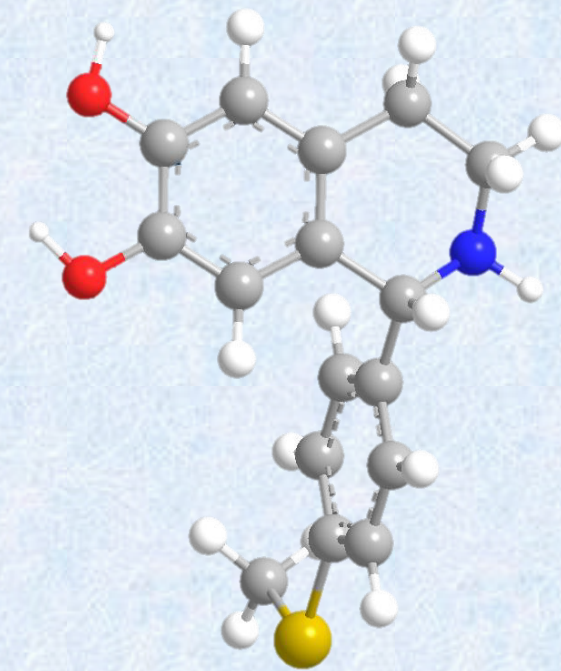
2019



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica
Programa de Doctorado: Química y Tecnologías Químicas.
Materiales y Nanotecnología

TESIS DOCTORAL

**Adsorbatos isoquinolínicos y benzazepínicos: Síntesis
e incorporación a superficies de silicio y
nanopartículas**



Cristina Lucena Serrano
Noviembre 2019

Cristina Lucena Serrano

Tesis Doctoral

Directoras:
María Valpuesta Fernández
Amelia Díaz Morilla





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE CIENCIAS
Departamento de Química Orgánica

Tesis Doctoral

**Adsorbatos isoquinolínicos y benzazepínicos:
Síntesis e incorporación a superficies de silicio y
nanopartículas**

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


Málaga, noviembre 2019



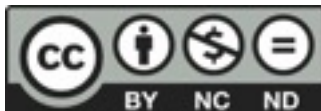


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Cristina Lucena Serrano

 <https://orcid.org/0000-0001-5656-2473>

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



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 “ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS Y BENZAZEPÍNICOS: SÍNTESIS E INCORPORACIÓN A SUPERFICIES DE SILICIO Y NANOPARTÍCULAS” que para optar al grado de Doctor en Química presenta **D^a. Cristina 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 14 de octubre de 2019.

Fdo.: María Valpuesta Fernández

Fdo.: Amelia Díaz Morilla



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

La realización de una Tesis Doctoral conlleva mucho esfuerzo y sacrificio, el camino hacia la meta es abrupto. Por ello, quiero agradecer a aquellas personas que en mayor o menor medida han contribuido a que esta Tesis Doctoral vea la luz.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directoras de Tesis, las doctoras María Valpuesta y Amelia Díaz. Gracias María por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta Tesis doctoral en tu grupo de investigación y enseñarme a desempeñar el trabajo de forma metódica, organizada y rigurosa. A ti, Amelia, te agradezco el tiempo invertido en los inicios de mi etapa predoctoral en la que me llevaste de la mano para construir unos buenos cimientos en los que se apoyara esta Tesis. Gracias por la preocupación mostrada en esta etapa.

A los profesores del departamento de Química Orgánica, en especial a Gregorio por las tardes invertidas en elucidar el porqué de los fenómenos de difícil explicación que ocurrían en el lab.

A mis vecinos de lab Jesús, Iván, Cris (un apoyo importante en la etapa final de esta Tesis, la escritura) y Carlos. Muy especialmente a Ana, mi hermana, mi compañera de lab, mi amiga, en fin, la mitad que me complementa. Gracias por tu infinita comprensión, por acompañarme en este camino, transmitirme tu optimismo innato, echarme una mano en el lab cuando el tiempo apremiaba; y cómo olvidar las risas que nos hemos echado incluso cuando las reacciones no obedecían a su “madre”. A ti, María, mi trilliza y amiga, quiero agradecerte tu COMPAÑERISMO, tu “dirección” en esta Tesis, la alegría que pusiste en las mañanas y tardes de lab y tu amistad. Ambas habéis sentido mis victorias como vuestras y habéis sufrido mis fracasos de igual forma. Por todo ello, habéis sido imprescindibles para que este barco llegara a buen puerto, un gran apoyo tanto en los buenos momentos como en los no tan buenos. Rafa Contreras, gracias por mostrarme la Química de Superficies (tan desconocida para mí hasta tu llegada) y darle aplicación a la química que hacía dentro del lab.

A Inma y Nuri, por sus charlas de desconexión tan necesarias y su sentido del humor. Inma, gracias por tu buena disposición a la hora de ayudar y por esas animadas meriendas.

A la Dra. Antonia Infantes, profesora del Departamento de Química Inorgánica, por su inestimable ayuda con los espectros de XPS. Gracias por transmitirme sus amplios conocimientos en el tema con tanta paciencia.

Al Dr. Jorge Rubio Retama por proporcionarme las nanopartículas empleadas en esta Tesis Doctoral.

A los técnicos del SCAI que han desempeñado un excelente papel técnico y humano en esta etapa doctoral. Es imposible, no agradecer en especial a los mejores

compañeros de trabajo que puedo tener *“los microscopistas”*: A ti, Goyo, por tu sentido del humor, porque nunca existe una mañana aburrida contigo y por tus consejos; David, gracias por escucharme, por esos detalles musicales a primera hora de la mañana y por supuesto, por tus chistes malos; Adolfo, el contrapunto de Goyo, aportas tranquilidad, lógica y conocimientos informáticos de incalculable valor. Gracias por la increíble contribución que has aportado en esta Tesis con la captura de las imágenes de TEM y por la paciencia mostrada en realizar los mappings a mi gusto (en cuanto a la búsqueda de colores “cuquis” se refiere). Por último, a mi excompañero Fran Fortes, eres el Doctor en Química que todo el mundo querría ser no solo por tus logros académicos sino por tu bondad y humanidad. No puedo olvidarme de las chicas del desayuno (Lara, Auxi, Merche y Caro) por vuestra empatía, por vuestros consejos y por esos desayunos cargados de risas y debates sobre los temas más insospechados. José Mari, gracias por aguantar pacientemente mis numerosas dudas y responderlas siempre con buen talante y una sonrisa en la cara, eres un GRANDE.

Gracias a mis amigos de toda la vida, Fran y Estefa, por vuestro apoyo incondicional y por aguantar las conversaciones químicas estoicamente.

Por último, agradecer a mi familia en general su apoyo y el orgullo mostrado en todo momento; gracias por apostar siempre por mí como caballo ganador. En especial, quiero agradecer a esas dos personitas idénticas físicamente pero tan distintas en su interior que ya no se encuentran junto a mí, mi abuelo Pepe y mi tío Antonio; porque desde donde estáis me habéis enviado la calma necesaria en el momento adecuado.

A mi hermano Seba, por enseñarme que en esta vida nada nos viene regalado, que hay que luchar y sacrificarse para conseguir lo que queremos. Por ello, un trozo de esta Tesis es tuyo.

Especialmente, gracias a ti, mamá. Eres una SUPER MAMÁ, lo demuestras cada día desde que te levantas hasta que te vas a la cama; luchadora, resolutiva, con tu frase “Para atrás, ni para coger impulso” como bandera. Gracias por escucharme, por aguantar mis malos repentes (que no han sido pocos), por levantarme cuando me he caído y darme el impulso que en ocasiones me faltaba para continuar. Gracias a ti, estoy donde estoy.

*A mis gemelos favoritos
y a mi súper mamá*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFM	Microscopía de Fuerza Atómica
ax	Axial
BF ₃ EtO ₂	Trifluoroeterato de boro
Bi(OTf) ₃	Trifluorometanosulfonato de bismuto
c	Cuadruplete
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CMC	Concentración micelar crítica
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
CuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
dc	Doble cuadruplete
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
ddt	Doble doble triplete
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
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EDX	Espectroscopía de energía dispersiva de Rayos X
ee	Exceso enantiomérico
EG	Etilenglicol
EM	Espectrometría de masas
eq	Ecuatorial
FDA	Administración de medicamentos y alimentos
fwhm	Anchura a media altura
gem	Geminal
h	Hora

H,H-COSY	Espectroscopía de correlación ^1H - ^1H
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HMQC	Correlación cuántica múltiple heteronuclear
H,H-NOESY	Espectroscopía Nuclear Overhauser
^1H -RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HRTEM	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución
Hsp90	Proteína de shock térmico de 90 KDa
Hz	Hercio
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
ki	Constante de afinidad
m	Multiplete
MHz	Megahercios
min	Minutos
MRI	Resonancia magnética de imagen
MS4A	Tamiz molecular de 4 Å
MsOH	Ácido metansulfónico
m/z	Relación masa/carga
NaHDMS	Hexametildisililazano de sodio
NMDA	Ácido <i>N</i> -metil-D-aspartico
NS5B	Proteína no estructural 5B
Nu	Nucleófilo
OEG	Oligoetilenglicol
PCL	Poli- ϵ -caprolactama
PEG	Polietilenglicol
PEI	Polietilenimina
p.f.	Punto de fusión
PGA	Ácido poliglicólico
PI	Fosfoinositol
PLA	Ácido poliláctico
PLGA	Ácido poli(láctico-co-glicólico)
PMMA	Polimetilmetacrilato
PPAA	Anhídrido propilfosfónico cíclico
ppm	Partes por millón
pyr	Piridina
q	Quintuplete

Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
rms	Media cuadrática de la rugosidad
RNA	Ácido ribonucleico
s	Singlete
sa	Singlete ancho
SAMs	Monocapas autoensambladas
SEFT	Transformada de Fourier spin-echo
SNC	Sistema nervioso central
Sulfo-NHS	<i>N</i> -hidroxisulfosuccinimida
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
t	Triplete
td	Triple doblete
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
TEOS	Tetraetil ortosilicato
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THB	Tetrahidrobenzazepina
THF	Tetrahidrofurano
THI	Tetrahidroisoquinolina
TMS	Trimetilsilano
TOA	Ángulo de despegue de electrones
TS	Transposición de Stevens
Ts	Tosilo
TsCl	Cloruro de tosilo
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta visible
XPS	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE GENERAL





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	3
1.1. INTRODUCCIÓN	3
1.1.1. Fármacos con heterociclos de nitrógeno	3
1.1.2. Tetrahydrobenzazepinas	10
1.1.2.1. Tetrahydro-1-benzazepinas	11
1.1.2.2. Tetrahydro-2-benzazepinas	12
1.1.2.3. Tetrahydro-3-benzazepinas	13
1.1.3. Monocapas autoensambladas	15
1.1.3.1. Monocapas formadas en superficies de oro	17
1.1.3.2. Monocapas formadas en superficies de silicio	17
1.1.4. Nanopartículas	18
1.1.4.1. Nanopartículas con aplicación médica	19
1.2. OBJETIVOS	24
2. SÍNTESIS DE ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS Y BENZAZEPÍNICOS	29
2.1. ANTECEDENTES	29
2.1.1. Síntesis de tetrahydroisoquinolinas	29
2.1.1.1. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión a)	30
2.1.1.2. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión b)	32
2.1.1.3. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión c)	33
2.1.1.4. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión d)	34
2.1.1.5. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión e)	34
2.1.1.6. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión f)	35
2.1.2. Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas	35
2.1.2.1. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión a)	36
2.1.2.2. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión b)	40
2.1.2.3. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión c)	41
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
2.2.1. Síntesis de adsorbatos para la modificación de superficies de silicio	43
2.2.1.1. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas 3, 6 y 7	44
2.2.1.2. Síntesis de las <i>trans</i> -tetrahydrobenzazepinas 9, 10, 12 y 13	49
2.2.1.3. Síntesis de los adsorbatos 14, 15, 16-<i>trans</i> y 17-<i>trans</i>	51
2.2.2. Síntesis de adsorbatos isoquinolínicos para la unión a nanopartículas	55
2.2.2.1. Síntesis de las <i>nor</i> -tetrahydroisoquinolinas 18, 20, 23, 26 y 28	55
2.2.2.2. <i>O</i> -desmetilación de <i>nor</i> -tetrahydroisoquinolinas	58
2.2.2.3. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas <i>N</i> -alquiladas 30-35	59
2.2.3. Síntesis de adsorbatos benzazepínicos para la unión a nanopartículas	62
2.2.3.1. Síntesis de las <i>nor</i> -tetrahydrobenzazepinas 40, 46, 51, 56 y 61	62
2.2.3.2. Síntesis de las tetrahydrobenzazepinas 2-sustituidas 41 y 62	70
2.2.3.3. Síntesis de las 1- <i>aril</i> tetrahydrobenzazepinas <i>N</i> -alquiladas	71
2.2.3.4. <i>O</i> -desmetilación de las tetrahydrobenzazepinas	75
2.2.3.5. Evaluación de la actividad dopaminérgica de las tetrahydrobenzazepinas desmetiladas	77

3. MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO CON ADSORBATOS ORGÁNICOS	83
3.1. ANTECEDENTES	83
3.1.1. Modificación de superficies de silicio	84
3.1.1.1. Modificación de superficies de silicio vía hidrosililación	84
3.1.1.2. Modificación de superficies de silicio por reacción tipo “click”	87
3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	90
3.2.1. Unión de adsorbatos a superficies de silicio H-Si(111)	90
3.2.1.1. Unión de la tetrahydroisoquinolina 14 a superficies de silicio H-Si(111) vía hidrosililación	90
3.2.1.2. Unión de la tetrahydroisoquinolina 15 a superficies de silicio H-Si(111) alquil modificadas	98
3.2.1.3. Unión de las tetrahydrobenzazepinas 16-trans y 17-trans a superficies de silicio H-Si(111) vía hidrosililación	102
4. UNIÓN DE ISOQUINOLINAS Y 3-BENZAZEPINAS A NANOPARTÍCULAS	107
4.1. ANTECEDENTES	107
4.1.1. Nanopartículas en el campo biomédico	107
4.1.1.1. Nanopartículas de sílice	107
4.1.1.2. Nanopartículas con núcleo magnético	109
4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	111
4.2.1. Unión de adsorbatos a nanopartículas	111
4.2.1.1. Optimización de las condiciones de unión a nanopartículas	111
4.2.1.2. Estudio de la adsorción en nanopartículas con núcleo magnético	115
4.2.1.3. Incorporación de tetrahydro-3-benzazepinas a nanopartículas	117
5. PARTE EXPERIMENTAL	123
5.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES	124
5.2. SÍNTESIS DE ADSORBATOS PARA LA MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO	127
5.2.1. Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihydroisoquinolinas	127
5.2.2. Procedimiento general para la síntesis de sales de <i>N</i> -metil-3,4-dihydroisoquinolinio	128
5.2.3. Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas	130
5.2.4. Procedimiento general para la síntesis de sales de <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio	131
5.2.5. Procedimiento general para la transposición de Stevens. Síntesis de 3-benzazepinas	133
5.2.6. Procedimiento general de la síntesis de los aminoderivados	135
5.2.7. Procedimiento general para la condensación de los aminoderivados con ácidos carboxílicos. Síntesis de amidas	137
5.3. SÍNTESIS DE ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS PARA LA UNIÓN A NANOPARTÍCULAS	141
5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihydroisoquinolinas	141

5.3.2.	Procedimiento general para la síntesis de <i>nor</i> -tetrahydroisoquinolinas	142
5.3.3.	Procedimiento general para la <i>o</i> -desmetilación de <i>nor</i> -tetrahydroisoquinolinas	145
5.3.4.	Procedimiento general para la obtención de los aminoderivados	148
5.3.5.	Procedimiento general para la <i>N</i> -alquilación de <i>nor</i> -tetrahydroisoquinolinas	149
5.3.6.	Procedimiento general para la reducción de nitrilos	152
5.4.	SÍNTESIS DE ADSORBATOS BENZAZEPÍNICOS PARA LA UNIÓN A NANOPARTÍCULAS	154
5.4.1.	Procedimiento general para la síntesis de oxiranos	154
5.4.2.	Procedimiento general para la síntesis de aminoalcoholes	156
5.4.3.	Procedimiento general para la síntesis de <i>nor</i> -tetrahydro-3-benzazepinas	166
5.4.4.	Procedimiento general para la síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas 2-sustituidas	171
5.4.5.	Procedimiento general para la <i>N</i> -alquilación de <i>nor</i> -tetrahydro-3-benzazepinas	173
5.4.6.	Procedimiento general para la reducción de nitrilos	184
5.4.7.	Procedimiento general para la <i>o</i> -desmetilación de <i>nor</i> -tetrahydrobenzazepinas	192
5.4.8.	Procedimiento general para la <i>o</i> -desmetilación de tetrahydrobenzazepinas	195
5.5.	MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO CON ADSORBATOS ORGÁNICOS	204
5.5.1.	Preparación de los sustratos H-Si(111)	204
5.5.2.	Unión fotoactivada de la tetrahydroisoquinolina 14	205
5.5.3.	<i>O</i> -desmetilación de la tetrahydroisoquinolina 14 en la superficie de silicio	205
5.5.4.	Unión fotoactivada para generar superficies de H-Si(111) alquínil terminal	205
5.5.5.	Unión catalizada por cobre (CuAAC) de la tetrahydroisoquinolina 15 a superficie de silicio	206
5.6.	UNIÓN A NANOPARTÍCULAS DE ISOQUINOLINAS Y 3-BENZAZEPINAS	206
5.6.1.	Procedimiento general de unión a nanopartículas	206
5.6.2.	Cálculo del coeficiente de extinción molar	206
6.	CONCLUSIONES	211
	ANEXO I. ESTRUCTURAS DE LAS MOLÉCULAS SINTETIZADAS	215
	ANEXO II. SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN	221
	ANEXO III. ESPECTROS UV-VIS	281



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CAPÍTULO 1

Introducción y objetivos





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. *Fármacos con heterociclos de nitrógeno*

1.1.2. *Tetrahidrobenzazepinas*

1.1.3. *Monocapas autoensambladas*

1.1.4. *Nanopartículas*

1.2. OBJETIVOS

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. INTRODUCCIÓN

Los esqueletos de isoquinolina y tetrahidro-3-benzazepina son muy interesantes desde el punto de vista químico médico debido a la presencia de la subestructura de fenetilamina, que es común en la naturaleza y en gran cantidad de fármacos. Se han asociado a estos compuestos diferentes actividades biológicas y farmacológicas, en las cuales profundizaremos a lo largo de esta Tesis.

Por otro lado, en los últimos años se ha llevado a cabo la inmovilización de compuestos bioactivos en medios materiales (superficies metálicas) lo que ha supuesto un avance en la detección y reconocimiento biológico, actuando estos sistemas como biosensores in vitro. Además, la aplicabilidad de estos compuestos como fármacos reside en un compromiso entre su papel terapéutico y los efectos secundarios que producen. De tal manera que se han diseñado sistemas de liberación controlada de fármacos para mejorar la efectividad clínica del medicamento (nanotransportadores).

1.1.1. Fármacos con heterociclos de nitrógeno

La mayoría de productos farmacéuticos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) presentan en su estructura átomos de nitrógeno. De hecho, el 84% de los fármacos contienen al menos un átomo de nitrógeno y, de estos, el 59% incluyen un heterociclo conteniendo nitrógeno. Estos porcentajes son superiores a los de fármacos con flúor o azufre en su esqueleto (13 y 26%, respectivamente).¹

Los heterociclos de nitrógeno más frecuentes en fármacos se muestran en la Figura 1.1.

¹ E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Niardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.

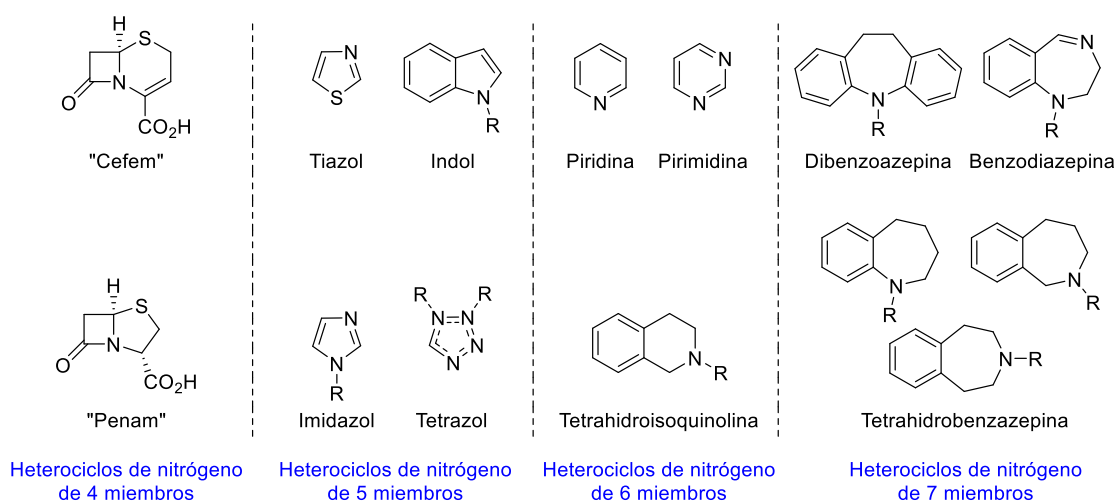


Figura 1.1. Heterociclos de nitrógeno más frecuentes en fármacos.

Heterociclos de nitrógeno de 4 miembros

Los "cefems" son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro, que actúan inhibiendo la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Estos fármacos basados en el núcleo de cefalosporina presentan modificaciones estructurales en dos posiciones concretas, el grupo amido y la posición β -olefínica al grupo carboxilo.

En la Figura 1.2. se muestran las estructuras de dos antibióticos con núcleo de cefalosporina, Cefaclor y Cefotaxima,² antibióticos de segunda y tercera generación respectivamente. La Cefotaxima, al igual que los demás antibióticos de tercera generación, se puede emplear para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central debido a la capacidad que presenta para penetrar la barrera hematoencefálica.

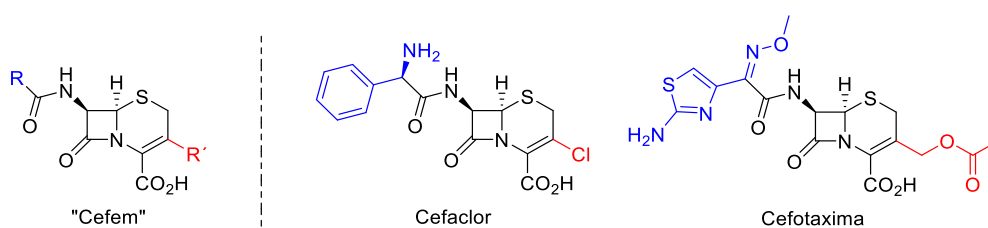


Figura 1.2. Estructuras de fármacos con núcleo de cefalosporina.

Los "penams" son la segunda clase de antibióticos β -lactámicos prescritos para el tratamiento de infecciones provocadas por un amplio rango de bacterias. Estos antibióticos tienen el espectro más amplio de actividad, por ello, se utilizan para el

² N.F. Farid, N. Abdelwahab, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 19539-19548.

tratamiento de infecciones producidas por bacterias resistentes, el ejemplo más relevante es la Penicilina G.³

El 73% de los “penams” contienen modificaciones en el grupo 6-acilamino como se observa en la Figura 1.3. La Penicilina G actúa contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. Sin embargo, la Ticarcilina⁴ se administra para el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias gramnegativas. Es llamativa la presencia de un resto tienil en la estructura de la Ticarcilina.

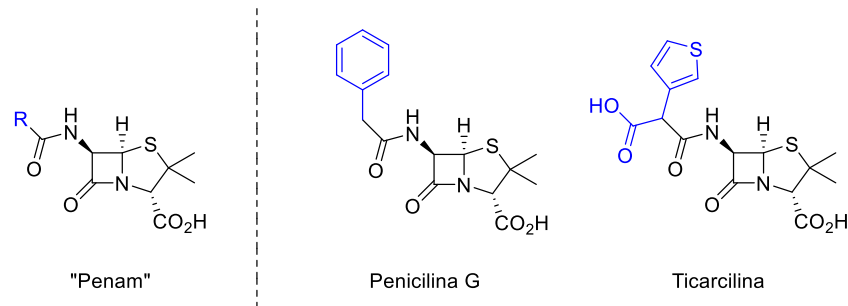


Figura 1.3. Estructuras de fármacos con núcleo de “penam”.

Heterociclos de nitrógeno de 5 miembros

Los **tiazoles**⁵ actúan como estructura multiobjetivo en la preparación de diversos compuestos naturales y sintéticos. Esto es debido a la versatilidad en su síntesis y a sus amplios efectos farmacológicos. Los tiazoles con variabilidad estructural en los carbonos C-2 y C-4 están presentes en gran cantidad de antibióticos (Figura 1.4.). Un ejemplo de ellos, es el antibiótico β -lactámico Aztreonam,⁶ el cual está indicado para atacar infecciones producidas por patógenos gramnegativos. Además, este esqueleto también se encuentra en productos farmacéuticos destinados al tratamiento del VIH como el Ritonavir y el Cobicistat.⁷ Estos antirretrovirales son inhibidores de la proteasa que mejoran la farmacocinética y la eficacia del medicamento. Ambos fármacos tienen una estructura muy similar con dos anillos de tiazol.

³ K.S. Fathima, M. Sathiyendran, K. Anitha, *J. Mol. Struct.* **2019**, *1177*, 457-468.

⁴ T. Koiava, D. Goncalves, J. Palmeira, K. Arobelidze, V. Tavazde, M. Tediashvili, L. Akhvlediani, H. Ferreira, *Int. J. Adv. Res.* **2016**, *4*, 2172-2178.

⁵ L.R. Pessoa de Siquiera, P.A. Teixeira de Moraes Gomes, L. Pelágia de Lima Ferreira, M.J. Barreto de Melo Rêgo, A.C. Lima Leite, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 237-260.

⁶ S. Bhattacharyya, B.S. Sogali, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2019**, *10*, 222-226.

⁷ J.E. Gallant, E. Koenig, J. Andrade-Villanueva, P. Chetchotiskak, E. DeJesus, F. Antunes, K. Arastéh, G. Moyle, G. Rizzardini, J. Fehr, Y. Liu, L. Zhong, C. Callebaut, J. Szwarcberg, M.S. Rhee, A.K. Cheng, *J. Infect. Dis.* **2013**, *208*, 32-39.

Los **indoles** se caracterizan por tener diferentes mecanismos de acción por lo que se convierten en un motivo estructural imprescindible en el diseño de fármacos con diferentes actividades farmacológicas.⁸ La mayoría de fármacos con indoles en su estructura tienen en común que se encuentran disustituidos en los carbonos C-3 y C-5. El Eletriptán⁹ es un medicamento que presenta en su estructura un anillo de indol, pertenece al grupo de fármacos denominado triptanes y se utiliza para el tratamiento de la migraña, ya que es un agonista selectivo de los receptores de 5-hidroxitriptamina.

Los **imidazoles**¹⁰ son una amplia familia de heteroarenos con diversas propiedades biológicas, se emplean como agentes antifúngicos y antibióticos (Figura 1.4.). Los fármacos del primer grupo presentan un resto imidazol monosustituido y un anillo clorado (Oxiconazol).¹¹ Los imidazoles que actúan como antibióticos contienen un sustituyente nitro en el anillo de imidazol, como se observa en el Metronidazol.¹²

Los **tetrazoles**¹ son heterociclos de cinco miembros que contienen cuatro átomos de nitrógeno en su estructura. Son bioisómeros muy útiles de diversos grupos funcionales,¹³ como son los grupos carboxilatos o amidos, debido a su resistencia a la degradación biológica. Por ejemplo, el reemplazo de un grupo carboxilo por un tetrazolo en el desarrollo del Lorsatán¹⁴ (agente hipertensivo) mejoró la efectividad del producto en la administración oral. (Figura 1.4.).

⁸ A. Kumari, R.K. Singh, *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 1-35.

⁹ S.I. Kaya, B. Demirkan, N.K. Bakirhan, E. Kuyuldar, S. Kurbanoglu, S.A. Ozkan, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, *174*, 206-213.

¹⁰ R. Rossi, G. Angelici, G. Casotti, C. Manzini, M. Lessi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2737-2803.

¹¹ S.H. Rasheed, R.K. Mogili, C.K. Bannoth, *Int. Res. J. Pharm.* **2018**, *9*, 156-163.

¹² K. Rima, M. Dima, S. Cherine, Y. Paolo, *J. Drug Deliv. Ther.* **2019**, *9*, 190-194.

¹³ L.V. Myznikov, A. Hrabalek, G.I. Koldobskii, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2007**, *43*, 1-9.

¹⁴ E. Elmowafy, M.E. Soliman, *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *136*, 220-229.

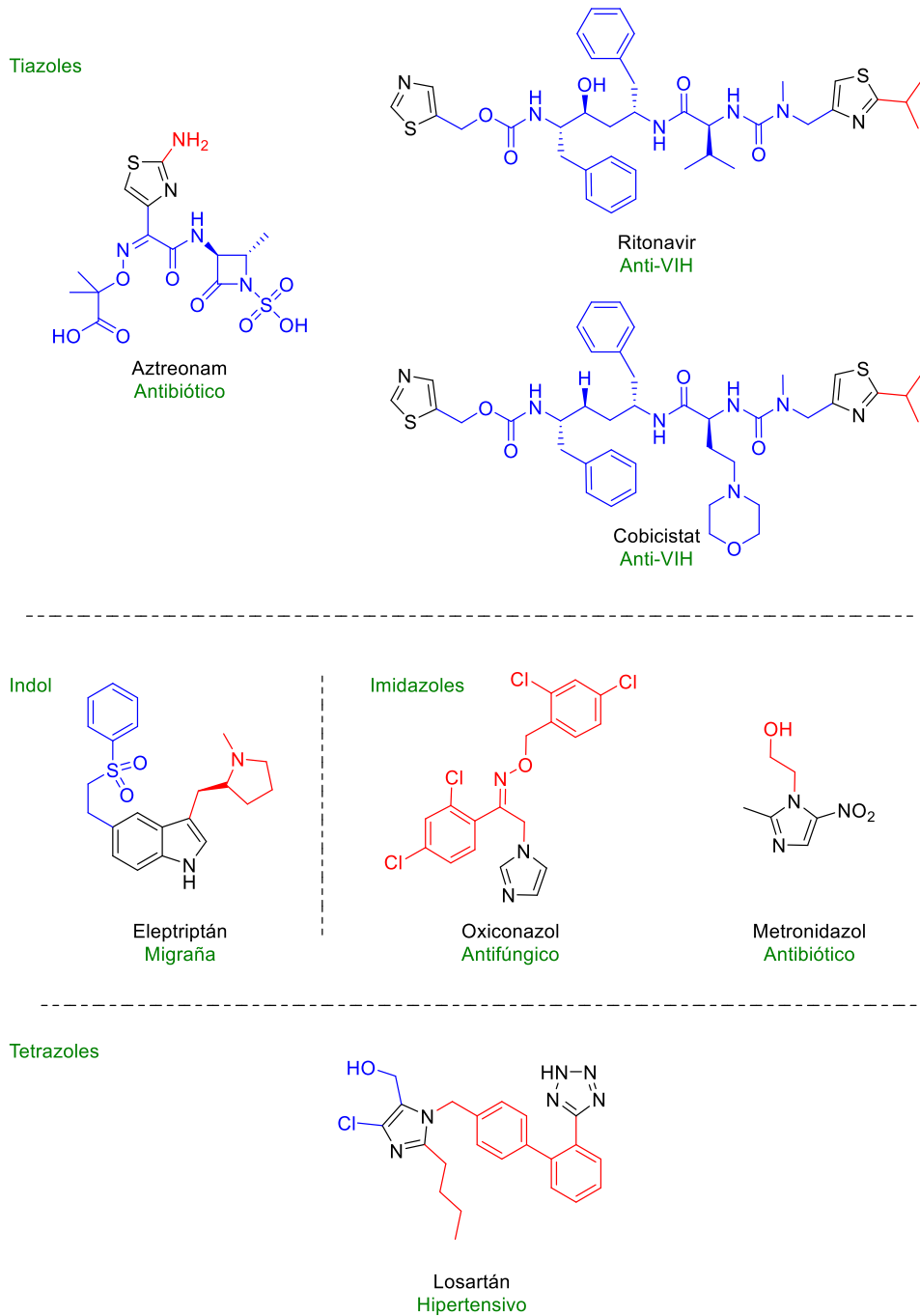


Figura 1.4. Fármacos compuestos por heterociclos de nitrógeno de 5 miembros.

Heterociclos de nitrógeno de 6 miembros

Las **piridinas** son el segundo heterociclo de nitrógeno más frecuente en fármacos y se caracterizan por encontrarse en su mayoría monosustituídas, preferentemente en el carbono C-2 (Figura 1.5.). La presencia de un resto bencílico con una amina alquílica trisustituída en esa posición, es habitual en los productos farmacéuticos con actividad antihistamínica como la Clorfenamina.¹⁵ Por otro lado, un ejemplo significativo con

¹⁵ V.A.P. Ba, D.G. Cho, D. Kim, H. Yoo, V.T. Ta, S. Hong, *Biosens. Bioelectron.* **2017**, *94*, 707-713.

actividad oncológica es el Crizotinib,¹⁶ que es utilizado en el tratamiento del cáncer de pulmón y presenta en su estructura tres heterociclos de nitrógeno.

Las **pirimidinas** están presentes en las bases de los ácidos nucleicos (timina, citosina y uracilo) y en productos naturales como algunas vitaminas (tiamina). Muchos derivados de pirimidina son importantes agentes terapéuticos.¹⁷ Algunos ejemplos de fármacos con este núcleo están representados en la Figura 1.5. Por ejemplo, el Ambrisentán¹⁸ actúa como agente cardiovascular, debido a que es un potente antagonista selectivo de los receptores de endotelina tipo A (ET_A), produciendo la relajación de los músculos de los vasos sanguíneos y por consiguiente, ocasionando una disminución de la presión arterial. Otro ejemplo es el Pazopanib,¹⁹ empleado en el tratamiento de tumores de tejidos blandos. La mayoría de medicamentos con núcleo pirimídico en su estructura presentan sustituyentes en la posición C-2 y C-4. En los fármacos anti-VIH, Rilpivirina y Etravirina, destaca la presencia de dos grupos nitrilo en sus estructuras.²⁰

Las **tetrahidroisoquinolinas** son compuestos heterocíclicos que presentan un anillo de benceno fusionado a un anillo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se han encontrado diversas tetrahidroisoquinolinas con propiedades farmacológicas interesantes como las mostradas en la Figura 1.5. La Noscapina es una ftalidoisoquinolina conocida desde antiguo por sus propiedades antitusivas y antitumorales.²¹ La Solifenacina e Hidrastinina son también fármacos isoquinolínicos con propiedades antimuscarínica (inhibe la contracción del músculo liso) y antihemorrágica, respectivamente.²²

¹⁶ A.T. Shaw, B.Y. Yeap, B.J. Solomon, G.J. Riely, J. Gainor, J.A. Engelman, G.I. Shapiro, D.B. Costa, S.H. Ou, M. Butaney, R. Salgia, R.G. Maki, M. Varella-García, R.C. Doebele, Y.J. Bang, K. Kulig, P. Selaru, Y. Tang, K.D. Wilner, E.L. Kwak, J.W. Clark, A.J. Iafrate, D.R. Camidge, *Lancet. Oncol.* **2001**, *12*, 1004-1012.

¹⁷ E.P. Aparna, K.S. Devaky, *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 35-68.

¹⁸ M. Okour, A. Puri, G. Chen, K. Port, A. Berni, S. Khindri, I. Schneider, D. Tenero, *Clin. Ther.* **2019**, *41*, 1110-1127.

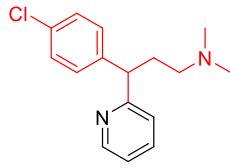
¹⁹ J. Verweij, S. Sleijfer, *Expert Opin. Pharmacother.* **2013**, *14*, 929-935.

²⁰ E.B. Lansdon, K.M. Brendza, M. Hung, R. Wang, S. Mukund, D. Jin, G. Birkus, N. Kutty, X. Liu, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4295-4299.

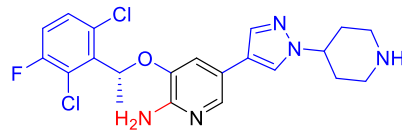
²¹ A.S. Capilla, R. Soucek, L. Grau, M. Romero, J. Rubio-Martínez, D.H. Caignard, M.D. Pujol, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 51-63.

²² J.E. Hill, J.V. Matlock, Q. Lefebvre, K.G. Cooper, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5788-5791.

Piridinas

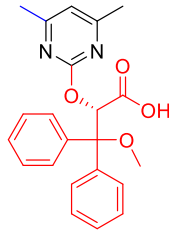


Clorfenamina
Antihistamínico

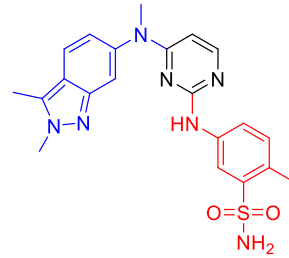


Crizotinib
Actividad oncológica

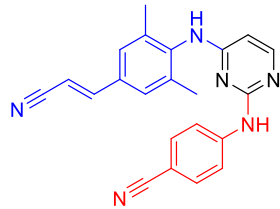
Pirimidinas



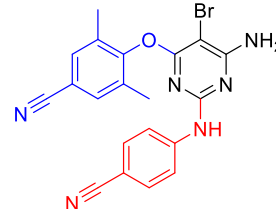
Ambrisentán
Agente cardiovascular



Pazopanib
Actividad oncológica

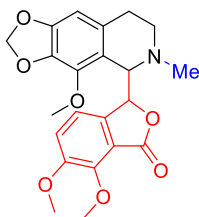


Rilpivirina
Anti-VIH

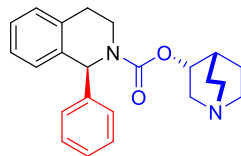


Etravirina
Anti-VIH

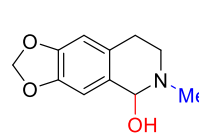
Tetrahidroisoquinolinas



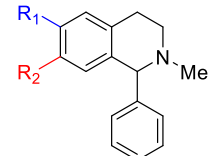
Noscapina
Antitusivo



Solifenacina
Antimuscarínico



Hidrastinina
Antihemorrágico



Actividad dopaminérgica
R₁ = Cl, OH
R₂ = OH

Figura 1.5. Fármacos compuestos por heterociclos de nitrógeno de 6 miembros.

En los últimos años, destaca el extenso estudio llevado a cabo por diferentes grupos de investigación sobre la actividad dopaminérgica asociada al núcleo de tetrahidroisoquinolina, la cual convierte estas moléculas en activos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) como son el Alzheimer, el

Parkinson,²³ entre otras.²⁴ Los estudios de actividad realizados de las tetrahydroisoquinolinas han permitido establecer una relación estructura-actividad donde es un requisito estructural la presencia de un grupo hidroxilo en los carbonos C-6 y C-7 o un átomo de cloro en la posición C-6 (Figura 1.5.).

Heterociclos de nitrógeno de 7 miembros

En este grupo se encuentran principalmente las benzodiazepinas, dibenzoazepinas y tetrahydrobenzazepinas:

Las **benzodiazepinas** son fármacos ampliamente utilizados como ansiolíticos. El Lorazepam²⁵ presenta propiedad ansiolítica, amnésica, sedante, anticonvulsiva y relajante muscular. Su estructura contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo de diazepina, lo que facilita su eliminación del organismo.

Las **dibenzoazepinas** se encuentran en gran cantidad de fármacos empleados como antidrepeivos. La Desipramina²⁶ es un antidepresivo tricíclico que presenta una cadena alquílica en el átomo de nitrógeno.

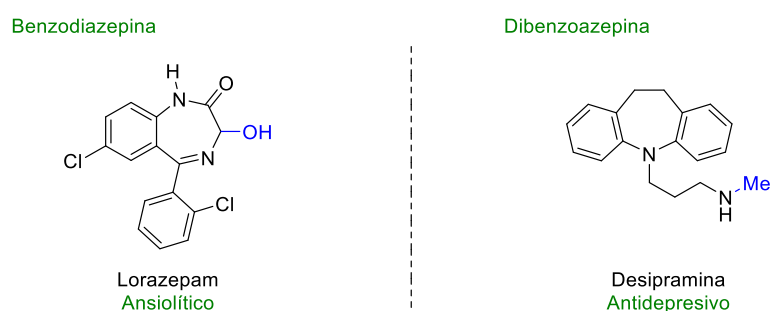


Figura 1.6. Fármacos compuestos por heterociclos de nitrógeno de 7 miembros.

En esta Tesis, nos vamos a centrar en la síntesis de compuestos con núcleo de tetrahydrobenzazepina por lo que profundizaremos más en este tipo de compuestos.

1.1.2. Tetrahydrobenzazepinas

Las tetrahydrobenzazepinas son compuestos heterocíclicos en los que se encuentran fusionados un anillo de benceno y un anillo de tetrahydroazepina (Figura 1.7.). Las benzazepinas son elementos estructurales claves en moléculas complejas de

²³ K. Abe, T. Saitoh, Y. Horiguchi, I. Utsunomiya, K. Taguchi, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1355-1362.

²⁴ I. Berenguer, N. El Aouad, S. Andujar, V. Romero, F. Suvire, T. Freret, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R.D. Enriz, M. Boulouard, N. Cabedo, D. Cortes, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4968-4980.

²⁵ A.C. Van der Vossen, L.M. Hanff, A.G. Vulto, N. Fotaki, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *85*, 1728-1739.

²⁶ M. Kölzer, N. Werth, K. Sandhoff, *FEBS Lett.* **2004**, *559*, 96-98.

origen natural con gran relevancia en la química médica,²⁷ lo que ha captado el interés de numerosos investigadores.

Las tetrahydrobenzazepinas se pueden clasificar tal como se aprecia en la siguiente figura según la posición del átomo de nitrógeno en el anillo de tetrahydroazepina.

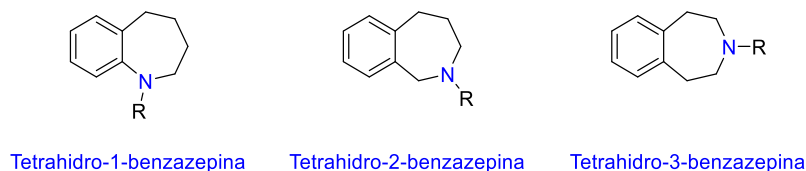


Figura 1.7. Estructuras de tetrahydrobenzazepinas.

1.1.2.1. Tetrahidro-1-benzazepinas

El núcleo de tetrahidro-1-benzazepina forma parte de moléculas biológicamente activas como se indica en la Figura 1.8.²⁸

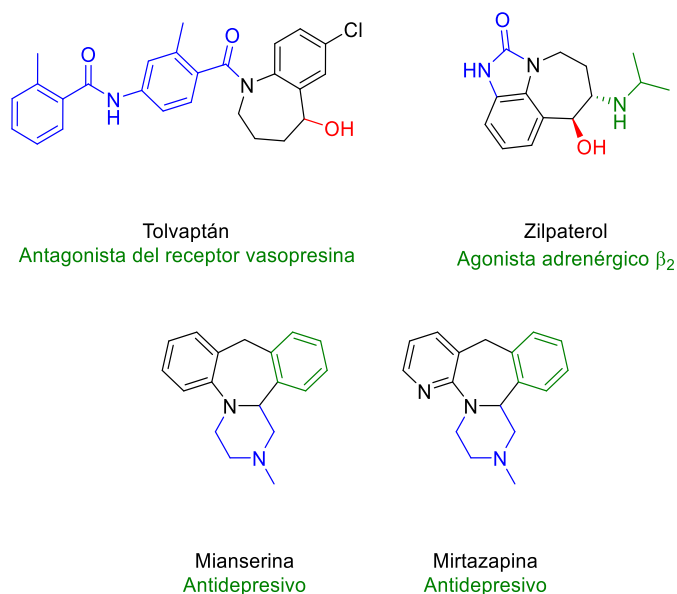


Figura 1.8. Productos farmacéuticos que contienen el núcleo de tetrahidro-1-benzazepina.

²⁷ a) H. Xiong, Y. Wu, S.G. Lehr, W. Blackwell, G. Steelman, J. Hulsizer, R.A. Urbanek, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5833-536. b) M.P. Quick, R. Fröhlich, D. Schepmann, B. Wünsch, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7265-7281. c) S. Thum, D. Schepmann, E. Ayet, M. Pujol, F.R. Nieto, S.M. Ametamey, B. Wünsch, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 177, 47-62.

²⁸ S. Wan, X.D. An, S.S. Li, X. Lui, Q. Liu, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 13833-13836.

Todas estas moléculas presentan sustitución en el átomo de nitrógeno del anillo de tetrahydroazepina, bien formando un enlace amido (Tolvaptán, Zilpaterol) o una amina terciaria (Mianserina, Mirtazapina). El Tolvaptán²⁹ es un fármaco que actúa como antagonista del receptor de vasopresina y se emplea en el tratamiento de la insuficiencia renal. Por otro lado, el Zilpaterol³⁰ es un agonista adrenérgico β_2 utilizado para aumentar el peso del ganado. Es destacable la estructura tetracíclica común en Mianserina y Mirtazapina, empleados como antidepresivos.³¹

1.1.2.2. Tetrahydro-2-benzazepinas

Los heterociclos fusionados derivados de tetrahydro-2-benzazepinas exhiben características biológicas y farmacológicas muy interesantes, y algunos ejemplos se indican en la Figura 1.9.

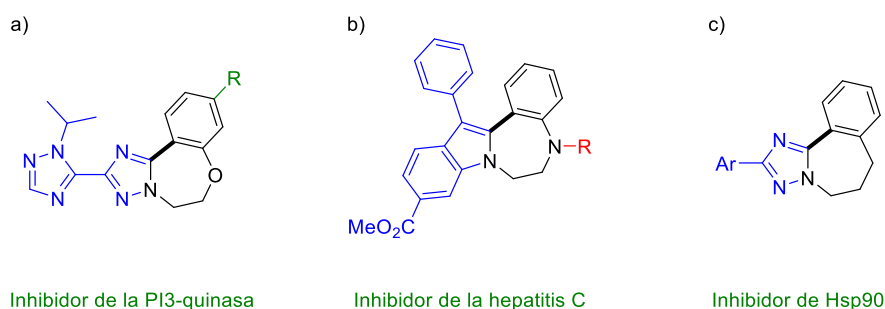


Figura 1.9. Estructuras de tetrahydro-2-benzazepinas activas.

- La molécula a) presenta un heteroátomo adicional en el anillo de azepina y actúa como *inhibidor de la enzima fosfoinositol (PI) 3-quinasa*.³² La relación de esta familia de enzimas con muchos trastornos como la alergia, la inflamación y cardiopatías, hace que estos inhibidores se empleen como agentes terapéuticos.

²⁹ K. Kondo, H. Ogawa, H. Yamashita, H. Miyamoto, M. Tanaka, K. Nakaya, K. Kitano, Y. Yamamura, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Mori, M. Tominaga, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1743-1754.

³⁰ J.C. Towson, S.C. Wong, Pat. US20150315195, **2013**.

³¹ P. Roszkowski, J.K. Maurin, Z. Czarnocki, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1509-1513.

³² a) F.M. Foster, C.J. Traer, S.M. Abraham, M.J. Fry, *J. Cell. Sci.* **2003**, *116*, 3037-3040. b) S.T. Staben, C. Ndubaku, N. Blaquiere, M. Belvin, R.J. Bull, D. Dudley, K. Edgar, D. Gray, R. Heald, T.P. Heffron, G.E. Jones, M. Jones, A. Kolesnikov, L. Lee, J. Lesnick, C. Lewis, J. Murray, N.J. McLean, J. Nonomiya, A.G. Olivero, R. Ord, J. Pang, S. Price, W.W. Prior, L. Rouge, L. Salphati, D. Sampath, J. Wallin, L. Wang, B. Wei, C. Weismann, P. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2606-2613.

- La molécula b) contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo de siete miembros y presenta actividad *inhibidora de la polimerasa de RNA NS5B* de la hepatitis C,³³ lo que se traduce en la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C.
- La molécula c) actúa como *inhibidor de la proteína Hsp90*.³⁴ Este hecho tiene un papel importante en la señalización oncogénica y en la proliferación de células tumorales, evasión de la apoptosis, inmortalización, invasión, angiogénesis y metástasis.³⁵

En estas estructuras es común la fusión de un ciclo de 5 miembros con el anillo de tetrahydroazepina, ambos ciclos comparten el átomo de nitrógeno benzazepínico.

1.1.2.3. Tetrahydro-3-benzazepinas

En los últimos años, el núcleo de tetrahydro-3-benzazepina ha captado la atención por su similitud estructural con la dopamina. La dopamina es un neurotransmisor que está involucrado en numerosos desórdenes neuroconductuales tales como la enfermedad de Parkinson y Alzheimer, esquizofrenia, depresión, hiperactividad, trastornos alimenticios y adicción.³⁶ Este núcleo se ha estudiado extensamente como agonista o antagonista de los receptores dopaminérgicos.

Los receptores de dopamina se dividen en cinco subtipos denominados D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅. Los subtipos D₁ y D₅ pertenecen a la subfamilia D₁ y activan la adenil ciclasa. Sin embargo, los receptores pertenecientes a la subfamilia D₂ (D_{2L}, D_{2S}, D₃ y D₄) inhiben esta enzima.³⁷ Por tanto, los agonistas o antagonistas de los receptores D₁ y D₂ tendrán usos clínicos diferentes.

El descubrimiento de la tetrahydro-3-benzazepina SCH 23390, el primer antagonista selectivo del receptor D₁, junto con el agonista parcial SKF 38393 supuso un

³³ B.Z. Zheng, S.V. D'Andrea, U. Hanumegowda, J.O. Knipe, K. Mosure, X. Zhuo, J.A. Lemm, M. Liu, K.L. Rigat, Y.K. Wangd, H. Fang, C. Poronsky, J. Cutrone, D.R. Wu, P.N. Arunahalam, T.J. Balapragalathan, A. Arumugam, A. Mathur, N.A. Meanwell, M. Gao, S.B. Roberts, J.F. Kadow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3294-3300.

³⁴ M. Virelli, E. Moroni, G. Colombo, L. Fiengo, A. Porta, L. Ackermann, G. Zanoni, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 16516-16520.

³⁵ V. Jeso, S. Iqbal, P. Hernandez, M.D. Cameron, H. Park, P.V. LoGrasso, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4900-4904.

³⁶ a) C. Missale, S.R. Nash, S.W. Robinson, M. Jaber, M.G. Caron, *Physiol. Rev.* **1998**, 78, 189-225. b) A. Sidhu, H.B. Niznik, *Int. J. Dev. Neurosci.* **2000**, 18, 669-677. c) A. Zhang, J.L. Neumeyer, R.J. Baldessarini, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 274-302.

³⁷ W.L. 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.

gran progreso en el estudio de los receptores dopaminérgicos (Figura 1.10.). Sin embargo, estas benzazepinas han presentado problemas para su desarrollo como fármacos por su baja estabilidad metabólica y por los efectos secundarios asociados a estas estructuras.³⁸

Por ello, se ha abordado la síntesis de análogos que presenten mejor estabilidad en el organismo. Se han sintetizado y evaluado la actividad de 1-fenil tetrahydro-3-benzazepinas en la búsqueda de agentes terapéuticos basados en los receptores dopaminérgicos D₁, actuando como agentes hipertensivo y antiparkinsoniano (agonistas), y como agentes antipsicóticos (antagonistas). (Figura 1.10.)

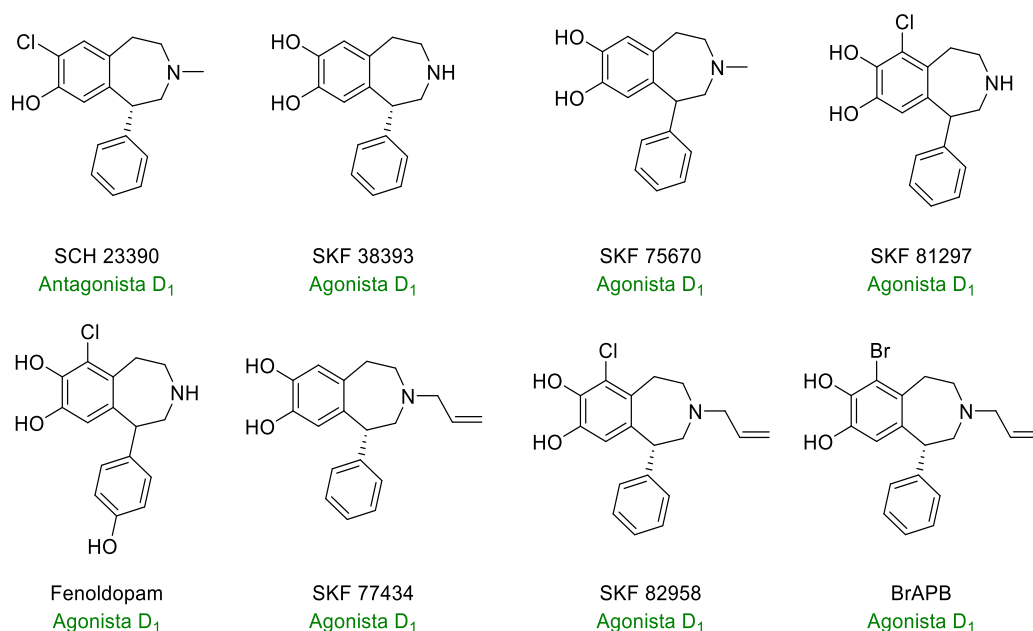


Figura 1.10. Antagonistas/Agonistas D₁ representativos.

El Fenoldopam es un agonista parcial selectivo del receptor D₁ usado como agente hipertensivo. Otro agonista parcial selectivo para el receptor D₁ es SKF 77434 que exhibe efectos estimulantes y anoréxicos. El mismo efecto es producido por los agonistas totales de D₁ SKF 81297, SKF 82958 y BrAPB. Además, estos tres activos tienen un efecto atenuante para el consumo de cocaína.³⁹

El diseño estructural de estas moléculas debe tener en cuenta tres requerimientos estructurales para la obtención de tetrahydro-3-benzazepinas selectivas de los receptores D₁ (Figura 1.11.).

³⁸ J. Zhang, B. Xiong, X. Zhen, A. Zhang, *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 272-294.

³⁹ A.L. Chausmer, J.L. Katz, *Psychopharmacology.* **2002**, *159*, 145-153.

- Presencia de la **estructura de fenetilamina** similar al neurotransmisor dopamina.
- Presencia de **grupos hidroxilos libres** en el anillo A que puedan establecer puentes de hidrógeno con residuos de serina del centro activo del receptor dopaminérgico.³⁷
- **Sustitución en el carbono C-1 por un grupo apolar** (fenilo,...) que interaccione con el entorno hidrofóbico del centro activo del receptor.

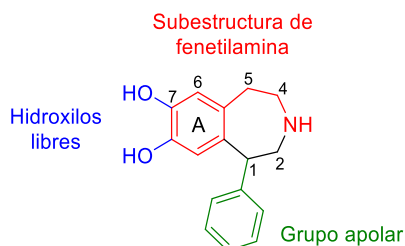


Figura 1.11. Características estructurales de las tetrahidrobenzazepinas selectivas de los receptores D₁.

Las modificaciones estructurales que se están llevando a cabo en la preparación de análogos son:

- Sustitución del grupo hidroxilo de la posición 7 por un halógeno (Cl, Br).
- Sustitución en la subestructura de fenetilamina. Incluye la ciclación entre los carbonos C-5 y C-6.
- Sustitución en el resto fenilo de la posición 1.

1.1.3. Monocapas autoensambladas

El autoensamblado de células vivas producen estructuras complejas y funcionales, lo cual ha atraído la atención de los investigadores en este tipo de procesos. De hecho, se han fabricado estructuras materiales basadas en esta estrategia para conseguir nanoestructuras de alta complejidad, esenciales para la preparación de materiales inteligentes, en robótica y biomateriales.⁴⁰

Las monocapas autoensambladas (SAMs) son ensamblajes orgánicos con un elevado grado de ordenación, formados espontáneamente por la adsorción de moléculas en sustratos apropiados.

Existe una gran variedad de sustratos que comprenden desde láminas y superficies metálicas o de vidrio, a otros tipos de estructuras diferentes a las superficies,

⁴⁰ G.M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science*. **2002**, 295, 2418-2421.

como son las nanopartículas o los coloides. La elección del sustrato depende de la aplicación para la que se diseña la monocapa.

Las moléculas que forman las SAMs presentan: —un grupo funcional con afinidad específica por un tipo de superficie (grupo de anclaje), a veces esta afinidad es tan elevada que es capaz de desplazar materiales orgánicos adventicios presentes en las superficies; —una larga cadena alquílica que actúa como grupo espaciador, y —un grupo funcional terminal, el cual posibilita la unión de otras moléculas como proteínas o ácidos nucleicos, proporcionándole una gran aplicabilidad a estas monocapas.

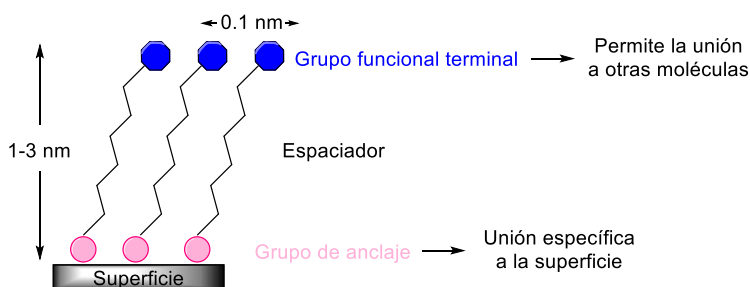


Figura 1.12. Representación gráfica de una SAM.

La preparación de estas monocapas supone un enfoque novedoso para conseguir estructuras complejas a nanoescala. El espesor típico de las SAMs es de 1-3 nm. La composición atómica de la monocapa en la dirección perpendicular a la superficie la determina los componentes moleculares anclados en ella, permitiendo la incorporación de estructuras orgánicas a la monocapa a través del grupo funcional, mediante reacciones químicas conocidas, con un control sobre la posición de 0.1 nm.⁴¹

Las SAMs son idóneas para realizar estudios en el campo de la nanociencia y nanotecnología porque son fáciles de preparar, se forman con estructuras de tamaños diversos que las estabiliza y les aporta funcionalización.

Los grupos de anclajes disponibles para la unión específica a superficies, pueden ser entre otros tioles y alquenos. Entre estos los más empleados para la construcción de monocapas son los tioles debido a su alta afinidad por los metales nobles (Au, Ag, Cu, Pd, Pt),⁴² siendo estas SAMs las más estudiadas. También destacan las monocapas formadas sobre superficies de silicio u óxido de silicio.

⁴¹ J.C. Love, L.A. Estroff, J.K. Kriebel, R.G. Nuzzo, G.M. Whitesides, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103-1169.

⁴² a) M.M. Walczak, C. Chung, S.M. Stole, C.A. Widrig, M.D. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2370–2378. b) P.E. Laibinis, G.M. Whitesides, D.L. Allara, Y. Tai Tao, A.N. Parikh, R.G. Nuzzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7152–7167. c) H.A. Biebuyck, C.D. Bain, G.M. Whitesides, *Langmuir.* **1994**, *10*, 1825–1831. d) J.C. Love, D.B. Wolfe, R. Haasch, M. L. Chabinyk, K.E. Paul, G.M. Whitesides, R.G. Nuzzo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2597–2609. e) Z. Li, S.C. Chang, R.S. Williams, *Langmuir.* **2003**, *19*, 6744–6749.

1.1.3.1. Monocapas formadas en superficies de oro

Las superficies de oro se han empleado ampliamente como biosensores.⁴³ Esto es debido a la gran fortaleza del enlace Au-S, que permite la generación de SAMs fácilmente a partir de tioles, sulfuros y disulfuros. El empleo de oro como sustrato presenta como ventajas su alta inercia y su fácil manipulación en condiciones ambientales.⁴⁴

La generación de estas SAMs depende de la morfología cristalina del metal, siendo las SAMs de Au(111) las más utilizadas por el alto empaquetamiento y grado de ordenamiento conseguido. Existen gran variedad de tioles funcionalizados disponibles comercialmente, como ácidos carboxílicos con un grupo tiol terminal, para conseguir monocapas con grupos activos para su posterior interacción con proteínas, etc. Los principales inconvenientes de usar tiolatos en superficies es su susceptibilidad a la fotooxidación y su movilidad, lo que disminuye su tiempo de vida.⁴⁵ Sin embargo, la fotooxidación se considera una ventaja en las técnicas de litografía para obtener SAMs con patrones.

1.1.3.2. Monocapas formadas en superficies de silicio

Las superficies de silicio se caracterizan por poseer una elevada conductividad eléctrica, buena resistencia química a disolventes, buena estabilidad mecánica y baja fluorescencia intrínseca. Por todo ello, se han empleado en la industria de semiconductores para la fabricación de chips.⁴⁶

Las SAMs basadas en silicio presentan numerosas ventajas frente a las monocapas formadas en otras superficies metálicas:

- La fabricación de materiales semiconductores se lleva a cabo por una metodología bien establecida.
- Las superficies de silicio con alta pureza están disponibles sin suponer un elevado costo.
- La posibilidad de modificar las propiedades de la superficie de silicio por la formación de monocapas estables.

⁴³ F. Malem, D. Mandler, *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 37-41.

⁴⁴ A. Ulman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533–1554.

⁴⁵ J.M. Brockman, A.G. Frutos, R.M. Corn, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8044-8051.

⁴⁶ P. Jonkheijm, D. Weinrich, H. Schröder, C.M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9618-9647.

Sin embargo, a diferencia de las superficies de oro, el silicio se oxida espontáneamente en presencia de aire lo que complica la funcionalización química de estas superficies. En primer lugar, se requiere un pretratamiento para eliminar la capa de óxido formada, y en segundo lugar, una activación mediada por ácido fluorhídrico para generar las superficies de silicio hidrógeno terminal, lo cual permite la reacción con alquenos terminales por radiación UV.⁴⁷

1.1.4. Nanopartículas

Según el Programa de Investigación y Desarrollo del Gobierno de los Estados Unidos que involucra las actividades relacionadas con la nanotecnología, “Iniciativa Nacional de Nanotecnología”,⁴⁸ la **nanotecnología** se define como la ciencia que comprende y controla la materia, que presenta al menos una dimensión con un tamaño comprendido entre 1-100 nm. Como consecuencia del tamaño mencionado en estos materiales, las fuerzas dominantes sobre el sistema difieren a las de los materiales a mayor escala. Por tanto, estos materiales presentan propiedades únicas, que permiten el desarrollo de nuevas aplicaciones en diferentes campos de investigación.

La nanotecnología tiene un papel relevante en el ámbito médico surgiendo el término de **nanomedicina**, el cual engloba todos los sistemas que presenten un tamaño nanométrico (1-100 nm) y contengan el fármaco encapsulado, dispersado, adsorbido o conjugado.⁴⁸ Estos sistemas tienen aplicación no sólo en sistemas de liberación de fármacos sino también en bioimagen y en terapias para el tratamiento de algunas enfermedades.

Estos nanotransportadores poseen diversas ventajas:

- Incrementan la estabilidad de una amplia gama de compuestos.⁴⁹
- Posibilitan la administración por vía intravenosa de compuestos hidrofóbicos al mejorar su solubilidad en medios acuosos.
- Mejoran la eficacia del compuesto activo debido al incremento en la distribución del mismo en el órgano diana.⁵⁰

⁴⁷ T. Strother, W. Cai, X.S. Zhao, R.J. Hamers, L.M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1205-1209.

⁴⁸ National Science and Technology Council Committee on Technology. The National Nanotechnology Initiative: research and development leading to a revolution in technology and industry. Washington (DC): Office of Science and Technology Policy, **2005**.

⁴⁹ a) J. Kristl, B. Volk, M. Gasperlin, M. Sentjurc, P. Jurkovic, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *19*, 181-189. b) O.M. Koo, I. Rubinstein, H. Onyuksel, *Nanomedicine*. **2005**, *1*, 77-84.

⁵⁰ a) J.L. Au, S.H. Jang, J. Zheng, C.T. Chen, S. Song, L. Hu, M.G. Wientjes, *J. Control Release*. **2001**, *74*, 31-46. b) D. Hoarau, P. Delmas, S. David, E. Roux, J.C. Leroux, *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 1783-1789.

- Tienen una elevada selectividad por los sitios de acción (tejido, órgano enfermos) frente a los tejidos sanos, de tal manera que su toxicidad es baja.
- Pueden emplearse como alternativas seguras a otros transportadores existentes (liposomas) que producen efectos secundarios importantes en los pacientes.⁵¹

1.1.4.1. Nanopartículas con aplicación médica

El empleo de nanopartículas como transportadores de fármacos surge de la necesidad de desarrollar sistemas de liberación de fármacos específicos, activos y con muy baja toxicidad. A continuación, se indican los distintos tipos de nanopartículas (Figura 1.13.):

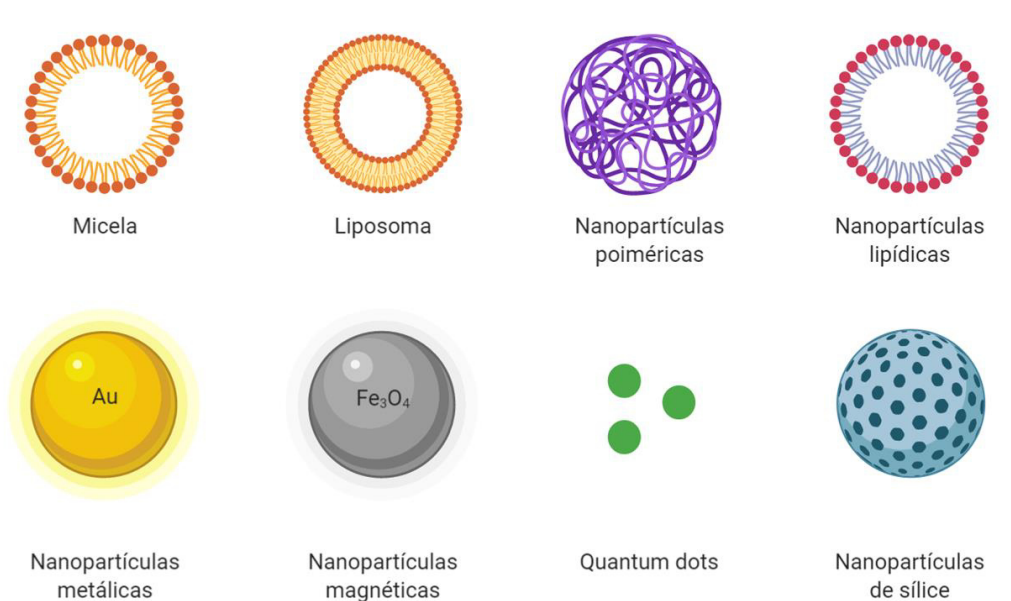


Figura 1.13. Representación gráfica de los distintos tipos de nanopartículas

1. Micelas

Son agregados de moléculas anfifílicas en las que las cabezas polares se encuentran en contacto con el agua y las regiones hidrofóbicas se sitúan en el interior para minimizar su contacto con ella. La fuerza dominante en la asociación de estas moléculas es la hidrofobicidad, éstas se forman cuando su concentración excede la concentración micelar crítica (CMC),⁵² es decir cuando se supera la concentración mínima de surfactante para generar micelas de forma espontánea.

⁵¹ a) A. Krishnadas, I. Rubinstein, H. Onyuksel, *Pharm. Res.* **2003**, *20*, 297-302. b) J.A. Zhang, G. Anyarambhatla, L. Ma, S. Ugwu, T. Xuan, T. Sardone, I. Ahmad, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, *59*, 177-187.

⁵² E. Soussan, S. Cassel, M. Balnzat, I. Rico-Lattes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 274-288.

Las micelas poliméricas son las más empleadas en aplicaciones biológicas por su baja toxicidad y por ser más estables en disolución que las micelas clásicas formadas por surfactantes. Presentan gradientes de polaridad desde la cabeza al núcleo, lo que permite la solubilidad de compuestos hidrofóbicos por asociación física en diferentes regiones de la micela sin alterar el fármaco. Estas micelas se han elegido para la distribución de fármacos como el cisplatino, quedando demostrada una mayor efectividad del fármaco por su mayor tiempo de vida media en circulación y la elevada acumulación en tumores frente a su efectividad como fármaco libre.⁵³

2. Liposomas

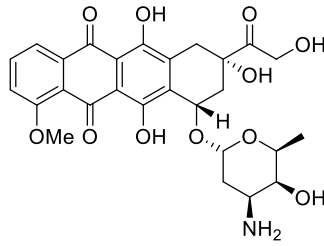
Son vesículas formadas por una bicapa de fosfolípidos que encierra un compartimento acuoso, de tal manera que las cabezas hidrofílicas quedan alineadas mirando hacia el interior y el exterior de la vesícula, mientras las colas hidrofóbicas se sitúan en el interior de la membrana.⁵⁴ Este carácter anfifílico los hace muy interesante en aplicaciones biomédicas, por la posibilidad de transportar fármacos hidrofílicos encapsulados en el interior e hidrofobos anclados en el exterior. Los liposomas pueden presentar un tamaño desde decenas a cientos de nanómetros, lo cual afecta a las propiedades de los mismos. Además, pueden estar constituidos por una bicapa (unilamelares) o por dos o más capas de fosfolípidos (multilamelares).

Los liposomas se pueden unir a algún polímero como el polietilenglicol (PEG)⁵⁵ para aumentar su tiempo de vida media en el torrente sanguíneo. La presencia de las cadenas laterales de PEG en los liposomas los dota de un impedimento estérico que imposibilita su reconocimiento por macrófagos que lo eliminarían por tratarse de un cuerpo extraño. De hecho, los liposomas empleados para el encapsulamiento de Doxorubicina para el fármaco quimioterapéutico Doxil® se preparan con metoxi polietilenglicol anclado a su superficie.

⁵³ D. LeGarrec, M. Ranger, J.C. Leroux, *Am. J. Drug Deliv.* **2004**, *2*, 15-42.

⁵⁴ O.M. Koo, I. Rubinstein, H. Onyuksel, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* **2005**, *1*, 193-212.

⁵⁵ A.A. Gabizon, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 891-896.



Doxorrubicina

Figura 1.14. Estructura de Doxorrubicina.

La liberación de las moléculas contenidas en los liposomas se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, si los liposomas son pH sensibles, o con temperatura. Estos últimos, son idóneos para su uso en tratamientos de hipertermia.⁵⁶

3. Nanopartículas poliméricas

Son partículas con un tamaño comprendido entre los 10 y los 500 nm, preparadas a partir de diferentes materiales poliméricos.⁵⁷ El método de preparación y la elección del polímero influirán en la funcionalidad y efectividad de las nanopartículas, por lo que la selección del material empleado dependerá de la aplicación posterior de las nanopartículas.

Los polímeros empleados comúnmente para la formación de estas nanopartículas son el ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA), el ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), el poli-ε-caprolactama (PCL) y el polimetilmetacrilato (PMMA).⁵⁸ Todos ellos son biocompatibles, por tanto pueden ser empleados en aplicaciones biomédicas. Además, el PLA y PLGA se degradan en sus metabolitos (ácido láctico y glicólico), los cuales se eliminan de forma natural en el organismo.

4. Nanopartículas lipídicas

Presentan morfología esférica con un tamaño comprendido entre los 50 y los 1000 nm. Están compuestas por lípidos (triglicéridos, mezclas de glicéridos o ceras) y agentes surfactantes (lecitina, taurocolato de sodio, polisorbato 80), que estabilizan las partículas. La elección de los lípidos y surfactantes, así como la concentración de estos y el tamaño de las partículas preparadas condiciona la biocompatibilidad de las

⁵⁶ D. Needham, M.W. Dewhirst, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *53*, 285-305.

⁵⁷ R.M. Mainardes, L.P. Silva, *Curr. Drug Targets.* **2004**, *5*, 449-455.

⁵⁸ a) D.T. Birnbaum, L. Brannon-Peppas, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2003**, *14*, 87-102. b) M.L. Zweers, G.H. Engbers, D.W. Grijpma, J. Feijen, *J. Control Release.* **2004**, *100*, 347-356. c) D.B. Shenoy, M.M. Amiji, *Int. J. Pharm.* **2005**, *293*, 261-270.

partículas. De hecho, se ha demostrado que la citotoxicidad de las partículas es dependiente del lípido y la concentración empleada. De tal forma que, nanopartículas formadas por 0.01% de ácido esteárico muestran efectos citotóxicos, mientras que estos efectos no son apreciables en nanopartículas formadas por triglicéridos o parafinas.⁵⁹

Las partículas lipídicas se consideran la alternativa a los liposomas y a las partículas poliméricas. Si se comparan con los liposomas, tienen una mayor estabilidad física y en su preparación no se usan disolventes orgánicos que puedan dejar trazas tóxicas. Además, se pueden obtener a gran escala a diferencia de las nanopartículas poliméricas.⁶⁰

Sin embargo, el polimorfismo de los lípidos y los posibles reordenamientos cristalinos son un inconveniente de estos sistemas. La cantidad de fármaco cargado en la nanopartícula depende de los defectos que haya en el cristal del lípido. Además, un cambio polimórfico a una estructura con menos defectos provoca la liberación del bioactivo antes de lo deseado, por lo que existe un bajo control en la liberación de fármacos de estos sistemas.

5. Nanopartículas metálicas

Dentro de este grupo, destacan las nanopartículas de oro por su aplicación en el campo de la medicina. Las nanopartículas de oro se caracterizan por tener propiedades ópticas interesantes debido a que presentan un plasmón superficial localizado. Si el tamaño de la partícula es de 10 nm, la absorción del plasmón superficial es a 520 nm. No obstante, un cambio en el tamaño o forma de la nanopartícula puede producir un desplazamiento de la absorción del plasmón superficial a la región del IR cercano.⁶¹ Este desplazamiento supone una ventaja en las terapias fototérmicas empleadas para el tratamiento del cáncer debido a que penetra más profundamente en el tejido dañado a longitudes de onda mayores, sin afectar al tejido circundante sano.⁶²

Las nanopartículas de oro tienen tendencia a agregarse en solución, lo que es un inconveniente para el empleo de las mismas en sus aplicaciones como son la liberación de fármacos, los ensayos diagnósticos y la obtención de imágenes animales y celulares. La modificación de estas nanopartículas con tioles mejora la estabilidad y dispersión coloidal de las nanopartículas de oro en solución acuosa. Este es el método más

⁵⁹ N. Scholer, H. Hahn, R.H. Muller, O. Liesenfeld, *Int. J. Pharm.* **2002**, *231*, 167-176.

⁶⁰ N. Naseri, H. Valizadeh, P. Zakeri-Milani, *Adv. Pharm. Bull.* **2015**, *5*, 305-313.

⁶¹ Z. Li, J.C. Barnes, A. Bosoy, J.F. Stoddart, J.I. Zink, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2590-2605.

⁶² D.P. O'Neal, L.R. Hirsch, N.J. Halas, J.D. Payne, J.L. West, *Cancer Lett.* **2004**, *209*, 171-176.

empleado para soslayar este inconveniente debido a la facilidad para incorporar estos compuestos a la superficie de Au.⁶³

6. Nanopartículas magnéticas

Dentro de este grupo, las nanopartículas más estudiadas son las de óxido de hierro, que se caracterizan por tener un carácter superparamagnético asociado al pequeño tamaño de las partículas.⁶⁴ Este carácter superparamagnético las hace muy útiles para su empleo en tratamientos de hipertermia o como agente de diagnóstico por resonancia magnética de imagen (MRI).⁶⁵ Estas partículas requieren de un recubrimiento (por ejemplo sílice) para mejorar su biocompatibilidad y además, permitir la funcionalización de las mismas.⁶⁶

7. Quantum dots

Son nanopartículas compuestas por materiales semiconductores, sulfuros o seleniuros de cadmio o plomo. Presentan un tamaño de 1 a 10 nm y cada partícula contiene cientos o miles de átomos, de los cuales más del 10% se sitúan en la superficie de la partícula, lo que supone una alta relación superficie-volumen. Este hecho provoca que tengan unas propiedades ópticas y electrónicas muy interesantes.

Los quantum dots se caracterizan por tener un brillo luminiscente muy superior a los marcadores fluorescentes orgánicos y por ser fotoestables, es decir el fluorocromo no se degrada por exposición a la luz. Tienen un espectro de excitación amplio que abarca desde el UV al IR cercano, en función del tamaño de la partícula. Todo ello, los hace eficaces para su aplicación en bioimagen y bioanálisis.⁶⁷ Sin embargo, son difíciles de preparar, la modificación de su superficie no siempre es conocida ni simple y su toxicidad en aplicaciones in vivo es desconocida.⁶⁸

⁶³ J. Gao, X. Huang, H. Liu, F. Zan, J. Ren, *Langmuir*. **2012**, *28*, 4464-4471.

⁶⁴ A. Senpan, S.D. Caruthers, I. Rhee, N.A. Mauro, D. Pan, G. Hu, M.J. Scott, R.W. Fuhrhop, P.J. Gaffney, S.A. Wickline, G.M. Lanza, *ACS Nano*. **2009**, *3*, 3917–3926.

⁶⁵ M.O. Abdalla, P. Karna, H.K. Sajja, H. Mao, C. Yates, T. Turner, R. Aneja, *J. Controlled Release*. **2011**, *149*, 314-322.

⁶⁶ A.J. Cole, V.C. Yang, A.E. David, *Trends Biotechnol.* **2011**, *29*, 323-332.

⁶⁷ M.K. Wagner, F. Li, J.J. Li, X.F. Li, X.C. Le, *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *397*, 3213-3224.

⁶⁸ X. Michalet, F.F. Pinaud, L.A. Bentolila, J.M. Tsay, S. Doose, J.J. Li, G. Sundaresan, A.M. Wu, S.S. Gambhir, S. Weiss, *Science*, **2005**, *307*, 538-544.

8. Nanopartículas de sílice

Las nanopartículas de sílice están formadas por SiO₂. Estas nanopartículas junto con los quantum dots son las más empleadas como marcadores fluorescentes en aplicaciones biológicas. Entre las ventajas de las nanopartículas de sílice destacan su mayor hidrofilia y biocompatibilidad comparada con los quantum dots o las partículas poliméricas, también empleadas como marcadores fluorescentes. Además, hay que añadir su gran fotoestabilidad a largo plazo. Todo ello justifica las diversas aplicaciones en el campo biomédico que se han desarrollado en los últimos años con estas nanopartículas.⁶⁹

1.2. OBJETIVOS

De acuerdo con lo visto en la introducción, la preparación de tetrahidro-3-benzazepinas análogas a la SCH 23390 es de gran interés por la potencial actividad biológica que presentan estas estructuras. Estas moléculas pueden ser empleadas como fármacos o para formar parte de sistemas de detección o reconocimiento biológico (biosensores). Para ello, es necesario la incorporación de los activos a nanopartículas que nos permita mejorar la biocompatibilidad y el transporte de las mismas, pudiéndose controlar el lugar y momento dónde el fármaco debe ser liberado. También pueden ser integradas a medios materiales (superficies metálicas) para generar biosensores in vitro.

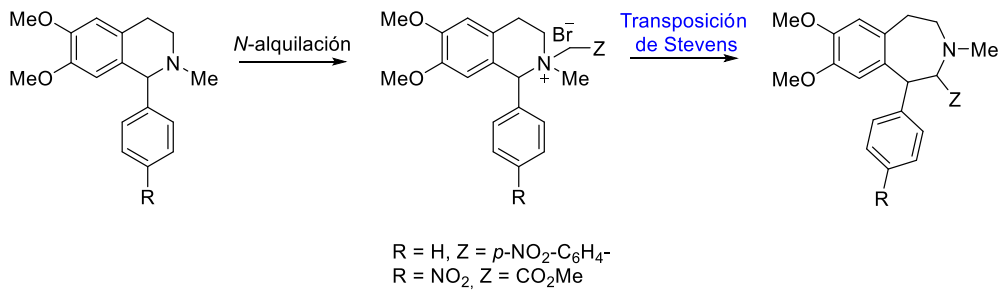
Por todo ello, el objetivo general de la Tesis es doble. Por un lado, la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas y, por otro, su inserción en superficies nanoestructuradas que pueden mejorar o modular sus propiedades. El primer objetivo puede subdividirse, a su vez, en dos:

Objetivo 1: La síntesis de 1-aryl tetrahidro-3-benzazepinas convenientemente sustituidas y en las que la naturaleza y posición de los sustituyentes se han diseñado de acuerdo con los requerimientos de bioactividad.

La estrategia seguida para la síntesis de tales moléculas estará basada en la expansión de un anillo de seis miembros vía transposición de Stevens.

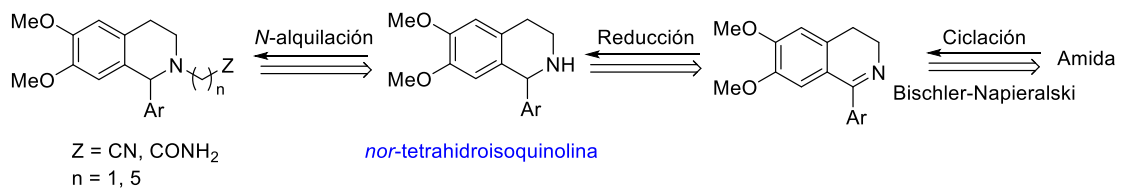
⁶⁹ W. Tan, K. Wang, X. He, X.J. Zhao, T. Drake, L. Wang, R.P. Bagwe, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 621-638.

Esquema 1.1. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas vía transposición de Stevens.

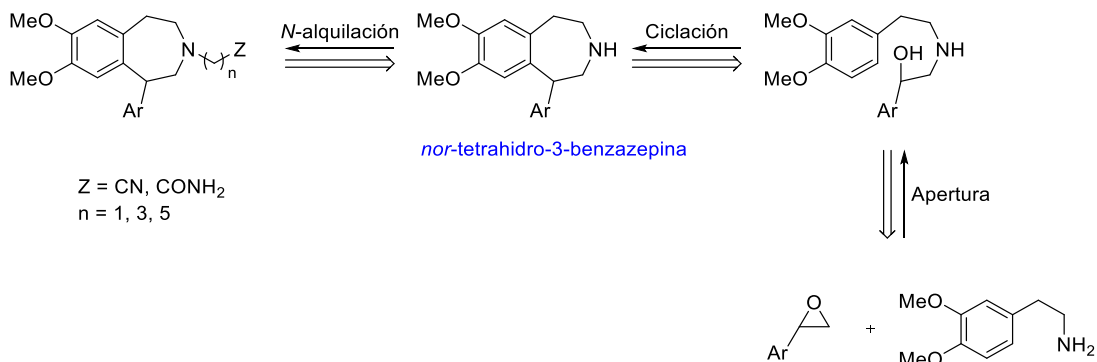


Objetivo 2: La síntesis de *nor*-tetrahydroisoquinolinas y *nor*-tetrahydrobenzazepinas para posterior derivatización sobre el átomo de nitrógeno. La presencia del grupo -NH nos permitirá su alquilación posterior para dar lugar a nuevos derivados que podrán ser utilizados como adsorbatos para la unión a nanopartículas. Para llevar a cabo la unión a nanopartículas los grupos funcionales seleccionados serán el grupo amido y amino.

Esquema 1.2. Esquema retrosintético para la preparación de adsorbatos isoquinolínicos vía *N*-alquilación del nitrógeno básico.



Esquema 1.3. Retrosíntesis para la preparación de los adsorbatos benzazepínicos vía *N*-alquilación del nitrógeno básico.



Objetivo 3: La integración en superficies o nanopartículas de las moléculas de interés sintetizadas en los objetivos previos.

Con objeto de estudiar cómo modifican las superficies estos compuestos, se incorporarán las moléculas sintetizadas en el objetivo 1 a superficies de silicio. Para ello, se derivatizarán con ácidos de cadena larga que contienen un grupo funcional terminal alqueno o azido que sirva de anclaje a las superficies.

Por otro lado, se unirán las moléculas preparadas en el objetivo 2 a nanopartículas. Se optimizarán las reacciones de inmovilización de las moléculas para lograr el máximo porcentaje de unión. Así como se estudiarán qué factores influyen en este porcentaje (solventes, catalizador, longitud de la cadena alquímica incorporada, ...).

CAPÍTULO 2

Síntesis de adsorbatos isoquinolínicos y benzazepínicos





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2. SÍNTESIS DE ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS Y BENZAZEPÍNICOS

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. Síntesis de tetrahydroisoquinolinas

2.1.2. Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas

2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.2.1. Síntesis de adsorbatos para la modificación de superficies de silicio

2.2.2. Síntesis de adsorbatos isoquinolínicos para la unión a nanopartículas

2.2.3. Síntesis de adsorbatos benzazepínicos para la unión a nanopartículas

2. SÍNTESIS DE ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS Y BENZAZEPÍNICOS

2.1. ANTECEDENTES

Los alcaloides isoquinolínicos y benzazepínicos presentan gran diversidad estructural y muchos de ellos muestran actividad farmacológica y biológica, por lo que han sido importantes objetivos sintéticos durante años. La presencia en ellos de un anillo de tetrahydroisoquinolina o tetrahydrobenzazepina, ha promovido la búsqueda y desarrollo de diferentes estrategias sintéticas para abordar la preparación de estos núcleos. A continuación, se detallan las distintas aproximaciones sintéticas empleadas para ello.

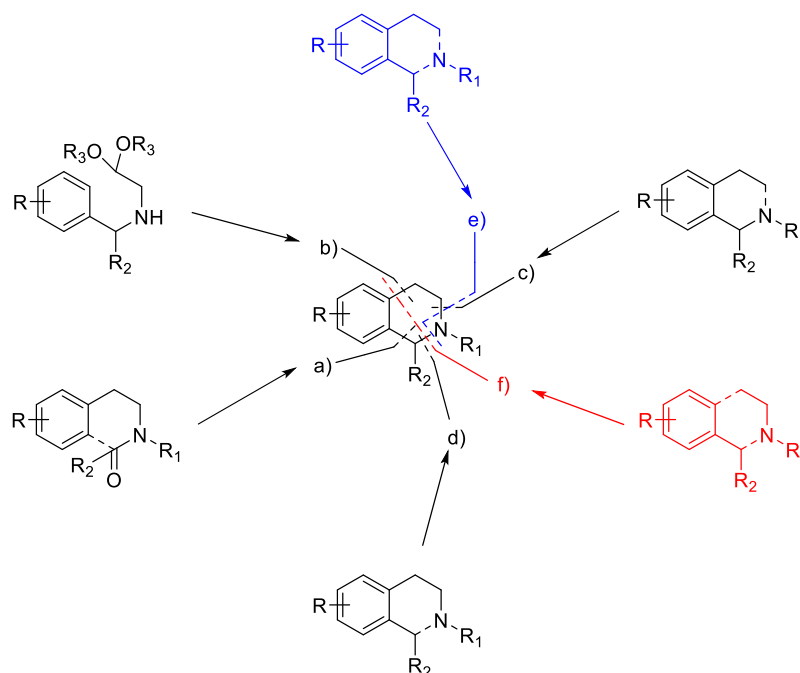
2.1.1. Síntesis de tetrahydroisoquinolinas

Aunque la síntesis del anillo de tetrahydroisoquinolina (THI) ya se abordó desde el pasado siglo, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas metodologías sintéticas diastereo- y enantioselectivas para la preparación de estas moléculas, así como se han modificado los procedimientos tradicionales para la síntesis de estos alcaloides.¹

En el Esquema 2.1. se muestran las diferentes aproximaciones sintéticas para obtener el núcleo de tetrahydroisoquinolina en base a distintas desconexiones.

¹ a) M.D. Rozwadowska, *Heterocycles*. **1994**, 39, 903-931. b) M. Chrzanowska, M.D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3341-3370. c) M. Chrzanowska, A. Grajewska, M.D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12369-12465.

Esquema 2.1. Estrategias sintéticas para la síntesis del núcleo de tetrahidroisoquinolina.

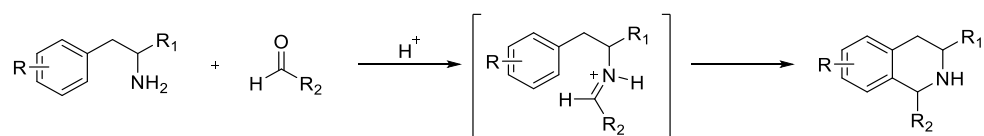


2.1.1.1. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión a)

Estas estrategias se basan en la formación del heterociclo de seis miembros por la formación del enlace C-1/C-8a en la última etapa de la síntesis. A continuación, se describen las dos aproximaciones sintéticas de este grupo más empleadas:

Ciclación de Pictet-Spengler:² consiste en la condensación catalizada por ácido entre una β -ariletilamina y un aldehído o su equivalente sintético. Se trata de una reacción “one-pot”, donde tras la formación de un ión iminio se produce una ciclación intramolecular por el ataque nucleófilo del grupo arilo al carbono imínico y se genera el centro estereogénico C-1.

Esquema 2.2. Mecanismo de la condensación de Pictet-Spengler.



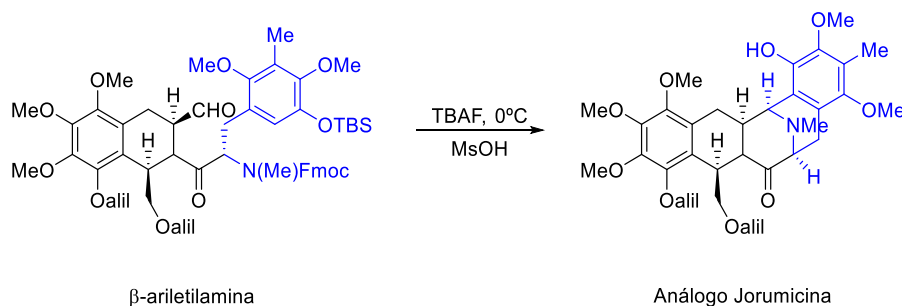
La versión quiral de esta reacción se consigue con el empleo de un auxiliar quiral, incorporado en la β -ariletilamina o en el aldehído de partida, que permite la

² A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.

transferencia de la quiralidad al carbono C-1. Aminoácidos naturales o hidratos de carbono se usan a menudo como inductores quirales en estas síntesis.

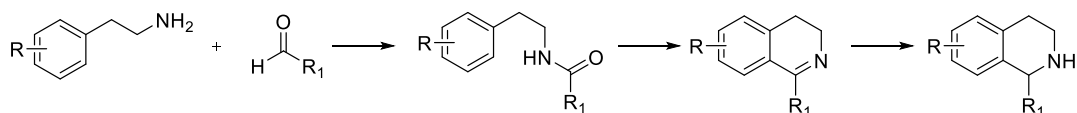
La ciclación de *Pictet-Spengler* ha sido empleada en la síntesis de alcaloides isoquinolínicos complejos, como la llevada a cabo por Williams y colaboradores³ para la síntesis del antitumoral que se muestra en el Esquema 2.3.

Esquema 2.3. Ciclación de Pictet-Spengler para la síntesis de análogos de Joromicina.



Ciclación de Bischler-Napieralski:⁴ el esqueleto de THI se obtiene tras la ciclación de *N*-acil β-ariletilamina seguida de la reducción de la 3,4-dihidroisoquinolina o sal de isoquinolinio formadas.

Esquema 2.4. Mecanismo de la Ciclación de Bischler-Napieralski/Reducción.



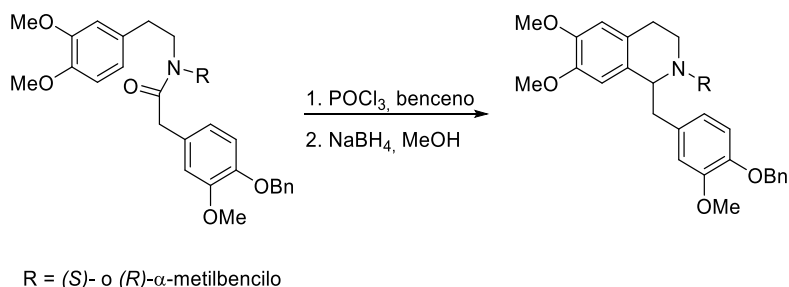
En las síntesis estereoselectivas, el centro estereogénico C-1 se forma durante el proceso de reducción, por lo que es necesario el empleo de un auxiliar quiral o bien un reductor quiral. En el siguiente esquema se muestra un ejemplo de esta síntesis usando un auxiliar quiral.⁵

³ J.W. Lane, Y. Chen, R.M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684-12690.

⁴ A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903-1908.

⁵ A.L. Zein, L.N. Dawe, P.E. Georghiou, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1427-1430.

Esquema 2.5. Síntesis quiral de tetrahidroisoquinolinas mediante una ciclación de Bischler-Napieralski.



2.1.1.2. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión b)

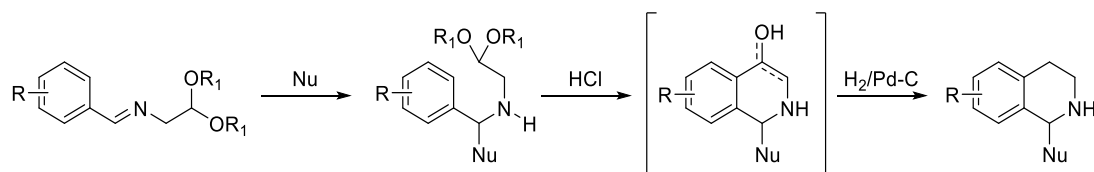
Estas estrategias se caracterizan porque el anillo de seis miembros de tetrahidroisoquinolina se obtiene mediante la formación de un enlace C-4/C-4a.

El método inicial de *Pomeranz-Fritsch* consiste en la ciclación catalizada por ácido, de un bencilidenaminoacetal para dar la isoquinolina totalmente aromática.

Una modificación de este método es la desarrollada por Bobbitt como se indica a continuación.

Síntesis de Pomeranz-Fritsch-Bobbitt:⁶ esta síntesis consiste en la reducción del bencilidenaminoacetal por adición de reactivos nucleófilos (ión hidruro u organometálicos) en el paso previo a la ciclación seguida de una hidrogenólisis.⁷ Por tanto, se emplean bencilaminoacetales que contienen en el átomo de nitrógeno una cadena con dos enlaces de C-C y un buen grupo saliente como producto de partida.

Esquema 2.6. Mecanismo de la síntesis de Pomeranz-Fritsch-Bobbit.

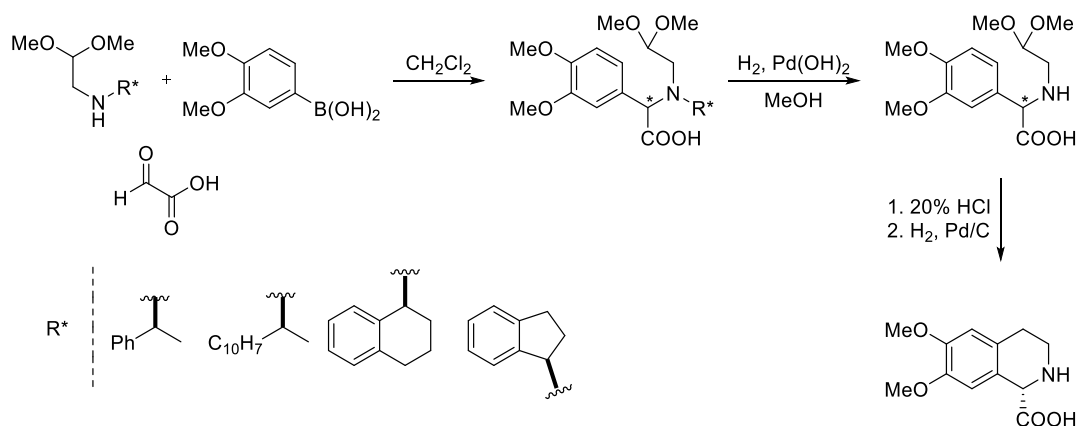


Un ejemplo de esta síntesis en la versión quiral se indica en el Esquema 2.7., en el que el control estereoselectivo de la reacción se consigue mediante la utilización de un auxiliar quiral en el átomo de nitrógeno del aminoacetaldehido dimetil acetal.

⁶ a) C. Pomeranz, *Monatsh. Chem.* **1893**, *14*, 116-119. b) P. Fritsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 419-422.

⁷ I. Bulyszko, M. Chrzanowska, A. Grajewska, M.D. Rozwadowska, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 383-388.

Esquema 2.7. Síntesis quiral de tetrahidroisoquinolinas mediante una síntesis de Pomeranz-Fritsch-Bobbit.

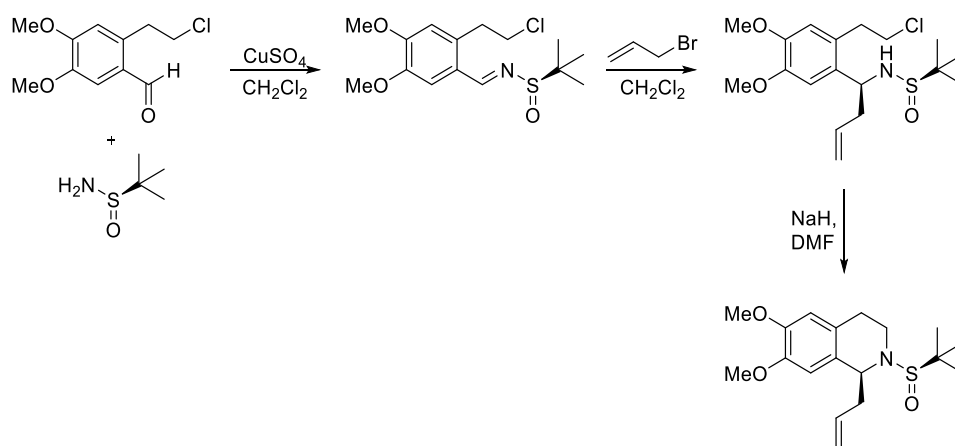


2.1.1.3. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión c)

En esta aproximación sintética, el anillo de THI se forma mediante la construcción del enlace N/C-3.

Es una estrategia empleada en la síntesis de tetrahidroisoquinolinas 1-sustituidas quirales a partir de *N*-sulfinil aldiminas quirales, como se muestra en el Esquema 2.8.

Esquema 2.8. Síntesis de tetrahidroisoquinolinas mediante la formación de un enlace N/C-3.



La *N*-*tert*-butilsulfinamida es un auxiliar quiral muy versátil para la preparación de aminas quirales. La adición de un organometálico a una sulfinilimina enantioméricamente pura nos proporciona aminas secundarias quirales. El grupo sulfinilo es buen dirigente y activa el doble enlace $\text{C}=\text{N}$ por adición nucleófila, además puede ser eliminado bajo condiciones suaves.⁸

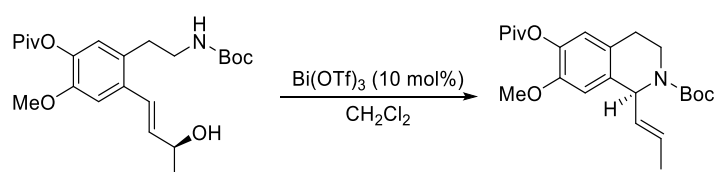
⁸ N.S.S. Reddy, B.J.M. Reddy, B.V.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4228-4231.

2.1.1.4. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión d)

Este tipo de síntesis está basado en un proceso de aminación intramolecular que incluye la formación de un enlace entre el átomo de nitrógeno de la β -ariletilamina y el carbono de un grupo alquenil/carbonil presente en la posición *orto* del anillo aromático.

Uenishi y colaboradores⁹ prepararon, de forma estereoselectiva, tetrahydroisoquinolinas 1-alquenil sustituidas mediante la formación de un enlace C-1/N. Como se observa en el siguiente esquema, el $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ cataliza la ciclodeshidratación dando lugar a la formación del anillo con transferencia de quiralidad 1,3.

Esquema 2.9. Síntesis de tetrahydroisoquinolinas mediante la formación de un enlace C-1/N



A continuación, vamos a considerar las estrategias sintéticas que consisten en la formación de dos enlaces para dar lugar al esqueleto de tetrahydroisoquinolina.

2.1.1.5. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión e)

En esta aproximación sintética, el anillo de THI se forma mediante la construcción simultánea de dos enlaces, C-1/N y N/C-3, y es un método muy útil en la síntesis de las oxazolotetrahydroisoquinolinas, que son utilizadas como material de partida para la obtención de alcaloides isoquinolínicos. En el Esquema 2.10. se muestra la ciclocondensación de *o*-vinilbenzaldehído y (*R*)-fenilglicinol que además de formar el anillo de oxazol aporta la quiralidad.¹⁰

Esquema 2.10. Síntesis de oxazolotetrahydroisoquinolinas mediante la formación de los enlaces C-1/N y N/C-3.



⁹ R.J. Reddy, N. Kawai, J. Uenishi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11101-11108.

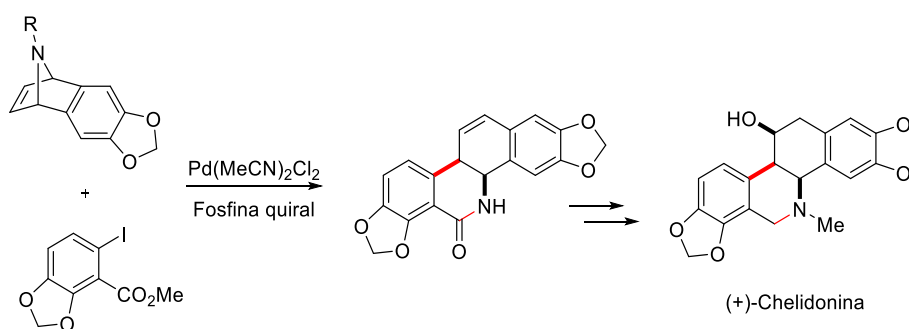
¹⁰ K. Umetsu, N. Asao, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2722-2725.

2.1.1.6. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión f)

En esta aproximación sintética, el anillo de tetrahidroisoquinolina se forma mediante la construcción simultánea de los enlaces C-1/N y C-4/C-4a, y es una metodología muy utilizada en la síntesis de hexahidrobenzo[*c*]fenantridinas,¹¹ un grupo de alcaloides isoquinolínicos con este esqueleto básico. Estos alcaloides se encuentran en plantas de la familia de las Papaveráceas y muchos de ellos presentan diversas actividades farmacológicas.

Un ejemplo de ello, es la síntesis de la (+)-Chelidonina¹¹ que se muestra en el Esquema 2.11., en el que el anillo de THI se forma con esta metodología.

Esquema 2.11. Síntesis de hexahidrobenzo[*c*]fenantridinas mediante la formación simultánea de dos enlaces.



Como se observa en el esquema, el empleo de un catalizador de Pd y una fosfina quiral como ligando, cataliza la apertura estereoselectiva del anillo del azabenzonorbordadieno por el yodobenzoato obteniéndose el producto de adición con un 88% de rendimiento y un 82% de ee.

El mayor inconveniente de esta ruta sintética es la accesibilidad a los productos de partida.

2.1.2. Síntesis de tetrahydro-3-benzazepinas

Existen diferentes estrategias sintéticas para la obtención del anillo de tetrahydro-3-benzazepina, que pueden ser clasificadas en base a las tres desconexiones que se indican en la Figura 2.1.

¹¹ M.J. Fleming, H.A. McManus, A. Rudolph, W.H. Chan, J. Ruiz, C. Dockendorff, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2112-2124.

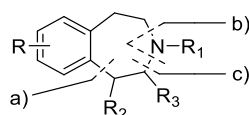


Figura 2.1. Aproximaciones sintéticas para el núcleo de tetrahidro-3-benzazepina.

Las distintas estrategias sintéticas de acuerdo con estas desconexiones engloban una serie de reacciones o características generales. Así,

- *Aproximación a)*: engloba reacciones de Friedel-Crafts, Heck o ciclaciones radicalarias.
- *Aproximación b)*: el anillo de tetrahidro-3-benzazepina se forma a partir de una ciclación reductiva, por lo que el átomo de nitrógeno se incorpora en la etapa final de la síntesis.
- *Aproximación c)*: la formación del ciclo de siete miembros se lleva a cabo a través de la expansión de un anillo de seis miembros.

En las aproximaciones a) y c), el resto amino lo aportan algunos de los sustratos de partida a diferencia de la b), en la que el nitrógeno se incorpora al final de la secuencia sintética.

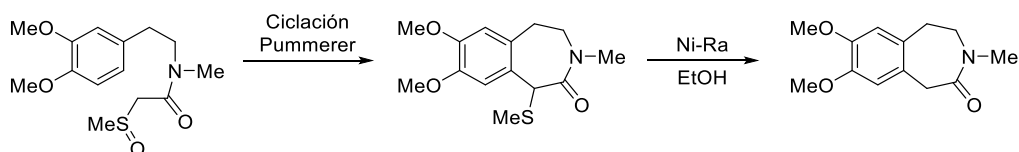
2.1.2.1. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión a)

Las síntesis basadas en la desconexión a) son las más empleadas en la obtención de tetrahidro-3-benzazepinas, debido a la fácil disponibilidad de los productos de partida. Algunas de estas estrategias se detallan a continuación.

Ciclación de Pummerer intramolecular: se ha aplicado para la síntesis de una serie de tetrahidro-3-benzazepin-2-onas mediante la ciclación en medio ácido de sulfinilacetamidas como producto de partida.¹² La presencia de un grupo ceto en el anillo de tetrahidroazepina permite la posterior funcionalización a través de ese grupo, y la síntesis por tanto de tetrahidro-3-benzazepinas 2-sustituidas.

¹² H. Ishibashi, S. Harada, M. Okada, M. Somekawa, M. Kido, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 939-943.

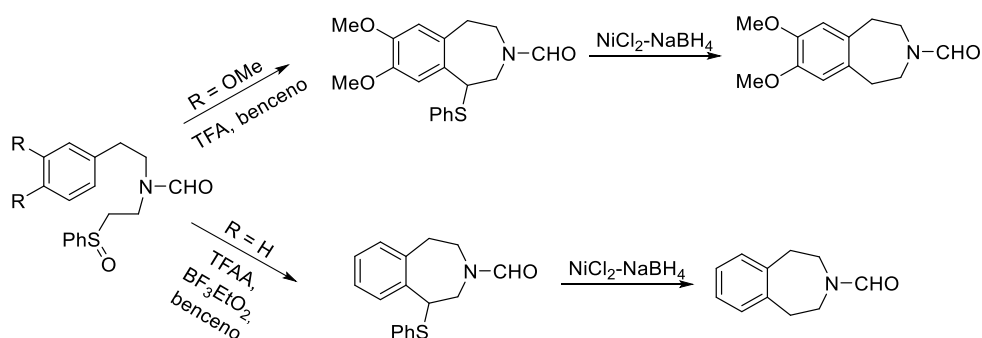
Esquema 2.12. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepin-2-onas mediante una ciclación de Pummerer.



La ciclación de Pummerer también ha sido empleada para la obtención de tetrahidro-3-benzazepinas sin sustitución en las posiciones 1 y 2 del anillo de tetrahidro-3-benzazepina,¹³ como se muestra en el Esquema 2.13. Cuando R = OMe, la ciclación del sulfóxido en medio ácido transcurre con un alto rendimiento, sin embargo, la ausencia de grupos dadores de electrones en el anillo aromático (R = H), impide la ciclación debido a la baja nucleofilia del anillo. El empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en la reacción de Pummerer, permite la obtención del producto de ciclación deseado con moderado rendimiento (47%), junto a productos minoritarios.

El tratamiento de los *N*-formil derivados con NaOH al 20% o con LiAlH_4 da lugar a las NH o *N*Me tetrahidro-3-benzazepinas, respectivamente.

Esquema 2.13. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas mediante una ciclación de Pummerer.



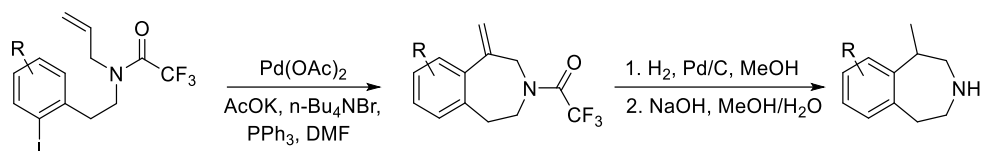
Esta reacción presenta como inconvenientes la necesidad de emplear ácidos fuertes, así como la activación del anillo aromático. Además, en algunos casos los rendimientos son bajos debido a la formación de subproductos.

Reacción de Heck intramolecular: proporciona un método útil para la formación del anillo de tetrahidro 3-benzazepina a partir del haloderivado correspondiente.

¹³ J. Toda, T. Ichikawa, T. Saitoh, Y. Horiguchi, T. Sano, *Heterocycles*. **2000**, 53, 2009-2018.

Un ejemplo de esta reacción se muestra en el Esquema 2.14., en el que de acuerdo con las condiciones mostradas se obtienen rendimientos del 50-80% en función de la sustitución presente en el anillo aromático.

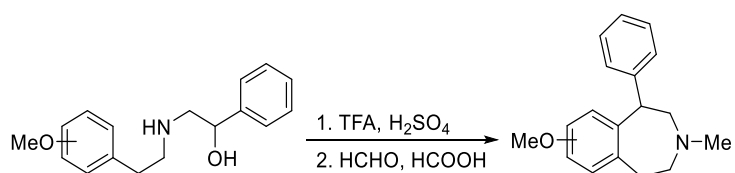
Esquema 2.14. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas mediante una reacción de Heck intramolecular.



Las ventajas de esta reacción se debe a la gran variabilidad de fenetilaminas sustituidas que pueden ser utilizadas como productos de partida, a la fácil preparación del intermedio de ciclación, y a las condiciones suaves que se emplean para que se lleve a cabo la ciclación.¹⁴

Ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, a partir de un alcohol¹⁵ o un haloderivado¹⁴ es una de las estrategias sintéticas más empleadas para la obtención de tetrahidro-3-benzazepinas 1-sustituidas (Esquema 2.15. y 2.16.).

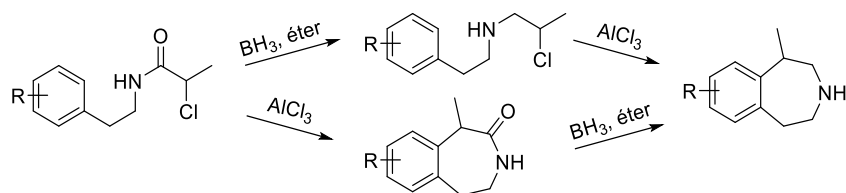
Esquema 2.15. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas a partir de un alcohol vía alquilación de Friedel-Crafts.



¹⁴ 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, P.I. Dosa, J.A. Covell, A. Ren, R.R. Webb, N.R.A. Beeley, M. Martin, M. Morgan, S. Espitia, H.R. Saldana, C. Bjenning, K.T. Whelan, A.J. Grottick, F. Menzaghi, W.J. Thomsen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 305-313.

¹⁵ J. Zhang, J. Huang, Z. Song, L. Guo, W. Cai, Y. Wang, X. Zhen, A. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 16-26.

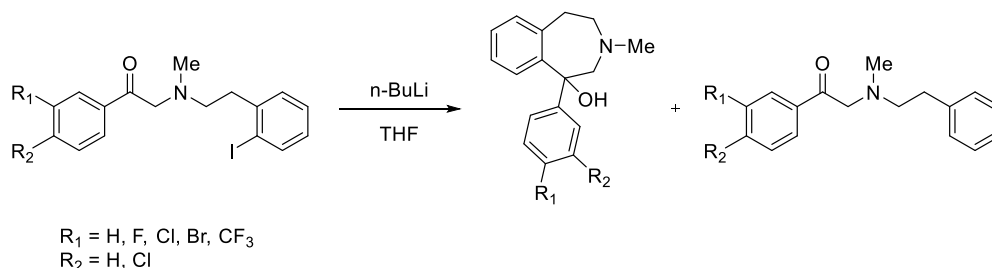
Esquema 2.16. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas a partir de un haloderivado mediante alquilación de Friedel-Crafts.



También se han empleado otros precursores como carbamatos, acetales, ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos. Sin embargo, independientemente del precursor utilizado, estas reacciones presentan limitaciones como son la necesidad del empleo de condiciones ácidas fuertes y la dependencia de la regioselectividad de la ciclación con el modelo de sustitución en el anillo aromático.

Ciclación intramolecular de Barbier:¹⁶ se han obtenido 1-hidroxi-1-aryl tetrahidro-3-benzazepinas mediante la ciclación intramolecular de *N*-[2-(2-yodofenil)etil]-*N*-metilfenacilaminas en presencia de *n*-butil litio como etapa clave del proceso (Esquema 2.17.).

Esquema 2.17. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas mediante ciclación intramolecular de Barbier.



La desventaja principal de esta estrategia sintética es el bajo rendimiento obtenido, debido a que tiene lugar la reducción de los productos de partida en las condiciones de reacción.

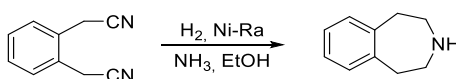
¹⁶ M. Ikeuchi, M. Ikuta, M. Hariky, M. Ikeuchi, S. Maruyama, M. Nakase, K. Sakamoto, Y. Yoshioka, A. Yamauchi, M. Kihara, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 443-445.

2.1.2.2. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión b)

Dentro de este grupo de estrategias sintéticas cabe destacar la *aminación reductiva* y la *ciclación reductiva intramolecular de nitroacetales*

En la **Aminación reductiva**, el anillo de siete miembros es obtenido tras la formación de un enlace carbono-nitrógeno en la etapa final de la ruta sintética. Esta estrategia sintética ha sido utilizada para la obtención de tetrahidro-3-benzazepinas sencillas, mediante hidrogenación de *o*-fenilendiacetonitrilo como producto de partida, en presencia de amoníaco y de Ni-Raney como catalizador y bajo condiciones de temperatura y presión elevadas.¹⁷ Una vez obtenido el anillo de tetrahidro-3-benzazepina, la posterior *N*-alquilación ha permitido la síntesis de una serie de derivados a los que se le ha estudiado su afinidad por los receptores dopaminérgicos.

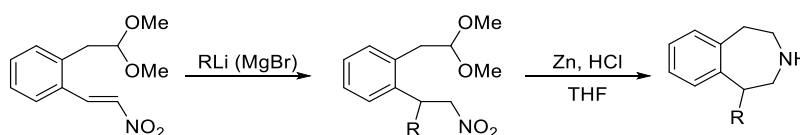
Esquema 2.18. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepina mediante aminación reductiva.



La disponibilidad de los productos de partida, así como las fuertes condiciones de temperatura y presión requeridas para llevar a cabo esta reacción limitan su utilidad sintética.

La **Ciclación reductiva intramolecular de nitroacetales** proporciona tetrahidro-3-benzazepinas 1-sustituidas.¹⁸ Estos nitroacetales son previamente sintetizados mediante la adición de Michael de nucleófilos a un β -nitroestireno.

Esquema 2.19. Síntesis de tetrahidro-3-benzazepina 1-sustituidas mediante ciclación reductiva intramolecular de nitroacetales.



R= fenilo, arilos, heteroarilos, bencilo, alquilos

¹⁷ 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, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4952-4964.

¹⁸ O. Krull, B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1439-1451.

Por este método se han sintetizado una serie de tetrahidro-3-benzazepinas para las que se ha estudiado su afinidad por los receptores NMDA.

2.1.2.3. Estrategias sintéticas basadas en la desconexión c)

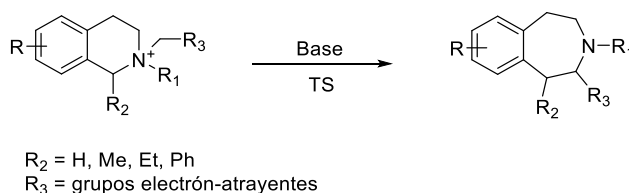
Las síntesis basadas en esta desconexión consisten en la formación del anillo de siete miembros mediante la expansión de un anillo de seis miembros. Existen tres estrategias sintéticas para llevar a cabo esta expansión como son la adición a carbenos, la expansión mediante un intermedio aziridinio y la *transposición de Stevens*, siendo esta última estrategia en la que nos vamos a centrar.

Transposición de Stevens (TS): se lleva a cabo sobre sales de amonio cuaternarias en medio básico. Se trata de una transposición [1,2] que transcurre mediante la formación de un iluro, en ella se produce la migración del sustituyente presente en el átomo de nitrógeno al carbono vecino.

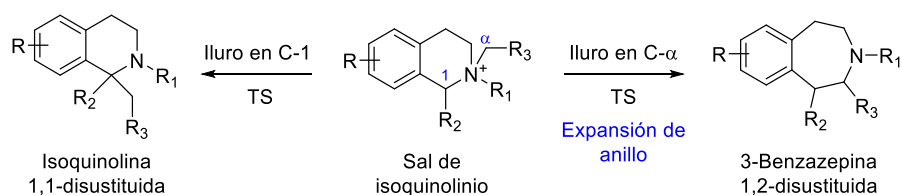
La eliminación de Hofmann o la transposición sigmatrópica [2,3] pueden competir con la transposición de Stevens debido al comportamiento que presentan las sales de amonio cuaternarias en presencia de una base.

La transposición de Stevens sobre sales de tetrahidroisoquinolinio es una estrategia versátil para la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas, ya que podemos introducir variaciones en las posiciones 1 y 2 del anillo de siete miembros, según los productos de partida que empleemos (Esquema 2.20.). Es importante controlar las condiciones de reacción, la base utilizada en el proceso y el sustituyente R_1 y R_3 a fin de eliminar estos procesos competitivos.

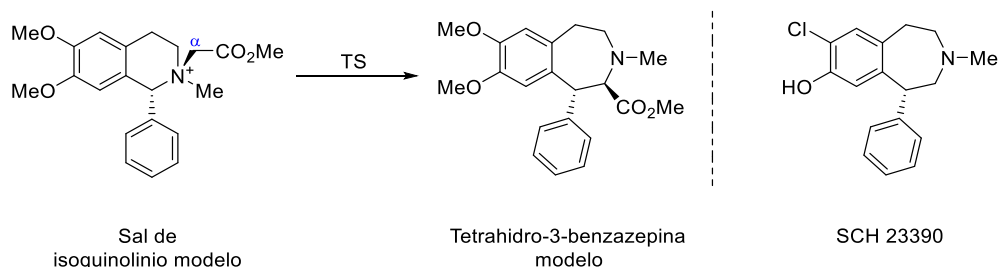
Esquema 2.20. Transposición de Stevens.



Las sales de tetrahidroisoquinolinio en presencia de base pueden dar lugar a la formación de dos iluros de nitrógeno distintos. La generación del iluro en C-1 nos permitiría obtener la isoquinolina 1,1-disustituida, mientras que la formación del iluro en C- α nos llevaría a la obtención de la tetrahidro-3-benzazepina 1,2-disustituida mediante la expansión de anillo (Esquema 2.21.). Por tanto, la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno va a ser clave en la evolución de la reacción. Es necesario un resto electrón-atrayente en R_3 para estabilizar el iluro en C- α .

Esquema 2.21. Transposición de Stevens sobre dos iluros de nitrógeno.

La preparación de tetrahidro-3-benzazepinas mediante la transposición de Stevens sobre sales de tetrahydroisoquinolinio, ha sido extensamente estudiada en nuestro grupo de investigación.¹⁹ En primer lugar, se optimizaron las condiciones de reacción empleando la sal de 1-fenil-*N*-metil-*N*-[(metoxicarbonil)metil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio como compuesto modelo, ya que tras la expansión de anillo se obtendría un análogo de la tetrahidro-3-benzazepina SCH 23390 (Esquema 2.22.). Se eligió como sustituyente electrón-atrayente un grupo éster ya que estabiliza el iluro en C- α .

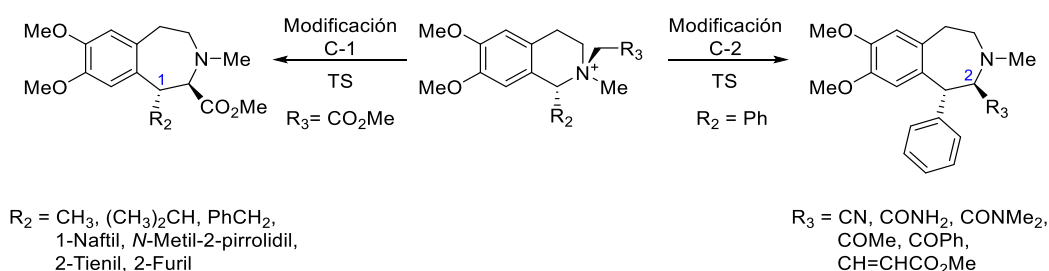
Esquema 2.22. Transposición de Stevens para la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas con modificaciones en C-1 y C-2.

Tras estudiar distintas condiciones de reacción (base empleada, disolvente y temperatura), los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó DBU como base en acetonitrilo y a temperatura ambiente. Esta base mostró la fortaleza suficiente para la formación del iluro en C- α y además el acetonitrilo como disolvente favoreció la solubilidad de la sal de partida. Bajo estas condiciones se obtuvieron las tetrahidro-3-benzazepinas estereoselectivamente.

¹⁹ a) M. Valpuesta, M. Ariza, A. Díaz, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4393-4401. b) M. Valpuesta, M. Ariza, A. Díaz, G. Torres, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 638-645. c) M. Ariza, A. Díaz, R. Suau, M. Valpuesta, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6507-6518. d) C. Lucena-Serrano, A. Lucena-Serrano, A. Rivera, J.M. López-Romero, M. Valpuesta, A. Díaz, *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 480-491.

Estas condiciones de reacción fueron empleadas para abordar la síntesis de un gran número de tetrahidro-3-benzazepinas (Esquema 2.23.). Se usaron sales de tetrahidroisoquinolinio de partida con diferentes sustituyentes electrón-atrayentes sobre el átomo de nitrógeno, obteniéndose tras la expansión de anillo tetrahidro-3-benzazepinas modificadas en C-2. Asimismo, se modificaron los sustituyentes en C-1, como se indica en el siguiente esquema.

Esquema 2.23. Transposición de Stevens para la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas con modificaciones en C-1 y C-2.



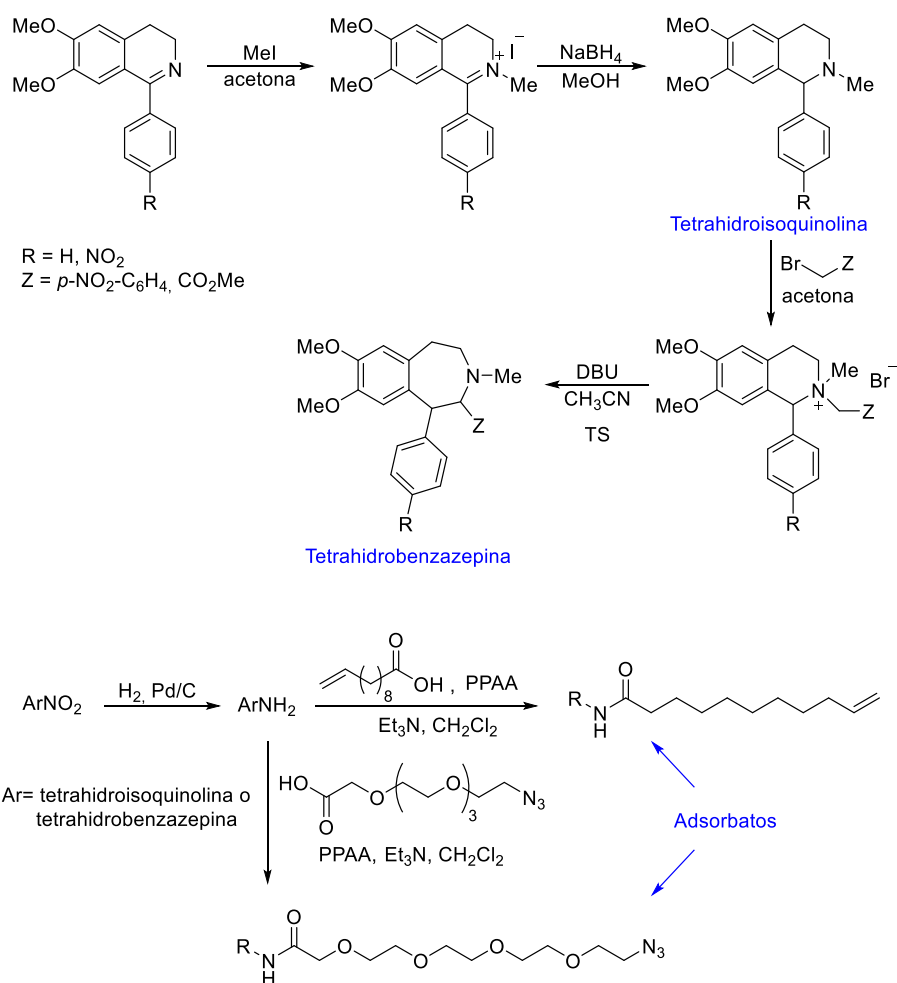
En todos los casos estudiados, los rendimientos fueron muy buenos y se observó la total regio- y estereoselectividad de esta transposición, obteniéndose exclusivamente las *trans*-tetrahidro-3-benzazepinas a partir de sales de tetrahidroisoquinolinio con configuración relativa *trans*.

2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.2.1. Síntesis de adsorbatos para la modificación de superficies de silicio

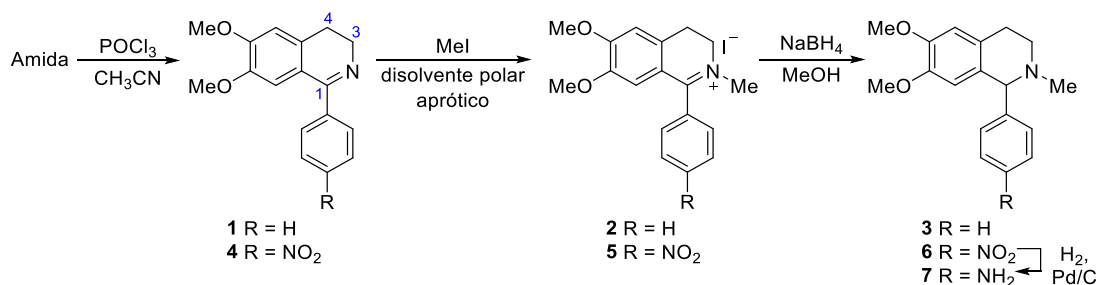
De acuerdo con el primer objetivo de la presente Tesis, se ha abordado la síntesis de 1-aryl tetrahidro-3-benzazepinas 1, 2-disustituidas mediante la expansión de un anillo de seis miembros vía transposición de Stevens (TS). La naturaleza y posición de los sustituyentes han sido diseñados conforme a los requerimientos de bioactividad. A partir de estas tetrahidrobenzazepinas (THBs) se ha llevado a cabo la preparación de adsorbatos, afrontándose el tercer objetivo del presente trabajo.

Esquema 2.24. Síntesis de adsorbatos.



2.2.1.1. Síntesis de las tetrahidroisoquinolinas 3, 6 y 7

Las tetrahidroisoquinolinas **3**, **6** y **7**, con sustituyentes hidrógeno, nitro y amino en el fenilo de la posición 1, se han sintetizado de acuerdo con el siguiente esquema sintético:

Esquema 2.25. Síntesis de las tetrahidroisoquinolinas **3**, **6** y **7**.


Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas **1** y **4**

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas **1** y **4** mediante una reacción de Bischler-Napieralski. El tratamiento de una amida con un agente deshidratante, como POCl₃, produce una reacción de ciclodeshidratación obteniéndose las 3,4-dihidroisoquinolinas con buenos rendimientos (73-90%).

La caracterización de las dihidroisoquinolinas **1** y **4** se realizó basándose en los datos de RMN. En los espectros de ¹H-RMN, los hidrógenos de las posiciones 3 y 4 aparecen como tripletes a $\delta \approx 3.9$ y $\delta \approx 2.8$ ppm respectivamente, siendo los hidrógenos H-3 los más desapantallados dado que se encuentran en alfa al nitrógeno. Los hidrógenos H-5 y H-8 aparecen como dos singletes en el rango de 6.9-6.7 ppm. En los espectros de ¹³C-RMN son característicos del anillo de dihidroisoquinolina, el carbono imínico alrededor de 166 ppm y los carbonos C-3 y C-4 con desplazamientos químicos alrededor de 47 y 26 ppm, respectivamente.

Tabla 2.1. Datos más relevantes de RMN de las 3,4-dihidroisoquinolinas **1** y **4**.

Compuesto	RMN				
	H-3	H-4	C-1	C-3	C-4
1	3.89 t <i>J</i> = 7.5	2.86 t <i>J</i> = 7.5	166.8	47.0	25.7
4	3.97 t <i>J</i> = 7.7	2.79 t <i>J</i> = 7.7	165.4	47.6	25.8

δ (ppm) *J* (Hz); disolvente CDCl₃

diferencian bien, presentando una multiplicidad como doble doble doblete o doble triplete en función de los valores de las constantes de acoplamiento, y que además son las que nos permiten su asignación.

El valor de la constante de acoplamiento geminal (J_{geminal}) entre los hidrógenos de las posiciones tres y cuatro es diferente, siendo $J_{4,4'} (\approx 16 \text{ Hz}) > J_{3,3'} (\approx 10\text{-}11 \text{ Hz})$, ya que la presencia del átomo de nitrógeno en posición alfa a los hidrógenos en C-3 disminuye el valor de la J_{geminal} . Esto nos permite la diferenciación de los hidrógenos H-3 y H-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 ($J_{\text{ax,ax}} > J_{\text{ax,eq}} \approx J_{\text{eq,eq}}$), permite la caracterización de cada tipo de hidrógeno.

Tabla 2.3. Datos más relevantes de ^1H -RMN de las tetrahydroisoquinolinas **3**, **6** y **7**.

Compuesto	RMN				
	H-1	H-3ax	H-3eq	H-4ax	H-4eq
3	4.16 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 $J = 15.8, 3.5$
6	4.30 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 $J = 15.9, 3.4$
7	4.07 s	2.56 td $J = 9.5, 3.8$	3.15-3.03 m	3.15-3.03 m	2.70 dt $J = 15.9, 3.8$

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

En los espectros de ^{13}C -RMN, el carbono de la posición 1 del anillo de tetrahydroisoquinolina presenta un desplazamiento químico comprendido entre 70.9-70.1 ppm, lo que supone una diferencia notable respecto al de la sal de partida, en la que aparece a un desplazamiento químico alrededor de 170 ppm como consecuencia de ser un carbono imínico. El cambio de hibridación del nitrógeno afecta también al desplazamiento químico del *N*-Me aunque en menor medida.

Tabla 2.4. Datos más relevantes de ^{13}C -RMN de las tetrahydroisoquinolinas **3**, **6** y **7**.

Compuesto	RMN			
	C-1	C-3	C-4	<i>N</i> -Me
3	70.9	52.1	28.9	44.2
6	70.1	51.8	28.8	44.2
7	70.3	52.0	28.8	44.0

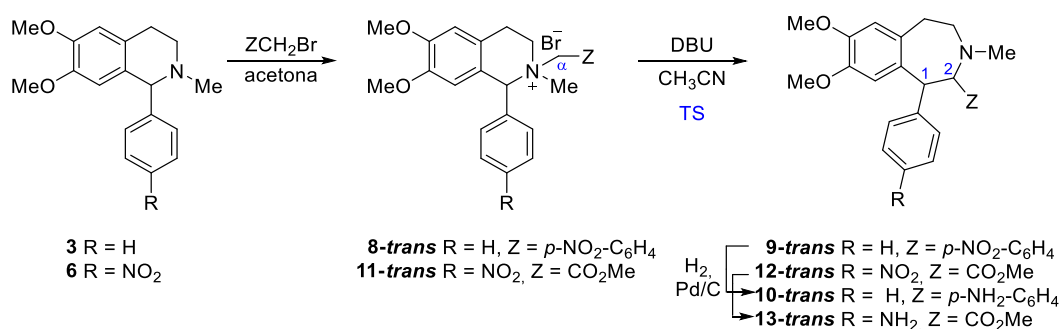
δ (ppm); disolvente CDCl_3

Como se puede observar en las tablas anteriores, los valores de los RMN del anillo de tetrahydroisoquinolina, son muy similares en los tres compuestos. Las diferencias más significativas las presentan en la zona aromática, en la que los desplazamientos químicos de los hidrógenos del grupo arilo dependen del modelo de sustitución y de la naturaleza de los sustituyentes. El efecto del grupo nitro o del amino sobre los hidrógenos y carbonos aromáticos se manifiesta muy bien en sus espectros de RMN.

2.2.1.2. Síntesis de las *trans*-tetrahydrobenzazepinas 9, 10, 12 y 13

La síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas se llevó a cabo mediante la trasposición de Stevens (TS) sobre las correspondientes sales de tetrahydroisoquinolinio.

Esquema 2.28. Síntesis de las *trans*-tetrahydrobenzazepinas 9, 10, 12 y 13.



Síntesis de las sales de *trans*-tetrahydroisoquinolinio 8 y 11

Las sales de tetrahydroisoquinolinio se sintetizaron por *N*-alquilación de las tetrahydroisoquinolinas, empleando haloderivados con hidrógenos ácidos en alfa como agentes *N*-alquilantes. Se utilizaron bromuro de *p*-nitrobencilo para obtener la sal **8-trans** y bromoacetato de metilo para la sal **11-trans**.

El tratamiento de la tetrahydroisoquinolina **3** con el bromuro de *p*-nitrobencilo, en acetona seca tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, proporcionó una única sal de configuración relativa *trans* que precipitó del medio de reacción, y su estereoquímica se asignó por comparación con los datos de RMN descritos previamente por nosotros.^{19a} Un dato significativo en las sales de configuración *trans* que las diferencia de las *cis*, es el singlete del H-1 que presenta un desplazamiento químico por encima de 6 ppm.

En los espectros de RMN de la sal **8-trans**, cabe destacar la presencia de dos dobletes nuevos en la región aromática a δ 8.26 y 7.87 ppm correspondientes al anillo de *p*-nitrofenilo. Los hidrógenos en alfa a este grupo, H- α , se muestran como dos

dobletes con una constante geminal de 12.9 Hz. Se aprecia un desplazamiento a campo bajo del *N*-Me y del hidrógeno H-1 con respecto al producto de partida tanto en ^1H -RMN como en ^{13}C -RMN, debido a la cuaternización del nitrógeno. Además, en ^{13}C -RMN aparece una señal nueva a δ 61.9 ppm correspondiente al carbono C- α .

La *N*-alquilación de la tetrahydroisoquinolina **6** necesitó calentamiento y largos tiempos de reacción. Tras 168 horas a reflujo, se enfrió la mezcla de reacción no observándose precipitación de la sal obtenida, por lo que se eliminó el disolvente a vacío, se analizó el crudo por ^1H -RMN y se caracterizó como la sal **11-trans**.

En su espectro se observa el singlete del H-1 muy desapantallado, característico de las sales de configuración *trans*, así como las señales de los hidrógenos H- α y el CO₂Me (3.64 ppm) correspondientes al nuevo grupo incorporado. Los restantes datos de RMN correlacionan muy bien con los de la sal anterior, y los datos más significativos de ambas sales se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2.5. Datos más relevantes de RMN de las sales de tetrahydroisoquinolinio **8** y **11-trans**.

Compuesto	RMN						
	H-1	H- α	H- α'	<i>N</i> -Me	C-1	C- α	<i>N</i> -Me
8-trans*	6.10 s	5.39 d <i>J</i> = 12.9	5.00 d <i>J</i> = 12.9	2.91 s	73.5	61.9	46.9
11-trans**	7.28 s	5.78 d <i>J</i> = 17.0	4.49 d <i>J</i> = 17.0	3.30 s	73.1	58.3	47.6

δ (ppm) *J* (Hz); disolvente CDCl₃; *disolvente (CDCl₃+MeOD); **datos espectroscópicos del crudo

Síntesis de las *trans*-tetrahydro-3-benzazepinas **9**, **10**, **12** y **13**

La siguiente etapa de nuestro esquema sintético es la síntesis de las tetrahydro-3-benzazepinas mediante la transposición de Stevens sobre las sales de tetrahydroisoquinolinio, como se indica en el esquema siguiente. Esta reacción es viable ya que se trata de una sal de amonio cuaternaria con un sustituyente con hidrógenos ácidos en posición alfa al nitrógeno (CH₂-Z) y un sustituyente capaz de estabilizar la formación del iluro en el carbono C- α .

Bajo estas condiciones se obtuvieron las THBs **9-trans** y **12-trans** con rendimientos del 81 y 47% tras purificación por cromatografía en gel de sílice. El rendimiento de la THB **12-trans** está calculado respecto a la tetrahydroisoquinolina inicial, ya que la sal de partida **11-trans** se utilizó sin purificar.

En ambos casos, se obtienen las THBs de configuración relativa *trans* a partir de la sal de configuración relativa *trans*. Por tanto, se confirma la regio- y diastereoselectividad de la reacción de transposición de Stevens en las condiciones optimizadas en nuestro laboratorio.

La reducción del grupo nitro de estas THBs se ha llevado a cabo por hidrogenación en presencia de Pd/C, en metanol y a temperatura ambiente. Los aminoderivados **10-trans** y **13-trans** se obtuvieron con muy buenos rendimientos (90-95%).

La confirmación estructural de las THBs se llevó a cabo por RMN (Tabla 2.6.).

La característica más significativa de los espectros de ^1H -RMN de las tetrahydro-3-benzazepinas de configuración *trans* es debida al sistema AB de los hidrógenos H-1 y H-2, apareciendo dos dobletes a $\delta \approx 4.6$ y $\delta \approx 4.0$ ppm y con una constante de acoplamiento entre 7.5 y 5.6 Hz, de acuerdo con una configuración relativa *trans* entre ambos. Igualmente, se ha observado que el hidrógeno H-1 aparece más desapantallado que el hidrógeno H-2, hecho usual en todas las THBs análogas sintetizadas en nuestro grupo.^{19a} Además, una zona alifática compleja a δ 3.3-2.5 ppm, debido a los hidrógenos H-4 y H-5 diasterotópicos. La señal del N-Me está muy influenciada por la naturaleza del sustituyente Z, como puede comprobarse en la Tabla 2.6. Asimismo, la naturaleza del sustituyente Z afecta a los carbonos C-1 y C-2 en ^{13}C -RMN.

El resto de las señales tanto de ^1H -RMN como de ^{13}C -RMN se aprecian a los desplazamientos químicos característicos para cada tipo de esqueleto.

El efecto atractor de electrones del grupo nitro o el dador del amino sobre los hidrógenos y carbonos aromáticos, se manifiesta muy bien en sus espectros de RMN.

Tabla 2.6. Datos más relevantes de RMN de las *trans*-tetrahydro-3-benzazepinas **9**, **10**, **12** y **13**.

Compuesto	RMN					
	H-1	H-2	N-Me	C-1	C-2	N-Me
9-trans	4.47 d $J = 7.3$	4.39 d $J = 7.3$	2.13 s	54.5	70.4	45.3
10-trans	4.58 d $J = 7.5$	4.24 d $J = 7.5$	2.15 s	54.6	70.2	44.8
12-trans	4.62 d $J = 5.6$	4.27 d $J = 5.6$	2.56 s	50.0	66.4	46.0
13-trans	4.48 d $J = 7.4$	4.00 d $J = 7.4$	2.43 s	50.6	68.1	45.5

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

2.2.1.3. Síntesis de los adsorbatos **14**, **15**, **16-trans** y **17-trans**

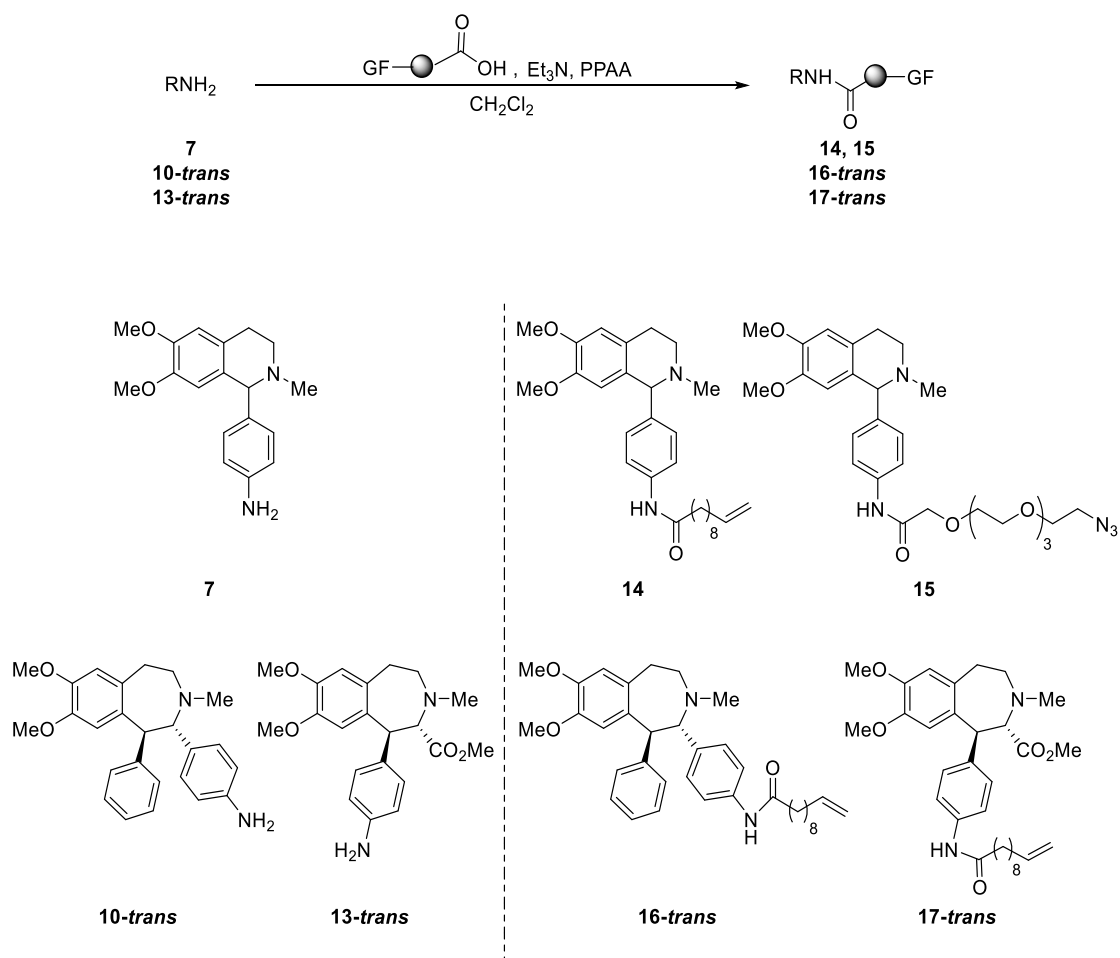
La última etapa de la ruta sintética consiste en la derivatización del grupo amino para su posterior unión a superficies de silicio. Para ello se sintetizaron las amidas **14**, **15**, **16-trans** y **17-trans**, a partir de los correspondientes aminoderivados y un ácido de cadena larga. Se han elegido los ácidos 10-undecenoico y 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecanoico, ya que presentan una cadena larga lineal, que sirve de

espaciador, funcionalizadas en su extremo con un doble enlace o un grupo azido, lo que permite que estas moléculas se puedan anclar a superficies y modificar su estructura y propiedades.

Las condiciones de reacción se optimizaron empleando la tetrahydroisoquinolina **7** debido a que su esqueleto es más sencillo y más accesible para llevar a cabo la optimización. Además, esta THI fue elegida como producto de partida para la síntesis de los adsorbatos **14** y **15**, por la alta afinidad frente a receptores dopaminérgicos D₂ mostrada por análogos.^{19d}

En primer lugar, se intentó la formación de la amida por reacción del cloruro del ácido 10-undecenoico, previamente sintetizado, y la tetrahydroisoquinolina. Bajo diferentes condiciones de reacción no se obtuvo el producto deseado. Sin embargo, el tratamiento de la tetrahydroisoquinolina **7** con el ácido 10-undecenoico y anhídrido propilfosfónico cíclico (PPAA), que potencia la electrofilia del carbono del ácido, proporcionó la amida **14**²⁰ aunque con bajo rendimiento (22%) debido al proceso de purificación.

²⁰ P. Urbani, P. Cavallo, M. Grazia, M.F. Buinerba, G. De Martino, V. Di Marzo, C. Saturnino, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *16*, 138-141.

Esquema 2.29. Síntesis de los adsorbatos **14**, **15**, **16-trans** y **17-trans**.

De igual forma, el tratamiento de **7** con el ácido 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecanoico, en presencia del anhídrido propilfosfónico, proporcionó la amida **15** con un rendimiento del 21% tras purificación por cromatografía.

Para sintetizar las amidas **16-trans** y **17-trans**, a partir de las correspondientes THBs, se emplearon las mismas condiciones arriba descritas y tras purificar por cromatografía en columna, se obtuvieron las amidas con unos rendimientos del 12% y del 21% respectivamente. Los bajos rendimientos de los productos purificados, se deben sobre todo a la dificultad para separar por cromatografía las amidas del exceso de reactivo, obteniéndose en todos los casos fracciones con mezcla de ambos productos.

Los productos obtenidos se analizaron por RMN. En los espectros de ^1H -RMN, tanto de las tetrahydroisoquinolinas como de las tetrahydrobenzazepinas, los átomos de hidrógeno de la cadena lineal (Figura 2.2.), presentan el mismo desplazamiento químico que el ácido de partida comercial. Se observa que el resto amino no afecta al resto acilo.

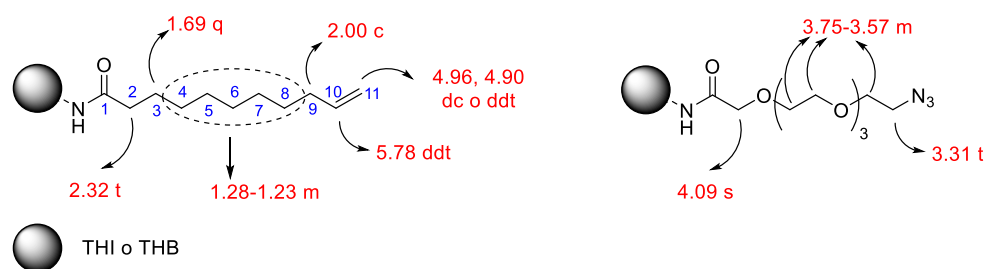


Figura 2.2. Desplazamientos químicos en ppm de ^1H -RMN de las cadenas lineales.

En las tetrahydroisoquinolinas **14** y **15**, su espectro de ^1H -RMN en lo que respecta al anillo de tetrahydroisoquinolina, es muy similar al del compuesto **7** de partida. Se observa el singlete de los hidrógenos H-1 a $\delta \approx 4.2$ ppm, y una zona compleja entre 3.2 y 2.6 ppm, correspondiente a los hidrógenos H-3 y H-4, que en estos casos no se resuelven bien. La misma similitud se observa en los espectros de ^{13}C -RMN.

De igual forma, en las THBs **16-trans** y **17-trans**, el espectro de ^1H -RMN del anillo de tetrahydrobenzazepina es muy similar al de los compuestos **10-trans** y **13-trans** de partida. Destacamos en la parte alifática los dos dobletes de los hidrógenos H-1 (≈ 4.6 ppm) y H-2 (≈ 4.2 ppm) con una $J_{1,2} = 6.0$ Hz y una zona compleja entre 3.2 y 2.6 ppm, correspondiente a los hidrógenos H-3 y H-4. La misma similitud ocurre en los espectros de ^{13}C -RMN.

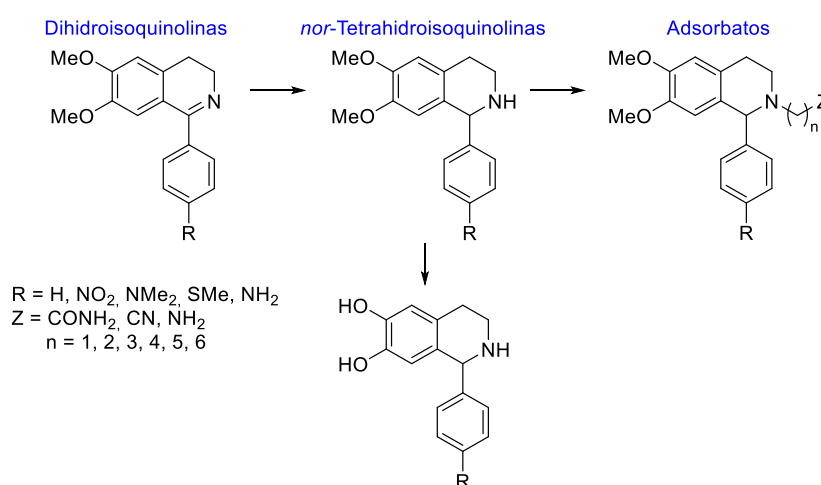
Sí se observan claras diferencias en la zona aromática, especialmente en el arilo que soporta el resto amida, cuyos hidrógenos en *orto* se desapantallan aproximadamente 1 ppm respecto a las aminas precursoras. El mismo efecto se aprecia en los hidrógenos en posición *meta* al grupo amido aunque este efecto es menos intenso. El resto de los hidrógenos no se ven afectados por el nuevo grupo introducido.

En los espectros de ^{13}C -RMN es destacable el desapantallamiento de los carbonos en posición *orto* al grupo amido (119.0 ppm) y la presencia de la nueva señal correspondiente al carbonilo a δ 172-168 ppm.

2.2.2. Síntesis de adsorbatos isoquinolínicos para la unión a nanopartículas

Como parte de esta Tesis, nos planteamos la síntesis de *nor*-tetrahydroisoquinolinas por la actividad biológica asociada a este núcleo,²¹ así como por tratarse de buenos productos de partida para la preparación de una gran variedad de adsorbatos. Para ello, se ha llevado a cabo la síntesis de *nor*-tetrahydroisoquinolinas con diferente sustitución en la posición 1 (H, NO₂, NMe₂, SMe, NH₂), que posteriormente se funcionalizarán en el átomo de nitrógeno para obtener distintos adsorbatos (Esquema 2.30.).

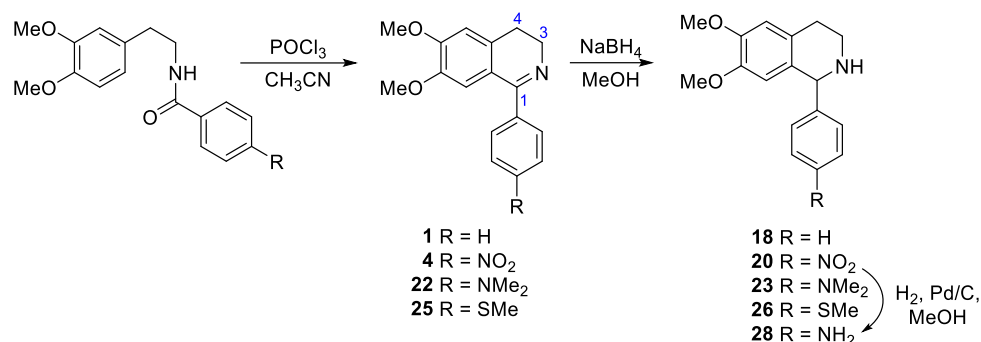
Esquema 2.30. Síntesis de los adsorbatos isoquinolínicos.



2.2.2.1. Síntesis de las *nor*-tetrahydroisoquinolinas 18, 20, 23, 26 y 28

Las *nor*-tetrahydroisoquinolinas se han preparado siguiendo el procedimiento descrito en el esquema siguiente:

²¹ a) I. Andreu, N. Cabedo, G. Torres, A. Chagraoui, M.C. Ramírez de Arellano, S. Gil, A. Bermejo, M. Valpuesta, P. Protais, D. Cortes, *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 10173-10179. b) I. Berenguer, N. El Aouad, S. Andujar, V. Romero, F. Suvire, T. Freret, A. Bermejo, M.D. Ivorra, R.D. Enriz, M. Boulouard, N. Cabedo, D. Cortes, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4968-4980. c) T. Pesnot, M.C. Gershater, J.M. Ward, H.C. Hailes, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3242-3244.

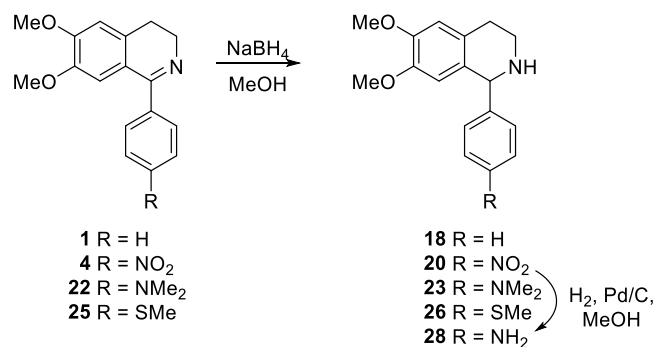
Esquema 2.31. Síntesis de las *nor*-tetrahydroisoquinolinas **18**, **20**, **23**, **26** y **28**.**Síntesis de las dihidroisoquinolinas **22** y **25****

El mismo procedimiento descrito en el apartado anterior (apartado 2.2.1.1.) para la síntesis de las dihidroisoquinolinas **1** y **4**, se ha seguido para la síntesis de **22** y **25**, que se han obtenido con unos rendimientos del 73 y 86%, respectivamente.

La confirmación estructural de las dihidroisoquinolinas se llevó a cabo mediante RMN. Destacamos aquí los datos más significativos de los compuestos **22** y **25**. En los espectros de ¹H-RMN son característicos los dos tripletes de los hidrógenos H-3 (3.76-3.72 ppm) y H-4 (2.70-2.67 ppm) con una *J* = 7.4 Hz. En los espectros de ¹³C-RMN destacan el carbono imínico a un desplazamiento químico alrededor de 166 ppm y los carbonos C-3 y C-4 que aparecen a 47.0 y 25.9 ppm, respectivamente.

Síntesis de las *nor*-tetrahydroisoquinolinas **18, **20**, **23**, **26** y **28****

La reducción de las iminas con borohidruro sódico en metanol dio las correspondientes *nor*-tetrahydroisoquinolinas con unos rendimientos de muy buenos a excelentes (75-94%).

Esquema 2.32. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas.

La tetrahydroisoquinolina **28** se obtuvo a partir de la tetrahydroisoquinolina **20** empleando las condiciones de hidrogenación catalítica optimizadas para los compuestos **7**, **10-trans** y **13-trans**.

La caracterización de estos productos se realizó mediante los espectros de RMN. Los datos más destacables se muestran en las Tabla 2.7. y Tabla 2.8.

En los espectros de ^1H -RMN es notable la presencia de un nuevo singlete a un desplazamiento químico alrededor de 5 ppm del hidrógeno H-1, bastante desapantallado (+ 0.9 ppm) en comparación con las correspondientes tetrahydroisoquinolinas *N*-metiladas.

En las restantes señales no se observan diferencias apreciables entre las *nor*- y las *N*-metil tetrahydroisoquinolinas, por lo que la discusión de los espectros de ^1H -RMN realizada en el apartado 2.2.1.1. es aplicable en estos casos. Por otro lado, como se observa en la siguiente tabla, existe una buena correlación entre los valores de los desplazamientos químicos de cada hidrógeno con independencia del sustituyente en el carbono C-1. Como era de esperar, la diferencia entre los ^1H -RMN de estos compuestos está en la zona aromática.

Tabla 2.7. Datos más relevantes de ^1H -RMN de las *nor*-tetrahydroisoquinolinas.

Compuesto	RMN				
	H-1	H-3ax	H-3eq	H-4ax	H-4eq
18	5.04 s	3.02 ddd $J = 12.0, 8.0, 4.7$	3.20 td $J = 12.0, 5.3$	2.93 ddd $J = 15.9, 8.0, 5.3$	2.75 dt $J = 15.9, 4.7$
20	5.14 s	3.06 ddd $J = 12.3, 8.0, 4.7$	3.15 dt $J = 12.3, 5.5$	2.96-2.88 m	2.75 dt $J = 16.1, 4.7$
23	4.95 s	3.02-2.96 m	3.18 dt $J = 12.0, 5.4$	2.88-2.84 m	2.71 dt $J = 15.9, 4.8$
26	4.98 s	3.01 ddd $J = 12.3, 8.0, 4.8$	3.18 dt $J = 12.3, 5.3$	2.89 ddd $J = 15.8, 8.0, 5.3$	2.72 dt $J = 15.8, 4.8$
28	4.90 s	2.99 ddd $J = 12.1, 8.1, 4.7$	3.18 dt $J = 12.1, 5.2$	2.92-2.86 m	2.71 dt $J = 15.8, 4.7$

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

En los espectros de ^{13}C -RMN, en el caso de las *nor*-tetrahydroisoquinolinas los carbonos alfa al átomo de nitrógeno están muy apantallados con respecto a los análogos *N*-metilados. Así los carbonos C-1 y C-3 presentan un desplazamiento químico de ≈ 60 y ≈ 41 ppm respectivamente, valores de casi 10 ppm menores que en los derivados *N*-metilados.

Tabla 2.8. Datos más relevantes de ^{13}C -RMN de las *nor*-tetrahidroisoquinolinas.

Compuesto	RMN		
	C-1	C-3	C-4
18	61.3	41.6	29.1
20	60.6	41.5	29.0
23	60.6	40.5	29.2
26	60.8	41.7	29.1
28	60.8	41.8	29.1

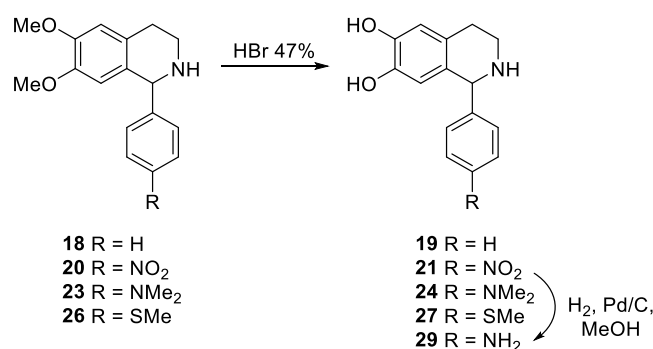
δ (ppm); disolvente CDCl_3

Como se observa en la tabla anterior, entre todos los compuestos existe una buena correlación entre los valores de los desplazamientos químicos de cada carbono. La diferencia entre ellos se encuentra en la zona aromática.

2.2.2.2. *O*-desmetilación de *nor*-tetrahidroisoquinolinas

La presencia de la subestructura tipo catecol es un requisito estructural indispensable para que estas moléculas puedan interactuar con los receptores de dopamina.²² Por ello, se procedió a la liberación de los OH protegidos en las moléculas por medio de un proceso de *o*-desmetilación, empleando HBr al 47%.

Las tetrahidroisoquinolinas desmetiladas se obtienen tras 2 horas de calentamiento a 100 °C con unos rendimientos del 43-86%.

Esquema 2.33. Síntesis de las tetrahidroisoquinolinas desmetiladas.

La tetrahidroisoquinolina **27** se obtiene con un rendimiento menor que el de sus análogas (43%). Este hecho puede ser atribuido a que el grupo S-Me es un grupo más polar que los restantes grupos empleados en esta reacción, lo cual sumado a la

²² a) F.D. Suvire, I. Andreu, A. Bermejo, M.A. Zamora, D. Cortés, R.D. Enriz, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **2003**, 666-667, 109-116. b) F.D. Suvire, N. Cabedo, A. Chagraoui, M.A. Zamora, D. Cortés, R.D. Enriz, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **2003**, 666-667, 455-467.

presencia de dos grupos OH libres dota a la molécula de una mayor polaridad, por lo que su aislamiento es más difícil.

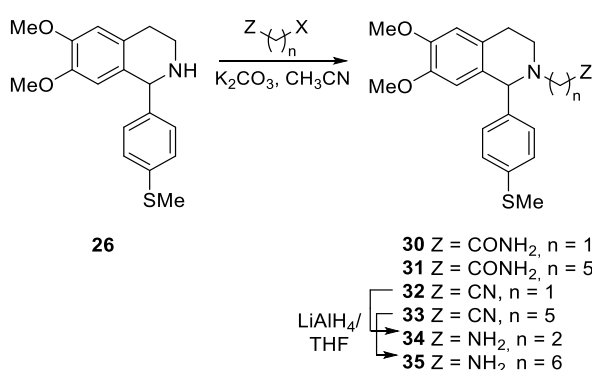
Las estructuras de estas moléculas se analizaron por RMN. Es significativa la desaparición de los singletes a δ 3.89 y 3.62 ppm en ^1H -RMN y las señales a δ 55.8 ppm en ^{13}C -RMN, asignadas a los metoxilos.

La tetrahydroisoquinolina **29** se aisló tras hidrogenación catalítica de la tetrahydroisoquinolina **21**. Su estructura se confirmó también por RMN. La principal diferencia apreciada en el espectro de ^1H -RMN es el desplazamiento a campo alto de los hidrógenos en posición *orto* y *meta* al grupo amino (7.02 y 6.71 ppm); y en el de ^{13}C -RMN destaca el apantallamiento de los carbonos en posición *meta* al grupo amino (116.6 ppm).

2.2.2.3. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas *N*-alquiladas 30-35

La derivatización de las *nor*-tetrahydroisoquinolinas a través del átomo de nitrógeno nos permitió obtener moléculas que pueden ser empleadas como adsorbatos.

Esquema 2.34. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas *N*-alquiladas 30-35.



Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas 30-33

En base a los resultados obtenidos en los ensayos de competición realizados con tetrahydroisoquinolinas *N*-metiladas en el grupo de investigación,^{19d} elegimos la *nor*-tetrahydroisoquinolina **26** como producto de partida para la preparación de adsorbatos. La tetrahydroisoquinolina *N*-metilada análoga presentaba muy buena afinidad para los receptores dopaminérgicos D₂ con una k_i de 31 nM.

Por tanto, se llevó a cabo la derivatización de la *nor*-tetrahydroisoquinolina **26** mediante el ataque nucleófilo del nitrógeno del anillo de tetrahydroisoquinolina a un haloderivado. Los haloderivados empleados presentaban un grupo terminal CONH₂, lo que permitió la unión directa de la molécula a las nanopartículas COOH-terminal

mediante un enlace imida, o CN que tras una reducción a grupo NH_2 también podría unirse a estas nanopartículas mediante la formación de un enlace amida (Esquema 2.34.).

Por otro lado, los agentes alquilantes utilizados son la 2-cloroacetamida, el 6-bromohexanoamida, el bromoacetnitrilo y el 6-bromohexanonitrilo. De esta manera, se estudió la influencia de la longitud de la cadena y la reactividad del grupo terminal de la misma en la reacción de unión a las nanopartículas preparadas.

La reacción se llevó a cabo a reflujo durante 24 horas, en presencia de K_2CO_3 como base y acetonitrilo como disolvente.

Las tetrahydroisoquinolinas **30** y **32** se obtuvieron sin necesidad de purificación con unos rendimientos del 72 y 88%, respectivamente. Mientras que las tetrahydroisoquinolinas **31** y **33** se aislaron tras purificación en cromatografía en columna con buenos rendimientos, 74 y 69%, respectivamente. La separación por columna cromatográfica fue necesaria para eliminar el exceso de haloderivado insoluble en agua.

La caracterización de estas moléculas se realizó mediante RMN. En el espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroisoquinolina **30** destacan dos dobletes a δ 3.19 y 2.94 ppm con una constante de acoplamiento geminal de 16.5 Hz, correspondientes a los hidrógenos del metileno en posición alfa al grupo amido. En el espectro de ^{13}C -RMN son características las señales a alrededor de 173.8 y 58.1 ppm, correspondientes al carbonilo de la amida y al metileno en posición alfa al grupo amido, respectivamente.

En los espectros de RMN de la tetrahydroisoquinolina **32** son notables los dos nuevos dobletes a δ 3.46 y 3.40 ppm con una $J_{\text{gem}} = 17.4$ Hz en ^1H -RMN y el carbono que aparece a 43.7 ppm en ^{13}C -RMN, correspondientes al grupo metileno en posición alfa al grupo nitrilo. Así como la señal presente a δ 114.7 ppm asignada al grupo nitrilo.

Los espectros de RMN para las tetrahydroisoquinolinas **31** y **33** se caracterizan por poseer una región alifática más compleja debido al mayor número de metilenos que presentan en la cadena. Los datos más relevantes de RMN de estas cadenas se muestran en la Figura 2.3. El resto de hidrógenos y carbonos del esqueleto no se ven afectados por la introducción de la cadena.

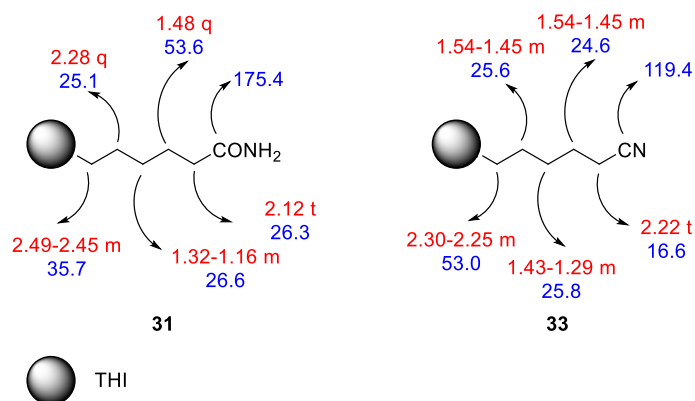
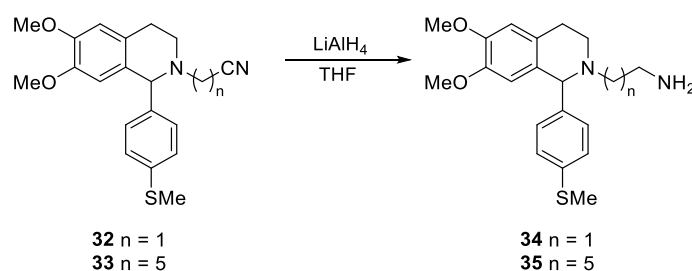


Figura 2.3. Datos característicos de RMN de las cadenas lineales de seis átomos de carbono. Desplazamientos químicos en ppm de $^1\text{H-RMN}$ en rojo y de $^{13}\text{C-RMN}$ en azul.

Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas 34 y 35

La última etapa de esta ruta sintética es la adecuación del grupo terminal de las tetrahydroisoquinolinas **32** y **33** para que puedan ser empleadas como adsorbatos. Para ello, se procedió a la reducción del grupo nitrilo a un grupo amino en presencia de LiAlH_4 en THF seco. Las THI se obtuvieron con rendimientos alrededor del 75%.

Esquema 2.35. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas *N*-alquiladas **34** y **35**.



Estas estructuras se analizaron por RMN. En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de estas tetrahydroisoquinolinas destaca una región alifática compleja por el solapamiento de señales (Figura 2.4.). En los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ es característica la desaparición del carbono asignado a CN y, por tanto, la aparición de un nuevo carbono en la región alifática correspondiente al grupo metileno unido al grupo amino.

Los hidrógenos y carbonos del núcleo de tetrahydroisoquinolina aparecen inalterados por la transformación del grupo terminal de la cadena.

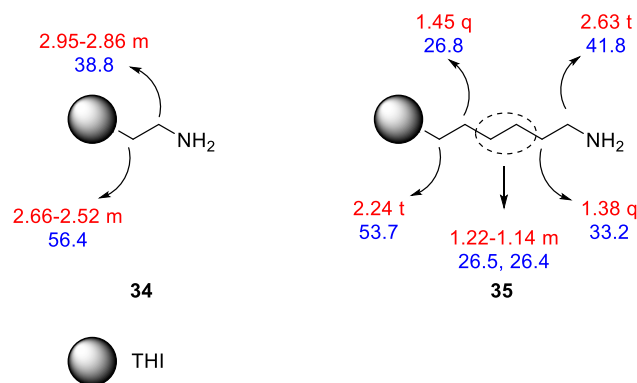
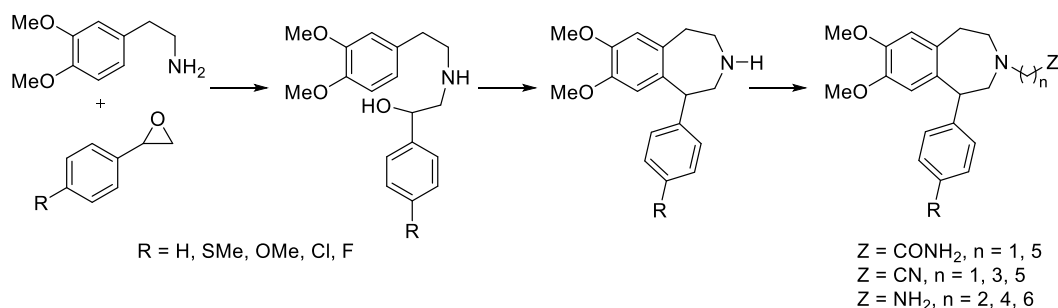


Figura 2.4. Datos característicos de RMN de las cadenas lineales de dos y seis átomos de carbono. Desplazamientos químicos en ppm de ^1H -RMN en rojo y de ^{13}C -RMN en azul.

2.2.3. Síntesis de adsorbatos benzazepínicos para la unión a nanopartículas

En este capítulo se aborda también la síntesis de *nor*-tetrahydrobenzazepinas 1-sustituidas, con diferentes sustituyentes en el fenilo de la posición 1. La actividad dopaminérgica que presentan algunos de estos compuestos (ver cap. 1, Fig. 1.10.), junto con la posibilidad de funcionalizar el nitrógeno para unirlos a nanopartículas, es lo que nos ha llevado a la síntesis de una serie de tetrahydrobenzazepinas (THBs) como se indica en el siguiente esquema. (Esquema 2.36.)

Esquema 2.36. Síntesis de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas.



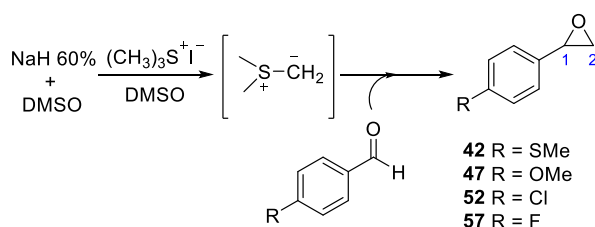
Esta secuencia comienza con la apertura del anillo de oxirano por el ataque nucleófilo de la amina, que produce un aminoalcohol, el cual cicla en condiciones ácidas para dar las *nor*-tetrahydrobenzazepinas. Estas son *N*-alquiladas para su uso como adsorbatos, lo que permite llevar a cabo el tercer objetivo de esta Tesis.

2.2.3.1. Síntesis de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas 40, 46, 51, 56 y 61

La síntesis de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas se ha llevado a cabo mediante el procedimiento sintético descrito en el Esquema 2.36.

Síntesis de los oxiranos 42, 47, 52 y 57

En primer lugar, se abordó la preparación de los oxiranos mediante la adición de un iluro de azufre al aldehído correspondiente. El iluro de azufre se generó *in situ* a partir de la sal de trimetilsulfonio en presencia de base (dimesilsodio). Los oxiranos **42** y **47**, se obtuvieron de forma cuantitativa tras 1 hora de reacción a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, los oxiranos con sustituyente Cl y F no se aislaron. En estos casos, el producto aislado fue caracterizado e identificado por RMN como el resultado de la apertura del oxirano por un nucleófilo presente en el medio de reacción. Por tanto, se emplearon tiempos de reacción más cortos (20 minutos) y temperatura más baja (0°C) para evitar su apertura, obteniéndose los oxiranos **52** y **57** de forma cuantitativa.

Esquema 2.37. Síntesis de los oxiranos.

La caracterización de los oxiranos se realizó mediante RMN. En los espectros de ^1H -RMN, se observan tres dobletes característicos del sistema ABX formado por los hidrógenos del anillo de oxirano. La asignación de los hidrógenos H-2a y H-2b se ha realizado atendiendo a las constantes de acoplamiento, ya que es bien conocido que en los oxiranos se cumple que $J_{gem} > J_{cis} > J_{trans}$, por tanto, hemos llamado H-2a al hidrógeno que se encuentra en disposición *cis* al hidrógeno H-1 y H-2b al que se encuentra en disposición *trans*. En los espectros de ^{13}C -RMN, destaca la presencia de los carbonos C-1 y C-2 en la región alifática. El carbono C-1 aparece a un desplazamiento químico ligeramente superior que el carbono C-2 en todos los oxiranos. Como puede observarse en la tabla siguiente, existe una excelente correlación entre los datos de RMN del anillo de oxirano.

Tabla 2.9. Datos más relevantes de RMN de los oxiranos.

Compuesto	RMN				
	H-1	H-2a	H-2b	C-1	C-2
42	3.77 dd <i>J</i> = 4.0, 2.6	3.08 dd <i>J</i> = 5.4, 4.0	2.73 dd <i>J</i> = 5.4, 2.6	51.9	51.0
47	3.75 dd <i>J</i> = 4.0, 2.6	3.04 dd <i>J</i> = 5.4, 4.0	2.74 dd <i>J</i> = 5.4, 2.6	51.9	50.6
52	3.67 dd <i>J</i> = 4.0, 2.5	2.98 dd <i>J</i> = 5.4, 4.0	2.59 dd <i>J</i> = 5.4, 2.5	51.3	50.8
57	3.82 dd <i>J</i> = 4.0, 2.6	3.11 dd <i>J</i> = 5.4, 4.0	2.74 dd <i>J</i> = 5.4, 2.6	51.6	50.9

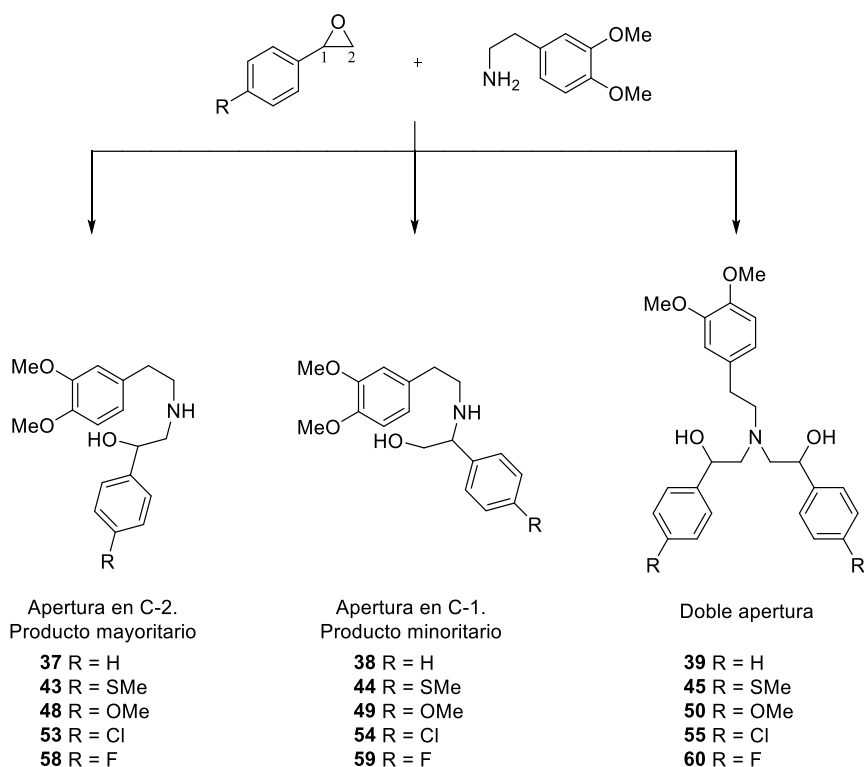
δ (ppm) *J* (Hz); disolvente CDCl₃

Las señales de RMN de la parte aromática están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza del sustituyente. En el caso del derivado con flúor se aprecian los acoplamientos hidrógenos-flúor con J_{FH} de 8.6 y 5.5 Hz para los hidrógenos *orto* y *meta*, respectivamente. De la misma forma, en los espectros de ¹³C-RMN se aprecian los acoplamientos del flúor con todos los carbonos de su anillo con J_{FC} de 246.0, 21.0, 8.0 y 3.0 Hz.

Síntesis de los aminoalcoholes

A continuación, se procedió a la apertura del oxirano correspondiente con la 2-(3,4-dimetoxifenetil)amina, obteniéndose dos aminoalcoholes isómeros en distinta proporción. Los aminoalcoholes mayoritarios son los resultantes del ataque nucleófilo de la amina al carbono menos impedido del anillo de oxirano, y los isómeros minoritarios los producidos por el ataque de la amina al carbono más impedido del oxirano. En todos los casos se obtiene también el producto resultante del ataque de una molécula de amina a dos moléculas de oxirano, al que denominamos como producto de doble apertura (Esquema 2.38.).

Esquema 2.38. Apertura de los oxiranos.



Todos los productos obtenidos se separaron mediante cromatografía en columna. Dentro de cada serie, los aminoalcoholes presentan un R_f muy similar, por lo que su aislamiento resulta laborioso siendo necesarias sucesivas separaciones cromatográficas en algunos casos para obtener cada compuesto puro, además de fracciones mezclas de ellos. En la Tabla 2.10. se muestra el rendimiento tras purificación de cada uno de los productos sintetizados.

Tabla 2.10. Rendimientos de los productos resultantes de la apertura de los oxiranos correspondientes.

R	Rendimiento (%)		
	Mayoritario	Minoritario	Doble apertura
H	28	6	53
SMe	38	10	9
OMe	27	25	11
Cl	38	4	10
F	51	7	7

Con la excepción del óxido de estireno, en el que hay un elevado porcentaje de producto de doble apertura, las diferencias entre los porcentajes de los productos aislados en la apertura de los restantes epóxidos, no son muy significativas y creemos que se deben principalmente al proceso de purificación.

Caracterización de los aminoalcoholes mayoritarios

En los espectros de ^1H -RMN se observa una señal que presenta un desplazamiento químico entre 4.9-4.6 ppm, asignada al hidrógeno H-1 que forma un sistema ABX con los hidrógenos H-2. Mientras que el hidrógeno H-1 se resuelve muy bien como doblete, solo uno de los hidrógenos H-2 se resuelve en los compuestos **43** y **53**, al que denominamos como H-2b y que ocupa una disposición antiperiplanar con el hidrógeno H-1.

En los espectros de ^{13}C -RMN destaca la presencia del carbono C-1 a mayor campo que el carbono C-2 debido a su proximidad al grupo hidroxilo.

Las señales de RMN de la parte aromática están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza del sustituyente. En el caso del derivado con flúor se aprecian los acoplamientos hidrógenos-flúor con J_{FH} de 8.6 y 5.4 Hz para los hidrógenos *orto* y *meta*, respectivamente. De la misma forma, en los espectros de ^{13}C -RMN se aprecian los acoplamientos del flúor con todos los carbonos de su anillo con J_{FC} de 245.2, 21.3, 7.9 y 2.7 Hz.

Tabla 2.11. Datos más relevantes de RMN de los aminoalcoholes mayoritarios.

Compuesto	RMN				
	H-1	H-2a	H-2b	C-1	C-2
37	4.75 dd $J = 9.0, 3.6$	2.81-2.67 m	2.81-2.67 m	71.4	56.7
43	4.65 dd $J = 9.0, 3.5$	2.94-2.81 m	2.69 dd $J = 12.2, 9.0$	71.1	56.8
48	4.65 dd $J = 9.1, 3.6$	2.92-2.81 m	2.74-2.67 m	71.2	56.8
53	4.92 dd $J = 9.6, 3.2$	3.10-2.95 m	2.78 dd $J = 12.2, 9.6$	69.9	56.0
58	4.68 dd $J = 9.1, 3.6$	2.85-2.71 m	2.67-2.59 m	70.7	56.7

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

Caracterización de los aminoalcoholes minoritarios

En los espectros de ^1H -RMN, los tres hidrógenos del sistema ABX se resuelven muy bien, y aparecen como tres dobletes entre 3.8 y 3.4 ppm. Denominamos H-1b al hidrógeno que tiene una disposición antiperiplanar con el hidrógeno H-2.

En los espectros de ^{13}C -RMN, se observa el carbono C-1 a un desplazamiento químico ligeramente mayor que el carbono C-2. (Tabla 2.12.).

Tabla 2.12. Datos más relevantes de RMN de los aminoalcoholes minoritarios.

Compuesto	RMN				
	H-2	H-1a	H-1b	C-1	C-2
38	3.76 dd $J = 8.8, 4.4$	3.67 dd $J = 10.8, 4.4$	3.51 dd $J = 10.8, 8.8$	66.3	64.5
44	3.73 dd $J = 8.8, 4.4$	3.65 dd $J = 10.7, 4.4$	3.49 dd $J = 10.7, 8.8$	66.3	64.0
49	3.70 dd $J = 8.6, 4.5$	3.62 dd $J = 10.7, 4.5$	3.46 dd $J = 10.7, 8.6$	66.4	63.7
54	3.73 dd $J = 8.5, 4.3$	3.63 dd $J = 10.7, 4.3$	3.45 dd $J = 10.7, 8.5$	66.4	63.9
59	3.74 dd $J = 8.5, 4.4$	3.63 dd $J = 10.7, 4.4$	3.45 dd $J = 10.7, 8.5$	66.4	63.7

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

Las señales de RMN de la parte aromática están de acuerdo con el modelo de sustitución y la naturaleza del sustituyente. En el caso del derivado con flúor se aprecian los acoplamiento hidrógenos-flúor con J_{FH} de 8.6 y 5.4 Hz para los hidrógenos *orto* y *meta*, respectivamente. De la misma forma, en los espectros de ^{13}C -RMN se aprecian los acoplamiento del flúor con todos los carbonos de su anillo con J_{FC} muy próximas a 246, 21, 8 y 3 Hz.

Caracterización de los productos de doble apertura

La interpretación de los espectros de ^1H -RMN de estos compuestos es compleja debido a la duplicidad de las señales correspondientes a las dos partes, no totalmente simétrica de la molécula, y que hemos denominado como región A y B (Figura 2.5.). Con la ayuda de las técnicas bidimensionales se han asignado las señales que se recogen en las tablas siguientes.

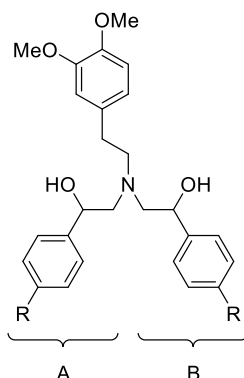


Figura 2.5. Modelo del producto de doble apertura.

Los hidrógenos H-1 presentan un desplazamiento químico que oscila entre 4.78-4.66 (región A) y 4.73-4.59 ppm (región B). Los hidrógenos de la posición 2 forman un sistema ABX con el hidrógeno H-1 y sus señales solapan con los hidrógenos alifáticos restantes, salvo para el compuesto **45** que se resuelven claramente.

Tabla 2.13. Datos más relevantes de ¹H-RMN de los productos de doble apertura.

Compuesto	RMN					
	H-1A	H-1B	H-2aA	H-2bA	H-2aB	H-2bB
39	4.71 dd <i>J</i> = 9.0, 4.2	4.64 dd <i>J</i> = 8.7, 4.4	2.90-2.68 m	2.90-2.68 m	2.90-2.68 m	2.90-2.68 m
45	4.75 m	4.71 dd <i>J</i> = 9.3, 3.7	2.97-2.76 m	2.97-2.76 m	2.83 dd <i>J</i> = 13.8, 3.7	2.68 dd <i>J</i> = 13.8, 9.3
49	4.66 dd <i>J</i> = 9.3, 3.3	4.59 dd <i>J</i> = 8.8, 3.9	2.92-2.68 m	2.92-2.68 m	2.92-2.68 m	2.92-2.68 m
55	4.78 m	4.73 dd <i>J</i> = 8.0, 2.0	2.97-2.76 m	2.97-2.76 m	2.97-2.76 m	2.97-2.76 m
60	4.69 dd <i>J</i> = 7.8, 5.4	4.62 dd <i>J</i> = 8.7, 4.3	2.97-2.67 m	2.97-2.67 m	2.97-2.67 m	2.97-2.67 m

δ (ppm) *J* (Hz); disolvente CDCl₃

En ¹³C-RMN, se observa nuevamente el efecto desapantallante del grupo hidroxilo sobre el desplazamiento químico del carbono C-1 y se cumple δ(C-1) > δ(C-2).

Tabla 2.14. Datos más relevantes de ¹³C-RMN de los productos de doble apertura.

Compuesto	RMN	
	C-1A, C-1B	C-2A, C-2B
39	71.9, 70.6	63.5, 62.8
45	71.2, 70.7	63.4, 62.9
49	71.5, 70.2	63.5, 62.8
55	71.2, 70.0	63.4, 62.7
60	71.2, 70.0	63.5, 62.8

δ (ppm); disolvente CDCl₃

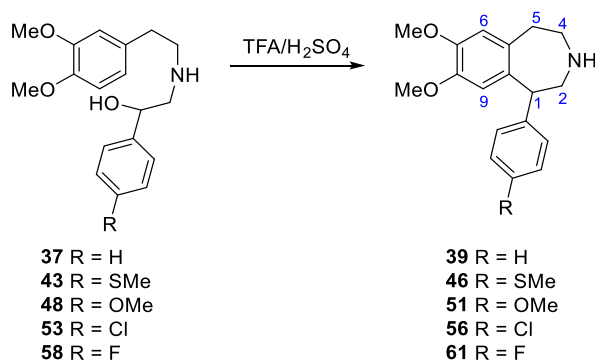
Al igual que en los aminoalcoholes anteriores, en el caso del derivado con flúor se aprecian los acoplamiento hidrógenos-flúor y carbono-flúor, con valores similares de las constantes de acoplamiento.

Síntesis de las nor-tetrahidrobenzazepinas

En la etapa siguiente, se llevó a cabo la ciclación intramolecular de los aminoalcoholes mayoritarios, empleando medio ácido (TFA/H₂SO₄) y calentamiento a 80 °C durante 2 horas. La elaboración del crudo de reacción, como se indica en la parte

experimental (apartado 5.4.3.), proporcionó las *nor*-tetrahydrobenzazepinas **40**, **51**, **56** y **61** con rendimientos excelentes (89-96%). Sin embargo, el derivado **46** nos dio problemas en su aislamiento y purificación y sólo se obtuvo en un 24%, lo que nos limitó su empleo para reacciones sucesivas.

Esquema 2.39. Síntesis de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas.



La caracterización de estos compuestos se llevó a cabo mediante RMN. Los datos más significativos de las THBs se muestran en las Tabla 2.15. y Tabla 2.16.

En los espectros de ^1H -RMN se aprecian dos nuevos singletes en la región aromática correspondientes a los hidrógenos H-6 y H-9 que aparecen aproximadamente a δ 6.6 y 6.4 ppm, respectivamente. Los restantes hidrógenos de la parte aromática están resueltos, a excepción del derivado con flúor que en este caso los hidrógenos salen como multipletes. En la parte alifática, son muy características de este esqueleto las señales bien resueltas de los hidrógenos H-1 (\approx 4.2 ppm), H-2a (\approx 3.5 ppm) y H-2b (\approx 3.3 ppm), y con una J_{gem} entre estos dos últimos de 13.5-13.8 Hz. Los hidrógenos de los carbonos C-4 y C-5 en la base libre, no se resuelven bien, sin embargo, cuando el nitrógeno está protonado (hidrocloruros) estos cuatro hidrógenos están bien resueltos.

Tabla 2.15. Datos más relevantes de ^1H -RMN de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas.

Compuesto	RMN				
	H-6	H-9	H-1	H-2a	H-2b
40	6.66 s	6.43 s	4.18 dd $J = 6.7, 2.0$	3.57 dd $J = 13.7, 6.7$	3.32 dd $J = 13.7, 2.0$
46	6.65 s	6.40 s	4.24 d $J = 7.0$	3.51 dd $J = 13.5, 7.0$	3.43 d $J = 13.5$
51	6.64 s	6.38 s	4.24 dd $J = 7.1, 1.9$	3.49 dd $J = 13.6, 7.1$	3.38 dd $J = 13.6, 1.9$
56	6.65 s	6.40 s	4.17 dd $J = 6.7, 1.9$	3.53 dd $J = 13.7, 6.7$	3.30 dd $J = 13.7, 1.9$
61	6.65 s	6.40 s	4.16 dd $J = 7.0, 2.0$	3.51 dd $J = 13.8, 7.0$	3.30 dd $J = 13.8, 2.0$

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

En los espectros de ^{13}C -RMN, destaca la presencia de los carbonos C-1 y C-2, apareciendo este último a mayor desplazamiento químico por su proximidad al átomo de nitrógeno. El mismo efecto, pero más acusado es observado en los carbonos C-4 y C-5, los carbonos C-4 se desplazan 9 ppm por encima de los carbonos C-5. Los carbonos C-6 y C-9 no se diferencian en ^{13}C -RMN, presentando un desplazamiento químico alrededor de 114 ppm. En el caso del derivado **61**, se aprecian los acoplamiento del flúor con todos los carbonos de su anillo con J_{FC} muy próximas a 245, 21, 8 y 3 Hz.

Tabla 2.16. Datos más relevantes de ^{13}C -RMN de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas.

Compuesto	RMN			
	C-1	C-2	C-4	C-5
40	51.4	52.3	47.5	37.8
46	50.6	52.1	47.5	37.5
51	51.5	52.8	47.9	38.6
56	51.3	52.4	47.8	38.1
61	52.3	53.0	48.1	39.3

δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

2.2.3.2. Síntesis de las tetrahydrobenzazepinas 2-sustituidas **41** y **62**

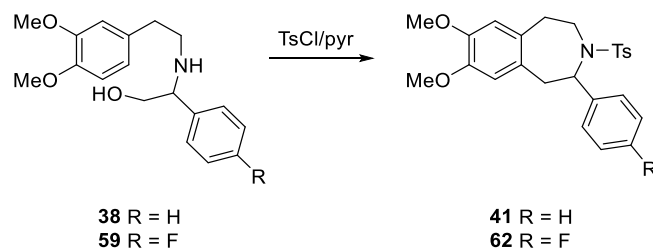
La obtención de los aminoalcoholes minoritarios a partir de la reacción de apertura de los oxiranos, nos planteó la posibilidad de preparar tetrahydrobenzazepinas 2-sustituidas mediante ciclación intramolecular de los mismos. La síntesis de estas moléculas nos permitiría estudiar y comparar cómo afecta el diferente modelo de sustitución a la actividad.

En primer lugar, se estudió la ciclación del aminoalcohol **38** como estructura modelo y se emplearon las mismas condiciones de reacción optimizadas para la preparación de las *nor*-THBs 1-sustituidas arriba descritas. Sin embargo, el empleo de estas condiciones ($\text{TFA}/\text{H}_2\text{SO}_4$ durante 2 horas de calentamiento a 80°C) no proporcionó la tetrahydrobenzazepina deseada, y tampoco se obtuvo cuando se extremaron las condiciones de reacción. Es posible que esto sea debido a la diferencia apreciable entre los carbocationes generados por los distintos alcoholes.

A continuación estudiamos la ciclación a partir de los derivados tosilados de forma idéntica a la descrita en la bibliografía,²³ bajo estas condiciones si se obtuvo la tetrahydrobenzazepina **41** en un 58 % de rendimiento. De igual forma se procedió con el aminoalcohol **59** obteniéndose la THB **62** con un 52% de rendimiento.

²³ J.T. Liang, J. Liu, B.T. Shireman, V. Tran, X. Deng, N.S. Mani, *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, *14*, 380-385.

Esquema 2.40. Síntesis de tetrahidrobenzazepinas 2-sustituidas.



La confirmación estructural de estas THBs se realizó mediante RMN y los datos más significativos se muestran en la Tabla 2.17.

Tabla 2.17. Datos más relevantes de RMN de las tetrahidrobenzazepinas **41** y **62**.

Compuesto	RMN				
	H-2	H-1a	H-1b	C-1	C-2
41	7.00 dd $J = 11.7, 3.3$	4.82 dd $J = 15.7, 11.7$	3.69 dd $J = 15.7, 3.3$	51.7	73.2
62	6.91 dd $J = 11.3, 2.6$	4.79 dd $J = 15.2, 11.3$	3.65 dd $J = 15.2, 2.6$	51.7	72.4

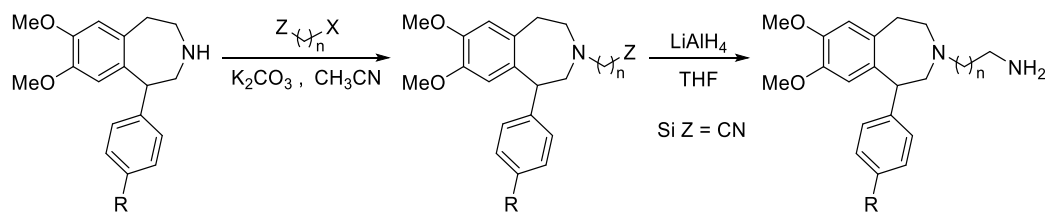
δ (ppm) J (Hz); disolvente CDCl_3

Como se observa en la tabla, los hidrógenos de las posiciones 1 y 2 están muy bien resueltos y destaca el desapantallamiento de los hidrógenos H-2 que aparecen en la zona aromática. Este efecto también se observa en los espectros de ^{13}C -RMN donde los carbonos C-2 aparecen a un desplazamiento químico alrededor de 73 ppm. En la zona aromática destacan los dos singletes de los hidrógenos H-6 y H-9 a δ 6.90 y 6.65 ppm respectivamente, así como las señales correspondientes al grupo tosilo.

2.2.3.3. Síntesis de las 1-aryl tetrahidrobenzazepinas *N*-alquiladas

Los adsorbatos con núcleo de tetrahidrobenzazepina se han preparado a partir de las *nor*-tetrahidrobenzazepinas por *N*-alquilación con haloderivados portadores de grupos carboxamido o nitrilo (Esquema 2.41.). Se necesitan sustratos con grupos CONH_2 o NH_2 libres para su unión a nanopartículas funcionalizadas con un grupo ácido terminal, por lo que se lleva a cabo la reducción del grupo nitrilo a amino.

Esquema 2.41. Síntesis de las 1-*aril* tetrahydrobenzazepinas *N*-alquiladas.



40 R = H
 51 R = OMe
 56 R = Cl
 61 R = F

	R = H	63 Z = CONH ₂ , n = 1
		64 Z = CN, n = 1
		65 Z = CN, n = 3
		66 Z = CN, n = 5
	R = OMe	70 Z = CONH ₂ , n = 1
		71 Z = CN, n = 1
		72 Z = CN, n = 3
		73 Z = CN, n = 5
	R = Cl	77 Z = CONH ₂ , n = 1
		78 Z = CN, n = 1
		79 Z = CN, n = 3
		80 Z = CN, n = 5
	R = F	84 Z = CONH ₂ , n = 1
		85 Z = CN, n = 1
		86 Z = CN, n = 3
		87 Z = CN, n = 5

67 R = H, n = 1
68 R = H, n = 3
69 R = H, n = 5
74 R = OMe, n = 1
75 R = OMe, n = 3
76 R = OMe, n = 5
81 R = Cl, n = 1
82 R = Cl, n = 3
83 R = Cl, n = 5
88 R = F, n = 1
89 R = F, n = 3
90 R = F, n = 5

Síntesis de las tetrahydrobenzazepinas 63-66, 70-73, 77-80 y 84-87

La *N*-alquilación de las *nor*-tetrahydrobenzazepinas se lleva a cabo empleando haloderivados con un grupo terminal amido (2-cloroacetamida) o nitrilo (2-bromoacetónitrilo, 4-clorobutironitrilo y 6-bromohexanonitrilo).

Las THBs preparadas a partir de la 2-cloroacetamida y el 2-bromoacetónitrilo se aislaron del medio de reacción muy puras, por lo que se utilizaron en la etapa siguiente sin purificación posterior, mientras que las THBs formadas por reacción con los haloderivados de cadena más larga necesitaron purificación en cromatografía en columna. En todos los casos los rendimientos van de moderado a excelentes (44-95%).

En los espectros de RMN muestran una parte alifática de mayor o menor complejidad en función de la longitud de la cadena, pero los datos correlacionan muy bien entre los distintos derivados. En la siguiente figura indicamos los desplazamientos químicos de los hidrógenos y carbonos en estas cadenas.

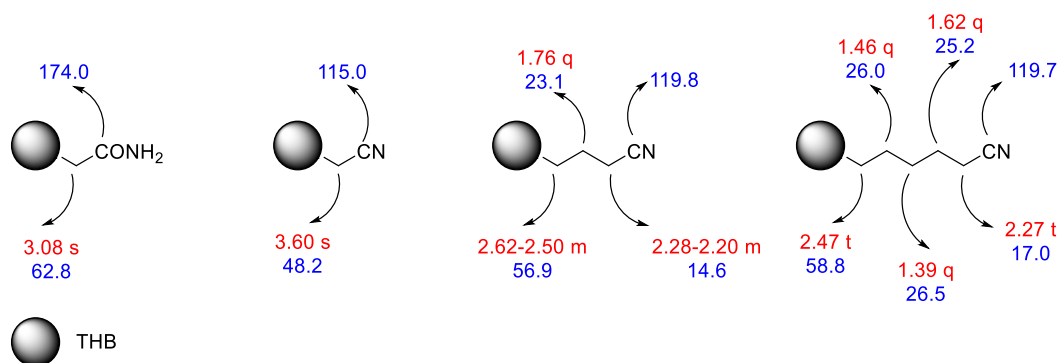


Figura 2.6. Datos característicos de RMN de las cadenas lineales de las THBs sintetizadas. Desplazamientos químicos en ppm de ^1H -RMN en rojo y de ^{13}C -RMN en azul.

El resto de hidrógenos y carbonos del esqueleto de tetrahidrobenzazepina no se ven muy afectados por la introducción de la cadena. En la Figura 2.7. indicamos el rango de desplazamiento químico de los hidrógenos y carbonos de los distintos derivados descritos en este apartado.

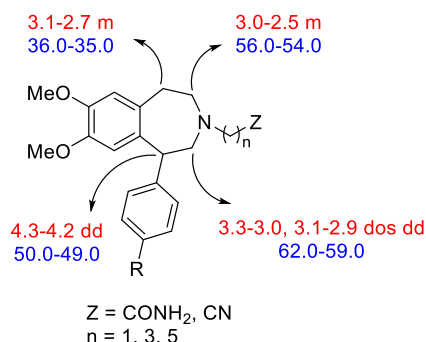
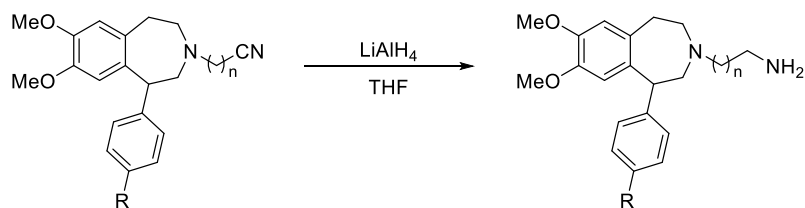


Figura 2.7. Datos más relevantes de RMN del anillo de tetrahidrobenzazepina. Desplazamientos químicos en ppm de ^1H -RMN en rojo y de ^{13}C -RMN en azul.

Síntesis de las tetrahidrobenzazepinas 67-69, 74-76, 81-83 y 88-90

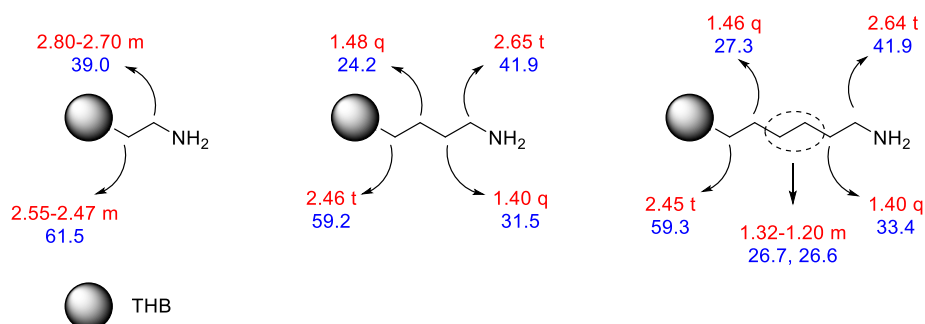
La etapa final de nuestro esquema sintético (Esquema 2.41.) ha sido la reducción del grupo nitrilo presente en las THBs al grupo amino. La reducción tuvo lugar en presencia de LiAlH_4 en THF seco, y las THBs se obtuvieron con buenos rendimientos (50-80%).

Esquema 2.42. Síntesis de las tetrahydrobenzazepinas NH₂-terminal.


64 R = H, n = 1
65 R = H, n = 3
66 R = H, n = 5
71 R = OMe, n = 1
72 R = OMe, n = 3
73 R = OMe, n = 5
78 R = Cl, n = 1
79 R = Cl, n = 3
80 R = Cl, n = 5
85 R = F, n = 1
86 R = F, n = 3
87 R = F, n = 5

67 R = H, n = 1
68 R = H, n = 3
69 R = H, n = 5
74 R = OMe, n = 1
75 R = OMe, n = 3
76 R = OMe, n = 5
81 R = Cl, n = 1
82 R = Cl, n = 3
83 R = Cl, n = 5
88 R = F, n = 1
89 R = F, n = 3
90 R = F, n = 5

Los espectros de RMN muestran una parte alifática compleja, pero todos los datos correlacionan muy bien entre los distintos derivados de cadenas alifáticas similares. En la siguiente figura indicamos los desplazamientos químicos de los hidrógenos y carbonos en estas cadenas.


Figura 2.8. Datos característicos de RMN de las cadenas lineales de los aminoderivados sintetizados. Desplazamientos químicos en ppm de ¹H-RMN en rojo y de ¹³C-RMN en azul.

Los hidrógenos y carbonos del esqueleto de tetrahydrobenzazepina no se ven muy afectados por la transformación del grupo terminal de la cadena (Figura 2.9.).

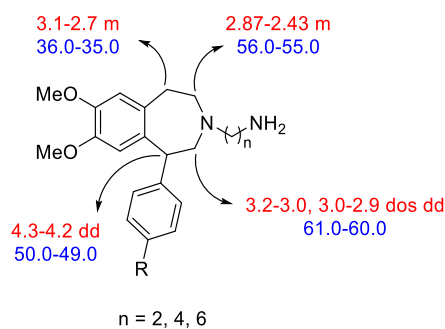


Figura 2.9. Datos más relevantes de RMN de las tetrahydrobenzazepinas NH₂-terminal. Desplazamientos químicos en ppm de ¹H-RMN en rojo y de ¹³C-RMN en azul.

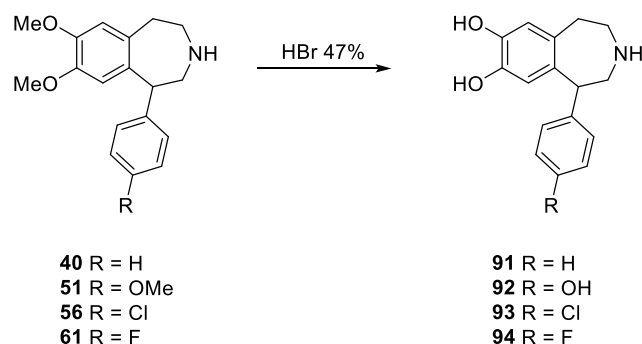
2.2.3.4. O-desmetilación de las tetrahydrobenzazepinas

Como ya se ha comentado anteriormente, la presencia de los grupos hidroxilos libres dota a las tetrahydrobenzazepinas de una mayor afinidad frente a receptores dopaminérgicos.²⁴ Por ello, y con el fin de medir su actividad frente a estos receptores, se prepararon los derivados desmetilados.

Obtención de las nor-tetrahydrobenzazepinas 91-94

La liberación de los grupos hidroxilos de las nor-tetrahydrobenzazepinas se abordó mediante el empleo de HBr al 47% y bajo las condiciones descritas en la parte experimental. Las THBs hidroxiladas se obtienen con unos rendimientos de moderados a buenos (48-85%).

Esquema 2.43. Síntesis de las nor-tetrahydrobenzazepinas 91-94.



Las estructuras de estas THBs se analizaron por RMN y el dato más significativo es la ausencia en los espectros de las señales de los metoxilos, ya que las restantes señales son similares a la de los compuestos de partida, teniendo en cuenta las

²⁴ a) J. Neumeyer, N.S. Kula, J. Bergman, R.J. Baldessarini, *Eur. J. Pharm.* **2003**, *474*, 137–140. b) A. Zhang, J.L. Neumeyer, R.J. Baldessarini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 247–302. c) J. Zhang, B. Xiong, X. Zhen, A. Zhang, *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 272–294.

diferencias que introduce el cambio de disolvente empleado al registrar los espectros, debido al aumento de polaridad de las THBs.

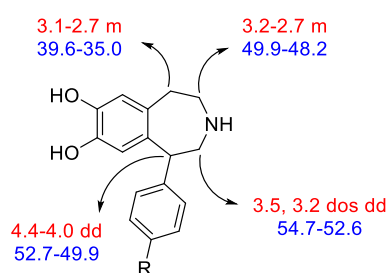
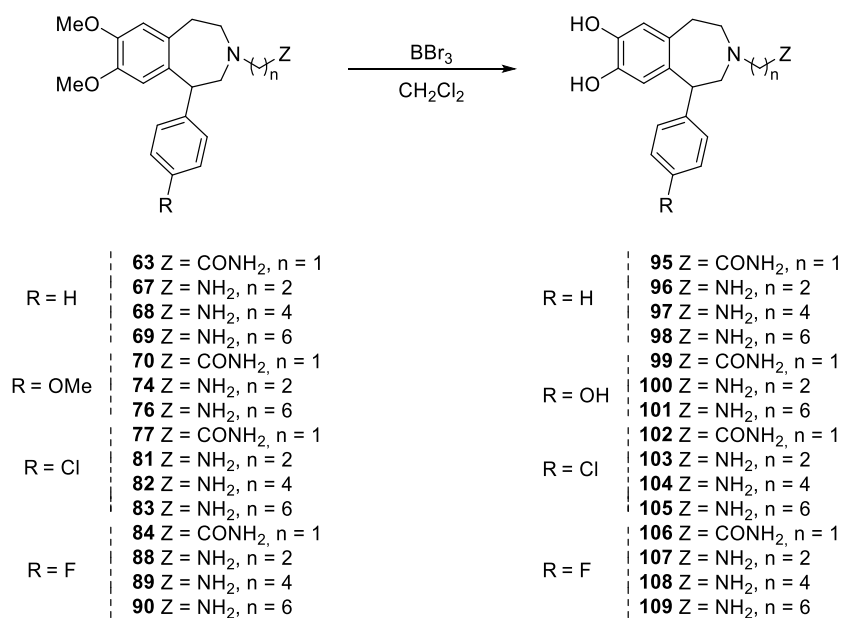


Figura 2.10. Datos más relevantes de RMN de las tetrahydrobenzazepinas dihidroxiladas. Desplazamientos químicos en ppm de ^1H -RMN en rojo y de ^{13}C -RMN en azul.

Obtención de las tetrahydrobenzazepinas 95-110

La *o*-desmetilación de las tetrahydrobenzazepinas se llevó a cabo con tribromuro de boro en diclorometano y a temperatura ambiente, ya que el HBr podría reaccionar con los grupos Z presentes en las moléculas. Las THBs desmetiladas se obtuvieron en general con buenos rendimientos, si bien estos son menores a medida que se alarga la cadena.

Esquema 2.44. Síntesis de las tetrahydrobenzazepinas desmetiladas.



Bajo estas condiciones de reacción no se logró aislar la THB desmetilada proveniente de la THB **75** (ver Esquema 2.42.) ya que se obtuvo un crudo complejo del que no pudimos aislar el producto deseado.

Las estructuras de estas THBs se confirmaron por RMN y al igual que hemos comentado anteriormente, el dato más significativo es la ausencia en los espectros de las señales de los metoxilos. Las restantes señales son similares y correlacionan muy bien con la de los compuestos de partida, teniendo en cuenta las diferencias que introduce el cambio de disolvente.

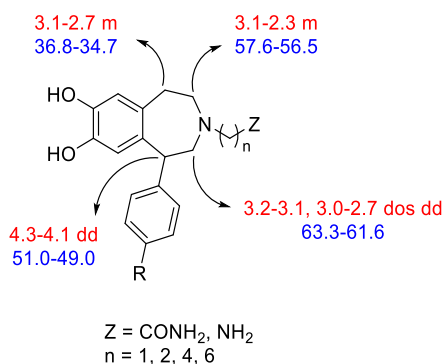


Figura 2.11. Datos más relevantes de RMN de las tetrahydrobenzazepinas *N*-alquiladas dihidroxiladas. Desplazamientos químicos en ppm de ¹H-RMN en rojo y de ¹³C-RMN en azul.

2.2.3.5. Evaluación de la actividad dopaminérgica de las tetrahydrobenzazepinas desmetiladas

La presencia de grupos hidroxilos en el anillo A de la tetrahydro-3-benzazepina es un requisito estructural para la obtención de moléculas selectivas de los receptores D₁.²⁵ Por ello, se han evaluado la actividad dopaminérgica de las moléculas representadas en la Figura 2.12.

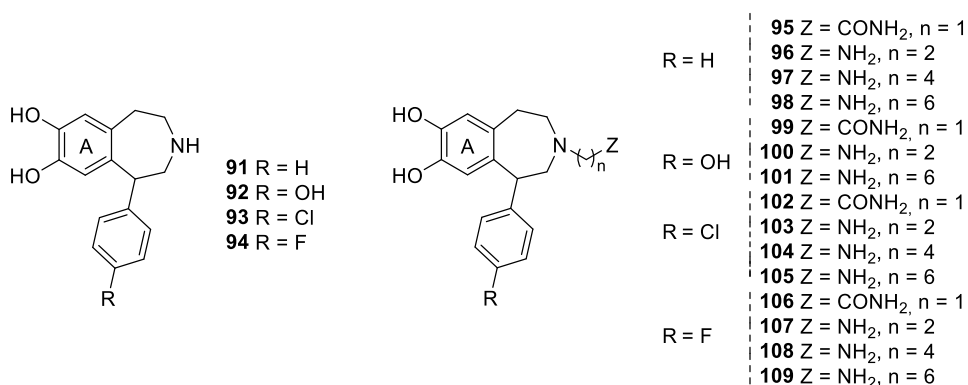


Figura 2.12. Moléculas sintetizadas evaluadas frente a receptores dopaminérgicos.

²⁵ W.L. 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.

En primer lugar, se realizan los ensayos de competición de unión a los receptores D₁ y D₂ de los compuestos **91-94** a una concentración fija (10⁻⁶M), para determinar la capacidad que tienen estos compuestos de desplazar el radioligando selectivo para cada receptor dopaminérgico (Figura 2.13.).

Las *nor*-tetrahidrobenzazepinas **91**, **93** y **94**, mostraron una afinidad similar para el receptor D₁, desplazando al radioligando en un porcentaje del 53-62%. Sin embargo, la *nor*-tetrahidrobenzazepina **92** no mostró afinidad por ninguno de los receptores dopaminérgicos, desplazando un 20% del radioligando para D₁ y un 1% para D₂.

Los compuestos **91**, **93** y **94**, que fueron capaces de desplazar más del 50% del radioligando, se estudiarán mediante experimentos de competición en el rango de concentración de 10⁻⁴ M a 10⁻¹⁰ M.

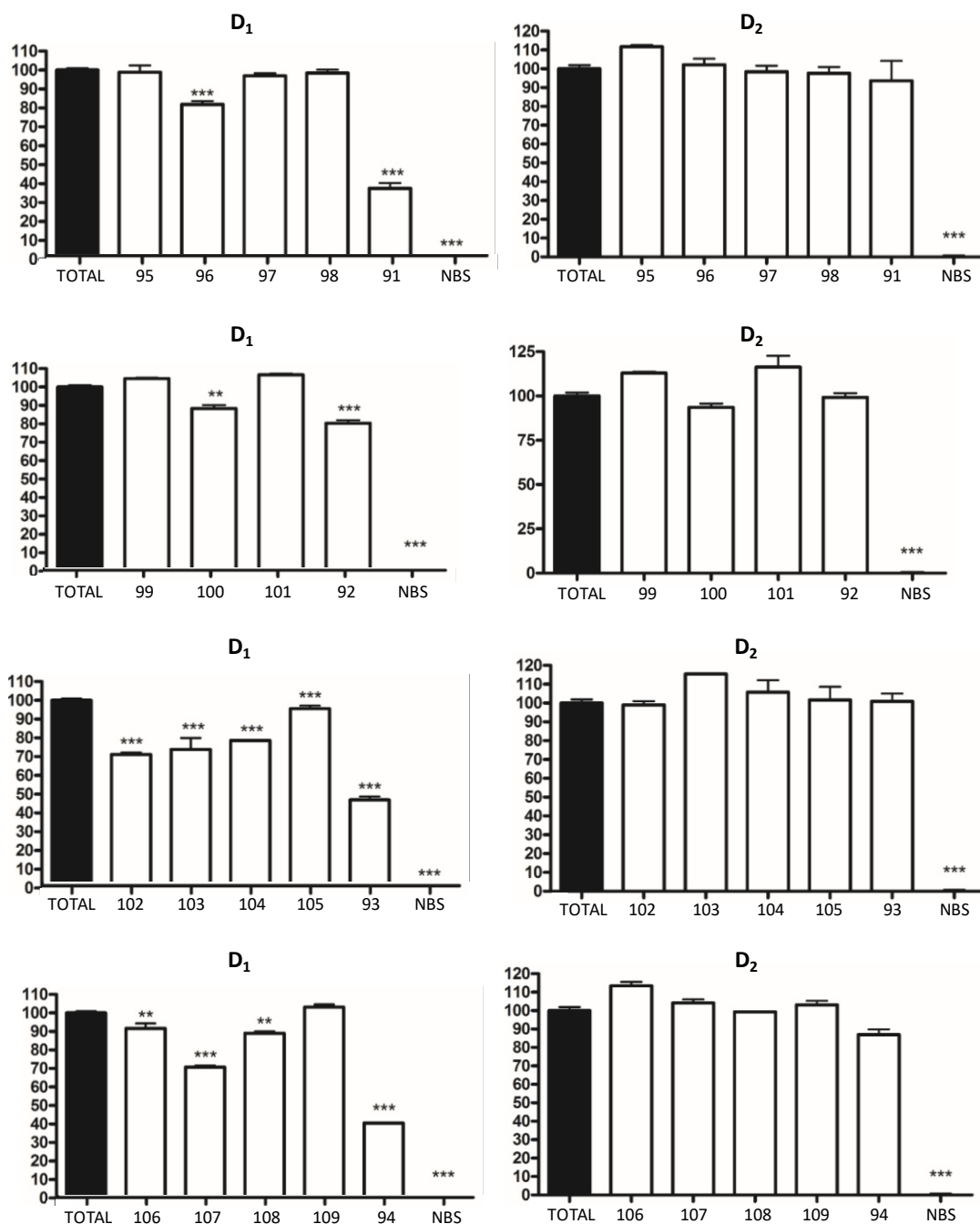


Figura 2.13. Ensayo de selección para identificar las tetrahydro-3-benzazepinas con afinidad por receptores tipo D₁ y tipo D₂ usando [³H]-SCH 23390 (0.7 nM) y [³H]-espiperona (0.15 nM), respectivamente. Los datos mostrados son valores medios de tres experimentos independientes, cada uno realizado en duplicados ± SEM, y se expresan como porcentajes de unión total (barras negras). La unión no específica (NBS) se determinó en presencia de Butaclamol (1 μM) o Sulpirida (10 μM). 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.

Una vez estudiadas las *nor*-tetrahydrobenzazepinas, se procedió a evaluar los compuestos *N*-alquilados **95-109** con objeto de estudiar cómo afecta el sustituyente en el átomo de nitrógeno en los datos de actividad. En ninguno de los casos mostraron afinidad por los receptores dopaminérgicos, ya que no se desplazó más del 30% del radioligando para el receptor D₁ ni más del 6% para el receptor D₂. Por lo que, se puede concluir que la introducción de un sustituyente en el átomo de nitrógeno ha tenido un efecto negativo en los datos de afinidad de estos compuestos (Figura 2.13.).

CAPÍTULO 3

Modificación de superficies de silicio con adsorbatos orgánicos





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3. MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO CON ADSORBATOS ORGÁNICOS

3.1. ANTECEDENTES

3.1.1. Modificación de superficies de silicio

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.2.1. Unión de adsorbatos a superficies de silicio H-Si(111)

3. MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO CON ADSORBATOS ORGÁNICOS

3.1. ANTECEDENTES

La construcción de estructuras a escala nanométrica mediante la modificación de superficies con derivados orgánicos, con objeto de poder estudiar sus propiedades físico-químicas y de diseñar nuevos materiales, es un campo de gran interés en la actualidad.

La formación de monocapas orgánicas ha supuesto un gran avance en la fabricación de ensamblajes en superficies con un control a nivel molecular.¹ El control selectivo de la superficie permite la incorporación de diferentes moléculas formando una monocapa, la cual posteriormente puede ser modificada con biomoléculas, proteínas u otros derivados de interés. Estas superficies modificadas se han utilizado ampliamente como biosensores. Para ello, es necesario dotar a la monocapa orgánica de resistencia a la adsorción no específica de proteínas.

La posterior derivatización de la monocapa formada se ha convertido en uno de los métodos más empleados para la obtención de ensamblajes complejos en superficies metálicas.² Este método presenta como ventaja la posibilidad de inmovilizar moléculas incompatibles con las condiciones de formación de estas monocapas, especialmente las moléculas biológicas,³ que pueden ser incorporadas tras la formación de la monocapa.

A continuación, nos vamos a centrar en las superficies de silicio, que son las más empleadas para la formación de monocapas orgánicas.

¹ a) J.J. Gooding, F. Mearns, W.R. Yang, J.Q. Liu, *Electroanalysis*. **2003**, *15*, 81-96. b) D.D.M. Wayner, R.A. Wolkov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *2*, 23-34.

² a) S. Dutta, M. Perring, S. Barrett, M. Mitchell, P.J.A. Kenis, N.B. Bowden, *Langmuir*. **2006**, *22*, 2146-2155. b) T. Böcking, K.A. Kilian, K. Gaus, J.J. Gooding, *Langmuir*. **2006**, *22*, 3494-3496.

³ a) Z. Lin, T. Strother, W. Cai, X. Cao, L.M. Smith, R.J. Hamers, *Langmuir*. **2002**, *18*, 788-796. b) Y. Coffinier, C. Olivier, A. Perzyna, B. Grandidier, X. Wallart, J.O. Durand, O. Melnyk, D. Stiévenard, *Langmuir*. **2005**, *21*, 1489-1496.

3.1.1. Modificación de superficies de silicio

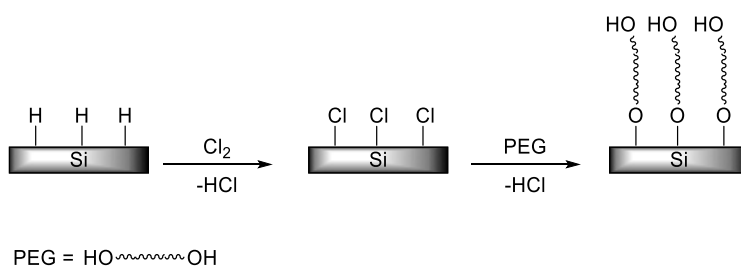
Las monocapas orgánicas se han incluido en multitud de sustratos como son Si,⁴ SiO₂, Au,⁵ diamante,⁶ TiO₂⁷ entre otros.

Las superficies de silicio, como sustratos, han sido extensamente estudiadas en los últimos años por las numerosas ventajas que presentan para el ensamblaje de moléculas orgánicas en superficies metálicas (apartado 1.1.3.2.).

3.1.1.1. Modificación de superficies de silicio vía hidrosililación

La incorporación de moléculas orgánicas sobre superficies de silicio se lleva a cabo principalmente mediante la formación de un enlace Si-O. Un ejemplo de ello es la preparación de superficies de silicio Si-Cl mediante clorinación de superficies de silicio hidrógeno terminal (Si-H), a la que se une el adsorbato con un grupo OH terminal⁸ mediante la formación de un enlace Si-O (Esquema 3.1.).

Esquema 3.1. Modificación de superficies de silicio (111) mediante la formación de un enlace Si-O.



Sin embargo, se ha demostrado que la hidrosililación directa de 1-alquenos sobre superficies de silicio hidrógeno terminal (Si-H) produce monocapas más robustas debido a la naturaleza del enlace Si-C, que es más estable a la hidrólisis que el enlace Si-O. Las monocapas formadas por este método presentan una alta densidad de empaquetamiento, lo cual impide la oxidación de la misma y por tanto su pasivación, además se caracterizan por su alta uniformidad.

⁴ J. Terry, M.R. Linford, C. Wigren, R.Y. Cao, P. Pianetta, C.E.D. Chidsey, *J. Appl. Phys.* **1999**, *85*, 213-221.

⁵ M. Sánchez-Molina, A. Díaz, E. Sauter, M. Zharnikov, J.M. López-Romero, *Appl. Surf. Sci.* **2019**, *470*, 259-268.

⁶ T.L. Clare, B.H. Clare, B.M. Nichols, N.L. Abbott, R.J. Hamers, *Langmuir*. **2005**, *21*, 6344-6355.

⁷ B. Li, R. Franking, E.C. Landis, H. Kim, R.J. Hamers, *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2009**, *1*, 1013-1022.

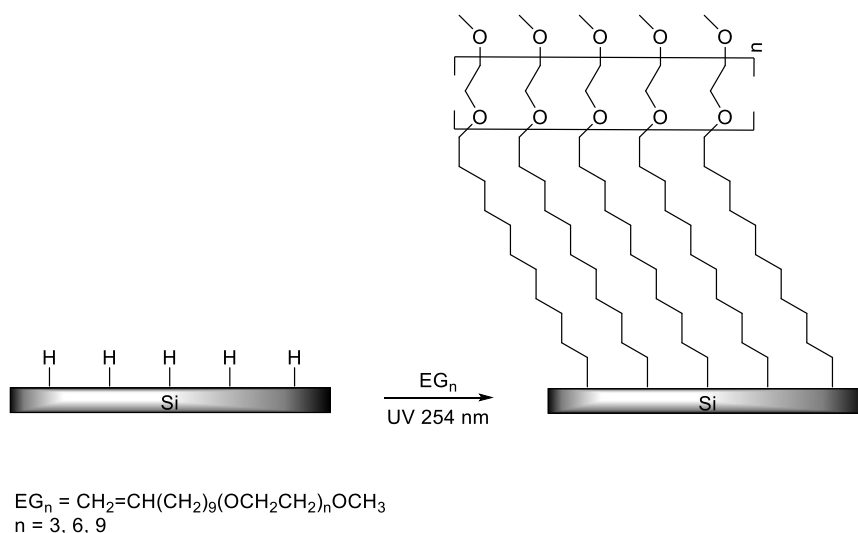
⁸ X.Y. Zhu, Y. Jun, D.R. Staarup, R.C. Major, S. Danielson, V. Boiadjev, W.L. Gladfelter, B.C. Bunker, A. Guo, *Langmuir*. **2001**, *17*, 7798-7803.

proteínas, y otras importantes aplicaciones en el campo de la enzimología y nanotecnología.¹⁰

Sin embargo, la adsorción de proteínas a las superficies se puede producir por fuerzas electrostáticas y de van der Waals, a través de interacciones hidrofóbicas y cambios conformacionales. Por lo tanto, los métodos estándares empleados para el anclaje de proteínas no son eficientes debido al alto porcentaje de unión no específica encontrada. Un método versátil para reducir de forma efectiva la unión no específica de proteínas es el uso de superficies modificadas con monocapas de oligo- o polietilenglicoles (OEG, PEG).¹¹ Yam¹² y colaboradores prepararon monocapas resistentes a proteínas por reacción de hidrosililación directa de oligoetilenglicoles alquénil terminales a superficies de silicio (111) hidrógeno terminales (Si-H).

Este grupo estudió la formación de monocapas de OEG mediante hidrosililación fotoinducida empleando como productos de partida tres alquenos diferentes (Esquema 3.3.). Se demostró que se pueden preparar monocapas alquílicas presentando grupos OEG con excelentes resultados en cuanto a la homogeneidad y a la distribución de las moléculas en la superficie.

Esquema 3.3. Esquema de la preparación de monocapas de OEG mediante hidrosililación fotoinducida.



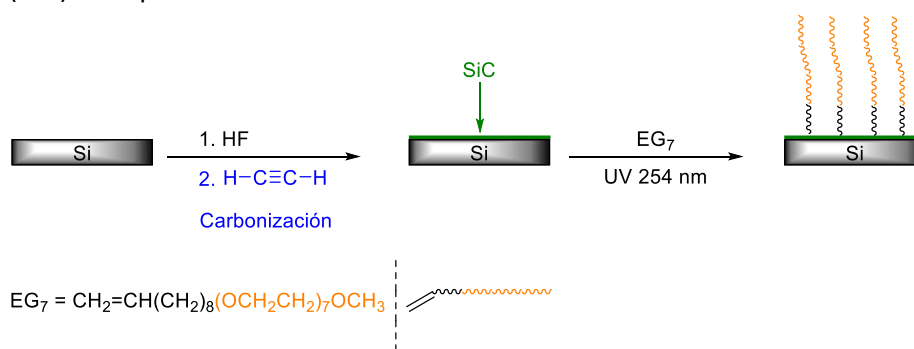
¹⁰ a) G.F. Zheng, F. Patolsky, Y. Cui, W.U. Wang, C.M. Lieber, *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1294-1301. b) S.F. Kingsmore, *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2006**, *5*, 310-320. c) B.P. English, W. Min, A.M. van Oijen, K.T. Lee, H. Sun, B.J. Cherayil, S.C. Kou, X.S. Xie, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 87-94. d) U. Bilitewski, *Anal. Chim. Acta* **2006**, *568*, 232-247. e) G. Dräger, C. Kiss, U. Kunz, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3657-3664.

¹¹ J. Groll, E.V. Amirgoulova, T. Ameringer, C.D. Heyes, C. Röcker, G.U. Nienhaus, M. Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4234-4239.

¹² C.M. Yam, J.M. López-Romero, J. Gu, C. Cai, *Chem. Comm.* **2004**, *0*, 2510-2511.

A pesar de que estas monocapas son más estables que las monocapas de siloxanos, la hidrólisis no se puede evitar bajo condiciones fisiológicas debido a la oxidación gradual que sufre la superficie de silicio. Estos autores plantearon recubrir las superficies de silicio con una película de SiC inerte para evitar este inconveniente.¹³ De tal manera, generaron esta película por exposición de la superficie con acetileno, que fue la fuente de carbono para la reacción de carbonización. A continuación, se oxidó el carbono extra por introducción de oxígeno y se expuso la superficie a plasma de hidrógeno para eliminar los restos de óxidos y generar la superficie de silicio hidrógeno terminal (Si-H). A esta superficie se incorporó un OEG alquenal terminal (EG₇) por irradiación UV a 254 nm durante 4 horas.

Esquema 3.4. Carbonización de superficies de silicio y unión fotoquímica del OEG alquenal terminal (EG₇) en la película de SiC.



3.1.1.2. Modificación de superficies de silicio por reacción tipo “click”

Otra metodología para la construcción de ensamblajes moleculares en superficies, es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu(I). Esta metodología designada por Sharpless¹⁴ como reacción “click”, consiste en la formación de 1,2,3-triazoles por el acoplamiento de azidas a alquinos.

La reacción “click” es versátil y selectiva, produce elevados rendimientos, no requiere de purificaciones y no se ve afectada por parámetros de reacción como son el disolvente, la temperatura o la presencia de oxígeno.

Rohde¹⁵ y colaboradores publicaron el primer trabajo basado en la reacción “click” aplicada a superficies de silicio. Ellos sintetizaron una benzoquinona azido terminal que podía ser unida por reacción “click” a una superficie de silicio alquínil terminal. Esta benzoquinona ya anclada a superficie se activó por reducción

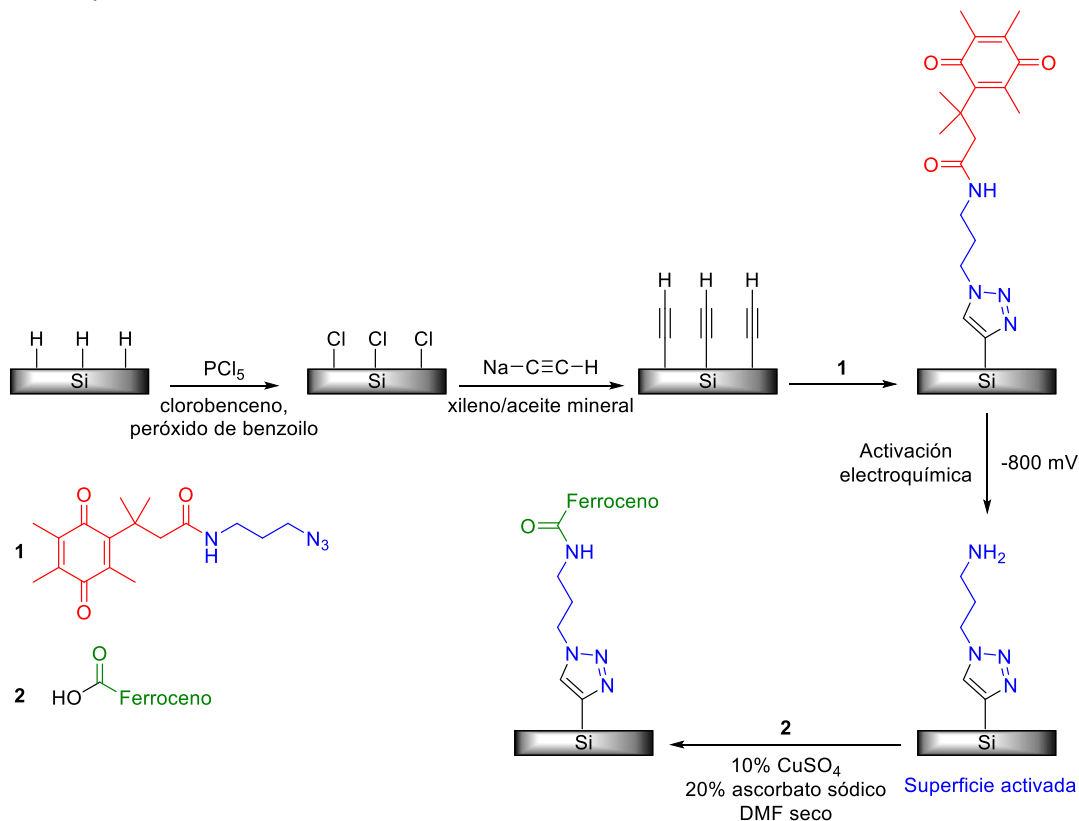
¹³ G. Qin, R. Zhang, B. Makarenko, A. Kumar, W. Rabalais, J.M. López-Romero, R. Rico, C. Cai, *Chem. Comm.* **2010**, 46, 3289-3291.

¹⁴ H.C. Kolb, M.G. Finn, B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

¹⁵ R.D. Rohde, H.D. Agnew, W.S. Yeo, R.C. Bailey, J.R. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9518-9525.

electroquímica, obteniéndose un grupo amino terminal que permitió la unión selectiva del ferroceno.

Esquema 3.5. Etapas química y electroquímica involucradas en la activación y funcionalización de una superficie de silicio (111).

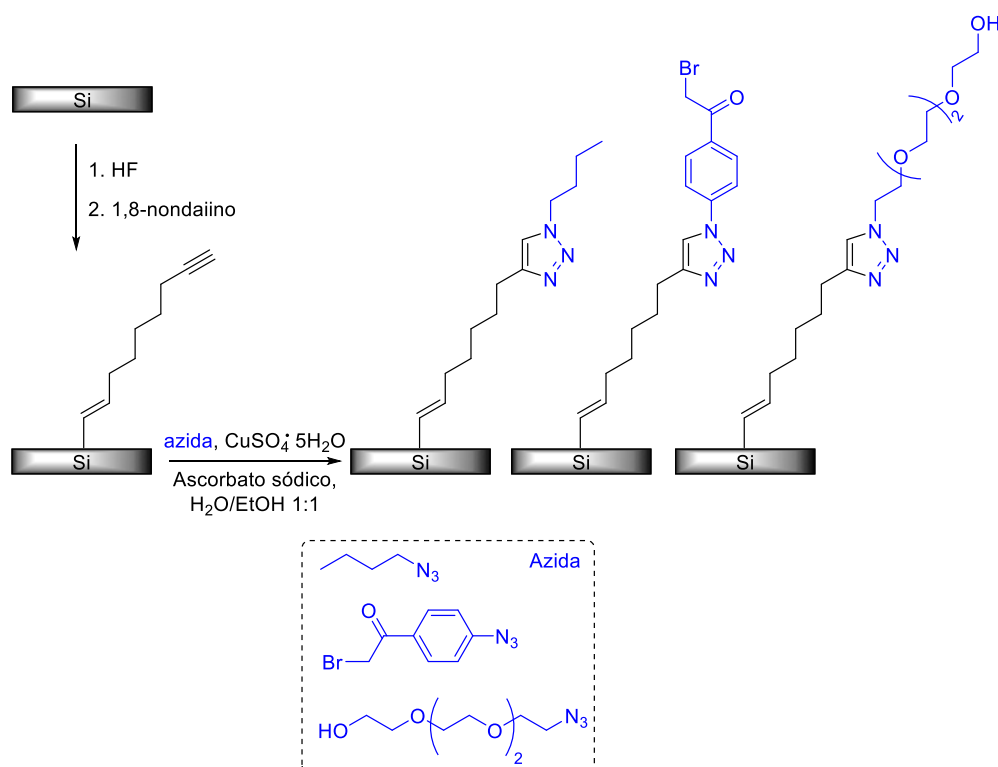


Sin embargo, el porcentaje de recubrimiento de benzoquinona conseguido fue del 7% debido a la alta densidad de empaquetamiento de los alquinos en la superficie, por lo que la posterior inmovilización de la benzoquinona vía la formación de las especies triazol se vió dificultada por el impedimento estérico.

Posteriormente, Ciampi¹⁶ y colaboradores lograron la modificación de superficies vía reacción “click” con rendimientos de moderados a altos. Para ello, eligieron 1,8-nonadiino como producto de partida debido a que la longitud de la cadena carbonada actuaba como espaciador, a la simetría que presenta y a su disponibilidad comercial. Tras generar la monocapa alquínica terminal en la superficie de silicio por hidrosililación, procedieron a la reacción “click” de estos alquinos con azidas de distinta naturaleza (alquílica, aromática y con resto tetraetilenglicol).

¹⁶ S. Ciampi, T. Böcking, K.A. Kilian, M. James, J.B. Harper, J.J. Gooding, *Langmuir*. **2007**, *23*, 9320-9329.

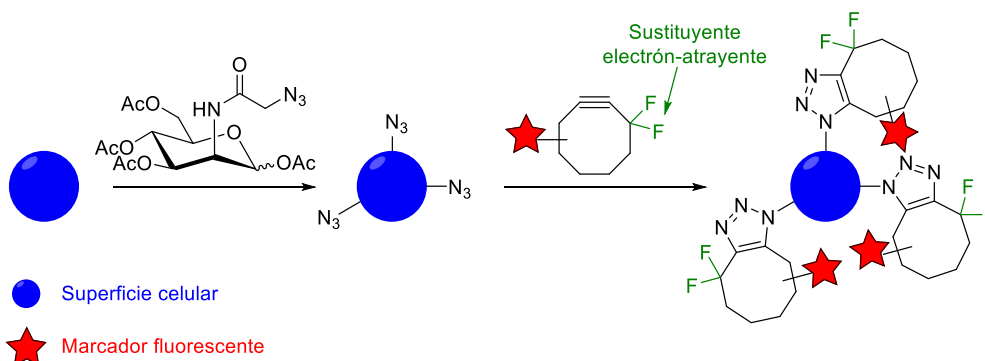
Esquema 3.6. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen en superficies de silicio (100) alquil terminal.



Los resultados obtenidos evidenciaron la utilidad y versatilidad de esta estrategia para preparar superficies de silicio modificadas.

En los últimos años, se han desarrollado variantes de la reacción “click” donde no se emplea Cu(I) como catalizador debido a su citotoxicidad para algunas proteínas. Bertozzi¹⁷ y colaboradores emplearon ciclooctinos funcionalizados, con lo que la reacción “click” tuvo lugar en ausencia de Cu(I) debido a la disminución de la tensión del anillo de ocho miembros. Ellos combinaron la tensión del anillo y la introducción de un sustituyente electrón-atrayente (fracción difluorometil) para incrementar la sensibilidad de los ciclooctinos a las azidas.

¹⁷ J.M. Baskin, J.A. Prescher, S.T. Laughlin, N.J. Agard, P.V. Chang, I.A. Miller, A. Lo, J.A. Codelli, C.R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 16793-16797.

Esquema 3.7. Reacción “click” libre de cobre desarrollada por Bertozzi y colaboradores.

Otra alternativa a la reacción “click” original es una ciclación 1,3-dipolar fotoinducida donde se obtiene un anillo de tetrazol, el cual es fluorescente y permite la monitorización del progreso de la reacción.¹⁸

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.2.1. Unión de adsorbatos a superficies de silicio H-Si(111)

En base a los resultados descritos en bibliografía,¹⁹ las moléculas alquénil terminales disueltas en disolventes orgánicos pueden ser empleadas para la preparación de monocapas orgánicas en superficies de silicio hidrógeno terminales.

Por ello, en este capítulo procedemos a la formación de monocapas en superficies de silicio con moléculas orgánicas, previamente sintetizadas, que presentan un grupo alquénil terminal o azido terminal.

3.2.1.1. Unión de la tetrahydroisoquinolina **14** a superficies de silicio H-Si(111) vía hidrosililación

Para estudiar las condiciones de unión de estas moléculas alquénil terminales a superficies de silicio mediante una reacción de hidrosililación, se eligió la molécula **14** como adsorbato por su menor complejidad estructural y sintética.

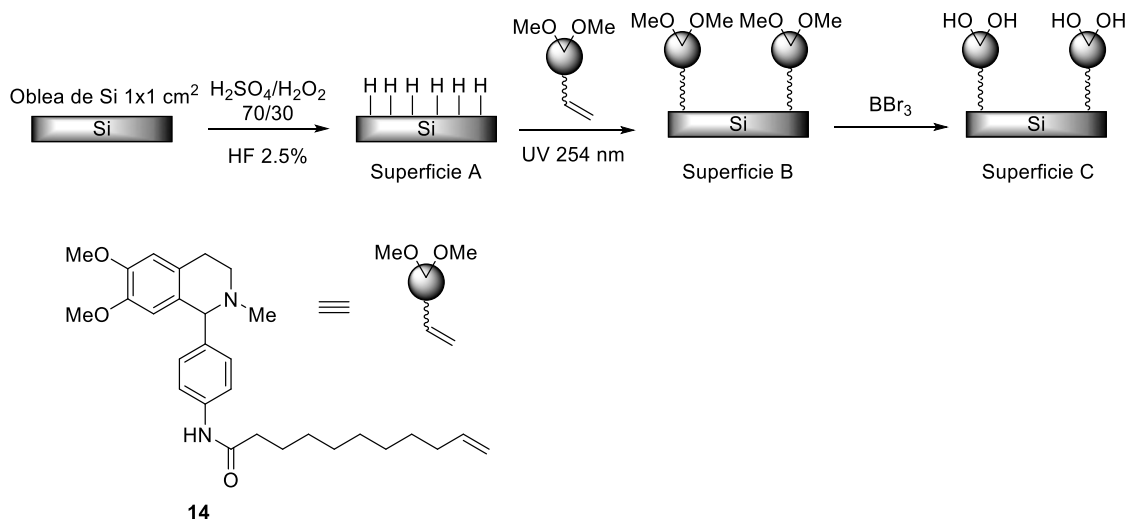
Para ello, se abordó la unión del compuesto **14** a superficies de silicio mediante el depósito de una gota del compuesto disuelto en DMSO o tolueno sobre una superficie de silicio H-Si(111) de 1 x 1 cm², previamente preparada según el procedimiento descrito en la parte experimental (5.5.1.). La superficie se colocó en una cámara de vacío,

¹⁸ J.F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182-2185.

¹⁹ A.B. Sieval, V. Vleeming, H. Zuilhof, E.J.R. Sudhölter, *Langmuir*. **1999**, *15*, 8288–8291.

provista de una célula de cuarzo, para llevar a cabo la hidrosililación fotoinducida de la superficie con luz UV a 254 nm (Esquema 3.8.).

Esquema 3.8. Representación esquemática de la unión de **14** a superficies de silicio H-Si(111) por reacción de hidrosililación directa fotoinducida.



La inmovilización de la tetrahidroisoquinolina **14** en superficies de silicio se realizó usando DMSO y tolueno como disolventes, cuatro tiempos de irradiación distintos (30 minutos, 1, 2 y 4 horas) y dos condiciones de presión diferentes (presión atmosférica y 0.1 mbar), con el objetivo de encontrar las mejores condiciones para lograr el mayor rendimiento en el proceso de unión y la mayor homogeneidad de la superficie modificada.

La unión del compuesto **14** se analizó por XPS (Figura 3.1. A-F). El rendimiento del proceso de unión se determinó a través de la relación de átomos C/N, obtenida del espectro de XPS para las distintas condiciones de reacción estudiadas.

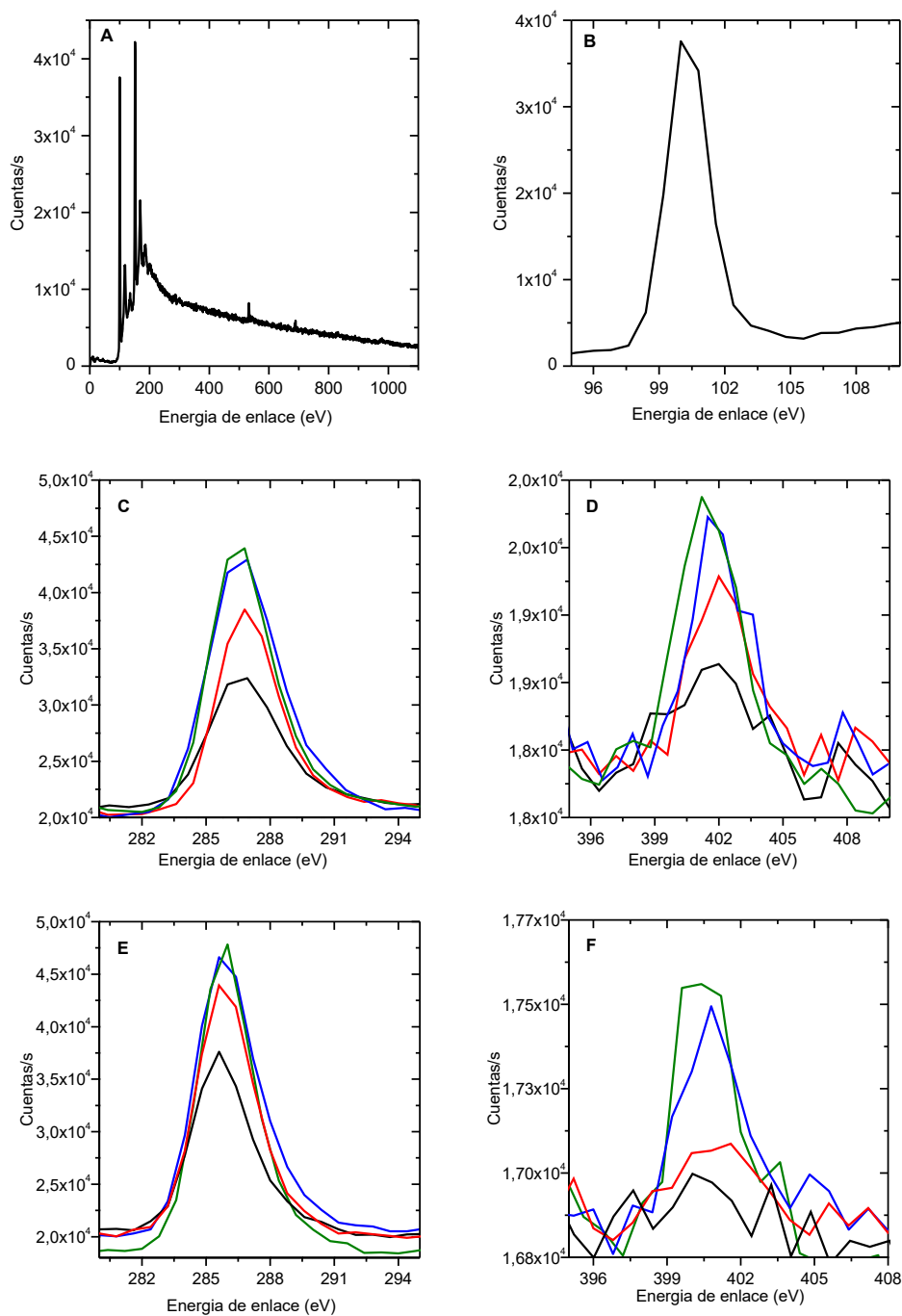


Figura 3.1. A) Espectro de XPS y B) Espectro de XPS de alta resolución de Si2p de la superficie de silicio H-Si(111) sin tratar. XPS de las superficies de silicio H-Si(111) modificadas: C) Picos C1s y D) N1s a 30 minutos (línea negra), 1 hora (línea roja), 2 horas (línea azul) y 4 horas (línea verde) de irradiación UV para el compuesto **14** disuelto en DMSO a presión atmosférica. E) Picos C1s y F) N1s a 30 minutos (línea negra), 1 hora (línea roja), 2 horas (línea azul) y 4 horas (línea verde) de irradiación UV para el compuesto **14** disuelto en tolueno a presión atmosférica.

El espectro de XPS correspondiente a la superficie de silicio H-Si(111) sin tratar, sólo muestra un pico estrecho a 99.3 eV (Si2p) y no se aprecian especies de SiO_x²⁰ en la región de 102-104 eV, ni picos correspondientes a C1s y N1s (Figura 3.1. A y B). La Figura 3.1. muestra también el análisis de XPS para las superficies irradiadas 30 minutos (línea negra), 1 hora (línea roja), 2 horas (línea azul) y 4 horas (línea verde) a presión atmosférica, para el compuesto **14** disuelto en DMSO (Figura 3.1. C y D) y tolueno (Figura 3.1. E y F), respectivamente. Como se puede observar, en todos los casos la intensidad de la señal de XPS aumenta con el tiempo de irradiación, lo cual sugiere una mayor cantidad de adsorbato **14** incorporado a la superficie de silicio. Para cuantificar el rendimiento de la reacción de hidrosililación calculamos la proporción C/N derivada de los resultados de XPS.²⁰ Con esta proporción se determinó el porcentaje de recubrimiento de la superficie (X%) usando la ecuación siguiente:

$$(C/N)_{XPS} = [(29 + 2)/(29X\% + 2X\%)] \times (C/N)_{\text{estequiométrico}} \quad (1)$$

siendo (C/N)_{XPS} la relación atómica obtenida por XPS, 29 y 2 los átomos de C y N, presentes en la tetrahydroisoquinolina **14**, y (C/N)_{estequiométrico} la proporción estequiométrica entre ambos átomos, siendo 14.5 para este compuesto.

La Tabla 3.1. muestra la proporción C/N y los rendimientos de reacción a 30 minutos, 1, 2 y 4 horas del proceso de unión en las distintas condiciones estudiadas, mientras que la Figura 3.2. representa el rendimiento de unión según el tiempo de irradiación, usando DMSO y tolueno como disolventes.

En ambos disolventes a presión atmosférica, el rendimiento de unión del compuesto **14** a la superficie de silicio aumentó con el tiempo de irradiación, obteniéndose el valor máximo a las 2 horas de irradiación llegando al 71% en DMSO y 55% en tolueno. La cantidad de compuesto presente en la gota depositada sobre las superficies se mantiene constante en ambos casos, por tanto, la diferencia en la cantidad de producto unida es debida a la mejor solubilidad del compuesto **14** en DMSO y a su mayor constante dieléctrica comparada con el tolueno, 46.7 frente 2.38.

²⁰ G. Qin, C. Santos, W. Zhang, Y. Li., A. Kumar, U. J. Erasquin, K. Liu, P. Muradov, B. W. Trautner, C. Cai, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16432-16441.

Tabla 3.1. Rendimientos derivados de XPS de la unión del compuesto **14** a sustratos de silicio H-Si(111).

Tiempo de irradiación	DMSO/P. atmosférica		Tolueno/P. atmosférica		DMSO/0.1 mbar	
	C/N _{XPS}	Rendimiento (%)	C/N _{XPS}	Rendimiento (%)	C/N _{XPS}	Rendimiento (%)
30 min	39.7	36.6	106.5	13.6	35.9	40.4
1 h	27.4	52.9	57.5	25.2	26.8	57.1
2 h	20.7	70.1	27.2	53.2	18.8	77.1
4 h	20.3	71.5	25.3	55.1	18.5	78.4

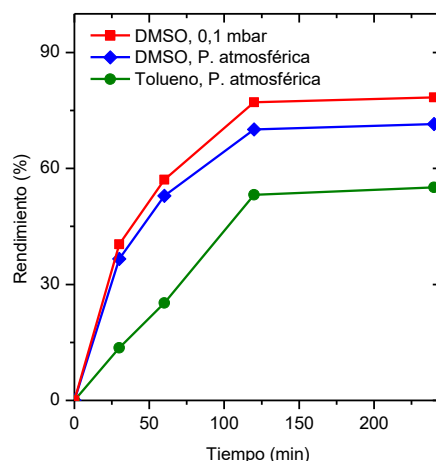


Figura 3.2. Rendimiento de la unión del compuesto **14** a superficies de silicio H-Si(111) (%) a presión atmosférica en DMSO (♦) y en tolueno (●) a 0.1 mbar en DMSO (■), monitorizado por la relación C/N obtenida en la monocapa después de varios tiempos de reacción (Tabla 3.1.).

El elevado punto de ebullición del DMSO (189°C) nos permitió llevar a cabo el proceso de unión a presión reducida (0.1 mbar). En la Figura 3.3. se muestra el análisis de las regiones de XPS para C1s del compuesto **14** unido a 0.1 mbar e irradiado durante 4 horas. La señal C1s se deconvolucionó, empleando un valor de anchura a media altura (fwhm) de 1.5, en cuatro picos asignados como 288.7 eV (O=C-N), 287.2 eV (C-O), 286.0 eV (C-N) y 284.8 eV (C-C). Estas especies son las esperadas para la estructura molecular de **14**.

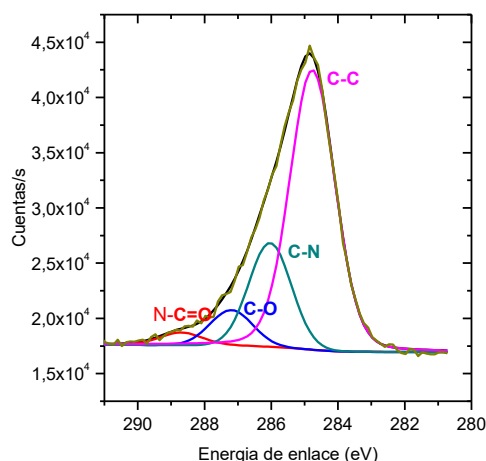


Figura 3.3. XPS de alta resolución de las regiones C1s para la superficie modificada con **14** a 0.1 mbar durante 4h.

Para cuantificar el rendimiento de la reacción de hidrosililación a presión reducida, se calculó la proporción C/N derivada de los resultados obtenidos de XPS (Figura 3.3.), y el porcentaje de recubrimiento de la superficie (X%) a través de la ecuación (1). Los resultados se incluyen en la Tabla 3.1.; como se puede observar en la Tabla 3.1. el rendimiento de unión del compuesto **14** en DMSO a 0.1 mbar aumentó de 40.4% a 30 minutos hasta 78.4% a 4 horas. Este hecho queda claramente visualizado en la Figura 3.2., lo cual muestra que el rendimiento de reacción y por tanto de recubrimiento es siempre menor a presión atmosférica (Figura 3.2., \blacklozenge) que a 0.1 mbar (Figura 3.2., \blacksquare). Este incremento puede ser atribuido a la presencia de O_2 durante el proceso de irradiación UV, el cual compite con las moléculas alquénil terminales por los sitios activos de la superficie generados por la radiación UV.²¹ Además, en ambos casos aumentó el rendimiento de reacción con el tiempo hasta un valor máximo, que coincide con el máximo recubrimiento posible de la superficie por el adsorbato. Este valor está condicionado por los impedimentos estéricos entre las moléculas orgánicas y su ángulo de unión a la superficie.

El análisis de XPS de la superficie modificada con la tetrahidrosioquinolina **14** confirmó la presencia de este compuesto en ella, obteniéndose un porcentaje de recubrimiento aproximadamente del 80 % cuando la reacción de hidrosililación se llevó a cabo a presión reducida (0.1 mbar), con un tiempo de irradiación de 2 a 4 horas y usando DMSO como disolvente. De estos resultados se dedujeron las condiciones

²¹ R.L. Cicero, M.R. Linford, C.E.D. Chidsey, *Langmuir*. **2000**, *16*, 5688–5695.

óptimas para llevar a cabo la reacción de hidrosililación con un máximo porcentaje de recubrimiento.

La morfología de la superficie funcionalizada con **14** se estudió por AFM. La Figura 3.4. A) y B) muestran imágenes de AFM en modo contacto de las superficies de silicio H-Si(111), antes y después de la unión de **14**. La homogeneidad de la capa después de la reacción de hidrosililación se observó por los detalles topográficos de la superficie de silicio, como indica la imagen de AFM (Figura 3.4. B). Los valores de la media cuadrática de la rugosidad (rms) son 0.692 y 1.25 nm para las superficie de silicio H-Si(111) sin tratar y modificada, respectivamente, lo cual sugiere la presencia de **14** en la superficie.

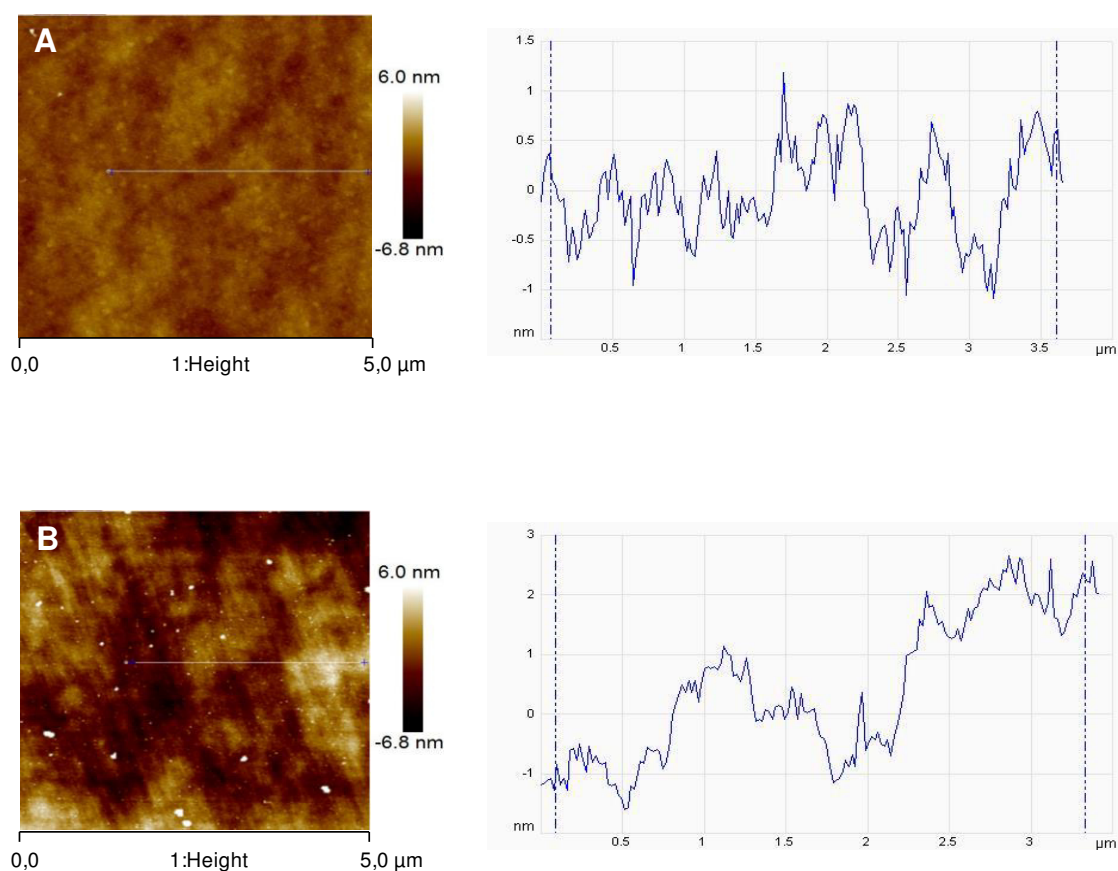


Figura 3.4. Imágenes de AFM en modo contacto ($5 \times 5 \mu\text{m}^2$) de las superficies de silicio H-Si(111) A) antes y B) después de la funcionalización con **14** bajo 4 horas de irradiación UV.

Las medidas de ángulo de contacto $\theta(\text{H}_2\text{O})$ se emplean normalmente para la monitorización de las propiedades de adsorción de proteínas en una superficie modificada.²² Aunque el ángulo de contacto no es comúnmente empleado para estudiar si la monocapa está ordenada o no, es una herramienta fácil y rápida para comparar

²² C.M. Yam, J. Gu, S. Li, C. Cai, *J. Colloid. Interface Sci*, **2005**, *285*, 711-718.

monocapas idénticas preparadas bajo diferentes condiciones.^{9,23} Como era esperado, para las superficies de silicio H-Si(111) funcionalizadas con **14**, el ángulo $\theta(\text{H}_2\text{O})$ varía en función del tiempo de irradiación UV; inicialmente, el ángulo de contacto medido fue $\theta(\text{H}_2\text{O}) = 85.3^\circ \pm 2^\circ$ para la superficie modificada a presión atmosférica y 30 minutos de irradiación. El ángulo de contacto aumentó hasta $\theta(\text{H}_2\text{O}) = 99.3^\circ \pm 2^\circ$ para la superficie tratada durante 1 hora debido a la mayor cantidad de **14** unido a la superficie (mayor hidrofobicidad).

Después de 2 horas de exposición a la radiación UV, el ángulo de contacto disminuyó hasta un valor de $\theta(\text{H}_2\text{O}) = 76.6^\circ \pm 3^\circ$. Esta reducción se puede explicar por la presencia de oxígeno durante la reacción de hidrosililación que probablemente oxide la superficie libre a SiO_2 , reduciendo notablemente el valor del ángulo de contacto. La presencia de la especie SiO_2 se confirmó mediante los espectros de XPS de Si2p de la superficie modificada con **14** para 2 y 4 horas de irradiación, donde aparece una señal a 103 eV la cual corresponde con la especie SiO_2 . La situación cambió cuando el proceso de unión se llevó a cabo a 0.1 mbar de presión. Inicialmente, el ángulo de contacto fue similar comparado con el caso previo a 30 minutos ($81.6^\circ \pm 1^\circ$), sin embargo debido a que la reacción se lleva a cabo con un bajo nivel de oxígeno, el ángulo de contacto aumentó para 1 y 2 horas de reacción de hidrosililación hasta $\theta(\text{H}_2\text{O}) = 86.8^\circ \pm 1^\circ$ y $99.8^\circ \pm 2^\circ$, respectivamente. Cuando el oxígeno es eliminado antes del proceso de unión con luz UV, la especie SiO_2 no se forma, como se confirmó por el aumento en el ángulo de contacto, además de por la ausencia de la señal a 103 eV en el espectro de XPS. Además, es importante destacar que la superficie modificada con **14** mantuvo un ángulo de contacto superior a 90° incluso después de dos semanas almacenada a temperatura ambiente, lo que se puede considerar una prueba de la estabilidad de la capa covalente formada.

Como ya se ha comentado previamente, la presencia de grupos hidroxilos libres en el anillo de tetrahydroisoquinolina es fundamental para promover la interacción dopaminérgica. Por ello, se abordó la desprotección de los grupos metoxilos presentes en **14** tratando con BBr_3 la superficie modificada con **14** después de 4 horas de irradiación a 0.1 mbar (Superficie B, Esquema 3.8.). La desprotección se logró después de 15 minutos con el ácido de Lewis a -78°C . Los cambios químicos producidos en la superficie se analizaron por la medida del ángulo de contacto, que mostró un importante descenso de alrededor de 21° con respecto a la superficie metilada, obteniéndose $\theta(\text{H}_2\text{O}) = 78^\circ \pm 1^\circ$ para la superficie con hidroxilos libres, lo cual se explica

²³ A.B. Sieval, A.L. Demirel, J.W.M. Nissink, M.R. Linford, J.H. van der Maas, W.H.de Jeu, H. Zuilhof, E.J.R. Sudholter, *Langmuir*. **1998**, *14*, 1759-1768.

por el mayor carácter hidrofílico de los grupos hidroxilos presente en las moléculas.

Este hecho fue además confirmado por el análisis de XPS de la superficie hidroxilada (Superficie C, Esquema 3.8.). El espectro de XPS para el C1s de la tetrahydroisoquinolina **14** unido a la superficie de H-Si(111) a 0.1 mbar e irradiada durante 4 horas después de ser tratada con BBr_3 se muestra en la Figura 3.5.

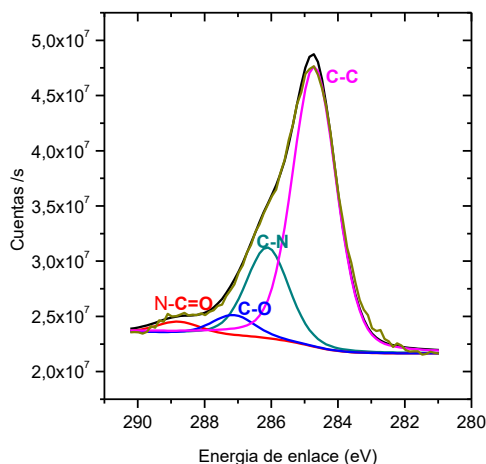


Figura 3.5. XPS de alta resolución de las regiones C1s para la superficie con **14** a 0.1 mbar durante 4 horas de irradiación UV después de la desprotección.

La señal de C1s se deconvolucionó en cuatro picos asignados como 288.8 eV (O=C-N), 287.0 eV (C-O), 286.1 eV (C-N) y 284.7 eV (C-C), se empleó un valor de anchura a media altura de 1.5. Es destacable la menor área bajo pico de la componente C-O comparada con la del producto de partida (Figura 3.3.), lo que confirma la desaparición de los metoxilos presentes en la molécula.

3.2.1.2. Unión de la tetrahydroisoquinolina **15** a superficies de silicio H-Si(111) alquínil modificadas

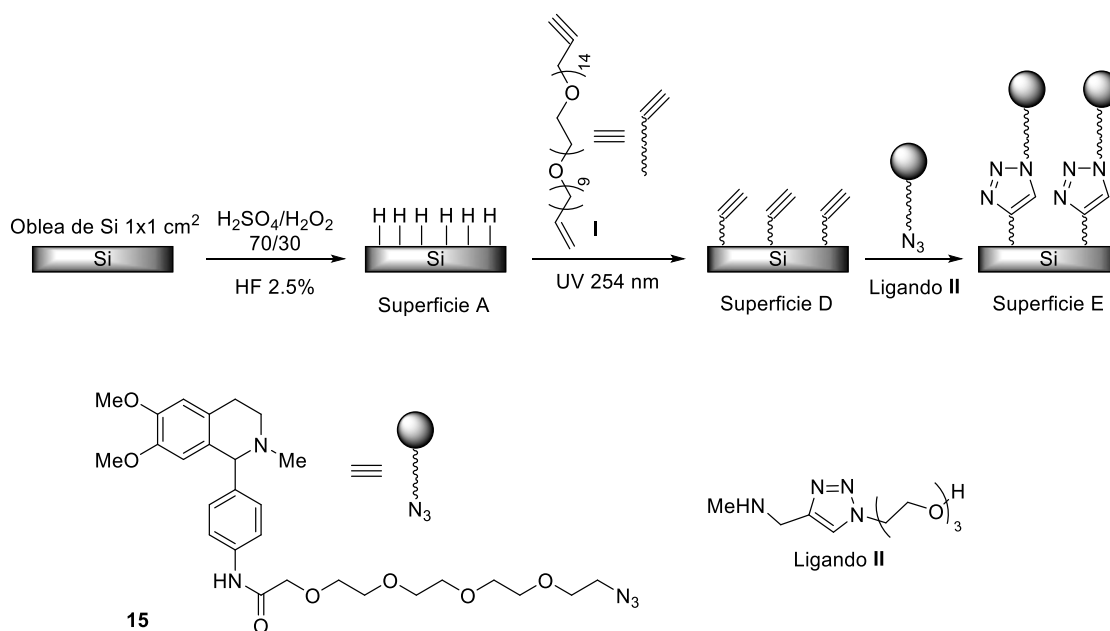
Tras estudiar la modificación de superficies de silicio con la tetrahydroisoquinolina **14** vía hidrosililación, se abordó la modificación de estas superficies por otra ruta.

La incorporación de la tetrahydroisoquinolina **15** a una superficie de silicio H-Si(111) alquínil modificada se llevó a cabo mediante reacción “click” catalizada por cobre (CuAAC) (Esquema 3.9.). En primer lugar, se preparó la superficie de silicio alquínil terminal por reacción de hidrosililación con el alquenino **I** (Superficie D, Esquema 3.9.). Esta molécula presenta una cadena hidrofóbica unida a una cadena hidrofílica formada por cuatro unidades de etilenglicol. La síntesis de **I** se llevó a cabo a partir de tetraetilenglicol con un rendimiento global del 46%, siendo el primer paso su

funcionalización como alqueno por tratamiento con bromuro de undecenilo. En segundo lugar se realizó la funcionalización como alquino con bromuro de propargilo. Este compuesto fue empleado para introducir la funcionalización alquino en la superficie de silicio H-Si(111).

Debido a la hidrofobicidad de la superficie de silicio H-Si(111) ($\theta(\text{H}_2\text{O}) = 80^\circ \pm 2^\circ$), la reacción de hidrosililación del compuesto **I** se llevó a cabo por el extremo del alqueno, lo que dió lugar a un sustrato alquinil terminal.

Esquema 3.9. Representación esquemática de la unión de **15** a superficies de silicio H-Si(111) por reacción CuAAC en sustratos de silicio alquinil terminal.



La inmovilización de la tetrahydroisoquinolina **15** en la superficie de silicio modificada se abordó mediante la reacción “click” (Superficie E); esta superficie se analizó por XPS (Figura 3.6.). La señal de C1s se deconvolucionó en cuatro picos (fwhm = 1.5) a 288.8 eV (O=C-N), 287.5 eV (C-O), 286.3 eV (C-N) y 284.8 eV (C-C). La señal de XPS N1s se deconvolucionó, empleado un valor de anchura a media altura de 1.4,²⁴ y ajustó a cuatro picos asignados como 402.1 eV (N-N=N), 401.1 eV (N-N=N), 400.2 eV (O=C-N) y 399.1 eV (N-C) como se muestra en la Figura 3.6. B). La presencia de las dos componentes a 402.1 y 401.1 eV,²⁴ correspondientes a los nitrógenos del anillo de triazol, confirma la unión de **15** a la superficie mediante reacción “click”. Además, la ausencia del pico a 403 eV, asignado al nitrógeno central deficiente de electrones en el

²⁴ G. Zorn, L.H. Liu, L. Árnadóttir, H. Wang, L.J. Gamble, D.G. Castner, M. Yan, *J. Phys. Chem. C.* **2014**, *118*, 376-383.

grupo azido, indica que no ha tenido lugar fisiorción de **15** en la superficie sino la formación completa del anillo de triazol.²⁰

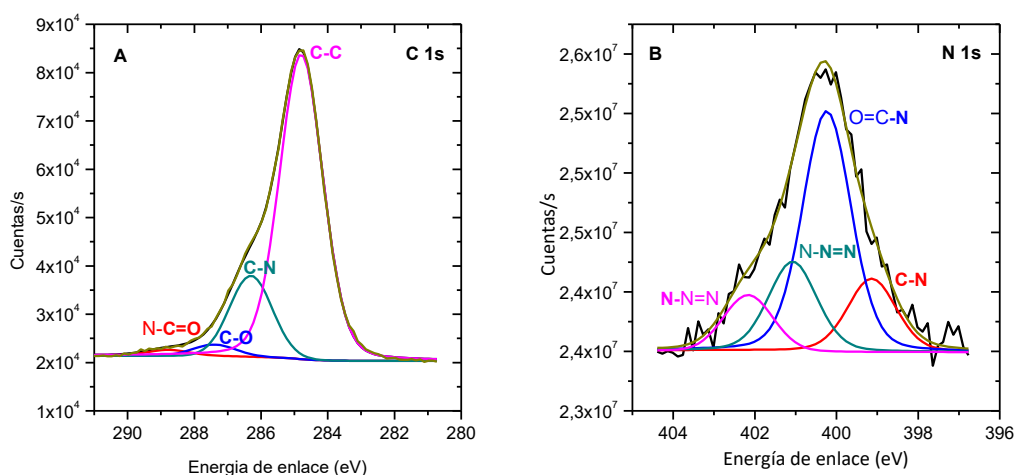


Figura 3.6. XPS de alta resolución de las regiones A) C1s y B) N1s para la superficie de H-Si(111) después de la reacción “click” con **15**.

El rendimiento de la reacción de adsorción calculado fue 32.1% de acuerdo con la ecuación (2),

$$C/N=(21 + 28X\%)/5X\% \quad (2)$$

Donde C/N es la relación estequiométrica obtenida por XPS, cinco es el número de átomos de nitrógeno presentes en el compuesto **15**, y 21 y 28 son el número de carbonos del alquino y la azida, respectivamente.

Como se ha mencionado en la parte experimental, la reacción “click” se realizó en presencia de ácido ascórbico. Este compuesto se añadió durante la reacción “click” para reducir el Cu⁺ oxidado por el aire a Cu, especie activa catalíticamente. En nuestro caso la reacción “click” se llevó a cabo bajo atmósfera de argón y en presencia del ligando **II**, que evita la necesidad de base incluso en disolventes orgánicos (metanol/agua en nuestro caso). Varios estudios han demostrado que el empleo de Cu y el ligando triazol dan lugar a la formación del triazol de forma muy eficiente, incluso en ausencia del agente reductor.²⁵ También se abordó la reacción “click” de **15** en la superficie aquinil terminal bajo las mismas condiciones descritas anteriormente pero en ausencia de ácido ascórbico. Como era esperado, el rendimiento calculado para la reacción CuAAC usando la ecuación (2) en ausencia de ácido ascórbico fue mayor que en su presencia, incrementando del 32.1 % a un 48.4 %.

²⁵ A.E. Speers, G.C. Adam, B.F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686-4687.

La morfología de la superficie se estudió por AFM. La Figura 3.7. muestra imágenes típicas de AFM en modo contacto de los sustratos de silicio H-Si(111) antes y después de la reacción CuAAC. La Figura 3.7. A), muestra la superficie de silicio H-Si(111) antes del tratamiento con el alquínil derivado **I**; la Figura 3.7. B) muestra un área elegida de forma aleatoria de la Superficie D; y la Figura 3.7. C) muestra el área después de la incorporación de **15**. Como se puede apreciar, la homogeneidad de la capa se mantiene tras la reacción y la organización molecular se puede deducir de las líneas formadas en la Figura 3.7. C). La rugosidad rms aumenta de 0.692 a 2.34 nm para la superficie de silicio H-Si(111) sin tratar (Figura 3.7. A) y la superficie modificada con **15** (Figura 3.7. C), respectivamente.

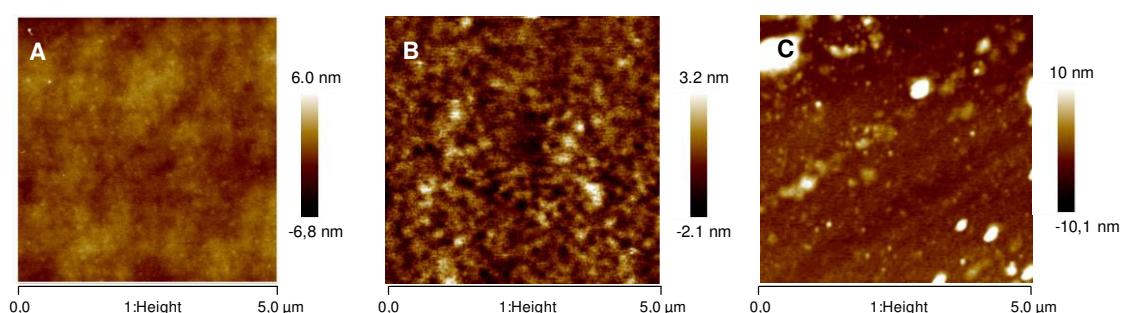


Figura 3.7. Imágenes de AFM en modo contacto ($5 \times 5 \mu\text{m}^2$) de las superficies de silicio H-Si(111). A) H-Si(111) sin tratar, B) superficie cubierta con el alquénino **I** (Superficie D), y C) después de la incorporación de **15** bajo condiciones de reacción “click” (Superficie E).

Finalmente, las medidas de ángulo de contacto fueron registradas para la superficie modificada con **15** (Superficie E, Esquema 3.9.). El valor del ángulo de contacto para la superficie de silicio tras la reacción CuAAC fue $\theta(\text{H}_2\text{O}) = 98.4^\circ \pm 2^\circ$, cercano al $99.8^\circ \pm 2^\circ$ medido para la superficie tras la reacción de hidrosililación directa durante 2 horas de irradiación a 0.1 mbar, lo cual confirmó la hidrofobicidad de la superficie modificada con **15**. En este caso, una contribución importante a la hidrofobicidad de la superficie podría ser la presencia del compuesto **I** ya que solo se ha logrado un recubrimiento del 32% de la superficie con la reacción CuAAC, por lo que no se puede atribuir el aumento en el ángulo de contacto a la cantidad del compuesto **15** unido.

En cualquier caso, considerando el gran tamaño de la fracción de la tetrahidroisoquinolina, la unión bajo estas condiciones muestra ser eficiente, sin embargo, los mejores recubrimientos de superficies se obtuvieron por hidrosililación directa.

3.2.1.3. Unión de las tetrahydrobenzazepinas **16-trans** y **17-trans** a superficies de silicio H-Si(111) vía hidrosililación

Las condiciones optimizadas para la unión de tetrahydroisoquinolinas como adsorbatos orgánicos a superficies de silicio H-Si(111) se aplicaron para la unión de **16-trans** y **17-trans**, a fin de estudiar la modificación de superficies metálicas con moléculas que presentan un núcleo de tetrahydro3-benzazepina.

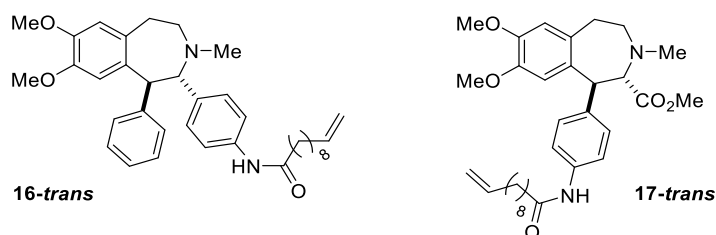


Figura 3.8. Estructuras de las tetrahydrobenzazepinas **16-trans** y **17-trans**.

Los estudios que se realizaron con las tetrahydroisoquinolinas **14** y **15** nos llevó a concluir que la unión a superficies de silicio H-Si(111) por hidrosililación directa era la opción más eficiente comparada con la modificación vía reacción “click”, ya que se obtuvieron los mejores porcentajes de recubrimiento de la superficie. Por tanto, se abordó la modificación de superficies de silicio H-Si(111) con **16-trans** y **17-trans** mediante una reacción de hidrosililación fotoinducida.

Las reacciones de hidrosililación para ambas moléculas se llevaron a cabo con 2 horas de irradiación UV a vacío (0.1 mbar) y usando DMSO como disolvente.

La inmovilización de los compuestos **16-trans** y **17-trans** se analizó por XPS (Figura 3.9.).

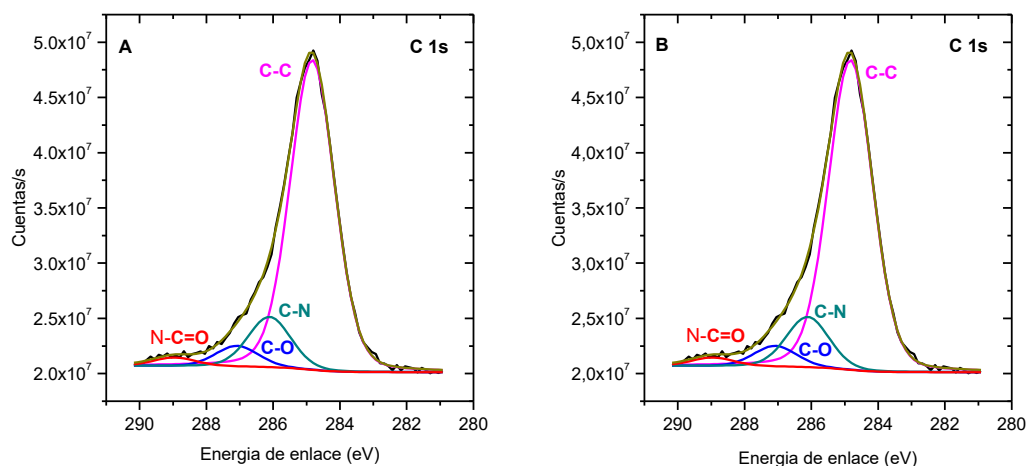


Figura 3.9. XPS de alta resolución de las regiones A) C1s para la superficie modificada con **16-trans** a 0.1 mbar durante 2 horas de irradiación UV y B) C1s para la superficie modificada con **17-trans** a 0.1 mbar durante 2 horas de irradiación UV.

La Figura 3.9. A) muestra el espectro de XPS para el C1s del compuesto **16-trans** unido a 0.1 mbar y 2 horas de irradiación UV. La señal C1s se deconvolucionó en cuatro picos asignados como 288.4 eV (O=C-N), 287.1 eV (C-O), 286.1 eV (C-N) y 284.8 eV (C-C). Lo cual concuerda con la estructura molecular de **16-trans**.

En la Figura 3.9. B) se estudia por XPS la superficie modificada con el compuesto **17-trans**. La señal C1s se deconvolucionó y ajustó a cuatro picos asignados como 288.9 eV (O=C-N), 287.1 eV (C-O), 286.1 eV (C-N) y 284.8 eV (C-C).

Ambas deconvoluciones se llevaron a cabo usando un valor de anchura a media altura de 1.5.

Una vez confirmada por XPS la presencia de ambas moléculas en las superficies de silicio, se determina el rendimiento de la reacción de hidrosililación para cada una de ellas. Este rendimiento de reacción se calculó usando la ecuación (1) y la proporción C/N derivada de XPS.

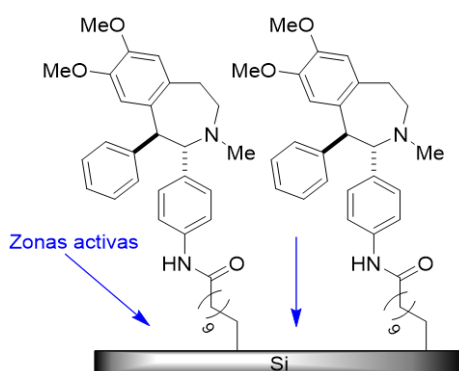
Tabla 3.2. Rendimientos derivados de XPS de la unión de **16-trans** y **17-trans** a sustratos de silicio H-Si(111) a 0.1 mbar en DMSO durante 2 horas de irradiación UV.

Compuesto	C/N _{XPS}	C/N _{estequiométrico}	Rendimiento (%)
16-trans	107.5	18	16.7
17-trans	63.3	16	25.2

La Tabla 3.2. muestra el porcentaje de recubrimiento para cada superficie calculado de la proporción C/N derivada de XPS y de la proporción estequiométrica entre ambos átomos presente en cada compuesto. Es destacable el bajo porcentaje de

recubrimiento obtenido con las tetrahidro-3-benzazepinas comparado con el logrado con la tetrahidroisoquinolina **14** (80%), usando las mismas condiciones de reacción. Se acusa un descenso entre el 55-65% que se puede explicar por la voluminosidad de las tetrahidrobenzazepinas con respecto a la tetrahidroisoquinolina precursora, lo cual se traduce en un mayor impedimento estérico que dificulta la unión de moléculas cercanas entre sí. Asimismo, es apreciable una diferencia en el porcentaje de recubrimiento entre ambas tetrahidrobenzazepinas de 16.7 para **16-trans** y 25.2 para **17-trans**, debido al mayor volumen de la molécula **16-trans** (Esquema 3.10.).

Esquema 3.10. Representación gráfica de la superficie de silicio H-Si(111) modificada por el compuesto **16-trans**.



A modo de conclusión, podemos indicar que la modificación de superficies de silicio H-Si(111) con moléculas orgánicas de complejidad considerable, se puede llevar a cabo de forma exitosa y satisfactoria por reacción de hidrosililación fotoinducida. Además, se ha observado una alta dependencia entre el impedimento estérico que presenta la molécula y el porcentaje de recubrimiento de la superficie, siendo éste un factor determinante en la eficacia de esta reacción.

CAPÍTULO 4

Unión de isoquinolinas y 3-benzazepinas a nanopartículas





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. UNIÓN DE ISOQUINOLINAS Y 3-BENZAZEPINAS A NANOPARTÍCULAS

4.1. ANTECEDENTES

4.1.1. Nanopartículas en el campo biomédico

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.1. Unión de adsorbatos a nanopartículas

4. UNIÓN DE ISOQUINOLINAS Y 3-BENZAZEPINAS A NANOPARTÍCULAS

4.1. ANTECEDENTES

4.1.1. Nanopartículas en el campo biomédico

Durante los últimos años, el gran interés suscitado por la nanotecnología ha impulsado la fabricación de nanomateriales con propiedades nuevas, diferentes o mejoradas, las cuales están principalmente asociadas al tamaño nanométrico de los mismos. El pequeño tamaño de estos materiales se encuentra en el rango de las moléculas y estructuras biológicas, por lo que son muy útiles en aplicaciones biomédicas. Así se han empleado como sistemas de liberación controlada de fármacos, en el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades.¹

4.1.1.1. Nanopartículas de sílice

Las nanopartículas de sílice (SiO₂) por sí mismas no presentan ninguna característica especial para aplicaciones biomédicas. Sin embargo, la sílice ha sido muy empleada como recubrimiento protector de moléculas o nanopartículas frente a las condiciones externas. Además, la funcionalización superficial de las nanopartículas de sílice se puede llevar a cabo de forma sencilla. El recubrimiento de sílice se ha utilizado para la encapsulación de colorantes, así como para el recubrimiento de varios tipos de nanopartículas como son las de óxido de hierro, Au o Ag.

De hecho, las nanopartículas de sílice dopadas con colorantes se han empleado ampliamente como marcadores en diversas aplicaciones biológicas² debido a las numerosas ventajas que presentan: son hidrofílicas y biocompatibles, fáciles de funcionalizar, no sufren cambios físicos con las alteraciones de pH del medio, son

¹ a) Q.A. Pankhurst, *J Phys D: Appl Phys.* **2003**, *36*, 167-181. b) R.A. Freitas, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* **2005**, *1*, 2-9. c) V. Wagner, A. Dullaart, A. Bock, A. Zweck, *Nat. Biotechnol.* **2006**, *24*, 1211-1217.

² W. Tan, K. Wang, X. He, X.J. Zhao, T. Drake, L. Wang, R.P. Bagwe, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 621-638.

solubles en medios acuosos y orgánicos, y su tamaño puede controlarse de manera fácil y reproducible.³

Una nanopartícula de sílice puede integrar cientos de miles de moléculas del colorante fluorescente, por lo que la señal de fluorescencia que se detecta cuando tiene lugar el reconocimiento de la biomolécula es muy elevada en comparación con la molécula libre. Este hecho produce un aumento en la sensibilidad de detección del analito de interés, permitiendo además monitorizar procesos biológicos poco comunes que no se pueden detectar por las técnicas de fluorescencia conocidas.

Existen dos rutas sintéticas para la preparación de las nanopartículas de sílice:

Método de Stöber:⁴ consiste en la hidrólisis de un tetraalquil silicato (por ejemplo tetraetil ortosilicato, TEOS) en una mezcla de alcohol e hidróxido amónico. La hidrólisis produce ácido silícico que tras un proceso de condensación, da lugar a partículas de sílice amorfas.

Esta ruta presenta como inconvenientes la formación de agregados y la imposibilidad de encapsular moléculas hidrofóbicas, ya que se emplean medios polares.

Microemulsión inversa o microemulsión W/O:⁵ la hidrólisis de TEOS y posterior condensación tienen lugar en un sistema de microemulsión inversa. En este sistema las gotas de agua se estabilizan por la adición de un agente surfactante. Este protocolo presenta como ventaja la formación de nanopartículas de sílice esféricas, monodispersas y de diferentes tamaños, permitiendo la encapsulación de una gran variedad de moléculas, incluyendo moléculas hidrofóbicas.

El empleo de estas nanopartículas para el análisis y reconocimiento biológico se ha llevado a cabo mediante la incorporación de elementos de bioconocimiento (ADN, anticuerpos,...) a las mismas. Estas moléculas se pueden adsorber físicamente en las nanopartículas o bien, mediante la formación de un enlace covalente entre la molécula y la superficie de la nanopartícula, siendo este último el método preferido para abordar la modificación de las nanopartículas con las biomoléculas. De esta forma se evita la posible desorción de la molécula integrada en las nanopartículas, que puede tener lugar en la adsorción física, y además se puede controlar el número y orientación de las moléculas incorporadas a las nanopartículas.

Para que la formación del enlace covalente tenga lugar es necesario que la superficie de la nanopartícula esté modificada con diversos grupos funcionales (aminos,

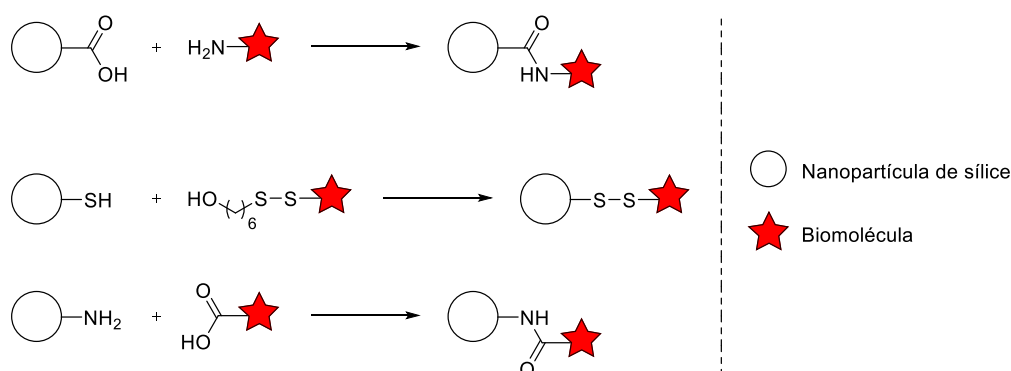
³ T.K. Jain, I. Roy, T.K. De, A. Maitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11092-11095.

⁴ W. Stöber, A. Fink, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62-69.

⁵ a) X. Zhao, R.P. Bagwe, W. Tan, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 173-176. b) A. Guerrero-Martinez, J. Perez-Juste, L.M. Liz-Marzan, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 1182-1195.

ácidos, tioles,...) (Esquema 4.1.). Para el método de Stöber, la modificación de la superficie se lleva a cabo tras la síntesis de la nanopartícula para evitar nucleaciones secundarias. En el caso en que se emplee el método de microemulsión en la preparación de las nanopartículas, se puede realizar la modificación de la superficie de manera idéntica que en el método de Stöber, o por vía directa. Esto consiste en la hidrólisis y co-condensación de TEOS con organosilanos que presentan los grupos funcionales adecuados para poder interactuar con los de la molécula de interés; la reacción tiene lugar en una microemulsión de agua en aceite y los organosilanos se introducen junto con TEOS en la microemulsión.⁶

Esquema 4.1. Representación gráfica de la unión de biomoléculas a nanopartículas de sílice para análisis biológico.



4.1.1.2. Nanopartículas con núcleo magnético

Las nanopartículas de óxido de hierro han atraído el interés de los investigadores por sus aplicaciones en el campo biomédico, debido al carácter superparamagnético que exhiben por su tamaño nanométrico. Estas nanopartículas son un ejemplo de nanopartículas tipo núcleo@corteza que presentan alta susceptibilidad magnética en presencia de un campo magnético externo, pero en ausencia del mismo, carecen de magnetización lo cual las hace ideales para aplicaciones *in vivo*.⁷

En las últimas décadas, estas partículas se han empleado como agentes de contraste en resonancia magnética de imagen en el diagnóstico de enfermedades,^{1a,8} en la liberación controlada de fármacos mediante el direccionamiento de las partículas

⁶ G. Deng, M.A. Markowitz, P.R. Kust, B.P. Gaber, *Mater. Sci. Eng. C.* **2000**, *11*, 165-172.

⁷ M. Colombo, S. Carregal-Romero, M.F. Casula, L. Gutiérrez, M.P. Morales, I.B. Böhm, J.T. Heverhagen, D. Prospero, W.J. Parak, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4306-4334.

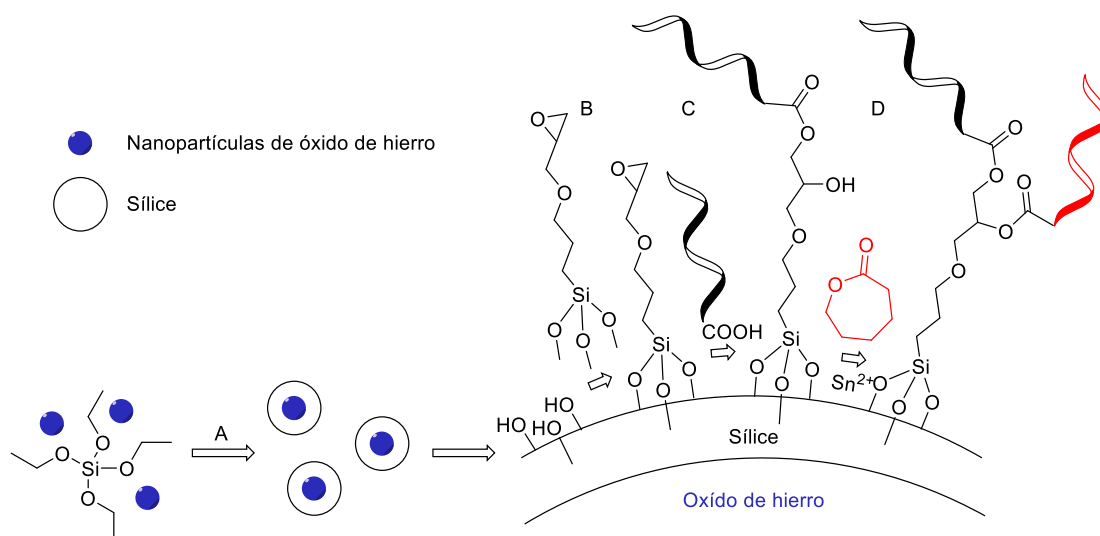
⁸ a) B. Bonnemain, *J. Drug Target.* **1998**, *6*, 167-174. b) S.A. Schmitz, M. Taupitz, S. Wagner, K.J. Wolf, D. Beyersdorff, B. Hamm, *J. Magn. Reson. Imaging.* **2001**, *14*, 355-361.

cargadas con el fármaco a la zona de actuación por acción de un campo magnético externo⁹ o en el tratamiento de tumores cancerígenos¹⁰ mediante hipertermia magnética.

Sin embargo, las partículas necesitan ser recubiertas por una capa protectora (por ejemplo sílice) para poder aumentar su estabilidad a las condiciones externas y evitar la formación de agregados, que supone un obstáculo en su empleo en el campo biomédico. Además, esta capa protectora puede ser funcionalizada para poder anclar moléculas activas a las nanopartículas.

Recientemente, Rubio-Retama y colaboradores¹¹ han sintetizado nanopartículas de sílice magnéticas que presentaban unos dominios hidrofóbicos, que permiten la inmovilización de fármacos insolubles, y dominios hidrofílicos que dotan a las nanopartículas de solubilidad en soluciones acuosas (Esquema 4.2.).

Esquema 4.2. Ruta sintética para la preparación de nanopartículas de sílice funcionalizadas.



En primer lugar, prepararon las partículas magnéticas con recubrimiento de sílice por el método de microemulsión inversa (Etapa A). A continuación, procedieron a la funcionalización de la superficie de la nanopartícula con (3-glicidiloxipropil)trimetoxisilano (Etapa B). Posteriormente, se une el ácido α-metoxi-ω-poli(etilenglicólico) (MeO-PEG-COOH) obteniéndose un grupo hidroxilo ideal para

⁹ D. Serrano-Ruiz, M. Laurenti, J. Ruiz-Cabello, E. Lopez-Cabarcos, J. Rubio-Retama, *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2013**, *101B*, 498-505.

¹⁰ V. Mailander, K. Landfester, *Biomacromolecules.* **2009**, *10*, 2379-2400.

¹¹ D. Serrano-Ruiz, P. Alonso-Cristobal, D. Mendez-Gonzalez, M. Laurenti, R. Olivero-David, E. López-Cabarcos, J. Rubio-Retama, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2014**, *52*, 2966-2975.

reaccionar con la ϵ -caprolactama en la siguiente etapa (Etapa C y D, respectivamente). De tal manera que se consiguieron las nanopartículas magnéticas con carácter anfifílico. Para probar la eficiencia de estas nanopartículas en la encapsulación de fármacos o moléculas con interés biológico, trataron las partículas con 3-butilamino-2-(4-clorofenil)-9*H*-carbazol-4-carboxilato de etilo mediante el método de coprecipitación. Esta molécula elegida por los autores presenta una alta fluorescencia a 550 nm, lo que les sirvió para confirmar el encapsulamiento de la molécula en este sistema.

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.1. Unión de adsorbatos a nanopartículas

De acuerdo con lo comentado anteriormente en los antecedentes bibliográficos y para lograr la consecución del tercer objetivo planteado en esta Tesis, en este capítulo se lleva a cabo la unión de tetrahydroisoquinolinas (THIs) y tetrahydrobenzazepinas (THBs) a nanopartículas coloidales.

En primer lugar, se estudiaron las condiciones óptimas para la unión de adsorbatos a nanopartículas de sílice (SiO₂) empleando como adsorbatos, derivados de la 1-(4-metiltiofenil)tetrahydroisoquinolina convenientemente funcionalizada en el átomo de nitrógeno. La actividad dopaminérgica mostrada por la análoga *N*-metilada¹² nos ha llevado a esta elección.

4.2.1.1. Optimización de las condiciones de unión a nanopartículas

El estudio de las condiciones óptimas de unión de estas moléculas a nanopartículas se abordó usando las tetrahydroisoquinolinas **30**, **31**, **34** y **35** como adsorbatos. Estos compuestos tienen en común el esqueleto de tetrahydroisoquinolina con la presencia del sustituyente 4-metiltiofenil en la posición 1. Como diferencia presentan modificación estructural en el átomo de nitrógeno de tal manera que se pueda analizar el efecto de la longitud de la cadena alquílica (cadenas de 2 y 6 átomos de carbono), así como la reactividad del grupo funcional terminal (amido o amino) en la reacción de unión.

Como nanopartículas se eligieron nanopartículas de sílice de aproximadamente 50 nm de tamaño, funcionalizadas con un grupo ácido terminal. La elección de estas

¹² C. Lucena-Serrano, A. Lucena-Serrano, A. Rivera, J.M. López-Romero, M. Valpuesta, A. Díaz, *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 480-491.

partículas se basa en la facilidad para prepararlas y funcionalizarlas superficialmente.¹³ Por tanto, la unión de las moléculas a las partículas tiene lugar mediante la formación de un enlace imido o amido.

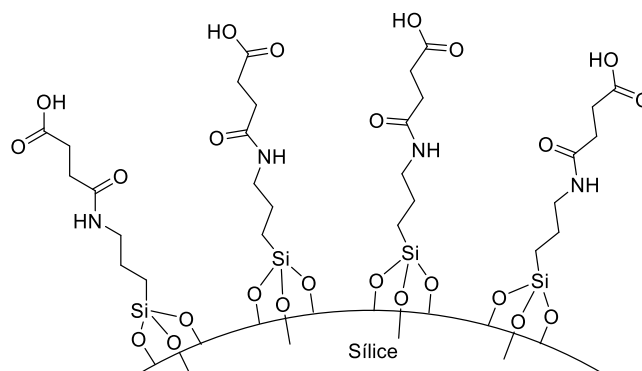
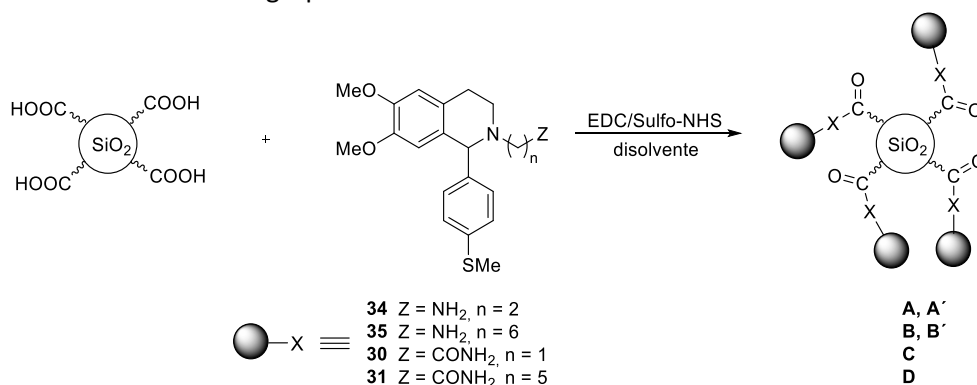


Figura 4.1. Nanopartículas de sílice COOH-terminal.

Esquema 4.3. Representación esquemática de la unión de las tetrahydroisoquinolinas a nanopartículas de sílice con grupos COOH-terminales.



La reacción se lleva a cabo empleando 1.7 μmol de tetrahydroisoquinolina y 0.4 mg de nanopartículas de sílice en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) como agente acoplante y *N*-hidroxisulfosuccinimida (Sulfo-NHS) para mejorar la eficiencia de acoplamiento. Como disolventes se usaron etanol absoluto (nanopartículas **A** y **B**) y DMSO anhidro (nanopartículas **A'** y **B'**).

La unión de los compuestos **34** y **35** bajo estas condiciones se confirmó por espectroscopía UV-Vis. Tras calcular el coeficiente de extinción molar para ambos compuestos como se detalla en la parte experimental, se analizan por UV-Vis los volúmenes de reacción y los sobrenadantes y se determina la cantidad unida a la nanopartícula para cada compuesto en ambos disolventes (Tabla 4.1.).

¹³ A.M. Vaz, D. Serrano-Ruiz, M. Laurenti, P. Alonso-Cristobal, E. Lopez-Cabarcos, J. Rubio-Retama, *Colloids Surf. B.* **2014**, *114*, 11-19.

Tabla 4.1. Datos de la unión de los compuestos **30**, **31**, **34** y **35** a las nanopartículas de sílice.

Entrada	Compuesto/ disolvente	Nanopartículas	Cantidad unida (μmol)	Potencial Zeta (mV)
1	---	Blanco	0	-33.7
2	34 /EtOH	A	0.05	-8.3
3	34 /DMSO	A'	0.22	0.02
4	35 /EtOH	B	0.096	-2.3
5	35 /DMSO	B'	0.36	22.9
6	30 /DMSO	C	0.008	---
7	31 /DMSO	D	0.11	---

Como se observa en la Tabla 4.1., el disolvente empleado para llevar a cabo la reacción tiene un efecto importante en el rendimiento de unión de estos compuestos a las nanopartículas, siendo el rendimiento aproximadamente cuatro veces mayor, si se utiliza DMSO como disolvente en vez de etanol absoluto. Este hecho también se confirmó por los valores de potencial zeta medidos para **A**, **A'**, **B** y **B'**, los cuales están reflejados en la Tabla 4.1. Las nanopartículas COOH-terminales tienen un potencial zeta igual a -33.7 mV, al aumentar la cantidad de molécula adsorbida a las nanopartículas el potencial zeta adquiere un valor más positivo, lo que se explica por la disminución de grupos ácidos libres.

A la vista de estos resultados, se procedió a la unión de los compuestos **30** y **31** en las mismas condiciones de reacción empleadas para **34** y **35**, usando DMSO como disolvente.

Los cuatro compuestos elegidos para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción se diferencian en la sustitución sobre el átomo de nitrógeno, tanto en la longitud de la cadena como en el grupo funcional terminal, lo que a la vista de los resultados recogidos en la Tabla 4.1. nos permite sacar algunas conclusiones.

Así, en relación con la *longitud de la cadena* se observa que la cantidad de adsorbato unido a la nanopartícula es menor cuanto menor es la longitud de la cadena. En el caso de los compuestos con cadena lateral amino terminal **34** y **35**, se ha unido a la superficie aproximadamente dos veces menos el compuesto con la cadena de menor longitud en ambos disolventes. En los compuestos **30** y **31** que presentan un grupo amido terminal, la diferencia en el rendimiento de unión es más acusada, el compuesto **31** se ha unido 14 veces más que su análogo de cadena corta, **30**. Esto se explica por el mayor impedimento estérico que presenta la nanopartícula conforme se van uniendo las moléculas. El impedimento es mayor cuanto más corta es la cadena alquílica ya que la molécula queda más cerca de la nanopartícula, lo cual produce una mayor inaccesibilidad de los grupos ácidos libres comparado con las moléculas de mayor cadena alquílica.

En relación con la influencia del *grupo funcional terminal* de la cadena alquílica en el rendimiento de adsorción, se observa que la unión a las nanopartículas de las moléculas con grupos amino (compuestos **34** y **35**) está favorecida frente a las que poseen grupos amido (compuestos **30** y **31**). En el caso en que se unen los compuestos con cadena corta, **30** y **34** (Entradas 6 y 3), se aprecia que la cantidad de adsorbato incorporado a la nanopartícula es 30 veces mayor para el compuesto **34**. Para los compuestos **31** y **35** (Entradas 7 y 5), se observa un efecto similar pero menos acusado, siendo este incremento tres veces superior para el **35**.

Por tanto, los mejores resultados se obtuvieron utilizando la tetrahidroisoquinolina **35** de cadena larga y con grupo amino terminal como adsorbato. Las nanopartículas modificadas con **35** en presencia de DMSO, **B'**, se estudiaron por microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM). Se adquirieron imágenes de estas partículas funcionalizadas y se realizaron análisis composicionales mediante Espectroscopía de Energía Dispersiva de Rayos X (EDX) para confirmar la presencia de la molécula en las nanopartículas (Figura 4.2.).

El análisis composicional realizado mediante EDX de las nanopartículas sin modificar y las nanopartículas **B'**, corroboró la adsorción de la molécula **35** en las mismas.

La presencia de O y Si en las Figura 4.2. B), C), E) y F) confirma el empleo de nanopartículas de sílice (SiO₂) como sustrato de esta reacción. La Figura 4.2. G) muestra la presencia de azufre, el cual es aportado por el grupo metiltio presente en la THI **35**. En esta imagen se aprecia también que la distribución del azufre, y por tanto de la molécula, es homogénea en toda la superficie de la nanopartícula de SiO₂.

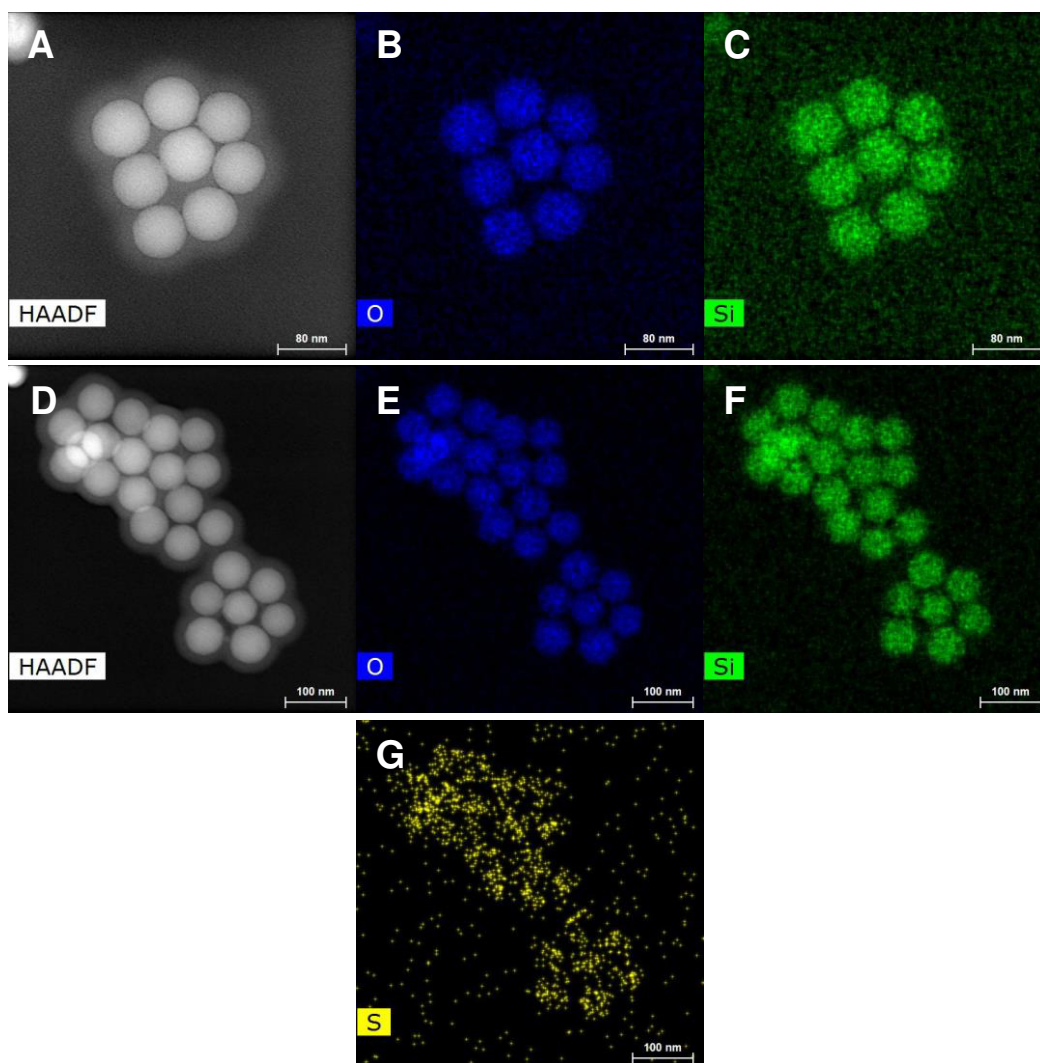


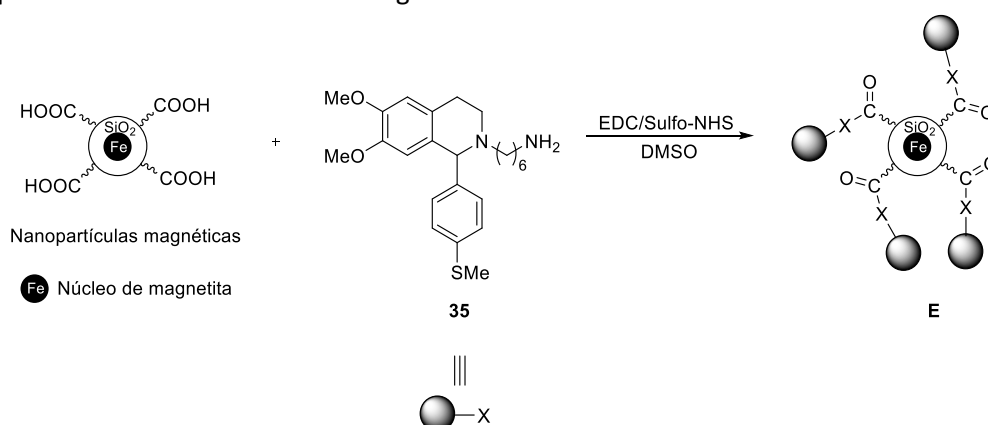
Figura 4.2. A) Imágenes de HRTEM, B) y C) resultados del mapeo composicional de las nanopartículas de sílice sin modificar. D) Imágenes de HRTEM, E), F) y G) resultados del mapeo composicional de las nanopartículas modificadas con el compuesto **35**, **B'**.

4.2.1.2. Estudio de la adsorción en nanopartículas con núcleo magnético

Para este estudio se elige la tetrahidroisoquinolina **35** por ser la molécula con la que se obtuvieron los mejores resultados de unión a las nanopartículas de sílice, como se ha descrito en el apartado anterior.

Las nanopartículas empleadas ahora son tipo núcleo@corteza formadas por un núcleo de nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) recubiertas de una capa de sílice,¹³ proporcionadas por el Dr. Jorge Rubio de la Universidad Complutense de Madrid.

Esquema 4.4. Representación esquemática de la unión de la tetrahydroisoquinolina **35** a nanopartículas de sílice con núcleo magnético COOH-terminales.



La reacción se abordó con la misma proporción de producto de partida (5.1 μmol) y nanopartículas (1.2 mg) que la empleada para la modificación de nanopartículas de sílice y el disolvente empleado fue DMSO.

La cantidad de adsorbato unida a las nanopartículas se determinó por su espectro UV-Vis, siendo 0.45 μmol la cantidad incorporada de **35** a las nanopartículas magnéticas (**E**). Esta cantidad es similar a la cantidad adsorbida del mismo compuesto en las nanopartículas de sílice (0.36 μmol).

Se adquirieron imágenes de HRTEM de las nanopartículas **E** para comprobar la unión de la tetrahydroisoquinolina a las mismas (Figura 4.3.).

El análisis composicional de las nanopartículas **E** demuestra que la reacción se ha llevado a cabo sobre nanopartículas Fe₃O₄@SiO₂, apreciándose el núcleo magnético en el centro de la nanopartícula de sílice (Figura 4.3. B-D). De manera similar a lo observado en las imágenes de las nanopartículas **B'** (Figura 4.2. G) se aprecia la presencia de azufre en la región superficial de las nanopartículas (Figura 4.3. E) siguiendo una distribución homogénea y uniforme, evidencia de la incorporación de esta molécula a las nanopartículas magnéticas.

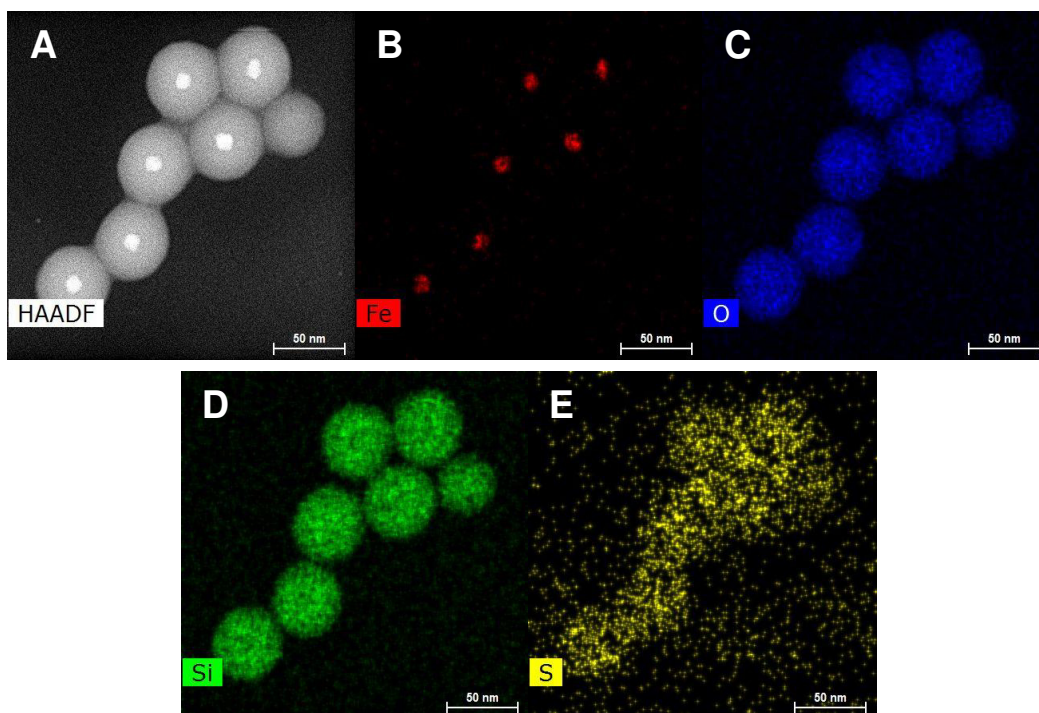


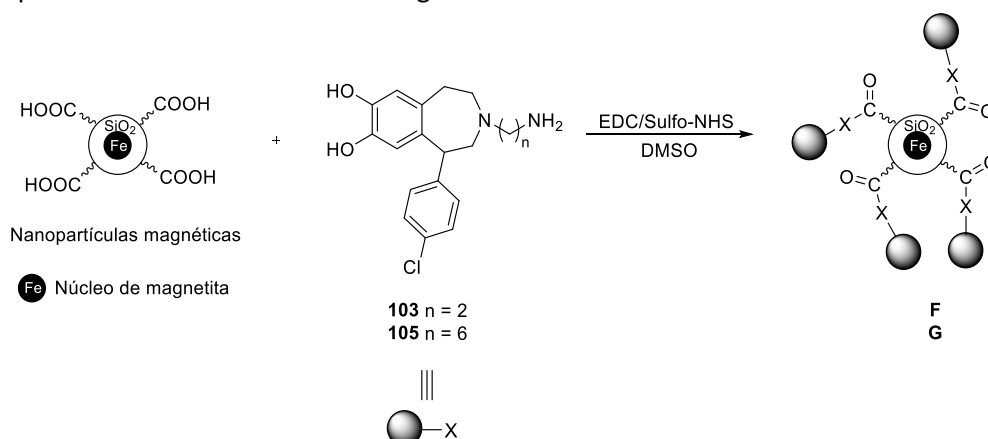
Figura 4.3. A) Imagen de HRTEM, B), C), D) y E) resultados del mapeo composicional de las nanopartículas magnéticas modificadas con el compuesto **35**, nanopartículas **E**.

4.2.1.3. Incorporación de tetrahydro-3-benzazepinas a nanopartículas

En los apartados anteriores, se ha centrado la atención en la modificación e incorporación de tetrahydroisoquinolinas a nanopartículas con el fin de optimizar las condiciones de reacción y lograr un máximo rendimiento de unión a las mismas.

A continuación, se estudió la unión de dos de las tetrahydrobenzazepinas sintetizadas en esta Tesis a nanopartículas magnéticas. Las tetrahydrobenzazepinas seleccionadas **103** y **105** presentan un sustituyente 4-clorofenil en la posición 1 del anillo de tetrahydrobenzazepina, lo que permitirá su fácil identificación mediante EDX, y una cadena alquílica unida al átomo de nitrógeno con un grupo amino terminal. Asimismo, estas THBs contienen los hidroxilos de la posición 7 y 8 libres, ya que es un requisito importante para que pueda existir interacción entre la molécula y los receptores dopaminérgicos. Este hecho además, favorece la solubilidad de las moléculas en los disolventes polares.

Esquema 4.5. Representación esquemática de la unión de las tetrahidrobenzazepinas **103** y **105** a nanopartículas de sílice con núcleo magnético COOH-terminales.



La unión de estas moléculas a las nanopartículas se abordó de manera similar a la descrita anteriormente para las tetrahydroisoquinolinas (5.1 μmol de producto de partida, 1.2 mg de nanopartículas y DMSO como disolvente) obteniéndose las nanopartículas **F** y **G** (Esquema 4.5.).

El análisis mediante UV-Vis de los sobrenadantes de las nanopartículas **F** y **G** nos proporcionó la cantidad de producto de partida incorporada a la nanopartícula. En las nanopartículas **F**, existen 0.77 μmol del compuesto **103** unidos mientras que en las nanopartículas **G**, la cantidad de **105** adsorbida es 0.90 μmol . El incremento de la longitud de la cadena conlleva un incremento en el rendimiento de unión de los adsorbatos, de forma similar a lo observado con las tetrahydroisoquinolinas.

Es destacable que empleando la misma cantidad molar de producto de partida y nanopartículas en todos los casos estudiados en este capítulo, se han logrado los mayores rendimientos de unión con las tetrahidrobenzazepinas (0.77-0.90 μmol) en comparación con los valores obtenidos para tetrahydroisoquinolinas (0.22-0.36 μmol) en derivados con igual longitud de cadena y grupo amino terminal. Este hecho es atribuible a la mejor solubilidad de las tetrahidrobenzazepinas en el medio de reacción por la presencia de los hidroxilos libres.

Las nanopartículas **F** y **G** se estudiaron mediante HRTEM. Las imágenes obtenidas aparecen en la Figura 4.4. y 4.5., respectivamente.

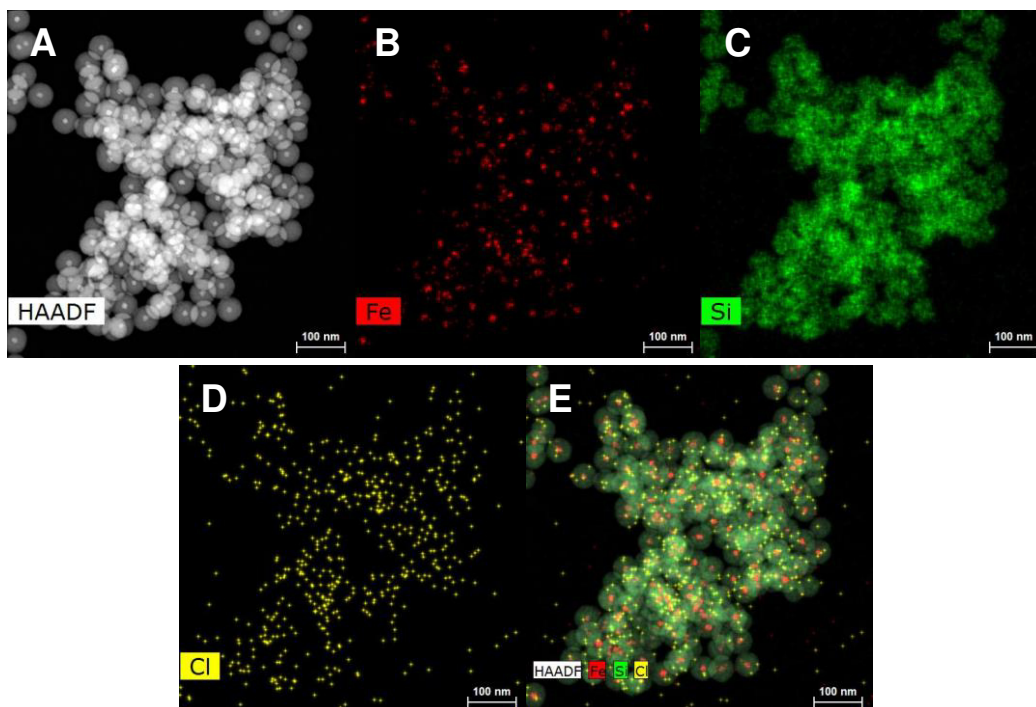


Figura 4.4. A) Imagen de HRTEM, B), C), D), y E) resultados del mapeo composicional de las nanopartículas magnéticas modificadas con el compuesto **103**, **F**.

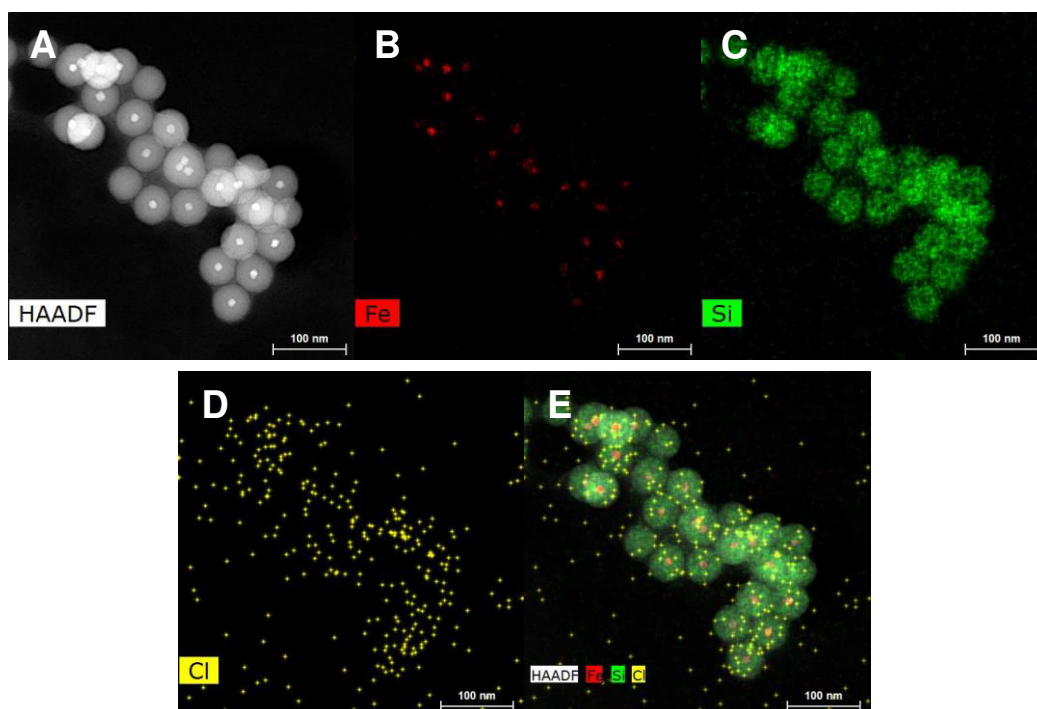


Figura 4.5. A) Imagen de HRTEM, B), C), D), y E) resultados del mapeo composicional de las nanopartículas magnéticas modificadas con el compuesto **105**, **G**.

El análisis mediante EDX de las nanopartículas **F** y **G** confirmó la unión de ambas tetrahydrobenzazepinas a las nanopartículas. Las Figuras 4.4. y 4.5. D) muestra la presencia de cloro en la superficie de las nanopartículas, el cual sólo puede provenir de

las moléculas unidas a ellas. Se observa una distribución homogénea de las moléculas en el área superficial de las nanopartículas. De nuevo, el núcleo de magnetita se aprecia en la Figuras 4.4. y 4.5. B), confirmando el empleo de nanopartículas magnéticas con recubrimiento de sílice como sustrato.

Por tanto, hemos preparado nanopartículas magnéticas con moléculas potencialmente activas en su superficie, lo cual es idóneo para su uso como fármaco. Estas nanopartículas se pueden utilizar para la dirección (mediante la aplicación de un campo magnético externo) y liberación del fármaco en el órgano diana.

CAPÍTULO 5

Parte experimental





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

5.2. SÍNTESIS DE ADSORBATOS PARA LA MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO

5.2.1. Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas

5.2.2. Procedimiento general para la síntesis de sales de N-metil-3,4-dihidroisoquinolinio

5.2.3. Procedimiento general para la síntesis de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

5.2.4. Procedimiento general para la síntesis de sales de N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

5.2.5. Procedimiento general para la transposición de Stevens. Síntesis de 3-benzazepinas

5.2.6. Procedimiento general de la síntesis de los aminoderivados

5.2.7. Procedimiento general para la condensación de los aminoderivados con ácidos carboxílicos. Síntesis de amidas

5.3. SÍNTESIS DE ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS PARA LA UNIÓN A NANOPARTÍCULAS

5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas

5.3.2. Procedimiento general para la síntesis de nor-tetrahidroisoquinolinas

5.3.3. Procedimiento general para la o-desmetilación de nor-tetrahidroisoquinolinas

5.3.4. Procedimiento general para la obtención de los aminoderivados

5.3.5. Procedimiento general para la N-alquilación de nor-tetrahidroisoquinolinas

5.3.6. Procedimiento general para la reducción de nitrilos

5.4. SÍNTESIS DE ADSORBATOS BENZAZEPÍNICOS PARA LA UNIÓN A NANOPARTÍCULAS

5.4.1. Procedimiento general para la síntesis de oxiranos

5.4.2. Procedimiento general para la síntesis de aminoalcoholes

5.4.3. Procedimiento general para la síntesis de nor-tetrahidro-3-benzazepinas

5.4.4. Procedimiento general para la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas 2-sustituidas

5.4.5. Procedimiento general para la N-alquilación de nor-tetrahidro-3-benzazepinas

5.4.6. Procedimiento general para la reducción de nitrilos

5.4.7. Procedimiento general para la o-desmetilación de nor-tetrahidrobenzazepinas

5.4.8. Procedimiento general para la o-desmetilación de tetrahidrobenzazepinas

5.5. MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO CON ADSORBATOS ORGÁNICOS

5.5.1. Preparación de los sustratos H-Si(111)

5.5.2. Unión fotoactivada de la tetrahidroisoquinolina **14**

5.5.3. O-desmetilación de la tetrahidroisoquinolina **14** en la superficie de silicio

5.5.4. Unión fotoactivada para generar superficies de H-Si(111) alquil terminal

5.5.5. Unión catalizada por cobre (CuAAC) de la tetrahidroisoquinolina **15** a superficie de silicio

5.6. UNIÓN DE ISOQUINOLINAS Y 3-BENZAEPINAS A NANOPARTÍCULAS

5.6.1. Procedimiento general de unión a nanopartículas

5.6.2. Cálculo del coeficiente de extinción molar

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron a 400 MHz en aparatos Bruker ARX-400 Advance o Bruker 400 Plus Advance 3. Las frecuencias de trabajo para ^{13}C fueron de 100.6 MHz, respectivamente. Los valores de los desplazamientos químicos (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, dd, ddd, t, dt, ddt, td, c, dc, q, m. Con objeto de facilitar la elucidación de los espectros se emplearon allí donde fue necesario las siguientes técnicas: H,H-COSY, SEFT, DEPT, H,H-NOESY, HMQC y HMBC.

Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico se han obtenido en un espectrómetro de masas de cuadrupolos Finnigan trace DSQ (Thermo Scientific) a 70 eV, por inyección directa de la muestra (DIP o DEP) o a través de un cromatógrafo de gases Finnigan trace GC Ultra, con una columna capilar ZB-5 (5% phenyl, 95% dimethylpolisiloxane) de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm y temperatura del inyector 250 °C. Los espectros de masas de alta resolución se han realizado en un espectrómetro (QExactive Tipo Orbitrap). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%).

Las imágenes de AFM de las superficies se han obtenido en un microscopio de fuerza atómica Multi Mode Nanoscope V AFM, empleando como modo topográfico el modo de contacto intermitente y un cantiléver de nitruro de silicio con una frecuencia de resonancia de 132.9 kHz y una fuerza nominal constante de 1.75 N/m.

Los espectros de XPS se han registrado con un espectrómetro de fotoelectrones emitidos por Rayos X PHI 5700 con una fuente de Rayos X monocromática de Al (1486.7 eV) con un ángulo de despegue de electrones de 45° (TOA) desde la superficie. El espectrómetro trabajó en alta y baja resolución con unas ventanas de paso de energías de 23.5 y 187.85 eV, respectivamente. Las energías de enlace de los electrones se calibran con la línea C1s a 286.4 eV (C-C) o la línea Si2p a 99.0 eV. Las concentraciones

atómicas se estiman con el programa PHI Multipack v.5.0 usando el procedimiento estándar que incluye la sustracción de fondo Shirley y la corrección con los factores de sensibilidad atómica Scofield, se asume una distribución homogénea de átomos a una profundidad de unos pocos nanómetros. Las deconvoluciones de las señales se han llevado a cabo primero con la sustracción de fondo Shirley, seguido de un ajuste no lineal de la función Gaussiana-Lorentziana con 80% Gaussiana y 20% Lorentziana.

Los ángulos de contacto de las superficies se han medido en un instrumento TECLIS T2010 en condiciones ambientales. Se realizan tres medidas de ángulo de agua destilada por superficie en zonas aleatorias de la misma.

Los espectros UV-Vis se han registrado en un espectrofotómetro Libra S22. Las medidas se han realizado en cubetas de cuarzo de 10 x 10 mm.

Las medidas de potencial Zeta se han realizado en un equipo Zetasizer Nano ZS, el tiempo de adquisición se determinó automáticamente para cada muestra. Los datos obtenidos se procesaron usando el programa Zetasizer v.7.12.

Las imágenes de microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM) se han obtenido con un microscopio FEI Talos F200X operando a un voltaje de 200 kV. El análisis elemental de las muestras se llevó a cabo por un sistema de microanálisis Super-X de cuatro detectores. Las muestras se preparan por deposición de una gota de la suspensión en una rejilla de cobre con película de Formvar® de 200 mesh y se deja secar al aire.

Todo este equipamiento científico descrito anteriormente pertenece a los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Málaga.

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

La cromatografía en capa fina (c.c.f.) se ha realizado en cromatoplasmas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Macherey-Nagel 818333). La cromatografía en capa fina preparativa se ha 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 y/o permanganato potásico.

Las cromatografías en columna a presión se han realizado con gel de sílice 60 (40-63 µm, Panreac 176448.0914).

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.¹

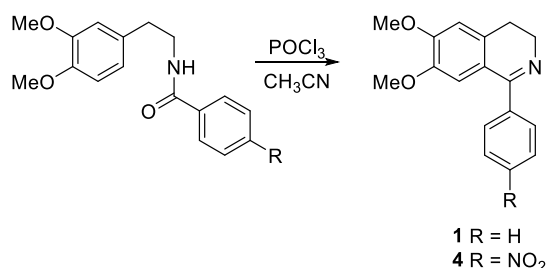
¹ W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, 1998.

La evaluación de la actividad dopaminérgica de los compuestos sintetizados se realizó en líneas celulares específicas para los receptores D₁ y D₂, CHO-K₁ D₁ y CHO-D₂#S20 respectivamente. La capacidad de cada compuesto para unirse a los receptores D₁ o D₂ se evaluó en un experimento preliminar. Para el estudio de actividad frente a receptores D₁, se incubaron las membranas de la línea celular CHO-K₁ D₁, con [³H]-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 μM (Sigma-Aldrich). En el ensayo para los receptores D₂, se incubaron las membranas de la línea celular CHO-D₂#S20, con [³H]-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 μM (Sigma-Aldrich). Tras la incubación, se transfirieron 200 μl 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 μl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH = 7.4), antes de agregar 30 μl de líquido de centelleo Universal Final Measurement. La radiactividad se cuantificó por un contador de centelleo beta de microplacas (Microbeta Trilux, PerkinElmer).

Estos ensayos biológicos se han llevado a cabo 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 ADSORBATOS PARA LA MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO

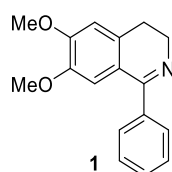
5.2.1. Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas



A una disolución de la amida (19.9 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y bajo atmósfera de argón se le adiciona durante 10 minutos cloruro de fosforilo (3.7 mL, 39.5 mmol). La mezcla de reacción se deja a reflujo bajo atmósfera inerte hasta la completa desaparición del producto de partida (3-4 horas). Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se disuelve en CHCl_3 (40 mL), se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (2x30 mL) y agua (1x30 mL). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la dihidroisoquinolina correspondiente.

6,7-Dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (1)²

A partir de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]benzamida (7.3 g, 25.9 mmol) se obtiene la dihidroisoquinolina **1** (6.9 g, 90%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 192-194 °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 (dos 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 (CHPh), 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).

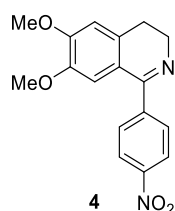
EM m/z (%): 268 (M+1, 14), 267 (M⁺, 64), 266 (M-1, 100), 236 (17).

² M. Valpuesta, M. Ariza, A. Díaz, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4393-4401.

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{17}H_{18}NO_2$ 268.1259, encontrado 268.1266.

6,7-Dimetoxi-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (4)³

A partir de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-(4-nitrofenil) acetamida (7.9 g, 23.9 mmol) se obtiene la isoquinolina **4** (5.4 g, 73%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 153-155°C.

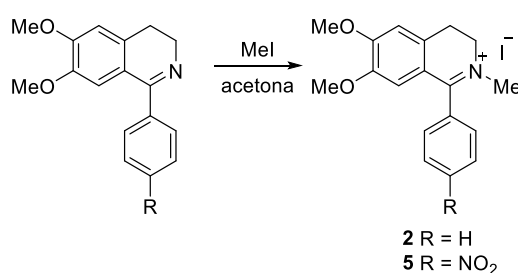


¹H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3', H-5'), 7.85 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-2', H-6'), 6.87 (s, 1H, H-5), 6.67 (s, 1H, H-8), 4.00, 3.72 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.97 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-3), 2.79 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-4).

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: $[MH]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}N_2O_4$ 313.1183, encontrado 313.1183.

5.2.2. Procedimiento general para la síntesis de sales de *N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio

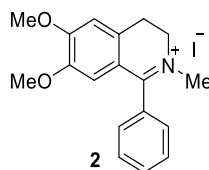


A una disolución de la isoquinolina (18.7 mmol) en acetona seca (60 mL) se le añade yoduro de metilo (6 mL, 96.0 mmol) y se mantiene a reflujo bajo atmósfera de argón hasta la completa desaparición del producto de partida (1 hora). Transcurrido este tiempo la sal de isoquinolinio precipita del medio de reacción y se filtra a vacío. La disolución de acetona se concentra obteniéndose la sal de isoquinolinio correspondiente.

³ S. Hati, S. Sen, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1277-1280.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-1-fenil-*N*-metil-3,4-dihidroisoquinolinio (2)²

A partir de la isoquinolina **1** (5.0 g, 18.7 mmol) se obtiene la sal de isoquinolinio **2** (6.8 g, 90%) 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, H-5), 6.33 (s, 1H, 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).

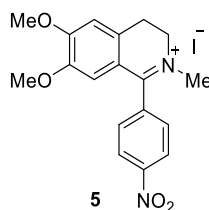
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.7 (C-1), 156.3, 147.6 (C-6, C-7), 133.6 (CPh), 131.6 (C-8a), 129.2, 128.8, 128.4 (CHPh), 119.2 (C-4a), 114.9, 110.8 (C-5, C-8), 56.7, 55.6 (2 x OMe), 52.5 (C-3), 46.6 (*N*-Me), 25.4 (C-4).

EM *m/z* (%): 282 (M⁺, 4), 281 (M-1, 8), 267 (78), 266 (100), 208 (22), 206 (20), 204 (20), 127 (24).

EM alta resolución: [M-I]⁺ calculado para C₁₈H₂₀NO₂ 282.1494, encontrado 282.1501.

Yoduro de 6,7-dimetoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolinio (5)

A partir de la isoquinolina **4** (4.3 g, 13.8 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se obtiene la sal **5** (5.2 g, 83%) tras 42 horas a reflujo bajo atmósfera de argón, como un sólido amarillo amorfo de p.f. 202-204°C.



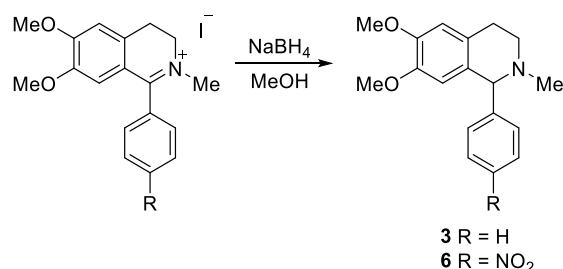
¹H-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 8.51 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.95 (s, 1H, H-5), 6.28 (s, 1H, H-8), 4.33 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3), 4.03, 3.60 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.56 (s, 3H, *N*-Me), 3.41 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 171.9 (C-1), 158.0 (C-4'), 149.9, 148.5 (C-6, C-7), 135.3, 134.6 (C-8a, C-1'), 130.0 (C-2', C-6'), 124.8 (C-3', C-5'), 118.8, 115.0, 111.3 (C-5, C-8, C-4a), 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: [M-I]⁺ calculado para C₁₈H₁₉N₂O₄ 327.1339, encontrado 327.1339.

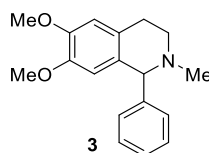
5.2.3. Procedimiento general para la síntesis de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas



A una disolución del yoduro correspondiente (2.4 mmol) en metanol (40 mL) se le adiciona NaBH_4 (105 mg, 2.7 mmol) en pequeñas porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalizada ésta, se elimina el disolvente a vacío y el crudo se disuelve en CH_2Cl_2 (30 mL) y se lava con agua (2x30 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la tetrahidroisoquinolina correspondiente.

(±) 6,7-Dimetoxi-1-fenil-*N*-metil-3,4-dihidroisoquinolina (3)²

A partir de la sal de isoquinolinio **2** (2.0 g, 5.0 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **3** (1.4 g, 99%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 77-79°C.



¹H-RMN (CDCl_3) 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 (dos 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).

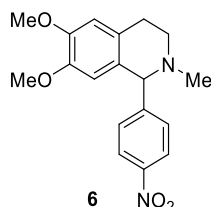
¹³C-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 147.2, 146.9 (C-6, C-7), 143.7 (CPh), 130.2, 126.4 (C-4a, C-8a), 129.4, 128.1, 127.2 (CHPh), 111.3, 110.5 (C-5, C-8), 70.9 (C-1), 55.6, 55.5 (2 x OMe), 52.1 (C-3), 44.2 (*N*-Me), 28.9 (C-4).

EM m/z (%): 284 ($M+1$, 4), 283 (M^+ , 20), 282 (18), 207 (24), 206 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 284.1572, encontrado 284.1574.

(±) 6,7-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (6)

A partir de la sal de isoquinolinio **5** (2.0 g, 4.4 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **6** (1.2 g, 83%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. descompone.

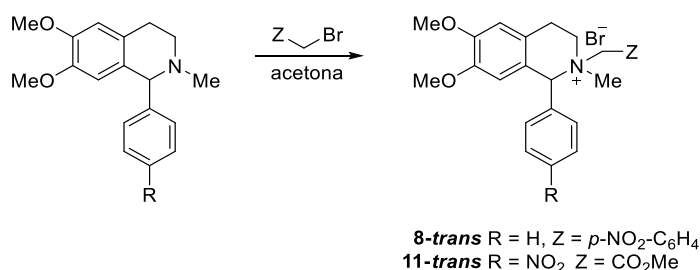


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.16 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.61 (s, 1H, H-5), 5.99 (s, 1H, H-8), 4.30 (s, 1H, H-1), 3.83, 3.56 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.16 (ddd, 1H, *J* = 15.9, 11.0, 5.4 Hz, H-4ax), 3.06 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.4, 3.4 Hz, H-3eq), 2.73 (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, 110.9 (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 (M-1, 8), 207 (15), 206 (100).

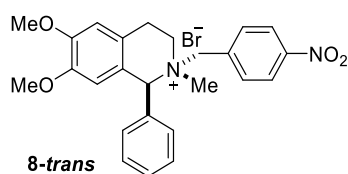
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₁N₂O₄ 329.1496, encontrado 329.1494.

5.2.4. Procedimiento general para la síntesis de sales de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio


A una disolución de la isoquinolina (1.6 mmol) en acetona seca (20 mL) bajo atmósfera de argón se le añade el bromuro correspondiente (1.9 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta comprobar por c.c.f que no queda producto de partida. Transcurrido este período la sal de isoquinolinio correspondiente precipita y se aísla por filtración a vacío. La disolución de acetona resultante se concentra hasta reducir el volumen a la mitad y se añade dietil éter para precipitar la sal de isoquinolinio restante.

Bromuro de (\pm)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-(4-nitrobenzil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (8-trans**)²**

A partir de la isoquinolina **3** (560 mg, 2.0 mmol) y bromuro de *p*-nitrobenzilo (520 mg, 2.4 mmol) se obtiene la sal **8-trans**. Tras 24 horas de reacción, la sal precipita y se aísla por filtración a vacío. La disolución de acetona resultante se concentra hasta reducir el volumen a la mitad y se añade dietil éter para precipitar la sal de isoquinolinio restante. Se obtiene la sal de isoquinolinio **8-trans** (925 mg, 94%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 198-200°C.



¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) 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'), 4.07-4.00 (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), 3.32-3.24 (m, 1H, H-4'), 2.91 (s, 3H, *N*-Me).

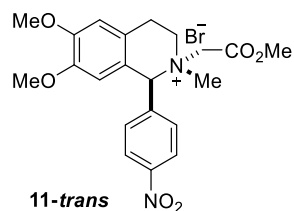
¹³C-RMN (CDCl₃+MeOD) δ (ppm): 149.8, 149.1, 149.0 (C-6, C-7, C-4'), 134.4 (C-2', C-6'), 134.0 (C-1'), 132.0 (CPh), 130.9, 129.2 (CHPh), 124.1 (C-3', C-5'), 121.2, 120.4 (C-4a C-8a), 110.7, 110.6 (C-5, C-8), 73.5 (C-1), 61.9 (C- α), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 52.7 (C-3), 46.9 (*N*-Me), 23.5 (C-4).

EM m/z (%): 283 (9), 206 (100), 136 (25).

EM alta resolución: [M-Br]⁺ calculado para C₂₅H₂₇N₂O₄ 419.1971, encontrado 419.1968.

Bromuro de (\pm)-*trans*-6,7-dimetoxi-*N*-metil-*N*-[(metoxicarbonil)metil]-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (11-trans**)**

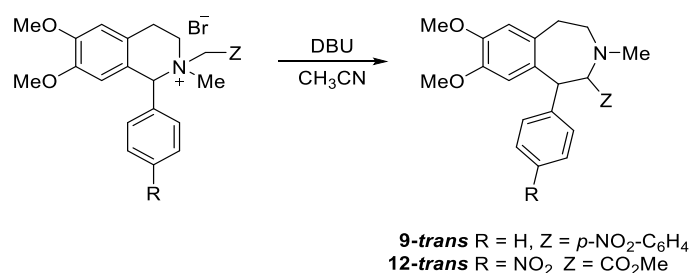
A partir de la isoquinolina **6** (560 mg, 1.7 mmol) y bromoacetato de metilo (0.2 mL, 2.1 mmol) se obtiene la sal **11-trans**, tras 168 horas a reflujo. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de la reacción se analiza por ¹H-RMN observándose sólo la presencia de la sal de configuración *trans*. Se utiliza para la etapa siguiente sin previa purificación ya que, todos los intentos de cristalización de la sal **11-trans** fueron infructuosos.



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'), 4.40-4.34 (m, 1H, H-3), 3.86, 3.78 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.64 (s, 3H, COOMe), 3.60-3.53 (m, 1H, H-3'), 3.30 (s, 3H, N-Me), 3.17-2.96 (m, 2H, H-4, H-4').

¹³C-RMN (CDCl₃) 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, 55.9 (2 x OMe), 53.7, 53.6 (COOMe, C-3), 47.6 (N-Me), 23.5 (C-4).

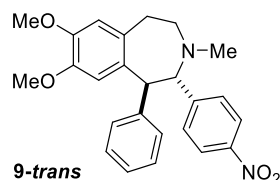
5.2.5. Procedimiento general para la transposición de Stevens. Síntesis de 3-benzazepinas



A una disolución de la sal correspondiente (0.9 mmol) en CH₃CN (35 mL) bajo atmósfera de argón se le añade DBU (0.2 mL, 1.3 mmol) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas hasta completar la reacción. Transcurrido este período de tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-fenil-2-(4-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (**9-trans**)²

A partir de la sal **8-trans** (485 mg, 0.9 mmol) se obtiene la benzazepina **9-trans** (330 mg, 81%), tras purificar por cromatografía en columna (silicagel, cloroformo), como un sólido amarillo amorfo de p.f. 194-196°C.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.04 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.26 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 7.24-7.13 (m, 5H, Ph), 6.73 (s, 1H, H-6), 6.35 (s, 1H, H-9), 4.47 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 4.39 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-2), 3.89, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.09-2.99 (m, 2H, H-5), 2.93 (ddd, 1H, $J = 12.5, 7.5, 5.1$ Hz, H-4), 2.72 (ddd, 1H, $J = 12.5, 7.8, 4.8$ Hz, H-4'), 2.13 (s, 3H, N-Me).

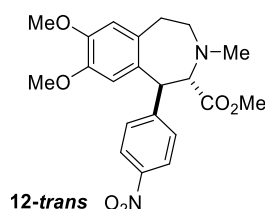
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 148.5, 147.7, 147.4, 146.8 (C-1', C-4', C-7, C-8), 141.1 (CPh), 132.3, 131.8 (C-5a, C-9a), 129.9 (C-2', C-6'), 128.8, 128.3, 126.5 (CHPh), 123.0 (C-3', C-5'), 114.0, 113.0 (C-6, C-9), 70.4 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 54.5 (C-1), 50.7 (C-4), 45.3 (N-Me), 34.1 (C-5).

EM m/z (%): 419 (M+1, 15), 418 (M⁺, 57), 362 (25), 328 (19), 327 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 419.1971, encontrado 419.1978.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-nitrofenil)-2-metoxicarbonil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (**12-trans**)

A partir de la sal **11-trans** (500 mg, 1.0 mmol) se obtiene la benzazepina **12-trans** (130 mg, 47%), tras purificar por cromatografía en columna (sílicagel, ciclohexano/acetato de etilo, 2:8), como un sólido rojo amorfo de p.f. 130-132°C.



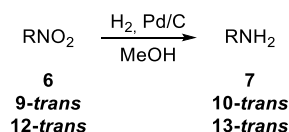
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-3', H-5'), 7.32 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-2', H-6'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.58 (s, 1H, H-9), 4.62 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-1), 4.27 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-2), 3.86, 3.81 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.31 (td, 1H, $J = 10.9, 2.2$ 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').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 172.6 (CO), 148.7 (C-4'), 148.2, 146.3 (C-7, C-8), 147.1 (C-1'), 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.

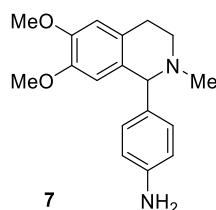
5.2.6. Procedimiento general de la síntesis de los aminoderivados



Una mezcla del correspondiente nitroderivado (0.3 mmol) y de Pd/C en metanol (50 mL), se satura con H_2 y se mantiene en agitación bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra sobre celita el crudo de reacción y se concentra a vacío, obteniéndose el correspondiente aminoderivado.

(±) 6,7-Dimetoxi-N-metil-1-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7)

A partir de la isoquinolina **6** (250 mg, 0.7 mmol) se obtiene la amina **7** (195 mg, 91%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 131-133°C.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.99 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.60 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.13 (s, 1H, H-8), 4.07 (s, 1H, H-1), 3.81, 3.56 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.15-3.03 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.70 (dt, 1H, $J = 15.9, 3.8$ Hz, H-4eq), 2.56 (td, 1H, $J = 9.5, 3.8$ Hz, H-3ax), 2.21 (s, 3H, N-Me).

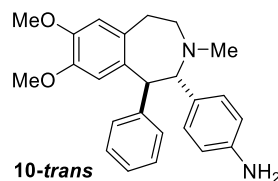
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 147.3, 146.9, 145.5 (C-4', C-6, C-7), 133.4, 130.8, 126.4 (C-1', C-4a, C-8a), 130.4 (C-2', C-6'), 114.9 (C-3', C-5'), 111.5, 110.6 (C-5, C-8), 70.3 (C-1), 55.7, 55.6 (2 x OMe), 52.0 (C-3), 44.0 (N-Me), 28.8 (C-4).

EM m/z (%): 298 (M^+ , 34), 283 (6), 207 (15), 206 (100), 190 (12).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_2$ 299.1754, encontrado 299.1748.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-fenil-2-(4-aminofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (10-*trans*)

A partir de la benzazepina **9-*trans*** (130 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **10-*trans*** (115 mg, 95%) como un sirupo pardo.



$^1\text{H-RMN}$ 400 MHz (CDCl_3) δ (ppm): 7.23-7.10 (m, 5H, Ph), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.72 (s, 1H, H-6), 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.40 (s, 1H, H-9), 4.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2), 3.87, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.12-3.05 (m, 1H, H-5), 3.04-2.98 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.68-2.66 (m, 1H, H-4'), 2.15 (s, 3H, *N*-Me).

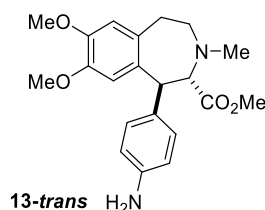
$^{13}\text{C-RMN}$ 100 MHz (CDCl_3) δ (ppm): 147.1, 146.9, 145.4 (C-7, C-8, C-4'), 141.5 (CPh), 132.7, 131.4 (C-5a, C-9a), 130.4 (C-2', C-6'), 130.0 (C-1'), 128.8, 127.9, 126.0 (CHPh), 114.4 (C-3', C-5'), 113.7, 112.6 (C-6, C-9), 70.2 (C-2), 55.7, 55.6 (2 x OMe), 54.6 (C-1), 50.9 (C-4), 44.8 (*N*-Me), 33.5 (C-5)

EM m/z (%): 388 (M^+ , 100), 373 (5), 297 (97), 239 (87), 147 (84).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ 389.2223, encontrado 389.2217.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-*N*-metil-1-(4-aminofenil)-2-metoxicarbonil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (13-*trans*)

A partir de la benzazepina **12-*trans*** (100 mg, 0.2 mmol) se obtiene la benzazepina **13-*trans*** (90 mg, 90%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 111-113°C.

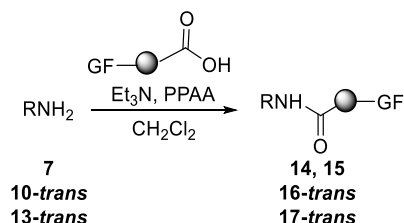


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.95 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-2', H-6'), 6.61 (s, 1H, H-6), 6.60 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-3', H-5'), 6.48 (s, 1H, H-9), 4.48 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-1), 4.00 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-2), 3.82, 3.69 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.50 (s, 3H, COOMe), 3.23-3.17 (m, 1H, H-4), 2.79-2.74 (m, 2H, H-4', H-5), 2.68-2.62 (m, 1H, H-5'), 2.43 (s, 3H, *N*-Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 172.6 (CO), 147.4, 146.8 (C-7, C-8), 144.7 (C-4'), 133.0, 131.7, 130.0 (C-1', C-5a, C-9a), 129.2 (C-2', C-6'), 115.1 (C-3', C-5'), 113.7, 112.9 (C-6, C-9), 68.1 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 50.8, 50.6, 50.3 (C-1, C-4, COOMe), 45.5 (*N*-Me), 34.1 (C-5).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{21}H_{27}N_2O_4$ 371.1965, encontrado 371.1962.

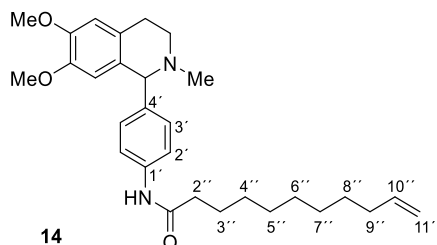
5.2.7. Procedimiento general para la condensación de los aminoderivados con ácidos carboxílicos. Síntesis de amidas



A una disolución del ácido correspondiente (2.0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL), se le adiciona trietilamina (0.6 mL, 4.3 mmol) y anhídrido propilfosfónico (0.4 mL, 1.4 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante quince minutos. Transcurrido este tiempo, se añade el aminoderivado correspondiente (1.4 mmol) y se deja la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente hasta comprobar por c.c.f la desaparición del producto de partida. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo obtenido por cromatografía en columna.

(±) *N*-[4-(6,7-Dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil]undec-10-enamida (14)

A partir de la tetrahidroisoquinolina **7** (60 mg, 0.2 mmol) y el ácido 10-undecenoico (55 mg, 0.3 mmol) y al cabo de 24 horas de reacción se obtiene la amida **14** (20 mg, 22%), tras purificación por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol, 9.5:0.5), como un sirupo marrón, junto a fracciones impurificadas con el ácido 10-undecenoico.



1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.46 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-2', H-6'), 7.17 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3', H-5'), 6.58 (s, 1H, H-5), 6.08 (s, 1H, H-8), 5.78 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.1, 6.7$ Hz, H-10''), 4.96 (dc, 1H, $J = 17.0, 1.5$ Hz, H-11''a), 4.90 (dc, 1H, $J = 10.1, 1.5$ Hz, H-11''b), 4.25 (s, 1H, H-1), 3.83, 3.55 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.16-3.06 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.77-2.72 (m, 1H, H-4eq), 2.66-2.59 (m, 1H, H-3ax), 2.32 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-2''), 2.22 (s, 3H, *N*-Me),

2.00 (c, 2H, $J = 6.7$ Hz, H-9''), 1.69 (q, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-3''), 1.28-1.23 (m, 10H, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'').

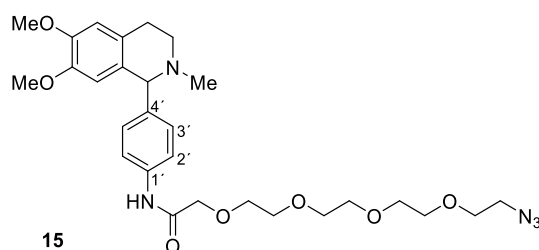
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 171.6 (CO), 147.5, 147.1 (C-6, C-7), 139.1 (CHvinílico), 138.9, 137.2 (C-4a, C-8a), 130.2 (C-3', C-5'), 129.9, 126.4 (C-1', C-4'), 119.4 (CH₂vinílico), 114.1 (C-2', C-6'), 111.4, 110.7 (C-5, C-8), 70.1 (C-1), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 51.7 (C-3), 43.8 (N-Me), 37.8 (C-2''), 33.7 (C-9''), 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 28.6, 25.6, 25.1 (C-4, C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8'').

EM m/z (%): 464 (M^+ , 22), 449 (6), 207 (24), 206 (100), 204 (32), 190 (2).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ 465.3111, encontrado 465.3103.

(±) **14-Azido-*N*-[4-(6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil]-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamida (15)**

A partir de la tetrahidroisoquinolina **7** (90 mg, 0.3 mmol) y el ácido 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecanoico (105 mg, 0.4 mmol) y al cabo de 3 horas a reflujo se obtiene la amida **15** (35 mg, 21%), tras purificación por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9:1), como un sirupo naranja.



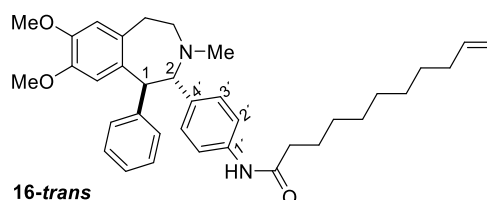
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-2', H-6'), 7.22 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3', H-5'), 6.58 (s, 1H, H-5), 6.08 (s, 1H, H-8), 4.28 (s, 1H, H-1), 4.09 (s, 2H, COCH₂O), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.75-3.57 (m, 14H, 7 x CH₂O), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.31 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH₂N₃), 3.18-3.12 (m, 2H, H-3eq, H-4ax), 2.79-2.75 (m, 1H, H-4eq), 2.69-2.63 (m, 1H, H-3ax), 2.26 (s, 3H, N-Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 168.2 (CO), 147.8, 147.3 (C-6, C-7), 137.0, 136.9 (C-4a, C-8a), 130.2 (C-3', C-5'), 126.0, 125.9 (C-1', C-4'), 119.9 (C-2', C-6'), 111.4, 110.8 (C-5, C-8), 70.7, 70.6, 70.5, 70.0 (C-1, 8 x CH₂O), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 51.6 (C-3), 50.6 (CH₂N₃), 43.7 (N-Me), 29.7 (C-4).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_7$ 558.2922, encontrado 558.2923.

(±)-*trans*-N-[4-(7,8-Dimetoxi-3-metil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-il)fenil]undec-10-enamida (16-*trans*)

A partir de la benzazepina **10-*trans*** (110 mg, 0.3 mmol) y el ácido 10-undecenoico (75 mg, 0.4 mmol), y al cabo de 7 horas a reflujo se obtiene la amida **16-*trans*** (25 mg, 21%), tras purificación por cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 9.3:0.7), como un sólido pardo amorfo de p.f. 148-150°C, junto a fracciones impurificadas con el ácido 10-undecenoico.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.35 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 7.21-7.20 (m, 5H, Ph), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 6.72 (s, 1H, H-6), 6.37 (s, 1H, H-9), 5.78 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, H-10''), 4.97 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 3.3, 1.6 Hz, H-11''a), 4.90 (ddt, 1H, *J* = 10.2, 3.3, 1.3 Hz, H-11''b), 4.55 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-1), 4.33 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-2), 3.88, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.12-3.08 (m, 1H, H-5), 3.02-2.94 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.75-2.70 (m, 1H, H-4'), 2.32 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-2''), 2.11 (s, 3H, *N*-Me), 2.01 (c, 2H, *J* = 6.7 Hz, H-9''), 1.69 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3''), 1.28-1.23 (m, 10H, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'').

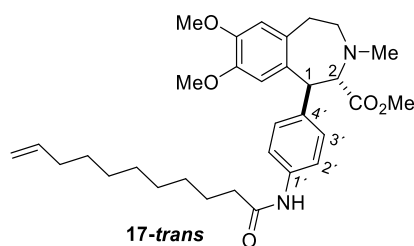
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 171.3 (CO), 147.6, 147.4 (C-7, C-8), 141.1 (CPh), 139.2 (CHvinílico), 133.4, 132.0 (C-1', C-4'), 130.2, 129.0, 126.3 (CHPh), 128.2 (C-3', C-5'), 119.2 (C-2', C-6'), 114.1 (CH₂vinílico), 113.9, 112.9 (C-6, C-9), 70.1 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 54.5 (C-1), 50.9 (C-4), 44.8 (*N*-Me), 37.8 (C-2''), 34.2, 33.7 (C-5, C-9''), 29.7, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 25.6 (C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8'').

EM *m/z* (%): 554 (M⁺, 6), 463 (8), 207 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₃₆H₄₇N₂O₃ 555.3581, encontrado 555.3574.

(±)-*trans*-7,8-Dimetoxi-3-metil-1-[4-(undec-10-enamido)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-carboxilato de metilo (17-*trans*)

A partir de la benzazepina **13-*trans*** (80 mg, 0.2 mmol) y el ácido 10-undecenoico (55 mg, 0.3 mmol) y al cabo de 24 horas de reacción se obtiene la amida **17-*trans*** (12 mg, 12%), tras purificación por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.6:0.4), como un sirupo naranja, junto a fracciones impurificadas con el ácido 10-undecenoico.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.43 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 7.07 (s, 1H, NH), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.50 (s, 1H, H-9), 5.78 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.1, 6.7 Hz, H-10'), 4.96 (dc, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz, H-11'a), 4.90 (ddt, 1H, *J* = 10.1, 1.5, 1.2 Hz, H-11'b), 4.58 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-1), 4.13 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-2), 3.85, 3.74 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.27-3.25 (m, 1H, H-4), 2.79-2.65 (m, 3H, H-5, H-4', H-5'), 2.49 (s, 3H, N-Me), 2.32 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-2''), 2.01 (c, 2H, *J* = 6.7 Hz, H-9'), 1.73-1.65 (m, 2H, H-3''), 1.28-1.23 (m, 10H, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'').

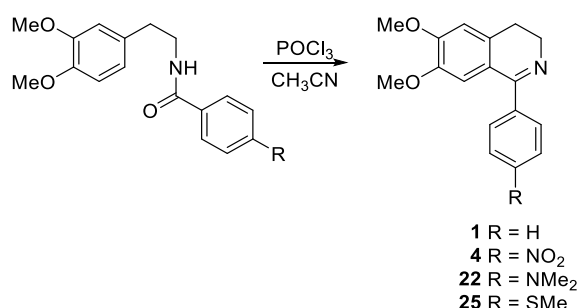
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172.3, 171.2 (CO, COOMe), 147.7, 147.0 (C-7, C-8), 139.1 (CHvinílico), 136.4, 136.3, 133.6, 131.1 (C-1', C-4', C-5a, C-9a), 128.8 (C-3', C-5'), 119.6 (C-2', C-6'), 114.1, 114.0 (C-6, C-9), 113.2 (CH₂vinílico), 67.6 (C-2), 56.0, 55.9 (2 x OMe), 51.1, 50.9, 50.4 (C-1, C-4, COOMe), 45.7 (N-Me), 37.8, (C-2''), 34.2, 33.7 (C-5, C-9''), 29.7, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 25.6 (C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8'').

EM *m/z* (%): 536 (M⁺, 10), 478 (39), 477(100)

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₃₂H₄₅N₂O₅ 537.3323, encontrado 537.3316.

5.3. SÍNTESIS DE ADSORBATOS ISOQUINOLÍNICOS PARA LA UNIÓN A NANOPARTÍCULAS

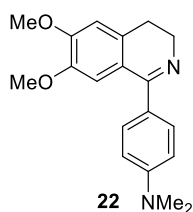
5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas



El procedimiento empleado para la preparación de las dihidroisoquinolinas **1**, **4**, **22** y **25** se describe en el capítulo (5.2.1).

6,7-Dimetoxi-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (**22**)⁴

A partir de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)acetamida (4.9 g, 15 mmol) se obtiene la isoquinolina **22** (3.5 g, 75%) 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).

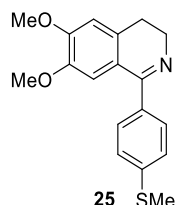
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.4 (C-1), 151.4, 150.8, 146.9 (C-6, C-7, C-4'), 133.0 (C-4a), 130.3 (C-2', C-6'), 125.8 (C-1'), 121.5 (C-8a), 111.4 (C-3', C-5'), 112.2, 110.2 (C-5, C-8), 56.1, 56.0 (2 x OMe), 46.7 (C-3), 40.2 (*N*-Me₂), 26.2 (C-4).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₃N₂O₂ 311.1754, encontrado 311.1750.

⁴ K. Neuvonen, F. Fueloep, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10670-10678.

6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-3,4-dihidroisoquinolina (25)

A partir de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-(4-metiltiofenil) acetamida (4.3 g, 13.0 mmol) se obtiene la isoquinolina **25** (3.5 g, 86%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 122-124°C.

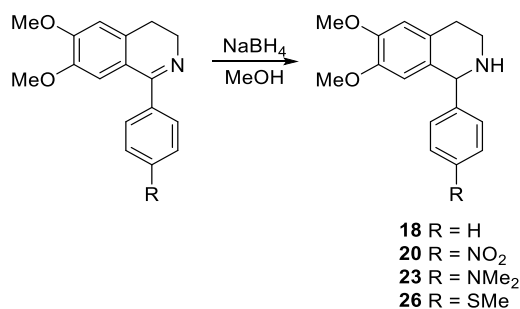


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.77, 6.75 (dos s, 1H cada, H-5, H-8), 3.91, 3.71 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.76 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4), 2.50 (s, 3H, S-Me).

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 (M+1, 20), 313 (M⁺, 82), 312 (M-1, 100), 282 (18), 266 (26).

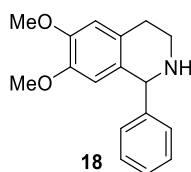
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₀NO₂S 314.1209, encontrado 314.1210.

5.3.2. Procedimiento general para la síntesis de *nor*-tetrahidroisoquinolinas

A una disolución de la dihidroisoquinolina correspondiente (1.0 mmol) en metanol (35 mL) se le adiciona NaBH₄ (230 mg, 6.0 mmol) en pequeñas porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalizada ésta, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se lava con agua (30 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (2x30 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la tetrahidroisoquinolina correspondiente.

(±) 6,7-Dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (18)⁵

A partir de la dihidroisoquinolina **1** (1.6 g, 6.1 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **18** (1.2 g, 75%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 89-91°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.32-7.23 (m, 5H, Ph), 6.61 (s, 1H, H-5), 6.22 (s, 1H, H-8), 5.04 (s, 1H, H-1), 3.85, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.20 (dt, 1H, *J* = 12.0, 5.3 Hz, H-3eq), 3.02 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 8.0, 4.7 Hz, H-3ax), 2.93 (ddd, 1H, *J* = 15.9, 8.0, 5.3 Hz, H-4ax), 2.75 (dt, 1H, *J* = 15.9, 4.7 Hz, H-4eq), 2.35 (sa, 1H, NH).

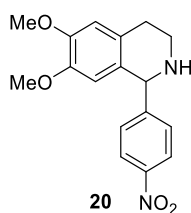
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 146.8 (C-6, C-7), 141.6 (C-1'), 129.6, 127.4 (C-4a, C-8a), 128.7, 128.1, 127.1 (CHPh), 111.2, 110.7 (C-5, C-8), 61.3 (C-1), 55.6, 55.5 (2 x OMe), 41.6 (C-3), 29.1 (C-4).

EM *m/z* (%): 270 (M+1, 8), 269 (M⁺, 28), 268 (M-1, 35), 192 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₂₀NO₂ 270.1488, encontrado 270.1486.

(±) 6,7-Dimetoxi-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20)⁶

A partir de la dihidroisoquinolina **4** (1.0 g, 3.2 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **20** (945 mg, 94%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 112-114°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.16 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-6'), 6.63 (s, 1H, H-5), 6.13 (s, 1H, H-8), 5.14 (s, 1H, H-1), 3.89, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.15 (dt, 1H, *J* = 12.3, 5.5 Hz, H-3eq), 3.06 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 8.0, 4.7 Hz, H-3ax), 2.96-2.88 (m, 1H, H-4ax), 2.75 (dt, 1H, *J* = 16.1, 4.7 Hz, H-4eq), 2.12 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 152.3 (C-4'), 148.0 (C-1'), 147.3, 147.2 (C-6, C-7), 129.7 (C-2', C-6'), 128.2, 127.7 (C-4a, C-8a), 123.5 (C-3', C-5'), 111.7, 110.6 (C-5, C-8), 60.6 (C-1), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 41.5 (C-3), 29.0 (C-4).

⁵ E. Awuah, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634.

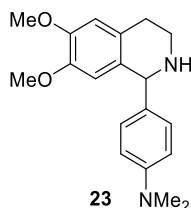
⁶ M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, S. Dughera, *Tetrahedron.* **2010**, *51*, 6356-6359.

EM m/z (%): 314 (M^+ , 18), 313 ($M-1$, 19), 192 (100).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{17}H_{19}N_2O_4$ 315.1339, encontrado 315.1335.

(±) 6,7-Dimetoxi-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (23)⁴

A partir de la dihidroisoquinolina **22** (680 mg, 2.2 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **23** (570 mg, 83%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 183-185°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.66 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3', H-5'), 6.59 (s, 1H, H-5), 6.29 (s, 1H, H-8), 4.95 (s, 1H, H-1), 3.84, 3.63 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.18 (dt, 1H, $J = 12.0, 5.4$ Hz, H-3eq), 3.02-2.96 (m, 1H, H-3ax), 2.88-2.84 (m, 1H, H-4ax), 2.91 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.71 (dt, 1H, $J = 15.9, 4.8$ Hz, H-4eq), 1.90 (sa, 1H, NH).

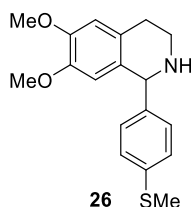
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 149.7 (C-4'), 147.3, 146.8 (C-6, C-7), 132.7, 130.5, 127.5 (C-1', C-4a, C-8a), 129.4 (C-2', C-6'), 112.3 (C-3', C-5'), 111.2, 110.9 (C-5, C-8), 60.6 (C-1), 55.7, 55.6 (2 x OMe), 41.6 (C-3), 40.5 (*N*-Me₂), 29.2 (C-4).

EM m/z (%): 313 ($M+1$, 10), 312 (M^+ , 74), 311 ($M-1$, 96), 192 (100).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_2$ 313.1910, encontrado 313.1905.

(±) 6,7-Dimetoxi-1-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (26)

A partir de la dihidroisoquinolina **25** (3.4 g, 4.3 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **26** (2.7 g, 80%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 106-108°C.



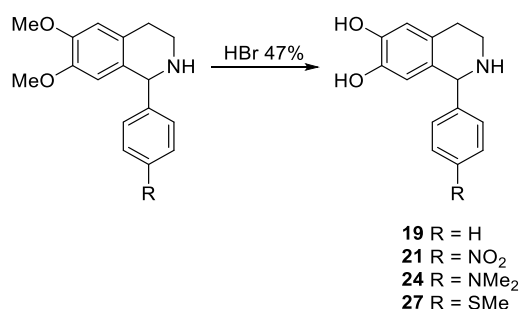
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-3', H-5'), 7.15 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-2', H-6'), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.22 (s, 1H, H-8), 4.98 (s, 1H, H-1), 3.85, 3.63 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.18 (dt, 1H, $J = 12.3, 5.3$ Hz, H-3eq), 3.01 (ddd, 1H, $J = 12.3, 8.0, 4.8$ Hz, H-3ax), 2.89 (ddd, 1H, $J = 15.8, 8.0, 5.3$ Hz, H-4ax), 2.72 (dt, 1H, $J = 15.8, 4.8$ Hz, H-4eq), 2.46 (s, 3H, S-Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 147.5, 146.9 (C-6, C-7), 141.7 (C-1'), 137.1 (C-4'), 129.6 (C-8a), 129.2 (C-2', C-6'), 127.5 (C-4a), 126.4 (C-3', C-5'), 111.4, 110.7 (C-5, C-8), 60.8 (C-1), 55.7, 55.6 (2 x OMe), 41.7 (C-3), 29.1 (C-4), 15.7 (S-Me).

EM m/z (%): 316 (M+1, 12), 315 (M^+ , 34), 314 (M-1, 36), 192 (100).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ 316.1365, encontrado 316.1362.

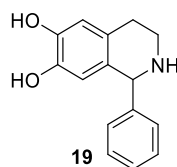
5.3.3. Procedimiento general para la *o*-desmetilación de *nor*-tetrahydroisoquinolinas



Una disolución de la tetrahydroisoquinolina correspondiente (0.3 mmol) en HBr 47% (3.4 mL) se mantiene a 100°C durante 2 horas. Finalizada la reacción, el crudo de reacción se basifica con una solución saturada de NaHCO_3 hasta $\text{pH}=8$, entonces se extrae con CH_2Cl_2 (2x10mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la *nor*-tetrahydroisoquinolina correspondiente.

(±) 6,7-Dihidroxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (**19**)⁷

A partir de la tetrahydroisoquinolina **18** (300 mg, 1.1 mmol) se obtiene la tetrahydroisoquinolina **19** (215 mg, 80%) como un sólido marrón amorfo de p.f. 163-165°C.



$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-8), 4.97 (s, 1H, H-1), 3.18 (dt, 1H, $J = 12.5, 5.2$ Hz, H-3eq), 2.98 (ddd, 1H, $J = 12.5, 8.2, 4.7$ Hz, H-3ax), 2.90 (ddd, 1H, $J = 16.0, 8.2, 5.2$ Hz, H-4ax), 2.70 (dt, 1H, $J = 16.0, 4.7$ Hz, H-4eq).

⁷ T. Pesnot, M.C. Gershater, J.M. Ward, H.C. Hailes, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 3242-3244.

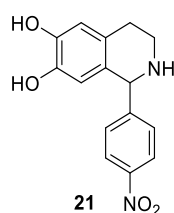
$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 145.6, 145.1, 144.8 (C-6, C-7, C-1'), 130.4, 129.6, 128.8 (CHPh), 129.4, 127.3 (C-4a, C-8a), 116.2, 115.7 (C-5, C-8), 62.5 (C-1), 42.8 (C-3), 28.9 (C-4).

EM m/z (%): 242 (M+1, 11), 210 (100), 164 (18).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 242.1175, encontrado 242.1176.

(±) 6,7-Dihidroxi-1-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (21)⁸

A partir de la tetrahidroisoquinolina **20** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **21** (60 mg, 66%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 194-196°C.



$^1\text{H-RMN}$ (MeOD+ CDCl_3) δ (ppm): 8.21 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 7.50 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.59 (s, 1H, H-5), 6.08 (s, 1H, H-8), 5.12 (s, 1H, H-1), 3.15 (dt, 1H, $J = 12.4$, 5.5 Hz, H-3eq), 3.05 (ddd, 1H, $J = 12.4$, 7.9, 5.1 Hz, H-3ax), 2.92-2.85 (m, 1H, H-4ax), 2.72 (dt, 1H, $J = 16.3$, 5.1 Hz, H-4eq).

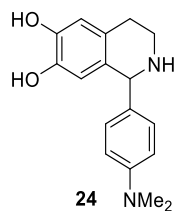
$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD+ CDCl_3) δ (ppm): 152.1 (C-4'), 148.9 (C-1'), 146.0, 145.0 (C-6, C-7), 131.6 (C-2', C-6'), 127.7, 127.3 (C-4a, C-8a), 124.6 (C-3', C-5'), 116.4, 115.5 (C-5, C-8), 61.4 (C-1), 42.4 (C-3), 28.7 (C-4).

EM m/z (%): 286 (M^+ , 8), 285 (M-1, 18), 164 (56).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ 287.1027, encontrado 287.1026.

(±) 6,7-Dihidroxi-1-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (24)

A partir de la tetrahidroisoquinolina **23** (310 mg, 1.0 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **24** (245 mg, 86%) como un sólido naranja amorfo de p.f. descompone.



⁸ L.N. Wang, S.L. Shen, J. Qu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30733-30741.

¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.12 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-2', H-6'), 6.73 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-3', H-5'), 6.61 (s, 1H, H-5), 6.20 (s, 1H, H-8), 5.17 (s, 1H, H-1), 3.31-3.27 (m, 1H, H-3eq), 3.18-3.13 (m, 1H, H-3ax), 3.02-2.95 (m, 1H, H-4ax), 2.91 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.82-2.75 (m, 1H, H-4eq).

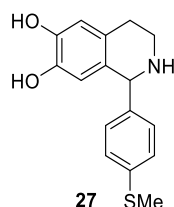
¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 152.4 (C-4'), 146.4, 145.4 (C-6, C-7), 131.4 (C-2', C-6'), 128.4, 126.6, 125.6 (C-1', C-4a, C-8a), 116.0, 115.7 (C-5, C-8), 113.7 (C-3', C-5'), 61.1 (C-1), 41.8 (C-3), 40.9 (*N*-Me₂), 27.1 (C-4).

EM m/z (%): 285 (M+1, 62), 164 (100), 146 (35).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₂₁N₂O₂ 285.1597, encontrado 285.1598.

(±) 6,7-Dihidroxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (27)

A partir de la tetrahidroisoquinolina **26** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **27** (40 mg, 43%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 202-204°C.



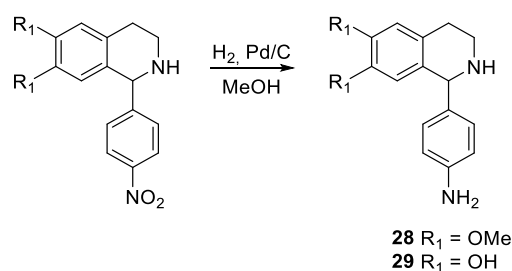
¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.24 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.18 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-8), 4.93 (s, 1H, H-1), 3.16 (ddd, 1H, $J = 12.2, 5.1, 4.8$ Hz, H-3eq), 2.98 (ddd, 1H, $J = 12.2, 8.5, 4.8$ Hz, H-3ax), 2.87 (ddd, 1H, $J = 15.9, 8.5, 5.1$ Hz, H-4ax), 2.69 (dt, 1H, $J = 15.9, 4.8$ Hz, H-4eq), 2.46 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 145.6, 144.7 (C-6, C-7), 142.0, 139.5 (C-1', C-4'), 130.9 (C-2', C-6'), 129.4, 127.4 (C-4a, C-8a), 127.6 (C-3', C-5'), 116.2, 115.5 (C-5, C-8), 61.9 (C-1), 42.8 (C-3), 29.0 (C-4), 15.8 (S-Me).

EM m/z (%): 288 (M+1, 62), 164 (100), 146 (61), 137 (96).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₈NO₂S 288.1052, encontrado 288.1051.

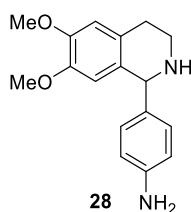
5.3.4. Procedimiento general para la obtención de los aminoderivados



A una mezcla del correspondiente nitroderivado (0.3 mmol) y de Pd/C en metanol (50 mL), se le satura con H₂ y se mantiene en agitación bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra sobre celita el crudo de reacción y se concentra a vacío, obteniéndose el correspondiente aminoderivado.

(±) 6,7-Dimetoxi-1-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (28)⁹

A partir de la tetrahidroisoquinolina **20** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **28** (75 mg, 82%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 190-192°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.01 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 6.60 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 6.58 (s, 1H, H-5), 6.25 (s, 1H, H-8), 4.90 (s, 1H, H-1), 3.83, 3.62 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.18 (dt, 1H, *J* = 12.1, 5.2 Hz, H-3eq), 2.99 (ddd, 1H, *J* = 12.1, 8.1, 4.7 Hz, H-3ax), 2.92-2.86 (m, 1H, H-4ax), 2.71 (dt, 1H, *J* = 15.8, 4.7 Hz, H-4eq)

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.5, 147.0 (C-6, C-7), 145.6 (C-4'), 134.7 (C-1'), 130.3, 127.5 (C-4a, C-8a), 129.8 (C-2', C-6'), 115.9 (C-3', C-5'), 111.3, 111.0 (C-5, C-8), 60.8 (C-1), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 41.8 (C-3), 29.1 (C-4).

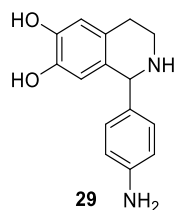
EM *m/z* (%): 285 (M+1, 10), 284 (M⁺, 70), 283 (M-1, 100), 192 (85).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₇H₂₁N₂O₂ 285.1597, encontrado 285.1594.

⁹ I. Ivanov, S. Nikolova, S. Statkova-Abeghe, *Heterocycles*. **2006**, *68*, 369-374.

(±) 6,7-Dihidroxi-1-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (29)

A partir de la tetrahidroisoquinolina **21** (55 mg, 0.2 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **29** (25 mg, 49%) como un sólido marrón amorfo de p.f. 231-233°C.

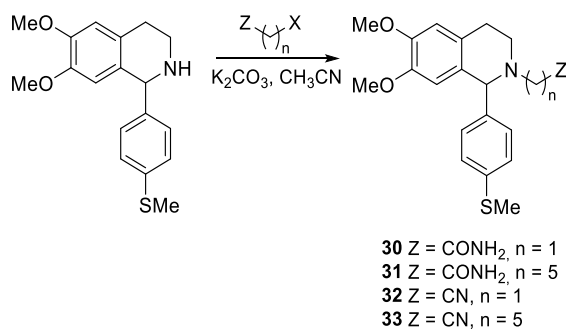


¹H-RMN (MeOD+CDCl₃) δ (ppm): 7.02 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-6'), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.22 (s, 1H, H-8), 5.16 (s, 1H, H-1), 3.36-3.35 (m, 1H, H-3eq), 3.18 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 7.9, 5.1 Hz, H-3ax), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4ax), 2.84 (dt, 1H, *J* = 16.1, 5.1 Hz, H-4eq).

¹³C-RMN (MeOD+CDCl₃) δ (ppm): 149.9, 146.5, 145.4 (C-4', C-6, C-7), 131.5 (C-2', C-6'), 128.7, 125.8, 125.2 (C-1', C-4a, C-8a), 116.6 (C-3', C-5'), 115.9, 115.6 (C-5, C-8), 61.2 (C-1), 41.6 (C-3), 26.7 (C-4).

EM *m/z* (%): 257 (M+1, 12), 164 (100), 146 (46).

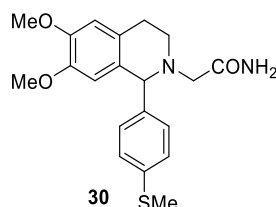
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₅H₁₇N₂O₂ 257.1284, encontrado 257.1283.

5.3.5. Procedimiento general para la *N*-alquilación de *nor*-tetrahidroisoquinolinas


A una disolución de la *nor*-tetrahidroisoquinolina correspondiente (0.6 mmol) en CH₃CN (10 mL), se le adiciona K₂CO₃ (155 mg, 1.1 mmol) y el haloderivado correspondiente (1.3 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Finalizada la reacción, se filtra la sal formada y se concentra la disolución, obteniéndose la tetrahidroisoquinolina correspondiente.

(±) **2-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acetamida (30)**

A partir de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **26** (430 mg, 1.4 mmol) y 2-cloroacetamida (290 mg, 2.9 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **30** (330 mg, 72%), tras recristalización en CH₃CN, como un sólido blanco amorfo de p.f. 187-189°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.00 (sa, 1H, NH), 6.59 (s, 1H, H-5), 6.10 (s, 1H, H-8), 5.50 (sa, 1H, NH), 4.51 (s, 1H, H-1), 3.84, 3.59 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.19 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-α), 3.10 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 5.0, 4.3 Hz, H-3eq), 3.01 (ddd, 1H, *J* = 15.4, 8.9, 5.0 Hz, H-4ax), 2.94 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-α'), 2.79 (dt, 1H, *J* = 15.4, 4.3 Hz, H-4eq), 2.68 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 8.9, 4.3 Hz, H-3ax), 2.46 (s, 3H, S-Me).

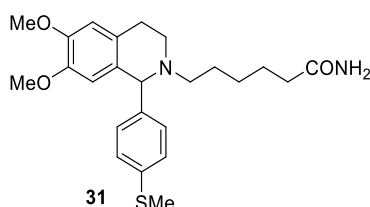
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.8 (CO), 147.8, 147.4 (C-6, C-7), 139.5 (C-4'), 138.0 (C-1'), 129.9 (C-2', C-6'), 129.2, 126.0 (C-4a, C-8a), 126.5 (C-3', C-5'), 111.5, 110.8 (C-5, C-8), 67.5 (C-1), 58.1 (CH₂CONH₂), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 49.0 (C-3), 28.6 (C-4), 15.7 (S-Me).

EM *m/z* (%): 371 (M-1, 3), 328 (20), 314 (100), 249 (13).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₅N₂O₃S 373.1580, encontrado 373.1579.

(±) **6-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]hexanamida (31)**

A partir de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **26** (180 mg, 0.6 mmol) y 6-bromohexanoamida (230 mg, 1.2 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **31** (170 mg, 74%), tras purificación por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9:1), como un sólido amarillo amorfo de p.f. 87-89°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.14 (s, 1H, H-8), 5.50 (sa, 2H, NH₂), 4.45 (s, 1H, H-1), 3.82, 3.59 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.09 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 5.7, 4.4 Hz, H-3eq), 2.93 (ddd, 1H, *J* =

15.8, 8.1, 5.7 Hz, H-4ax), 2.75 (dt, 1H, $J = 15.8, 4.4$ Hz, H-4eq), 2.55 (ddd, 1H, $J = 11.9, 8.1, 4.4$ Hz, H-3ax), 2.49-2.45 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.45 (s, 3H, S-Me), 2.28 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz, NCH₂CH₂), 2.12 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂CH₂CH₂CONH₂), 1.48 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂CH₂CH₂CONH₂), 1.32-1.16 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CONH₂).

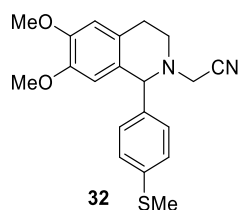
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 175.4 (CO), 147.5, 147.1 (C-6, C-7), 140.8 (C-4'), 136.9 (C-1'), 130.1 (C-2', C-6'), 129.6, 126.7 (C-4a, C-8a), 126.2 (C-3', C-5'), 111.6, 110.8 (C-5, C-8), 67.4 (C-1), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 53.6 (CH₂CH₂CH₂CONH₂), 46.6 (C-3), 35.7 (NCH₂CH₂), 27.9 (C-4), 26.6, 26.3 (CH₂CH₂CH₂CONH₂), 25.1 (NCH₂CH₂), 15.7 (S-Me).

EM m/z (%): 428 (M⁺, 10), 328 (80), 314 (85), 305 (100).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₃N₂O₃S 429.2207, encontrado 429.2206.

(±) **2-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acetonitrilo (32)**

A partir de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **26** (890 mg, 2.8 mmol) y bromoacetonitrilo (0.4 mL, 6.0 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **32** (875 mg, 88%) como un sólido blanco amorfo de p.f. 129-131°C.



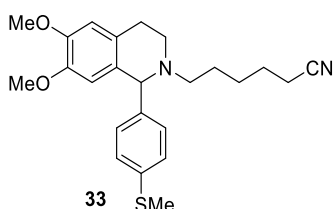
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 4.60 (s, 1H, H-1), 3.83, 3.56 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.46 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-α), 3.40 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-α'), 3.22 (ddd, 1H, $J = 16.0, 11.0, 4.9$ Hz, H-4ax), 3.08 (ddd, 1H, $J = 11.3, 4.9, 1.9$ Hz, H-3eq), 3.00 (td, 1H, $J = 11.3, 3.3$ Hz, H-3ax), 2.75 (dd, 1H, $J = 16.0, 1.9$ Hz, H-4eq), 2.47 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 147.3 (C-6, C-7), 138.6, 138.4 (C-1', C-4'), 129.8 (C-2', C-6'), 128.9 (C-8a), 126.5 (C-3', C-5'), 125.6 (C-4a), 114.7 (CN), 111.3, 110.6 (C-5, C-8), 66.3 (C-1), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 49.8 (C-3), 43.7 (CH₂CN), 28.8 (C-4), 15.5 (S-Me).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₃N₂O₂S 355.1474, encontrado 355.1468.

(±) 6-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]hexanonitrilo (33)

A partir de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **26** (905 mg, 2.9 mmol) y 6-bromohexanonitrilo (0.8 mL, 6.2 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **33** (815 mg, 69%), tras purificación por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol 9.8:0.2), como un sirupo naranja.

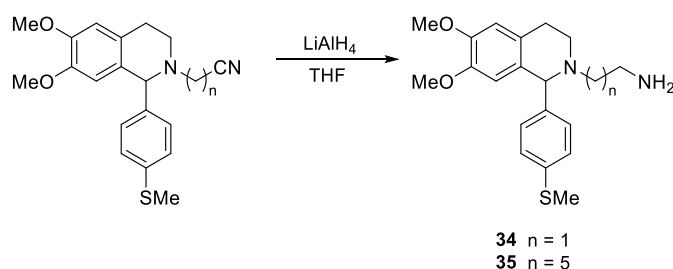


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.13 (s, 1H, H-8), 4.41 (s, 1H, H-1), 3.81, 3.58 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.10 (dt, 1H, *J* = 11.5, 5.0 Hz, H-3eq), 2.95 (ddd, 1H, *J* = 15.6, 9.1, 5.0 Hz, H-4ax), 2.73 (dt, 1H, *J* = 15.6, 5.0 Hz, H-4eq), 2.55-2.50 (m, 1H, H-3ax), 2.30-2.25 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.22 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.54-1.45 (m, 4H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CN), 1.43-1.29 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CN), 2.44 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.0, 146.6 (C-6, C-7), 140.7 (C-4'), 136.6 (C-1'), 129.6 (C-2', C-6'), 129.5 (C-8a), 126.5 (C-4a), 125.7 (C-3', C-5'), 119.4 (CN), 111.2, 110.4 (C-5, C-8), 67.3 (C-1), 55.4, 55.3 (2 x OMe), 53.0 (NCH₂CH₂), 46.4 (C-3), 27.9 (C-4), 25.8 (CH₂CH₂CH₂CN), 25.6 (NCH₂CH₂), 24.6 (CH₂CH₂CH₂CN), 16.6 (CH₂CH₂CH₂CN), 15.3 (SMe).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₂O₂S 411.2100, encontrado 411.2093.

5.3.6. Procedimiento general para la reducción de nitrilos

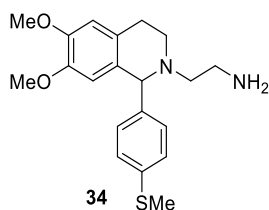


A una suspensión de LiAlH₄ (2.0 mmol) en THF seco (4 mL), se le adiciona una disolución del cianoderivado correspondiente (1.0 mmol) en THF seco (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, bajo atmósfera de argón. Finalizada la reacción, se añade una disolución de NaOH 15% (1 mL), se filtra la sal formada y se lava con acetato de etilo. Entonces, la fase orgánica se lava con agua

(2x10mL), se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose la tetrahidroisoquinolina correspondiente.

(±) 2-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etan-1-amina (34)

A partir de la tetrahidroisoquinolina **32** (635 mg, 1.8 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **34** (450 mg, 70%) como un sirupo naranja.



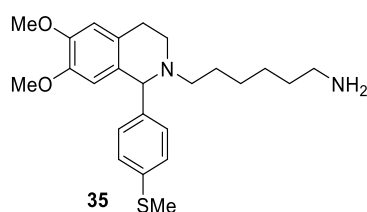
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.14 (s, 1H, H-8), 4.47 (s, 1H, H-1), 3.81, 3.59 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.07 (dt, 1H, *J* = 11.0, 5.5 Hz, H-3eq), 2.95-2.86 (m, 3H, H-4ax, NCH₂CH₂NH₂), 2.81-2.73 (m, 1H, H-4eq), 2.66-2.52 (m, 3H, H-3ax, NCH₂CH₂NH₂), 2.43 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.0, 146.6 (C-6, C-7), 140.7 (C-4'), 136.6 (C-1'), 129.6 (C-2', C-6'), 129.4 (C-8a), 126.4 (C-4a), 125.8 (C-3', C-5'), 111.2, 110.4 (C-5, C-8), 67.4 (C-1), 56.4 (NCH₂CH₂NH₂), 55.4, 55.3 (2 x OMe), 46.4 (C-3), 38.8 (NCH₂CH₂NH₂), 27.8 (C-4), 15.2 (SMe).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₇N₂O₂S 359.1787, encontrado 359.1780.

(±) 6-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metiltiofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]hexan-1-amina (35)

A partir de la tetrahidroisoquinolina **33** (740 mg, 1.8 mmol) se obtiene la tetrahidroisoquinolina **35** (560 mg, 75%) como un sirupo naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.14 (s, 1H, H-8), 4.41 (s, 1H, H-1), 3.81, 3.58 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.08 (dt, 1H, *J* = 11.0, 5.3 Hz, H-3eq), 2.92 (ddd, 1H, *J* = 16.1, 8.5, 5.3 Hz, H-4ax), 2.73 (dt, 1H, *J* = 16.1, 5.3 Hz, H-4eq), 2.63 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.55-2.46 (m, 3H, H-3ax, NH₂), 2.44 (s, 3H, S-Me), 2.24 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, NCH₂CH₂), 1.45 (q,

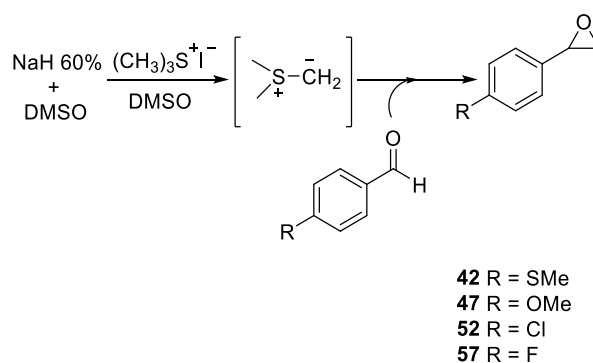
2H, $J = 7.1$ Hz, NCH_2CH_2), 1.38 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.22-1.14 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 147.1, 146.7 (C-6, C-7), 141.0 (C-4'), 136.5 (C-1'), 129.8 (C-2', C-6'), 129.7 (C-8a), 126.7 (C-4a), 125.9 (C-3', C-5'), 111.4, 110.6 (C-5, C-8), 67.2 (C-1), 55.6, 55.5 (2 x OMe), 53.7 (NCH_2CH_2), 46.5 (C-3), 41.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 27.9 (C-4), 26.8 (NCH_2CH_2), 26.5, 26.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 15.5 (S-Me).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 415.2413, encontrado 415.2406.

5.4. SÍNTESIS DE ADSORBATOS BENZAZEPÍNICOS PARA LA UNIÓN A NANOPARTÍCULAS

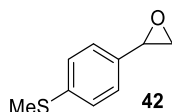
5.4.1. Procedimiento general para la síntesis de oxiranos



Una solución de NaH al 60% en aceite mineral (630 mg, 15.7 mmol) en DMSO (13 mL) se agita durante 30 min bajo atmósfera de argón. Pasado este tiempo, se enfría el matraz en un baño de hielo-sal y se añade un volumen igual de THF seco (13 mL). A la mezcla de reacción se le adiciona una disolución del yoduro de trimetilsulfonio (3.2 g, 15.7 mmol) en DMSO anhidro (12 mL) durante un período de 3 min. Después de que la adición de la sal se ha completado, la mezcla se agita durante 1 min antes de adicionar el aldehído correspondiente (13.1 mmol). La agitación se continúa en baño de hielo-sal durante 5 min y entonces se retira el baño y se deja la mezcla en agitación durante 1 hora. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con tres volúmenes de agua (120 mL) y el producto se extrae con CHCl_3 (3x100 mL), se lava con agua (2x100 mL) y se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose los oxiranos correspondientes.

2-(4-Metiltiofenil)oxirano (42)¹⁰

A partir del 4-metiltiobenzaldehído (3.0 g, 19.7 mmol) se obtiene el oxirano **42** (3.2 g, 98%) como un líquido amarillento.



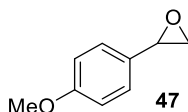
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.14 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 3.77 (dd, 1H, *J* = 4.0, 2.6 Hz, H-1), 3.08 (dd, 1H, *J* = 5.4, 4.0 Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.6 Hz, H-2b), 2.42 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 138.3 (C-1'), 134.1 (C-4'), 126.3, 125.8 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 51.9 (C-1), 51.0 (C-2), 15.5 (S-Me).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₉H₁₁OS 167.0522, encontrado 167.0525.

2-(4-Metoxifenil)oxirano (47)¹⁰

A partir del 4-metoxibenzaldehído (4.1 g, 30.0 mmol) se obtiene el oxirano **47** (4.4 g, 98%) como un líquido amarillento.



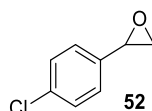
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 3.75 (dd, 1H, *J* = 4.0, 2.6 Hz, H-1), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.04 (dd, 1H, *J* = 5.4, 4.0 Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.6 Hz, H-2b).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 159.4 (C-4'), 129.2 (C-1'), 126.6 (C-2', C-6'), 113.7 (C-3', C-5'), 54.9 (OMe), 51.9 (C-1), 50.6 (C-2).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₉H₁₁O₂ 151.0754 encontrado 151.0747.

2-(4-Clorofenil)oxirano (52)¹⁰

A partir del 4-clorobenzaldehído (4.0 g, 28.4 mmol) se obtiene, tras 20 min en baño de hielo, el oxirano **52** (4.2 g, 96%) como un líquido amarillento.



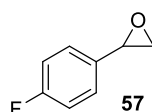
¹⁰ S. Li, Y. Shi, P. Li, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4443-4450.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-6'), 3.67 (dd, 1H, *J* = 4.0, 2.5 Hz, H-1), 2.98 (dd, 1H, *J* = 5.4, 4.0 Hz, H-2a), 2.59 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.5 Hz, H-2b).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 135.8 (C-1'), 133.4 (C-4'), 128.3 (C-3', C-5'), 126.5 (C-2', C-6'), 51.3 (C-1), 50.8 (C-2).

2-(4-Fluorfenil)oxirano (57)¹¹

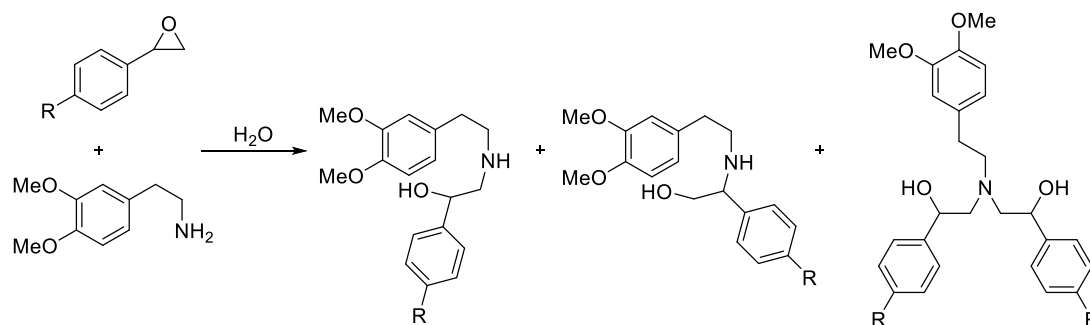
A partir del 4-fluorbenzaldehído (4.1 mL, 38.6 mmol) se obtiene, tras 20 min en baño de hielo, el oxirano **57** (5.3 g, 99%) como un líquido amarillento.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.22 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 7.01 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 3.82 (dd, 1H, *J* = 4.0, 2.6 Hz, H-1), 3.11 (dd, 1H, *J* = 5.4, 4.0 Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.6 Hz, H-2b).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 162.5 (d, *J* = 246.0 Hz, C-4'), 133.2 (d, *J* = 3.0 Hz, C-1'), 127.0 (d, *J* = 8.0 Hz, C-2', C-6'), 115.2 (d, *J* = 21.0 Hz, C-3', C-5'), 51.6 (C-1), 50.9 (C-2).

5.4.2. Procedimiento general para la síntesis de aminoalcoholes



37 R = H
43 R = SMe
48 R = OMe
53 R = Cl
58 R = F

38 R = H
44 R = SMe
49 R = OMe
54 R = Cl
59 R = F

39 R = H
45 R = SMe
50 R = OMe
55 R = Cl
60 R = F

Una mezcla del oxirano correspondiente (10.6 mmol), 2-(3,4-dimetoxifenetil)amina (1.8 mL, 10.6 mmol) y agua (0.3 mL) se calienta a reflujo durante 4 horas. Pasado este tiempo, se comprueba por c.c.f. que la reacción ha terminado. Se

¹¹ Y. Tian, E. Jürgens, D. Kunz, *Chem. Comm.* **2018**, 54, 11813-11816.

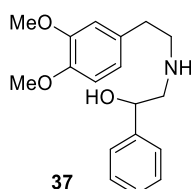
concentra al rotavapor y el crudo se purifica por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9:1), obteniéndose los aminoalcoholes correspondientes.

2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-1-feniletanol (**37**) y 2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-2-feniletanol-1-ol (**38**) y 2,2'-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-bis(1-feniletanol) (**39**)

A partir del feniloxirano **36** (4.3 mL, 37.8 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica, se obtienen el aminoalcohol **37** (3.2 g, 28%), el aminoalcohol **38** (700 mg, 6%) y el aminodialcohol **39** (4.0 g, 50%).

Aminoalcohol mayoritario (**37**)¹²

Sólido amarillo amorfo de p.f. 79-81°C



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.16 (m, 5H, Ph), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-5''), 6.64-6.61 (m, 2H, H-2'', H-6''), 4.75 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.6 Hz, H-1), 3.87 (sa, 2H, NH, OH), 3.77, 3.76 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 2.81-2.67 (m, 6H, H-2, CH₂-CH₂-N).

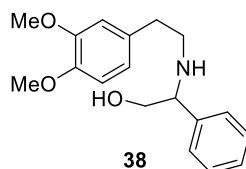
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.8, 147.4 (C-3'', C-4''), 142.3 (C-1'), 131.9 (C-1''), 128.4, 127.5, 125.7 (CHPh), 120.5 (C-6''), 111.9, 111.3 (C-2'', C-5''), 71.4 (C-1), 56.7 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 50.6 (CH₂-CH₂-N), 35.6 (CH₂-CH₂-N).

EM *m/z* (%): 194(100), 165 (40), 132 (45), 105 (20).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₄NO₃ 302.1750, encontrado 302.1751.

Aminoalcohol minoritario (**38**)

Sirupo amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.30 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, H-3', H-5'), 7.24 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-4'), 7.19 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H-2', H-6'), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5''), 6.67 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.0

¹² J.H. Shah, S. Izenwasser, B. Geter-Douglass, J.M. Witkin, A.H. Newman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4284-4293.

Hz, H-6''), 6.63 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2''), 3.82, 3.80 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.76 (dd, 1H, $J = 8.8, 4.4$ Hz, H-2), 3.67 (dd, 1H, $J = 10.8, 4.4$ Hz, H-1a), 3.51 (dd, 1H, $J = 10.8, 8.8$ Hz, H-1b), 2.81-2.67 (m, 6H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$, NH, OH,).

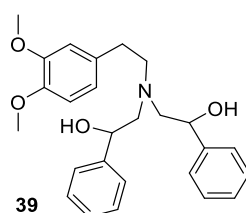
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 148.8, 147.4 (C-3'', C-4''), 140.0 (C-1'), 132.0 (C-1''), 128.6, 127.6, 127.1 (CHPh), 120.6 (C-6''), 111.8, 111.2 (C-2'', C-5''), 66.3 (C-1), 64.5 (C-2), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 48.3 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 35.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

EM m/z (%): 270 (85), 165 (35), 150 (100), 121 (50).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 302.1751, encontrado 302.1750.

Aminodialcohol (39)

Sirupo amarillo.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.36-7.26 (m, 10H, 2-Ph), 6.82-6.68 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''), 4.71 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.2$ Hz, H-1A), 4.64 (dd, 1H, $J = 8.7, 4.4$ Hz, H-1B), 3.87, 3.84 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 2.90-2.68 (m, 8H, H-2A, H-2B, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{-N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 148.9, 147.5 (C-3'', C-4''), 142.3, 142.0 (C-1'A, C-1'B), 132.5 (C-1''), 128.3, 128.2 (C-2'A, C-2'B, C-6'A, C-6'B), 127.5, 127.4 (C-4'A, C-4'B), 125.9, 125.8 (C-3'A, C-3'B, C-5'A, C-5'B), 120.5 (C-6''), 112.1, 111.4 (C-2'', C-5''), 71.9, 70.6 (C-1A, C-1B), 63.5, 62.8 (C-2A, C-2B), 57.6 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 33.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

EM m/z (%): 162 (100), 132 (75), 105 (20).

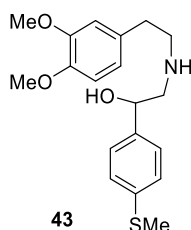
EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ 422.2325, encontrado 422.2323.

2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-1-(4-metiltiofenil)etanol (43), 2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-2-(4-metiltiofenil)etan-1-ol (44) y 2,2'-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-bis[1-(4-metiltiofenil)etanol] (45)

A partir del oxirano **42** (1.9 g, 11.4 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica, se obtienen el aminoalcohol **43** (1.5 g, 38%), el aminoalcohol **44** (390 mg, 10%) y el aminodialcohol **45** (270 mg, 9%).

Aminoalcohol mayoritario (43)

Sólido amarillo amorfo de p.f. 77-79°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-5''), 6.70-6.68 (m, 2H, H-2'', H-6''), 4.65 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.5 Hz, H-1), 3.84, 3.83 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 2.94-2.81 (m, 3H, H-2a, CH₂CH₂-N), 2.73 (dd, 2H, *J* = 6.8, 3.5 Hz, CH₂-CH₂-N), 2.69 (dd, 1H, *J* = 12.2, 9.0 Hz, H-2b), 2.44 (S-Me).

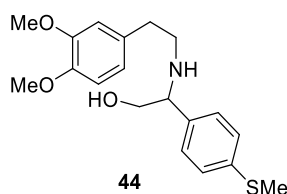
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.9, 147.5 (C-3'', C-4''), 139.4 (C-4'), 137.5 (C-1'), 132.0 (C-1''), 126.7 (C-2', C-6'), 126.3 (C-3', C-5'), 120.5 (C-6''), 111.9, 111.3 (C-2'', C-5''), 71.1 (C-1), 56.8 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 50.6 (CH₂-CH₂-N), 35.7 (CH₂-CH₂-N), 15.9 (S-Me).

EM *m/z* (%): 194 (100), 165 (34), 151 (10), 150 (9), 131 (12).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₆NO₃S 348.1628, encontrado 348.1627.

Aminoalcohol minoritario (44)

Sirupo amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5''), 6.67 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H-6''), 6.63 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-2''), 3.83, 3.81 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.73 (dd, 1H, *J* = 8.8, 4.4 Hz, H-2), 3.65 (dd, 1H, *J* = 10.7, 4.4 Hz, H-1a), 3.49 (dd, 1H, *J* = 10.7, 8.8 Hz, H-1b), 2.80-2.67 (m, 4H, CH₂-CH₂-N), 2.45 (S-Me).

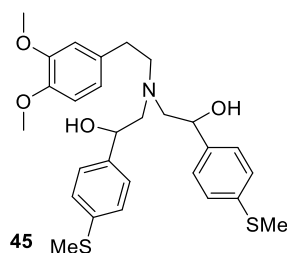
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.9, 147.5 (C-3'', C-4''), 137.8 (C-4'), 137.0 (C-1'), 132.0 (C-1''), 127.7 (C-2', C-6'), 126.8 (C-3', C-5'), 120.6 (C-6''), 111.8, 111.3 (C-2'', C-5''), 66.3 (C-1), 64.0 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 48.3 (CH₂-CH₂-N), 35.7 (CH₂-CH₂-N), 15.8 (SMe).

EM *m/z* (%): 316 (90), 196 (17), 167 (100), 151 (23), 119 (19), 91 (25).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₆NO₃S 348.1628, encontrado 348.1626.

Aminodialcohol (45)

Sirupo naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2'A, H-6'A), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2'B, H-6'B), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3'A, H-5'A), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3'B, H-5'B), 6.90-6.67 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''), 4.75 (m, 1H, H-1A), 4.71 (dd, 1H, *J* = 9.3, 3.7 Hz, H-1B), 3.87, 3.84 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 2.97-2.76 (m, 6H, H-2A, CH₂CH₂-N), 2.83 (dd, 1H, *J* = 13.8, 3.7 Hz, H-2aB), 2.68 (dd, 1H, *J* = 13.8, 9.3 Hz, H-2bB), 2.46, 2.45 (dos, 3H cada, 2 x S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 149.1, 147.7 (C-3'', C-4''), 138.8, 138.6 (C-4'A, C-4'B), 137.9, 137.8 (C-1'A, C-1'B), 131.5 (C-1''), 126.7, 126.6 (C-2'A, C-2'B, C-6'A, C-6'B), 126.4, 126.3 (C-3'A, C-3'B, C-5'A, C-5'B), 120.6 (C-6''), 112.1, 111.4 (C-2'', C-5''), 71.2, 70.7 (C-1A, C-1B), 63.4, 62.9 (C-2A, C-2B), 57.7 (CH₂-CH₂-N), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 32.9 (CH₂-CH₂-N), 15.9, 15.8 (S-Me).

EM *m/z* (%): 360 (18), 207 (22), 165 (67), 151 (100).

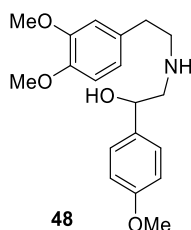
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₈H₃₆NO₄S₂ 514.2080, encontrado 514.2073.

2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-1-(4-metoxifenil)etanol (48) y 2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-2-(4-metoxifenil)etan-1-ol (49) y 2,2'-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-bis[1-(4-metoxifenil)etanol] (50)

A partir del oxirano **47** (4.2 g, 28.0 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica, se obtienen el aminoalcohol **48** (2.5 g, 27%), el aminoalcohol **49** (2.3 g, 25%) y el aminodialcohol **50** (770 mg, 11%).

Aminoalcohol mayoritario (48)

Sólido amarillo amorfo de p.f. 71-73°C.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.24 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.83 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.76 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-5''), 6.70-6.68 (m, 2H, H-2'', H-6''), 4.65 (dd, 1H, $J = 9.1, 3.6$ Hz, H-1), 3.83, 3.82, 3.76 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 2.92-2.81 (m, 3H, H-2a, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 2.74-2.67 (m, 3H, H-2b, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$).

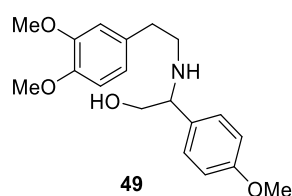
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 159.0 (C-4'), 148.8, 147.4 (C-3'', C-4''), 134.5 (C-1'), 132.0 (C-1''), 127.0 (C-2', C-6'), 120.5 (C-6''), 113.7 (C-3', C-5'), 111.8 (C-5''), 111.2 (C-2''), 71.2 (C-1), 56.8 (C-2), 55.8, 55.7, 55.2 (3 x OMe), 50.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 35.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

EM m/z (%): 314 (9), 165 (100), 150 (12), 135 (4).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ 332.1856, encontrado 332.1851.

Aminoalcohol minoritario (49)

Sirupo naranja.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5''), 6.67 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.9$ Hz, H-6''), 6.64 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-2''), 3.82, 3.80, 3.76 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.70 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.5$ Hz, H-2), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.7, 4.5$ Hz, H-1a), 3.46 (dd, 1H, $J = 10.7, 8.6$ Hz, H-1b), 2.78-2.68 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.41 (sa, 2H, NH, OH).

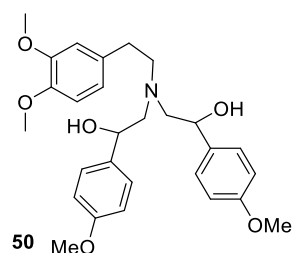
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 158.9 (C-4'), 148.8, 147.3 (C-3'', C-4''), 132.3, 132.2 (C-1', C-1''), 128.1 (C-2', C-6'), 120.5 (C-6''), 113.8 (C-3', C-5'), 111.8 (C-2''), 111.2 (C-5''), 66.4 (C-1), 63.7 (C-2), 55.7, 55.6, 55.0 (3 x OMe), 48.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 35.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

EM m/z (%): 165 (31), 151 (100), 121 (16), 119 (19), 91 (12).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ 332.1856, encontrado 332.1851.

Aminodialcohol (50)

Sirupo naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2'A, H-6'A), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3'A, H-5'A), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2'B, H-6'B), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3'B, H-5'B), 6.90-6.65 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''), 4.66 (dd, 1H, *J* = 9.3, 3.3 Hz, H-1A), 4.59 (dd, 1H, *J* = 8.8, 3.9 Hz, H-1B), 3.86, 3.83, 3.78, 3.77 (cuatro s, 3H cada, 4 x OMe), 2.92-2.68 (m, 10H, H-2A, H-2B, CH₂CH₂-N, 2xOH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 159.1, 159.0 (C-4'A, C-4'B), 149.0, 147.4 (C-3'', C-4''), 129.7, 129.6 (C-1'A, C-1'B), 127.2, 127.1 (C-2'A, C-2'B, C-6'A, C-6'B), 127.0 (C-1''), 120.5 (C-6''), 113.8, 113.7 (C-3'A, C-3'B, C-5'A, C-5'B), 112.0, 111.3 (C-2'', C-5''), 71.5, 70.2 (C-1A, C-1B), 63.5, 62.8 (C-2A, C-2B), 57.6 (CH₂-CH₂-N), 55.9, 55.8, 55.3, 55.2 (4 x OMe), 33.3 (CH₂-CH₂-N).

EM *m/z* (%): 344 (50), 165 (45), 151 (100).

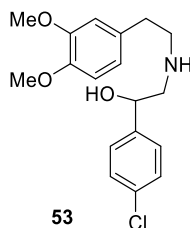
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₈H₃₆NO₆ 482.2537, encontrado 482.2539.

2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-1-(4-clorofenil)etanol (53), 2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-2-(4-clorofenil)etan-1-ol (54) y 2,2'-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-bis[1-(4-clorofenil)etanol] (55)

A partir del oxirano **52** (3.5 g, 22.6 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica, se obtienen el aminoalcohol **53** (2.9 g, 38%), el aminoalcohol **54** (270 mg, 4%) y el aminodialcohol **55** (530 mg, 10%).

Aminoalcohol mayoritario (53)¹³

Sirupo naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.27 (s, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-5''), 6.71-6.69 (m, 2H, H-2'', H-6''), 4.92 (dd, 1H, *J* = 9.6, 3.2 Hz, H-1), 3.85 (sa, 2H, NH, OH), 3.84, 3.83 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.10-2.95 (m, 3H, CH₂CH₂-N, H-2a), 2.88 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₂-N), 2.78 (dd, 1H, *J* = 12.2, 9.6 Hz, H-2b).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 149.0, 147.8 (C-3'', C-4''), 140.0 (C-4'), 133.4 (C-1'), 130.7 (C-1''), 128.6 (C-3', C-5'), 127.1 (C-2', C-6'), 120.6 (C-6''), 111.9, 111.4 (C-2'', C-5''), 69.9 (C-1), 56.0 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 50.3 (CH₂-CH₂-N), 34.3 (CH₂-CH₂-N).

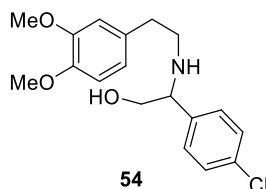
¹³ X. Zhen, A. Zhang, L. Guo, Faming Zhuali Shenqing, CN 102895233 A 20130130. 2013.

EM m/z (%): 198 (12), 196 (41), 168 (30), 166 (100), 151 (18).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{23}ClNO_3$ 336.1361, encontrado 336.1360.

Aminoalcohol minoritario (54)

Sirupo amarillo.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'), 7.12 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 6.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5''), 6.66 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.0$ Hz, H-6''), 6.62 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2''), 3.82, 3.80 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.73 (dd, 1H, $J = 8.5, 4.3$ Hz, H-2), 3.63 (dd, 1H, $J = 10.7, 4.3$ Hz, H-1a), 3.45 (dd, 1H, $J = 10.7, 8.5$ Hz, H-1b), 2.74-2.63 (m, 4H, $\underline{CH_2CH_2}N$), 2.41 (sa, 2H, NH, OH).

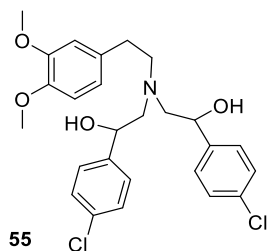
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 148.9, 147.5 (C-3'', C-4''), 138.9 (C-4'), 133.2 (C-1'), 132.0 (C-1''), 128.7 (C-3', C-5'), 128.5 (C-2', C-6'), 120.5 (C-6''), 111.8, 111.2 (C-2'', C-5''), 66.4 (C-1), 63.9 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 48.4 ($\underline{CH_2-CH_2-N}$), 35.7 ($\underline{CH_2-CH_2-N}$).

EM m/z (%): 306 (32), 304 (94), 186 (36), 184 (100), 157 (30), 155 (98).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{23}ClNO_3$ 336.1361, encontrado 336.1355.

Aminodialcohol (55)

Sirupo amarilllo.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.33 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2'A, H-6'A), 7.32 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2'B, H-6'B), 7.30 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3'A, H-5'A), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3'B, H-5'B), 6.85-6.64 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''), 4.78 (m, 1H, H-1A), 4.73 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-1B), 3.89, 3.86 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 2.97-2.76 (m, 8H, H-2A, H-2B, $\underline{CH_2CH_2}N$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 148.9, 147.6 (C-3'', C-4''), 140.7, 140.4 (C-1'A, C-1'B), 133.3, 133.2 (C-4'A, C-4'B), 132.1 (C-1''), 128.5, 128.2 (C-3'A, C-3'B, C-5'A, C-5'B), 127.2, 127.1 (C-2'A, C-2'B, C-6'A, C-6'B), 120.6 (C-6''), 112.0, 111.4 (C-2'', C-5''), 71.2, 70.0 (C-1A, C-1B), 63.4, 62.7 (C-2A, C-2B), 57.6 ($\underline{CH_2-CH_2-N}$), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 33.2 ($\underline{CH_2-CH_2-N}$).

EM m/z (%): 350 (15), 348 (66), 165 (100), 151 (64).

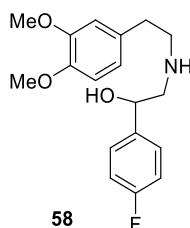
EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}Cl_2NO_4$ 490.1546, encontrado 490.1538.

2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-1-(4-fluorfenil)etanol (58), 2-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-2-(4-fluorfenil)etan-1-ol (59) y 2,2'-[(3,4-Dimetoxifenetil)amino]-bis[1-(4-fluorfenil)etanol] (60)

A partir del oxirano **57** (4.4 g, 31.8 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica, se obtienen el aminoalcohol **58** (5.2 g, 51%), el aminoalcohol **59** (705 mg, 7%) y el aminodialcohol **60** (515 mg, 7%).

Aminoalcohol mayoritario (58)

Sólido amarillo amorfo de p.f. 47-49°C.



1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.22 (dd, 2H, $J = 8.6, 5.4$ Hz, H-2', H-6'), 6.93 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-3', H-5'), 6.70 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-5''), 6.61-6.59 (m, 2H, H-2'', H-6''), 4.68 (dd, 1H, $J = 9.1, 3.6$ Hz, H-1), 3.77, 3.76 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.69 (sa, 2H, NH, OH), 2.85-2.71 (m, 3H, CH_2CH_2-N , H-2a), 2.67-2.59 (m, 3H, CH_2-CH_2-N , H-2b).

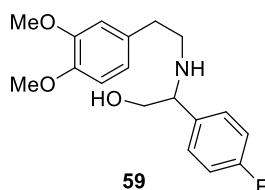
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 161.8 (d, $J = 245.2$ Hz, C-4'), 148.6, 147.2 (C-3'', C-4''), 138.3 (d, $J = 2.7$ Hz, C-1'), 131.5 (C-1''), 127.2 (d, $J = 7.9$ Hz, C-2', C-6'), 120.3 (C-6''), 114.9 (d, $J = 21.3$ Hz, C-3', C-5'), 111.6, 111.0 (C-2'', C-5''), 70.7 (C-1), 56.7 (C-2), 55.6, 55.5 (2 x OMe), 50.5 (CH_2-CH_2-N), 35.1 (CH_2-CH_2-N).

EM m/z (%): 194 (80), 165 (53), 150 (100).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{23}FNO_3$ 320.1657, encontrado 320.1656.

Aminoalcohol minoritario (59)

Sirupo amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.15 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.4 Hz, H-2', H-6'), 6.98 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5''), 6.66 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.0 Hz, H-6''), 6.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2''), 3.82, 3.80 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.74 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.4 Hz, H-2), 3.63 (dd, 1H, *J* = 10.7, 4.4 Hz, H-1a), 3.45 (dd, 1H, *J* = 10.7, 8.5 Hz, H-1b), 2.78-2.64 (m, 4H, CH₂CH₂-N), 2.41 (sa, 2H, NH, OH).

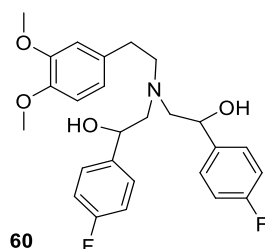
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 162.1 (d, *J* = 245.5 Hz, C-4'), 148.8, 147.4 (C-3'', C-4''), 136.0 (d, *J* = 3.1 Hz, C-1'), 132.1 (C-1''), 128.6 (d, *J* = 7.9 Hz, C-2', C-6'), 120.5 (C-6''), 115.4 (d, *J* = 21.3 Hz, C-3', C-5'), 111.7, 111.1 (C-2'', C-5''), 66.4 (C-1), 63.7 (C-2), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 48.3 (CH₂-CH₂-N), 35.7 (CH₂-CH₂-N).

EM *m/z* (%): 288 (100), 168 (80), 166 (65), 151 (25), 150 (40), 139 (75), 109 (25).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₃FNO₃ 320.1657, encontrado 320.1656.

Aminodialcohol (60)

Sirupo naranja.



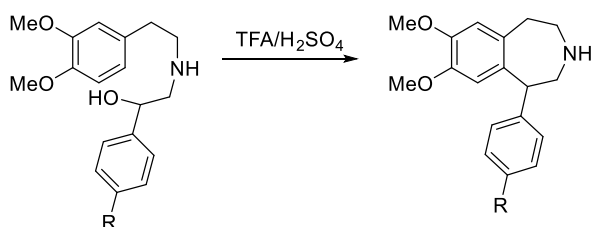
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.28 (dd, 2H, *J* = 8.7, 5.4 Hz, H-2'A, H-6'A), 7.23 (dd, 2H, *J* = 8.7, 5.4 Hz, H-2'B, H-6'B), 7.01 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3'A, H-5'A), 6.99 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3'B, H-5'B), 6.83-6.64 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''), 4.69 (dd, 1H, *J* = 7.8, 5.4 Hz, H-1A), 4.62 (dd, 1H, *J* = 8.7, 4.3 Hz, H-1B), 3.86, 3.83 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.08 (sa, 2H, OH), 2.97-2.67 (m, 8H, H-2A, H-2B, CH₂CH₂-N).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 162.1, 162.0 (d, *J* = 245.6 Hz, C-4'A, C-4'B), 148.9, 147.5 (C-3'', C-4''), 137.7, 137.5 (d, *J* = 2.8 Hz, C-1'A, C-1'B), 132.0 (C-1''), 127.5, 127.4 (d, *J* = 7.9 Hz, C-2'A, C-2'B, C-6'A, C-6'B), 120.5 (C-6''), 115.2, 115.1 (d, *J* = 21.3 Hz, C-3'A, C-3'B, C-5'A, C-5'B), 111.9, 111.3 (C-2'', C-5''), 71.2, 70.0 (C-1A, C-1B), 63.5, 62.8 (C-2A, C-2B), 57.6 (CH₂-CH₂-N), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 33.1 (CH₂-CH₂-N).

EM *m/z* (%): 165 (16), 151 (22), 150 (100).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}F_2NO_4$ 458.2137, encontrado 458.2130.

5.4.3. Procedimiento general para la síntesis de *nor*-tetrahydro-3-benzazepinas

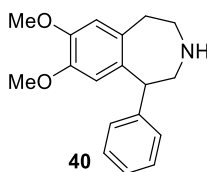


40 R = H
46 R = SMe
51 R = OMe
56 R = Cl
61 R = F

A una disolución del aminoalcohol (0.9 mmol) en TFA (2.1 mL), se le adiciona H_2SO_4 concentrado (0.1 mL). La mezcla se calienta a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Entonces se elimina el disolvente al rotavapor, se disuelve el crudo en AcOEt y se basicifica con disolución de NaOH saturada hasta pH muy básico (~ 11), el producto se extrae con AcOEt (2x10 mL), se lava con agua (2x10 mL) y se seca la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose la *nor*-tetrahydrobenzazepina correspondiente.

(±) 7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepina (**40**)¹²

A partir del aminoalcohol **37** (3.0 g, 9.9 mmol) se obtiene la benzazepina **40** (2.5 g, 89%) como un sirupo pardo.



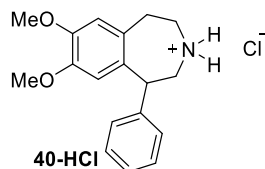
¹H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.31 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.21 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4'), 7.11 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.43 (s, 1H, H-9), 4.18 (dd, 1H, $J = 6.7, 2.0$ Hz, H-1), 3.86, 3.69 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.57 (dd, 1H, $J = 13.7, 6.7$ Hz, H-2a), 3.32 (dd, 1H, $J = 13.7, 2.0$ Hz, H-2b), 3.01-2.88 (m, 2H, H-4), 2.81-2.77 (m, 2H, H-5), 2.35 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 147.0, 146.9 (C-7, C-8), 141.3 (C-1'), 134.9, 132.9 (C-5a, C-9a), 128.7 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 126.5 (C-4'), 113.9, 113.8 (C-6, C-9), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 52.3 (C-2), 51.4 (C-1), 47.5 (C-4), 37.8 (C-5).

EM m/z (%): 283 (M^+ , 92), 241 (100), 209 (60), 192 (85), 179 (59), 152 (25), 105 (28).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{22}NO_2$ 284.1645, encontrado 284.1646.

Compuesto 40-HCl

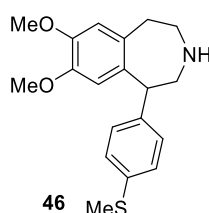


1H -RMN ($CDCl_3+HCl$) δ (ppm): 7.30 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3', H-5'), 7.28 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-4'), 7.11 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.16 (s, 1H, H-9), 4.57 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-1), 3.85, 3.55 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.65 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, H-2a), 3.43-3.40 (m, 2H, H-2b, H-4), 3.33 (dd, 1H, $J = 16.0, 11.0$ Hz, H-5), 3.02 (dd, 1H, $J = 13.5, 11.0$ Hz, H-4'), 2.89 (dd, 1H, $J = 16.0, 7.0$ Hz, H-5').

^{13}C -RMN ($CDCl_3+HCl$) δ (ppm): 147.6, 147.5 (C-7, C-8), 139.8 (C-1'), 133.9, 130.4 (C-5a, C-9a), 129.1 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 127.6 (C-4'), 113.7, 113.1 (C-6, C-9), 56.0, 55.7 (2 x OMe), 50.6 (C-2), 46.2, 45.9 (C-1, C-4), 32.5 (C-5).

(±) 7,8-Dimetoxi-1-(4-metilfenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (46)

A partir del aminoalcohol **43** (310 mg, 0.9 mmol) y tras purificación mediante columna cromatográfica (silicagel, diclorometano/metanol/amoníaco, 9:1:0.05) se obtiene la benzazepina **46** (70 mg, 24%), como un sólido amarillo amorfo de p.f. 63-65°C.



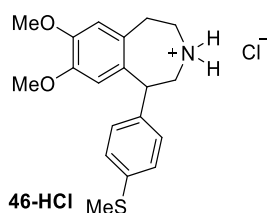
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.22 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-2', H-6'), 7.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.40 (s, 1H, H-9), 4.24 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-1), 3.86, 3.68 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.51 (dd, 1H, $J = 13.5, 7.0$ Hz, H-2a), 3.43 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, H-2b), 3.03-3.00 (m, 1H, H-4), 2.99-2.72 (m, 3H, H-4', H-5, H-5'), 2.46 (s, 3H, S-Me).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 147.1, 147.0 (C-7, C-8), 138.1, 136.6, 134.7, 132.7 (C-1', C-4', C-5a, C-9a), 128.7 (C-3', C-5'), 127.0 (C-2', C-6'), 113.9, 113.7 (C-6, C-9), 56.0, 55.9 (2 x OMe), 52.1 (C-2), 50.6 (C-1), 47.5 (C-4), 37.5 (C-5), 15.7 (S-Me).

EM m/z (%): 329 (M^+ , 62), 287 (100), 239 (22), 209 (32), 192 (45), 179 (26), 165 (52), 152 (70).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{19}H_{24}NO_2S$ 330.1523, encontrado 330.1522.

Compuesto 46-HCl

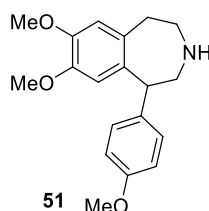


¹H-RMN (CDCl₃+HCl) δ (ppm): 7.23 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.25 (s, 1H, H-9), 4.47 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-1), 3.85, 3.61 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.55 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, H-2a), 3.43 (dd, 1H, *J* = 13.4, 8.0 Hz, H-2b), 3.30 (dd, 1H, *J* = 12.8, 7.0 Hz, H-4), 3.20 (dd, 1H, *J* = 15.5, 8.0 Hz, H-5), 2.99 (dd, 1H, *J* = 12.8, 8.0 Hz, H-4'), 2.85 (dd, 1H, *J* = 15.5, 7.0 Hz, H-5'), 2.46 (s, 3H, S-Me).

¹³C-RMN (CDCl₃+HCl) δ (ppm): 147.5, 147.4 (C-7, C-8), 137.7, 136.8, 133.9, 130.8 (C-1', C-4', C-5a, C-9a), 128.6 (C-3', C-5'), 127.0 (C-2', C-6'), 113.7, 113.1 (C-6, C-9), 56.0, 55.9 (2 x OMe), 50.9 (C-2), 46.6, 46.2 (C-1, C-4), 33.4 (C-5), 15.7 (S-Me).

(±) 7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (51)

A partir del aminoalcohol **48** (2.3 g, 7.0 mmol) se obtiene la benzazepina **51** (2.1 g, 96%) como una espuma parda amorfa de p.f. 41-43°C.

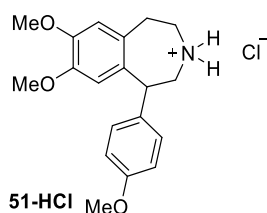


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.38 (s, 1H, H-9), 4.24 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.9 Hz, H-1), 3.85, 3.79, 3.67 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.49 (dd, 1H, *J* = 13.6, 7.1 Hz, H-2a), 3.38 (dd, 1H, *J* = 13.6, 1.9 Hz, H-2b), 3.08-2.79 (m, 4H, H-4, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 158.1 (C-4'), 146.9, 146.8 (C-7, C-8), 135.4, 133.5, 133.2 (C-1', C-5a, C-9a), 129.1 (C-2', C-6'), 114.1 (C-3', C-5'), 113.9, 113.8 (C-6, C-9), 56.0, 55.9, 55.2 (3 x OMe), 52.8 (C-2), 51.5 (C-1), 47.9 (C-4), 38.6 (C-5).

EM *m/z* (%): 313 (M⁺, 4), 209 (18), 207 (100), 192 (8).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₉H₂₄NO₃ 314.1751, encontrado 314.1756.

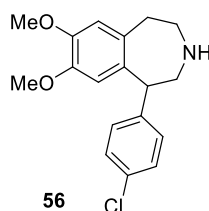
Compuesto 51-HCl

¹H-RMN (CDCl₃+HCl) δ (ppm): 7.02 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-6'), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.25 (s, 1H, H-9), 4.45 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-1), 3.85, 3.78, 3.60 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.57 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, H-2a), 3.45 (dd, 1H, *J* = 13.4, 8.5 Hz, H-2b), 3.33 (dd, 1H, *J* = 13.2, 8.0 Hz, H-4), 3.18 (dd, 1H, *J* = 15.6, 9.7 Hz, H-5), 3.00 (dd, 1H, *J* = 13.2, 9.7 Hz, H-4'), 2.86 (dd, 1H, *J* = 15.6, 8.0 Hz, H-5').

¹³C-RMN (CDCl₃+HCl) δ (ppm): 158.7 (C-4'), 147.5, 147.4 (C-7, C-8), 134.3, 131.8, 130.8 (C-1', C-5a, C-9a), 129.1 (C-2', C-6'), 114.4 (C-3', C-5'), 113.7, 113.3 (C-6, C-9), 56.0, 55.8, 55.2 (3 x OMe), 51.0 (C-2), 46.5, 46.2 (C-1, C-4), 33.4 (C-5).

(±) 7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (56)¹³

A partir del aminoalcohol **53** (2.6 g, 7.8 mmol) se obtiene la benzazepina **56** (2.3 g, 91%) como un sirupo marrón.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.28 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.40 (s, 1H, H-9), 4.17 (dd, 1H, *J* = 6.7, 1.9 Hz, H-1), 3.85, 3.70 (2s, 3H cada, 2xOMe), 3.53 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.7 Hz, H-2a), 3.30 (dd, 1H, *J* = 13.7, 1.9 Hz, H-2b), 3.02-2.90 (m, 2H, H-4), 2.80-2.77 (m, 2H, H-5).

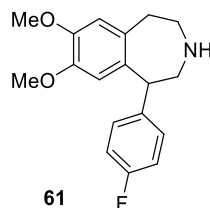
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.2, 147.0 (C-7, C-8), 139.9 (C-1'), 134.4, 133.1, 132.3 (C-4', C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 114.1, 113.8 (C-6, C-9), 56.0, 55.9 (2xOMe), 52.4 (C-2), 51.3 (C-1), 47.8 (C-4), 38.1 (C-5).

EM *m/z* (%): 319 (M+2, 15), 317 (M⁺, 44), 277 (30), 275 (100), 239 (21), 209 (31), 192 (59), 179 (40), 165 (32), 152 (18), 139 (12).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₁ClNO₂ 318.1255, encontrado 318.1256.

(±) 7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (61)¹⁴

A partir del aminoalcohol **58** (4.8 g, 15.0 mmol) se obtiene la benzazepina **61** (4.3 g, 96%) como un sirupo pardo.

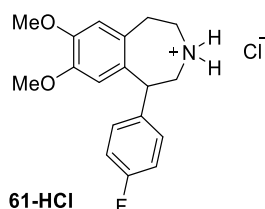


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.08-6.98 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.40 (s, 1H, H-9), 4.16 (dd, 1H, *J* = 7.0, 2.0 Hz, H-1), 3.86, 3.70 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.51 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.0 Hz, H-2a), 3.30 (dd, 1H, *J* = 13.8, 2.0 Hz, H-2b), 3.01-2.90 (m, 2H, H-4), 2.80-2.77 (m, 2H, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 161.3 (C-4', *J* = 244.8 Hz), 146.9, 146.8 (C-7, C-8), 137.4 (C-1', *J* = 3.2 Hz), 135.0, 133.6 (C-5a, C-9a), 129.6 (C-2', C-6', *J* = 7.8 Hz), 115.4 (C-3', C-5', *J* = 21.0 Hz), 114.0, 113.8 (C-6, C-9), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 53.0 (C-2), 52.3 (C-1), 48.1 (C-4), 39.3 (C-5).

EM *m/z* (%): 301 (M⁺, 74), 272 (15), 259 (100), 227 (41), 192 (59), 179 (34), 165 (18), 164 (18), 150 (15), 123 (20), 109 (24).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₈H₂₁FNO₂ 302.1550, encontrado 302.1551.

Compuesto 61-HCl

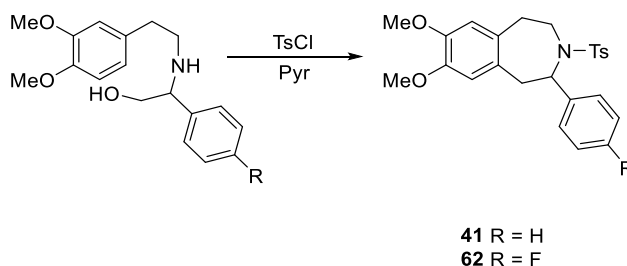
¹H-RMN (CDCl₃+HCl) δ (ppm): 7.09-6.98 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.15 (s, 1H, H-9), 4.49 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-1), 3.84, 3.58 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.53 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, H-2a), 3.40 (dd, 1H, *J* = 10.7, 9.0 Hz, H-2b), 3.32 (dd, 1H, *J* = 12.4, 7.8 Hz, H-4), 3.20 (dd, 1H, *J* = 15.7, 10.7 Hz, H-5), 2.97 (dd, 1H, *J* = 12.4, 10.7 Hz, H-4'), 2.85 (dd, 1H, *J* = 15.7, 7.8 Hz, H-5').

¹³C-RMN (CDCl₃+HCl) δ (ppm): 161.8 (C-4', *J* = 246.4 Hz), 147.4, 147.3 (C-7, C-8), 135.8 (C-1', *J* = 3.6 Hz), 133.7, 130.7 (C-5a, C-9a), 129.7 (C-2', C-6', *J* = 7.8 Hz), 115.8 (C-3', C-

¹⁴ J.Y. Kim, B.H. Yoon, S.K. Hwang, C.M. Oh, M.S. Park, K.O. Song, S.S. Oh, PCT Int. Appl. WO 2001095856 A2 20011220. **2001**.

5', $J = 21.4$ Hz), 113.5, 112.7 (C-6, C-9), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 50.9 (C-2), 46.4, 46.1 (C-1, C-4), 33.4 (C-5).

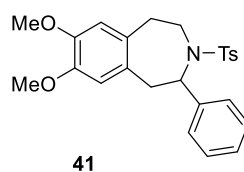
5.4.4. Procedimiento general para la síntesis de tetrahidro-3-benzazepinas 2-sustituidas



A una disolución del aminoalcohol (1.1 mmol) en piridina seca (0.5 mL), se le adiciona una disolución de cloruro de tosilo (445 mg, 2.3 mmol) en piridina seca (0.5 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. Entonces se elimina el disolvente al rotavapor, se disuelve el crudo en CH_2Cl_2 (20 mL) y se lava con HCl 2% (2x10 mL), disolución saturada de NaHCO_3 (2x10 mL) y agua (1x10 mL). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.6:0.4), obteniéndose las tetrahidrobencazepinas correspondientes.

(±) 7,8-Dimetoxi-2-fenil-3-tosil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (41)

A partir del aminoalcohol **38** (335 mg, 1.1 mmol) se obtiene la benzazepina **41** (300 mg, 58%) como un sirupo pardo.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.77 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2', H-6'), 7.63 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-2, H-6, Ts), 7.47-7.41 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.30 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-3, H-5, Ts), 7.00 (dd, 1H, $J = 11.7, 3.3$ Hz, H-2), 6.91 (s, 1H, H-6), 6.67 (s, 1H, H-9), 4.82 (dd, 1H, $J = 15.7, 11.7$ Hz, H-1a), 3.85, 3.78 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.69 (dd, 1H, $J = 15.7, 3.3$ Hz, H-1b), 3.62-3.55 (m, 1H, H-4), 3.50-3.43 (m, 1H, H-4'), 2.56-2.45 (m, 1H, H-5), 2.45-2.38 (m, 1H, H-5'), 2.41 (s, 3H, CH_3).

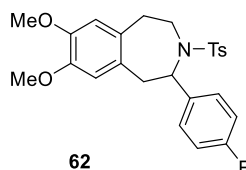
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 148.9, 147.5 (C-7, C-8), 144.6, 134.9, 133.5, 130.8 (C-5a, C-9a, C-1 Ts y C-4 Ts), 130.3 (C-1'), 130.1 (C-3, C-5, Ts), 128.8 (C-3', C-5'), 128.0 (C-2', C-6'),

127.4 (C-2, C-6, Ts), 127.3 (C-4'), 112.5, 111.2 (C-6, C-9), 73.2 (C-2), 56.2, 55.9 (2 x OMe), 51.7 (C-1), 51.0 (C-4), 33.4 (C-5), 21.6 (CH₃).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₅H₂₈NO₄S 438.1734, encontrado 438.1739.

(±) 7,8-Dimetoxi-2-(4-fluorfenil)-3-tosil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (62)

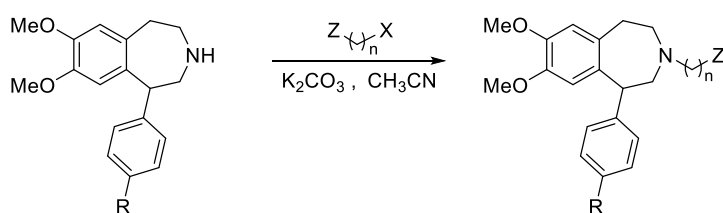
A partir del aminoalcohol **59** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **62** (75 mg, 53%) como un sirupo naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (dd, 2H, *J* = 8.2, 4.8 Hz, H-2', H-6'), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-2, H-6, Ts), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3, H-5, Ts), 7.06 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 6.91 (dd, 1H, *J* = 11.3, 2.6 Hz, H-2), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.62 (s, 1H, H-9), 4.79 (dd, 1H, *J* = 15.2, 11.3 Hz, H-1a), 3.77, 3.75 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.65 (dd, 1H, *J* = 15.2, 2.6 Hz, H-1b), 3.57 (ddd, 1H, *J* = 15.1, 9.7, 5.5 Hz, H-4), 3.41 (ddd, 1H, *J* = 15.1, 9.7, 5.5 Hz, H-4'), 2.53 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 9.7, 5.5 Hz, H-5), 2.43-2.38 (m, 1H, H-5'), 2.38 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 163.7 (C-4', *J* = 251.6 Hz), 148.9, 147.5 (C-7, C-8), 128.8 (C-1', *J* = 3.2 Hz), 144.5, 143.6, 139.3, 134.3 (C-5a, C-9a, C-1 Ts y C-4 Ts), 131.2 (C-2', C-6', *J* = 8.8 Hz), 130.1 (C-3, C-5, Ts), 127.4 (C-2, C-6, Ts), 116.8 (C-3', C-5', *J* = 21.6 Hz), 112.5, 111.1 (C-6, C-9), 72.4 (C-2), 56.1, 55.9 (2 x OMe), 51.7 (C-1), 50.9 (C-4), 33.3 (C-5), 21.5 (CH₃).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₅H₂₇FNO₄S 456.1639, encontrado 456.1646.

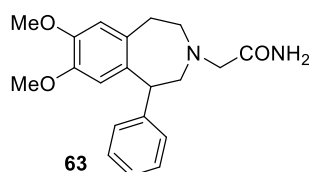
5.4.5. Procedimiento general para la *N*-alquilación de *nor*-tetrahidro-3-benzazepinas


R = H	63 Z = CONH ₂ , n = 1
	64 Z = CN, n = 1
	65 Z = CN, n = 3
	66 Z = CN, n = 5
R = OMe	70 Z = CONH ₂ , n = 1
	71 Z = CN, n = 1
	72 Z = CN, n = 3
R = Cl	73 Z = CN, n = 5
	77 Z = CONH ₂ , n = 1
	78 Z = CN, n = 1
R = F	79 Z = CN, n = 3
	80 Z = CN, n = 5
	84 Z = CONH ₂ , n = 1
	85 Z = CN, n = 1
	86 Z = CN, n = 3
	87 Z = CN, n = 5

A una disolución de la *nor*-tetrahydrobenzazepina correspondiente (1.4 mmol) en CH₃CN (20 mL), se le adiciona K₂CO₃ (380 mg, 2.7 mmol) y el haloderivado correspondiente (1.5 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Finalizada la reacción, se filtra la sal formada y se concentra la disolución. Entonces se disuelve el crudo en CHCl₃, se lava con agua, se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose la tetrahydrobenzazepina correspondiente.

(±) 2-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-3-azepin-3-il)acetamida (63)

A partir de la *nor*-benzazepina **40** (385 mg, 1.4 mmol) y 2-cloroacetamida (140 mg, 1.5 mmol) se obtiene la benzazepina **63** (325 mg, 70%) como un sólido naranja amorfo de p.f. 138-140°C.



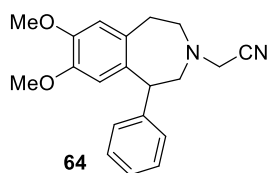
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.30 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-3', H-5'), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-4'), 7.09 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-2', H-6'), 6.77 (sa, 1H, NH), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.40 (s, 1H, H-9), 5.66 (sa, 1H, NH), 4.25 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-1), 3.86, 3.68 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.28 (dd, 1H, *J* = 12.6, 6.8 Hz, H-2a), 3.08 (s, 2H, CH₂CONH₂), 3.06 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H-2b), 2.87-2.83 (m, 2H, H-4, H-5), 2.72-2.69 (m, 2H, H-4', H-5').

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 173.7 (CO), 147.1, 147.0 (C-7, C-8), 142.1 (C-1'), 134.7, 132.9 (C-5a, C-9a), 128.4 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 126.3 (C-4'), 113.8, 113.7 (C-6, C-9), 62.8 (CH_2CONH_2), 61.6 (C-2), 56.2 (C-4), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 50.7 (C-1), 36.3 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 341.1859, encontrado 341.1857.

(±) 2-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)acetonitrilo (64)¹⁵

A partir de la *nor*-benzazepina **40** (490 mg, 1.7 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (0.1 mL, 1.9 mmol) se obtiene la benzazepina **64** (530 mg, 95%) como un sólido marrón amorfo de p.f. 132-134°C.



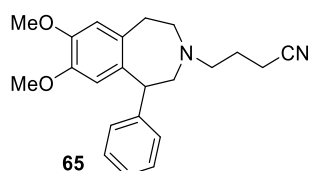
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.33 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3', H-5'), 7.24 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-4'), 7.14 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.67 (s, 1H, H-6), 6.32 (s, 1H, H-9), 4.27 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-1), 3.86, 3.64 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.60 (sa, 2H, CH_2CN), 3.23 (dd, 1H, $J = 12.1, 7.8$ Hz, H-2a), 3.09 (dd, 1H, $J = 12.1, 1.8$ Hz, H-2b), 2.96-2.87 (m, 1H, H-5), 2.85-2.80 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.72-2.67 (m, 1H, H-4').

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 147.1, 147.0 (C-7, C-8), 142.2 (C-1'), 135.1, 132.5 (C-5a, C-9a), 128.6 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 126.5 (C-4'), 115.0 (CN), 113.5, 113.2 (C-6, C-9), 59.5 (C-2), 56.0, 55.8 (2 x OMe), 54.5 (C-4), 49.7 (C-1), 48.2 (CH_2CN), 35.5 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 323.1754, encontrado 323.1754.

(±) 4-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)butanonitrilo (65)

A partir de la *nor*-benzazepina **40** (630 mg, 2.2 mmol) y 4-clorobutironitrilo (0.2 mL, 2.4 mmol) se obtiene la benzazepina **65** (515 mg, 66%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9:1), como un sólido amarillo amorfo de p.f. 98-100°C.



¹⁵ R.P. Mull, G. De Stevens, U.S. US 3496166 A 19700217. 1970.

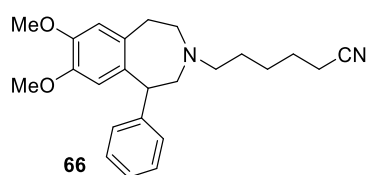
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3', H-5'), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.11 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2', H-6'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.33 (s, 1H, H-9), 4.25 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-1), 3.85, 3.64 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.14 (dd, 1H, *J* = 12.5, 7.5 Hz, H-2a), 2.97 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H-2b), 2.89-2.79 (m, 2H, H-4, H-5), 2.74-2.69 (m, 1H, H-5'), 2.61-2.58 (m, 1H, H-4'), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂), 2.33-2.20 (m, 2H, CH₂CH₂CN), 1.77 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CN).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.9, 146.7 (C-7, C-8), 142.8 (C-1'), 135.5, 133.2 (C-5a, C-9a), 128.4 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 126.3 (C-4'), 119.9 (CN), 113.4, 113.2 (C-6, C-9), 60.8 (C-2), 56.9 (NCH₂), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 55.6 (C-4), 50.0 (C-1), 36.0 (C-5), 23.1 (CH₂CH₂CN), 14.6 (CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₂₇N₂O₂ 351.2067, encontrado 351.2062.

(±) 6-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)hexanonitrilo (**66**)

A partir de la *nor*-benzazepina **40** (510 mg, 1.8 mmol) y 6-bromohexanonitrilo (0.3 mL, 2.2 mmo) se obtiene la benzazepina **66** (520 mg, 76%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.2:0.8), como un sirupo amarillo.



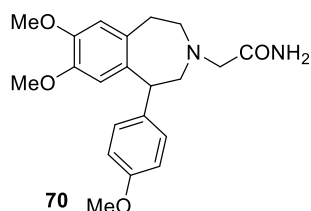
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3', H-5'), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.15 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.23 (s, 1H, H-9), 4.27 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-1), 3.84, 3.59 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.07-2.98 (m, 3H, H-2, H-5), 2.87-2.76 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.54-2.47 (m, 3H, H-4', NCH₂CH₂), 2.28 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.62 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.53-1.48 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.8, 146.7 (C-7, C-8), 143.3 (C-1'), 136.2, 133.5 (C-5a, C-9a), 128.4, 128.3 (C-3', C-5', C-2', C-6'), 126.3 (C-4'), 119.7 (CN), 113.4, 113.0 (C-6, C-9), 60.8 (C-2), 58.8 (NCH₂CH₂), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 55.4 (C-4), 49.7 (C-1), 35.9 (C-5), 26.6 (CH₂CH₂CH₂CN), 26.0 (NCH₂CH₂), 25.2 (CH₂CH₂CH₂CN), 17.1 (CH₂CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₂O₂ 379.2380, encontrado 379.2377.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetamida (70)

A partir de la *nor*-benzazepina **51** (220 mg, 0.7 mmol) y 2-cloroacetamida (75 mg, 0.8 mmol) se obtiene la benzazepina **70** (140 mg, 54%) como una espuma amarilla de p.f. 60-62°C.



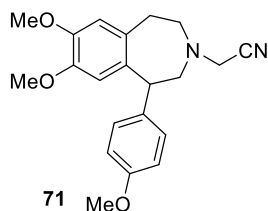
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.00 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.40 (s, 1H, H-9), 5.56 (sa, 1H, NH), 4.19 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.8 Hz, H-1), 3.85, 3.78, 3.68 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.23 (dd, 1H, *J* = 12.6, 7.1 Hz, H-2a), 3.08 (s, 2H, CH₂CONH₂), 3.03 (d, 1H, *J* = 12.6, 1.8 Hz, H-2b), 2.85-2.83 (m, 2H, H-5), 2.71-2.68 (m, 2H, H-4).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 174.0 (CO), 157.8 (C-4'), 146.9, 146.8 (C-7, C-8), 135.1, 134.1, 132.8 (C-1', C-5a, C-9a), 128.9 (C-2', C-6'), 113.7 (C-3', C-5'), 113.5, 113.4 (C-6, C-9), 62.7 (CH₂CONH₂), 61.6 (C-2), 55.8 (C-4), 55.7, 55.6, 55.1 (3 x OMe), 49.8 (C-1), 36.1 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄ 371.1965, encontrado 371.1959.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetonitrilo (71)

A partir de la *nor*-benzazepina **51** (320 mg, 1.0 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (0.07 mL, 1.1 mmol) se obtiene la benzazepina **71** (215 mg, 60%) como una espuma parda de p.f. 128-130°C.



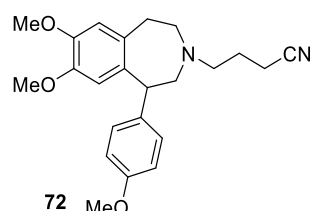
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.05 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.35 (s, 1H, H-9), 4.21 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H-1), 3.85, 3.79, 3.66 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.58 (sa, 2H, CH₂CN), 3.18 (dd, 1H, *J* = 12.0, 7.8 Hz, H-2a), 3.05 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.5 Hz, H-2b), 2.91-2.79 (m, 3H, H-4, H-5, H-5'), 2.72-2.66 (m, 1H, H-4').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 158.0 (C-4'), 147.0, 146.9 (C-7, C-8), 135.4, 134.2, 132.4 (C-1', C-5a, C-9a), 128.9 (C-2', C-6'), 115.0 (CN), 113.8 (C-3', C-5'), 113.4, 113.0 (C-6, C-9), 59.6 (C-2), 55.9, 55.8, 55.1 (3 x OMe), 54.4 (C-4), 48.8 (C-1), 48.1 (CH₂CN), 35.4 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₁H₂₅N₂O₃ 353.1860, encontrado 353.1859.

**(±) 4-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-
il]butanonitrilo (72)**

A partir de la *nor*-benzazepina **51** (625 mg, 2. mmol) y 4-clorobutironitrilo (0.2 mL, 2.2 mmol) se obtiene la benzazepina **72** (380 mg, 50%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.2:0.8), como un sirupo pardo.



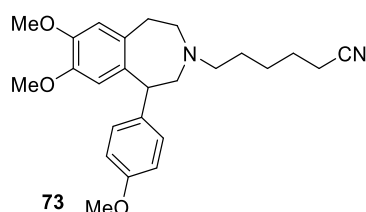
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.03 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.34 (s, 1H, H-9), 4.18 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 3.85, 3.79, 3.65 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.07 (dd, 1H, *J* = 12.4, 7.4 Hz, H-2a), 2.93 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, H-2b), 2.88-2.80 (m, 2H, H-5), 2.73-2.68 (m, 1H, H-4), 2.62-2.50 (m, 3H, H-4', NCH₂), 2.28-2.20 (m, 2H, CH₂CH₂CN), 1.76 (q, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂CH₂CN).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 157.9 (C4'), 146.8, 146.7 (C-7, C-8), 136.0, 135.0, 133.3 (C-1', C-5a, C-9a), 129.0 (C-2', C-6'), 119.9 (CN), 113.7 (C-3', C-5'), 113.4, 113.2 (C-6, C-9), 61.0 (C-2), 56.8 (NCH₂), 55.9, 55.8, 55.2 (3 x OMe), 55.6 (C-4), 49.4 (C-1), 36.1 (C-5), 23.2 (CH₂CH₂CN), 14.6 (CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₂O₃ 381.2172, encontrado 381.2165.

(±) 6-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexanonitrilo (73)

A partir de la *nor*-benzazepina **51** (625 mg, 2.0 mmol) y 6-bromohexanonitrilo (0.3 mL, 2.2 mmol) se obtiene la benzazepina **73** (605 mg, 74%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.6:0.4) como un sirupo naranja.



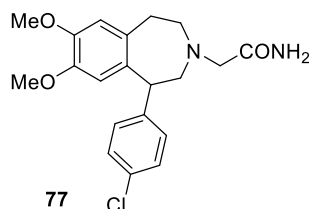
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.06 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3, H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.26 (s, 1H, H-9), 4.19 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-1), 3.82, 3.76, 3.60 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 2.98-2.93 (m, 3H, H-2, H-5), 2.82-2.73 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.50-2.47 (m, 1H, H-4'), 2.46 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, NCH₂CH₂), 2.26 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.60 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.48 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, NCH₂CH₂), 1.38 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 157.8 (C4'), 146.6, 146.5 (C-7, C-8), 136.5, 135.4, 133.4 (C-1', C-5a, C-9a), 129.2 (C-2', C-6'), 119.7 (CN), 113.7 (C-3', C-5'), 113.3, 112.8 (C-6, C-9), 61.0 (C-2), 58.8 (NCH₂CH₂), 55.9, 55.7, 55.2 (3 x OMe), 55.4 (C-4), 49.0 (C-1), 35.9 (C-5), 26.5 (CH₂CH₂CH₂CN), 26.0 (NCH₂CH₂), 25.2 (CH₂CH₂CH₂CN), 17.0 (CH₂CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₅H₃₃N₂O₃ 409.2487, encontrado 409.2479.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetamida (77)

A partir de la *nor*-benzazepina **56** (350 mg, 1.1 mmol) y 2-cloroacetamida (110 mg, 1.2 mmol) se obtiene la benzazepina **77** (280 mg, 73%) como un sirupo naranja.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.76 (sa, 1H, NH), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.39 (s, 1H, H-9), 5.75 (sa, 1H, NH), 4.20 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-1), 3.85, 3.70 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.28 (dd, 1H, *J* = 12.6, 7.0 Hz, H-2a),

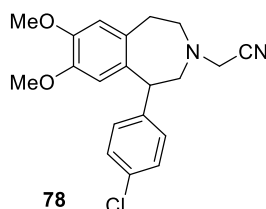
3.08 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CONH}_2$), 3.02 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, H-2b), 2.80-2.78 (m, 2H, H-4, H-5), 2.71-2.67 (m, 2H, H-4', H-5').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 173.7 (CO), 147.0, 146.8 (C-7, C-8), 140.4 (C-1'), 133.9, 132.7, 131.7 (C-4', C-5a, C-9a), 129.2 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 113.5, 113.3 (C-6, C-9), 62.6 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CONH}_2$), 60.9 (C-2), 55.9 (C-4), 55.7, 55.6 (2 x OMe), 49.8 (C-1), 35.8 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 375.1470, encontrado 375.1470.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-3-azepin-3-il]acetonitrilo (78)

A partir de la *nor*-benzazepina **56** (445 mg, 1.4 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (0.1 mL, 1.5 mmol) se obtiene la benzazepina **78** (275 mg, 55%) como un sólido pardo amorfo de p.f. 108-110°C.



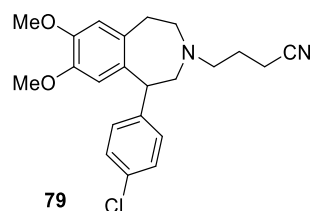
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 7.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.35 (s, 1H, H-9), 4.21 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.7$ Hz, H-1), 3.85, 3.69 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.58 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CN}$), 3.24 (dd, 1H, $J = 12.2, 7.5$ Hz, H-2a), 3.03 (dd, 1H, $J = 12.2, 1.7$ Hz, H-2b), 2.88-2.68 (m, 4H, H-4, H-5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 147.3, 147.1 (C-7, C-8), 140.5 (C-1'), 134.3, 132.5, 132.1 (C-4', C-5a, C-9a), 129.3 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 114.9 (CN), 113.6, 113.2 (C-6, C-9), 59.0 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 54.6 (C-4), 49.2 (C-1), 48.2 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CN}$), 35.3 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 357.1364, encontrado 357.1361.

(±) 4-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-3-azepin-3-il]butanonitrilo (79)

A partir de la *nor*-benzazepina **56** (835 mg, 2.6 mmol) y 4-clorobutironitrilo (0.3 mL, 2.9 mmol) se obtiene la benzazepina **79** (435 mg, 44%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.2:0.8), como un sirupo amarillo.



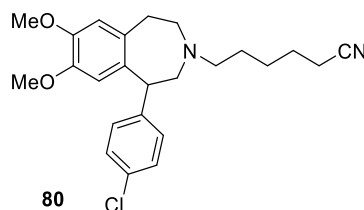
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.35 (s, 1H, H-9), 4.18 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-1), 3.84, 3.68 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.15 (dd, 1H, *J* = 12.6, 7.3 Hz, H-2a), 2.90 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H-2b), 2.79-2.75 (m, 2H, H-5), 2.61-2.52 (m, 4H, H-4, NCH₂), 2.28 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CN), 1.74 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CN).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.9, 146.7 (C-7, C-8), 141.2 (C-1'), 134.7, 133.3, 131.7 (C-4', C-5a, C-9a), 129.4 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 119.8 (CN), 113.5, 113.2 (C-6, C-9), 60.5 (C-2), 56.8 (NCH₂), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.7 (C-1), 36.0 (C-5), 23.0 (CH₂CH₂CN), 14.5 (CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₂₆ClN₂O₂ 385.1677, encontrado 385.1677.

(±) 6-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexanonitrilo (**80**)

A partir de la *nor*-benzazepina **56** (575 mg, 1.8 mmol) y 6-bromohexanonitrilo (0.3 mL, 2.2 mmol) se obtiene la benzazepina **80** (535 mg, 75%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.6:0.4), como un sirupo amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-3', H-5'), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-2, H-6'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.28 (s, 1H, H-9), 4.19 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-1), 3.83, 3.64 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.05 (dd, 1H, *J* = 12.3, 7.7 Hz, H-2a), 2.91 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, H-2b), 2.88-2.85 (m, 1H, H-5), 2.78-2.68 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.56-2.51 (m, 1H, H-4'), 2.45 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, NCH₂CH₂), 2.27 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.61 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.46 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, NCH₂CH₂), 1.38 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CN).

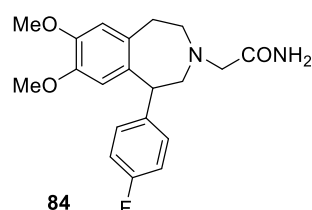
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.8, 146.6 (C-7, C-8), 141.6 (C-1'), 135.3, 133.5, 131.7 (C-4', C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 119.6 (CN), 113.4, 112.9 (C-6, C-9), 60.4

(C-2), 58.8 (NCH₂CH₂), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.4 (C-1), 35.9 (C-5), 26.4 (CH₂CH₂CH₂CN), 26.0 (NCH₂CH₂), 25.1 (CH₂CH₂CH₂CN), 17.0 (CH₂CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₀ClN₂O₂ 413.1990, encontrado 413.1985.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetamida (84)

A partir de la *nor*-benzazepina **61** (300 mg, 1.0 mmol) y 2-cloroacetamida (100 mg, 1.1 mmol) se obtiene la benzazepina **84** (220 mg, 62%) como un sirupo naranja.



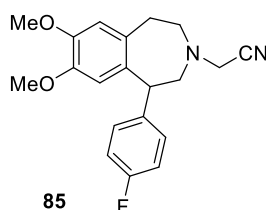
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.05 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 6.98 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.77 (sa, 1H, NH), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.37 (s, 1H, H-9), 5.80 (sa, 1H, NH), 4.21 (dd, 1H, *J* = 7.2, 1.6 Hz, H-1), 3.85, 3.68 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.25 (dd, 1H, *J* = 12.6, 7.2 Hz, H-2a), 3.08 (s, 2H, CH₂CONH₂), 3.04 (dd, 1H, *J* = 12.6, 1.6 Hz, H-2b), 2.83-2.80 (m, 2H, H-4, H-5), 2.71-2.68 (m, 2H, H-4', H-5').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173.7 (CO), 161.3 (C-4', *J* = 245.2 Hz), 147.2, 147.1 (C-7, C-8), 137.8 (C-1', *J* = 3.4 Hz), 134.5, 132.8 (C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6', *J* = 7.7 Hz), 115.1 (C-3', C-5', *J* = 21.1 Hz), 113.8, 113.5 (C-6, C-9), 62.8 (CH₂CONH₂), 61.5 (C-2), 56.1 (C-4), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 49.9 (C-1), 36.1 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₄FN₂O₃ 359.1765, encontrado 359.1761.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetonitrilo (85)

A partir de la *nor*-benzazepina **61** (880 mg, 2.9 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (0.2 mL, 2.9 mmol) se obtiene la benzazepina **85** (620 mg, 62%) como un sólido pardo amorfo de p.f. 123-125°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 7.01 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.32 (s, 1H, H-9), 4.23 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H-1), 3.85,

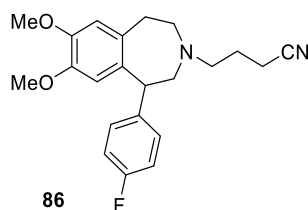
3.67 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.59 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 3.22 (dd, 1H, $J = 12.1, 7.7$ Hz, H-2a), 3.05 (dd, 1H, $J = 12.1, 1.7$ Hz, H-2b), 2.91-2.84 (m, 1H, H-5), 2.82-2.77 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.74-2.67 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 161.3 (C-4', $J = 245.0$ Hz), 147.2, 147.0 (C-7, C-8), 137.7 (C-1', $J = 3.3$ Hz), 134.8, 132.4 (C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6', $J = 7.7$ Hz), 115.3 (C-3', C-5', $J = 21.1$ Hz), 114.9 (CN), 113.5, 113.0 (C-6, C-9), 59.3 (C-2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 54.5 (C-4), 48.9 (C-1), 48.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 35.3 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2$ 341.1659, encontrado 341.1655.

(±) 4-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]butanonitrilo (86)

A partir de la *nor*-benzazepina **61** (1.3 g, 4.3 mmol) y 4-clorobutironitrilo (0.5 mL, 5.3 mmol) se obtiene la benzazepina **86** (845 mg, 57%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.2:0.8), como un sirupo naranja.



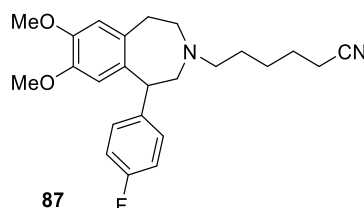
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.07 (dd, 2H, $J = 8.6, 5.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.99 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.32 (s, 1H, H-9), 4.21 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-1), 3.85, 3.66 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.12 (dd, 1H, $J = 12.5, 7.5$ Hz, H-2a), 2.93 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H-2b), 2.86-2.74 (m, 2H, H-5), 2.69-2.53 (m, 4H, H-4, NCH_2), 2.30 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 1.77 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 161.2 (C-4', $J = 244.6$ Hz), 146.9, 146.8 (C-7, C-8), 138.5 (C-1', $J = 3.4$ Hz), 135.3, 133.3 (C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6', $J = 7.7$ Hz), 119.8 (CN), 115.1 (C-3', C-5', $J = 21.0$ Hz), 113.5, 113.2 (C-6, C-9), 60.9 (C-2), 56.9 (NCH_2), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 55.4 (C-4), 49.6 (C-1), 36.1 (C-5), 23.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 14.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_2$ 369.1972, encontrado 369.1967.

(±) 6-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexanonitrilo (87)

A partir de la *nor*-benzazepina **61** (1.5 g, 5.0 mmol) y 6-bromohexanonitrilo (0.7 mL, 5.4 mmol) se obtiene la benzazepina **87** (1.3 g, 66%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.4:0.6), como un sirupo naranja.

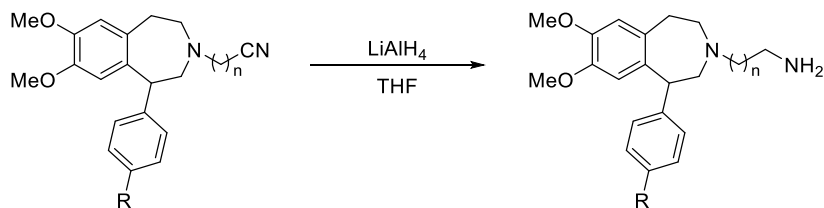


¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 7.00 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3, H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.23 (s, 1H, H-9), 4.22 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-1), 3.84, 3.63 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.01-2.91 (m, 3H, H-2, H-5), 2.78-2.73 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.54-2.51 (m, 1H, H-4'), 2.47 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, NCH₂CH₂), 2.30 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.63 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂CN), 1.53-1.47 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂CN).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 161.2 (C-4', *J* = 244.5 Hz), 146.8, 146.7 (C-7, C-8), 138.9 (C-1', *J* = 3.4 Hz), 135.9, 133.5 (C-5a, C-9a), 129.7 (C-2', C-6', *J* = 7.7 Hz), 119.7 (CN), 115.1 (C-3', C-5', *J* = 21.0 Hz), 113.4, 112.8 (C-6, C-9), 60.8 (C-2), 58.8 (NCH₂CH₂), 55.9, 55.8 (2 x OMe), 55.4 (C-4), 49.2 (C-1), 35.9 (C-5), 26.6 (CH₂CH₂CH₂CN), 26.1 (NCH₂CH₂), 25.2 (CH₂CH₂CH₂CN), 17.1 (CH₂CH₂CH₂CN).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₀FN₂O₂ 397.2285, encontrado 397.2281.

5.4.6. Procedimiento general para la reducción de nitrilos

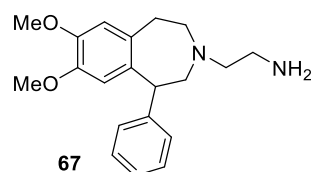


- 67** R = H, n = 1
68 R = H, n = 3
69 R = H, n = 5
74 R = OMe, n = 1
75 R = OMe, n = 3
76 R = OMe, n = 5
81 R = Cl, n = 1
82 R = Cl, n = 3
83 R = Cl, n = 5
88 R = F, n = 1
89 R = F, n = 3
90 R = F, n = 5

A una suspensión de LiAlH_4 (2.0 mmol) en THF seco (4 mL), se le adiciona una disolución del cianoderivado correspondiente (1.0 mmol) en THF seco (3 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, bajo atmósfera de argón. Finalizada la reacción, se añade una disolución de NaOH 15% (1 mL), se filtra la sal formada y se lava con acetato de etilo. Entonces, la fase orgánica se lava con agua (2x10mL), se seca con MgSO_4 anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose la tetrahydrobenzazepina correspondiente.

(±) 2-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-3-azepin-3-il)etan-1-amina (67)

A partir de la benzazepina **64** (300 mg, 0.9 mmol) se obtiene la benzazepina **67** (235 mg, 77%) como un sirupo naranja.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.30 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3', H-5'), 7.20 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-4'), 7.12 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.32 (s, 1H, H-9), 4.24 (dd, 1H, $J = 7.7, 0.8$ Hz, H-1), 3.84, 3.63 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.15 (dd, 1H, $J = 12.5, 7.7$ Hz, H-2a), 2.97 (dd, 1H, $J = 12.5, 0.8$ Hz, H-2b), 2.92-2.81 (m, 2H, H-5), 2.77-2.70 (m, 3H, H-4, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.61-2.56 (m, 1H, H-4'), 2.55-2.51 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.95 (sa, 2H, NH_2).

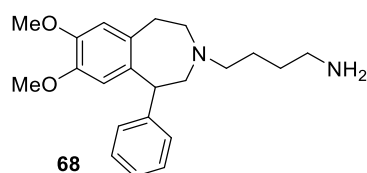
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 146.8, 146.7 (C-7, C-8), 143.1 (C-1'), 135.8, 133.6 (C-5a, C-9a), 128.3 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 126.1 (C-4'), 113.5, 113.3 (C-6, C-9), 61.4

(NCH₂CH₂NH₂), 60.8 (C-2), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 55.8 (C-4), 50.3 (C-1), 39.0 (NCH₂CH₂NH₂), 36.3 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₇N₂O₂ 327.2067, encontrado 327.2064.

(±) 4-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)butan-1-amina (68)

A partir de la benzazepina **65** (250 mg, 0.7 mmol) se obtiene la benzazepina **68** (115 mg, 46%) como un sirupo amarillo.



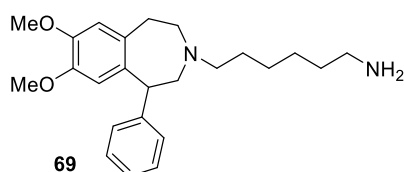
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3', H-5'), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.16 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2', H-6'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.23 (s, 1H, H-9), 4.24 (dd, 1H, *J* = 7.2, 2.3 Hz, H-1), 3.84, 3.59 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.06-2.93 (m, 3H, H-2, H-5), 2.87-2.75 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.65 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂), 2.48 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 2.52-1.46 (m, 1H, H-4'), 1.53-1.47 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.7, 146.6 (C-7, C-8), 143.5 (C-1'), 136.4, 133.7 (C-5a, C-9a), 128.4, 128.3 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 126.2 (C-4'), 113.4, 113.0 (C-6, C-9), 60.8 (C-2), 59.2 (NCH₂CH₂), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 55.4 (C-4), 49.9 (C-1), 42.0 (CH₂CH₂NH₂), 36.1 (C-5), 31.7 (CH₂CH₂NH₂), 24.3 (NCH₂CH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₃₁N₂O₂ 355.2380, encontrado 355.2374.

(±) 6-(7,8-Dimetoxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)hexan-1-amina (69)

A partir de la benzazepina **66** (300 mg, 0.8 mmol) se obtiene la benzazepina **69** (145 mg, 48%) como un sirupo amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3', H-5'), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.15 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2', H-6'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-9), 4.24 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H-1), 3.83, 3.57 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.03 (dd, 1H, *J* = 12.3, 1.5 Hz, H-2a), 2.98 (dd, 1H, *J* = 13.0, 8.5 Hz, H-5), 3.05-2.95 (m, 1H, H-2b), 2.84 (dd, 1H, *J* = 11.7, 8.5 Hz, H-4), 2.76 (dd, 1H, *J* = 13.0, 8.0 Hz, H-5'), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz,

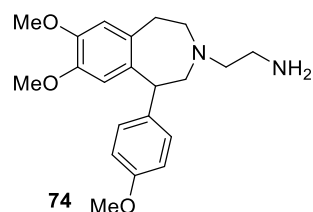
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.45 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_2), 2.48-2.43 (m, 1H, H-4'), 2.30 (sa, 2H, NH_2), 1.47 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_2), 1.41 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.32-1.22 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 146.6, 146.5 (C-7, C-8), 143.5 (C-1'), 136.4, 133.7 (C-5a, C-9a), 128.4 (C-3', C-5), 128.3 (C-2', C-6'), 126.1 (C-4'), 113.3, 112.8 (C-6, C-9), 60.7 (C-2), 59.3 (NCH_2CH_2), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.7 (C-1), 41.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.0 (C-5), 33.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 27.3 (NCH_2CH_2), 26.7, 26.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ 383.2693, encontrado 383.2686.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]etan-1-amina (74)

A partir de la benzazepina **71** (175 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **74** (100 mg, 59%) como un sirupo naranja.



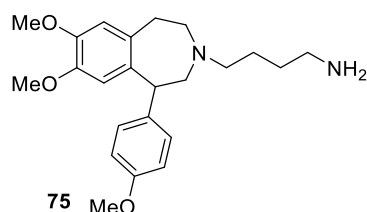
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.02 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.83 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.32 (s, 1H, H-9), 4.17 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-1), 3.83, 3.76, 3.63 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.10 (dd, 1H, $J = 12.5, 7.6$ Hz, H-2a), 2.93 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H-2b), 2.87 (dd, 1H, $J = 14.2, 7.9$ Hz, H-5), 2.80-2.71 (m, 4H, H-4, H-5', $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.59-2.56 (m, 1H, H-4'), 2.52 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.32 (sa, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 157.7 (C-4'), 146.6, 146.5 (C-7, C-8), 136.1, 135.1, 133.5 (C-1', C-5a, C-9a), 129.0 (C-2', C-6'), 113.6 (C-3', C-5'), 113.4, 113.1 (C-6, C-9), 61.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 60.9 (C-2), 55.8, 55.7, 55.1 (3 x OMe), 55.6 (C-4), 49.3 (C-1), 38.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.1 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 357.2172, encontrado 357.2168.

(±) 4-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]butan-1-amina (75)

A partir de la benzazepina **72** (120 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **75** (70 mg, 61%) como una sirupo naranja.



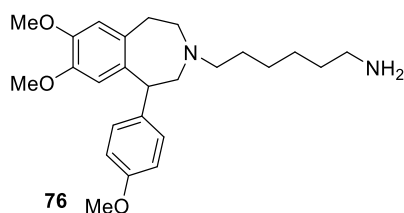
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.05 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-9), 4.18 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-1), 3.81, 3.76, 3.59 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 3.00-2.93 (m, 3H, H-2, H-5), 2.84-2.72 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂), 2.48-2.43 (m, 3H, H-4', NCH₂CH₂), 2.14 (sa, 2H, NH₂), 1.48 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, -NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 157.7 (C-4'), 146.5, 146.4 (C-7, C-8), 136.6, 135.4, 133.4 (C-1', C-5a, C-9a), 129.1 (C-2', C-6'), 113.7 (C-3', C-5'), 113.2, 112.7 (C-6, C-9), 60.9 (C-2), 59.1 (NCH₂CH₂), 55.8, 55.7, 55.1 (3 x OMe), 55.3 (C-4), 48.8 (C-1), 41.8 (CH₂CH₂NH₂), 35.9 (C-5), 31.3 (CH₂CH₂NH₂), 24.2 (NCH₂CH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₃H₃₃N₂O₃ 385.2485, encontrado 385.2478.

(±) 6-[7,8-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexan-1-amina (76)

A partir de la benzazepina **73** (205 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **76** (110 mg, 57%) como un sirupo naranja.



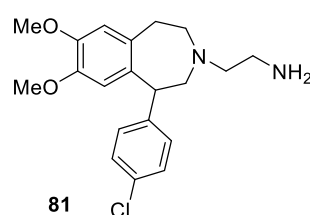
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.04 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-2', H-6'), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-3', H-5'), 6.61 (s, 1H, H-6), 6.22 (s, 1H, H-9), 4.16 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 3.79, 3.74, 3.57 (tres s, 3H cada, 3 x OMe), 2.99-2.88 (m, 3H, H-2, H-5), 2.83-2.70 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.45-2.40 (m, 3H, H-4', NCH₂CH₂), 1.73 (sa, 2H, NH₂), 1.44 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, NCH₂CH₂), 1.36 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.28-1.20 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 157.6 (C-4'), 146.4, 146.3 (C-7, C-8), 136.6, 135.4, 133.4 (C-1', C-5a, C-9a), 129.0 (C-2', C-6'), 113.5 (C-3', C-5'), 113.1, 112.6 (C-6, C-9), 60.8 (C-2) 59.2 (NCH₂CH₂), 55.7, 55.6, 55.0 (3 x OMe), 55.2 (C-4), 48.7 (C-1), 41.8 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 35.9 (C-5), 33.3 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 27.2 (NCH₂CH₂), 26.7, 26.6 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₅H₃₇N₂O₃ 413.2798, encontrado 413.2792.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]etan-1-amina (81)

A partir de la benzazepina **78** (240 mg, 0.7 mmol) se obtiene la benzazepina **81** (145 mg, 60%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 82-84°C.



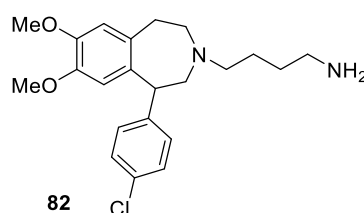
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 6.63 (s, 1H, H-6), 6.33 (s, 1H, H-9), 4.17 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H-1), 3.83, 3.66 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.16 (dd, 1H, *J* = 12.6, 7.4 Hz, H-2a), 2.88 (dd, 1H, *J* = 12.6, 1.4 Hz, H-2b), 2.78-2.74 (m, 2H, H-5), 2.71 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂CH₂NH₂), 2.62-2.59 (m, 2H, H-4), 2.51-2.47 (m, 2H, NCH₂CH₂NH₂), 2.01 (sa, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.9, 146.7 (C-7, C-8), 141.4 (C-1'), 135.0, 133.5, 131.6 (C-4', C-5a, C-9a), 129.4 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 113.5, 113.2 (C-6, C-9), 61.5 (NCH₂CH₂NH₂), 60.4 (C-2), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.6 (C-4), 49.7 (C-1), 38.9 (NCH₂CH₂NH₂), 36.1 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₆ClN₂O₂ 361.1677, encontrado 361.1672.

(±) 4-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]butan-1-amina (82)

A partir de la benzazepina **79** (190 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **82** (125 mg, 65%) como una sirupo amarillo.



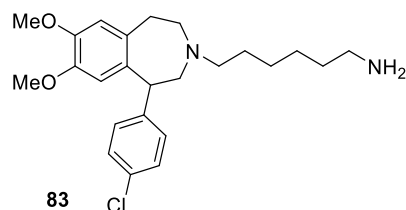
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.27 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.26 (s, 1H, H-9), 4.19 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 3.84, 3.64 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.04 (dd, 1H, *J* = 12.3, 7.8 Hz, H-2a), 2.93 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, H-2b), 2.90-2.87 (m, 1H, H-5), 2.77-2.73 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.66 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂), 2.55-2.50 (m, 1H, H-4'), 2.46 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 2.05 (sa, 2H, NH₂), 1.49 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.8, 146.6 (C-7, C-8), 141.7 (C-1'), 135.5, 133.6, 131.7 (C-4', C-5a, C-9a), 129.6 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 113.4, 112.8 (C-6, C-9), 60.3 (C-2), 59.2 (NCH₂CH₂), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.3 (C-1), 41.9 (CH₂CH₂NH₂), 35.9 (C-5), 31.4 (CH₂CH₂NH₂), 24.2 (NCH₂CH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₃₀ClN₂O₂ 389.1990, encontrado 389.1987.

(±) 6-[7,8-Dimetoxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexan-1-amina (83)

A partir de la benzazepina **80** (330 mg, 0.8 mmol) se obtiene la benzazepina **83** (200 mg, 58%) como un sirupo naranja.



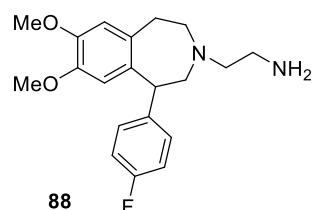
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.25 (s, 1H, H-9), 4.19 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 3.83, 3.64 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.03 (dd, 1H, *J* = 12.3, 7.8 Hz, H-2a), 2.93 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, H-2b), 2.91-2.86 (m, 1H, H-5), 2.77-2.73 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.53-2.49 (m, 1H, H-4'), 2.43 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, NCH₂CH₂), 1.84 (sa, 2H, NH₂), 1.50-1.37 (m, 4H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.32-1.24 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.7, 146.5 (C-7, C-8), 141.7 (C-1'), 135.5, 133.6, 131.6 (C-4', C-5a, C-9a), 129.6 (C-2', C-6'), 128.2 (C-3', C-5'), 113.3, 112.8 (C-6, C-9), 60.2 (C-2), 59.3 (NCH₂CH₂), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.3 (C-1), 41.9 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 35.9 (C-5), 33.3 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 27.2 (NCH₂CH₂), 26.7, 26.6 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₄ClN₂O₂ 417.2303, encontrado 417.2302.

(±) 2-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]etan-1-amina (88)

A partir de la benzazepina **85** (440 mg, 1.3 mmol) se obtiene la benzazepina **88** (150 mg, 34%) como un sirupo amarillo.



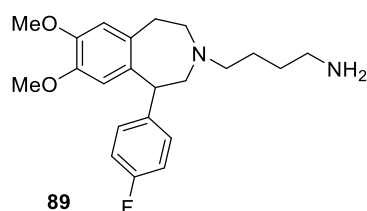
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.06 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 6.97 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.30 (s, 1H, H-9), 4.19 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 3.85, 3.65 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.13 (dd, 1H, *J* = 12.5, 7.4 Hz, H-2a), 2.92 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H-2b), 2.87-2.76 (m, 2H, H-5), 2.72 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂CH₂NH₂), 2.67-2.56 (m, 2H, H-4), 2.53-2.49 (m, 2H, NCH₂CH₂NH₂), 1.76 (sa, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 161.1 (C-4', *J* = 244.4 Hz), 146.8, 146.6 (C-7, C-8), 138.7 (C-1', *J* = 3.2 Hz), 135.5, 133.5 (C-5a, C-9a), 129.5 (C-2', C-6', *J* = 7.7 Hz), 115.0 (C-3', C-5', *J* = 21.0 Hz), 113.5, 113.1 (C-6, C-9), 61.5 (NCH₂CH₂NH₂), 60.7 (C-2), 55.8, 55.7 (2 x OMe), 55.6 (C-4), 49.6 (C-1), 39.0 (NCH₂CH₂NH₂), 36.1 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₆FN₂O₂ 345.1972, encontrado 345.1966.

(±) 4-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]butan-1-amina (89)

A partir de la benzazepina **86** (290 mg, 0.8 mmol) se obtiene la benzazepina **89** (185 mg, 63%) como un sirupo amarillo.



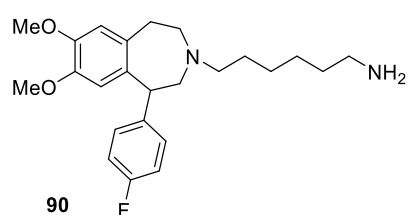
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (dd, 2H, *J* = 8.7, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 6.97 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.22 (s, 1H, H-9), 4.20 (dd, 1H, *J* = 6.5, 2.5 Hz, H-1), 3.83, 3.61 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.00-2.89 (m, 3H, H-2, H-5), 2.81-2.71 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.65 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂), 2.52-2.49 (m, 1H, H-4'), 2.46 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 1.88 (sa, 2H, NH₂), 1.49 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 161.2 (C-4', *J* = 244.3 Hz), 146.8, 146.6 (C-7, C-8), 139.0 (C-1', *J* = 3.1 Hz), 136.0, 133.6 (C-5a, C-9a), 129.6 (C-2', C-6', *J* = 7.6 Hz), 115.1 (C-3', C-5', *J* = 21.0 Hz), 113.4, 112.8 (C-6, C-9), 60.7 (C-2), 59.2 (NCH₂CH₂), 55.9, 55.7 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.1 (C-1), 41.9 (CH₂CH₂NH₂), 35.9 (C-5), 31.5 (CH₂CH₂NH₂), 24.2 (NCH₂CH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₃₀FN₂O₂ 373.2285, encontrado 373.2280.

(±) 6-[7,8-Dimetoxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexan-1-amina (90)

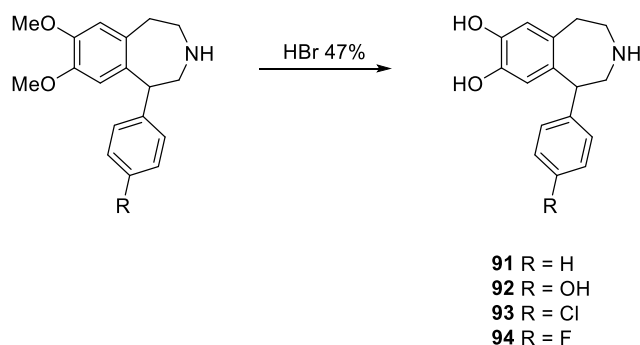
A partir de la benzazepina **87** (210 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **90** (140 mg, 66%) como un sirupo amarillo.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.5 Hz, H-2', H-6'), 6.99 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-9), 4.20 (dd, 1H, *J* = 6.9, 2.2 Hz, H-1), 3.83, 3.61 (dos s, 3H cada, 2 x OMe), 3.03-2.90 (m, 3H, H-2, H-5), 2.79-2.71 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.63 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.44 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 2.51-2.48 (m, 1H, H-4'), 1.74 (sa, 2H, NH₂), 1.46 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.31-1.22 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 161.1 (C-4', *J* = 244.2 Hz), 146.6, 146.5 (C-7, C-8), 138.9 (C-1', *J* = 2.5 Hz), 136.0, 133.6 (C-5a, C-9a), 129.6 (C-2', C-6', *J* = 7.6 Hz), 114.9 (C-3', C-5', *J* = 21.0 Hz), 113.3, 112.6 (C-6, C-9), 60.5 (C-2), 59.3 (NCH₂CH₂), 55.8, 55.6 (2 x OMe), 55.3 (C-4), 49.0 (C-1), 42.0 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 35.9 (C-5), 33.5 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 27.3 (NCH₂CH₂), 26.7, 26.6 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

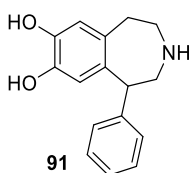
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₄H₃₄FN₂O₂ 401.2598, encontrado 401.2596.

5.4.7. Procedimiento general para la *o*-desmetilación de *nor*-tetrahydrobenzazepinas

Una disolución de la *nor*-tetrahydrobenzazepina correspondiente (0.3 mmol) en HBr 47% (3.4 mL) se mantiene a 100°C durante 2 horas. Finalizada la reacción, el crudo de reacción se basifica con una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH=8, entonces se extrae con una mezcla AcOEt:MeOH (9:1) (2x10mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la *nor*-tetrahydrobenzazepina correspondiente.

(±) 7,8-Dihidroxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (91)¹⁶

A partir de la benzazepina **40** (455 mg, 1.6 mmol) se obtiene la benzazepina **91** (255 mg, 63%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 140-142°C.



¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.38 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3', H-5'), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.18 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2', H-6'), 6.67 (s, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-9), 4.39 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H-1), 3.55 (dd, 1H, *J* = 13.3, 8.4 Hz, H-2a), 3.46 (dd, 1H, *J* = 13.3, 1.9 Hz, H-2b), 3.24 (dd, 1H, *J* = 11.4, 8.0 Hz, H-4), 3.10 (dd, 1H, *J* = 14.2, 7.3 Hz, H-5), 3.06-2.96 (m, 1H, H-4'), 2.85 (dd, 1H, *J* = 14.2, 8.0 Hz, H-5').

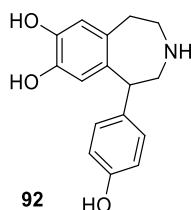
¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 144.9, 144.8 (C-7, C-8), 142.5 (C-1'), 134.7, 131.8 (C-5a, C-9a), 130.1 (C-3', C-5'), 129.4 (C-2', C-6'), 128.1 (C-4'), 118.6, 118.1 (C-6, C-9), 52.7 (C-2), 49.9 (C-1), 48.2 (C-4), 32.5 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₈NO₂ 256.1331, encontrado 256.1332.

¹⁶ C. Kaiser, P.A. Dandridge, E. Garvey, R.A. Hahn, H.M. Sarau, P.E. Setler, L.S. Bass, J. Clardy, *J. Med Chem.* **1982**, 25, 697-703.

(±) 7,8-Dihidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (92)

A partir de la benzazepina **51** (155 mg, 0.5 mmol) y HBr 47% (148 mmol), y tras quenchar la reacción con metanol y eliminar el disolvente a presión reducida, disolver el crudo en metanol, agitarlo en presencia de K₂CO₃ (s), filtrarlo y concentrar la disolución, se obtiene la benzazepina **92** (115 mg, 85%) como una espuma parda amorfa de p.f. descompone.



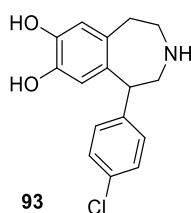
¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 6.92 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.73 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 6.53 (s, 1H, H-6), 6.23 (s, 1H, H-9), 4.03 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.9$ Hz, H-1), 3.28 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.5$ Hz, H-2a), 3.17 (dd, 1H, $J = 13.4, 1.9$ Hz, H-2b), 2.93-2.88 (m, 1H, H-4), 2.81-2.77 (m, 2H, H-4', H-5), 2.71-2.68 (m, 1H, H-5').

¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 158.0 (C-4'), 145.6, 145.4 (C-7, C-8), 136.1, 134.2, 133.1 (C-1', C-5a, C-9a), 130.3 (C-2', C-6'), 118.7, 118.2 (C-6, C-9), 116.9 (C-3', C-5'), 54.7 (C-2), 52.7 (C-1), 49.9 (C-4), 39.6 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₈NO₃ 272.1281, encontrado 272.1279.

(±) 7,8-Dihidroxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (93)¹⁷

A partir de la benzazepina **56** (65 mg, 0.2 mmol) se obtiene la benzazepina **93** (28 mg, 48%) como un sólido pardo amorfo de p.f. 88-90°C.



¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.37 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.16 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.66 (s, 1H, H-6), 6.19 (s, 1H, H-9), 4.36 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.0$ Hz, H-1), 3.52 (dd, 1H, $J = 13.4, 8.2$ Hz, H-2a), 3.42 (dd, 1H, $J = 13.4, 2.0$ Hz, H-2b), 3.20 (dd, 1H, $J = 10.8, 7.5$ Hz, H-4), 3.04-2.95 (m, 2H, H-4', H-5), 2.81 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.5$ Hz, H-5').

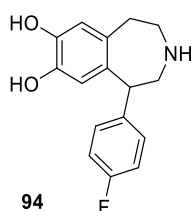
¹⁷ K.G. Holden, U.S. US 4206210 A 19800603. 1980.

¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 144.9, 144.8 (C-7, C-8), 141.4 (C-1'), 134.3, 133.8, 132.0 (C-4', C-5a, C-9a), 131.1 (C-2', C-6'), 130.1 (C-3', C-5'), 118.8, 118.0 (C-6, C-9), 52.6 (C-2), 49.9 (C-1), 48.2 (C-4), 35.5 (C-5).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₇ClNO₂ 290.0942, encontrado 290.0941.

(±) 7,8-Dihidroxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina (94)

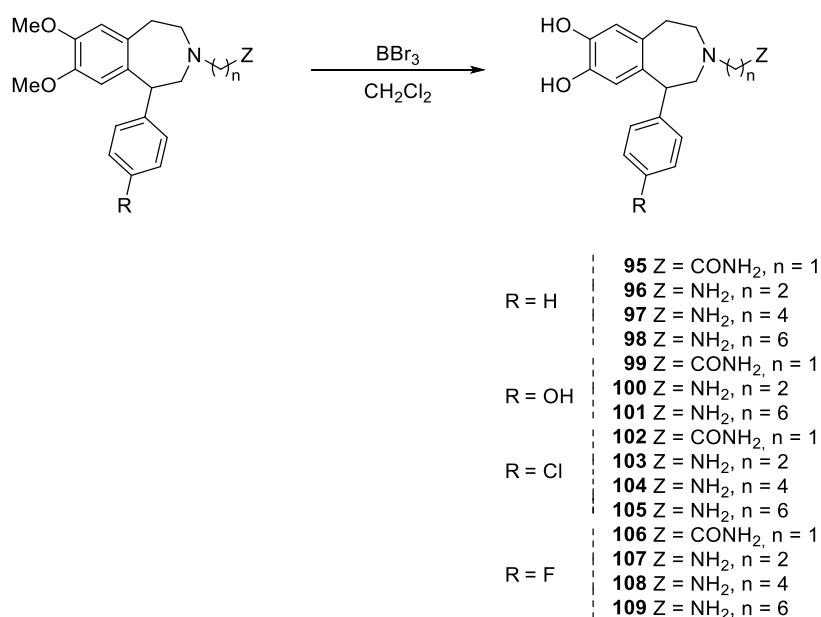
A partir de la benzazepina **61** (190 mg, 0.6 mmol) se obtiene la benzazepina **94** (96 mg, 55%) como una espuma parda amorfa de p.f. 160-162°C.



¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.18 (dd, 1H, $J = 8.7, 5.5$ Hz, H-2', H-6'), 7.09 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-6), 6.19 (s, 1H, H-9), 4.33 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-1), 3.48 (dd, 1H, $J = 12.4, 7.6$ Hz, H-2a), 3.39 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, H-2b), 3.19-3.15 (m, 1H, H-4), 3.02-2.93 (m, 2H, H-4', H-5), 2.80 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.9$ Hz, H-5').

¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 163.2 (C-4', $J = 243.9$ Hz), 144.8, 144.7 (C-7, C-8), 138.7 (C-1', $J = 2.3$ Hz), 134.8, 132.2 (C-5a, C-9a), 131.2 (C-2', C-6', $J = 7.7$ Hz), 118.7, 118.0 (C-6, C-9), 116.6 (C-3', C-5', $J = 21.2$ Hz), 53.1 (C-2), 49.9 (C-1), 48.4 (C-4), 36.1 (C-5).

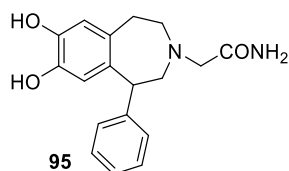
EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₁₆H₁₇FNO₂ 274.1238, encontrado 274.1236.

5.4.8. Procedimiento general para la *o*-desmetilación de tetrahydrobenzazepinas


A una disolución de la tetrahydrobenzazepina (0.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 mL), se le adiciona tribromuro de boro (2.4 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 15 minutos y luego se deja a temperatura ambiente durante 5 horas, bajo atmósfera de argón. Finalizada la reacción, se quenchea con metanol (1 mL) y se deja agitar durante 30 minutos. A continuación se concentra a presión reducida, se disuelve el crudo en una mezcla AcOEt:MeOH (9:1) y se basicifica con NH₃ concentrado a pH = 8. Entonces se extrae con AcOEt:MeOH (9:1), se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose la tetrahydrobenzazepina correspondiente.

(±) 2-(7,8-Dihidroxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-3-azepin-3-il)acetamida (95)

A partir de la benzazepina **63** (200 mg, 0.6 mmol) se obtiene la benzazepina **95** (140 mg, 76%) como un sólido marrón amorfo de p.f. 74-76°C.



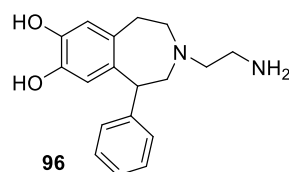
¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.31 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3', H-5'), 7.20 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2', H-6'), 6.60 (s, 1H, H-6), 6.22 (s, 1H, H-9), 4.23 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H-1), 3.15 (dd, 1H, *J* = 12.2, 7.5 Hz, H-2a), 3.09 (s, 2H, CH₂CONH₂), 3.04 (dd, 1H, *J* = 12.2, 1.1 Hz, H-2b), 2.90 (dd, 1H, *J* = 14.0, 9.0 Hz, H-5), 2.81-2.69 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.56 (dd, 1H, *J* = 10.5, 9.0 Hz, H-4').

¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 176.6 (CO), 144.6, 144.3, 144.1 (C-7, C-8, C-1'), 136.2, 133.6 (C-5a, C-9a), 129.6, 129.5 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 127.3 (C-4'), 118.4, 117.9 (C-6, C-9), 63.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}_2$), 63.0 (C-2), 57.5 (C-4), 51.0 (C-1), 36.7 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ 313.1546, encontrado 313.1547.

(±) 2-(7,8-Dihidroxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)etan-1-amina (96)

A partir de la benzazepina **67** (200 mg, 0.6 mmol) se obtiene la benzazepina **96** (160 mg, 87%) como un sólido marrón amorfo de p.f. descompone.



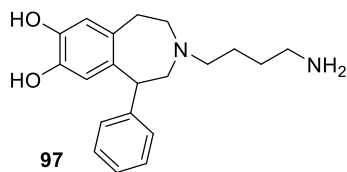
¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.34 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-3', H-5'), 7.23 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 7.17 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-2', H-6'), 6.60 (s, 1H, H-6), 6.16 (s, 1H, H-9), 4.25 (dd, 1H, $J = 6.5, 2.5$ Hz, H-1), 3.10-3.08 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.01-2.94 (m, 3H, H-2a, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.88 (dd, 1H, $J = 11.7, 8.7$ Hz, H-4), 2.75-2.70 (m, 3H, H-2b, H-5), 2.56-2.51 (m, 1H, H-4').

¹³C-RMN (MeOD) δ (ppm): 145.3, 145.2, 145.1 (C-7, C-8, C-1'), 136.4, 133.7 (C-5a, C-9a), 129.7, 129.5 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 127.3 (C-4'), 118.3, 117.7 (C-6, C-9), 62.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 56.8 (C-2), 56.2 (C-4), 50.8 (C-1), 38.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.5 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 299.1754, encontrado 299.1753.

(±) 4-(7,8-Dihidroxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)butan-1-amina (97)

A partir de la benzazepina **68** (100 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **97** (30 mg, 33%) como un sólido amarillo amorfo de p.f. 190-192°C.



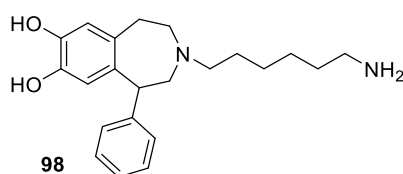
¹H-RMN (MeOD) δ (ppm): 7.35 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-3', H-5'), 7.24 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 7.17 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-2', H-6'), 6.61 (s, 1H, H-6), 6.15 (s, 1H, H-9), 4.24 (dd, 1H, $J = 7.0, 2.9$ Hz, H-1), 3.08-2.93 (m, 5H, H-2, H-4, H-5), 2.85 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.75 (dd, 1H, $J = 15.2, 8.3$ Hz, H-5'), 2.61-2.51 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.66-1.64 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 144.9, 144.4, 144.3 (C-7, C-8, C-1'), 136.1, 133.3 (C-5a, C-9a), 129.8, 129.5 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 127.6 (C-4'), 118.2, 117.6 (C-6, C-9), 62.6 (C-2), 59.5 (NCH₂CH₂), 56.6 (C-4), 50.1 (C-1), 40.8 (CH₂CH₂NH₂), 35.6 (C-5), 27.5 (CH₂CH₂NH₂), 25.1 (NCH₂CH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₀H₂₇N₂O₂ 327.2067, encontrado 327.2068.

(±) 6-(7,8-Dihidroxi-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il)hexan-1-amina (98)

A partir de la benzazepina **69** (110 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **98** (70 mg, 69%) como un sólido pardo amorfo de p.f. 180-182°C.



$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 7.33 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3', H-5'), 7.23 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-4'), 7.15 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.04 (s, 1H, H-9), 4.21 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-1), 3.10 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, H-2a), 3.05-2.96 (m, 2H, H-4, H-5), 2.86 (dd, 1H, $J = 12.1$, 8.6 Hz, H-2b), 2.77 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.68 (dd, 1H, $J = 14.8$, 7.1 Hz, H-5'), 2.48 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, -NCH₂CH₂), 2.38-2.32 (m, 1H, H-4'), 1.59-1.48 (m, 4H, $J = 7.2$ Hz, NCH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.39-1.26 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

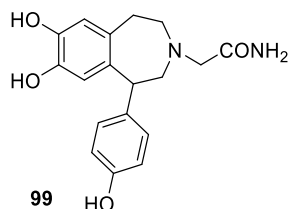
$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 145.3, 144.2, 144.1 (C-7, C-8, C-1'), 137.0, 133.6 (C-5a, C-9a), 129.7, 129.6 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 127.5 (C-4'), 118.1, 117.2 (C-6, C-9), 62.7 (C-2), 60.1 (NCH₂CH₂), 56.8 (C-4), 49.9 (C-1), 41.4 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 35.8 (C-5), 30.5 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 28.3 (NCH₂CH₂), 27.6, 27.4 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₃₁N₂O₂ 355.2380, encontrado 355.2381.

Las tetrahydrobenzazepinas **99**, **100** y **101** se obtuvieron tras 3 horas de reacción a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se quencheó la reacción con metanol y el disolvente fue eliminado a presión reducida. A continuación, el crudo fue disuelto en metanol, agitado en presencia de K₂CO₃ (s), filtrado y concentrada la disolución para dar lugar a las tetrahydrobenzazepinas totalmente desmetiladas.

(±) 2-[7,8-Dihidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetamida (**99**)

A partir de la benzazepina **70** (110 mg, 0.3 mmol) y BBr_3 (1.8 mmol) se obtiene la benzazepina **99** (90 mg, 92%) como una espuma parda de p.f. 61-63°C.



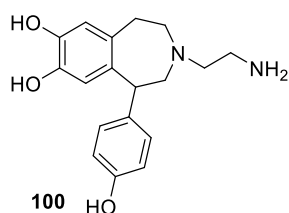
$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 6.95 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-2', H-6'), 6.75 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-6), 6.23 (s, 1H, H-9), 4.13 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-1), 3.12-2.98 (m, 4H, H-2, CH_2CONH_2), 2.92-2.85 (m, 1H, H-5), 2.80-2.68 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.56-2.51 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 176.9 (CO), 156.8 (C-4'), 144.1, 144.0 (C-7, C-8), 136.9, 135.5, 133.6 (C-1', C-5a, C-9a), 129.1 (C-2', C-6'), 118.3, 117.9 (C-6, C-9), 116.3 (C-3', C-5'), 63.4, 63.3 (CH_2CONH_2 , C-2), 57.5 (C-4), 50.3 (C-1), 36.8 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 329.1496, encontrado 329.1495.

(±) 2-[7,8-Dihidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]etan-1-amina (**100**)

A partir de la benzazepina **74** (70 mg, 0.2 mmol) y BBr_3 (1.2 mmol) se obtiene la benzazepina **100** (60 mg, 93%) como una espuma parda de p.f. 240-242°C.



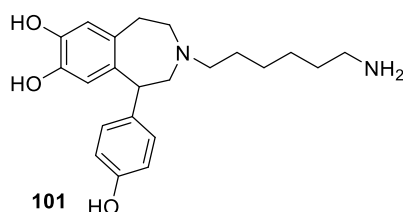
$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 6.98 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-2', H-6'), 6.79 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-3', H-5'), 6.60 (s, 1H, H-6), 6.18 (s, 1H, H-9), 4.17 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-1), 3.06-2.94 (m, 5H, H-2, H-5, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.91-2.86 (m, 1H, H-4), 2.74-2.68 (m, 3H, H-5', $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.50 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 156.8 (C-4'), 144.0, 143.9 (C-7, C-8), 137.2, 135.9, 133.8 (C-1', C-5a, C-9a), 130.4 (C-2', C-6'), 118.2, 117.7 (C-6, C-9), 116.4 (C-3', C-5'), 63.2 (C-2), 56.7 (C-4), 56.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 50.0 (C-1), 38.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.5 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 315.1703, encontrado 315.1702.

(±) 6-[7,8-Dihidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexan-1-amina (101)

A partir de la benzazepina **76** (80 mg, 0.2 mmol) y BBr_3 (1.2 mmol) se obtiene la benzazepina **101** (65 mg, 84%) como una espuma parda de p.f. descompone.

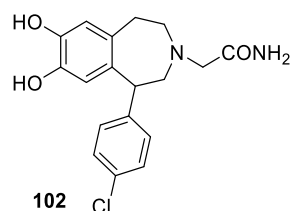


$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 6.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'), 6.77 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 6.57 (s, 1H, H-6), 6.07 (s, 1H, H-9), 4.11 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 3.09 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, H-2a), 3.05-2.97 (m, 3H, H-4, H-5), 2.75 (dd, 1H, $J = 12.0, 9.1$ Hz, H-2b), 2.66 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.46 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, NCH_2CH_2), 2.29 (t, $J = 11.4$ Hz, H-4'), 1.50-1.42 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.36-1.26 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 157.3 (C-4'), 144.3, 144.2 (C-7, C-8), 137.6, 136.0, 133.4 (C-1', C-5a, C-9a), 130.5 (C-2', C-6'), 118.1, 117.2 (C-6, C-9), 117.0 (C-3', C-5'), 63.1 (C-2), 60.2 (NCH_2CH_2), 56.7 (C-4), 49.9 (C-1), 42.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 35.8 (C-5), 31.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 28.6 (NCH_2CH_2), 27.8, 27.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ 371.2329, encontrado 371.3259.

(±) 2-[7,8-Dihidroxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetamida (102)

A partir de la benzazepina **77** (175 mg, 0.5 mmol) se obtiene la benzazepina **102** (40 mg, 23%), tras purificación mediante cromatografía en columna (silicagel, diclorometano/metanol, 9.2:0.8), como un sirupo marrón.



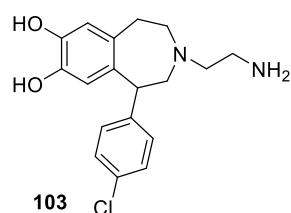
$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 7.32 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.14 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-9), 4.22 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H-1), 3.19 (dd, 1H, $J = 12.5, 7.5$ Hz, H-2a), 3.09 (s, 2H, CH_2CONH_2), 3.01 (dd, 1H, $J = 12.5, 1.0$ Hz, H-2b), 2.86 (dd, 1H, $J = 13.2, 8.6$ Hz, H-5), 2.77-2.67 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.62-2.57 (m, 1H, H-4').

^{13}C -RMN (MeOD) δ (ppm): 176.7 (CO), 144.5, 144.3 (C-7, C-8), 143.5 (C-1'), 135.7, 133.7, 133.0 (C-4', C-5a, C-9a), 131.1 (C-2', C-6'), 129.6 (C-3', C-5'), 118.5, 117.9 (C-6, C-9), 63.4 (CH_2CONH_2), 62.7 (C-2), 57.6 (C-4), 50.7 (C-1), 36.8 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 347.1157, encontrado 347.1154.

(±) **2-[7,8-Dihidroxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]etan-1-amina (103)**

A partir de la benzazepina **81** (135 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **103** (115 mg, 92%) como un sirupo naranja.



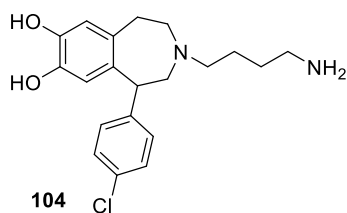
^1H -RMN (MeOD) δ (ppm): 7.33 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 7.15 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'), 6.60 (s, 1H, H-6), 6.13 (s, 1H, H-9), 4.24 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-1). 3.10 (dd, 1H, $J = 12.5, 7.8$ Hz, H-2a), 3.02 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H-2b), 2.99 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.93 (dd, 1H, $J = 14.7, 8.9$ Hz, H-5), 2.83 (dd, 1H, $J = 11.2, 8.9$ Hz, H-4), 2.73-2.67 (m, 3H, H-5', $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.55 (dd, 1H, $J = 11.2, 9.9$ Hz, H-4').

^{13}C -RMN (MeOD) δ (ppm): 143.9, 143.8 (C-7, C-8), 136.0 (C-1'), 133.8, 133.0, 130.1 (C-4, C-5a, C-9a), 131.1 (C-2', C-6'), 129.7 (C-3', C-5'), 118.4, 117.6 (C-6, C-9), 62.5 (C-2), 56.7, 56.5 (C-4, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 50.1 (C-1), 38.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.4 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 333.1364, encontrado 333.1364.

(±) **4-[7,8-Dihidroxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]butan-1-amina (104)**

A partir de la benzazepina **82** (115 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **104** (55 mg, 52%) como un sólido pardo amorfo de p.f. 209-211°C.



^1H -RMN (MeOD) δ (ppm): 7.35 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3', H-5'), 7.17 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2', H-6'), 6.60 (s, 1H, H-6), 6.13 (s, 1H, H-9), 4.23 (dd, 1H, $J = 9.8, 3.6$ Hz, H-1), 3.17-3.06 (m,

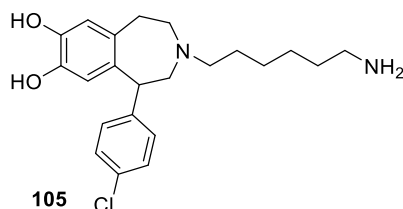
2H, H-2), 2.91 (dd, 1H, $J = 15.0, 6.6$ Hz, H-5), 2.90-2.87 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.73 (dd, 1H, $J = 15.0, 7.9$ Hz, H-5'), 2.58-2.56 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.68-1.65 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 144.5, 144.4, 143.7 (C-7, C-8, C-1'), 135.6, 133.3, 133.2 (C-4', C-5a, C-9a), 131.2 (C-2', C-6'), 129.8 (C-3', C-5'), 118.3, 117.5 (C-6, C-9), 62.1 (C-2), 59.5 (NCH_2CH_2), 56.6 (C-4), 49.1 (C-1), 40.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 35.6 (C-5), 27.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 24.9 (NCH_2CH_2).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 361.1677, encontrado 361.1678.

(±) 6-[7,8-Dihidroxi-1-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexan-1-amina (105)

A partir de la benzazepina **83** (165 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **105** (60 mg, 39%) como un sirupo pardo.



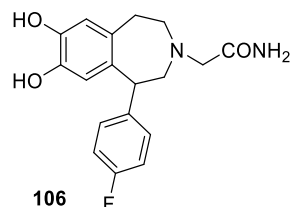
$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 7.36 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3', H-5'), 7.19 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.62 (s, 1H, H-6), 6.07 (s, 1H, H-9), 4.35 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-1), 3.27-3.21 (m, 2H, H-2), 3.17-3.12 (m, 1H, H-4), 3.05 (dd, 1H, $J = 15.0, 10.3$ Hz, H-5), 2.91 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.80-2.62 (m, 4H, NCH_2CH_2 , H-4', H-5'), 1.67-1.60 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.43-1.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 143.0, 142.9 (C-7, C-8), 136.0 (C-1'), 133.4, 132.6, 132.5 (C-4, C-5a, C-9a), 131.3 (C-2', C-6'), 129.8 (C-3', C-5'), 118.3, 117.2 (C-6, C-9), 61.5 (C-2), 59.9 (NCH_2CH_2), 56.6 (C-4), 49.9 (C-1), 40.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 34.7 (C-5), 28.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 27.8 (NCH_2CH_2), 27.1, 26.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 389.1990, encontrado 389.1989.

(±) 2-[7,8-Dihidroxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]acetamida (106)

A partir de la benzazepina **84** (130 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **106** (80mg, 67%) como un sirupo marrón.



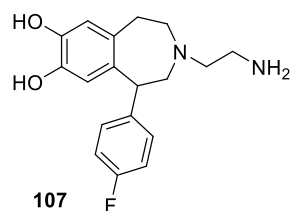
$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 7.17 (dd, 2H, $J = 8.4, 5.4$ Hz, H-2', H-6'), 7.05 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.20 (s, 1H, H-9), 4.24 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1), 3.17 (dd, 1H, $J = 12.0, 6.7$ Hz, H-2a), 3.05 (s, 2H, CH_2CONH_2), 3.03 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H-2b), 2.90 (dd, 1H, $J = 13.0, 8.6$ Hz, H-5), 2.81-2.69 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.63-2.58 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 176.3 (CO), 162.8 (C-4', $J = 245.8$ Hz), 144.4, 144.2 (C-7, C-8), 140.4 (C-1', $J = 3.6$ Hz), 135.9, 133.4 (C-5a, C-9a), 131.2 (C-2', C-6', $J = 7.3$ Hz), 118.5, 117.8 (C-6, C-9), 116.1 (C-3', C-5', $J = 21.2$ Hz), 63.1 (CH_2CONH_2), 62.9 (C-2), 57.5 (C-4), 50.1 (C-1), 36.5 (C-5).

EM alta resolución: $[\text{MH}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$ 331.1452, encontrado 331.1451.

(±) 2-[7,8-Dihidroxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]etan-1-amina (107)

A partir de la benzazepina **88** (140 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **107** (95 mg, 75%) como una espuma amarilla de p.f. 198-200°C.



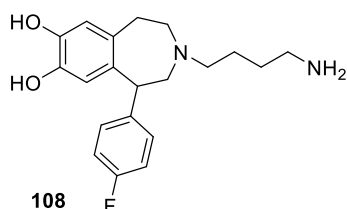
$^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 7.17 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.5$ Hz, H-2', H-6'), 7.07 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3', H-5'), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.12 (s, 1H, H-9), 4.24 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.8$ Hz, H-1), 3.07-3.02 (m, 2H, H-2), 2.99-2.92 (m, 3H, H-5, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.85 (dd, 1H, $J = 11.3, 8.3$ Hz, H-4), 2.73-2.68 (m, 3H, H-5', $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.53-2.50 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 162.8 (C-4', $J = 243.2$ Hz), 144.3, 144.1 (C-7, C-8), 141.1 (C-1', $J = 3.4$ Hz), 136.4, 133.7 (C-5a, C-9a), 131.2 (C-2', C-6', $J = 7.7$ Hz), 118.4, 117.5 (C-6, C-9), 116.2 (C-3', C-5', $J = 21.3$ Hz), 62.8 (C-2), 56.7, 56.6 (C-4, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 49.9 (C-1), 38.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.4 (C-5).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{18}H_{22}FN_2O_2$ 317.1659, encontrado 317.1660.

(±) 4-[7,8-Dihidroxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]butan-1-amina (108)

A partir de la benzazepina **89** (150 mg, 0.4 mmol) se obtiene la benzazepina **108** (75 mg, 54%) como un sirupo pardo.



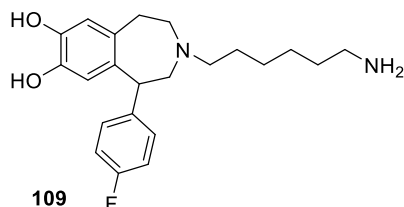
1H -RMN (MeOD) δ (ppm): 7.22 (dd, 2H, $J = 8.6, 5.4$ Hz, H-2', H-6'), 7.11 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.13 (s, 1H, H-9), 4.40 (m, 1H, H-1), 3.20-3.15 (m, 2H, H-2a, H-4), 3.11-3.04 (m, 2H, H-2b, H-4'), 2.93 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, $CH_2CH_2NH_2$), 2.86-2.73 (m, 4H, H-5, NCH_2CH_2), 1.78-1.66 (m, 4H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_2 , $CH_2CH_2NH_2$).

^{13}C -RMN (MeOD) δ (ppm): 163.2 (C-4', $J = 244.1$ Hz), 144.8, 144.7 (C-7, C-8), 139.7 (C-1', $J = 3.1$ Hz), 135.0, 132.1 (C-5a, C-9a), 131.3 (C-2', C-6', $J = 7.8$ Hz), 118.3, 117.5 (C-6, C-9), 116.6 (C-3', C-5', $J = 21.4$ Hz), 61.6 (C-2), 59.3 (NCH_2CH_2), 56.3 (C-4), 48.0 (C-1), 40.5 ($CH_2CH_2NH_2$), 34.2 (C-5), 26.7 ($CH_2CH_2NH_2$), 24.0 (NCH_2CH_2).

EM alta resolución: $[MH]^+$ calculado para $C_{20}H_{26}FN_2O_2$ 345.1972, encontrado 345.1973.

(±) 6-[7,8-Dihidroxi-1-(4-fluorfenil)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3-azepin-3-il]hexan-1-amina (109)

A partir de la benzazepina **90** (110 mg, 0.3 mmol) se obtiene la benzazepina **109** (45 mg, 41%) como un sirupo pardo.



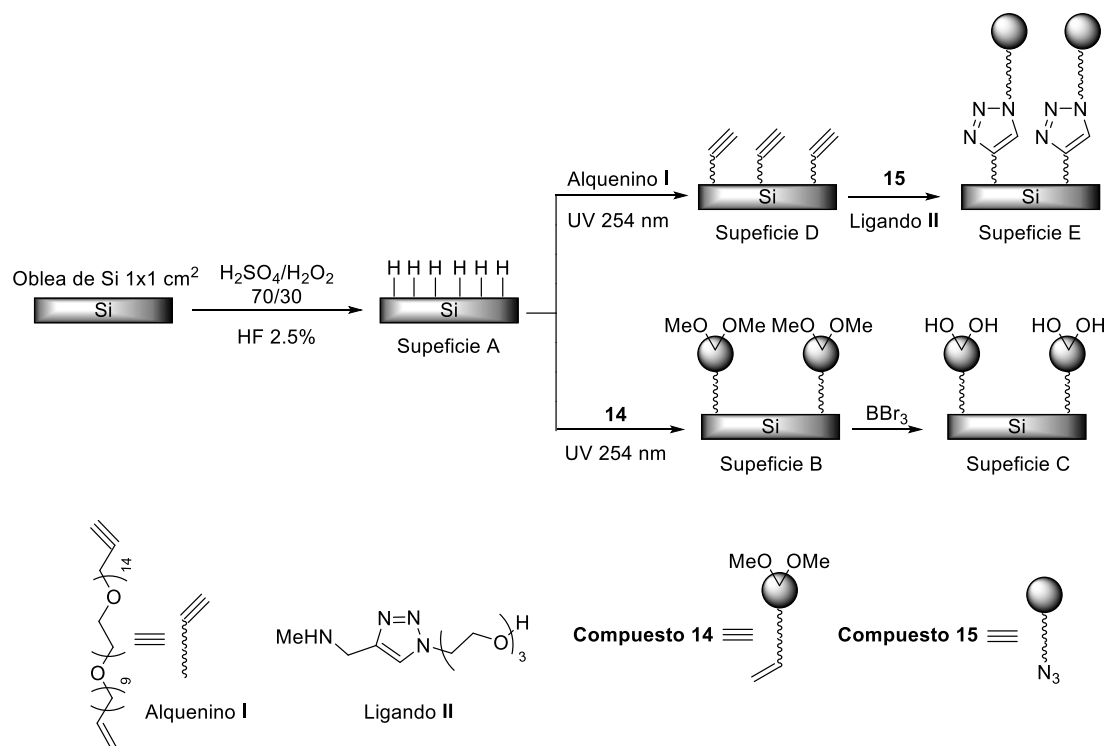
1H -RMN (MeOD+ $CDCl_3$) δ (ppm): 7.16 (dd, 2H, $J = 8.6, 5.5$ Hz, H-2', H-6'), 7.05 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-3', H-5'), 6.58 (s, 1H, H-6), 6.04 (s, 1H, H-9), 4.21 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-1), 3.05 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, H-2a), 3.01-2.86 (m, 3H, H-2b, H-4, H-5), 2.77 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$), 2.68 (dd, 1H, $J = 15.0, 7.4$ Hz, H-5'), 2.49 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, NCH_2CH_2),

2.41-2.35 (m, 1H, H-4'), 1.59-1.50 (m, 4H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.38-1.28 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C-RMN (MeOD+CDCl₃) δ (ppm): 162.8 (C-4', J = 243.4 Hz), 144.1, 144.0 (C-7, C-8), 141.1 (C-1', J = 2.9 Hz), 136.6, 133.5 (C-5a, C-9a), 131.1 (C-2', C-6', J = 7.8 Hz), 118.1, 117.0 (C-6, C-9), 116.2 (C-3', C-5', J = 21.2 Hz), 62.5 (C-2), 60.1 (NCH₂CH₂), 56.7 (C-4), 49.0 (C-1), 41.4 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 35.8 (C-5), 30.6 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 28.3 (NCH₂CH₂), 27.5, 27.3 (CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂).

EM alta resolución: [MH]⁺ calculado para C₂₂H₃₀FN₂O₂ 373.2285, encontrado 373.2286.

5.5. MODIFICACIÓN DE SUPERFICIES DE SILICIO CON ADSORBATOS ORGÁNICOS



5.5.1. Preparación de los sustratos H-Si(111)

Las obleas de Si(111) se cortan en piezas de 1 x 1 cm² y se limpian con solución de Piranha (H₂SO₄ concentrado/H₂O₂ (30%), 70:30, v/v) durante 30 min a 80 °C para eliminar contaminantes. La oblea limpia se sumerge en una disolución de HF al 2.5%, saturada en argón, durante 10 min. A continuación se lava con agua Millipore saturada en argón y se seca con una corriente de argón (Superficie A).

5.5.2. Unión fotoactivada de la tetrahidroisoquinolina **14**

Una superficie de silicio de 1 x 1 cm² recién preparada (Superficie A) se coloca en una cámara de vacío, la cual consta de un tubo Schlenk y de una célula de cuarzo, para la hidrosililación fotoinducida de la superficie. La superficie de H-Si(111) se pone en contacto con una gota de 10 µL de una disolución 0.2 M de **14** en DMSO en el disco de cuarzo, formando una capa uniforme del compuesto entre el disco de cuarzo y la lámina de silicio. La hidrosililación se lleva a cabo con luz UV a 254 nm durante 2 horas a 0.1 mbar. Finalmente, la superficie se lava secuencialmente con etanol y CH₂Cl₂, y finalmente se seca con una corriente de argón (Superficie B).

La unión de las tetrahydrobenzazepinas **16-trans** y **17-trans** (Ver apartado 5.2.7.) a superficies de H-Si(111) vía hidrosililación, se llevó a cabo con este mismo procedimiento.

5.5.3. O-desmetilación de la tetrahidroisoquinolina **14** en la superficie de silicio

La Superficie B se sumerge en CH₂Cl₂ seco (0.3 mL) y se le añade BBr₃ (0.1 mL, 0.9 mmol) a -78 °C, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 15 min a -78 °C. Pasado este tiempo, la mezcla se agita durante 3 horas a 20 °C. La reacción termina por adición de MeOH seco (0.5 mL), se basifica con una disolución de amoníaco acuoso al 25% y se ajusta pH a 7 con HCl 1 M, para obtener la Superficie C.

5.5.4. Unión fotoactivada para generar superficies de H-Si(111) alquil terminal

Una superficie de silicio de 1 x 1 cm² recién preparada (Superficie A) se coloca en una cámara de vacío, la cual consta de un tubo Schlenk y de una célula de cuarzo, para la hidrosililación fotoinducida de la superficie. La superficie de H-Si(111) se pone en contacto con una gota del alquenino **I**¹⁸ (2-3 mg) en el disco de cuarzo, formando una capa uniforme del compuesto entre el disco de cuarzo y la lámina de silicio. La hidrosililación se lleva a cabo con luz UV a 254 nm durante 4 horas a 0.05 mbar. Finalmente, la superficie se lava secuencialmente con etanol y CH₂Cl₂, y finalmente se seca con una corriente de argón (Superficie D).

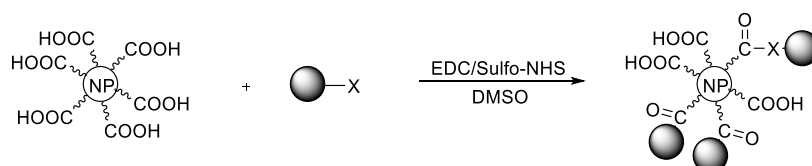
¹⁸ A. Lucena-Serrano, C. Lucena-Serrano, R. Contreras-Cáceres, A. Díaz, M. Valpuesta, C. Cai, J.M. López-Romero, *Appl. Surf. Sci.* **2016**, *360*, 419-428.

5.5.5. Unión catalizada por cobre (CuAAC) de la tetrahydroisoquinolina 15 a superficie de silicio

La superficie D se sumerge en una solución de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (1.25 mM), la azida **15** (5 mM), el ligando de cobre II (12.5 mM) y el ácido ascórbico (25 mM) en una mezcla desgasificada de metanol/agua (1:1, v/v), bajo atmósfera de argón. Después de 4 horas de incubación, la superficie se sumerge en una disolución de EDTA (25 mM), se deja en el ultrasonidos durante 10 segundos, se lava con agua Millipore y etanol, y se seca con una corriente de argón (Superficie E).

5.6. UNIÓN DE ISOQUINOLINAS Y 3-BENZAZEPINAS A NANOPARTÍCULAS

5.6.1. Procedimiento general de unión a nanopartículas



A una suspensión de 1.2 mg de las nanopartículas correspondientes (apartado 4.2.1.1. y 4.2.1.2.) en DMSO anhidro (220 μL) se le adiciona una disolución de EDC (75 μL , 0.2 M) y Sulfo-NHS en DMSO (150 μL , 0.2 M). La mezcla se mantiene en agitación durante 1 hora. Después de este período, se añade una disolución de la tetrahydroisoquinolina o tetrahydro-3-benzazepina correspondiente (5.1 μmol) en DMSO (220 μL) y se deja la mezcla en agitación toda la noche a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se centrifuga la mezcla de reacción a 8000 rpm durante 1 hora.

5.6.2. Cálculo del coeficiente de extinción molar

El coeficiente de extinción molar (ϵ) se calcula mediante la Ley de Lambert-Beer, $A = \epsilon \cdot l \cdot c$. Donde A es la absorbancia de la disolución a una longitud de onda determinada; l es la longitud de la cubeta que contiene la muestra (cm); c es la concentración de la especie absorbente (M); y ϵ es el coeficiente de extinción molar ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

La representación gráfica de la absorbancia obtenida a una longitud de onda dada (eje y) frente a la concentración de la especie absorbente (eje x) proporciona una recta, cuya pendiente nos da el valor de ϵ .

Para ello, se preparan para cada compuesto orgánico tres curvas de calibrado a partir de nueve concentraciones del compuesto (5, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 400 y 500 μM) en etanol. En todos los casos existe un máximo de absorción (260 nm para los compuestos **30**, **31**, **34** y **35**, y 285 nm para los compuestos **103** y **105**). De tal forma que

se representa gráficamente la absorbancia obtenida para cada concentración a la longitud de onda donde se encuentra el máximo de absorción, se observa el rango de concentraciones donde existe linealidad y se realiza el ajuste de mínimos cuadrados para ese rango de concentraciones. Se obtiene el valor de ϵ como la media del valor de la pendiente obtenida en las tres réplicas (Ver Anexo III).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CAPÍTULO 6

Conclusiones





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6. CONCLUSIONES

Los resultados más relevantes de esta Tesis Doctoral se pueden resumir en los siguientes puntos.

En relación con los aspectos sintéticos (Objetivos 1 y 2) se puede concluir:

1. Se han sintetizado tetrahidro-3-benzazepinas 1,2-disustituidas de forma regio- y diastereoselectiva mediante la transposición de Stevens sobre sales de tetrahidroisoquinolinio. Estas tetrahidro-3-benzazepinas y sus precursoras, las tetrahidroisoquinolinas, se han funcionalizado adecuadamente para su empleo como adsorbatos en superficies de silicio.
2. Se han sintetizado diez *nor*-1-aril tetrahidroisoquinolinas con sustituyente oxigenados en las posiciones 6 y 7 del anillo de tetrahidroisoquinolina y modificadas en el fenilo de la posición C-1 con grupos *p*-NO₂, *p*-NMe₂, *p*-SMe y *p*-NH₂, con rendimientos de buenos a excelentes. La tetrahidroisoquinolina **26**, funcionalizada en C-1 con un grupo *p*-metiltiofenil, ha sido el producto de partida en la preparación de adsorbatos para unión a nanopartículas. Para ello, se han introducido en el átomo de nitrógeno diferentes cadenas alquílicas con grupos funcionales terminales tales como carboxamido, ciano o amino, obteniéndose así seis nuevas tetrahidroisoquinolinas.
3. La síntesis de *nor*-tetrahidro-3-benzazepinas se ha llevado a cabo mediante la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de aminoalcoholes, obtenidos mediante la apertura de un aril oxirano por una amina. Se han aislado y caracterizado quince aminoalcoholes, de los que trece no han sido previamente descritos, resultantes de la apertura en las posiciones C-1 o C-2 del aril oxirano, así como los resultantes del ataque de dos moléculas de amina al anillo de oxirano.
4. La ciclación intramolecular de los aminoalcoholes mayoritarios, resultantes de la apertura por el lado menos impedido, permite la síntesis de *nor*-tetrahidro-3-benzazepinas 1-aril sustituidas, mientras que la ciclación de los aminoalcoholes minoritarios proporciona las *nor*-tetrahidro-3-benzazepinas 2-aril sustituidas.
5. Las *nor*-tetrahidro-3-benzazepinas 1-aril sustituidas se han derivatizado a través del átomo de nitrógeno para que puedan actuar como adsorbatos y ser unidos a nanopartículas. Así, se han sintetizado más de cuarenta nuevas 1-aril tetrahidro-3-benzazepinas, funcionalizadas en el átomo de nitrógeno con cadenas alquílicas de distinta longitud y con grupos funcionales terminales carboxamido, ciano o amino.

En relación con la integración en superficies o nanopartículas (Objetivo 3) se puede concluir:

6. La tetrahydroisoquinolina **14**, derivatizada con un grupo alquénil terminal, se ha inmovilizado en superficies de silicio mediante reacción de hidrosililación, obteniéndose el máximo recubrimiento de la superficie (80%) cuando la reacción se llevó a cabo en DMSO y a presión reducida (0.1 mbar). Por el contrario, la tetrahydroisoquinolina **15**, derivatizada con un grupo azido terminal, se incorporó a superficies de silicio alquínil modificadas mediante una reacción “click”, lográndose un rendimiento de unión del 48%.
7. Las tetrahydro-3-benzazepinas **16-trans** y **17-trans**, con grupos alquénil terminal en su estructura, se han incorporado a superficies de silicio mediante reacción de hidrosililación, empleando las condiciones previamente optimizadas.
8. Se han optimizado las condiciones de reacción para conseguir la máxima unión de las *p*-metiltiofenil tetrahydroisoquinolinas *N*-alquiladas **30**, **31**, **34** y **35**, a nanopartículas de sílice. Se ha estudiado la influencia en el rendimiento de unión tanto de la longitud de la cadena alquílica que soporta el átomo de nitrógeno como del grupo funcional terminal. Se ha observado el mayor porcentaje de unión cuando la longitud de la cadena es mayor y el grupo funcional es un grupo NH₂.
9. La tetrahydroisoquinolina **35** y las 4-cloro tetrahydro-3-benzazepinas **103** y **105**, sustituidas en el átomo de nitrógeno con grupos alquilaminos, se han unido a nanopartículas magnéticas (Fe₃O₄@SiO₂), comprobándose que la mayor longitud de la cadena alquílica influye de forma positiva en el porcentaje de unión del compuesto a las nanopartículas.

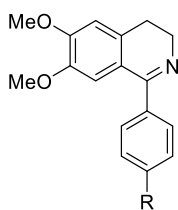
ANEXO I

Estructuras de las moléculas sintetizadas

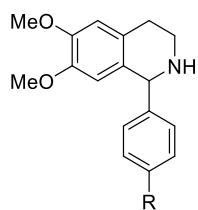




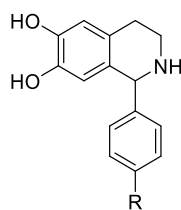
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



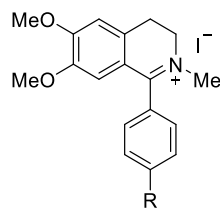
1 R = H
4 R = NO₂
22 R = NMe₂
25 R = SMe



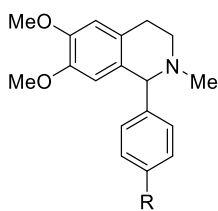
18 R = H
20 R = NO₂
23 R = NMe₂
26 R = SMe
28 R = NH₂



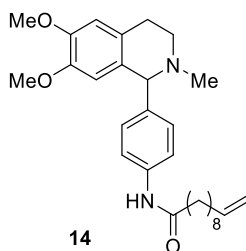
19 R = H
21 R = NO₂
24 R = NMe₂
27 R = SMe
29 R = NH₂



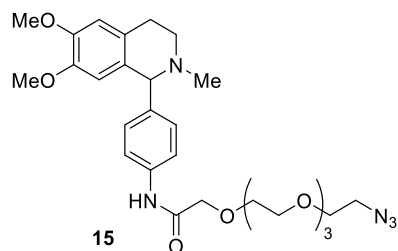
2 R = H
5 R = NO₂



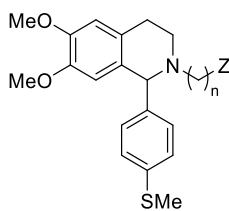
3 R = H
6 R = NO₂
7 R = NH₂



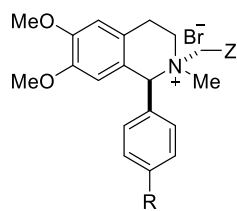
14



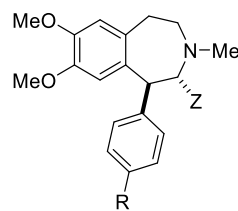
15



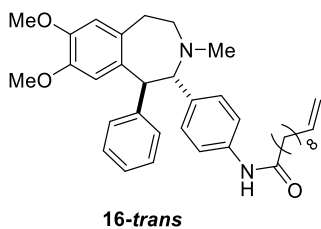
30 Z = CONH₂, n = 1
31 Z = CONH₂, n = 5
32 Z = CN, n = 1
33 Z = CN, n = 5
34 Z = NH₂, n = 2
35 Z = NH₂, n = 6



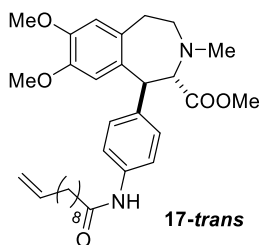
8-trans R = H, Z = *p*-NO₂-C₆H₄
11-trans R = NO₂, Z = CO₂Me



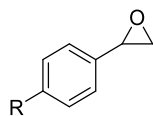
9-trans R = H, Z = *p*-NO₂-C₆H₄
10-trans R = H, Z = *p*-NH₂-C₆H₄
12-trans R = NO₂, Z = CO₂Me
13-trans R = NH₂, Z = CO₂Me



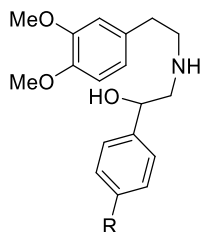
16-trans



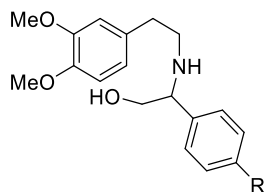
17-trans



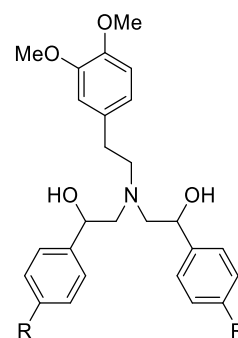
36 R = H
42 R = SMe
47 R = OMe
52 R = Cl
57 R = F



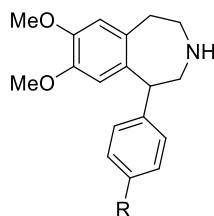
37 R = H
43 R = SMe
48 R = OMe
53 R = Cl
58 R = F



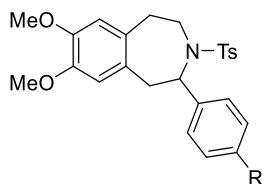
38 R = H
44 R = SMe
49 R = OMe
54 R = Cl
59 R = F



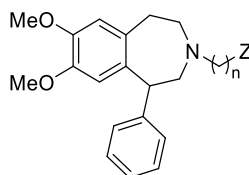
39 R = H
45 R = SMe
50 R = OMe
55 R = Cl
60 R = F



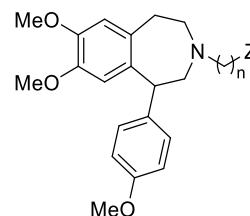
40 R = H
46 R = SMe
51 R = OMe
56 R = Cl
61 R = F



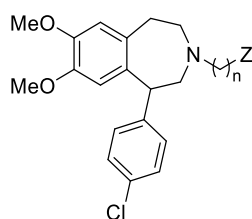
41 R = H
62 R = F



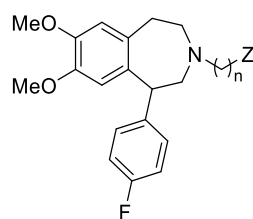
63 Z = CONH₂, n = 1
64 Z = CN, n = 1
65 Z = CN, n = 3
66 Z = CN, n = 5
67 Z = NH₂, n = 2
68 Z = NH₂, n = 4
69 Z = NH₂, n = 6



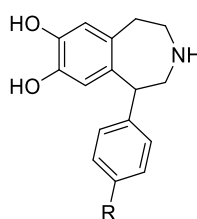
70 Z = CONH₂, n = 1
71 Z = CN, n = 1
72 Z = CN, n = 3
73 Z = CN, n = 5
74 Z = NH₂, n = 2
75 Z = NH₂, n = 4
76 Z = NH₂, n = 6



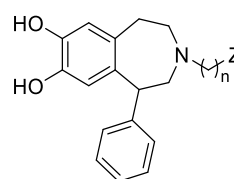
77 Z = CONH₂, n = 1
78 Z = CN, n = 1
79 Z = CN, n = 3
80 Z = CN, n = 5
81 Z = NH₂, n = 2
82 Z = NH₂, n = 4
83 Z = NH₂, n = 6



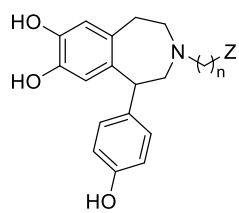
84 Z = CONH₂, n = 1
85 Z = CN, n = 1
86 Z = CN, n = 3
87 Z = CN, n = 5
88 Z = NH₂, n = 2
89 Z = NH₂, n = 4
90 Z = NH₂, n = 6



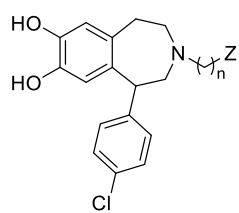
91 R = H
92 R = OH
93 R = Cl
94 R = F



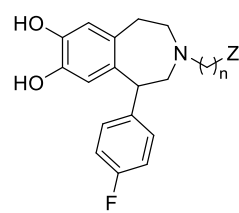
95 Z = CONH₂, n = 1
96 Z = NH₂, n = 2
97 Z = NH₂, n = 4
98 Z = NH₂, n = 6



99 Z = CONH₂, n = 1
100 Z = NH₂, n = 2
101 Z = NH₂, n = 6



102 Z = CONH₂, n = 1
103 Z = NH₂, n = 2
104 Z = NH₂, n = 4
105 Z = NH₂, n = 6



106 Z = CONH₂, n = 1
107 Z = NH₂, n = 2
108 Z = NH₂, n = 4
109 Z = NH₂, n = 6



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

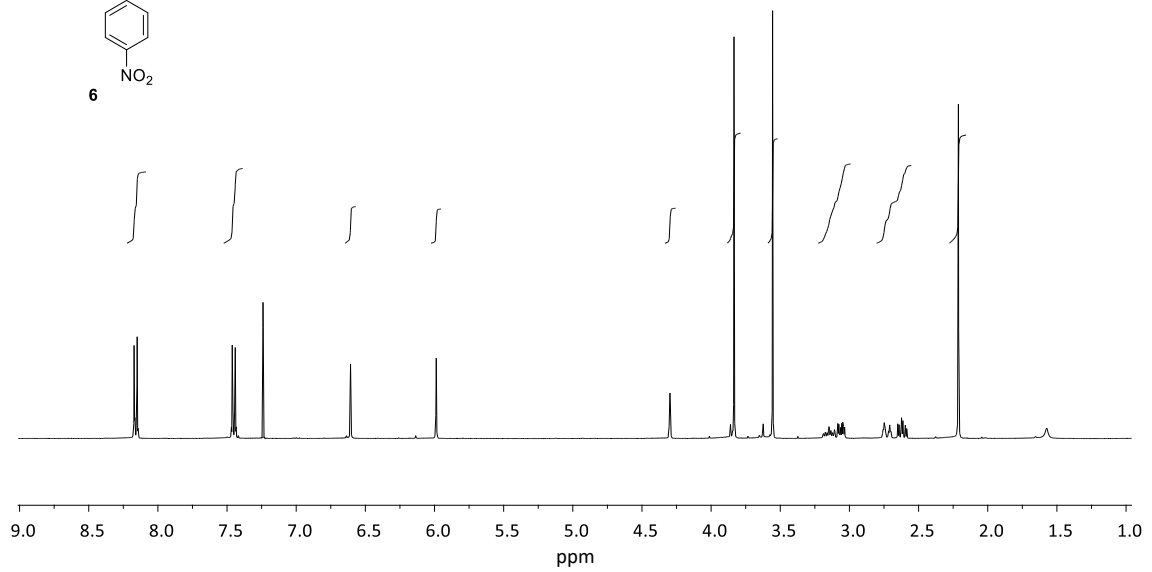
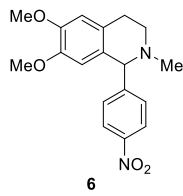
ANEXO II

Selección de espectros de RMN

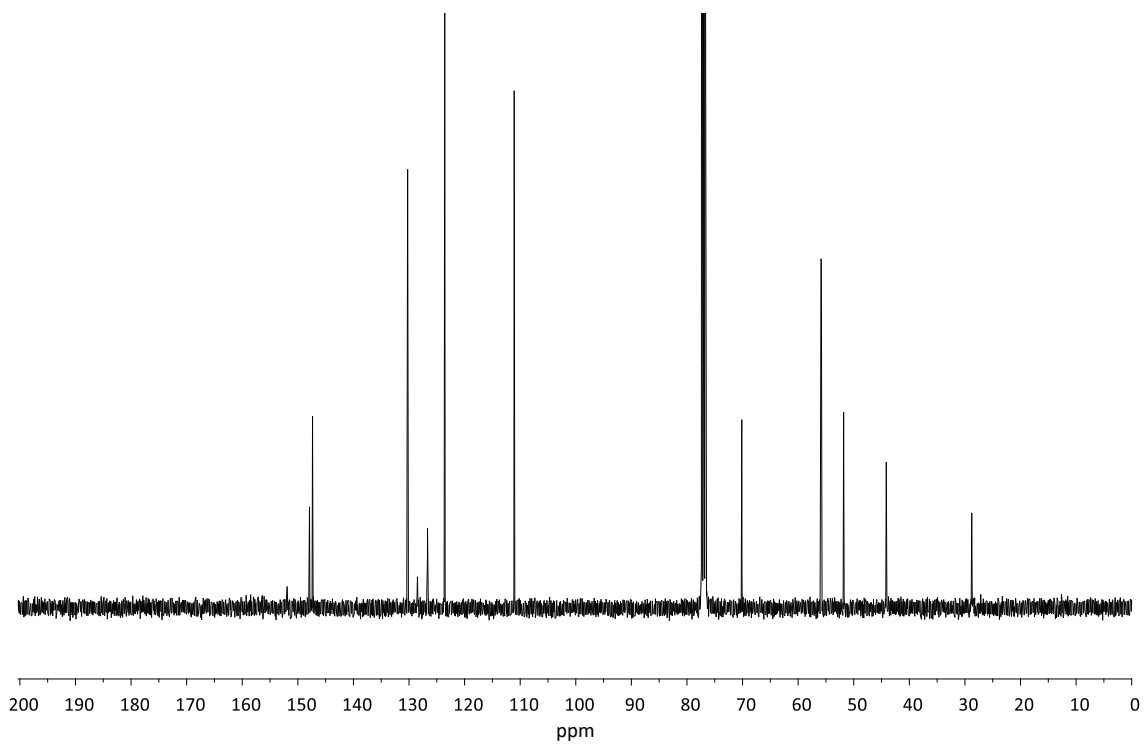




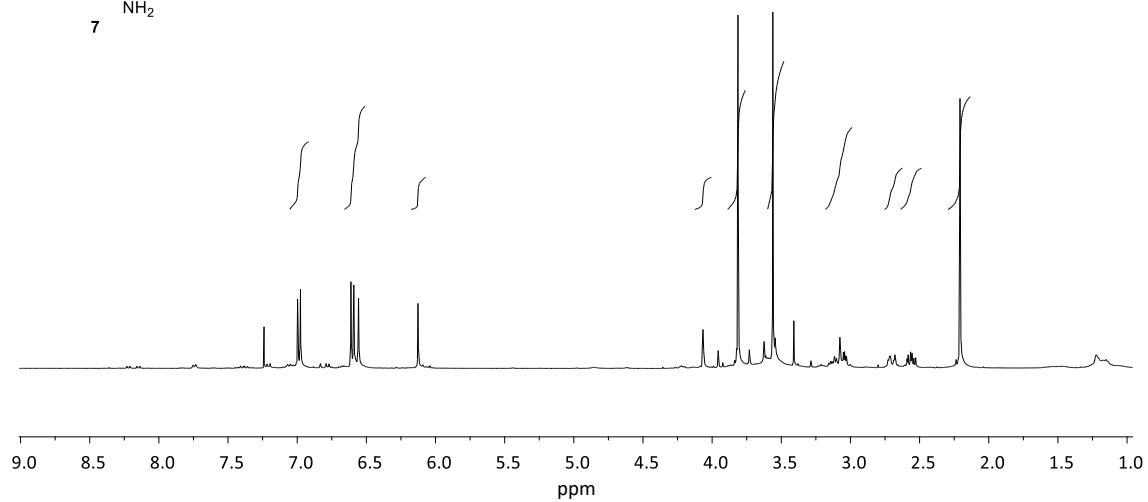
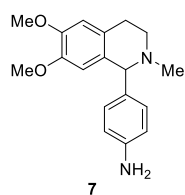
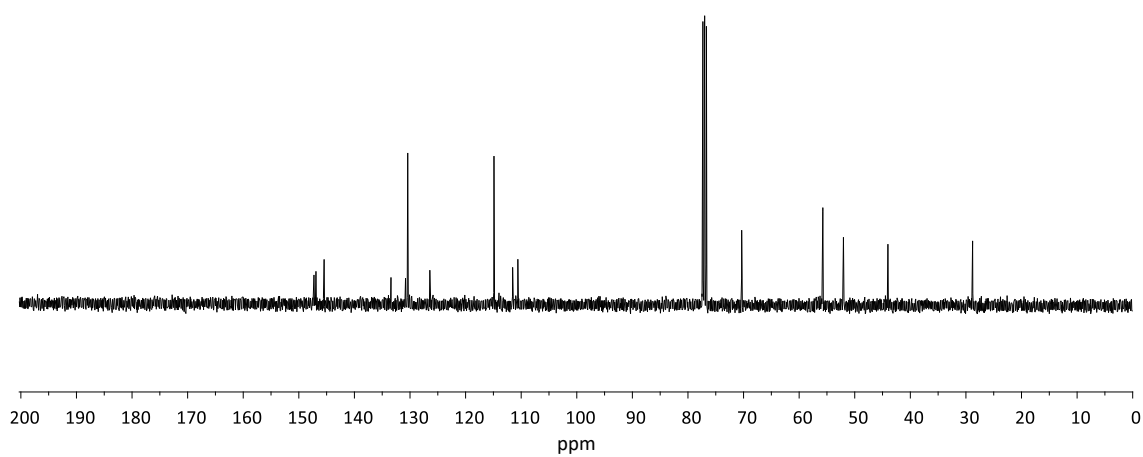
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

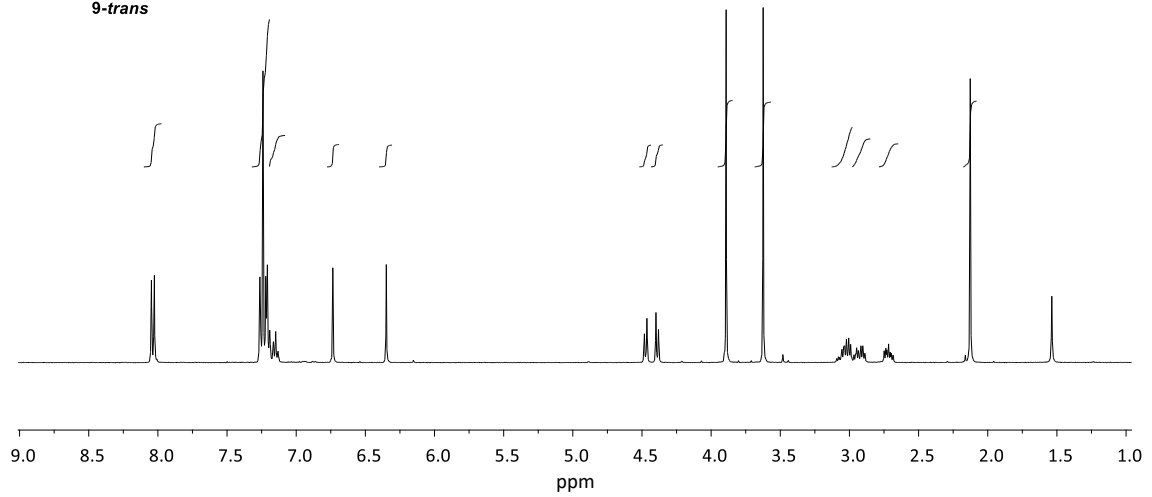
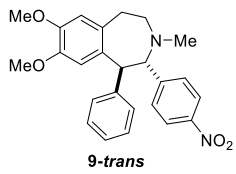


Espectro 1: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahidroisoquinolina 6

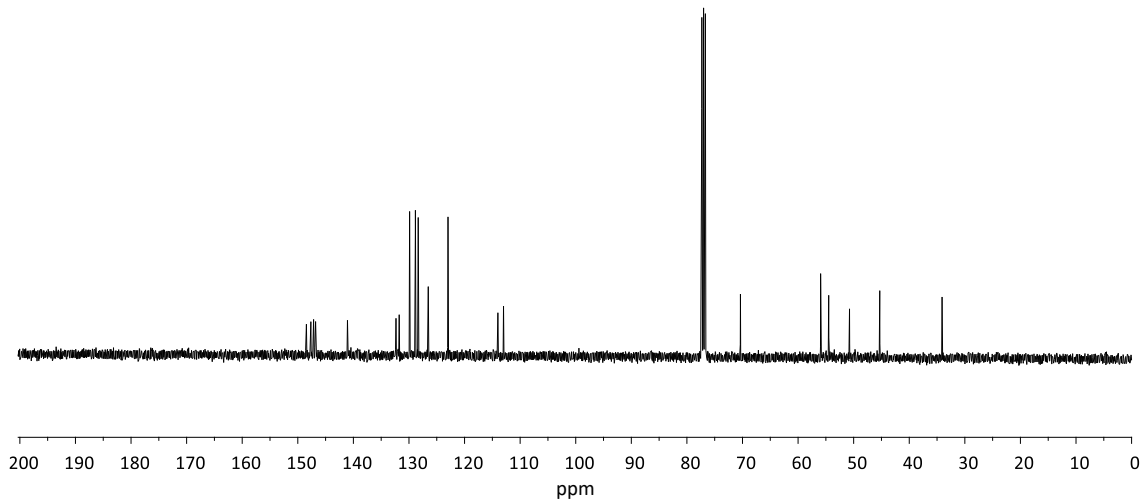


Espectro 2: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahidroisoquinolina 6

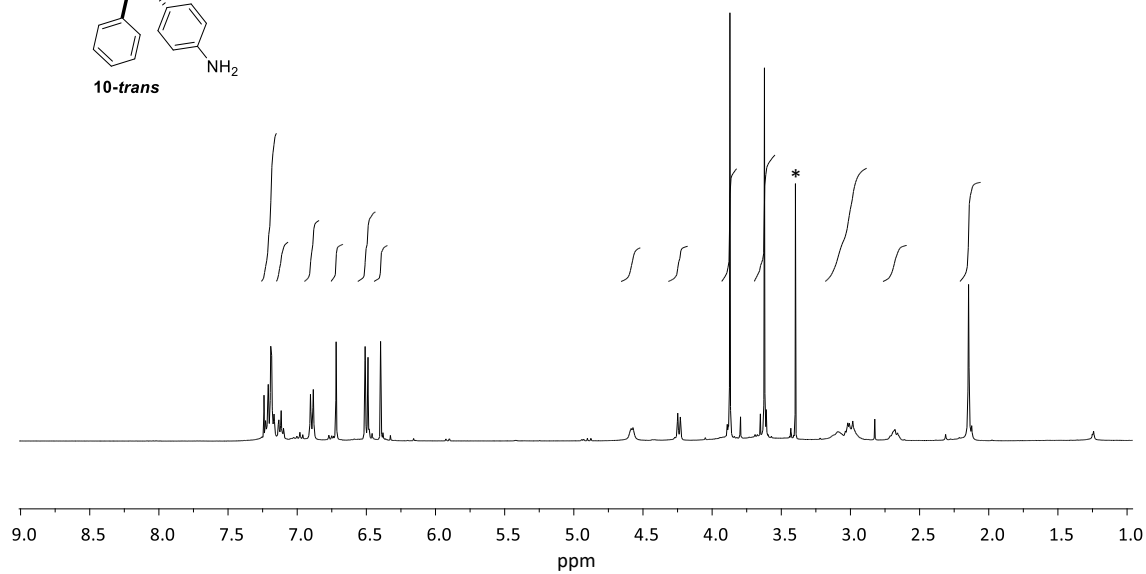
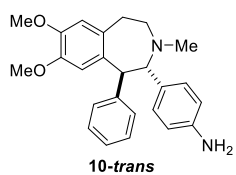
Espectro 3: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydroisoquinolina 7Espectro 4: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydroisoquinolina 7



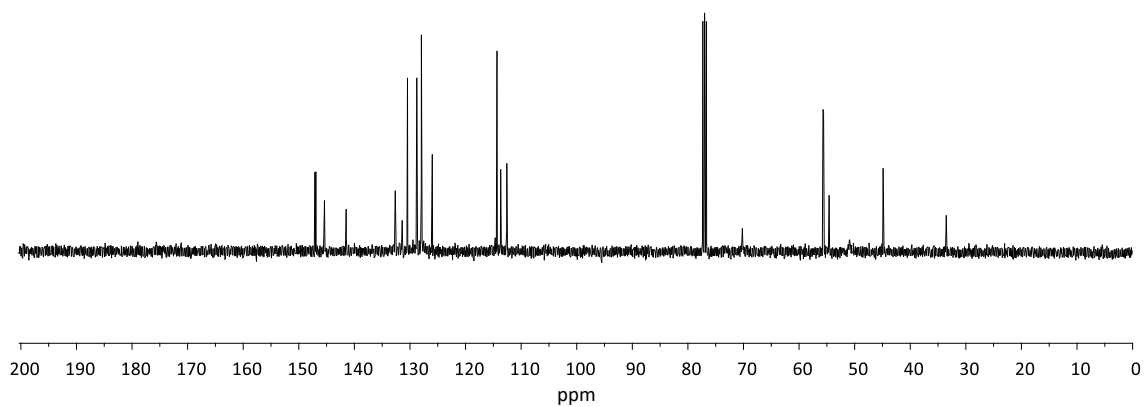
Espectro 5: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **9-trans**



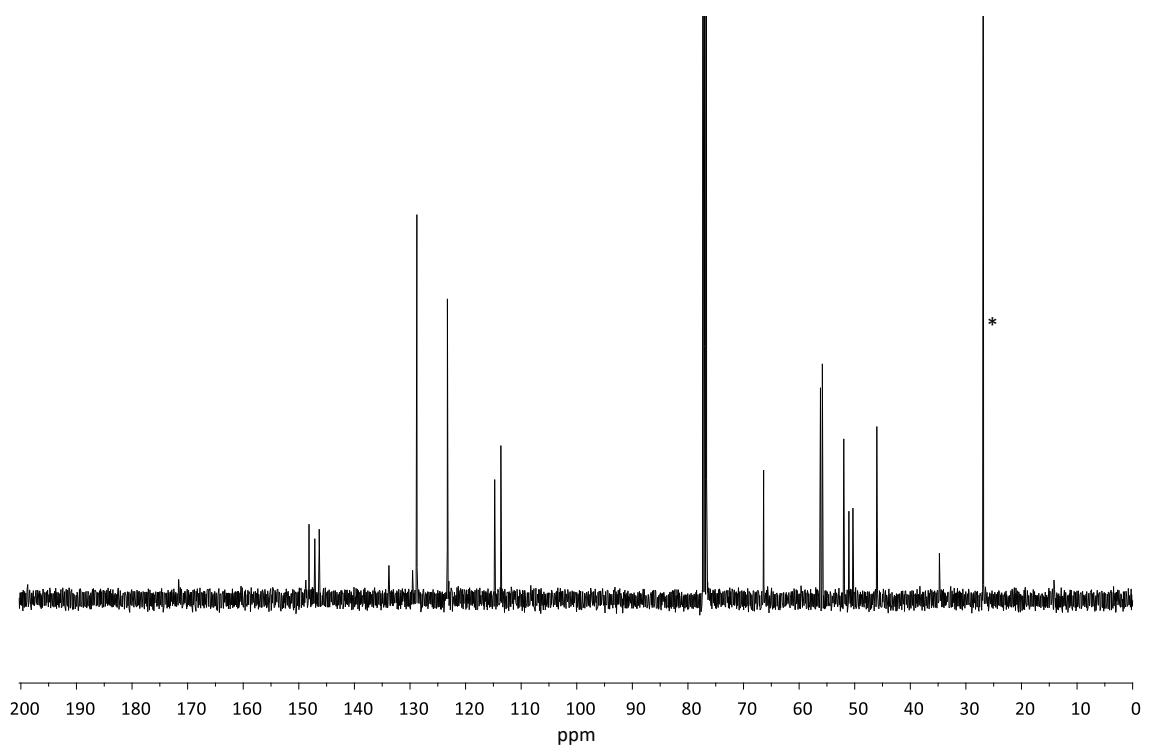
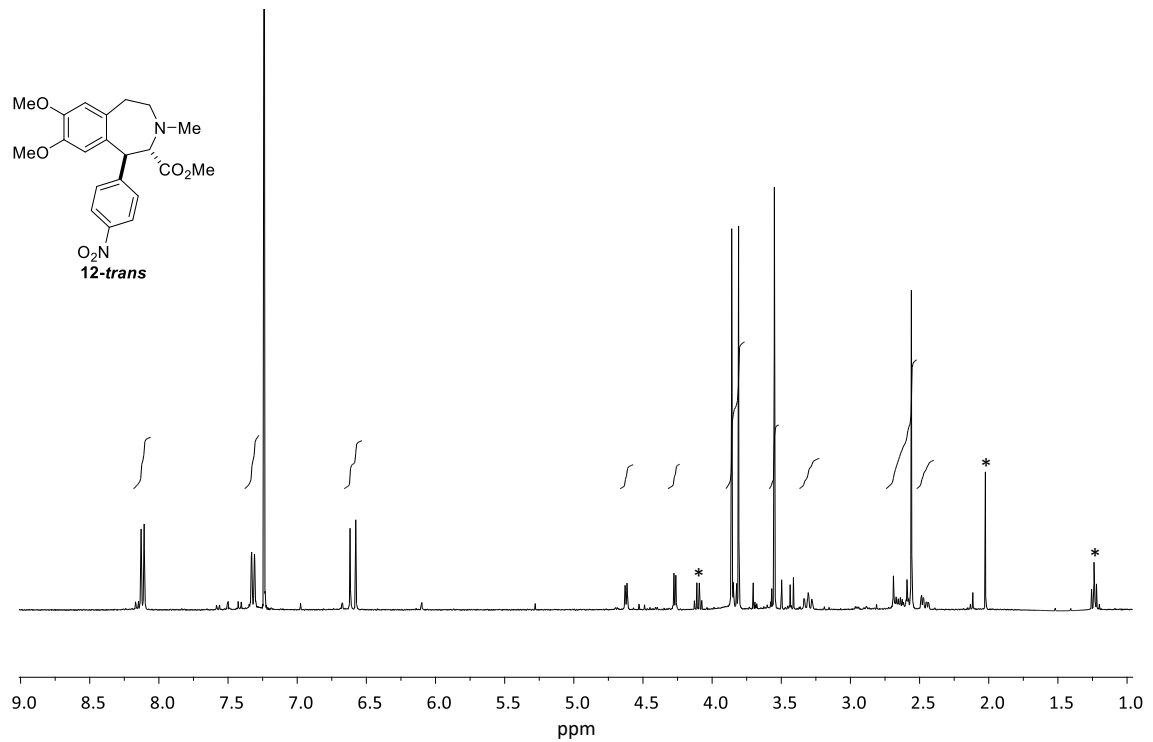
Espectro 6: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **9-trans**

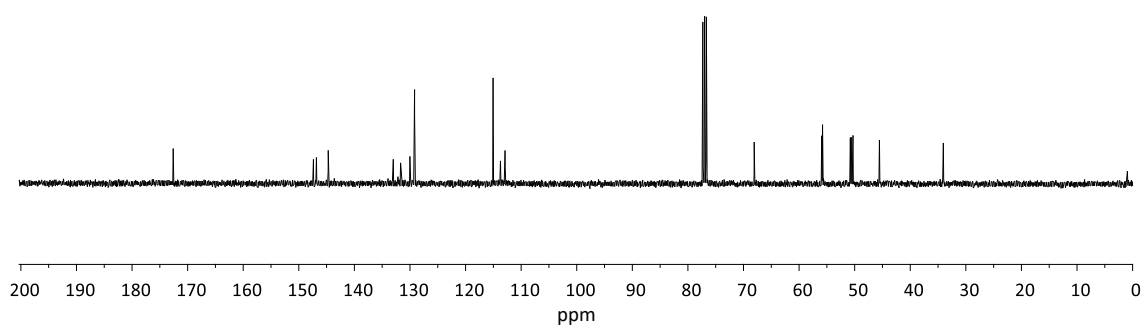
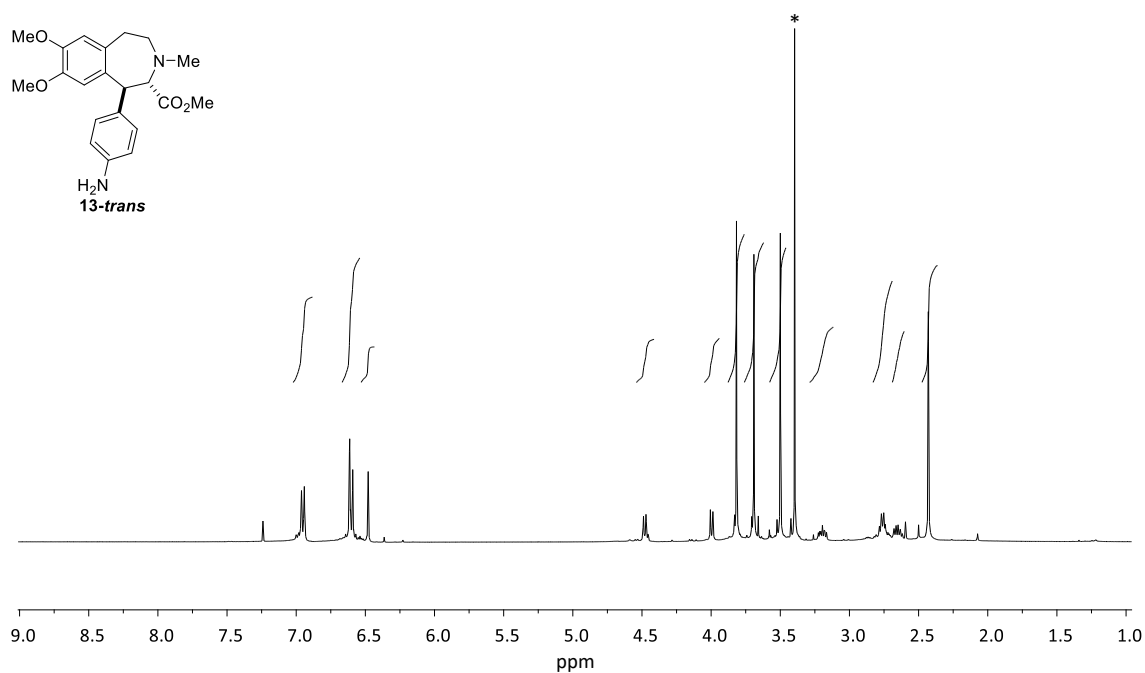


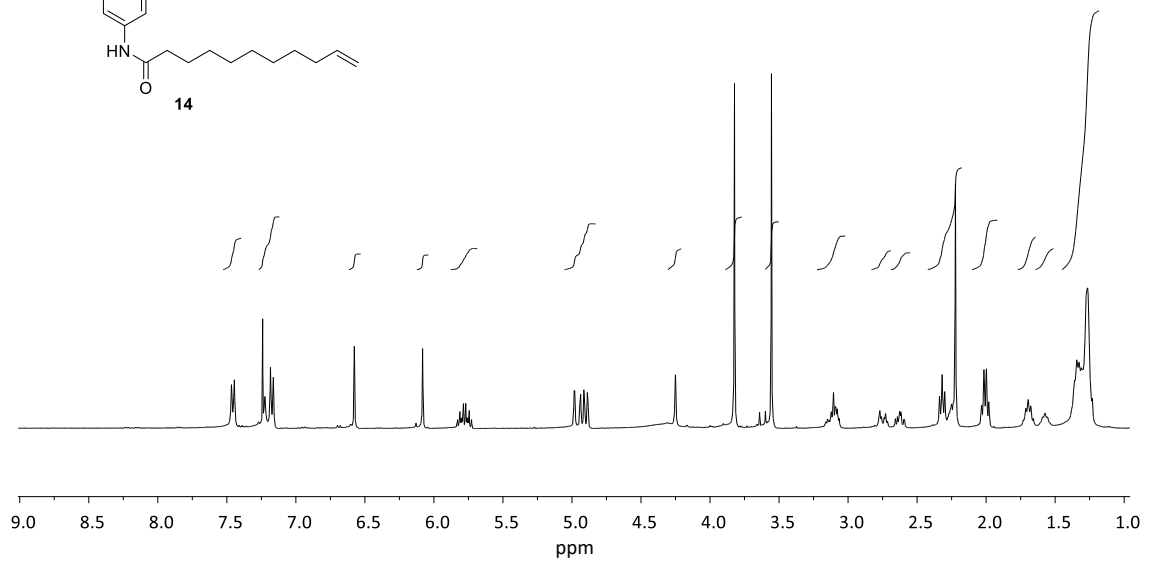
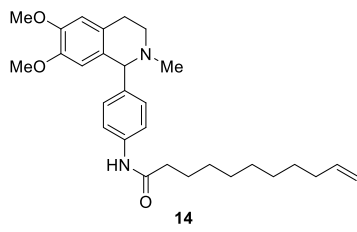
Espectro 7: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **10-trans**. *Metanol.



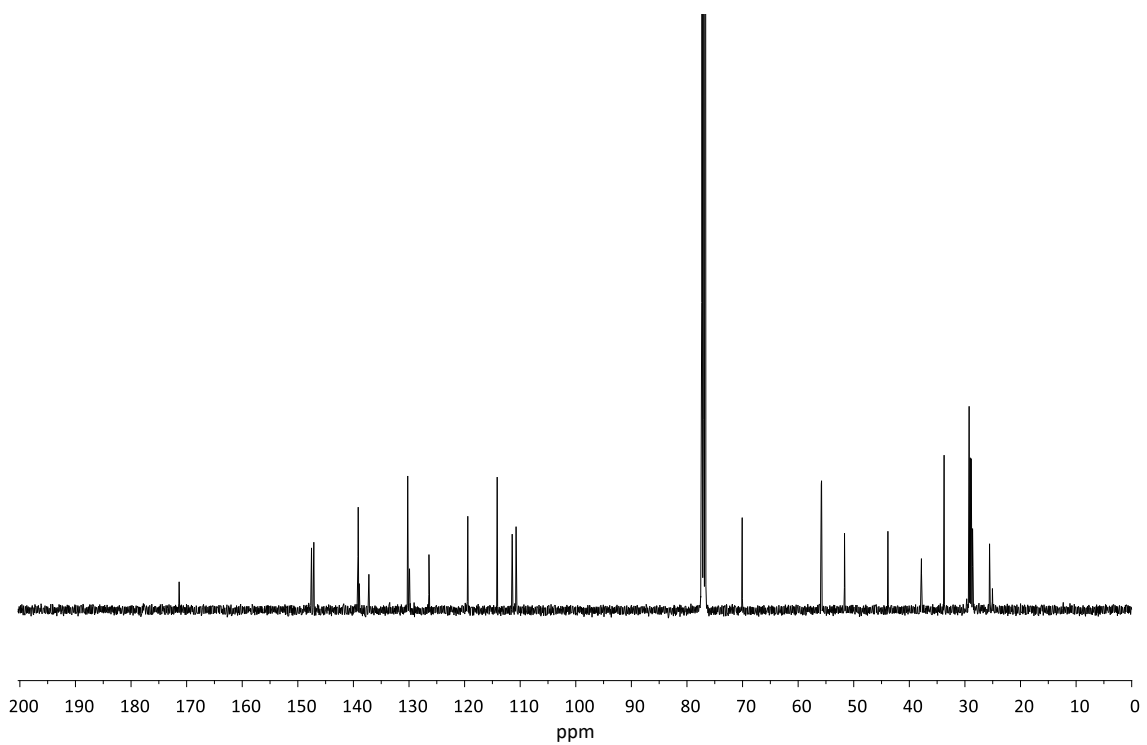
Espectro 8: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **10-trans**



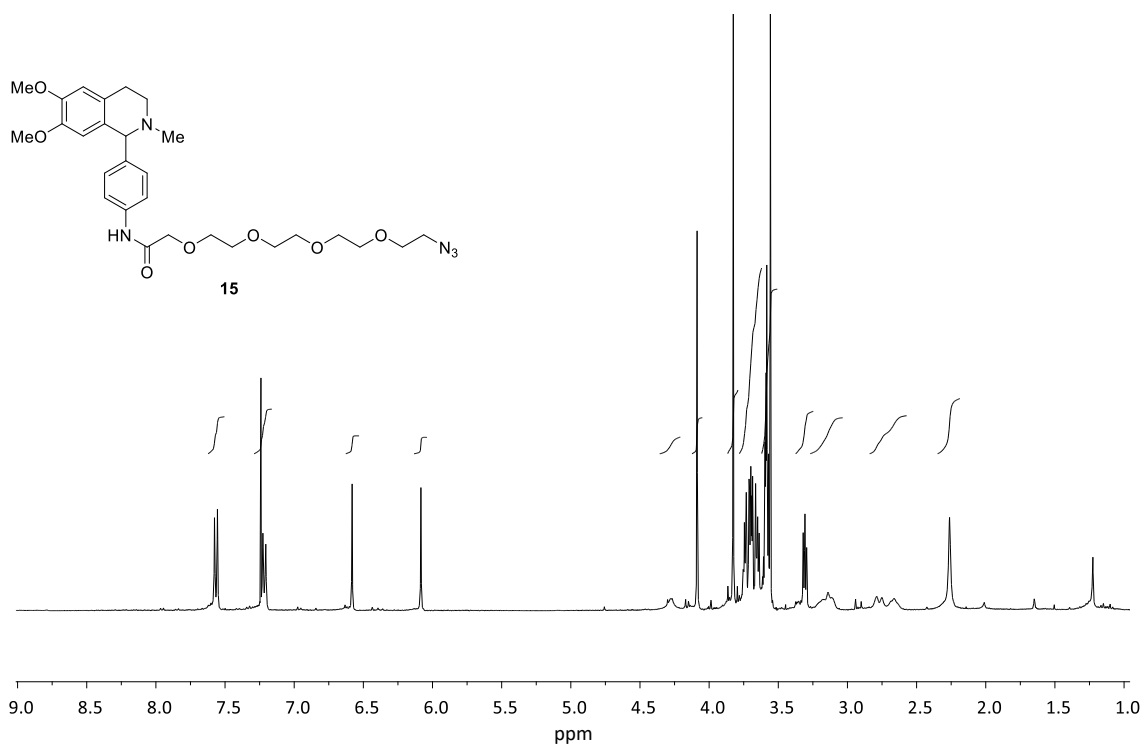




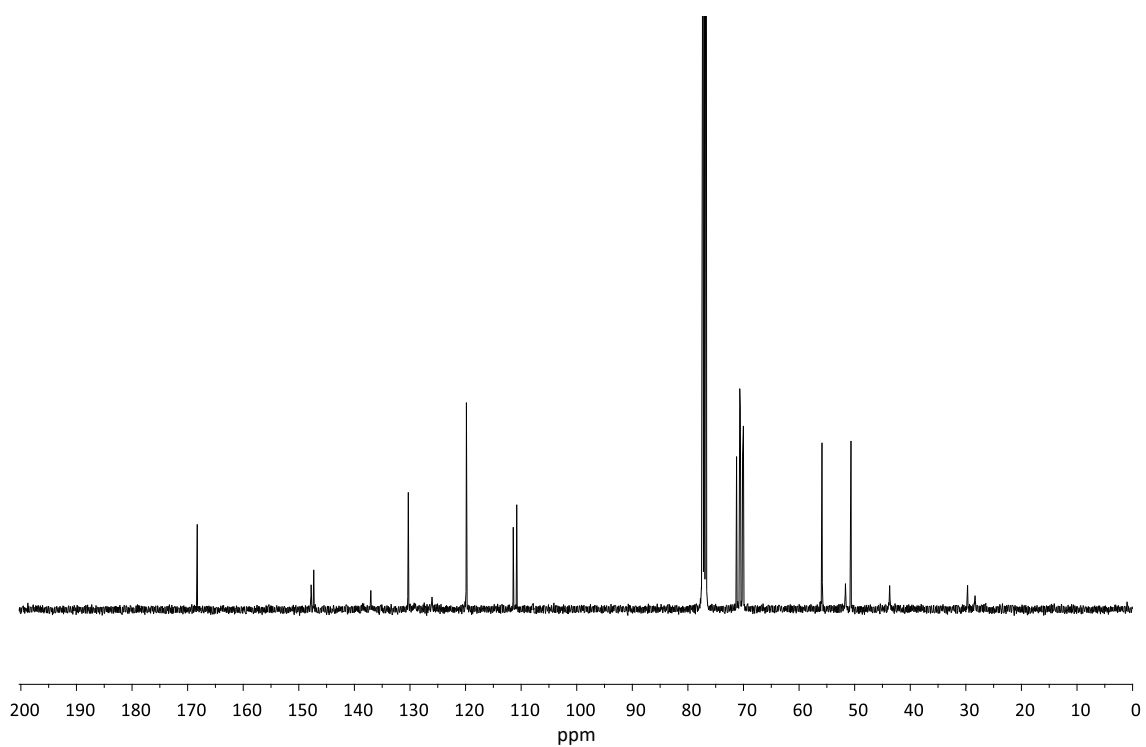
Espectro 13: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahidroisoquinolina 14



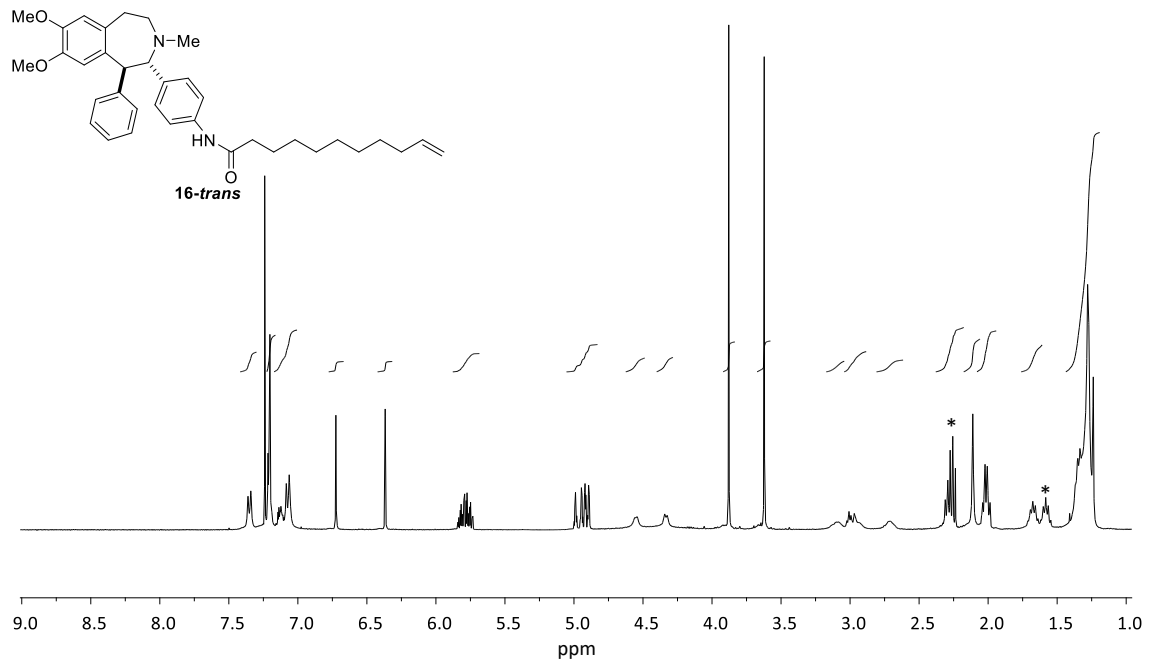
Espectro 14: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahidroisoquinolina 14



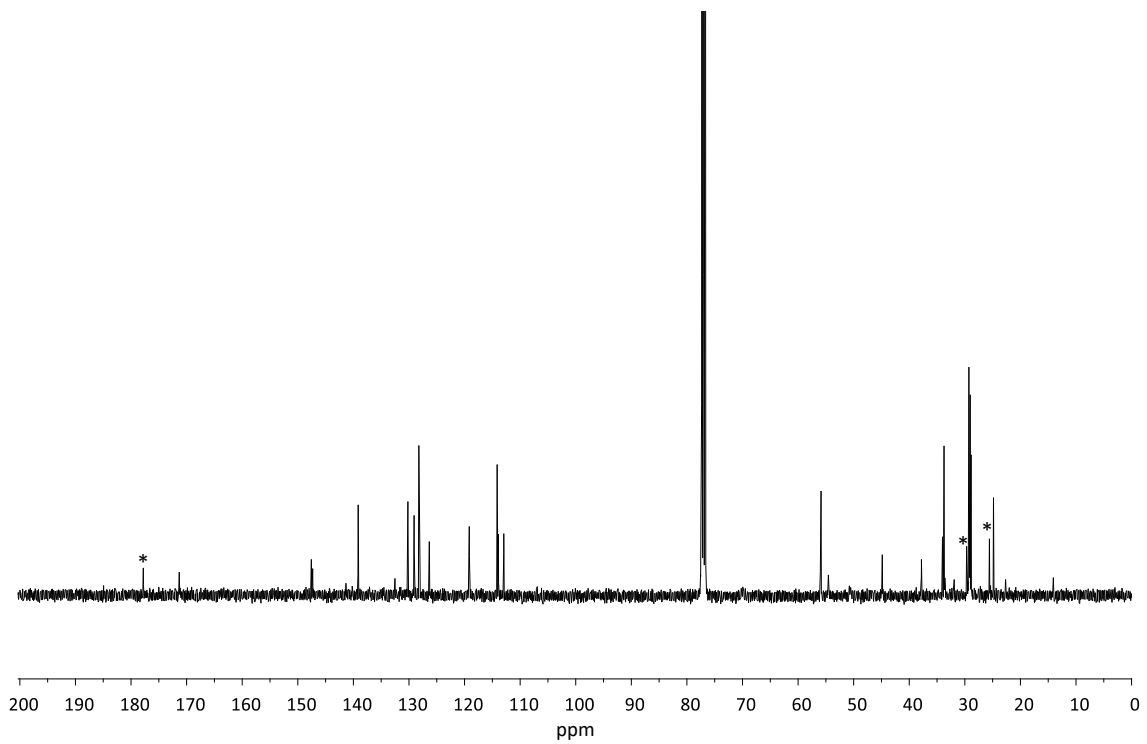
Espectro 15: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **15**



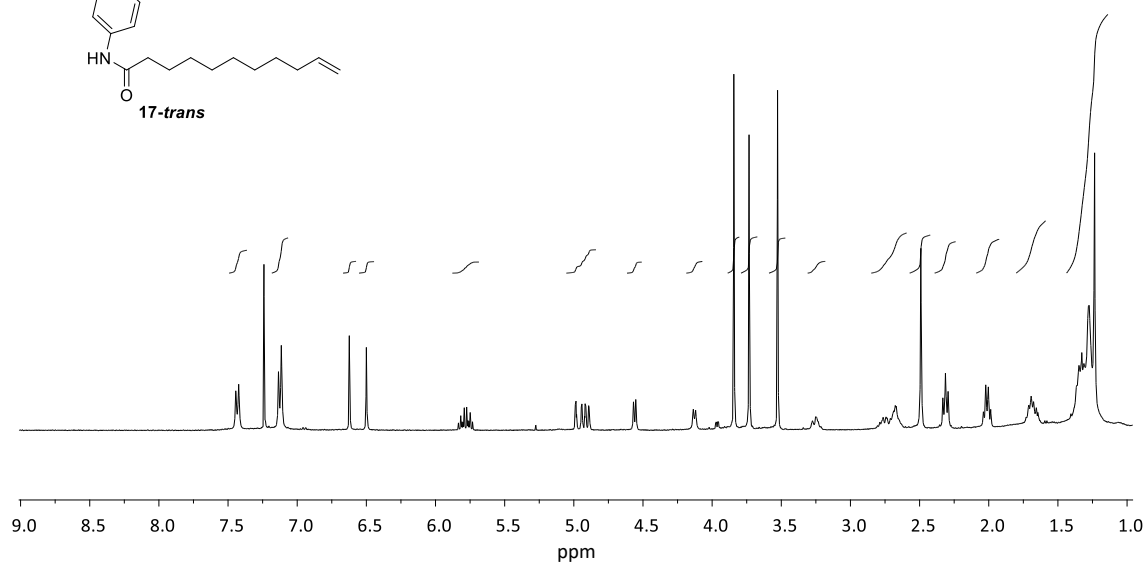
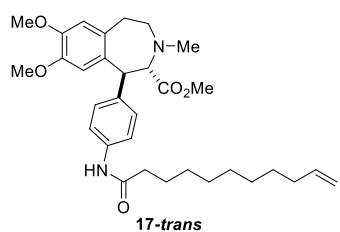
Espectro 16: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **15**



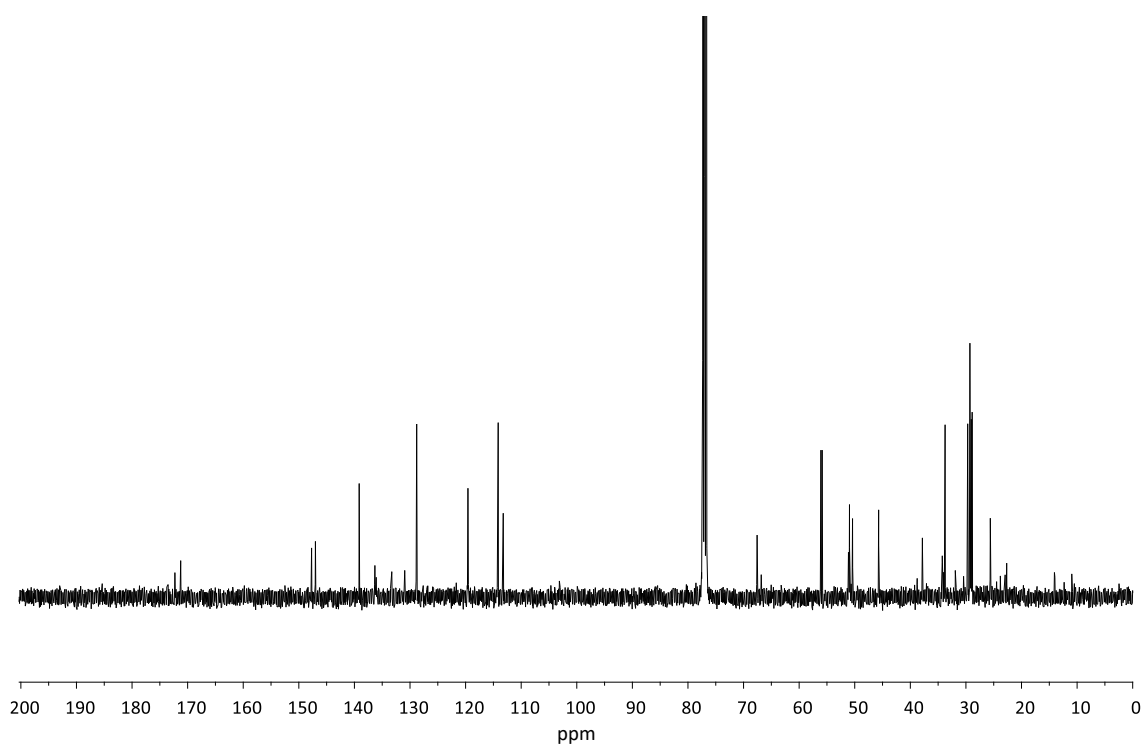
Espectro 17: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **16-trans**. *Ácido 10-undecenoico.



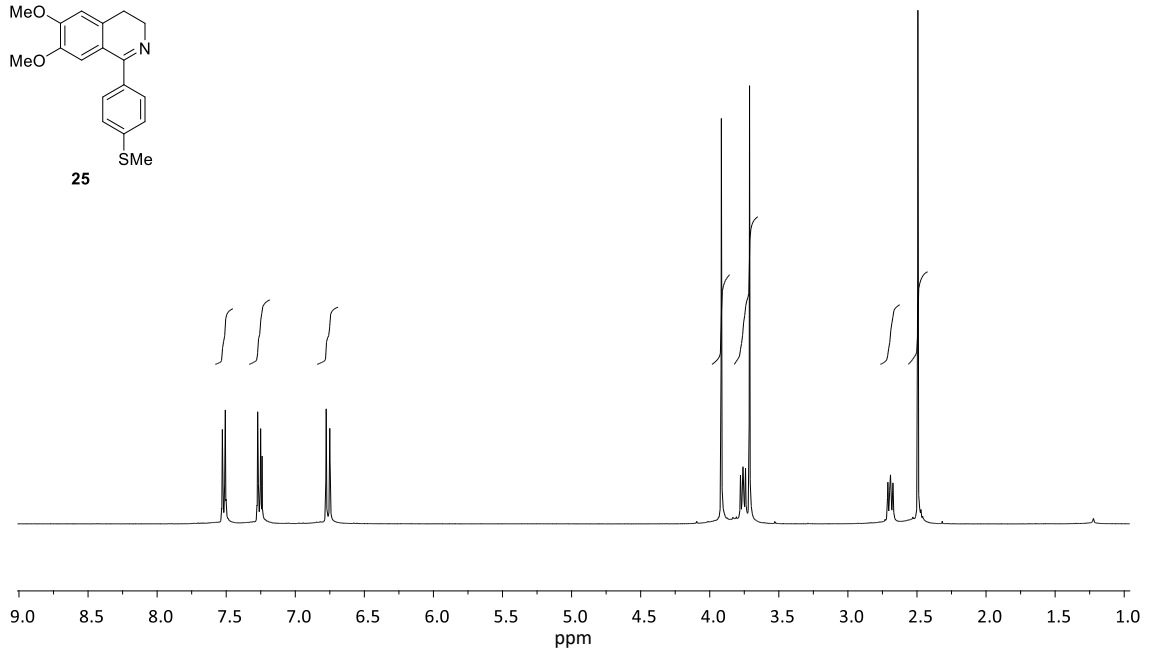
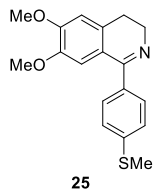
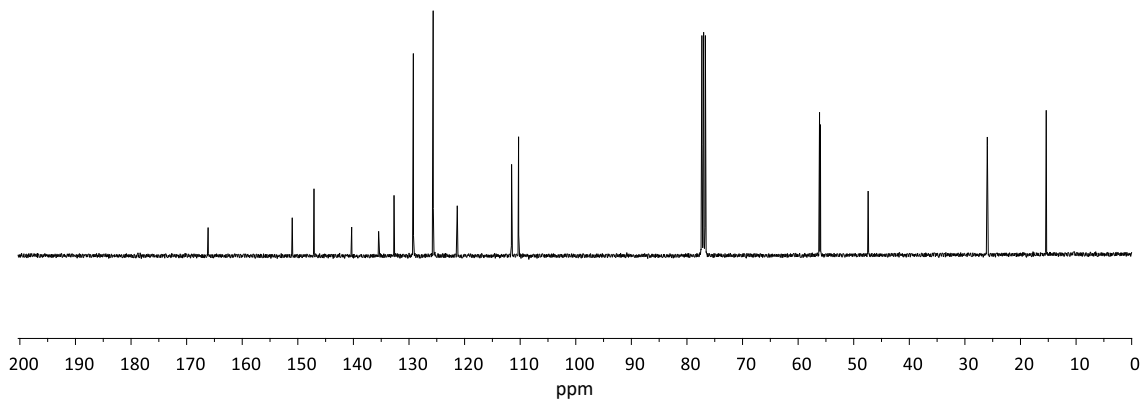
Espectro 18: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **16-trans**. *Ácido 10-undecenoico.

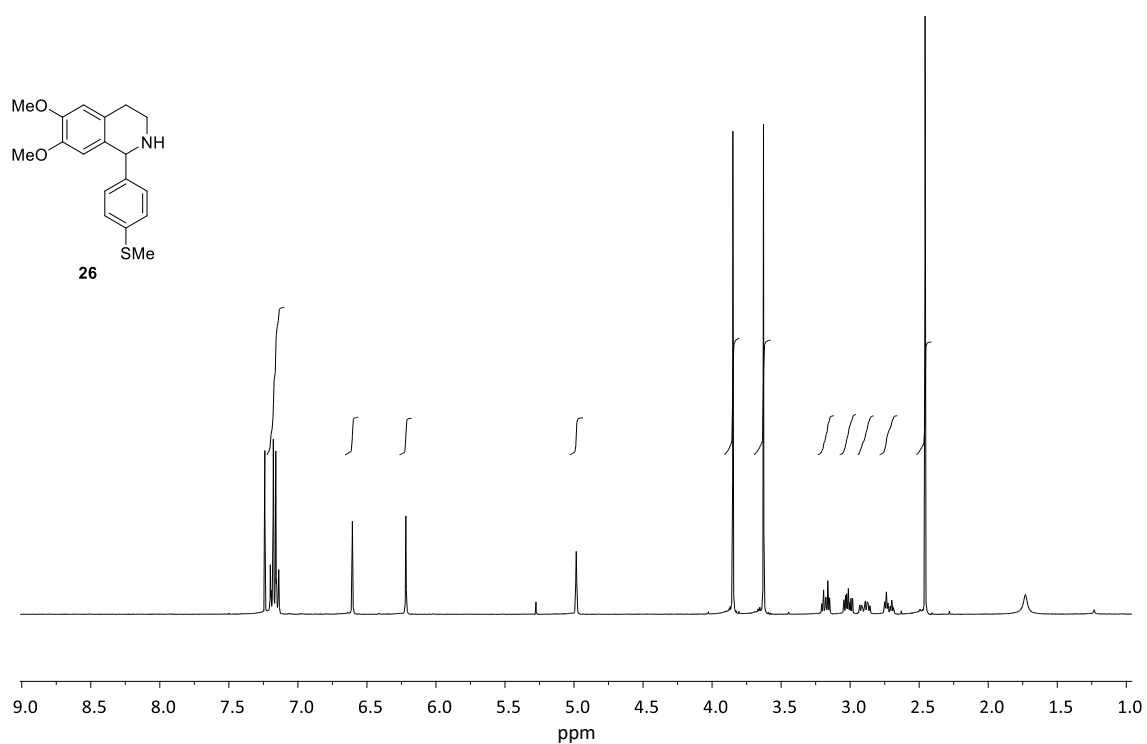


Espectro 19: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **17-trans**

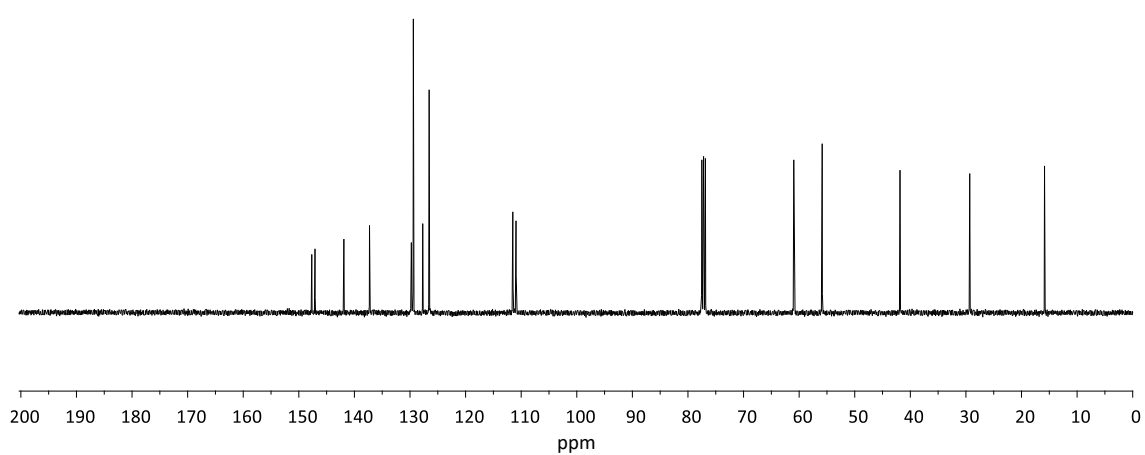


Espectro 20: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **17-trans**

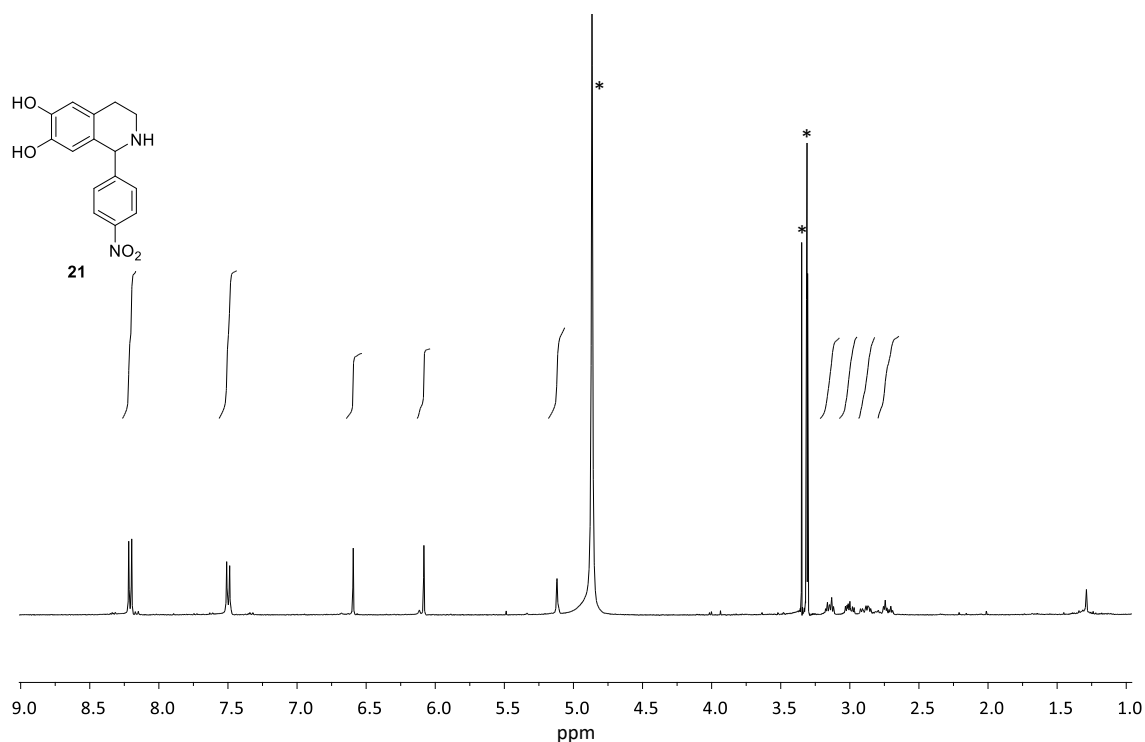
Espectro 21: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la dihidroisoquinolina **25**Espectro 22: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la dihidroisoquinolina **25**



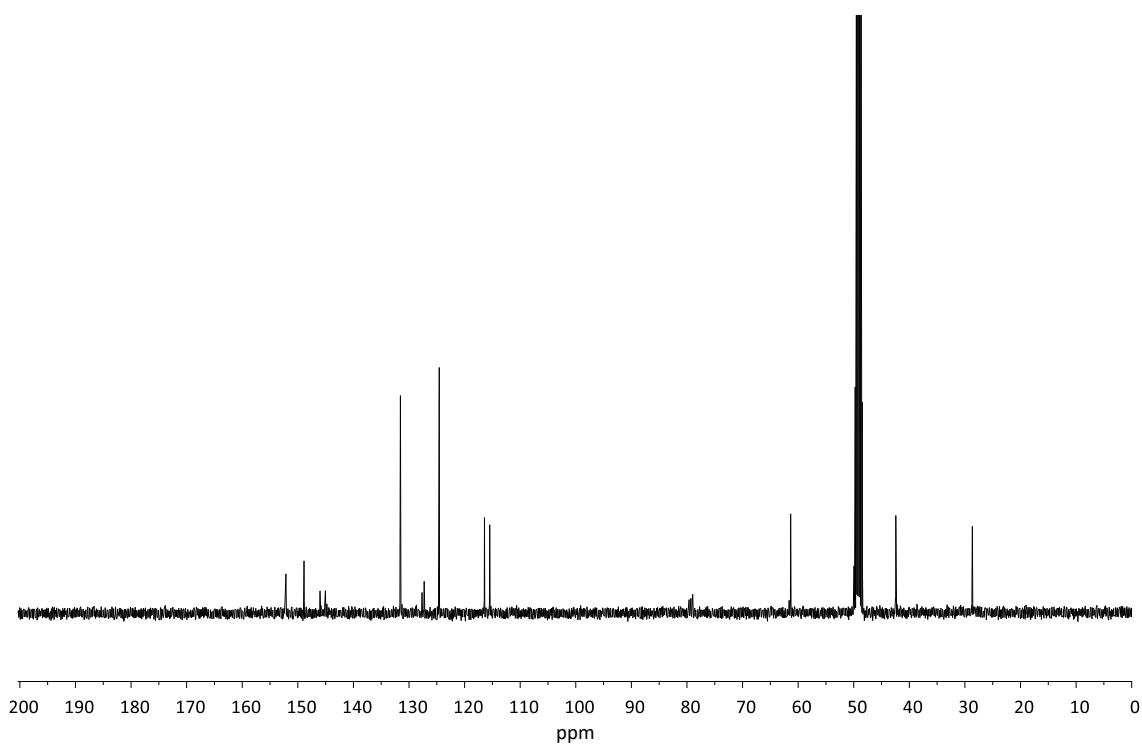
Espectro 23: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la *nor*-tetrahydroisoquinolina **26**



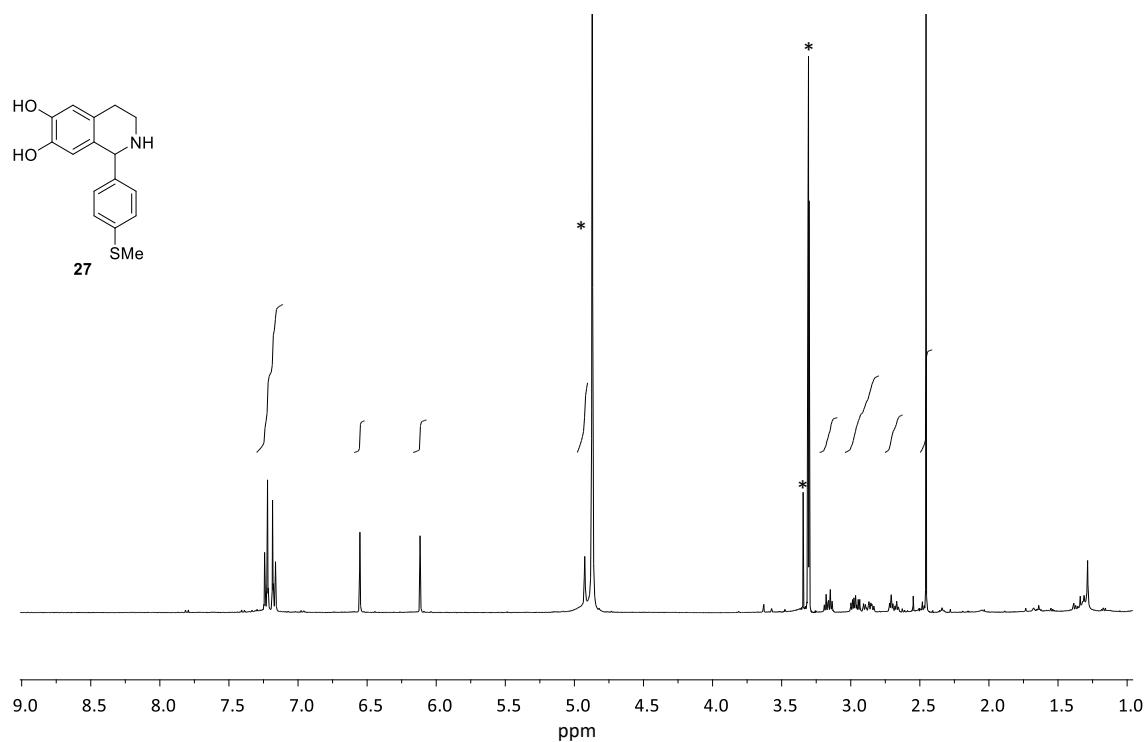
Espectro 24: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la *nor*-tetrahydroisoquinolina **26**



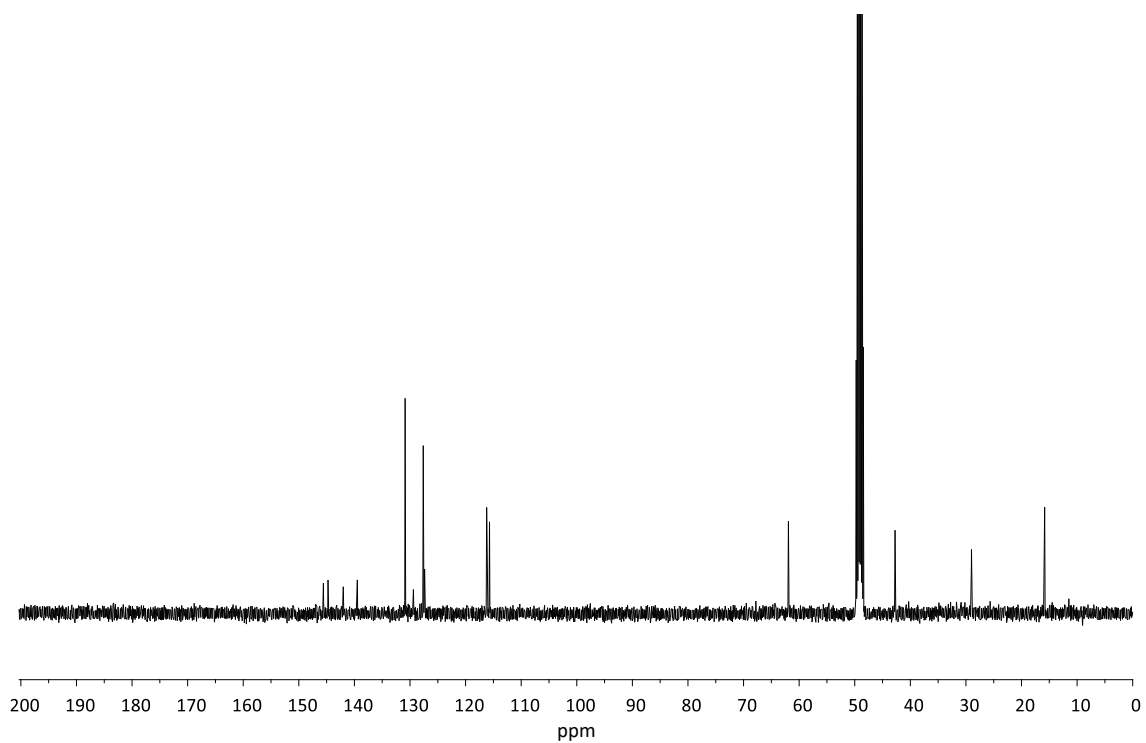
Espectro 25: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD+CDCl₃) de la *nor*-tetrahydroisoquinolina **21**. *Metanol/Agua del metanol.



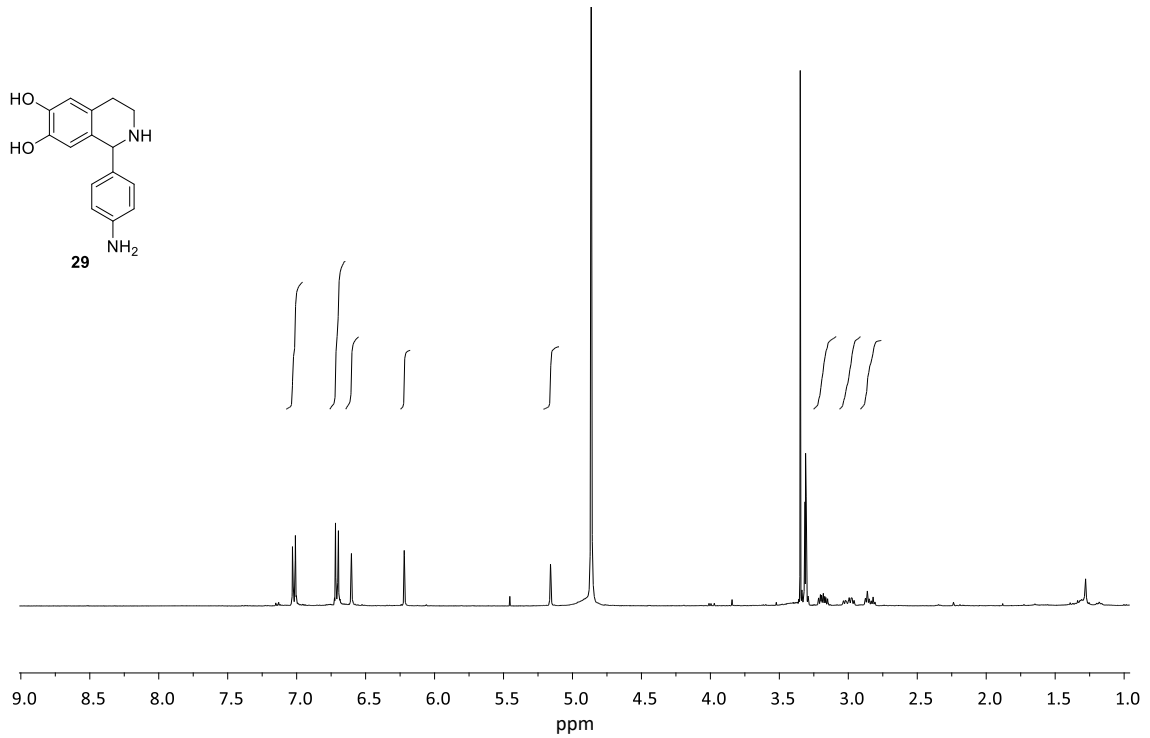
Espectro 26: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD+CDCl₃) de la *nor*-tetrahydroisoquinolina **21**



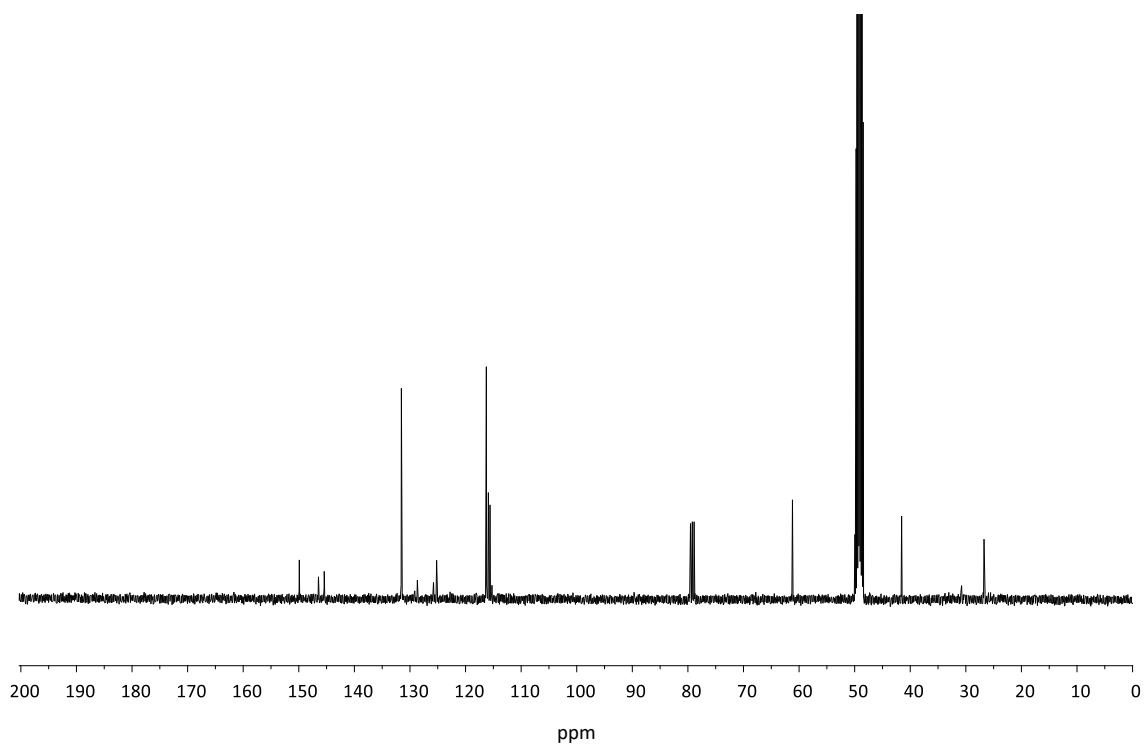
Espectro 27: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **27**. *Metanol/Agua del metanol.



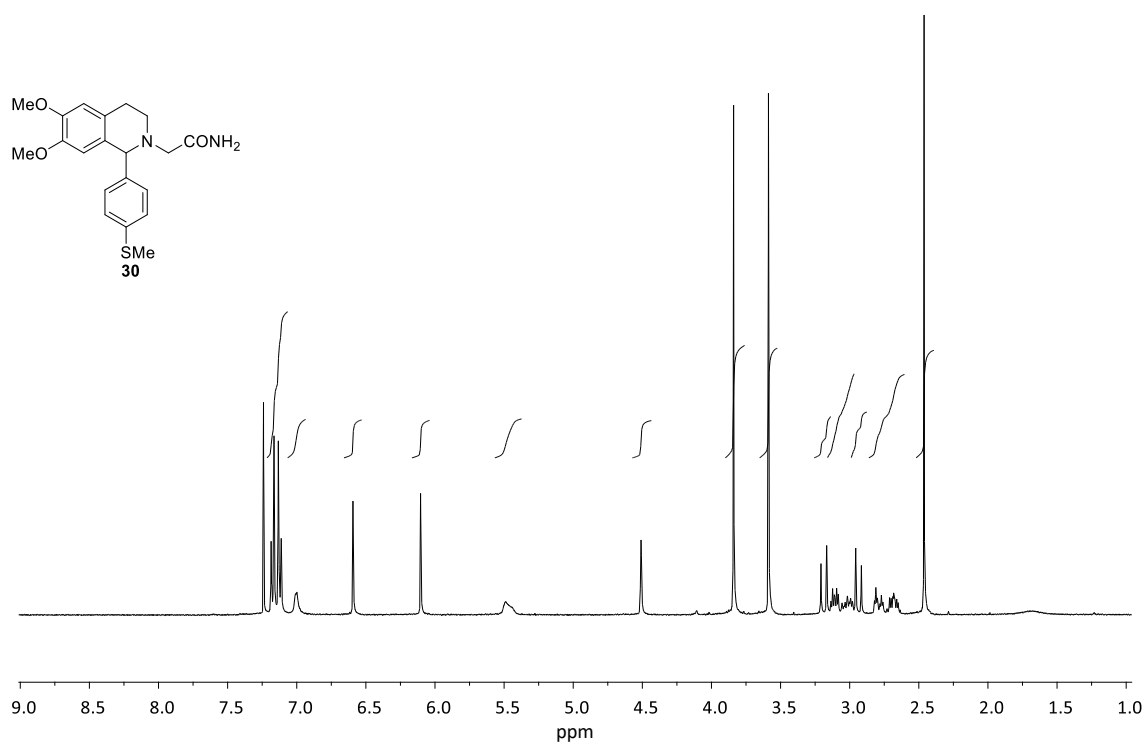
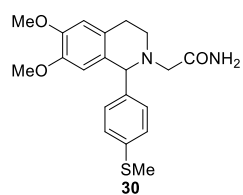
Espectro 28: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **27**



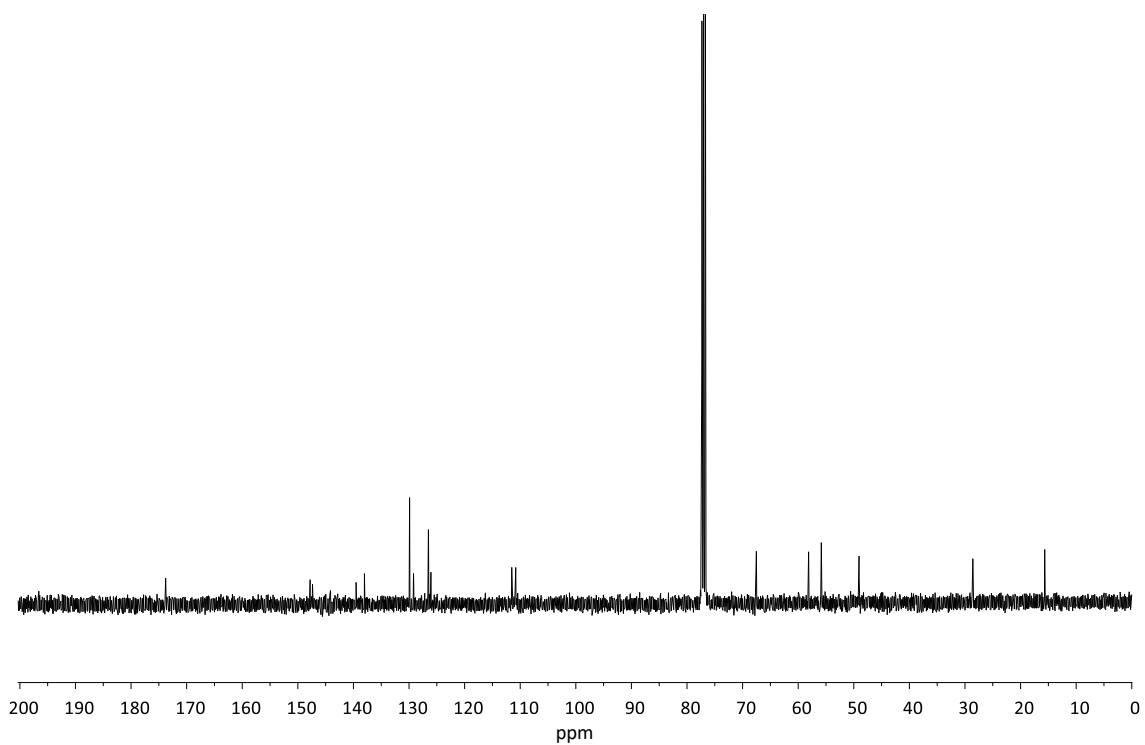
Espectro 29: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD+CDCl₃) de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **29**



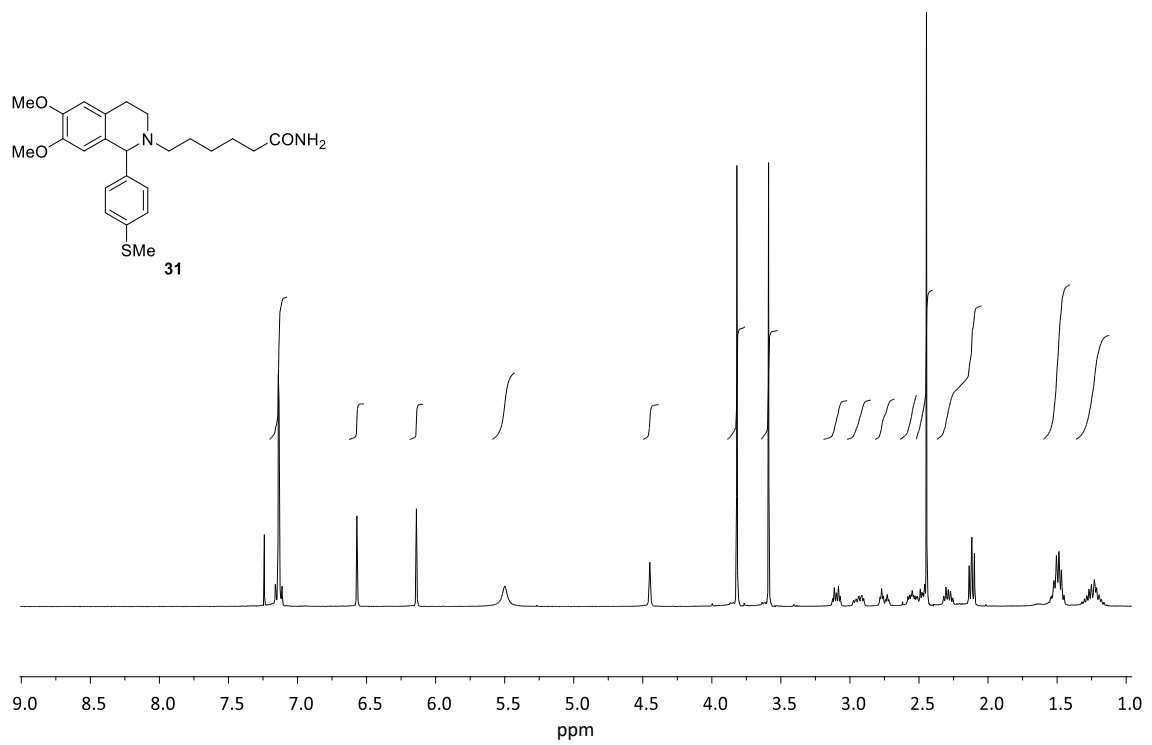
Espectro 30: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD+CDCl₃) de la *nor*-tetrahidroisoquinolina **29**



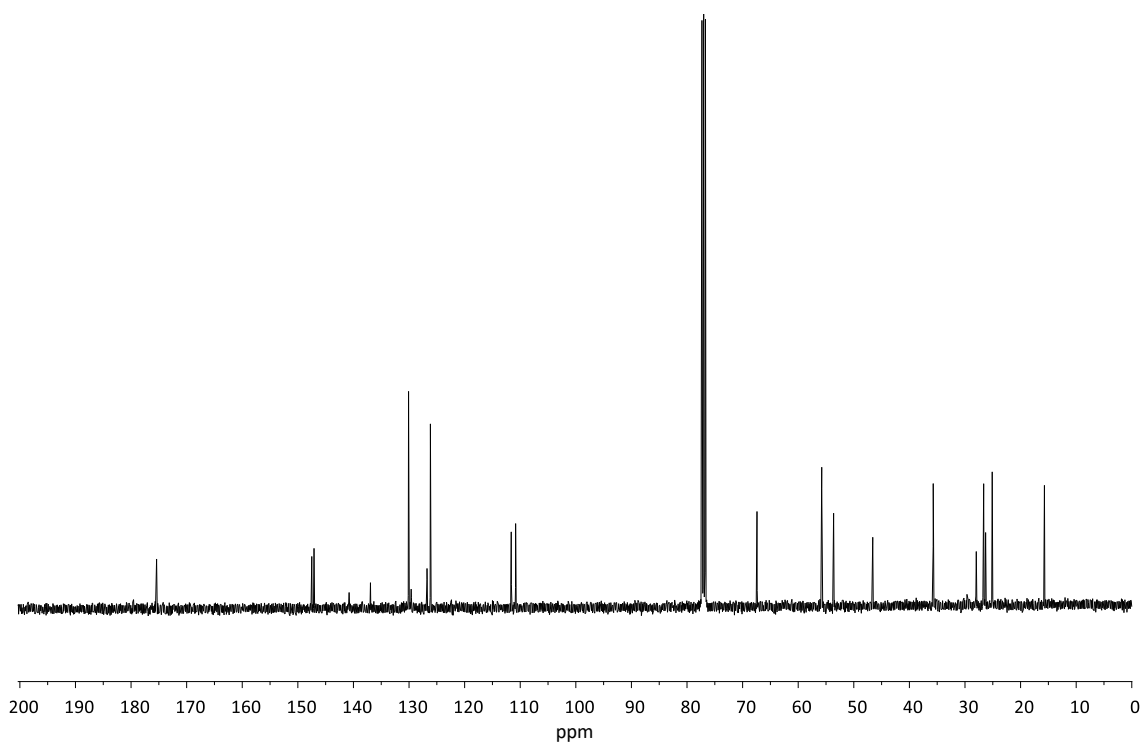
Espectro 31: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **30**



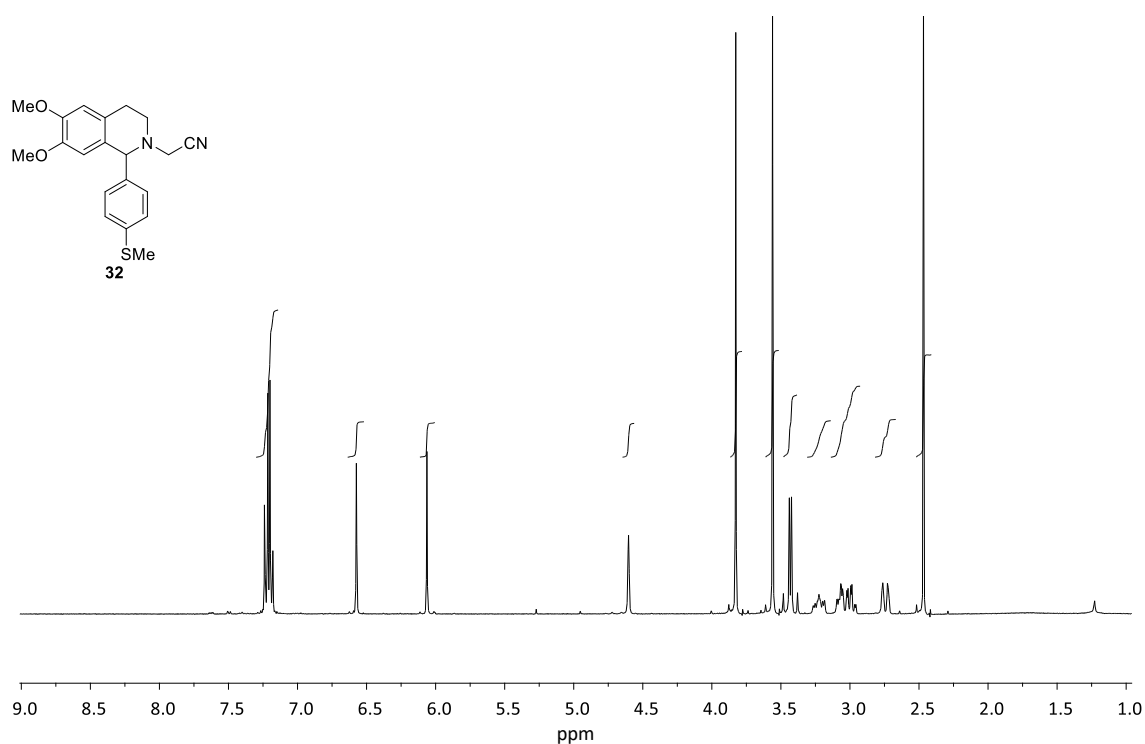
Espectro 32: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **30**



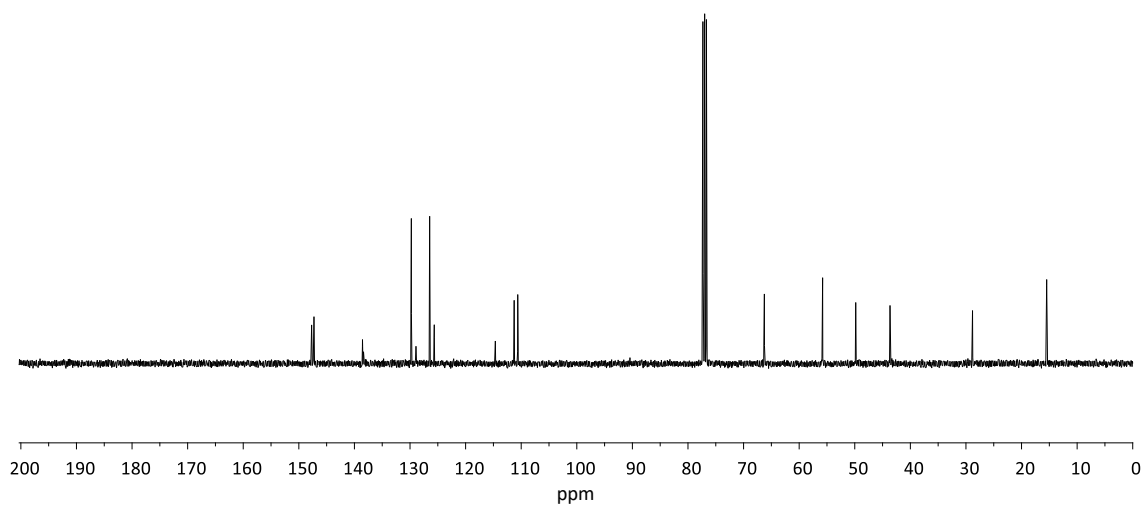
Espectro 33: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **31**



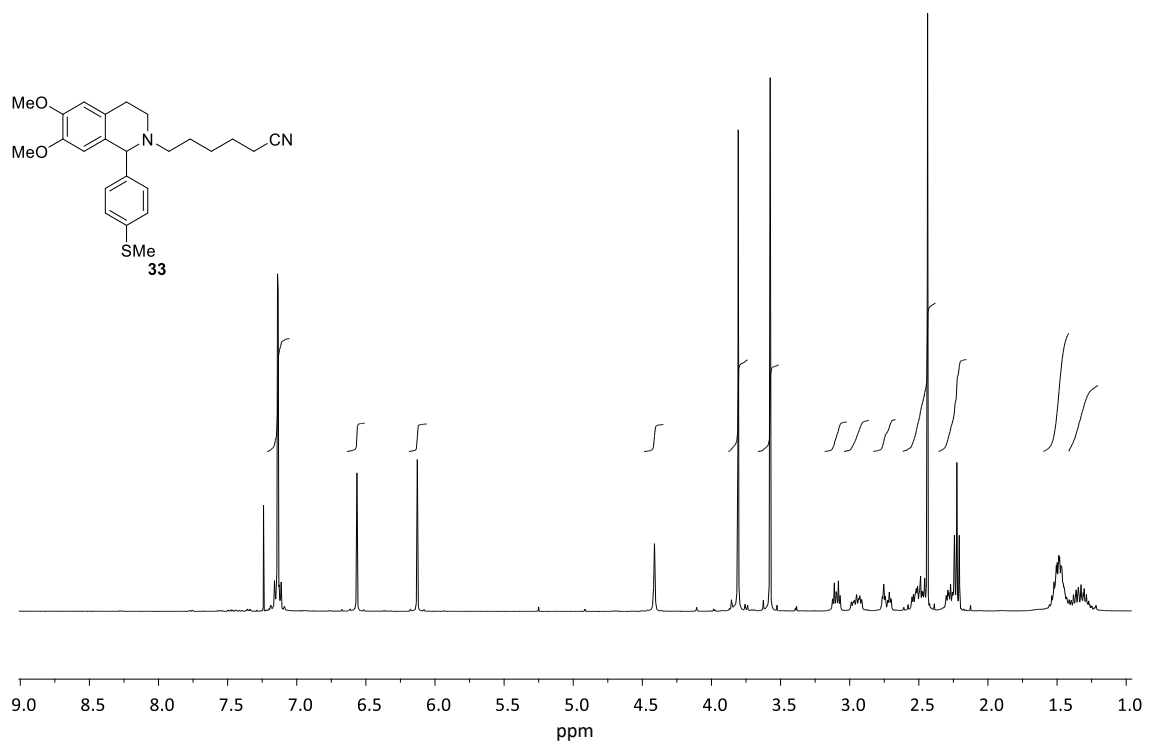
Espectro 34: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **31**



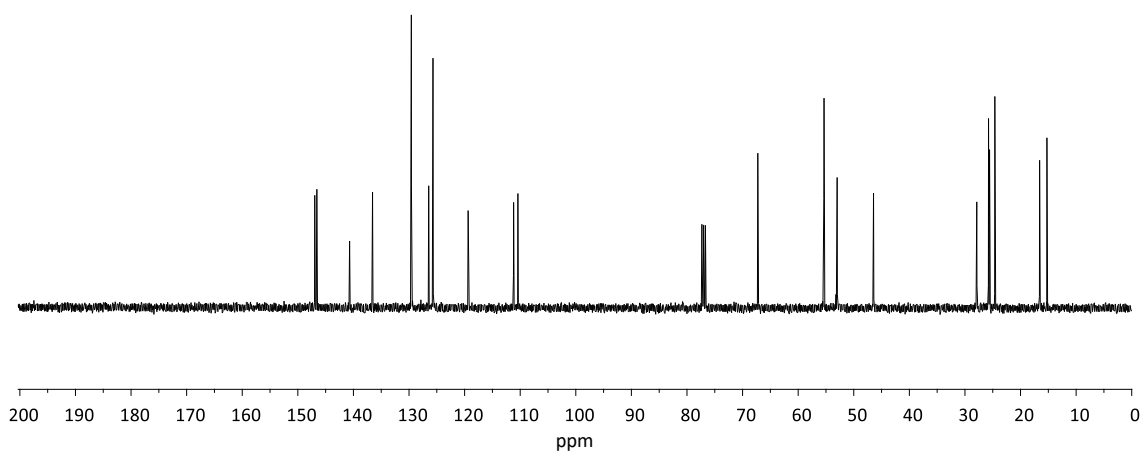
Espectro 35: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **32**



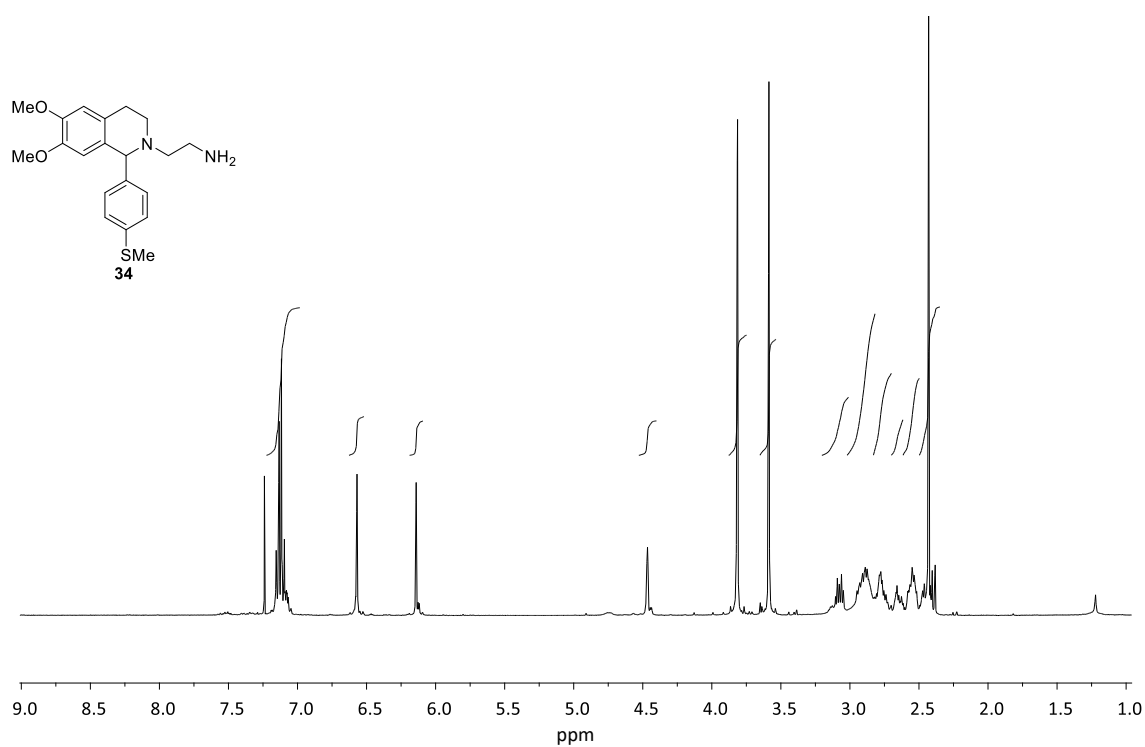
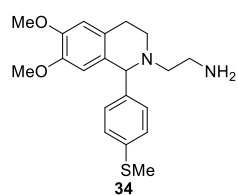
Espectro 36: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **32**



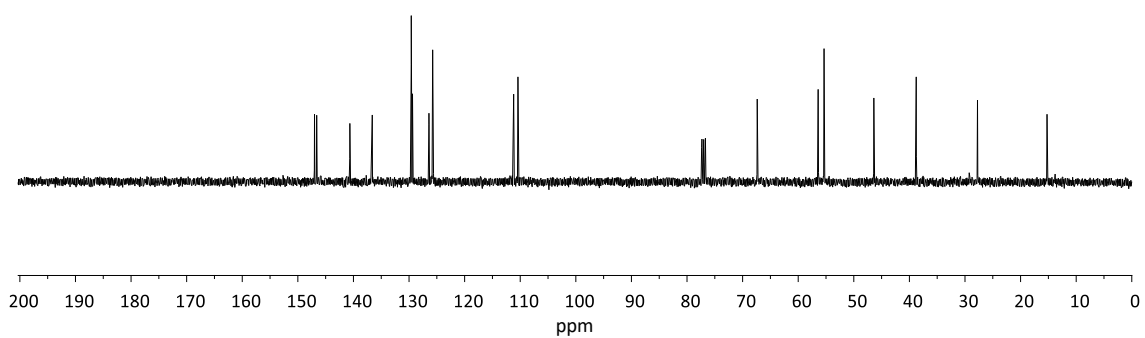
Espectro 37: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **33**



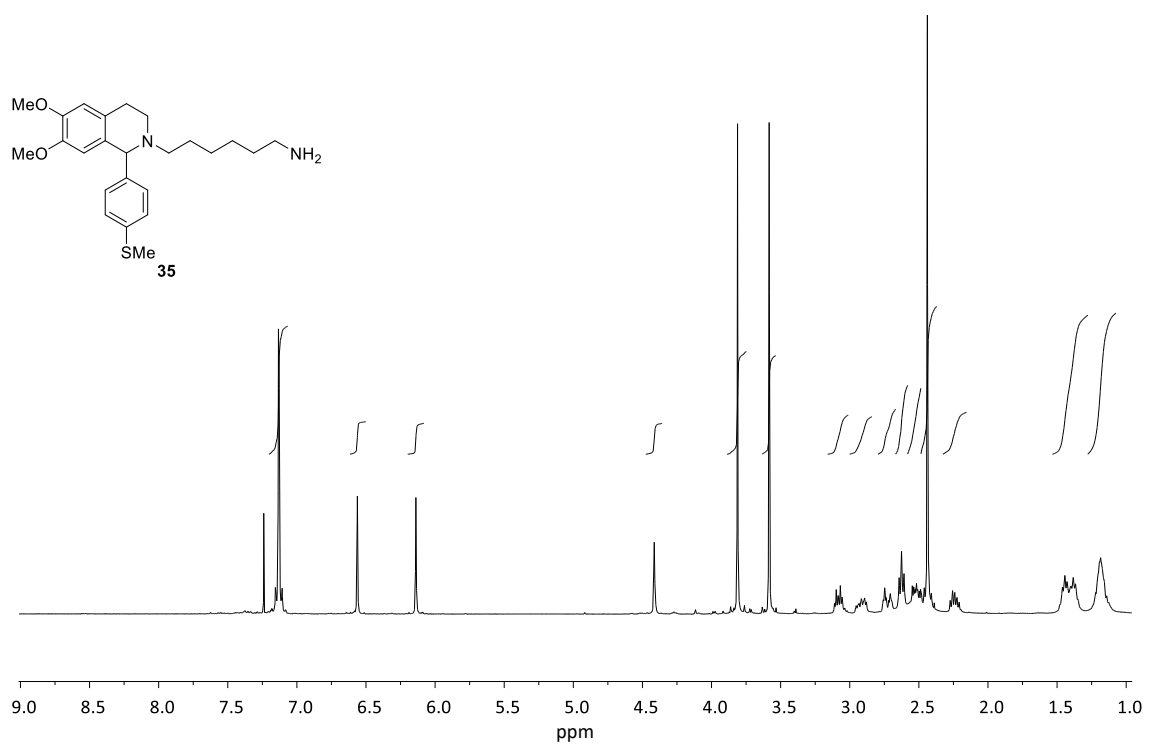
Espectro 38: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **33**



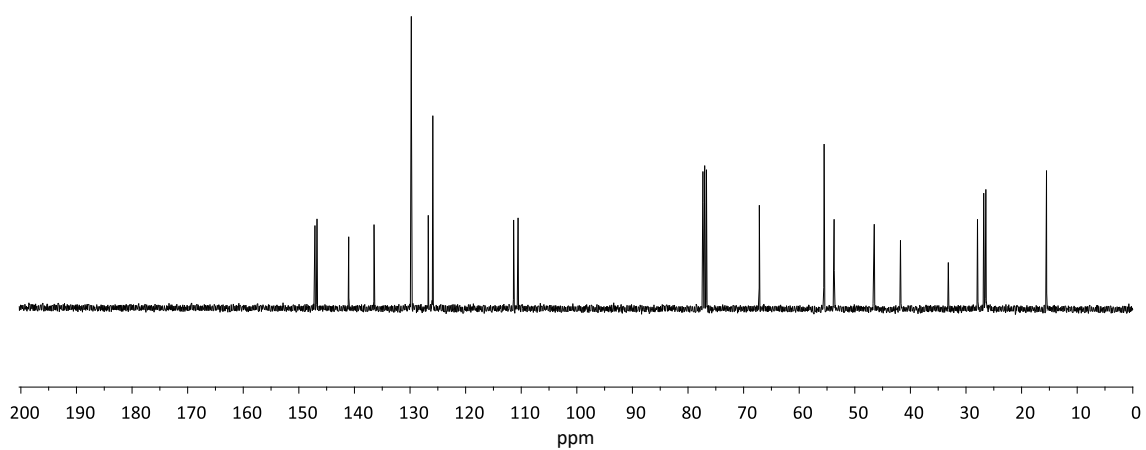
Espectro 39: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **34**



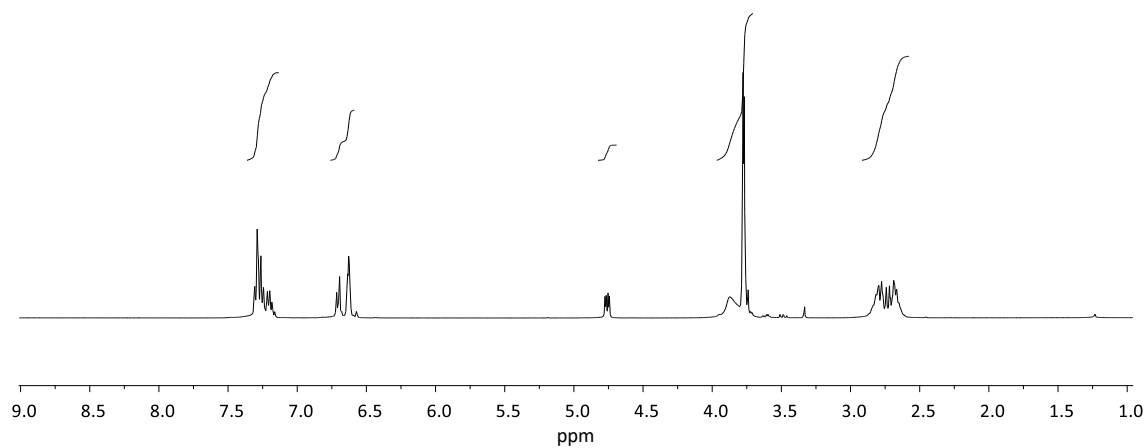
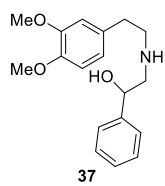
Espectro 40: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahidroisoquinolina **34**



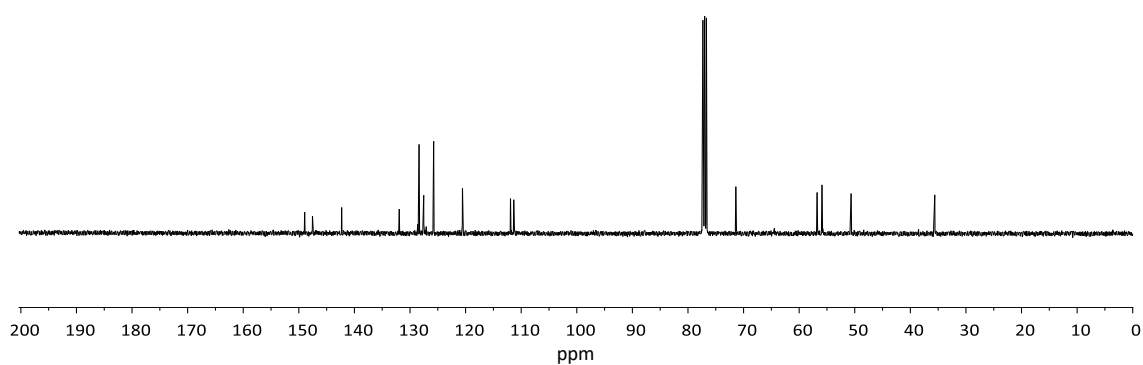
Espectro 41: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahidroisoquinolina **35**



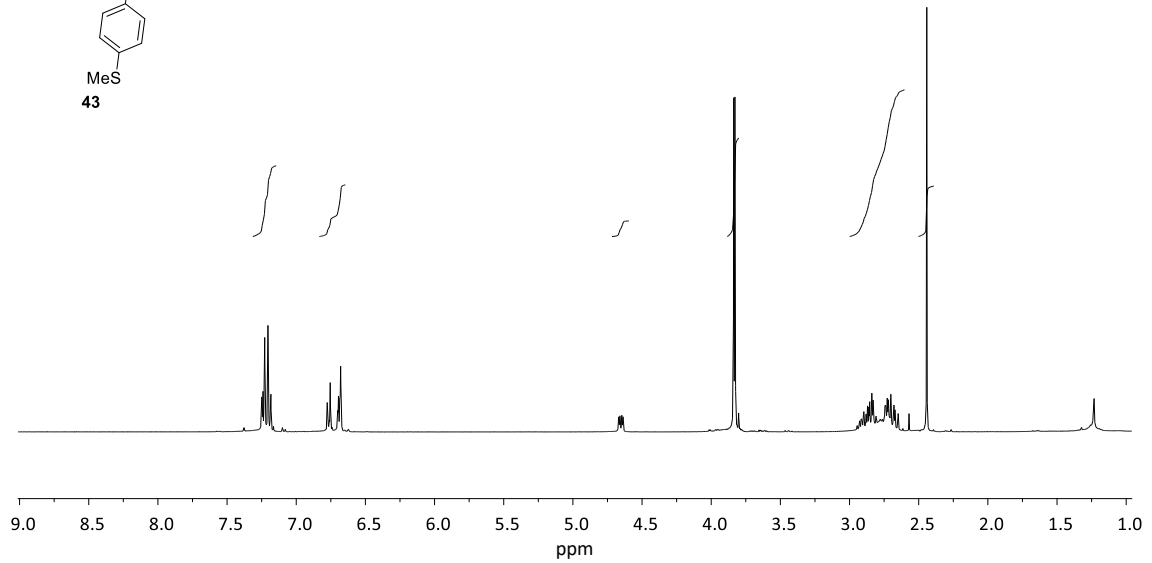
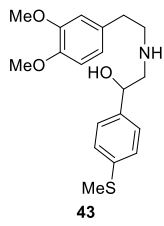
Espectro 42: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahidroisoquinolina **35**



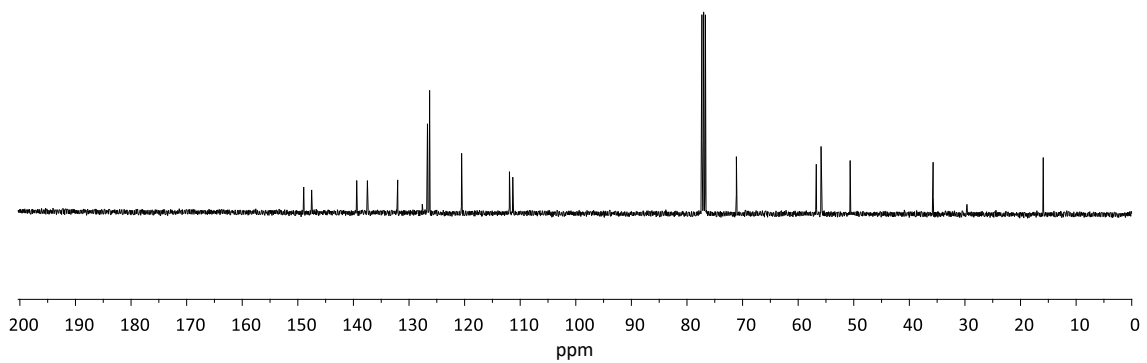
Espectro 43: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del aminoalcohol 37



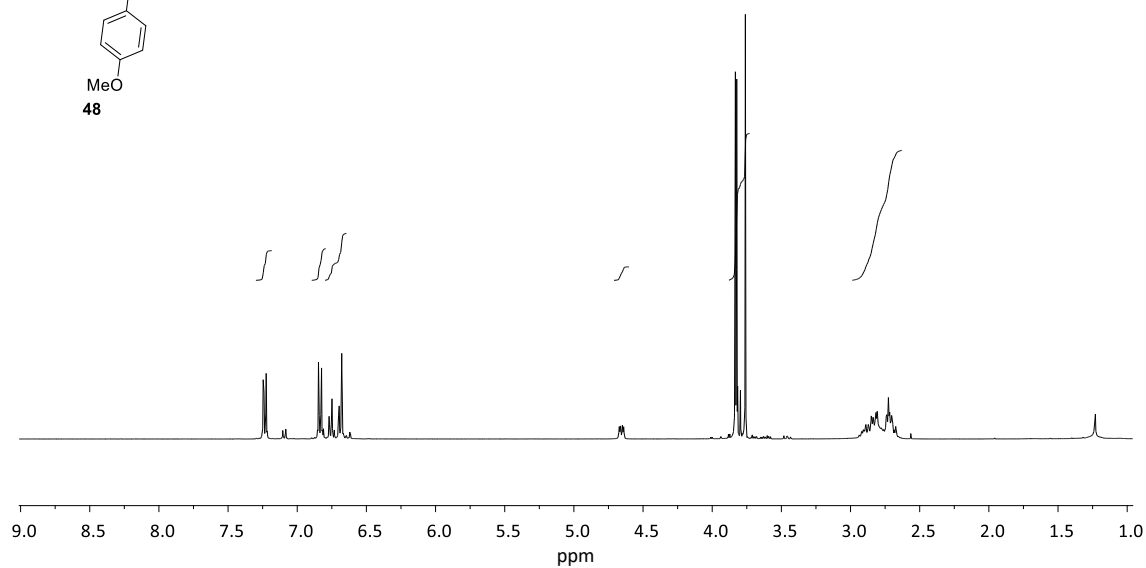
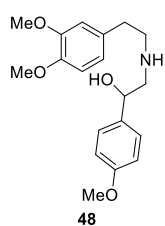
Espectro 44: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del aminoalcohol 37



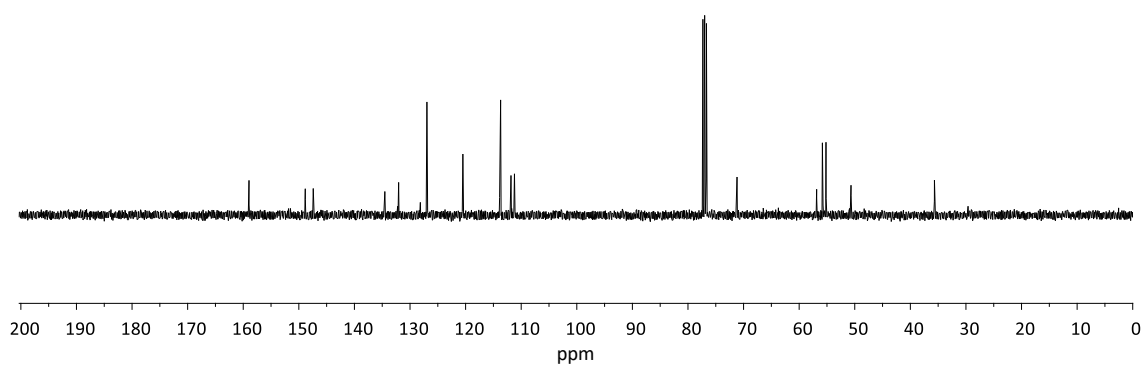
Espectro 45: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del aminoalcohol **43**



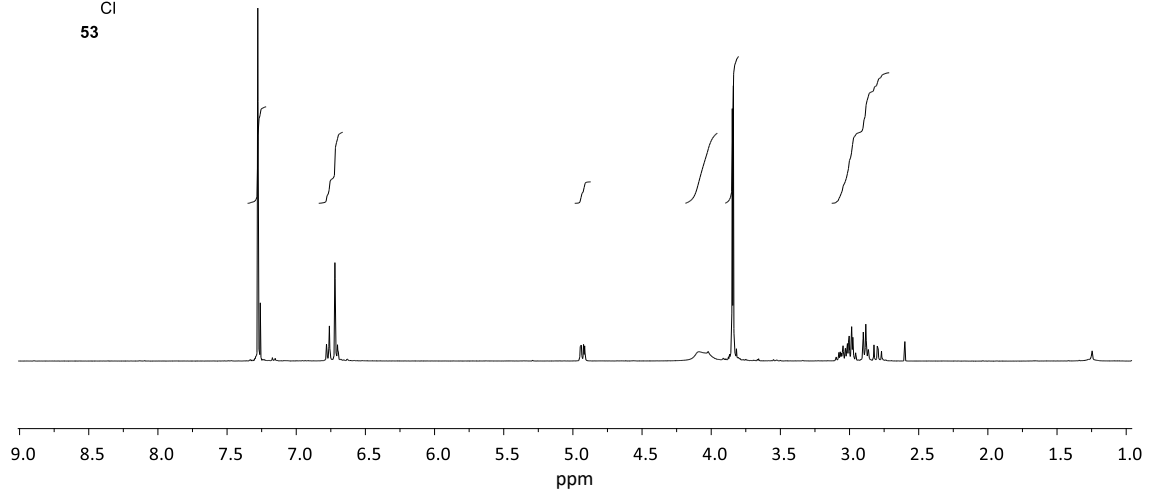
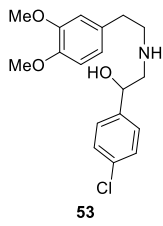
Espectro 46: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del aminoalcohol **43**



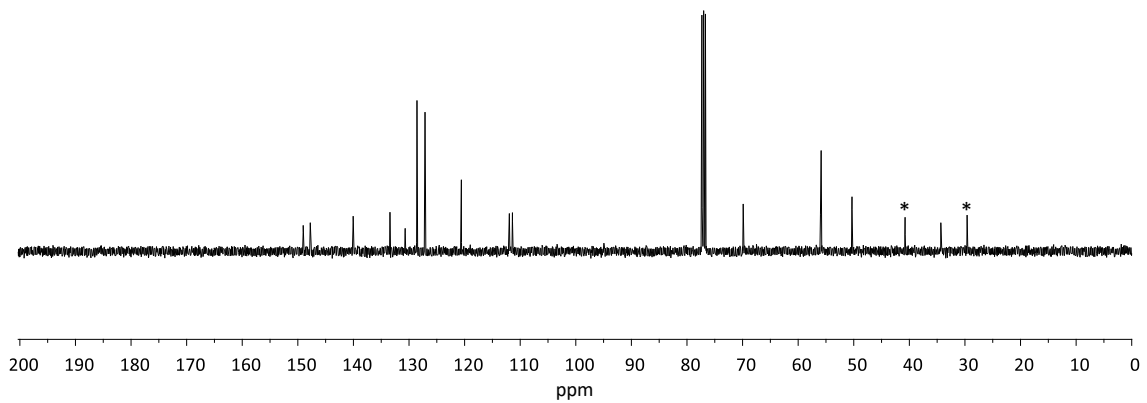
Espectro 47: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **48**



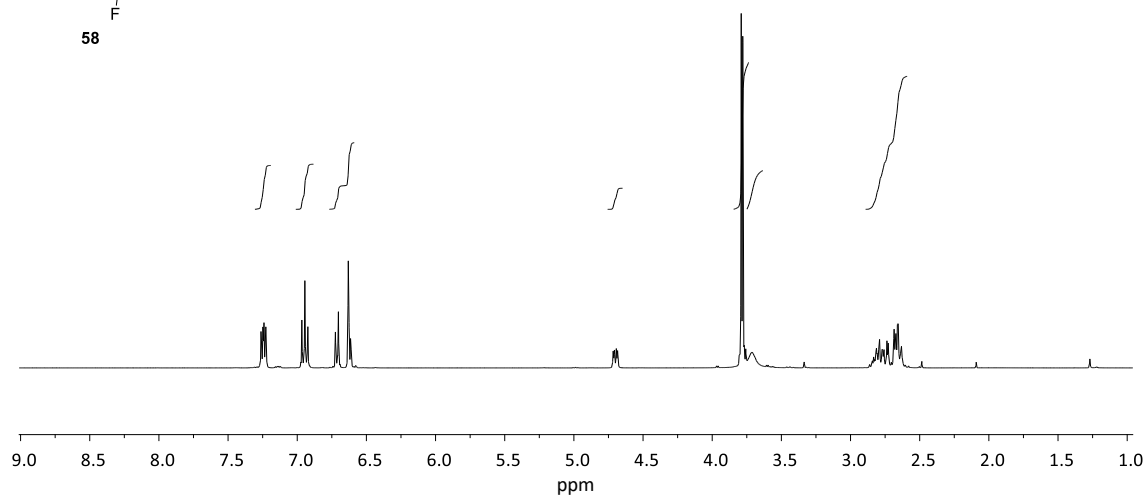
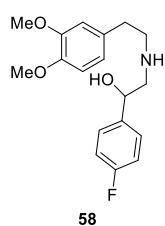
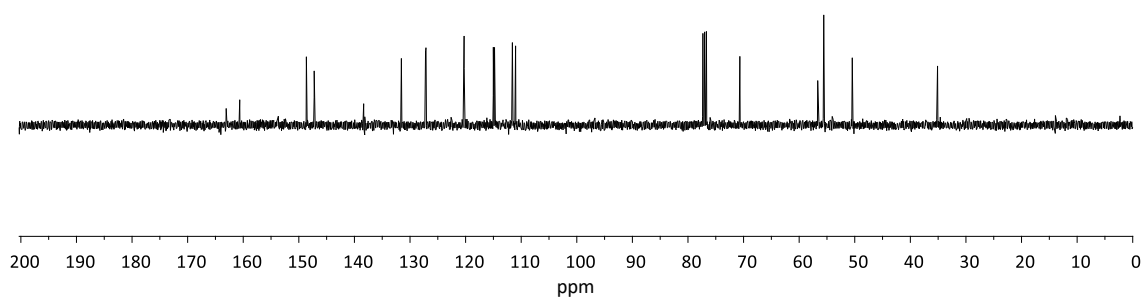
Espectro 48: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **48**

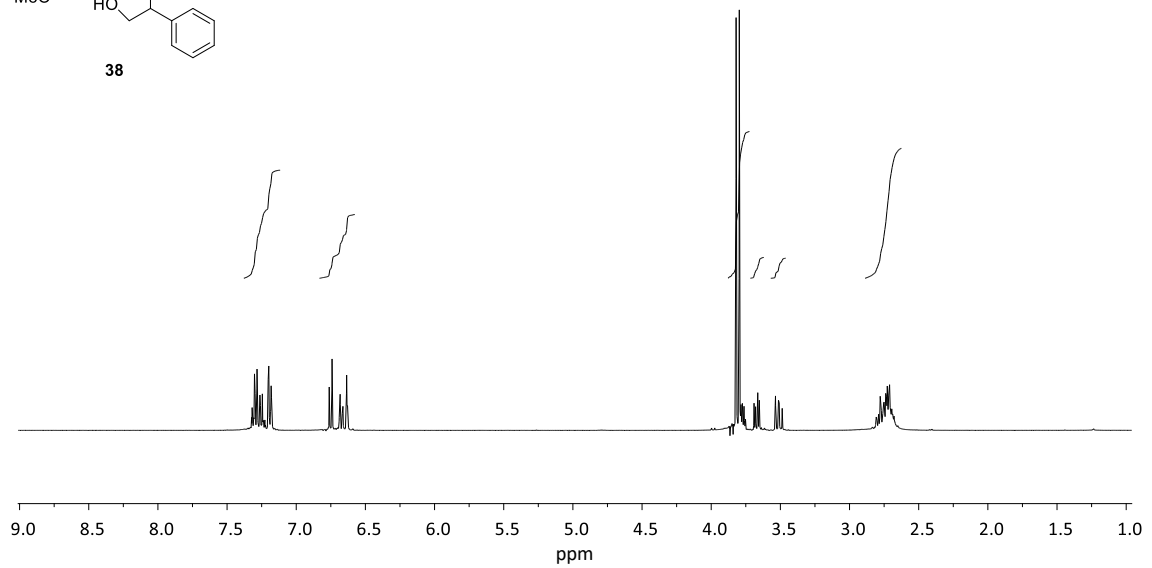
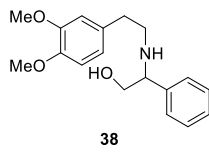


Espectro 49: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **53**

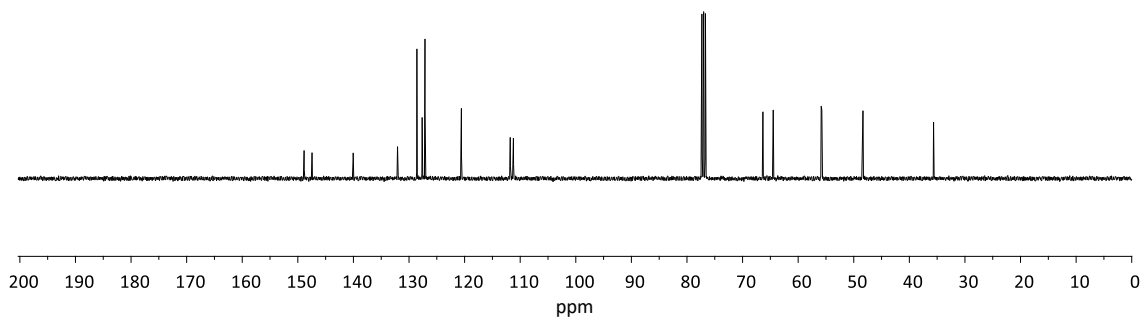


Espectro 50: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **53**. *Disolvente.

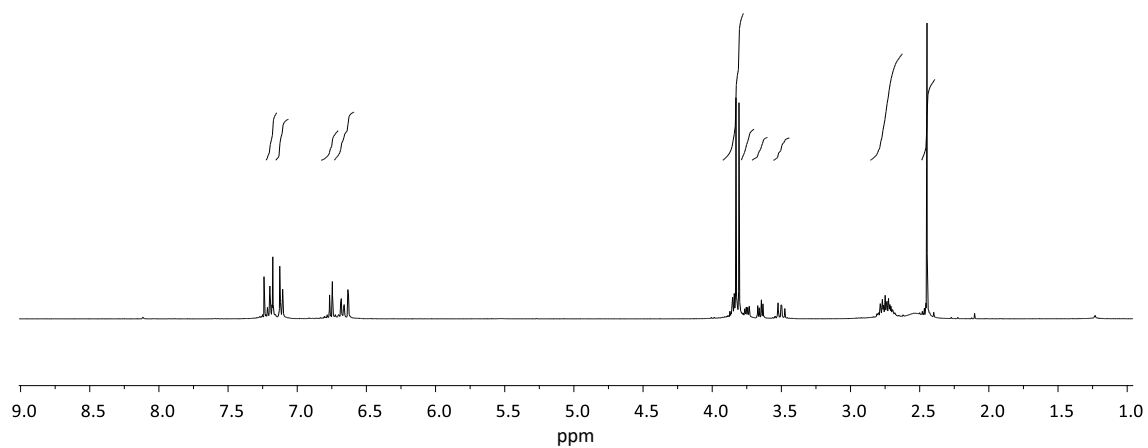
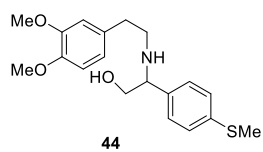
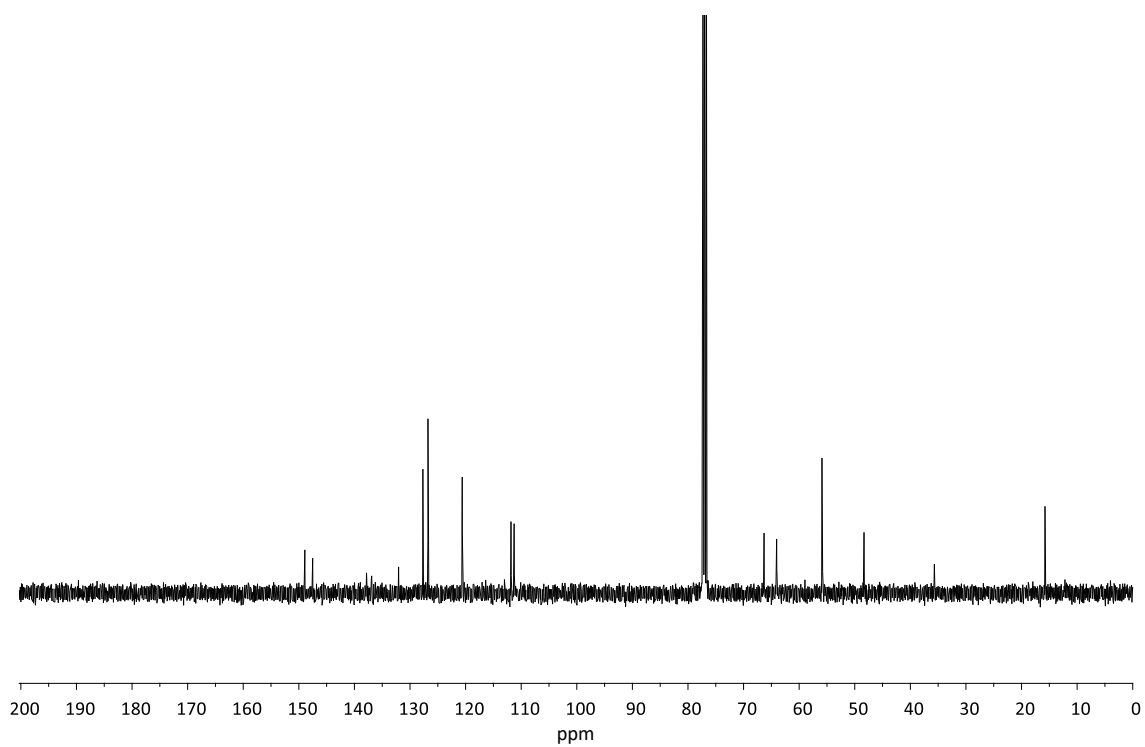
Espectro 51: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol 58Espectro 52: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol 58

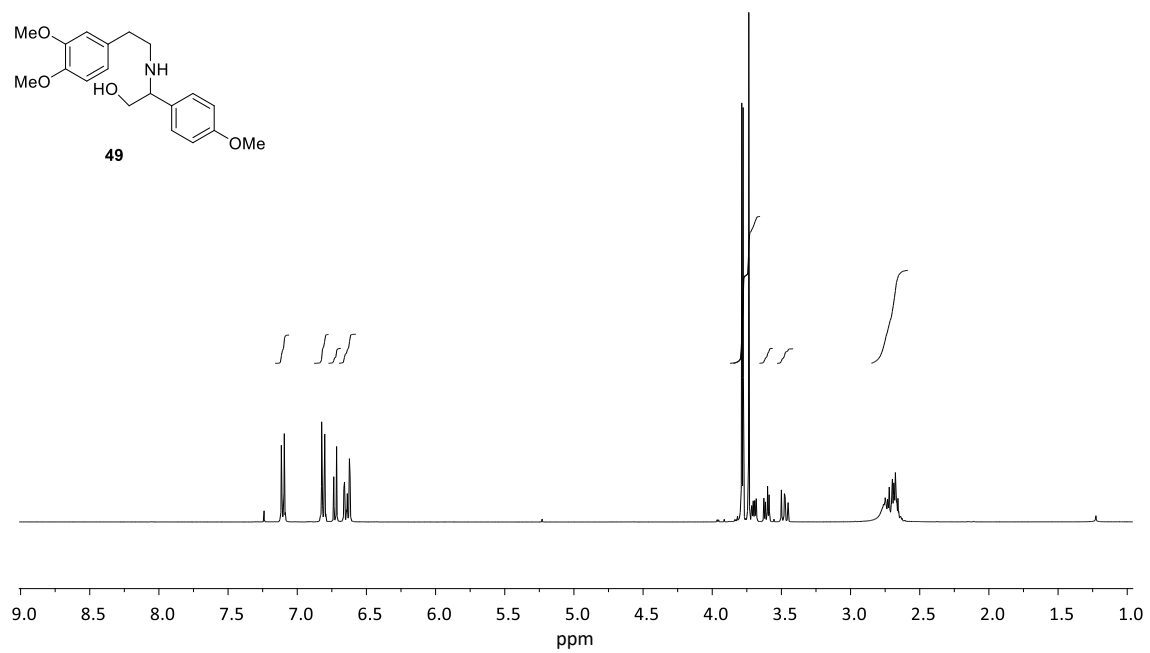
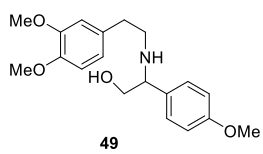
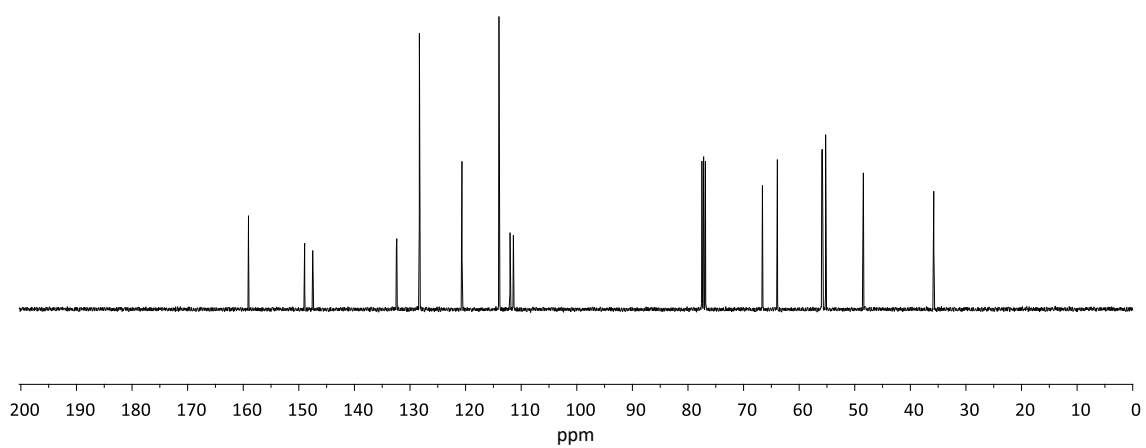


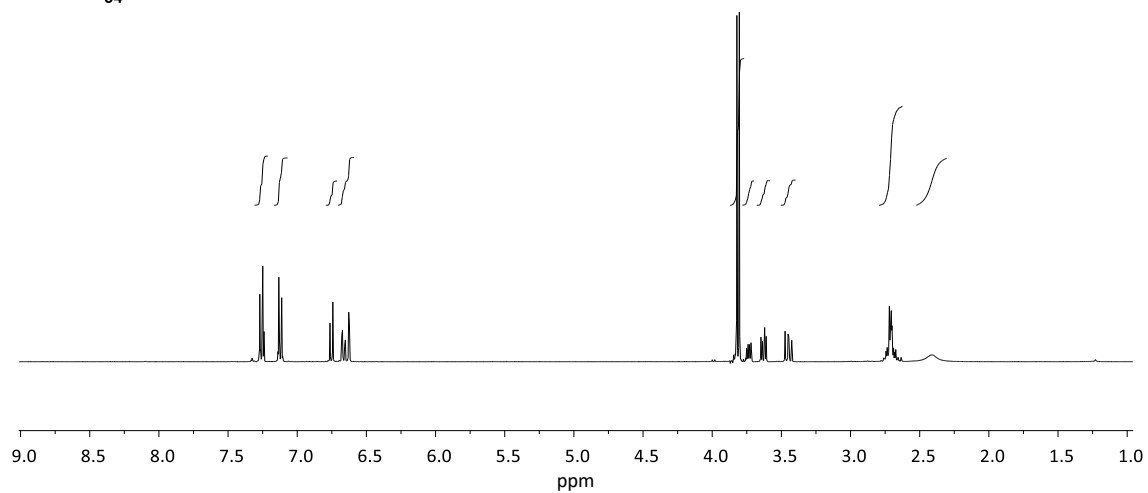
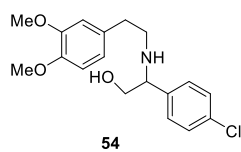
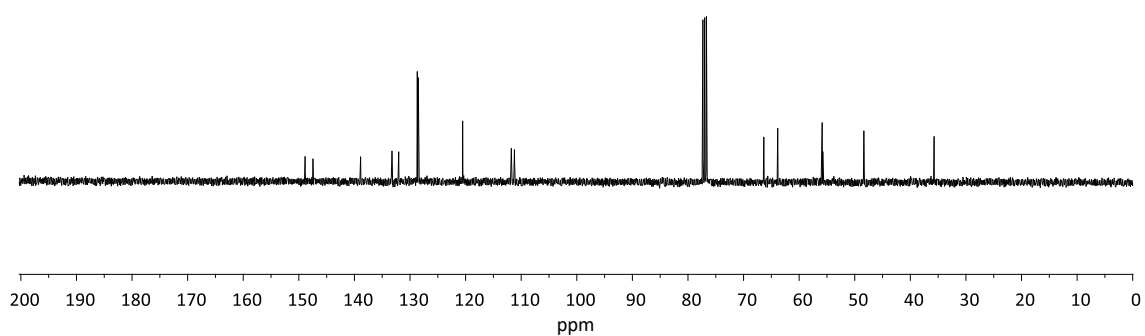
Espectro 53: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del aminoalcohol **38**

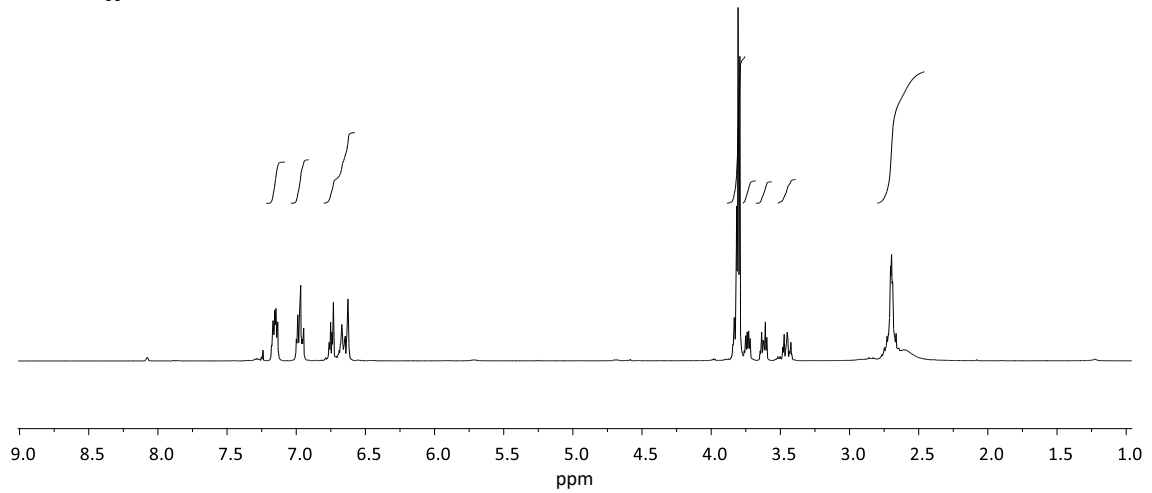
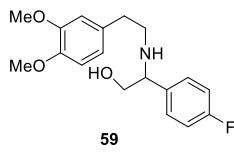
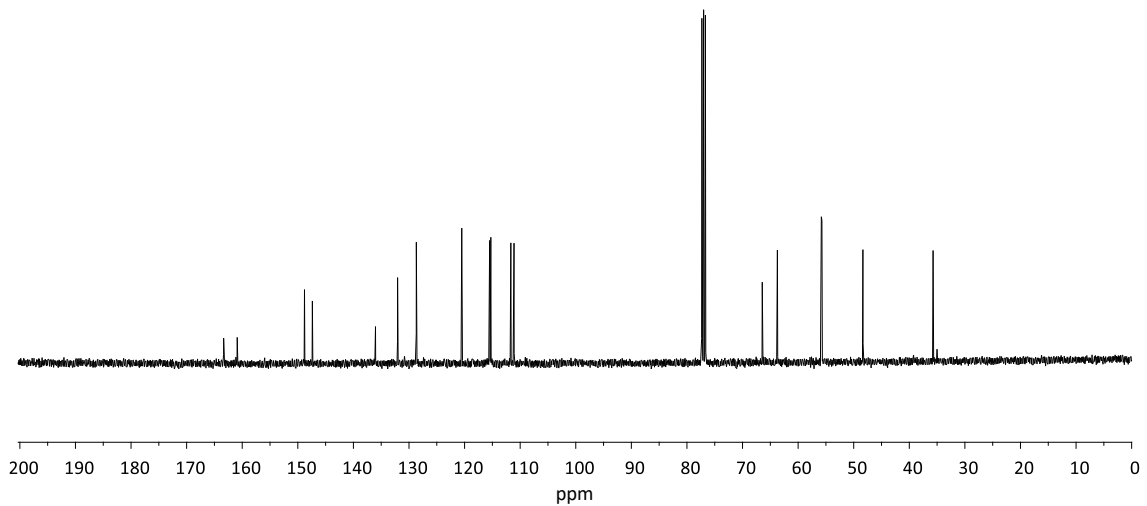


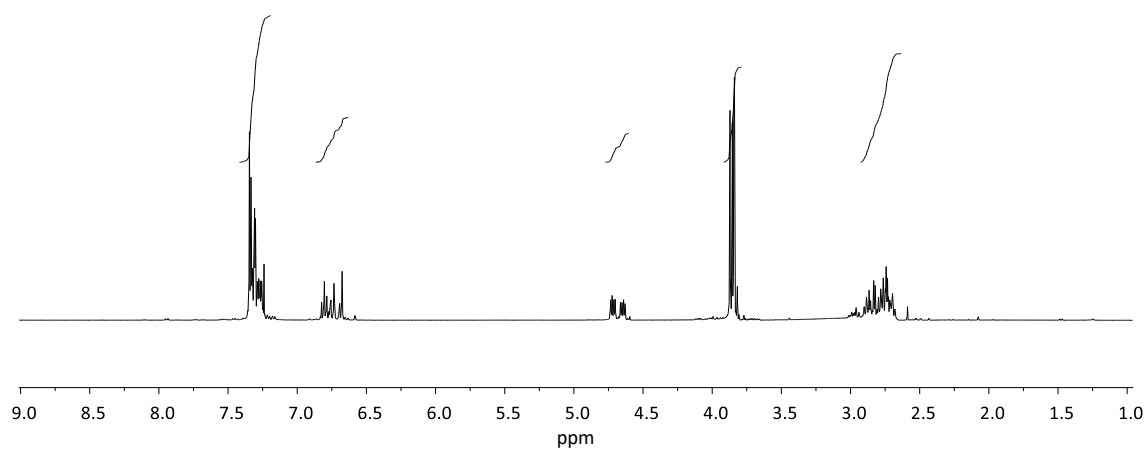
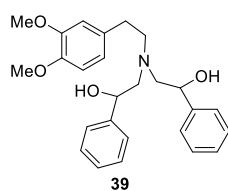
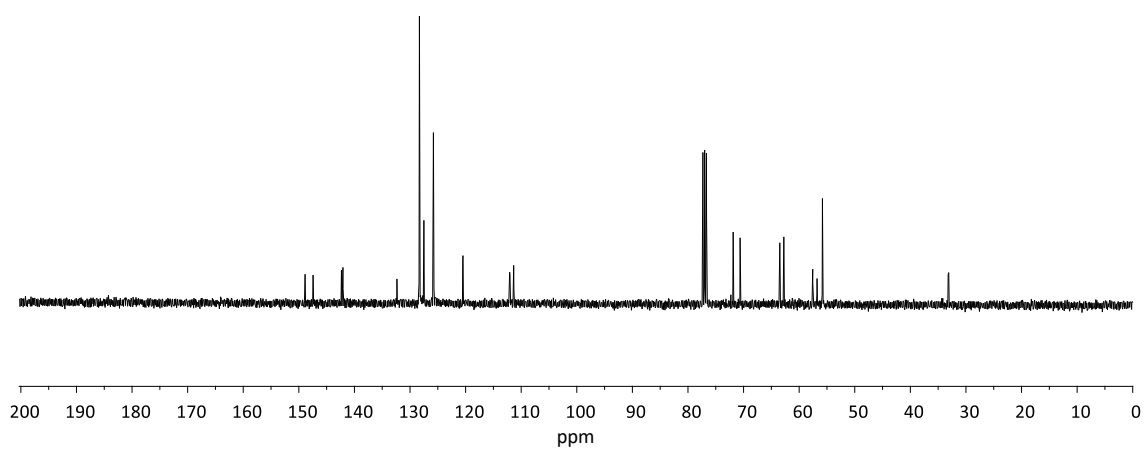
Espectro 54: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) del aminoalcohol **38**

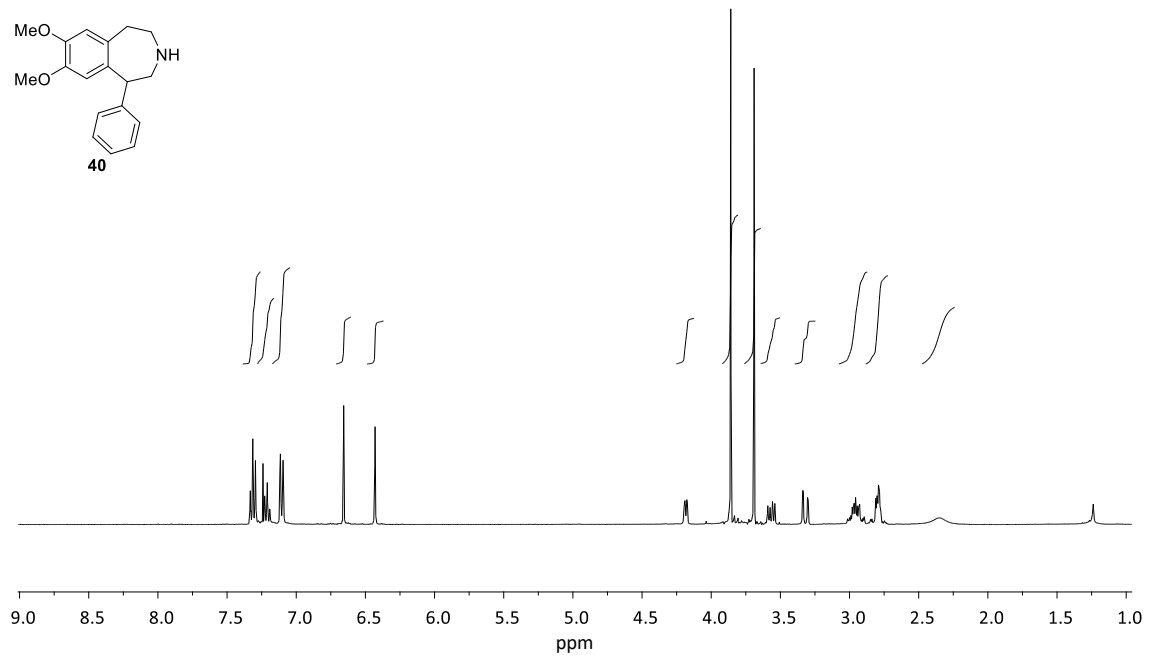
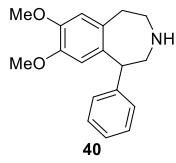
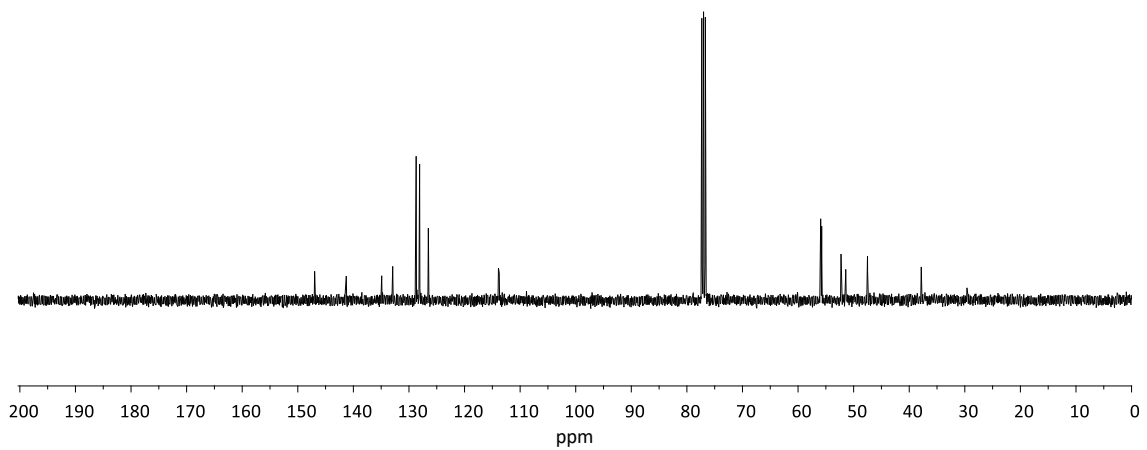
Espectro 55: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **44**Espectro 56: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **44**

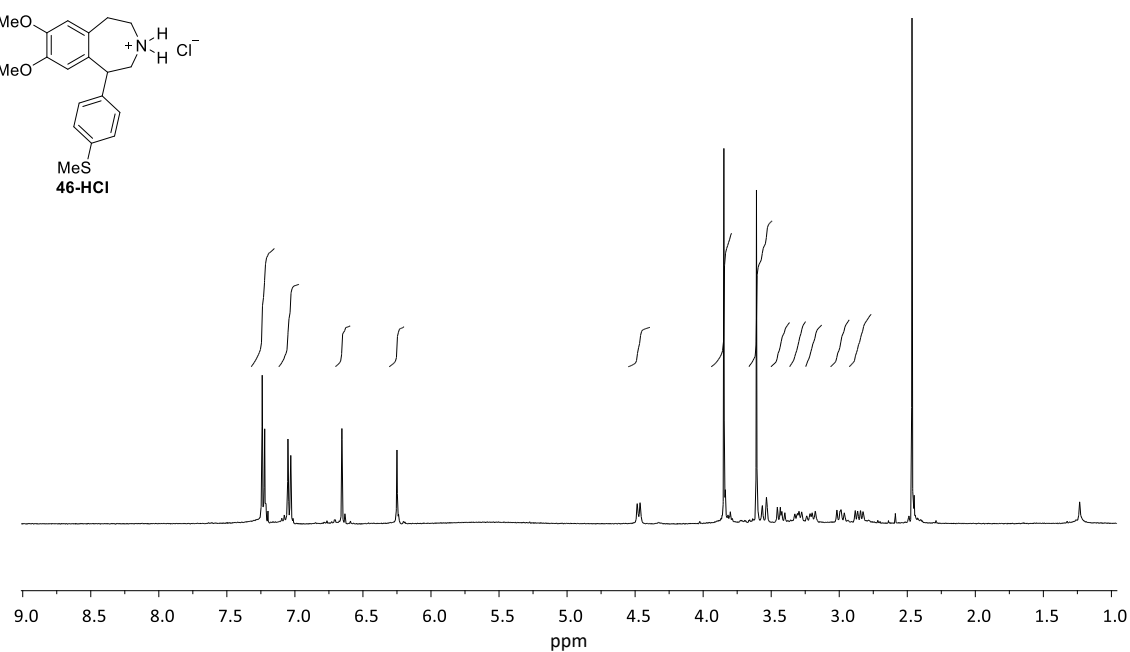
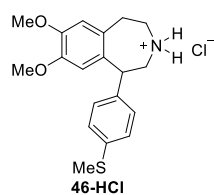
Espectro 57: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **49**Espectro 58: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **49**

Espectro 59: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **54**Espectro 60: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol **54**

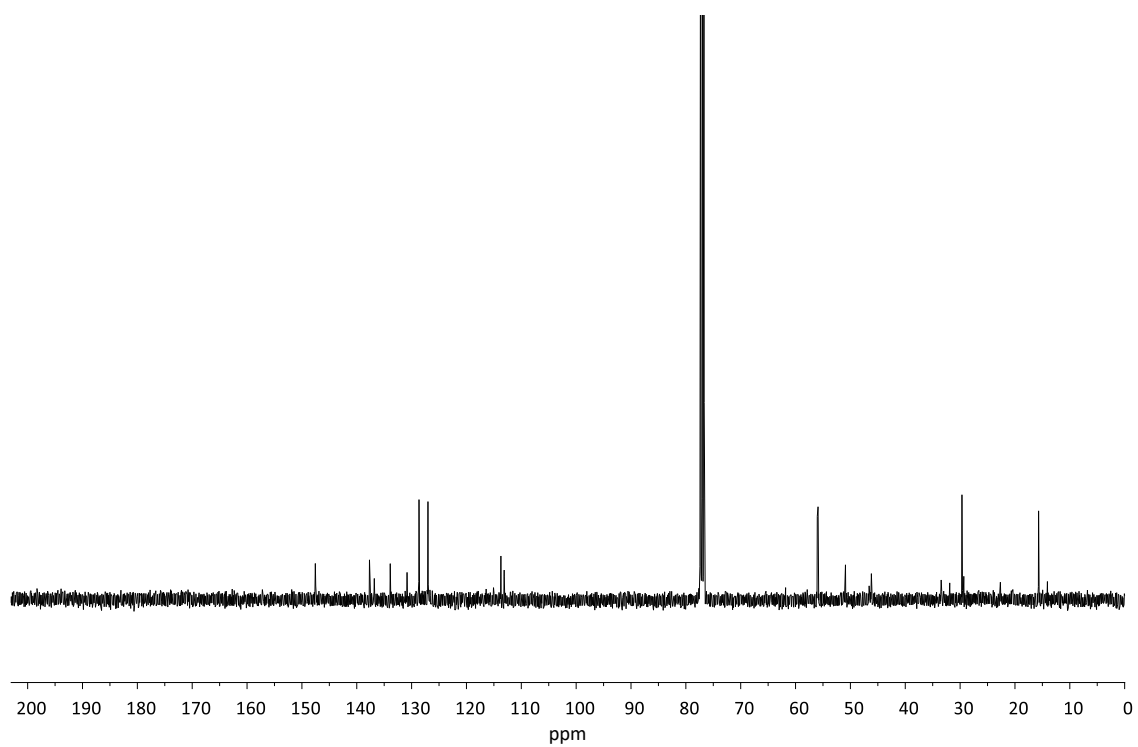
Espectro 61: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol 59Espectro 62: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminoalcohol 59

Espectro 63: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del aminodialcohol 39Espectro 64: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) del aminodialcohol 39

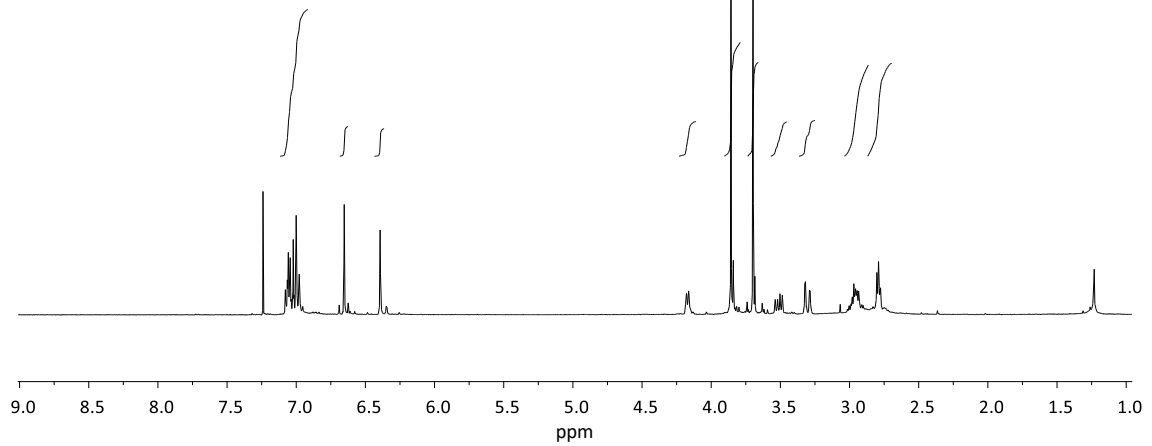
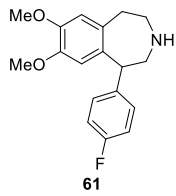
Espectro 65: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina 40Espectro 66: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina 40



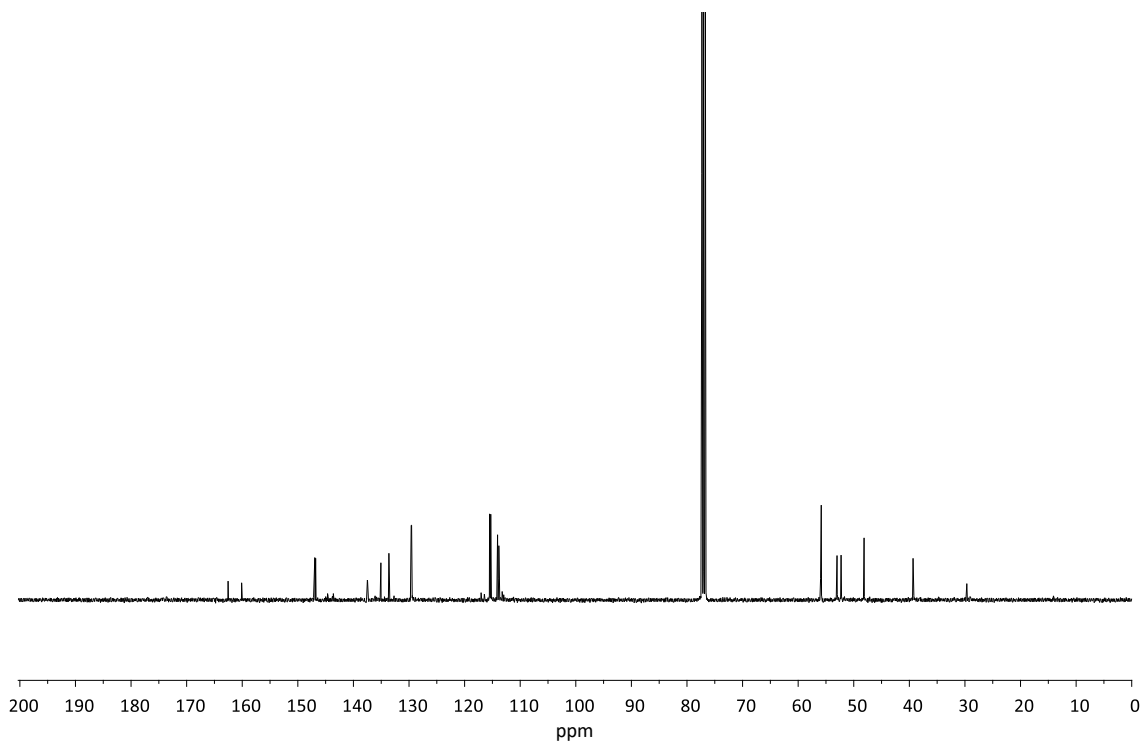
Espectro 67: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3+HCl) de la tetrahydrobenzazepina **46-HCl**



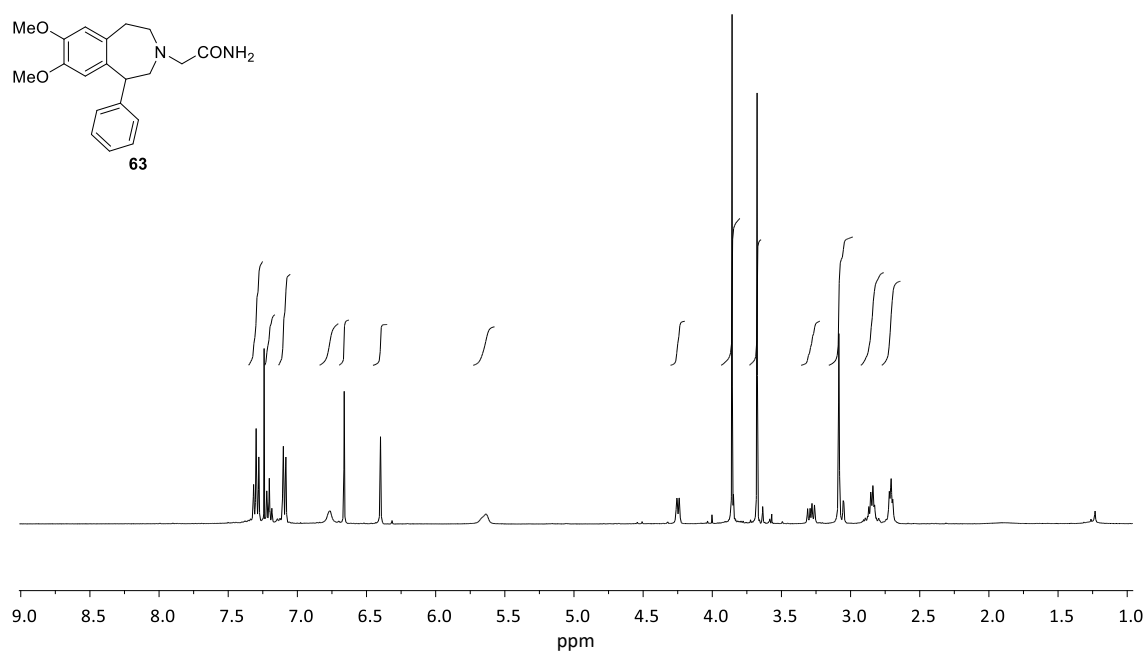
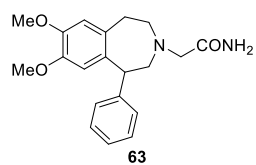
Espectro 68: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3+HCl) de la tetrahydrobenzazepina **46-HCl**



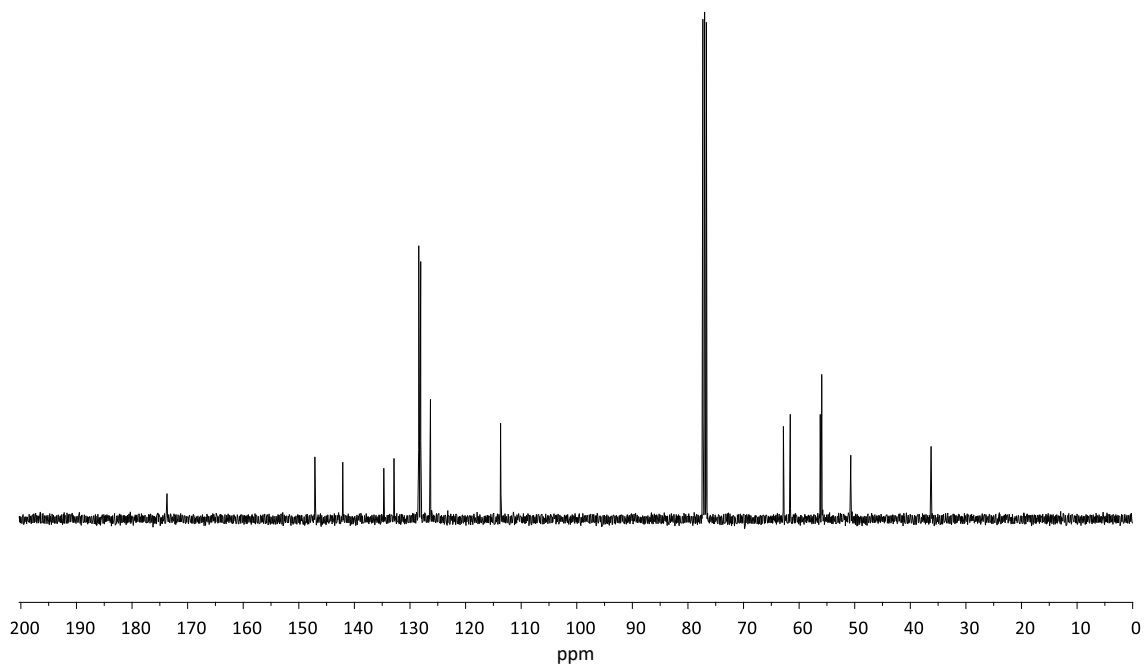
Espectro 69: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina **61**



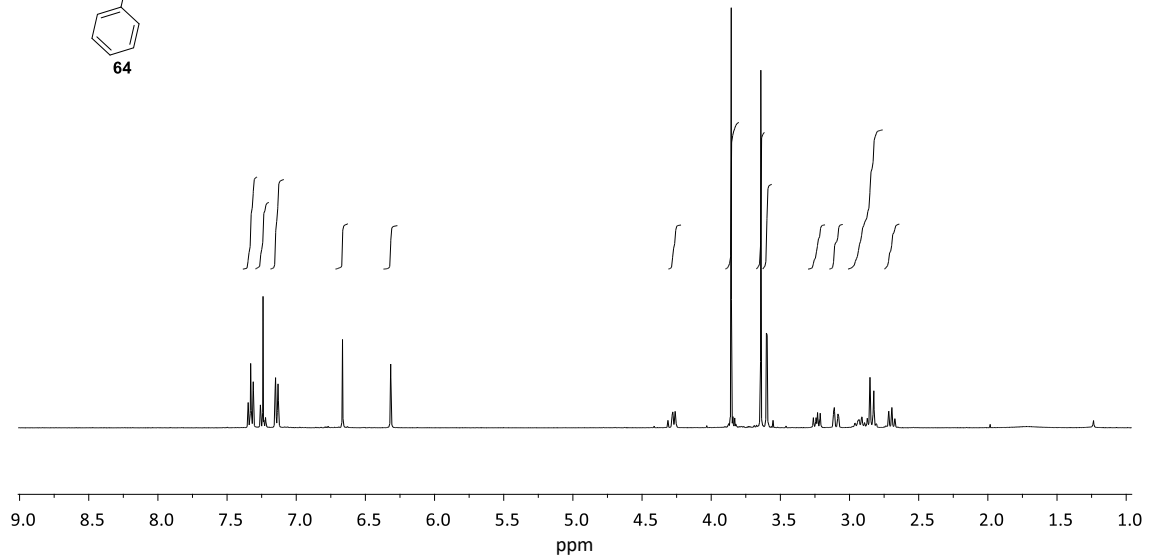
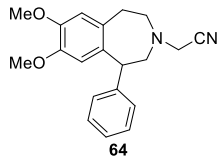
Espectro 70: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina **61**



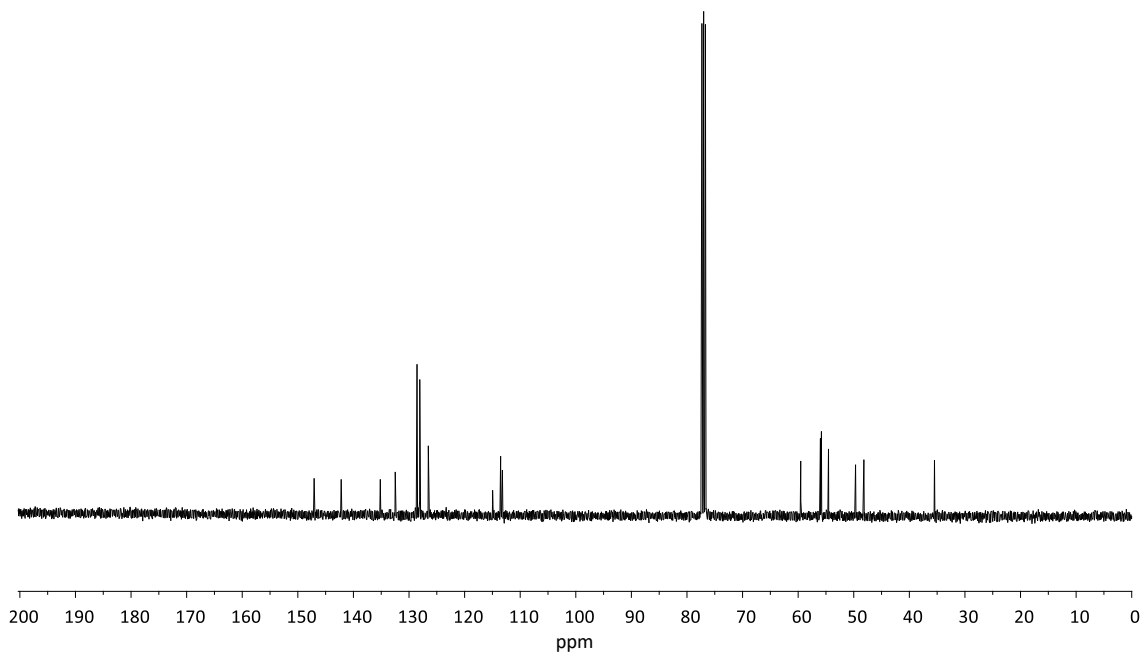
Espectro 71: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 63



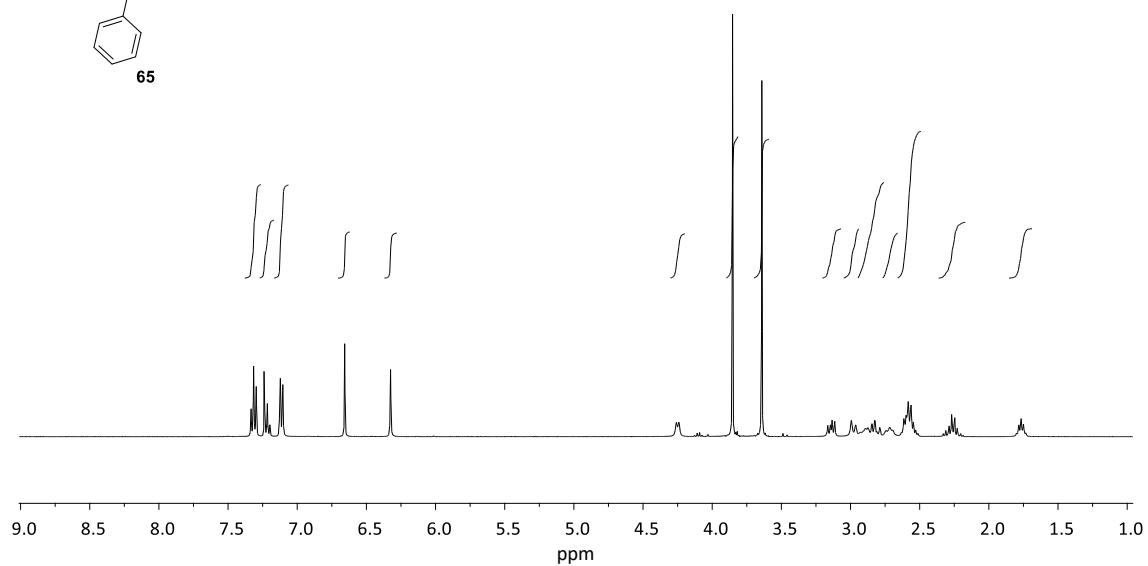
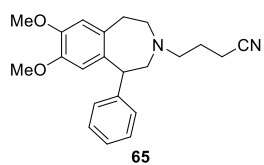
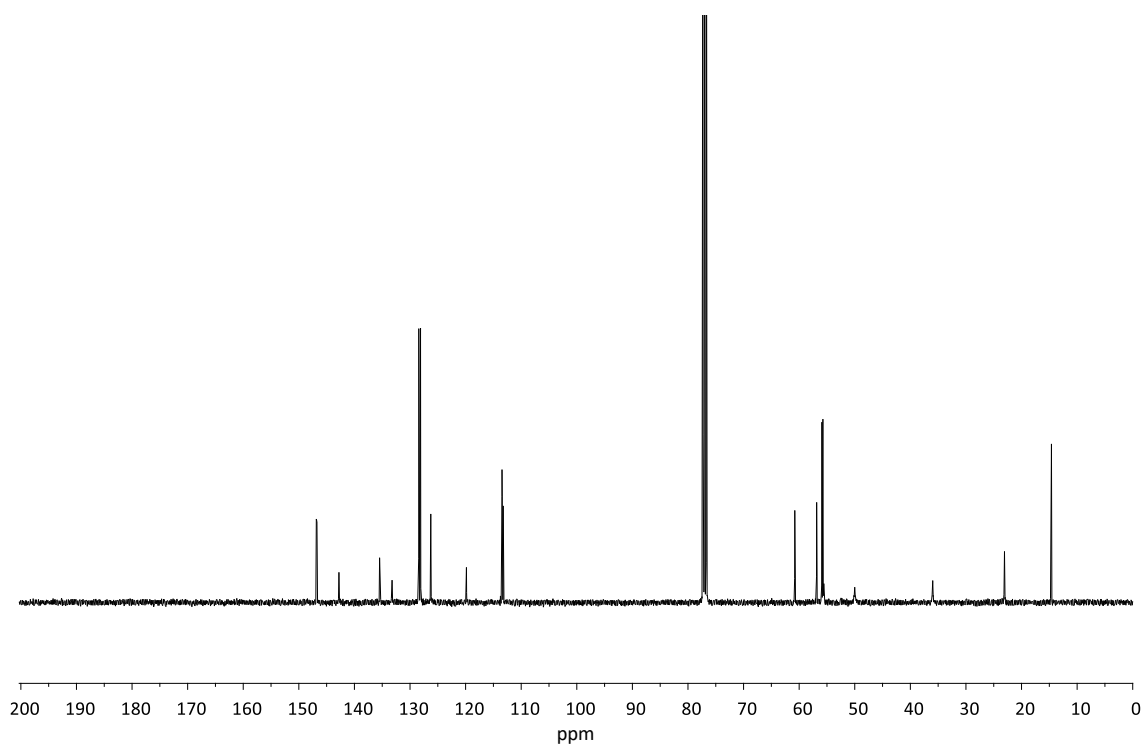
Espectro 72: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 63

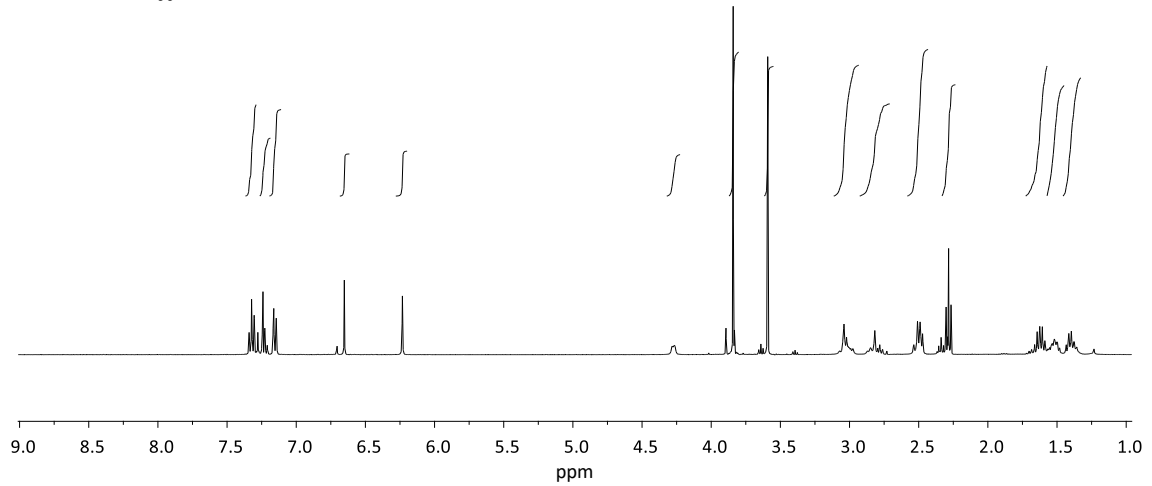
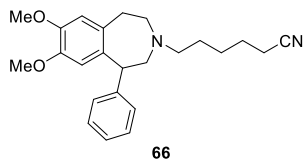


Espectro 73: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 64

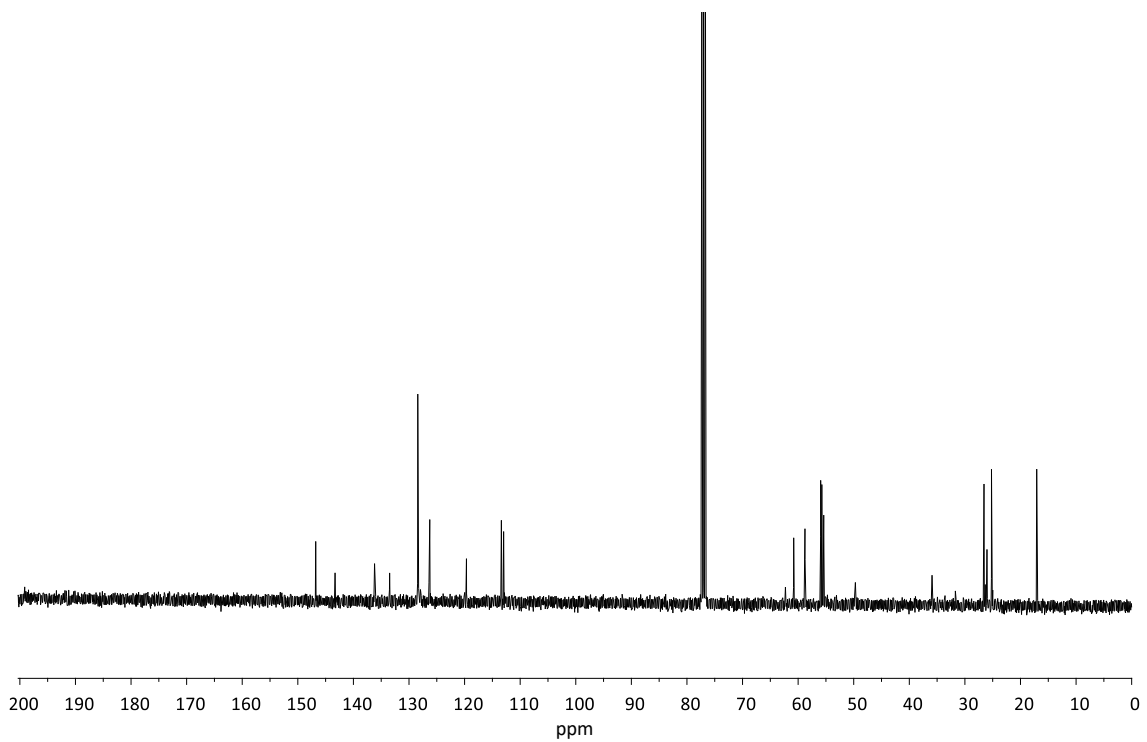


Espectro 74: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 64

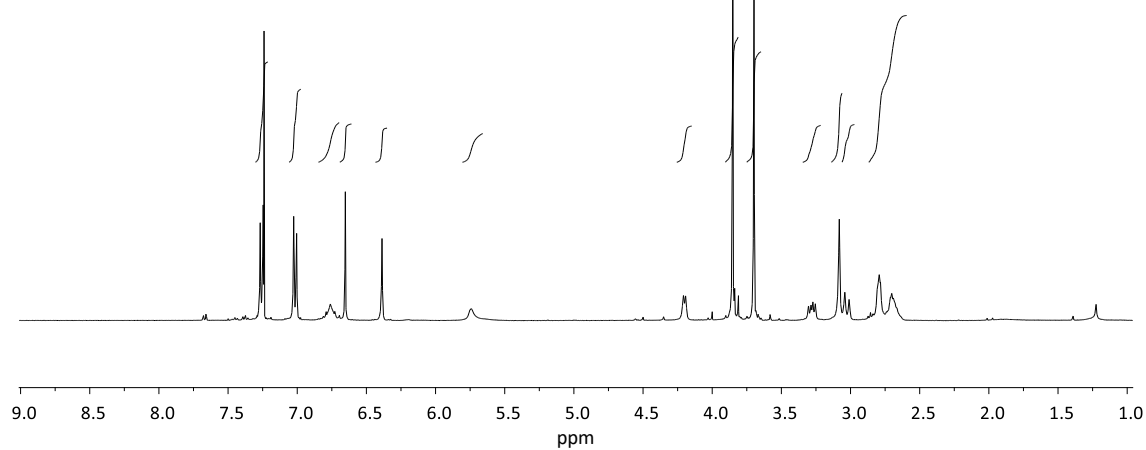
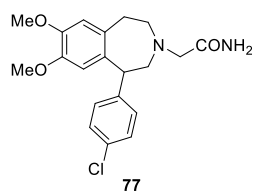
Espectro 75: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 65Espectro 76: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 65



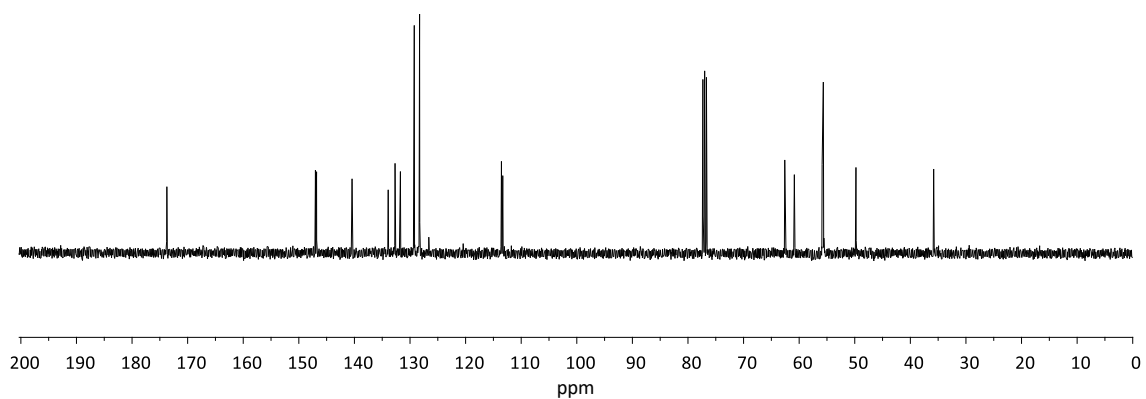
Espectro 77: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **66**



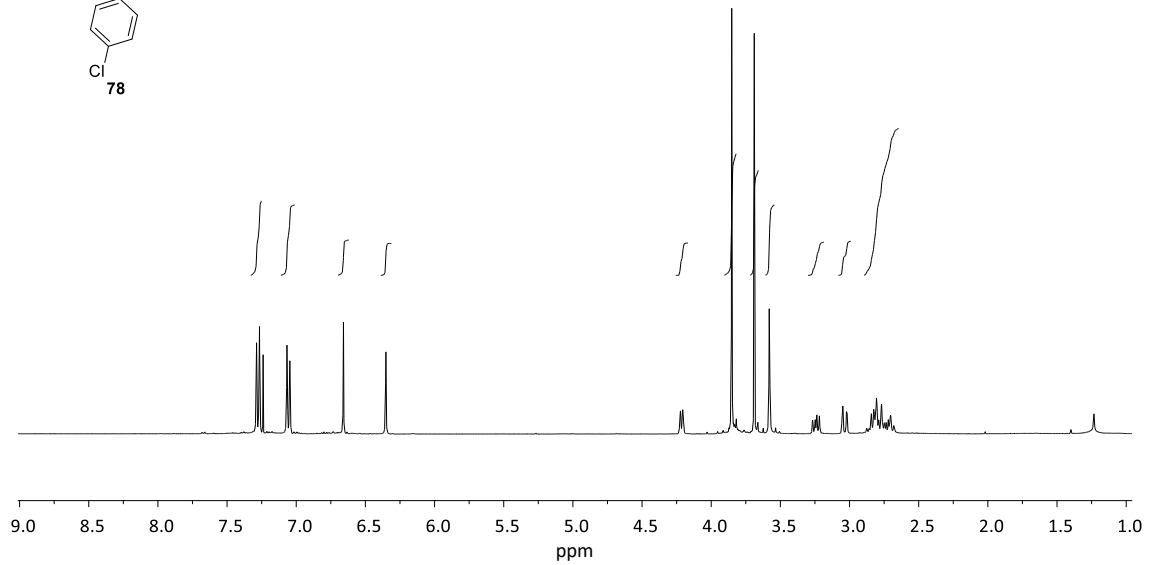
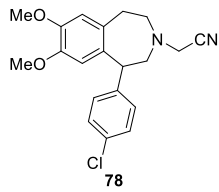
Espectro 78: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **66**



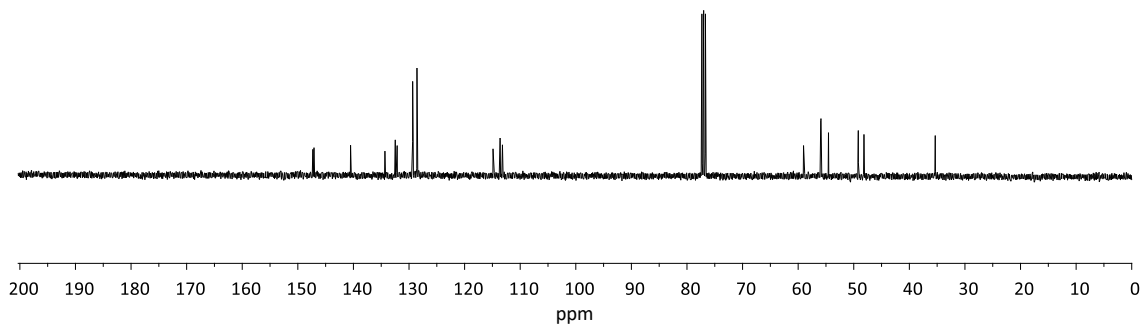
Espectro 79: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **77**



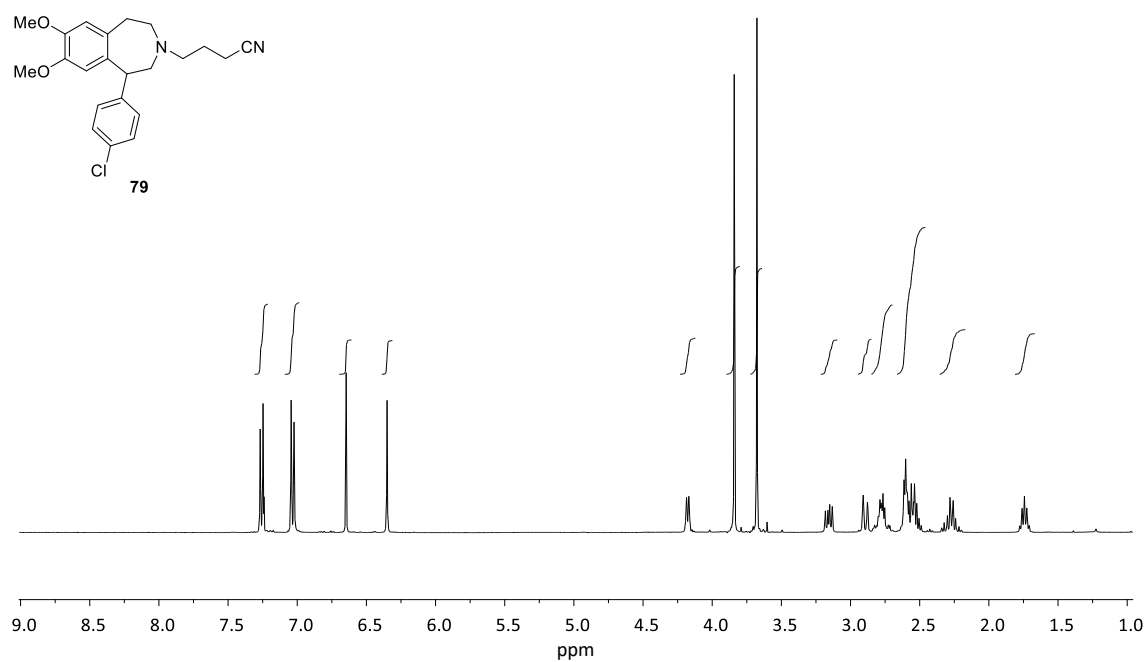
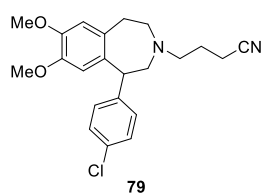
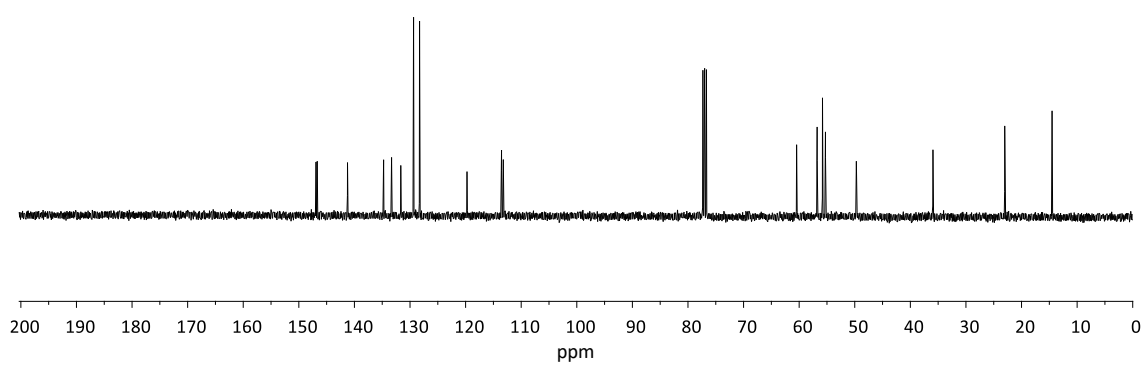
Espectro 80: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **77**

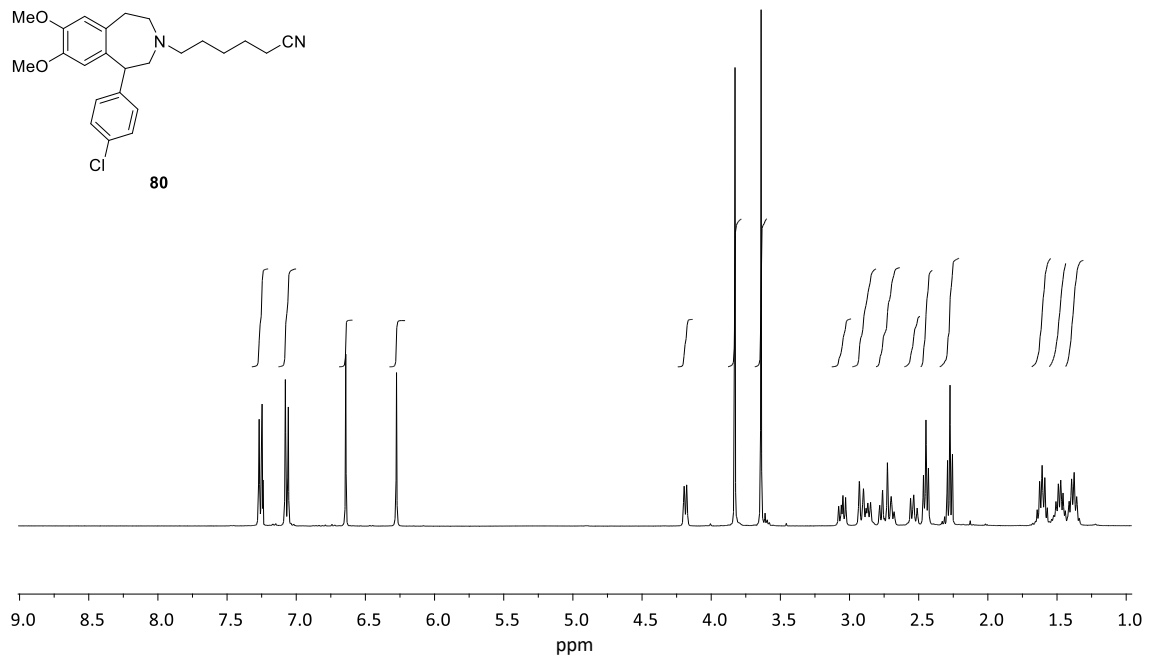
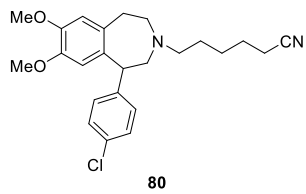


Espectro 81: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 78

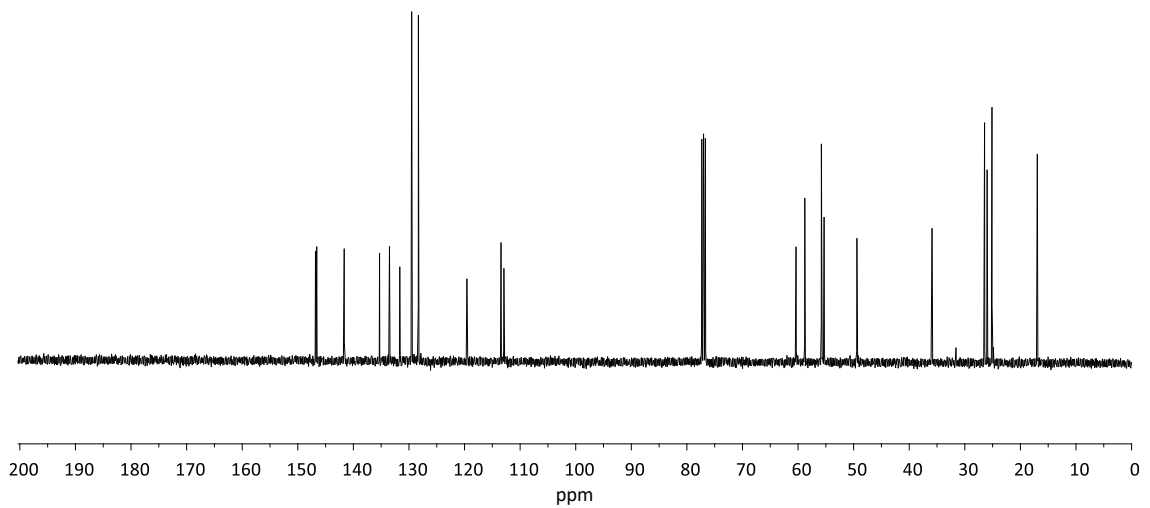


Espectro 82: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 78

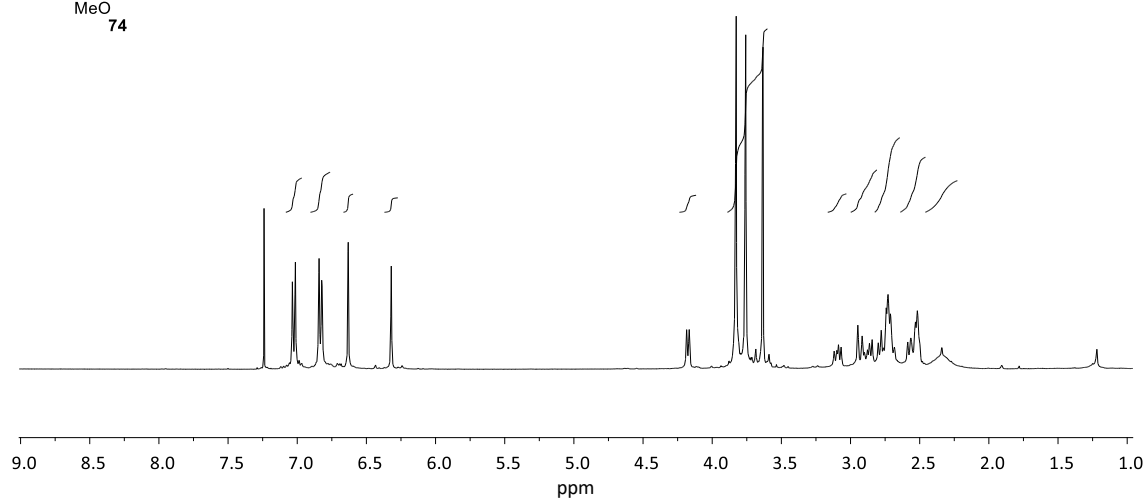
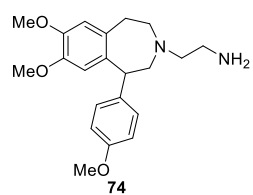
Espectro 83: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 79Espectro 84: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 79



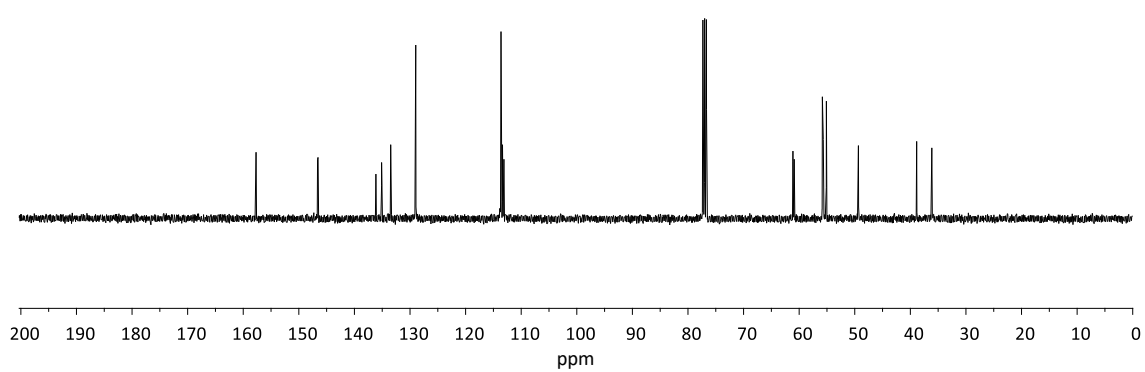
Espectro 85: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **80**



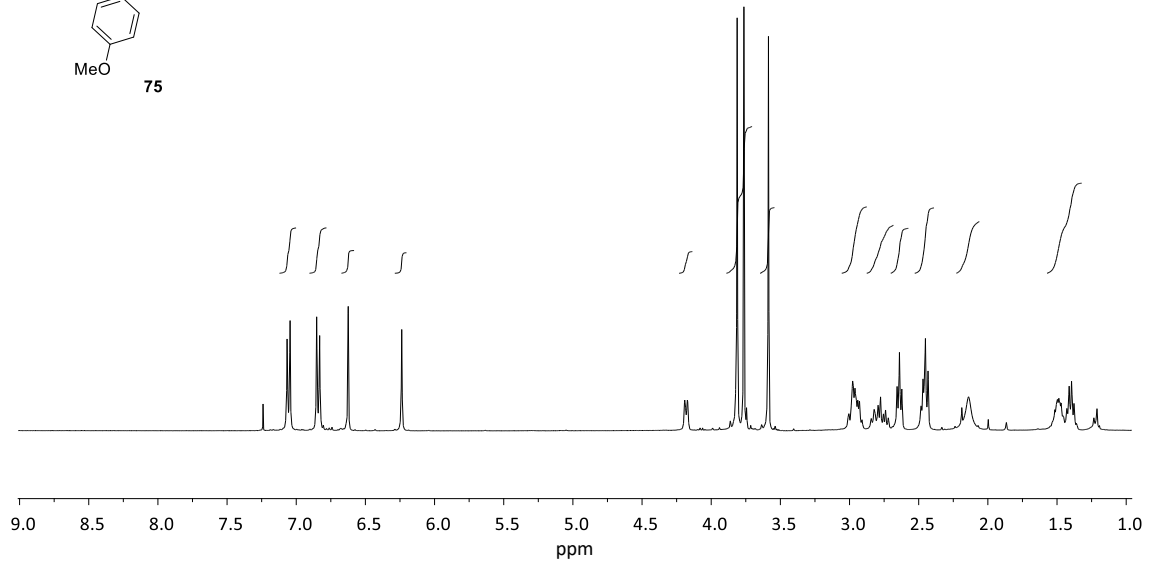
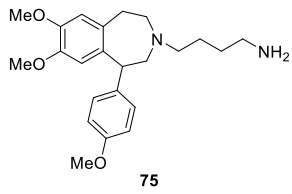
Espectro 86: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **80**



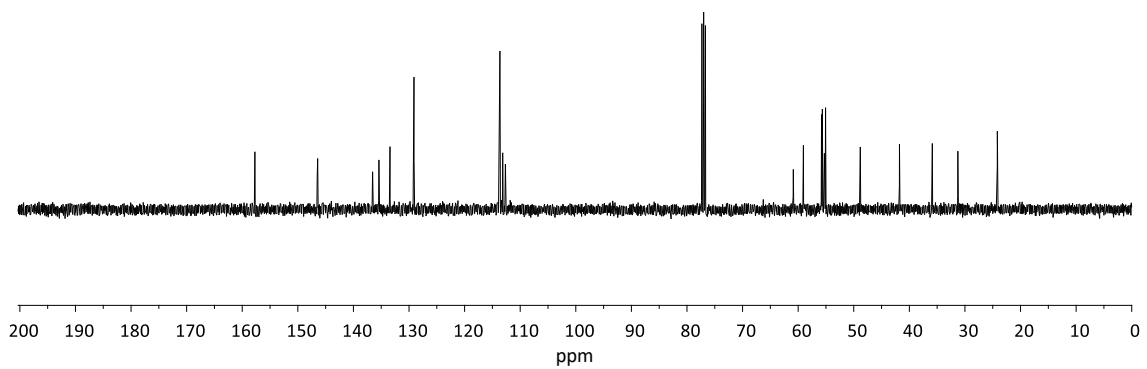
Espectro 87: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **74**



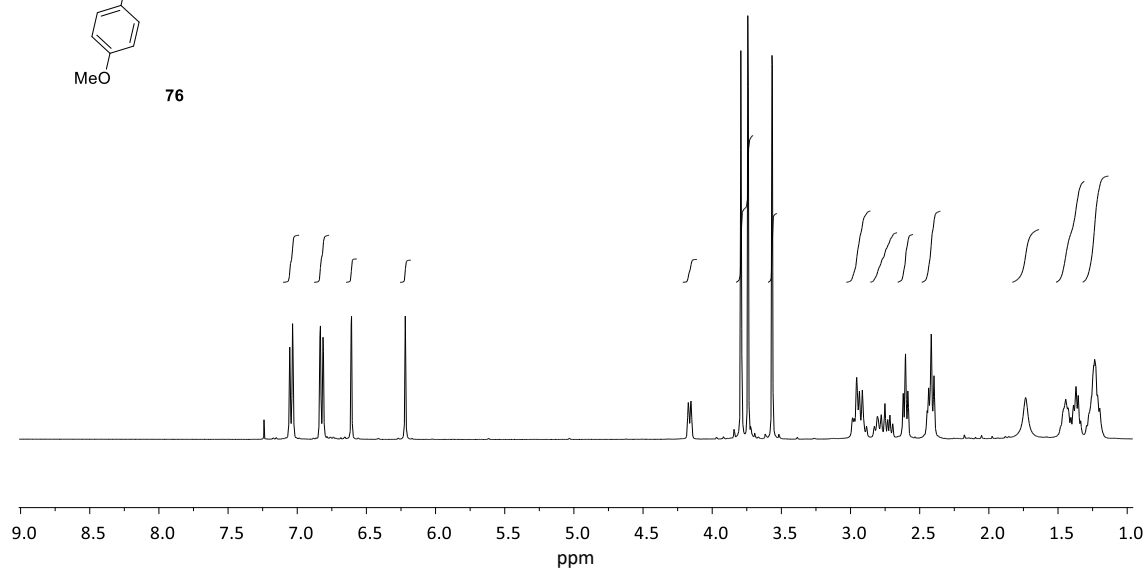
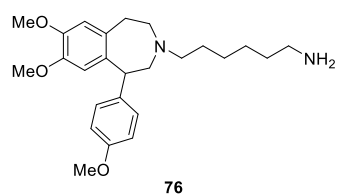
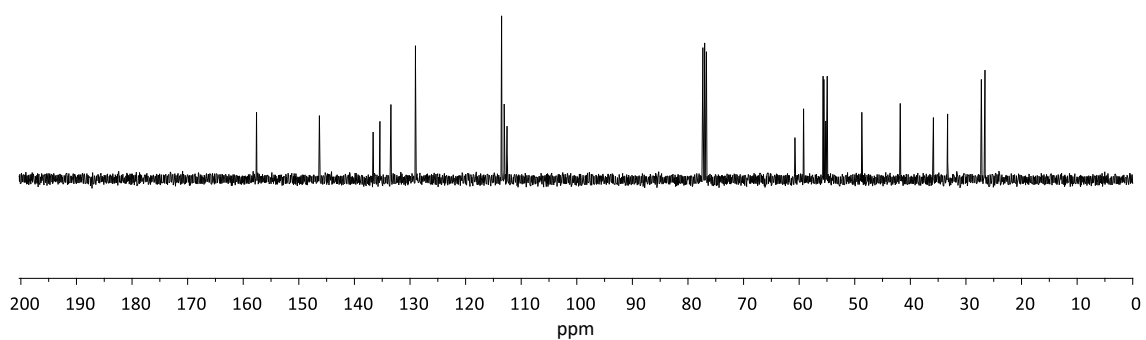
Espectro 88: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina **74**

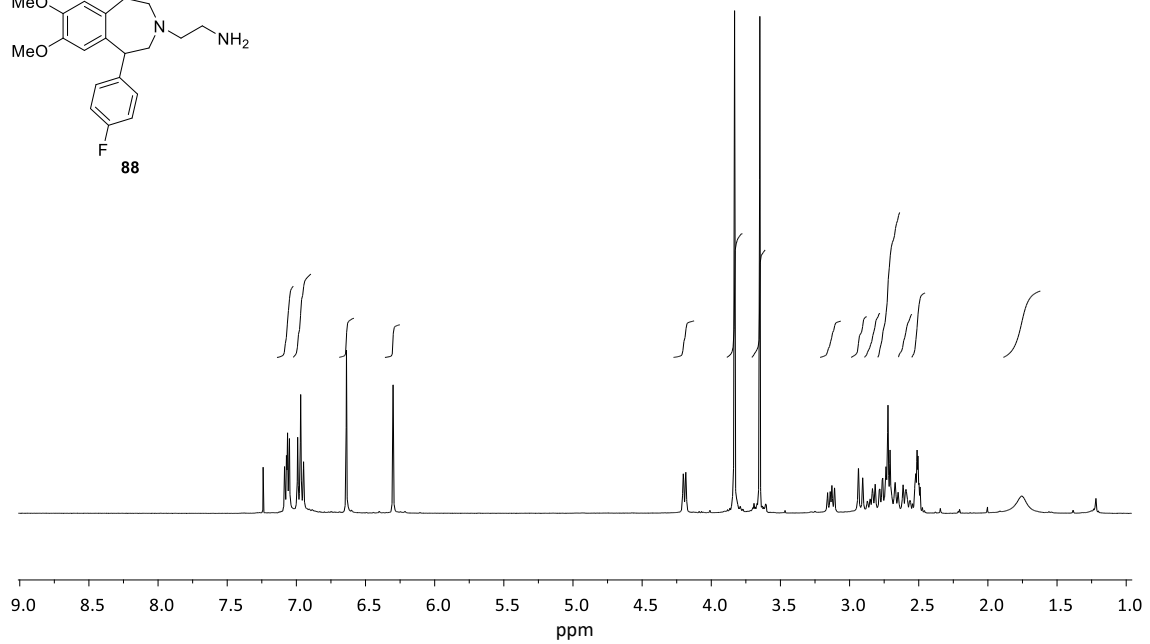
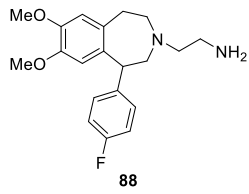


Espectro 89: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 75

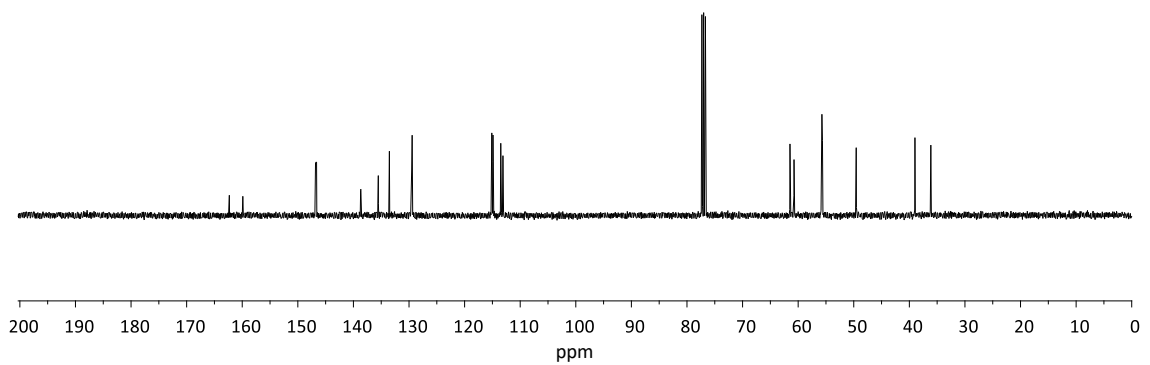


Espectro 90: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 75

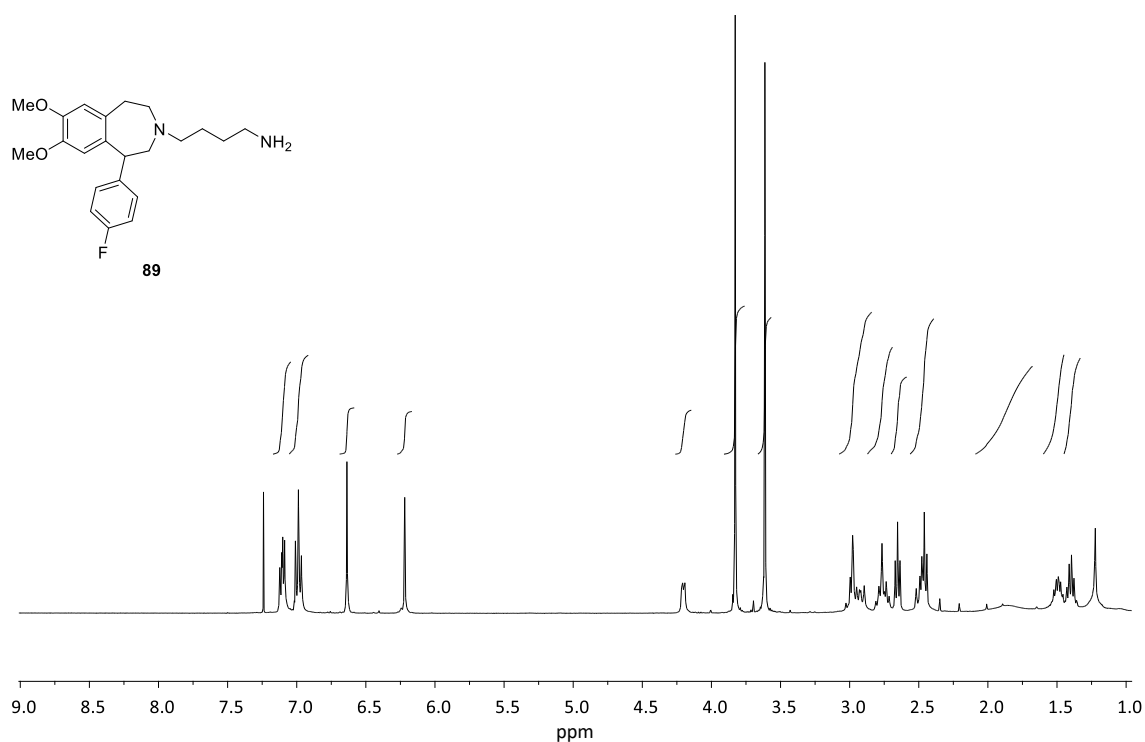
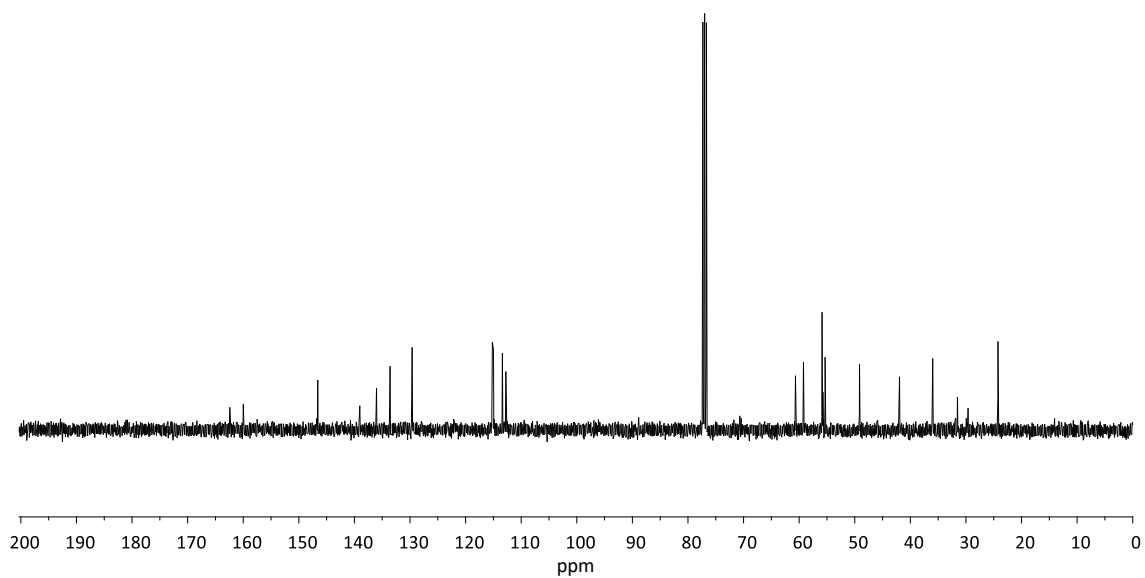
Espectro 91: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 76Espectro 92: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina 76

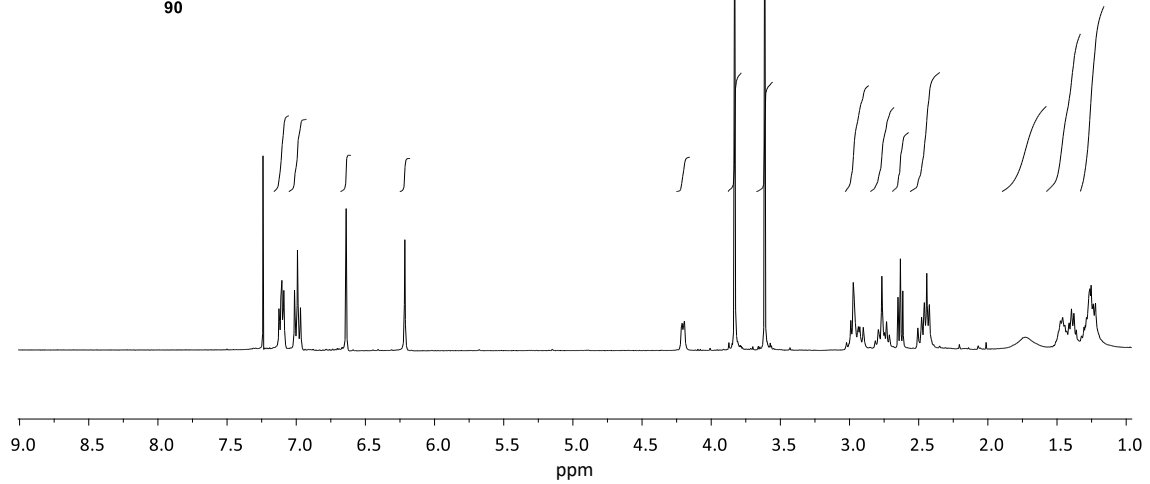
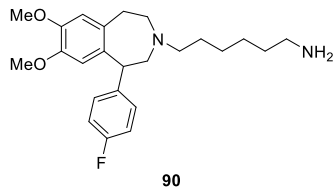


Espectro 93: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **88**

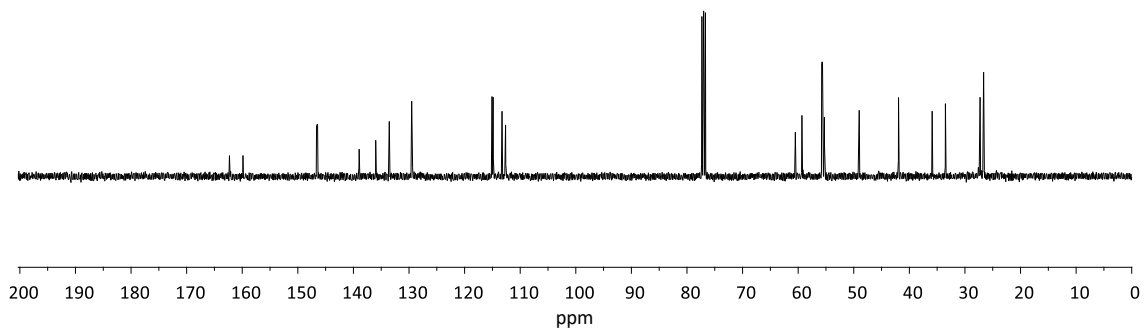


Espectro 94: $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) de la tetrahydrobenzazepina **88**

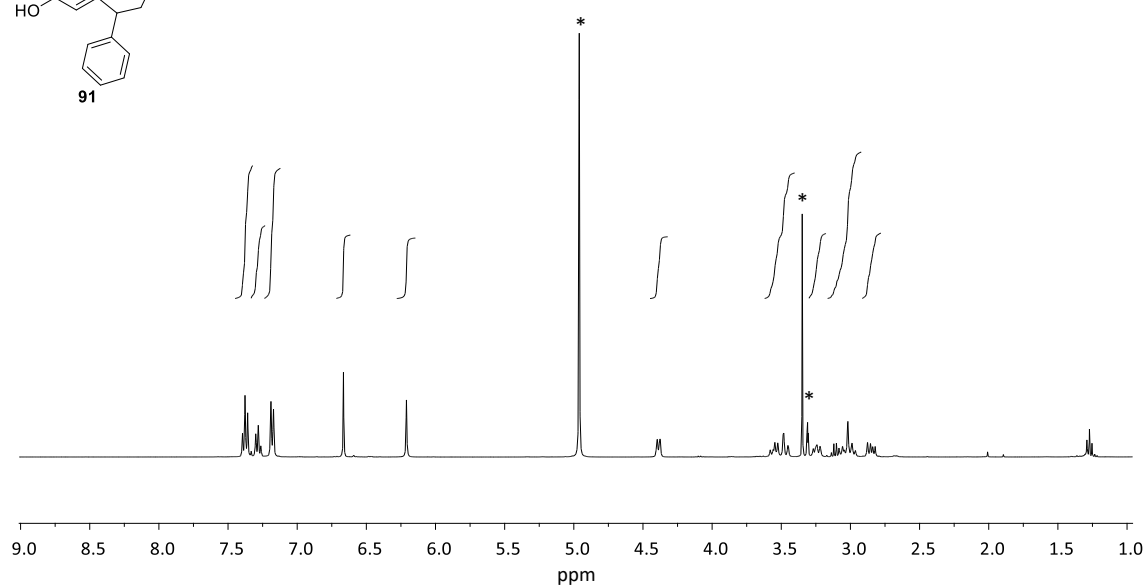
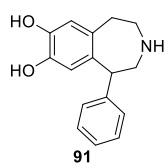
Espectro 95: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 89Espectro 96: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 89



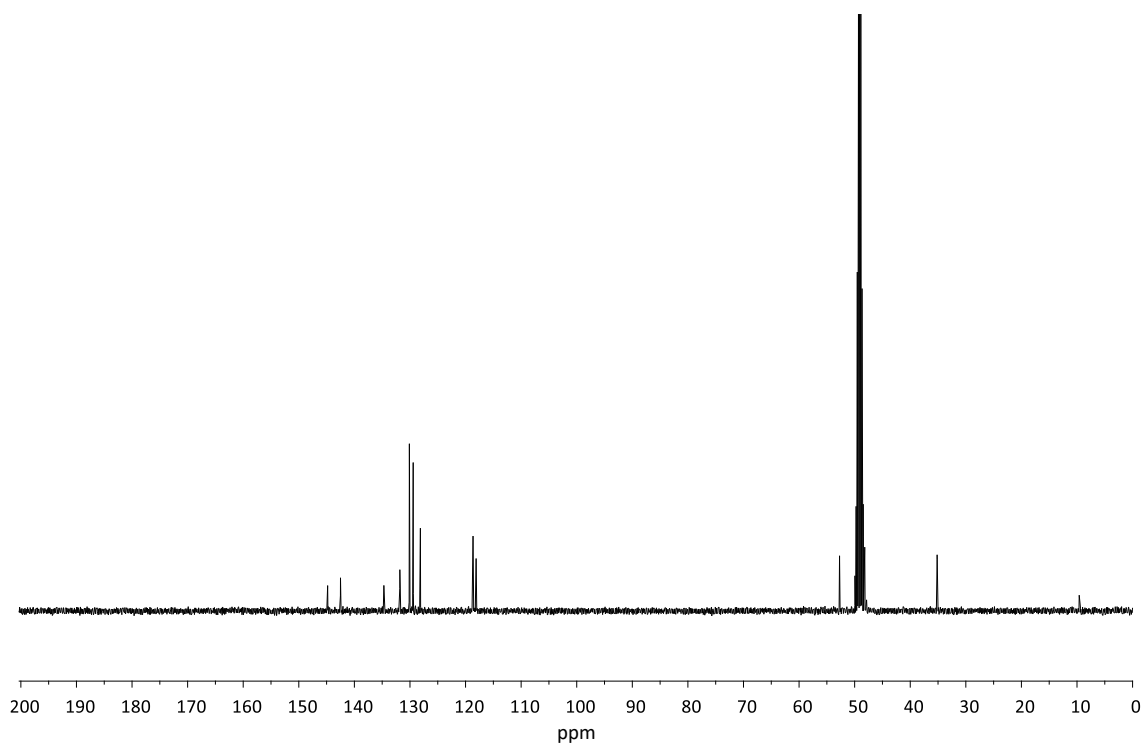
Espectro 97: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 90



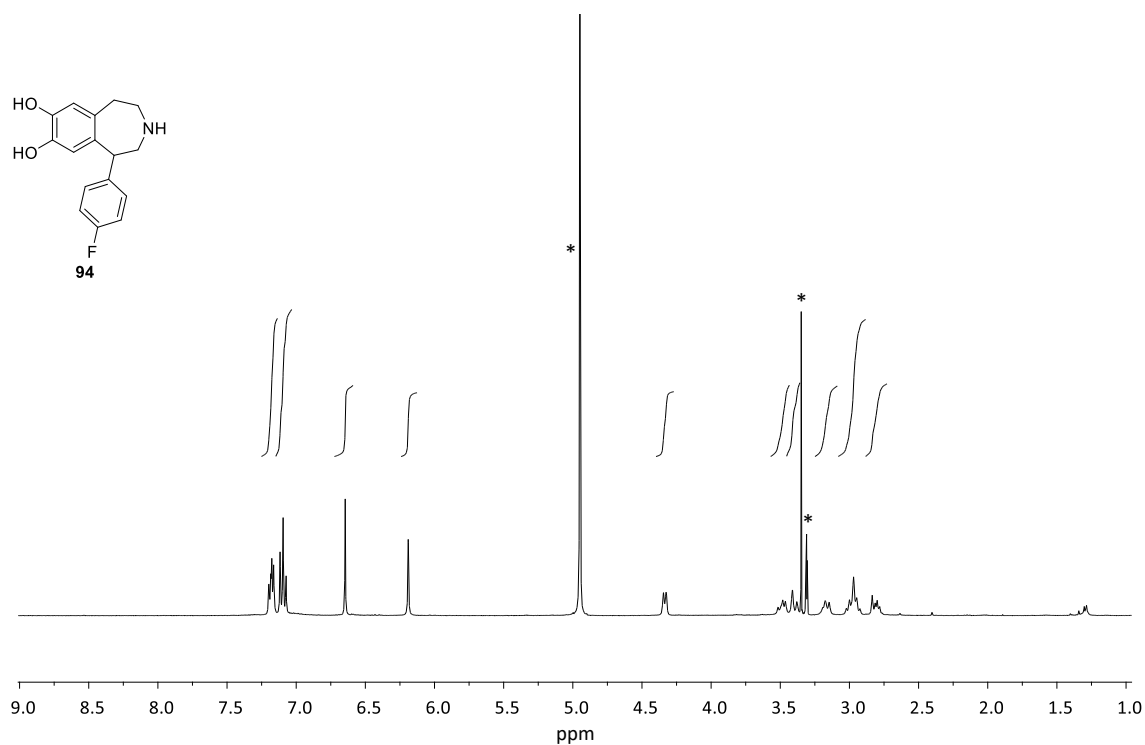
Espectro 98: ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de la tetrahydrobenzazepina 90



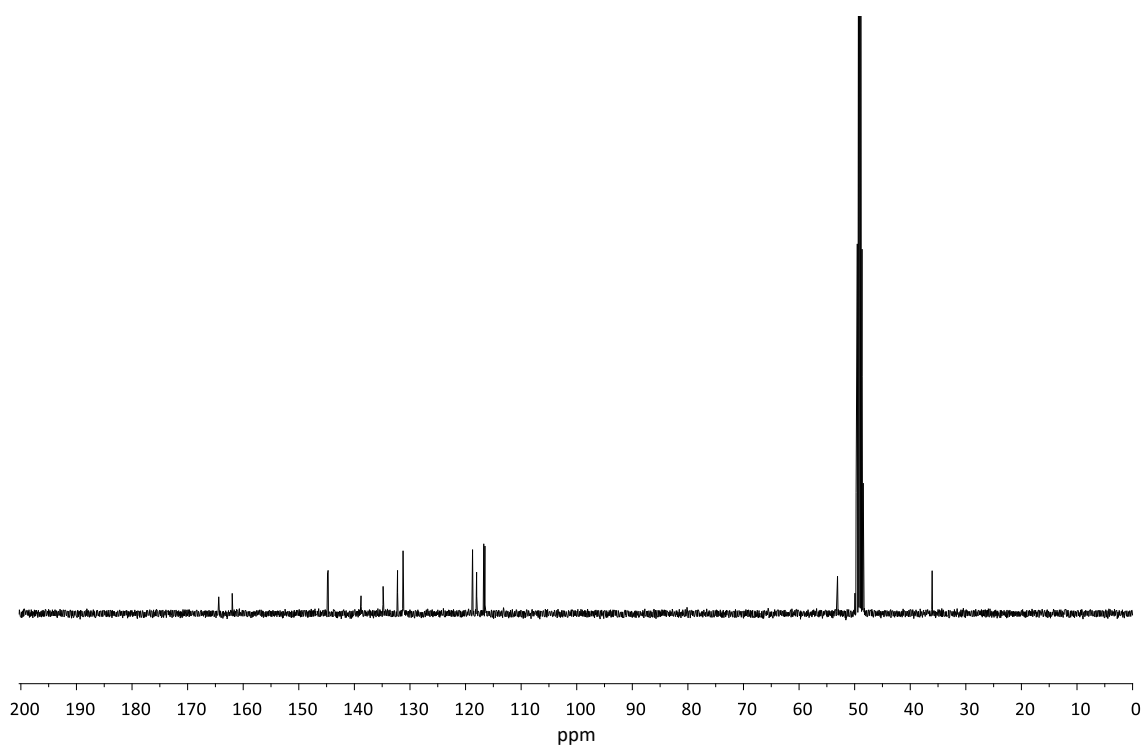
Espectro 99: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina **91**. *Metanol/Agua del metanol.



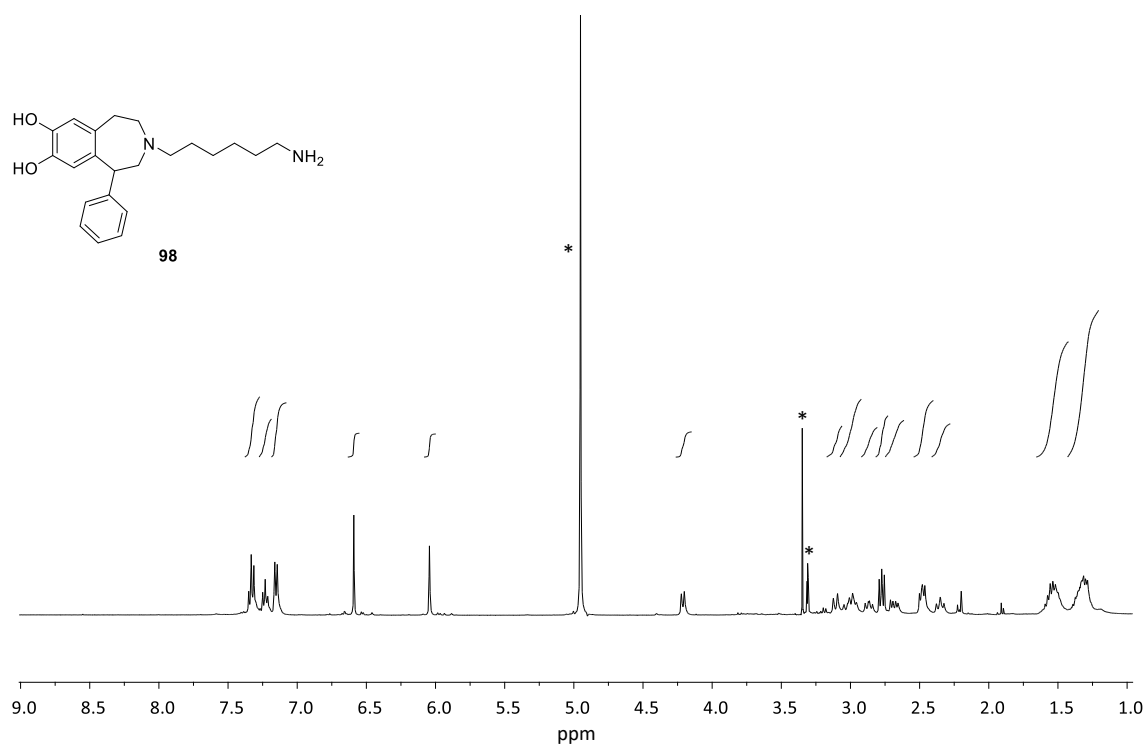
Espectro 100: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina **91**



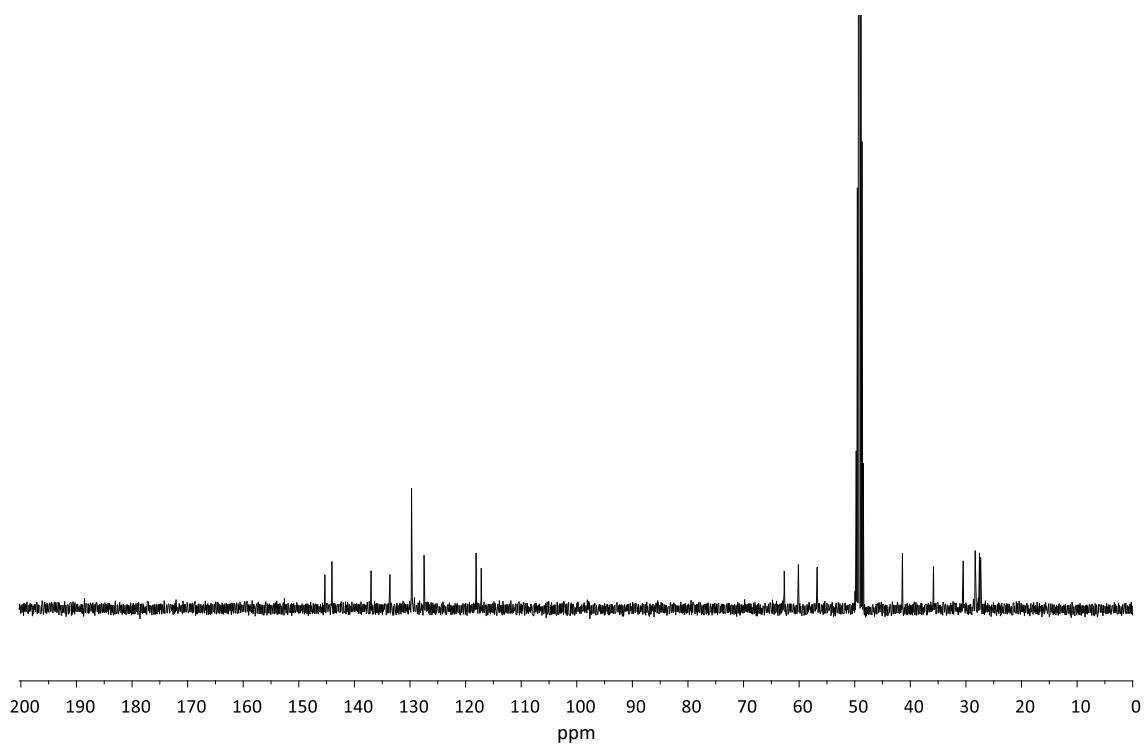
Espectro 101: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina **94**. *Metanol/Agua del metanol.



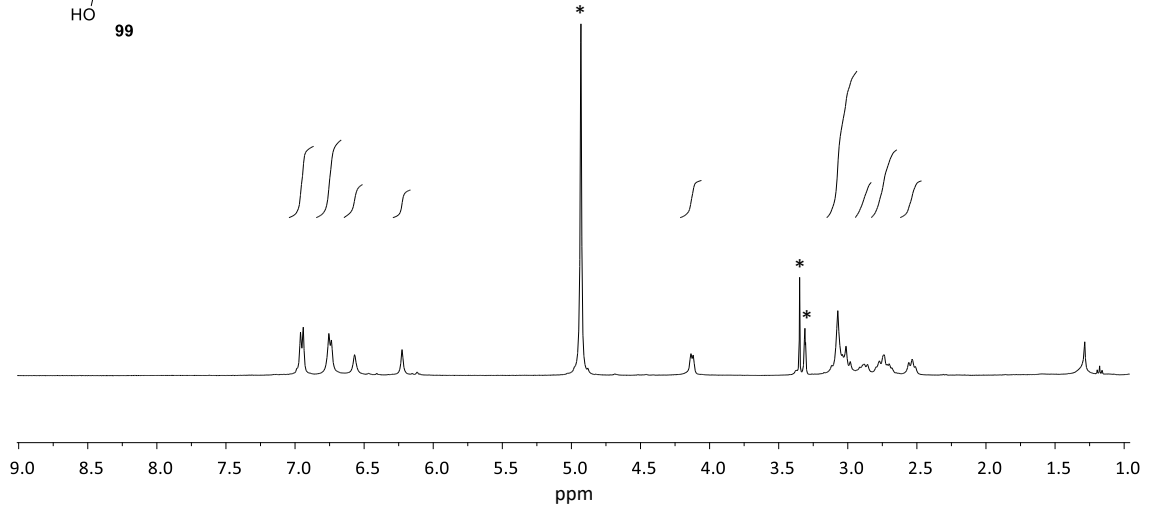
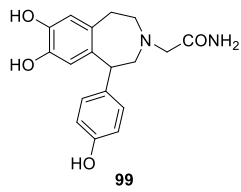
Espectro 102: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la *nor*-tetrahydrobenzazepina **94**



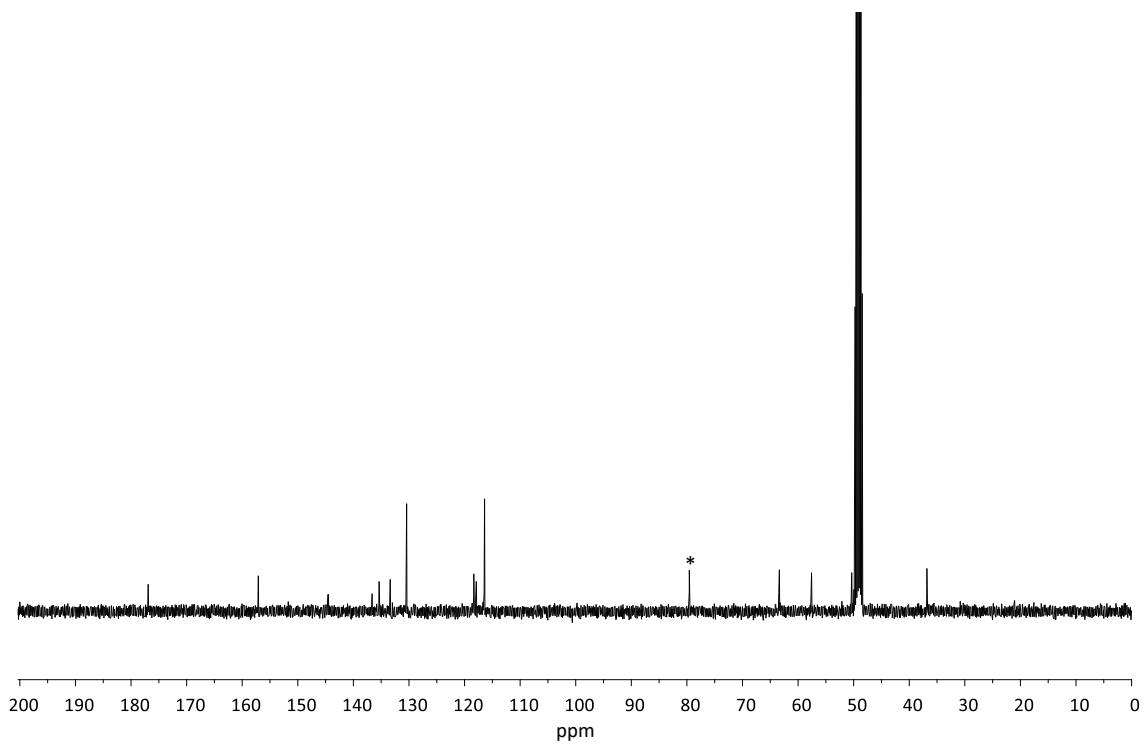
Espectro 103: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **98**. *Metanol/Agua del metanol.



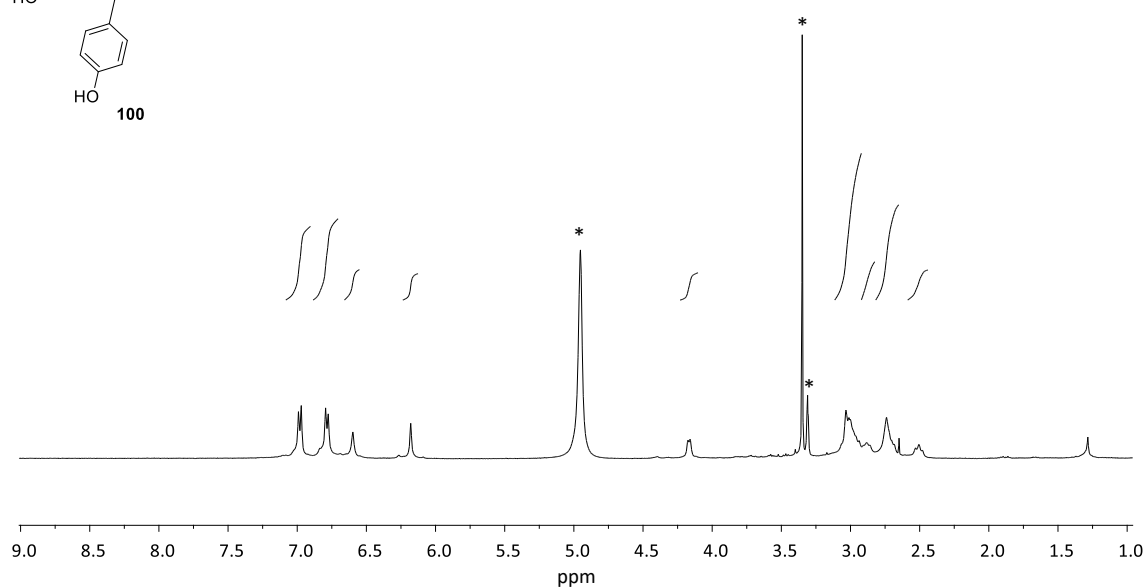
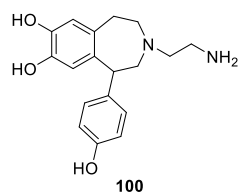
Espectro 104: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **98**



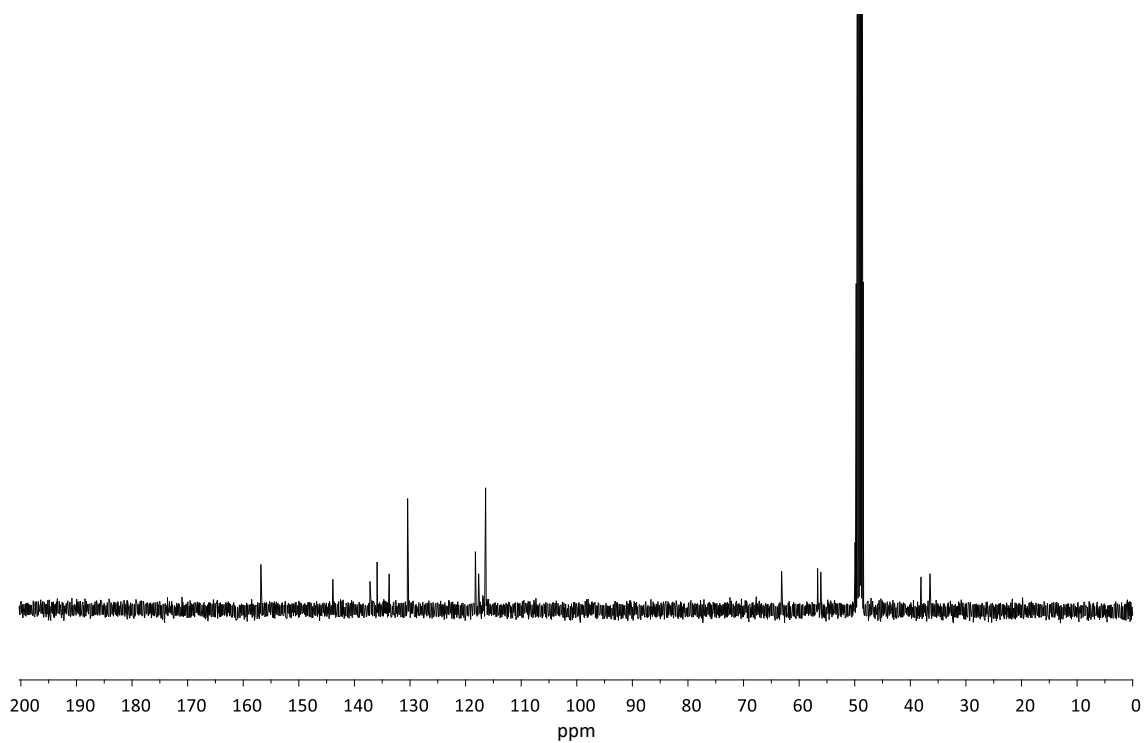
Espectro 105: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina 99. *Metanol/Agua del metanol.



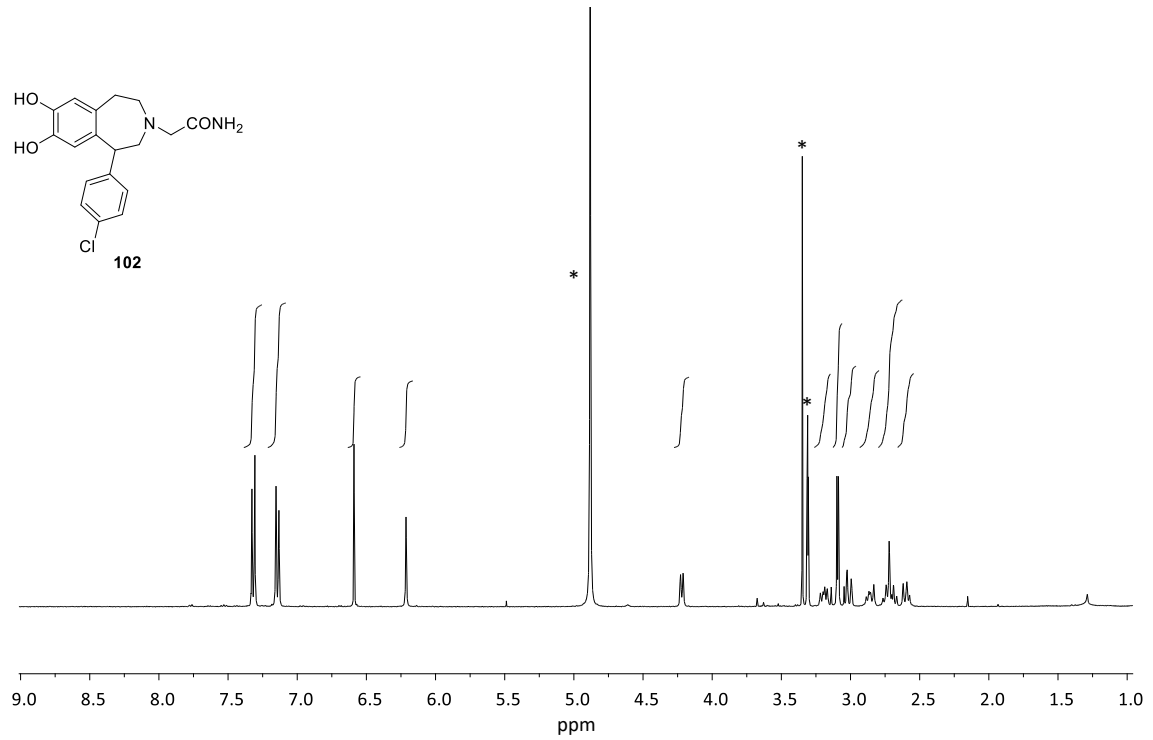
Espectro 106: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina 99. *Disolvente.



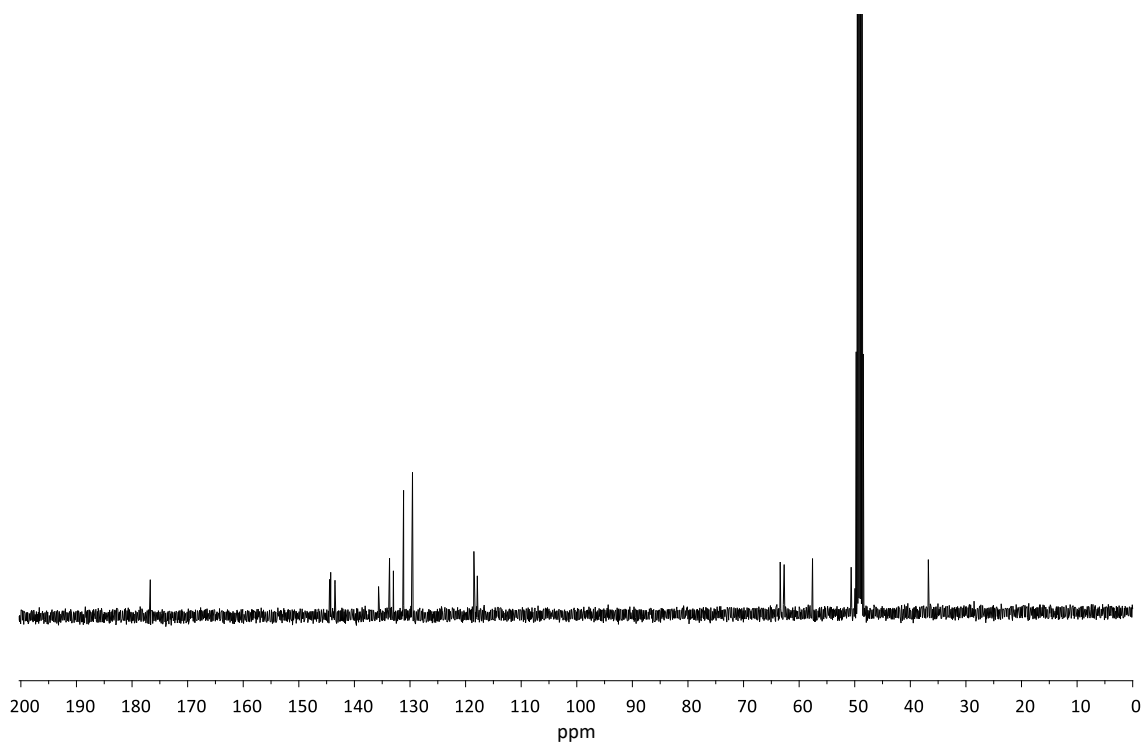
Espectro 107: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **100**. *Metanol/Agua del metanol.



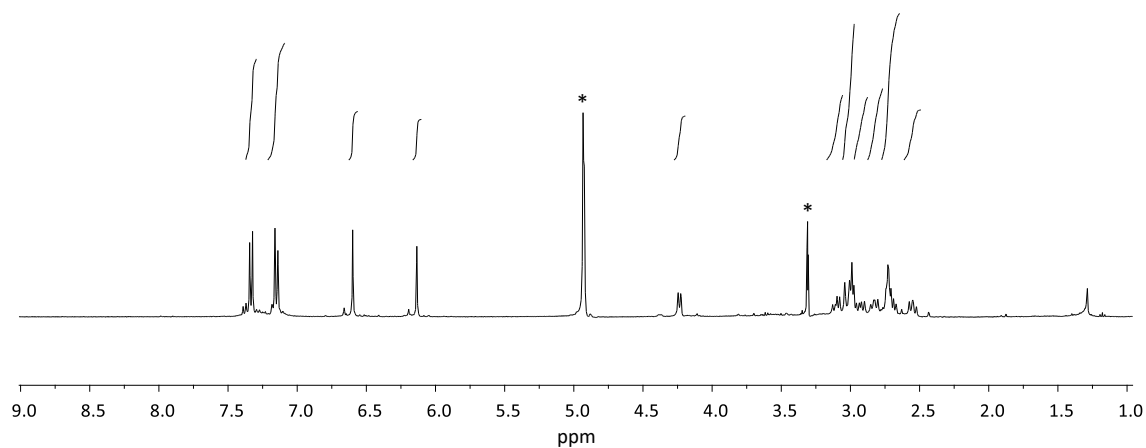
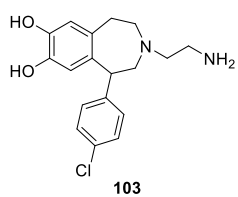
Espectro 108: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **100**



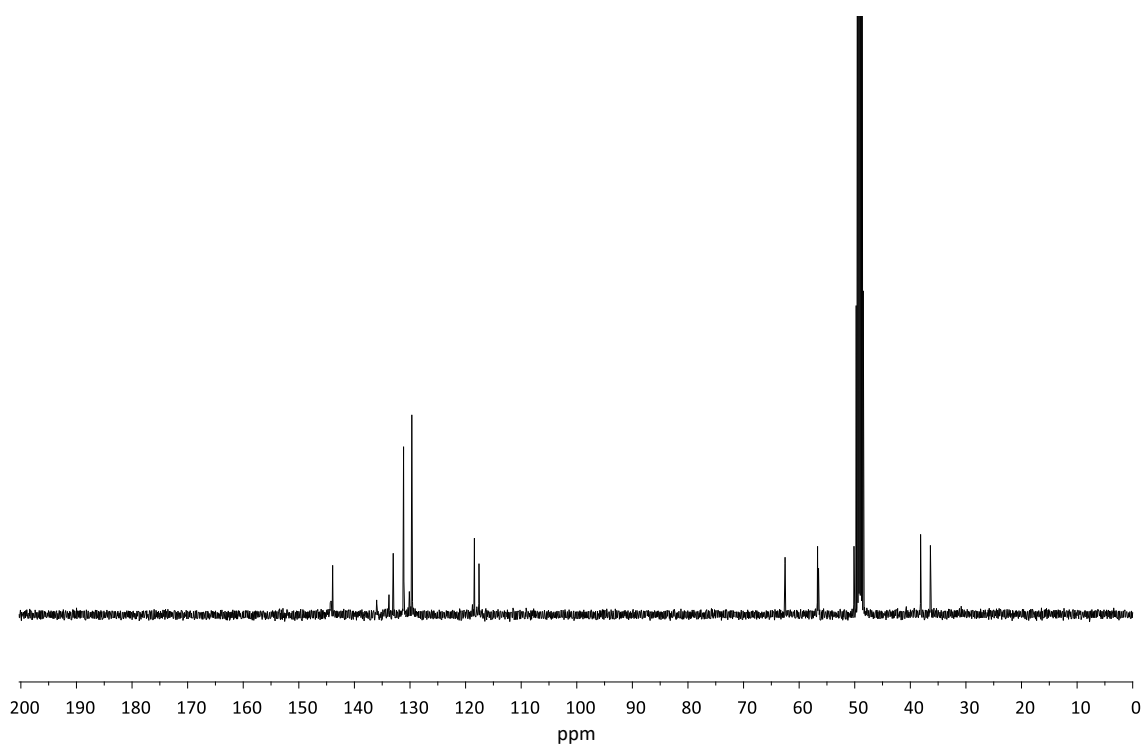
Espectro 109: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **102**. *Metanol/Agua del metanol.



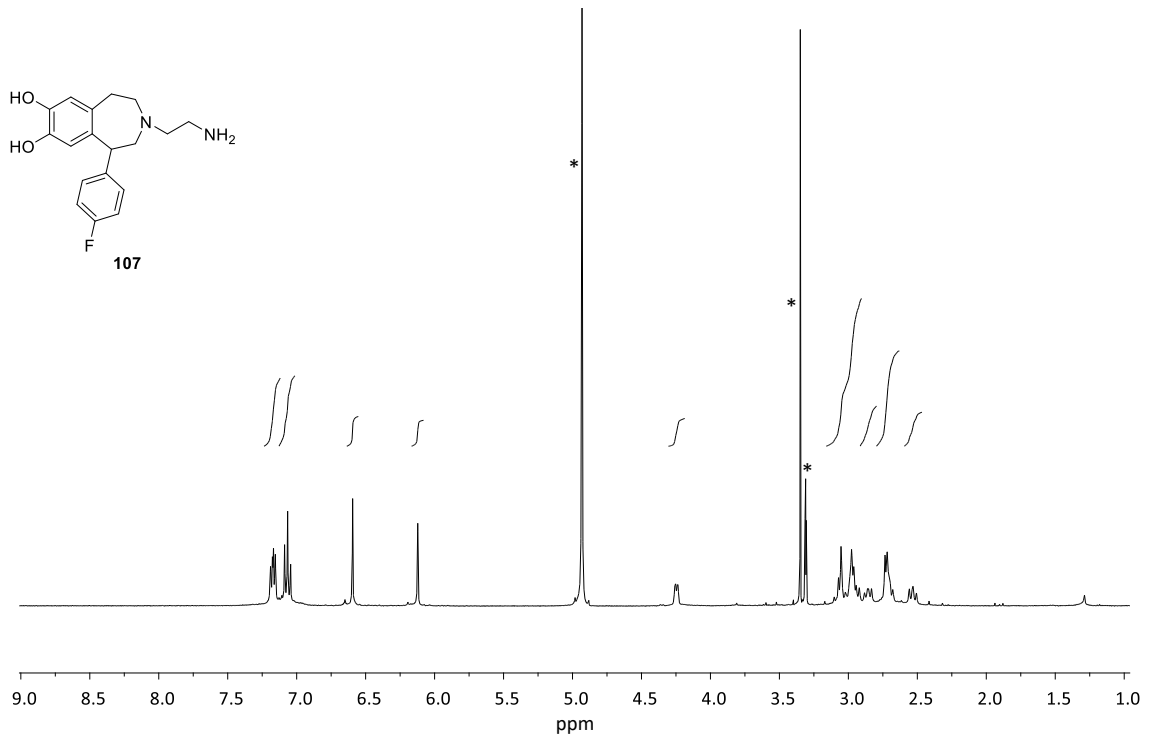
Espectro 110: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **102**



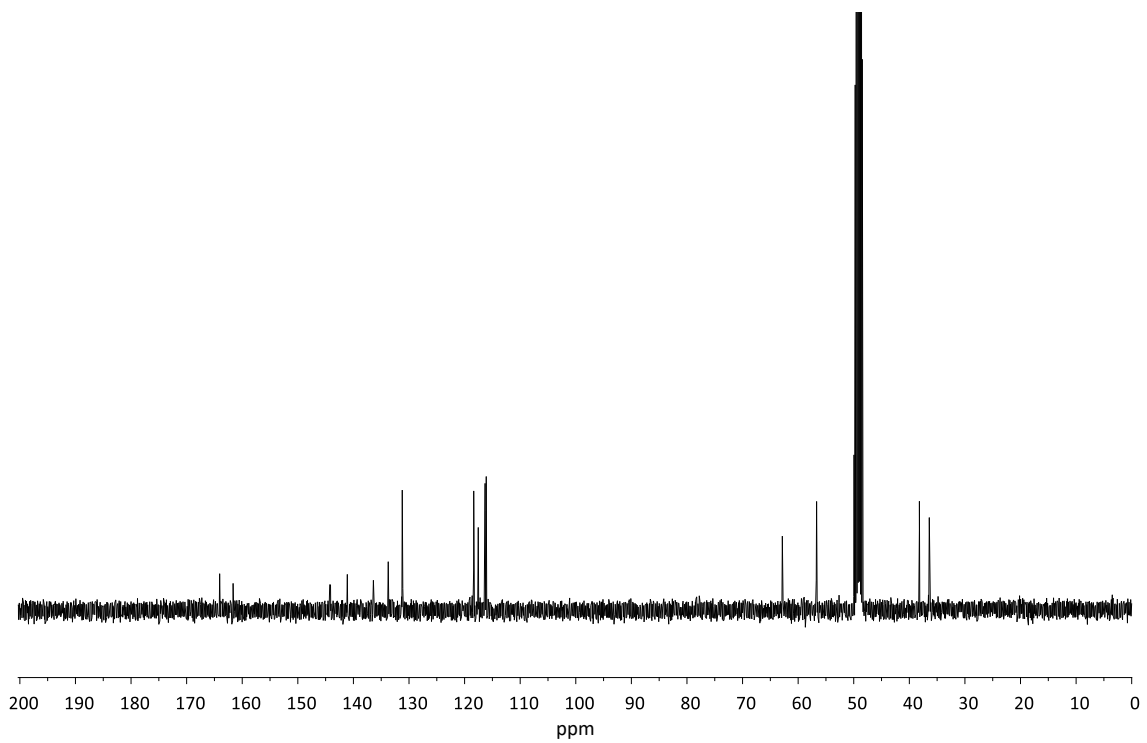
Espectro 111: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **103**. *Metanol/Agua del metanol.



Espectro 112: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina **103**



Espectro 113: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina 107. *Metanol/Agua del metanol.



Espectro 114: ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) de la tetrahydrobenzazepina 107



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANEXO III

Espectros UV-Vis





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Compuesto 30

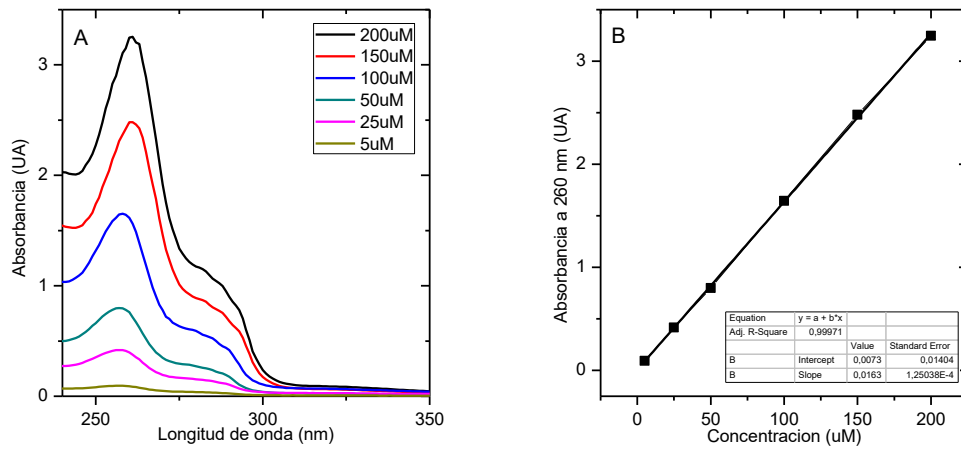


Figura A1. A) Espectro de absorción UV-Vis del compuesto 30. B) Recta de calibrado para el compuesto 30.

Compuesto 31

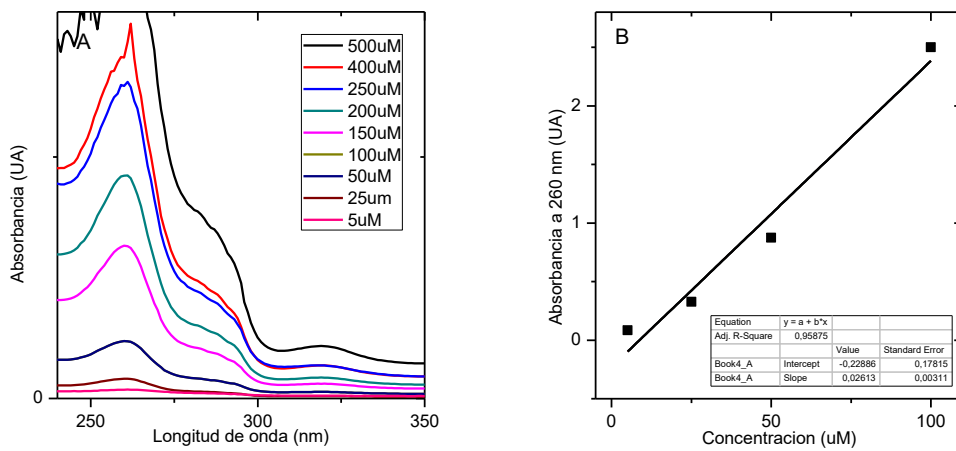


Figura A2. A) Espectro de absorción UV-Vis del compuesto 31. B) Recta de calibrado para el compuesto 31.

Compuesto 34

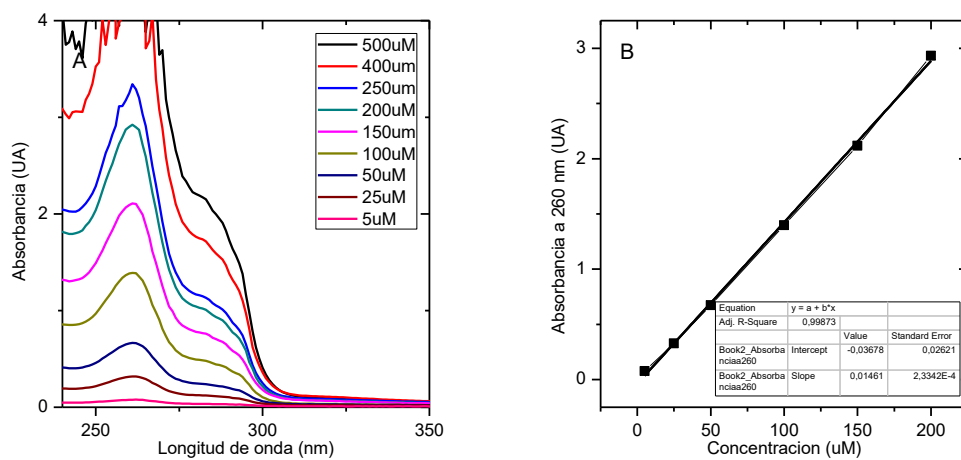


Figura A3. A) Espectro de absorción UV-Vis del compuesto 34. B) Recta de calibrado para el compuesto 34.

Compuesto 35

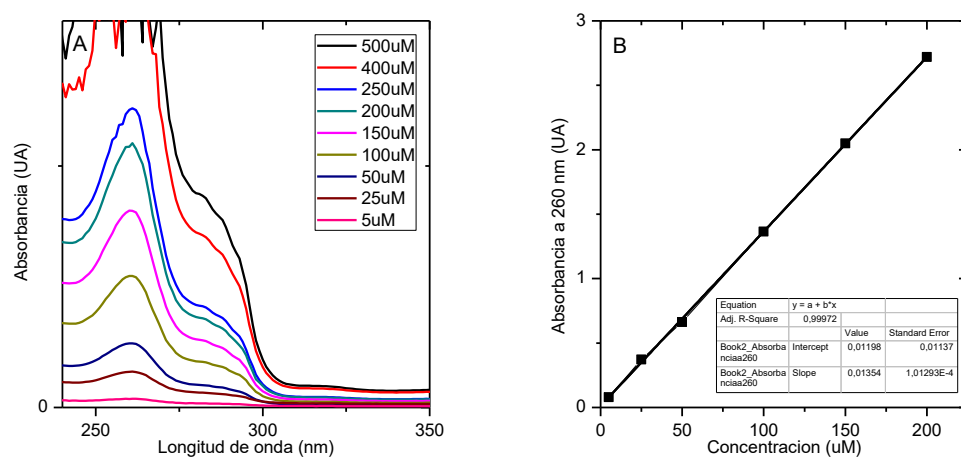


Figura A4. A) Espectro de absorción UV-Vis del compuesto 35. B) Recta de calibrado para el compuesto 35.

Compuesto 103

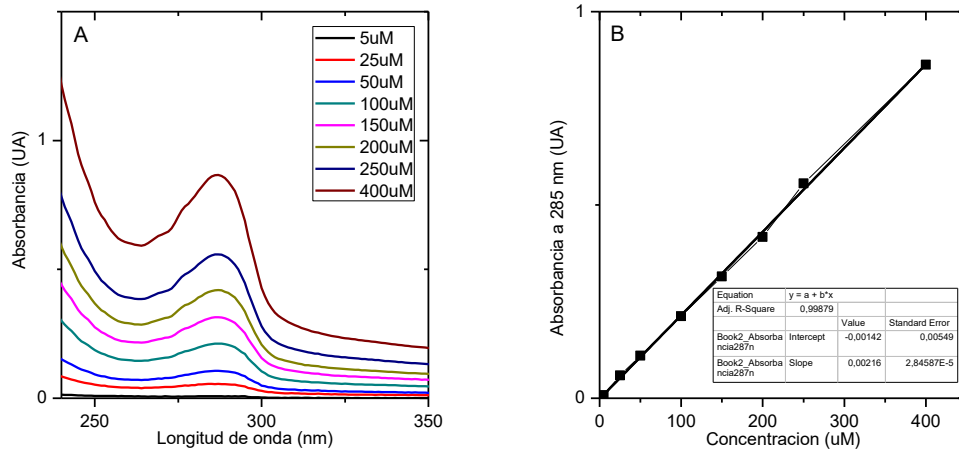


Figura A5. A) Espectro de absorción UV-Vis del compuesto 103. B) Recta de calibrado para el compuesto 103.

Compuesto 105

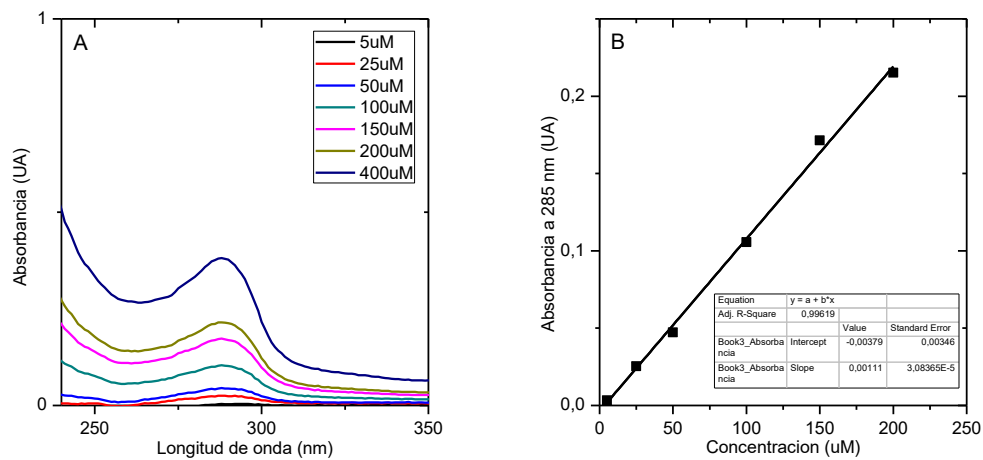


Figura A6. A) Espectro de absorción UV-Vis del compuesto 105. B) Recta de calibrado para el compuesto 105.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA